



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia

**VARIABILITÀ GLICEMICA E
INFEZIONI NEL PAZIENTE
CRITICO: STUDIO
OSSERVAZIONALE
MULTICENTRICO**

Relatore: Chiar.mo
ABELE DONATI

Tesi di Laurea di:
EVA VITALI

A.A. 2019/2020

INDICE

<i>INTRODUZIONE</i>	
<i>1. OMEOSTASI GLUCIDICA.....</i>	<i>4</i>
<i>2. FISIOPATOLOGIA DEL DANNO DA IPERGLICEMIA DA STRESS.....</i>	<i>6</i>
<i>3. IPERGLICEMIA CRONICA.....</i>	<i>9</i>
<i>4. RISVOLTI CLINICI DELL'IPERGLICEMIA NEL PAZIENTE CRITICO: EXCURSUS STORICO</i>	<i>12</i>
4.1. I primi riscontri di iperglicemia da stress	
4.2. Iperglicemia da stress e Diabete Mellito.....	
4.3. Gli studi di Leuven.....	
4.4. Gli studi successivi.....	
<i>5. VARIABILITÀ GLICEMICA.....</i>	<i>19</i>
5.1. Fisiopatologia del danno.....	
5.2. Variabilità glicemica nel paziente in ICU.....	
5.3. Approccio terapeutico	
<i>6. INFEZIONI NEL PAZIENTE CRITICO</i>	<i>25</i>
6.1. Manifestazioni cliniche.....	
6.2. Sepsì e shock settico.....	
<i>7. RELAZIONE TRA VARIABILITÀ GLICEMICA E INFEZIONI.....</i>	<i>29</i>
<i>8. SCOPO DELLO STUDIO.....</i>	<i>32</i>
8.1. Obiettivo primario	
8.2. Obiettivi secondari	
<i>9. MATERIALI E METODI.....</i>	<i>33</i>
9.1. Criteri di inclusione	
9.2. Criteri di esclusione.....	
9.3. Raccolta dei dati	
9.4. Analisi statistica	
<i>10. RISULTATI</i>	<i>39</i>

10.1 Descrizione del campione	
10.2 Differenze tra <i>ICU survivors</i> e <i>non survivors</i>	
10.3. Differenze tra pazienti che hanno e non hanno acquisito infezioni in <i>ICU</i>	
<i>11. DISCUSSIONE</i>	47
<i>12. CONCLUSIONE</i>	51
<i>BIBLIOGRAFIA</i>	52
<i>RINGRAZIAMENTI</i>	59

INTRODUZIONE

L'alterazione del metabolismo glucidico nel paziente critico è un riscontro assai frequente e da tempo noto, tant'è che il primo a parlarne fu *Claude Bernard* nel XIX secolo.

Generalmente l'omeostasi del glucosio ematico è conservata grazie a una complessa integrazione di stimoli ormonali, i quali permettono di mantenere la glicemia su valori fisiologici sia dopo i pasti sia durante i periodi di digiuno¹. Questi meccanismi sono decisamente alterati nel paziente diabetico, in cui la risposta dei tessuti all'insulina non è più ottimale e quindi il glucosio non può essere internalizzato nelle cellule, ma anche nel paziente critico, in cui, a causa dello stato di stress ipermetabolico, vengono prodotti ormoni controregolatori e citochine che modificano la risposta dei tessuti all'insulina, causando iperglicemia².

Inizialmente l'iperglicemia da stress era considerata una risposta adattativa positiva, infatti si riteneva che l'aumento del glucosio ematico fosse necessario per garantire alle cellule il substrato metabolico per la riparazione dei tessuti danneggiati e per rispondere in maniera adeguata alle infezioni.

Questa convinzione è cambiata negli anni, quando diversi studi hanno mostrato il danno prodotto dall'iperglicemia sui tessuti, ragion per cui sono stati introdotti protocolli terapeutici con insulina atti a mantenere la glicemia all'interno di determinati range³. Tuttavia, anche questo approccio è risultato fallimentare: infatti, non solo determinava la comparsa di pericolose crisi ipoglicemiche, ma non era nemmeno in grado di garantire una diminuzione sostanziale della mortalità.

L'attenzione si è allora spostata su un altro parametro, la variabilità glicemica, ovvero il complesso di fluttuazioni della glicemia nell'arco delle ore e dei giorni. Quello che è emerso da vari studi è che la variabilità glicemica, molto di più dell'iperglicemia da stress, è un fattore prognostico negativo nel paziente critico. Infatti una variabilità glicemica elevata è correlata sia ad un aumento della mortalità, ma anche a ricoveri ospedalieri più lunghi^{4,5}.

Dati emergenti dalla letteratura sembrano mostrare una correlazione tra variabilità glicemica ed infezioni, anche se il nesso tra queste due condizioni non è ancora del tutto chiaro. Infatti, è vero che il danno causato da un aumento della variabilità glicemica potrebbe rendere il paziente più suscettibile alle infezioni, ma allo stesso tempo anche lo stress metabolico legato all'infezione potrebbe causare importanti oscillazioni della glicemia⁶.

Oggetto di questa tesi sarà proprio specificare qual è la relazione tra variabilità glicemica e insorgenza di infezioni nosocomiali nel paziente critico, attraverso uno studio prospettico osservazionale multicentrico.

1. OMEOSTASI GLUCIDICA

L'omeostasi glucidica e uno stretto controllo glicemico sono indispensabili per il corretto funzionamento dell'organismo. I valori ematici di glucosio dipendono da una sofisticata rete di ormoni e neuropeptidi rilasciati da fegato, pancreas, cervello, intestino, tessuto adiposo e muscolo. Tra tutti è sicuramente il pancreas a giocare un ruolo chiave con la sua secrezione di insulina e glucagone, gli ormoni principalmente implicati nella regolazione del metabolismo di diversi organi e apparati, in particolare fegato, tessuto adiposo e muscolo scheletrico.

Nel momento in cui si lega al suo recettore l'insulina promuove la traslocazione di *GLUT-4* dalle vescicole intracellulari alla membrana citoplasmatica. Questo recettore permette l'internalizzazione massiva del glucosio, ma rimane in superficie soltanto finché permane lo stimolo ormonale, parliamo infatti di *Insulin Mediated Glucose Uptake (IMGU)*; al contrario i recettori *GLUT-1* e *GLUT-3* si trovano perennemente sulla membrana citoplasmatica delle cellule meno sensibili all'insulina, e fanno parte del *Non Insulin Mediated Glucose Uptake (NIMGU)*. (**Figura 1**)

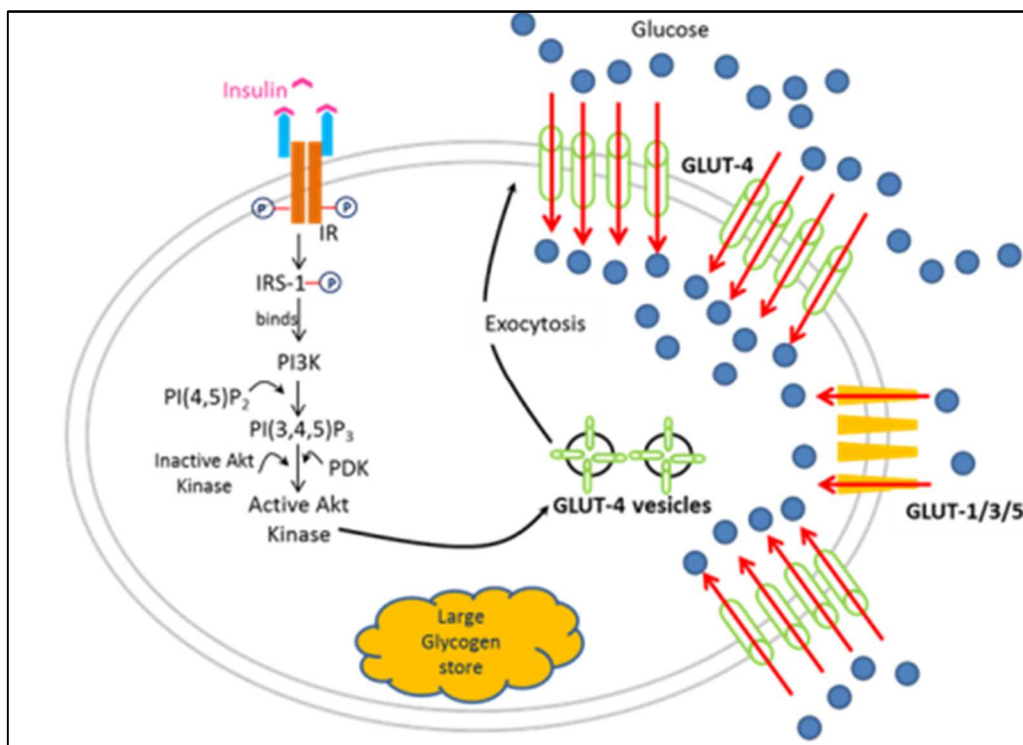


Figura 1: *Insuline Mediated Glucose Uptake (IMGU) e Non Insuline Mediated Glucose Uptake (NIMGU)*

A livello delle cellule muscolari, oltre all'internalizzazione di glucosio, l'insulina promuove anche la captazione degli aminoacidi nonché la sintesi delle proteine e del glicogeno.

L'effetto sull'adipocita è di promuovere l'entrata e la sintesi di acidi grassi che vengono successivamente depositati sotto forma di trigliceridi. Nelle cellule epatiche l'azione dell'insulina si esercita sulle tappe biosintetiche: aumento della sintesi del glicogeno, delle proteine e degli acidi grassi.

Il principale stimolo al rilascio di insulina è l'aumento della concentrazione ematica di glucosio, ma anche gli aminoacidi, e in maniera minore i grassi, ne inducono la secrezione. Gli ormoni che promuovono, direttamente o indirettamente, la produzione di insulina, sono molti, da quelli liberati dal tratto gastrointestinale in seguito all'assunzione di cibo, a quelli dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene. Il sistema nervoso parasimpatico, com'è facilmente intuibile, promuove il rilascio di insulina, mentre l'azione dell'ortosimpatico è quella di ridurre la sua secrezione. Degna di nota è anche l'azione del tessuto adiposo, che, con la produzione di adiponectina e leptina, aumenta la risposta dei tessuti all'insulina, mentre il *Tumor Necrosis Factor (TNF α)* e l'*interleuchina 6 (IL-6)* inducono insulino resistenza.

Gli effetti del glucagone sono opposti rispetto a quelli dell'insulina. Infatti il glucagone è un ormone iperglicemizzante, la cui produzione è promossa dal digiuno e dall'esercizio fisico intenso. Esso stimola la glicogenolisi e la gluconeogenesi a livello epatico, nonché la lipolisi del tessuto adiposo, che a sua volta immette in circolo acidi grassi e corpi chetonici captati successivamente dagli epatociti¹.

2. FISIOPATOLOGIA DEL DANNO DA IPERGLICEMIA DA STRESS

Per iperglicemia da stress si intende un aumento transitorio della glicemia durante una patologia acuta. Tale iperglicemia scompare di solito nel momento in cui si risolve la malattia. Solo una piccola parte dei pazienti, infatti, svilupperà diabete mellito, questo potrebbe anche essere dovuto al fatto che il paziente aveva un diabete subclinico che è stato slatentizzato dalla patologia acuta.

Il paziente critico va incontro a quello che viene definito stato di stress ipermetabolico, in cui si vengono a creare una serie di cambiamenti che possono essere visti come un meccanismo, attraverso il quale, viene soddisfatta l'aumentata richiesta energetica dei tessuti danneggiati e del Sistema Immunitario⁷. In particolare i macrofagi, che hanno un ruolo centrale nella risposta dell'organismo alle infezioni, alla sepsi e al danno, presentano come principale substrato metabolico il glucosio, non solo, esso è anche necessario per la produzione di intermedi metabolici e per la generazione di *NADPH* e quindi di *ROS*, *NO* e superossido.

L'iperglicemia da stress è una condizione molto comune nei pazienti nelle *Unità di Terapia Intensiva (Intensive Care Unit - ICU)*, il motivo risiede nell'attivazione del Sistema nervoso centrale (SNC) ed in particolare dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene nonché del sistema ortosimpatico in risposta allo stress. Il conseguente eccessivo rilascio di ormoni quali: glucagone, *ormone della crescita (GH)*, catecolamine, cortisolo, ma anche alti livelli di citochine, in particolare il *Tumor Necrosis Factor (TNFα)*, l'*Interleuchina 1 (IL-1)* e l'*Interleuchina 6 (IL-6)*, provocano un importante aumento del glucosio ematico tipico di questi pazienti. Da ciò deduciamo che la gravità delle condizioni del paziente è correlata con la probabilità che egli abbia iperglicemia^{2,8}.

L'ambiente metabolico sopra descritto altera la risposta all'insulina nei tre tessuti in cui essa svolge le principali azioni: fegato, muscolo scheletrico, tessuto adiposo, causando iperglicemia. (**Figura 2**)

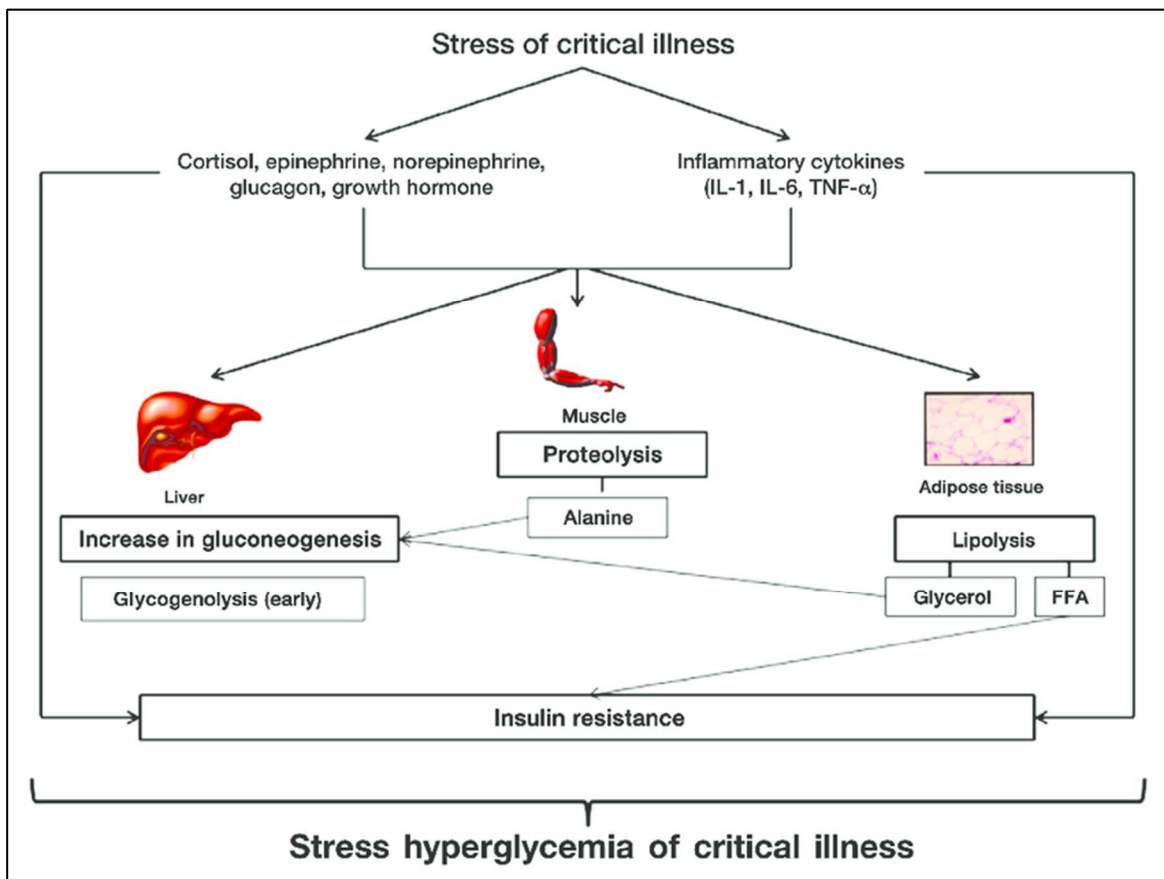


Figura 2: Fisiopatologia dell'iperglicemia da stress nel paziente critico

Il fegato sembra essere il protagonista indiscusso nella genesi dell'iperglicemia da stress. A livello epatico i processi di glicogenolisi e gluconeogenesi non solo si mantengono attivi, ma hanno addirittura un'efficienza aumentata. La glicogenolisi è infatti stimolata dalle catecolamine prodotte durante la prima fase della risposta allo stress (*ebb phase*). Il principale stimolo alla gluconeogenesi, invece, sembrerebbe derivare dal glucagone, secreto principalmente nella seconda fase di risposta allo stress (*flow phase*). In questo quadro un ruolo importante viene svolto anche da citochine quali *TNFα*, *IL-1*, *IL-6* che agiscono sia direttamente andando ad inibire il rilascio di insulina, sia indirettamente stimolando ormoni controregolatori quali l'adrenalina, il cortisolo e il *GH*⁸. Il processo di produzione di glucosio si mantiene così efficiente grazie anche alla maggior concentrazione ematica di substrati quali l'alanina, la cui produzione da parte del muscolo è aumentata a causa della proteolisi; l'acido lattico, originatosi dall'aumento della glicolisi nel polmone, nell'apparato gastrointestinale, nei macrofagi e nei neutrofili; ed il glicerolo, prodotto in seguito allo stimolo della noradrenalina sulla lipolisi^{2,8}.

Nel paziente critico si ha anche una modificazione del signalling a valle del recettore insulinico della cellula muscolare, che si traduce in una ridotta espressione di GLUT4 e di conseguenza una riduzione dell'IMGU. I principali ormoni implicati nell'insulino resistenza periferica sono: i glucocorticoidi, che inibiscono il trasporto di *GLUT-4* sulla membrana, e il *GH* che, quando presente in eccesso, riduce non solo l'espressione dei recettori per l'insulina ma anche gli effetti di un'eventuale sua stimolazione. Tuttavia, a livello periferico, questi fenomeni sono controbilanciati dal *NIMGU*. Nelle cellule muscolari, ma anche nelle cellule del sistema immunitario, si ha un'aumentata espressione e attività di *GLUT-1*, probabilmente legata all'azione delle citochine infiammatorie e degli ormoni controregolatori, con conseguente incrementata captazione di glucosio, che viene in seguito indirizzato verso il processo di ossidazione glicolitica^{8,9}. Un altro meccanismo cruciale, forse il più importante, alla base dell'insulino resistenza periferica è l'inibizione della glicogenosintesi⁷. Le cause sono molteplici, sicuramente gioca un ruolo importante l'azione del glucagone, ma anche l'adrenalina che agisce indirettamente aumentando gli acidi grassi (*Free Fatty Acids – FFAs*) che, attraverso un feedback negativo, inibiscono la glicogenosintesi, infine le citochine quali $TNF\alpha$ e endotossina sono cruciali andando ad inibire *MAPK* che regola l'attività della glicogeno sintasi⁸.

Nonostante in passato si pensasse che alterazioni a livello del tessuto adiposo fossero importanti solo nella patogenesi del Diabete Mellito inveterato, in realtà, *Langouche et al.*¹⁰, hanno evidenziato come nel paziente critico ci sia un aumento del *NIMGU* e quindi del contenuto di glucosio nell'adipocita, che verrà convertito in acidi grassi. L'IMGU, invece, risulta essere alterato a causa dell'azione delle catecolamine diretta sul signalling a valle del recettore insulinico. Inoltre, soprattutto nel paziente settico, si osserva un incremento dei livelli in circolo di glicerolo e *FFA* dovuti allo stimolo della lipolisi ad opera degli ormoni.

È importante sottolineare che i meccanismi alla base dell'iperglicemia da stress non sono esattamente gli stessi in tutti i pazienti critici, da uno studio di *Shangraw et al.*¹¹ è emerso che nei pazienti settici, rispetto a quelli ustionati, vi è una minore produzione endogena di glucosio, nonostante questo, i livelli di glicemia plasmatica sono gli stessi nei due gruppi. Questo ci indica che la captazione del glucosio esogeno a livello periferico è ridotta rispetto ai pazienti ustionati, mentre, nei pazienti con trauma, il principale meccanismo alla base dell'iperglicemia da stress sembra essere l'aumentata produzione epatica di glucosio.

3. IPERGLICEMIA CRONICA

Trattare le complicanze a lungo termine dell'iperglicemia cronica, ovvero del diabete mellito (DM), non è sicuramente l'obiettivo di questa tesi; tuttavia è opportuno accennare al danno indotto nell'organismo da elevati livelli di glicemia nel lungo termine, ciò per porre l'accento sulle differenze rispetto all'iperglicemia da stress nel paziente critico, ma anche per sottolineare le analogie per quanto riguarda alcune complicanze.

La morbilità legata al diabete è dovuta, in primo luogo, al danno provocato dall'iperglicemia cronica sui vasi di grande e medio calibro, parleremo allora di macroangiopatia (che si manifesta con eventi cardiovascolari), e su quelli di piccole dimensioni, definita microangiopatia (in particolare nefropatia, retinopatia e neuropatia).

La cosa apparentemente strana quando si parla della patogenesi del diabete è che il danno colpisce maggiormente le cellule che non presentano il trasportatore *GLUT-4*, cioè quelle che inglobano glucosio tramite il trasportatore *GLUT-1*. Tutto questo può essere spiegato dal fatto che il deficit assoluto o relativo di insulina, ostacolando l'internalizzazione del glucosio, protegge questi tessuti dagli effetti dell'iperglicemia, mentre l'espressione di *GLUT-1* aumenta in presenza di elevati livelli di glucosio plasmatici, di conseguenza, cellule che esprimono questo recettore, quali i neuroni, le cellule di Schwann, le cellule endoteliali dei capillari retinici e le cellule mesangiali glomerulari, sono più sensibili all'insulto.

I meccanismi maggiormente implicati nella genesi del danno^{12,13} sono quattro:

- Formazione di *prodotti finali della glicosilazione avanzata (AGE)*, come risultato della reazione non enzimatica tra i precursori dicarbonilici glucosio-derivati e i gruppi aminici delle proteine. Gli *AGE* si legano poi a un *recettore specifico (RAGE)* presente sulle cellule infiammatorie, sull'endotelio e sulla muscolatura liscia vascolare con le seguenti conseguenze: rilascio di citochine e *fattore di crescita endoteliale vascolare (VEGF)*, generazione di *specie reattive dell'ossigeno (ROS)*, aumento dell'attività procoagulante e aumento della proliferazione delle cellule della muscolatura liscia vascolare.
- Attivazione della *protein-chinasi C (PKC)*, ad opera del *diacilglicerolo (DAG)*, la cui sintesi è stimolata dall'iperglicemia. Gli effetti della *PKC* sono molto simili a quelli precedentemente descritti: produzione di *VEGF*, attività procoagulante.

- Stress ossidativo e attivazione della via dei polioli. L'eccesso di glucosio intracellulare fa sì che esso venga metabolizzato a sorbitolo (un poliolo) e poi a fruttosio. Questa reazione necessita di *NADPH*, il quale è essenziale anche nella rigenerazione di *glutazione ridotto (GSH)*, in quanto è un cofattore dell'enzima glutazione reduttasi. Nel lungo termine il deficit di *GSH*, uno dei maggiori antiossidanti cellulari, aumenta la suscettibilità ai *ROS*.
- Via delle esosamine e produzione di *fruttosio-6-fostato*. L'accumulo di questo substrato aumenta la glicosilazione delle proteine e quindi la produzione dei proteoglicani con ripercussioni patologiche nell'espressione genica. (*Figura 3*)

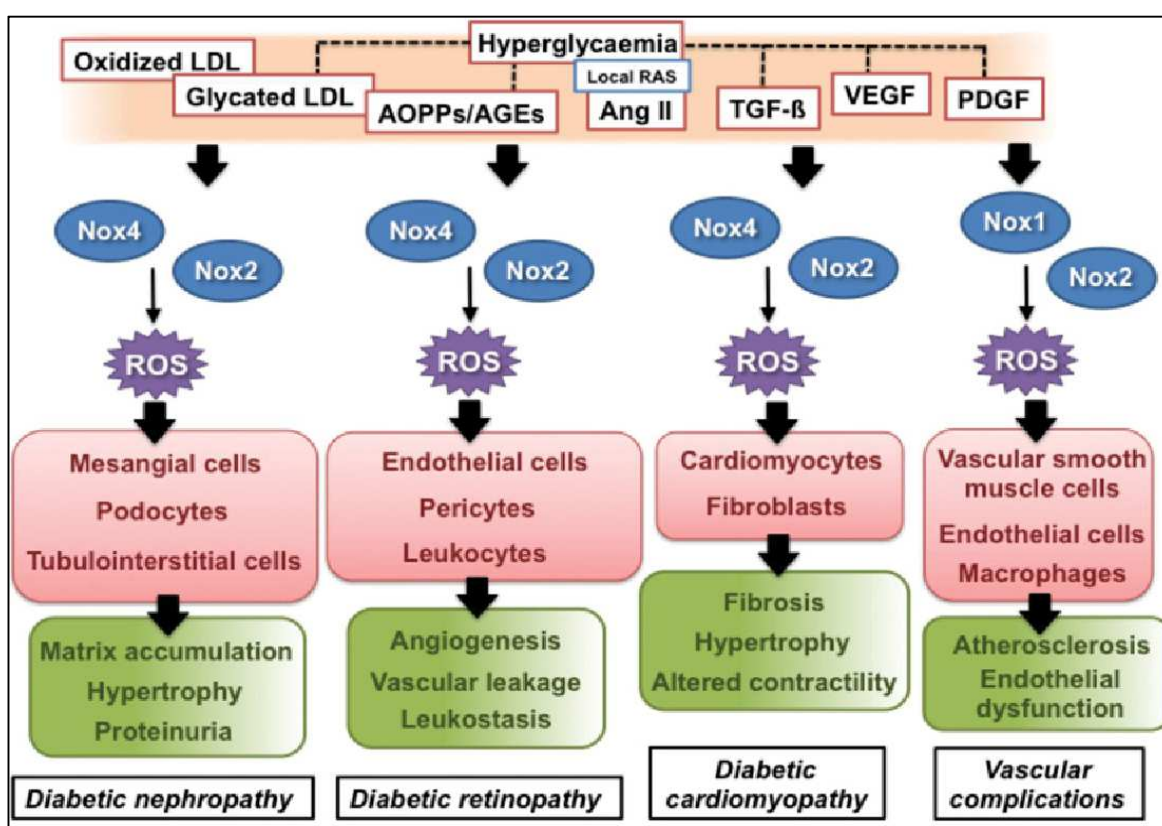


Figura 3: Fisiopatologia delle complicanze dell'iperglicemia cronica

I diabetici di lunga data sono gravati anche da un'aumentata suscettibilità alle infezioni, in particolare le infezioni urinarie (batteriura e pielonefriti), del tratto respiratorio (Community-Acquired Pneumonia e Tubercolosi), gastrointestinali, periodontali, della cute e dei tessuti molli (tra le quali merita attenzione il piede diabetico)¹⁴; le quali hanno quasi sempre un decorso più complicato¹⁵.

La patogenesi risiede principalmente nelle alterazioni dell'immunità innata, infatti l'iperglicemia cronica provoca: riduzione dei processi di vasodilatazione locale e permeabilità vascolare in risposta all'*ossido nitrico (NO)* e alla bradichinina; deficit delle proteine di adesione su monociti, neutrofilo ed endotelio; alterazione dei recettori del complemento e delle immunoglobuline; aumento delle citochine proinfiammatorie e delle chemochine; alterazioni delle funzioni di chemiotassi, aderenza, fagocitosi e attività battericida intracellulare (a causa dell'inibizione nella creazione dei *ROS*) dei polimorfonucleati¹⁶. Anche se non tutti concordano, alcuni studi evidenziano che persino l'attività dei linfociti T possa essere alterata nei pazienti diabetici¹⁷. Per di più alcuni microrganismi (*Candida* in particolare) risultano più virulenti in ambienti con elevate quantità di glucosio.

4. RISVOLTI CLINICI DELL'IPERGLICEMIA NEL PAZIENTE CRITICO: EXCURSUS STORICO

4.1. I primi riscontri di iperglicemia da stress

Il primo a parlare di iperglicemia nel paziente critico fu *Claude Bernard*, egli si rese conto che gli organismi si modificano non solo in risposta all'ambiente esterno, ma anche per mantenere stabile l'ambiente interno; e scoprì che il fegato è capace di produrre glucosio anche se il soggetto è a digiuno.

Successivamente fu molto importante il contributo di *Walter Cannon*, il quale, oltre a introdurre il concetto di omeostasi, osservò che gli eventi stressanti erano associati ad aumento del tono simpatico ed a un aumento di cinque volte della glicemia plasmatica.

Uno dei maggiori studiosi della risposta allo stress nel XX secolo fu *Hans Seyle*, egli notò che i pazienti critici, indipendentemente dalla patologia, presentavano un insieme di segni e sintomi comuni, verosimilmente prodotti dall'eccessiva attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene.

Fu *Franklin McLean* che evidenziò la presenza di iperglicemia transitoria e glicosuria in alcuni pazienti non affetti da diabete. Questa scoperta diede il via, negli anni a seguire, allo studio dell'iperglicemia da stress. Venne confermata la presenza di iperglicemia in moltissime patologie acute, ma essa scompariva, nella maggioranza dei casi, insieme al miglioramento delle condizioni cliniche dei pazienti¹⁸.

Nel 1952 *Ellenburg et al.*¹⁹ in uno studio sottolinearono come l'iperglicemia da stress sia in realtà associata ad un pessimo outcome nel paziente critico, soprattutto in caso di shock, con maggior probabilità di difetti della conduzione, aritmie e ridotta sopravvivenza.

Anche da uno studio realizzato venti anni dopo²⁰ su pazienti con infarto emerse che questi soggetti presentavano iperglicemia da stress, ma non aumentati livelli di insulina circolante, la risposta alla somministrazione di insulina esogena era alterata, mostravano un'incrementata concentrazione di ormone adrenocorticotropo e di cortisolo nel sangue, nonché elevati livelli di adrenalina e noradrenalina urinari.

4.2. Iperglicemia da stress e Diabete Mellito

Negli anni a seguire è aumentata l'attenzione alle differenze nonché alle correlazioni tra iperglicemia da stress e diabete, non solo a livello fisiopatologico, ma anche per quanto riguarda gli outcomes nel paziente critico. Molti studi hanno dimostrato che nel paziente diabetico gli effetti dell'iperglicemia da stress sono decisamente minori rispetto ai soggetti non affetti da tale patologia. *Capes et al.*²¹ hanno riscontrato un aumentato rischio di mortalità intraospedaliera da insufficienza cardiaca e shock cardiogeno in tutti i pazienti con iperglicemia da stress dopo infarto miocardico acuto. Tuttavia, la prognosi era decisamente peggiore in coloro che non avevano diabete mellito rispetto ai soggetti affetti da tale patologia. Questa ipotesi è stata confermata in numerosi altri studi²²⁻²⁵.

Il meccanismo molecolare alla base di questa possibile protezione legata all'iperglicemia cronica non è ancora chiaramente determinato, ma sembra essere correlato con l'espressione dei trasportatori di glucosio cellulari. Infatti, i pazienti diabetici presentano ridotta espressione di *GLUT-1* e *GLUT-3*, questo è un meccanismo protettivo che le cellule mettono in atto per ridurre il danno in seguito all'esposizione cronica di glucosio, e che, nel paziente critico, funge da protezione riducendo la tossicità del glucosio intracellulare²⁶.

In questa ottica potrebbe essere decisivo conoscere quali sono i pazienti già affetti da diabete prima dell'ammissione in ospedale per valutare al meglio i possibili risvolti sia prognostici sia terapeutici. Ad oggi non ci sono ancora linee guida specifiche che permettano di identificare l'iperglicemia da stress, *Clement et al.* nel loro studio²⁷ hanno classificato i pazienti ospedalizzati con iperglicemia in tre gruppi (adattando la classificazione proposta dall'*American Diabetes Association*):

- a. *Storia clinica di diabete*: diabete diagnosticato e trattato prima dell'ospedalizzazione;
- b. *Diabete subclinico*: pazienti che hanno ricevuto diagnosi di diabete dopo l'ospedalizzazione ma che non sono stati trattati per diabete durante il ricovero;
- c. *Iperglicemia da stress*: alterazione dei livelli di glucosio durante il ricovero ma che scompare totalmente alla dimissione.

Nello stesso lavoro hanno anche sottolineato come la reale prevalenza di diabete nei pazienti ospedalizzati sia misconosciuta. Numerosi studi concordano su questo punto, affermando che spesso i pazienti ricevono diagnosi di diabete soltanto alla dimissione oppure dopo

alcune settimane o mesi durante il regolare follow up^{25,28-30}. Ciò significa che essi non ricevono un adeguato trattamento terapeutico per la loro condizione durante il ricovero, cosa che sarebbe auspicabile.

Purtroppo i metodi usati per fare diagnosi di diabete mellito, quali la *curva da carico orale di glucosio (OGTT)* e la rilevazione della glicemia a digiuno in due differenti prelievi distanziati nel tempo, non sono ottimali per il paziente ricoverato in terapia intensiva. Per questi motivi *Greci et al.*³¹ hanno valutato, in un loro lavoro, la possibilità di utilizzare l'emoglobina glicata (HbA_{1c}) per diagnosticare il diabete nei pazienti ospedalizzati. (**Figura 4**)

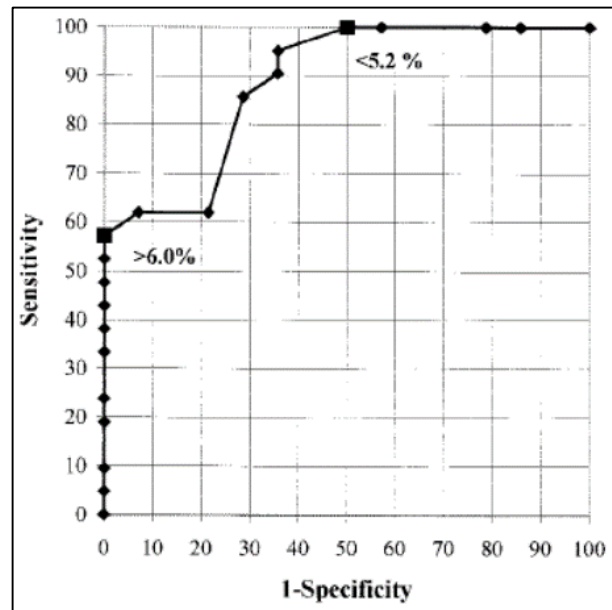


Figura 4: Specificità e sensibilità dell'emoglobina glicata nella diagnosi di diabete mellito

L' HbA_{1c} infatti riflette il quantitativo di glucosio plasmatico a cui l'emoglobina è esposta durante i precedenti 90 giorni, ovvero la vita media dei globuli rossi che troviamo nel sangue, e sembra essere poco o per nulla influenzata dalla malattia critica. Gli autori hanno deciso di assumere come cut off, per la diagnosi di diabete, un valore di $HbA_{1c} > 6.0\%$, nonostante la bassa sensibilità (57%), in quanto tale livello si è dimostrato essere assolutamente specifico (specificità del 100%) di malattia diabetica. Al contempo hanno dedotto che valori di $HbA_{1c} < 5.2\%$ permettono di escludere con altrettanta sicurezza la presenza di diabete.

4.3. Gli studi di Leuven

L'iperglicemia da stress è stata per molto tempo considerata una risposta adattativa positiva allo stress, che permette all'organismo di assicurare il fabbisogno di glucosio alle cellule e ai tessuti^{2,7,32}. Questa visione è stata rivalutata realmente soltanto nel 2001 dopo la pubblicazione degli studi di *Leuven*³³. *Van Den Berghe et al.*, vista la mancanza di lavori riguardanti il trattamento più idoneo per i pazienti con iperglicemia da stress, hanno avviato uno studio prospettico randomizzato controllato nei pazienti postchirurgici in *ICU*. I pazienti all'ammissione erano divisi in due gruppi, nel primo gruppo coloro che venivano trattati con *Intensive Insulin Treatment (IIT)* cercando di mantenere la glicemia tra 80 e 110 mg/dl; invece al secondo gruppo era destinata la terapia convenzionale, ovvero somministrazione di

insulina soltanto se la glicemia saliva al di sopra di 215 mg/dl e cercando di mantenerla in un range tra 180 e 200 mg/dl. Quasi tutti i componenti del primo gruppo hanno necessitato di insulina esogena, mentre nel secondo gruppo, solo il 39% dei soggetti ne ha avuto bisogno, l'incidenza di episodi di ipoglicemia invece è stata decisamente maggiore tra coloro sottoposti a un controllo glicemico intensivo. I risultati per quanto riguarda la mortalità sono stati sorprendenti: una riduzione, in seguito a trattamento insulinico intensivo, del 32%, nello specifico si aveva una mortalità del 4.6% nel primo gruppo contro l'8% del secondo gruppo. (Figura 5)

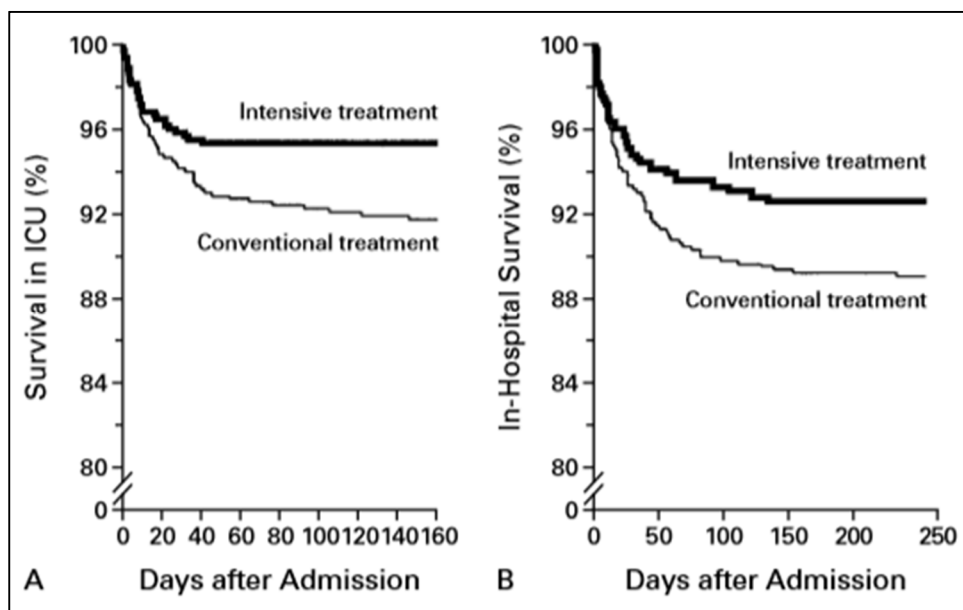


Figura 5: Confronto della sopravvivenza tra i pazienti che hanno ricevuto trattamento IIT e coloro sottoposti a trattamento convenzionale

Effetti importanti sono emersi anche per quanto riguarda la morbidità, in particolare nel gruppo di pazienti trattati con terapia insulinica intensiva si è osservata una riduzione dell'incidenza di sepsi, nonché minor durata della terapia antibiotica, probabilmente legate agli effetti deleteri di elevati livelli di glucosio su macrofagi e neutrofili; ridotta probabilità di sviluppare polineuropatia, in quanto l'iperglicemia e il deficit insulinico contribuiscono alla disfunzione e alla degenerazione assonale; ridotta necessità di ventilazione meccanica e di trasfusioni di sangue; minor incidenza di insufficienza renale acuta. Gli effetti sull'accelerato svezzamento dalla ventilazione e sulla polineuropatia sono stati confermati anche da un altro studio presentato da *Van Den Berghe et al.*³⁴ pochi anni dopo. Secondo gli stessi autori il motivo alla base del miglioramento della prognosi nei pazienti sottoposti a terapia insulinica aggressiva è proprio il controllo glicemico e non tanto la dose di insulina somministrata³.

Purtroppo uno studio randomizzato controllato pubblicato dagli stessi autori nel 2006³⁵ non ha confermato tali risultati. Infatti in questo caso la mortalità dei pazienti sottoposti a controllo glicemico intensivo non si è dimostrata ridotta rispetto a coloro che ricevevano il trattamento convenzionale.

Il motivo di tale disparità di risultati può risiedere nel fatto che i pazienti presi in considerazione in questo caso non erano chirurgici, ma erano stati ammessi per patologie di competenza medica, quindi verosimilmente avevano già iperglicemia da stress prima del ricovero. Due sono però i risultati che bisogna tenere in considerazione: per prima cosa la morbidità, in termini di incidenza di insufficienza renale acuta, di accelerato svezzamento dalla ventilazione meccanica, di accelerata dimissione dalla terapia intensiva e dall'ospedale, è decisamente minore nei pazienti trattati con terapia insulinica intensiva rispetto all'altro gruppo, inoltre tra coloro che sono stati ricoverati per un numero di giorni maggiore o uguale a tre, la mortalità è ridotta nel gruppo sottoposto a stretto controllo glicemico, anche se questo dato ha un valore predittivo minore in quanto non può essere conosciuto all'ammissione in ospedale. (*Figura 6*)

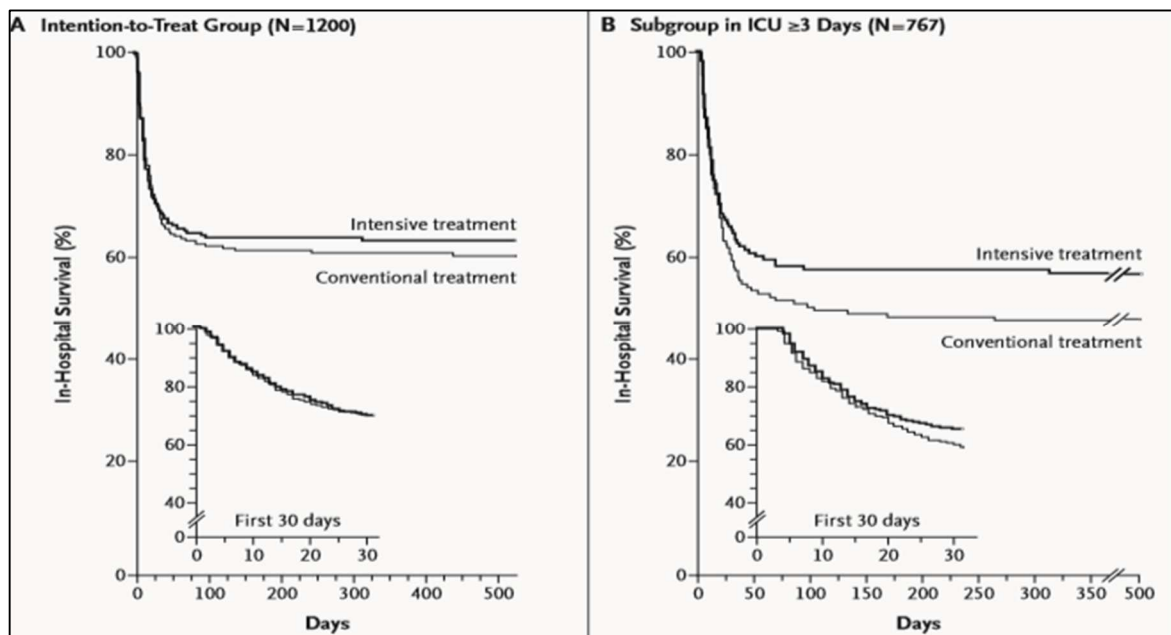


Figura 6: Effetti dell'IIT: dal ricovero fino alla morte a sinistra, e in coloro che sono rimasti per più di 3 giorni a destra

4.4. Gli studi successivi

Dopo i risultati ottenuti dal gruppo di studio dell'università di Leuven, in molti hanno investito nello stesso campo, per capire quanto effettivamente uno stretto controllo glicemico possa influire sulla prognosi dei pazienti ricoverati in *ICU*.

Tantissimi autori hanno concordato sul fatto che l'iperglicemia è associata ad una prognosi infausta nonché ad un'aumentata mortalità ospedaliera^{26,36-39}. Sulla base di queste evidenze sono stati condotti numerosi studi che hanno ribadito l'importanza di uno stretto controllo della glicemia per ridurre la mortalità, l'incidenza di infezioni e le morbidità dei pazienti in *ICU*^{26,40-43}.

Nel 2008, invece, *Brunkhorst et al.*⁴⁴ hanno eseguito un trial che ha portato a risultati del tutto simili a quello proposto nel 2006 da *Van Den Berghe*³⁵. Dopo aver randomizzato pazienti settici in due bracci di intervento, hanno garantito al primo gruppo uno stretto controllo glicemico (valori compresi tra 80 e 110 mg/dl) attraverso *IIT*, mentre nel secondo gruppo l'insulina era somministrata solo se i valori di glicemia superavano i 200 mg/dl. Lo studio tuttavia è stato concluso precocemente a causa delle eccessive crisi ipoglicemiche scatenatesi nel gruppo sottoposto a *IIT*. I risultati non hanno mostrato nessuna differenza tra i due bracci di studio per quanto concerne mortalità e obiettivi secondari (insufficienza renale acuta, uso di vasopressori, giorni di ventilazione assistita), ma non sappiamo se questo sia dovuto agli effetti deleteri dell'ipo-

glicemia che annullano gli effetti positivi di un'eventuale somministrazione aggressiva di insulina. **(Figura 7)** Queste differenze così marcate rispetto ai risultati ottenuti dal primo studio di Leuven³³ potrebbero essere legate alla prevalenza nel precedente studio di pazienti cardiocirurgici, a cui viene regolarmente somministrato glucosio endovena, e che quindi potrebbero beneficiare di una terapia insulinica così aggressiva.

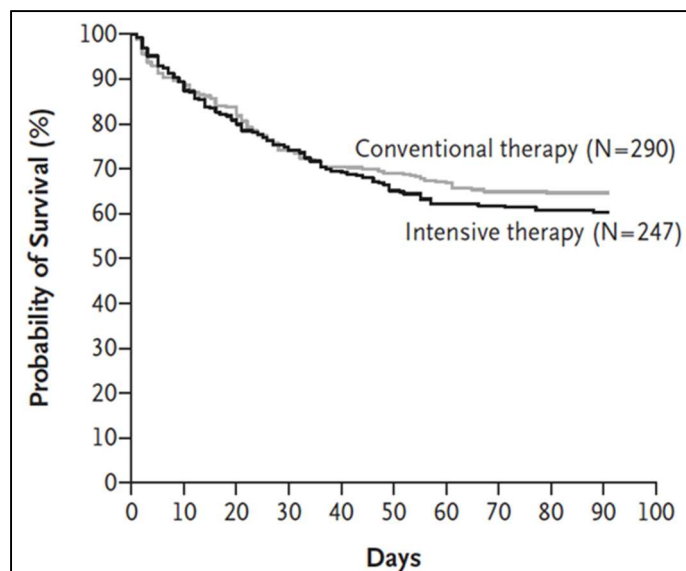


Figura 7: Sopravvivenza in relazione al trattamento terapeutico

Anche un altro trial denominato *GLUCONTROL*⁴⁵ non ha rilevato differenze per quanto concerne la mortalità e l'incidenza di *MOF* tra i pazienti sottoposti a stretto controllo glicemico (con target di 4.4-6.1 mmol/l) e quelli in cui la glicemia era mantenuta tra 7.8 e 10 mmol/l. L'unico fattore degno di nota sembra essere l'incidenza di crisi ipoglicemiche. In questo caso le discrepanze emerse rispetto al primo studio redatto da *Van Den Berghe* potrebbero essere legate al target glicemico del gruppo di controllo, che in questo studio è fissato al di sotto di 10 mmol/l, valori glicemici più bassi potrebbero non avere gli stessi effetti deleteri che si osservavano nel precedente studio.

Un altro importante lavoro⁴⁶ su oltre 6000 pazienti ricoverati in terapia intensiva ha confermato che uno stretto controllo glicemico non solo non migliora l'outcome ma va addirittura ad aumentare la mortalità. **(Figura 8)** I target glicemici di questo trial sono simili a quelli riportati nel *GLUCONTROL*, ma con notevoli differenze nella

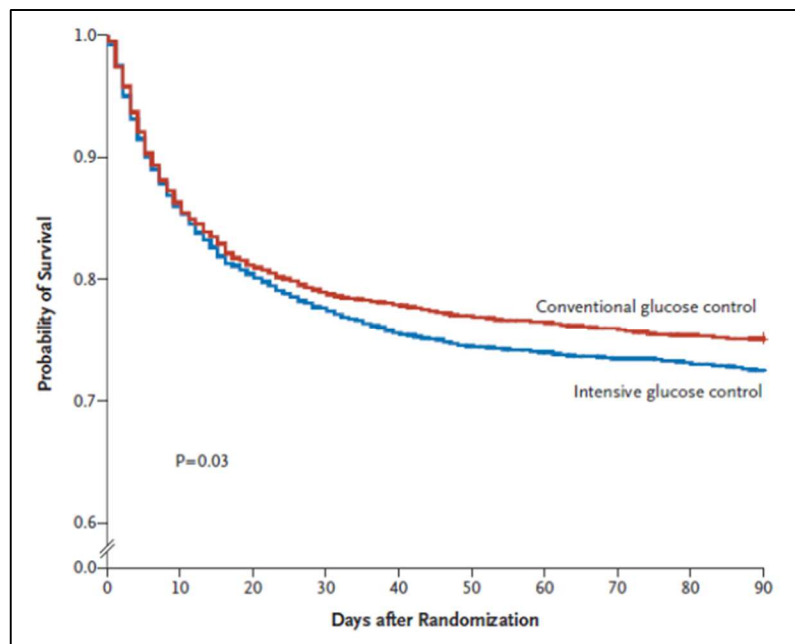


Figura 8: Probabilità di sopravvivenza tra coloro sottoposti a IIT e a terapia insulinica convenzionale

prognosi tra i due campioni di intervento. Non sono state, tuttavia, rilevate dissimilitudini per quanto concerne la probabilità di sviluppare *MOF*, il numero dei giorni di ventilazione invasiva, la probabilità di dialisi, le emocolture positive e il numero delle trasfusioni necessarie.

Moltissimi altri autori concordano sull'assoluta mancanza di evidenze a favore della necessità di uno stretto controllo glicemico nei pazienti in terapia intensiva⁴⁷⁻⁵¹.

5. VARIABILITÀ GLICEMICA

Negli ultimi anni l'attenzione si è spostata sulla variabilità glicemica (*Glycemic Variability - GV*) piuttosto che sul controllo glicemico di per sé. Per variabilità glicemica si intendono le fluttuazioni dei livelli di glicemia giornalieri, inclusi episodi di ipoglicemia e di iperglicemia, e le oscillazioni che avvengono alla stessa ora in diversi giorni. La *GV* non deve necessariamente essere vista come un evento negativo, anzi essa gioca un ruolo fondamentale nel mantenimento dell'omeostasi del nostro organismo, ed è influenzata sia dal ritmo circadiano degli ormoni implicati nella regolazione del metabolismo glucidico, sia dall'assunzione di carboidrati nell'arco della giornata⁵².

5.1. Fisiopatologia del danno

Mentre in passato l'attenzione era posta esclusivamente al danno da iperglicemia, svariati studi hanno mostrato come in realtà le fluttuazioni glicemiche siano molto più dannose⁵³.

In un lavoro del 2001⁵⁴ sono stati studiati gli effetti di elevati livelli di glicemia e di fluttuazioni glicemiche su cellule endoteliali di vena ombelicale umana in vitro. Entrambe queste condizioni portano ad un aumento dell'apoptosi visibile attraverso la diminuzione di *Bcl-2* e l'aumento di *Bax*, ma la variabilità glicemica è senz'altro l'elemento più deleterio.

*Quagliaro et al.*⁵⁵ hanno confermato che le vie implicate nel danno sono le stesse: l'aumentato stress ossidativo e la formazione di *ROS* attivano la *PKC* che a sua volta incrementa l'attività della *NADPH* ossidasi, e il tutto culmina con apoptosi delle cellule endoteliali.

(Figura 9)

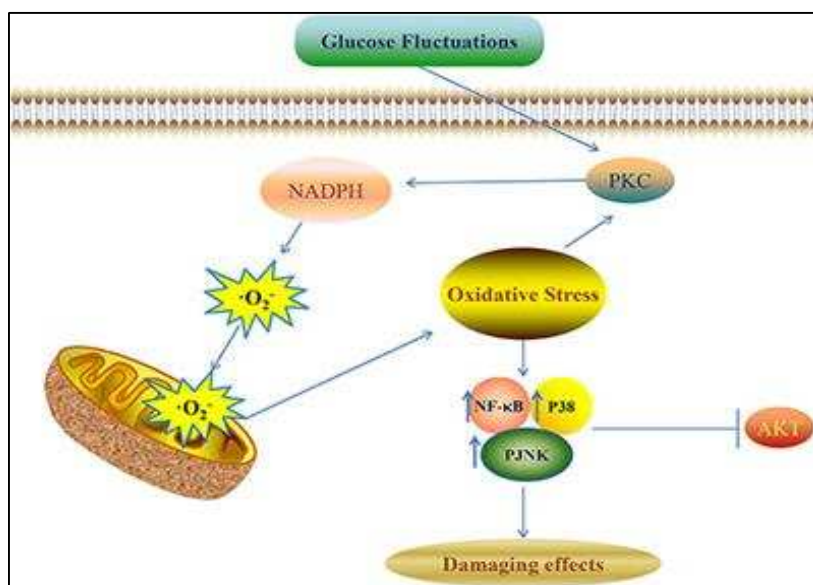


Figura 9: Effetti della variabilità glicemica

Probabilmente il danno endoteliale è causato anche dallo stress nitrosativo che promuove la produzione di metaboliti tossici per le cellule endoteliali, come il perossinitrito e la nitro-tirosina⁵⁶. Il motivo per cui le fluttuazioni siano più dannose non è certo, probabilmente in caso di iperglicemia cronica, le cellule sviluppano qualche meccanismo di adattamento che qui viene a mancare. Gli effetti della variabilità glicemica si estrinsecano anche a livello delle cellule tubulointerstiziali producendo cambiamenti sulla crescita, la sintesi di collagene e la produzione di citochine⁵⁷.

5.2. Variabilità glicemica nel paziente in ICU

Ad oggi troviamo moltissimi lavori che analizzano la correlazione tra variabilità glicemica e mortalità in *ICU* e intraospedaliera.

Uno dei primi è stato quello di *Egi et al. nel 2006*⁴; questo gruppo di studio ha analizzato diversi parametri, tra cui: il Glu_{Ave} (concentrazione media di glucosio), il Glu_{SD} (variabilità glicemica misurata come deviazione standard) e il Glu_{adm} (glicemia all'ammissione), i quali sono risultati essere predittivi di outcome nel paziente critico. In particolare, dall'analisi dei dati, è emerso che Glu_{SD} è un predittore indipendente di mortalità in *ICU* e ospedaliera, con una specificità maggiore rispetto al Glu_{Ave} . (**Figura 10**)

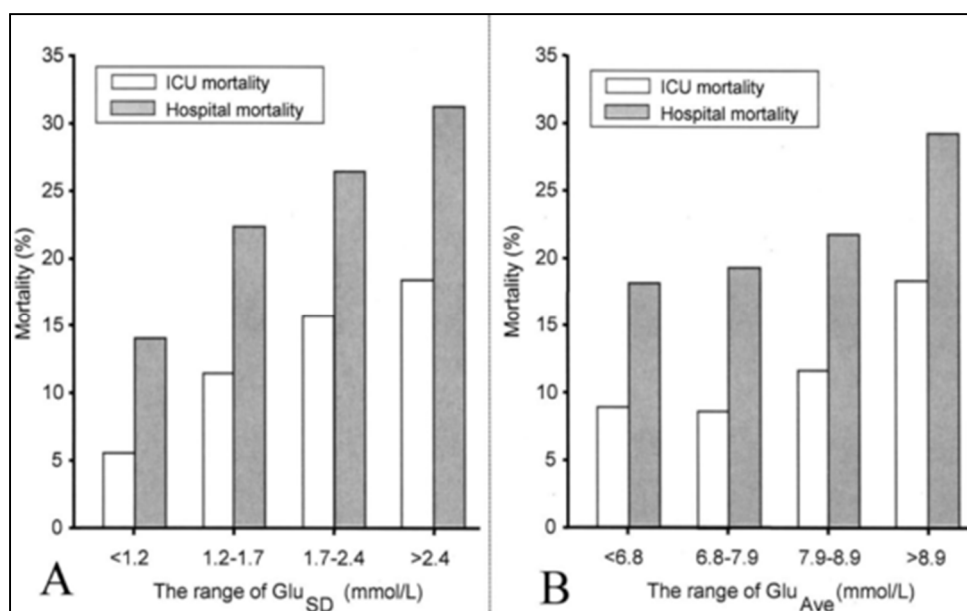


Figura 10: Confronto tra i parametri Glu_{Ave} e Glu_{SD}

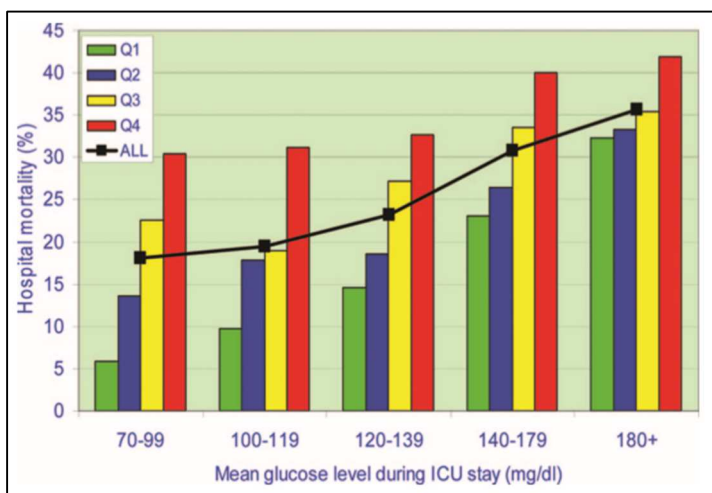


Figura 11: Ogni incremento di MGL è suddiviso in quattro quartili di VG

Uno studio⁵ molto interessante sulla correlazione tra variabilità glicemica e mortalità nel paziente critico ha messo in relazione il *Mean Glucose Level (MGL)* e la *variabilità glicemica (VG)*, mostrando come, a parità di MGL, la mortalità fosse drasticamente superiore nei pazienti con VG elevata, specialmente per valori di glicemia normali. (**Figura 11**)

Tale correlazione non si verificava in caso di iperglicemia marcata. Una nota emersa dallo studio è legata agli effetti deleteri delle crisi ipoglicemiche, che a prescindere dalla variabilità glicemica, impattano negativamente sulla prognosi. Questo fenomeno è emerso anche in altri studi, tra cui uno svolto da *Ali et al.*⁵⁸ su pazienti settici e l'altro condotto su pazienti con pancreatite acuta severa⁵⁹.

Nel 2010 con lo stesso scopo è stato pubblicato uno studio retrospettivo su *Critical Care Medicine*⁶⁰. Anche in questo caso è stata confermata la relazione esistente tra variabilità glicemica e mortalità in ICU già emersa in altri lavori^{61,62}, evidenziando l'azione protettiva di una ridotta variabilità glicemica nei pazienti con livelli persistentemente alti di glicemia. Per far questo i pazienti sono stati suddivisi in diversi quartili in base al *Mean Glucose Level (MGL)* e per ognuno di essi è stato valutato l'impatto della variabilità glicemica intesa come *Mean Absolute Glucose change per hour (MAG)*. (**Figura 12A, Figura 12B**)

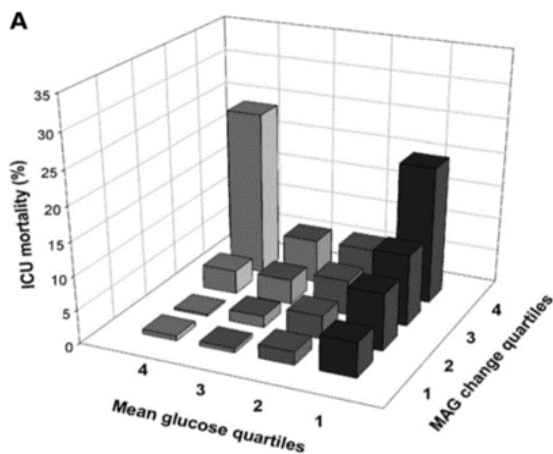


Figura 12A: Mortalità in ICU

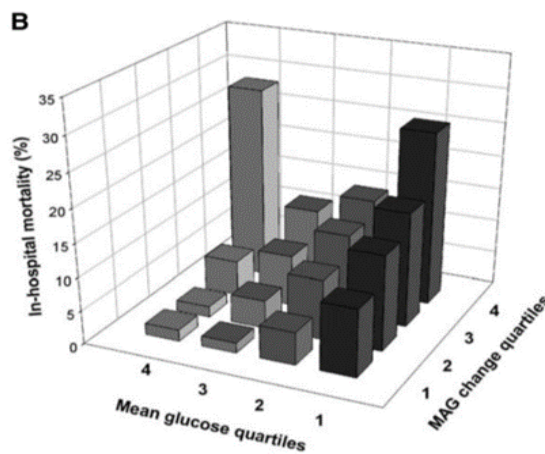


Figura 12B: Mortalità ospedaliera

Risultati simili sono stati ottenuti da *Todi et al.*⁶³ che hanno però sottolineato gli effetti ancor più deleteri della variabilità glicemica in condizioni di normoglicemia rispetto all'iperglicemia.

*Signal et al.*⁶⁴ per comprendere l'associazione tra la mortalità ospedaliera e la quantità di tempo in cui ogni paziente critico ha un buon controllo glicemico, hanno introdotto un ulteriore parametro: il *comulative time in band (cTIB)*, ovvero la percentuale di tempo in cui i livelli di glicemia del paziente sono rimasti all'interno di uno specifico range. Sono state analizzate tre diverse soglie: 30% (**Figura 13A**), 50% (**Figura 13B**), 70% (**Figura 13C**), e per ognuna di esse è stata valutata la distinzione in termini di *odds of living (OL)*, ovvero il rapporto tra i pazienti dimessi e quelli deceduti in ospedale, tra il gruppo sopra soglia e quello sotto soglia. I risultati hanno riportato un maggior *OL* nei pazienti sopra soglia rispetto agli altri. Tale discriminazione è evidente in particolar modo per la soglia del 70%, mentre un mancato raggiungimento della soglia del 50% è associato a effetti dannosi.

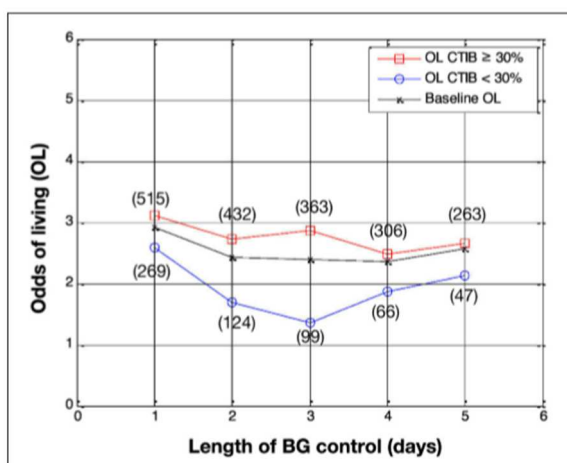


Figura 13A: OL in pazienti con *cTIB* di almeno il 30%

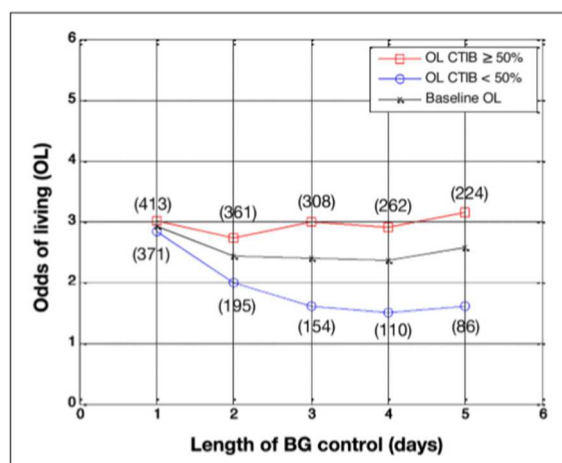


Figura 13B: OL in pazienti con *cTIB* di almeno il 50%

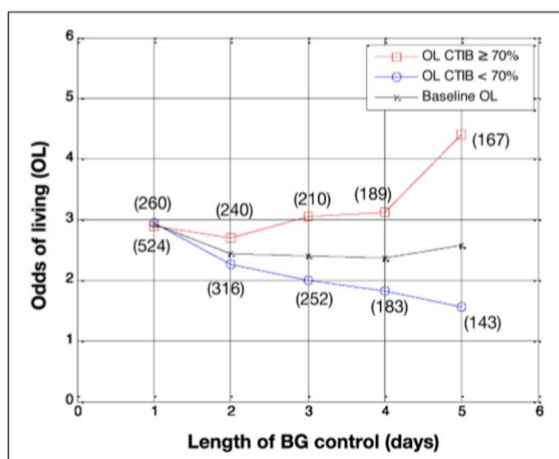


Figura 13C: OL in pazienti con *cTIB* di almeno il 70%

Molto interessante è anche la valutazione del *Time in targeted blood glucose range (TIR)*, preso in considerazione nello studio *GLUCONTROL*, il cui impatto sulla prognosi è stato messo in evidenza soltanto nell'analisi a posteriori dello studio⁶⁵. Da qui è emerso che i pazienti con un *TIR*>50%, sia nel gruppo di controllo sia in quello di intervento, mostravano una sopravvivenza maggiore rispetto a coloro con un *TIR* più basso.

La conferma è giunta con il lavoro di *Krinsley e Preiser*⁶⁶, che ha evidenziato la stretta relazione tra *TIR* (compreso tra 70 e 140 mg/dl) e mortalità, a prescindere dalla gravità della patologia e dalla durata del ricovero in *ICU* (*Figura 14*), nei pazienti senza precedente diagnosi di diabete. La mortalità è addirittura aumentata del 61% nei pazienti con un basso *TIR*.

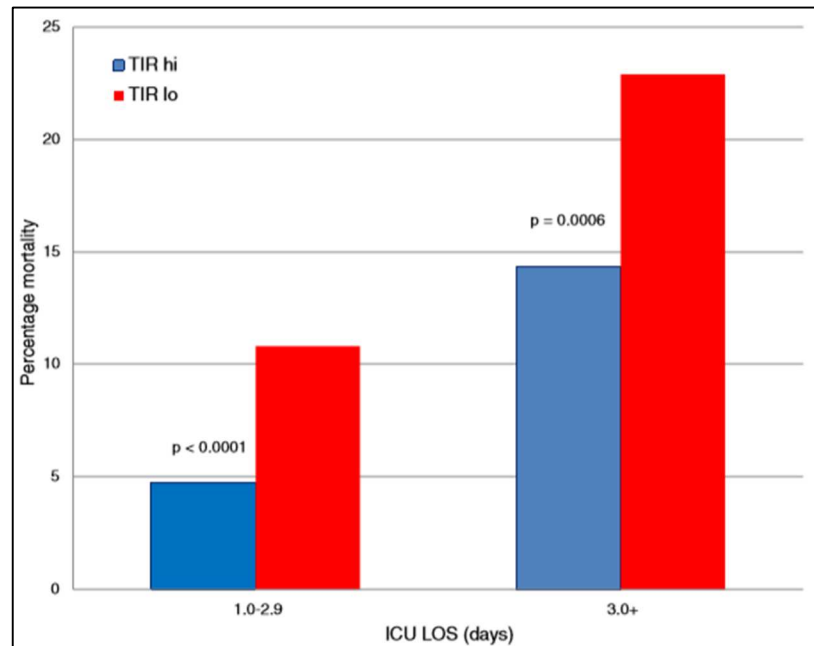


Figura 14: Relazione tra *TIR* e mortalità

5.3. Approccio terapeutico

La gestione del paziente critico da un punto di vista del metabolismo glucidico è tutt'altro che semplice. Numerosi studi, come abbiamo visto, hanno messo in evidenza che episodi di iperglicemia ed eccessiva variabilità glicemica sono associati ad un aumento della mortalità, da non sottovalutare sono anche le crisi ipoglicemiche che sembrano peggiorare ancora di più la prognosi del paziente in *ICU*^{67,68}. Il problema risiede nel fatto che i protocolli terapeutici volti a mantenere uno stretto controllo glicemico, prevenendo l'iperglicemia mettono il paziente a rischio di crisi ipoglicemiche; le strategie più permissive riguardo al range glicemico, sono più tolleranti verso l'iperglicemia, con i danni a essa connessi; ed in generale, tutti i trattamenti delle crisi ipoglicemiche, conducono ad una iperglicemia di rimbalzo con successivo incremento della variabilità glicemica. Per tali motivi, sarebbe opportuno applicare strategie terapeutiche tolleranti sia nei confronti di una lieve ipoglicemia (60-80 mg/dl)

sia in casi di glicemia leggermente al di sopra del range ottimale (110-150mg/dl), solo in questo modo infatti, è possibile evitare eccessive fluttuazioni del glucosio ematico⁶⁹.

Oltre a queste accortezze, nel momento in cui si presenta un episodio di grave ipoglicemia, sarebbe opportuno evitare di ipercorreggere la stessa causando iperglicemia di rimbalzo. A tale scopo uno studio pubblicato sul Journal of Intensive Care Medicine ha chiarificato il quantitativo di destrosio al 50% ottimale per ridurre al minimo la variabilità glicemica in questi pazienti⁷⁰.

6. INFEZIONI NEL PAZIENTE CRITICO

Le infezioni sono una delle complicanze più importanti e frequenti nella terapia intensiva. L'incidenza si attesta mediamente intorno al 21%⁷¹, con picchi che possono toccare il 45%⁷². Nella metà dei casi l'infezione è già presente al momento del ricovero, nella restante parte è acquisita in ospedale, il che ne rende ancora più problematica la gestione per via dell'antibiotico resistenza. Le infezioni, e ancora di più la sepsi e lo shock settico sono associate ad una mortalità decisamente elevata, che aumenta in relazione alla gravità e all'origine (comunitaria o ospedaliera) dell'infezione stessa, inoltre causano un prolungamento della degenza in *ICU* e in ospedale⁷³.

6.1. Manifestazioni cliniche

Le manifestazioni cliniche delle infezioni variano in base all'agente infettivo ed ai meccanismi di difesa dell'ospite.

Le caratteristiche degli agenti infettivi sono: *la patogenicità*, influenzata dalla presenza di recettori e dalla sensibilità al pH, temperatura e proteine di flogosi; *la virulenza*, connessa alle proprietà biologiche del microorganismo (presenza di una capsula o di specifici enzimi); *l'invasività*, cioè la capacità di superare le barriere dell'ospite; *la tossinogenesi*, ovvero la capacità di produrre esotossine ed endotossine; *la carica infettante*, che cambia in relazione alla specie; e *la resistenza antibatterica*, ossia la tendenza a resistere al trattamento.

Le difese dell'organismo ospite includono: le barriere naturali come la cute integra, le secrezioni delle mucose, il sistema filtrante delle vie respiratorie, gli enzimi del tratto gastrointestinale, la lunghezza dell'uretra maschile e il pH vaginale; *l'immunità aspecifica* ad opera di macrofagi e linfociti, attivata dalla tempesta citochinica che genera una vera e propria risposta infiammatoria; *l'immunità specifica*, umorale, mediata dai linfociti B e cellulare, correlata ai linfociti T⁷⁴.

I fattori di rischio a cui sono esposti i pazienti critici e che li rendono così suscettibili alle infezioni comprendono, in primo luogo, l'elevata pressione selettiva, che induce, la maggior parte dei microrganismi, ad essere multifarmaco resistente, il tutto associato alla scarsa resa dei meccanismi di difesa del paziente ricoverato in *ICU*. Ciò avviene in quanto tali soggetti presentano in genere altre gravi patologie concomitanti e condizioni cliniche severe che impongono spesso l'utilizzo di: ventilazione meccanica, catetere venoso centrale, catetere arterioso o di Swan Ganz e catetere vescicale, tutti presidi che alterano le normali barriere precedentemente descritte⁷⁵.

Il paziente con infezione si presenta solitamente con febbre (temperatura corporea maggiore di 37.8°C), oppure in soggetti molto anziani o molto giovani che hanno un'intossicazione da alcol, si può manifestare il fenomeno dell'ipotermia. Tutti gli organi e apparati possono essere colpiti, e la portata del danno è solitamente correlata alla gravità dell'infezione.

(Figura 15)

Le principali alterazioni possono interessare:

1. L'apparato cardiocircolatorio, con segni e sintomi specifici di endocardite, miocardite e pericardite, oppure più generali, quali tachicardia e ipotensione;
2. L'apparato respiratorio, con modifiche quali l'iperventilazione fino al *distress respiratorio acuto (ARDS)*;
3. La funzionalità renale che può essere compromessa al punto tale da sfociare in insufficienza renale acuta;
4. Il distretto gastroenterico, con alterazioni della funzione epatica ed emorragie gastro-duodenali provocate da ulcere da stress;
5. Il sistema nervoso, anche se l'infezione non interessa primariamente il SNC, possiamo avere alterazioni del sensorio e dell'umore fino al coma;
6. Il compartimento ematico, in particolare con leucocitosi, anemia da flogosi, trombocitopenia e *CID*.

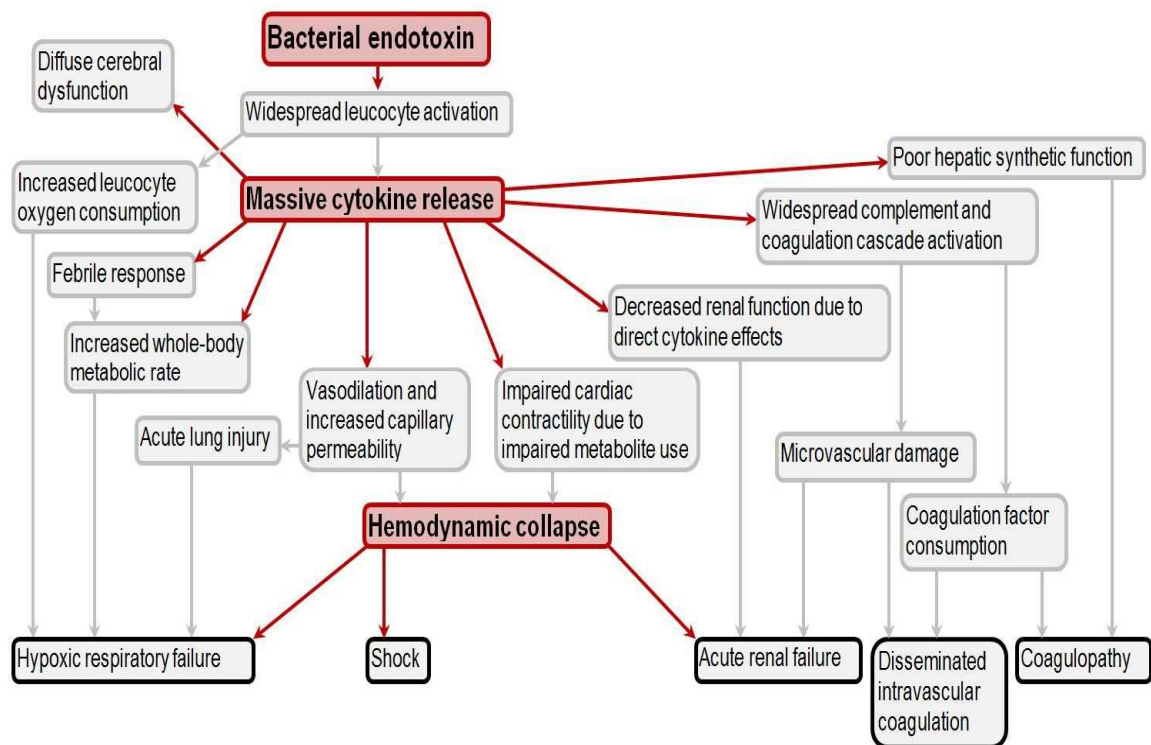


Figura 15: Fisiopatologia delle infezioni

6.2. Sepsi e shock settico

Finché l'infezione si mantiene localizzata, la gestione risulta più semplice e le complicanze meno frequenti. Il problema nasce dal fatto che i pazienti critici in *ICU*, presentano molto spesso fattori di rischio che aumentano la probabilità che l'infezione evolva in sepsi e in shock settico.

La terminologia e i criteri diagnostici di queste due condizioni sono cambiati nel corso degli anni, nel 1991, dopo la *ACCP/SCCM Consensus Conference Committee*⁷⁶, erano state distinte quattro differenti condizioni:

- *SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome)*, una risposta infiammatoria sistemica non associata a insulti infettivi ma ad altre cause, che si manifesta con due o più tra: temperatura $>38^{\circ}\text{C}$ o $<36^{\circ}\text{C}$, frequenza cardiaca $>90/\text{min}$ in assenza di β -bloccanti, frequenza respiratoria >20 atti/min o $\text{PaCO}_2 <32\text{mmHg}$, globuli bianchi $>12.000/\text{mm}^3$ o $<4.000/\text{mm}^3$.
- *Sepsi*, che si presenta quando alla risposta infiammatoria sistemica si associa la presenza di un'infezione.
- *Sepsi grave*, se oltre alla sepsi è presente ipotensione o disfunzione d'organo.
- *Shock settico*, cioè una sepsi grave con ipotensione che non risponde al trattamento con espansione volemica e supporto inotropo.

Successivamente ci si è resi conto che queste definizioni non erano in grado di permettere una stadiazione efficace del processo patologico in atto, né tantomeno di predire la mortalità, inoltre la definizione di *SIRS* seppur molto sensibile per la diagnosi non era affatto specifica, anzi in molti casi poteva rappresentare una risposta adeguata dell'organismo all'infezione⁷⁷.

Tuttavia, le linee guida per il riconoscimento e il trattamento della sepsi e dello shock settico sono cambiate solo nel 2015 con la redazione della *Sepsis-3*⁷⁸. In questa nuova edizione sono scomparse la *SIRS* e la sepsi grave, inoltre, la sepsi, è stata definita come una disfunzione d'organo pericolosa per la vita, causata da una risposta abnorme dell'ospite all'infezione, mentre lo shock settico è stato classificato come un sottoinsieme della sepsi in cui le alterazioni circolatorie e cellulari/metaboliche sottostanti sono talmente gravi da aumentarne sostanzialmente la mortalità.

È necessario riconoscere tempestivamente queste condizioni perché un trattamento immediato migliora la prognosi e aumenta la sopravvivenza. A tale scopo sono stati individuati

due score: il *qSOFA*, di facile impiego in qualsiasi reparto, in quanto prende in considerazione frequenza respiratoria, alterazioni dello stato di coscienza e pressione arteriosa sistolica, e il *SOFA*, molto più accurato ma anche più difficile da valutare, in quanto necessita di bilirubina, creatinina, pressione arteriosa media, *RATIO*, piastrine, *GCS*, per questo il suo utilizzo è raccomandato soprattutto nei pazienti in *ICU*.

L'infezione scatena nell'ospite una risposta variabile, complessa e prolungata, in cui i meccanismi proinfiammatori e antinfiammatori contribuiscono da una parte all'eradicazione dell'infezione e al ripristino dei tessuti danneggiati, e dall'altra al danno d'organo e alla suscettibilità a seconde infezioni. Tuttavia la direzione e la composizione della risposta dell'ospite cambiano nel tempo, insieme al decorso clinico.

L'alterata ossigenazione tissutale gioca un ruolo chiave nella patogenesi del danno d'organo: l'ipotensione, la ridotta deformabilità dei globuli rossi e le trombosi nel microcircolo contribuiscono a ridurre il rilascio di ossigeno ai tessuti, inoltre, il danno mitocondriale causato dallo stress ossidativo altera l'uso dell'ossigeno cellulare. Anche i mitocondri danneggiati contribuiscono essi stessi al danno rilasciando i *DAMPs* (*Damage Associated Molecular Patterns*) in circolo, queste molecole attivano le cellule immunitarie la cui azione si estrinseca a livello degli organi. Il meccanismo sembra quindi essere molto simile a quello delle patologie non infettive⁷⁹.

L'immunosoppressione legata all'esaurimento funzionale delle cellule T contribuisce in modo sostanziale alla pessima prognosi dei soggetti settici. I linfociti T stimolati non producono *INF-γ* e *TNF-α* e presentano ridotta espressione di *CD127* ma aumentata espressione di *PDI*, che si correla con la ridotta capacità proliferativa e l'incremento delle infezioni nosocomiali nonché della mortalità. La funzione dei linfociti T viene compromessa anche dall'esposizione sui macrofagi, sull'endotelio capillare e sulle cellule bronchiali di *PDL1*, che legandosi al *PDI* dei *CD4⁺* ne inibisce l'attività e ne stimola l'apoptosi⁸⁰.

7. RELAZIONE TRA VARIABILITÀ GLICEMICA E INFEZIONI

La correlazione tra alterazione glucidica ed aumentata incidenza di infezioni è da tempo nota, sia nel paziente diabetico sia nel paziente critico. Mentre in passato l'attenzione era focalizzata sull'iperglicemia e gli effetti che un'aumentata concentrazione di glucosio provocano nelle cellule del sistema immunitario, oggi è emerso che è la variabilità glicemica a giocare un ruolo di primo piano nello sviluppo delle infezioni nel paziente critico.

La prima evidenza di tale correlazione è emersa nel 2008, quando analizzando una popolazione di pazienti pediatrici in terapia intensiva, *Hirshberg et al.*⁸¹ hanno notato che l'iperglicemia e la variabilità glicemica sono indipendentemente associate con aumentati tassi di mortalità, lunghezza del ricovero e infezioni ospedaliere.

Il rapporto tra variabilità glicemica, insorgenza di sepsi e mortalità è stato dimostrato anche nei pazienti ustionati. *Pisarchik et al.*⁸², in uno studio, hanno suddiviso i pazienti in tre gruppi: sopravvissuti con diagnosi di sepsi, sopravvissuti che non hanno sviluppato sepsi e non sopravvissuti, poi, analizzando i valori di glicemia media, minima e massima e i valori di *DELTA* (*Daily Glucose Excursion*) nei tre gruppi hanno notato che erano profondamente diversi. In particolare, i pazienti con sepsi presentavano livelli decisamente più elevati di glicemia media, massima e *DELTA* rispetto a coloro che non avevano sepsi, non solo, nei giorni precedenti l'insorgenza di sepsi si poteva vedere un *DELTA*>6mmol/l. Nel terzo gruppo, invece, hanno notato un incremento importante del *DELTA* già parecchi giorni prima del decesso.

Anche *Donati et al.*⁶ hanno confermato la correlazione tra variabilità glicemica e infezioni acquisite in ospedale. Dal lavoro è emerso che la variabilità glicemica è indipendentemente associata con mortalità e tasso di infezioni nei pazienti non diabetici, nei soggetti diabetici, invece, tale associazione si mantiene solo con le infezioni. I pazienti sono stati suddivisi in quartili in base al *mean blood glucose level (BGL)* e al *Glycemic Lability Index (GLI)*. Analizzando i dati la più alta incidenza di infezioni è stata riscontrata tra i pazienti con quartili più elevati di *GLI*. (**Figura 16**)

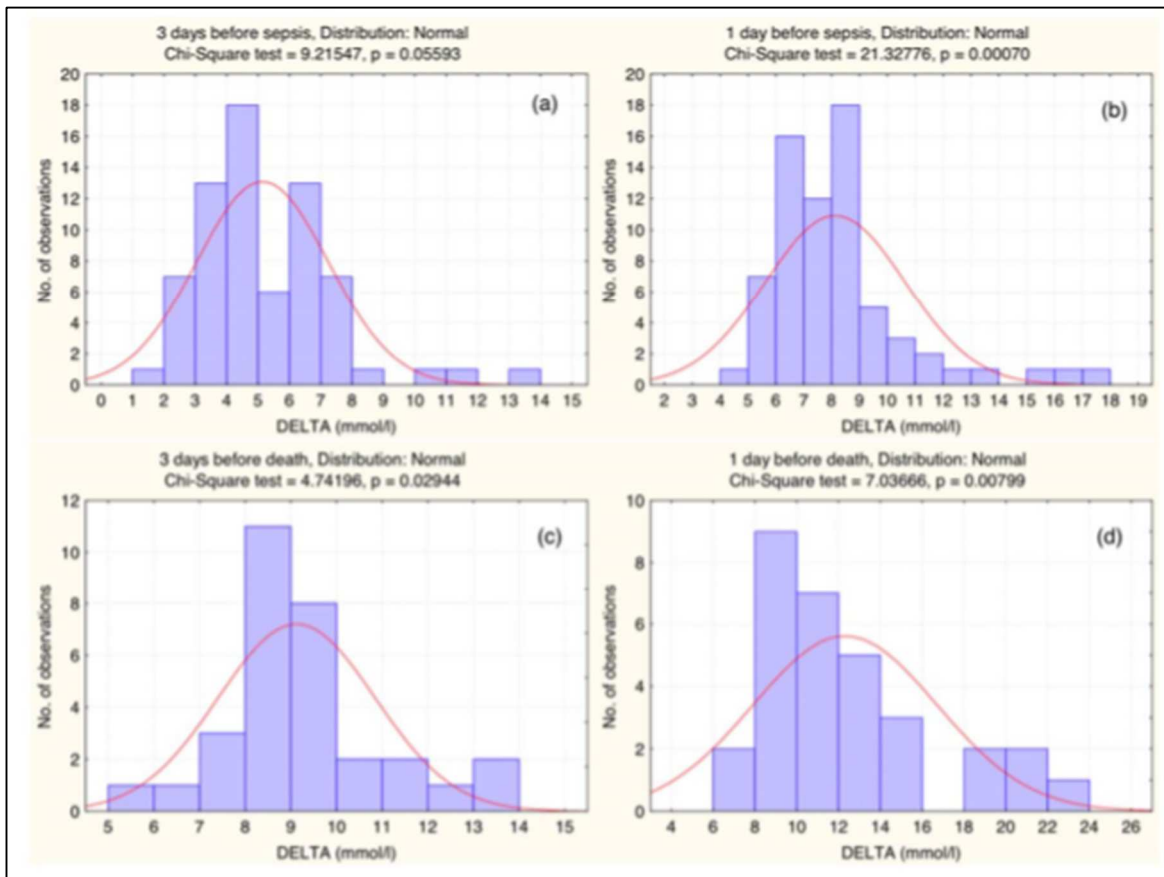


Figura 16: Distribuzione del DELTA prima e dopo la sepsi

Questo indice di variabilità glicemica è maggiormente associato alle infezioni rispetto allo *Standard Deviation (SD)*, al *Coefficient of Variation (CV)* e al *Mean Amplitude of Glycemic Excursion (MAGE)*. (**Figura 17**)

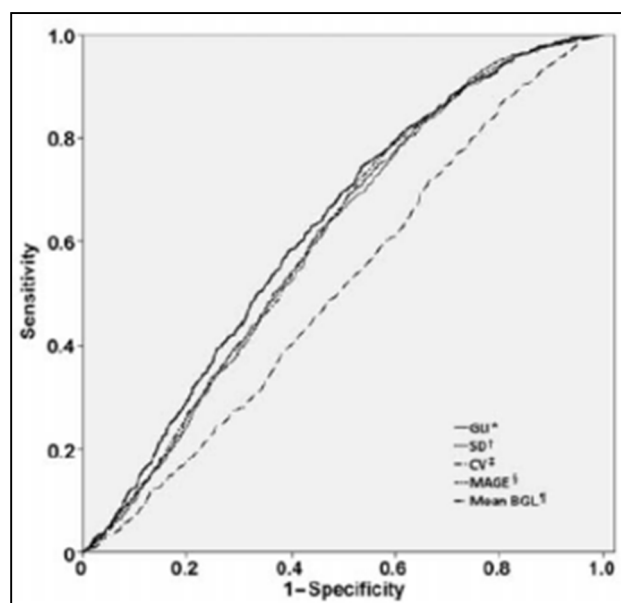


Figura 17: Curve di GLI, SD, CV, MAGE in relazione alle infezioni

Anche altri due studi, rispettivamente su pazienti sottoposti a chirurgia cardiovascolare⁸³ e a chirurgia ortopedica di artroplastica⁸⁴, hanno dimostrato una correlazione tra variabilità glicemica e sviluppo di infezioni. In particolare nel secondo è stato notato un aumento del rischio di infezione della protesi del 20% e un aumento del rischio di infezione del sito chirurgico del 14% per ogni incremento del 10% del *Coefficient of Variation (CV)*. Tale rischio rimane anche per valori di glicemia media nel range di normalità.

Nonostante i dati emergenti dalla letteratura, nuovi studi osservazionali prospettici sono necessari per dirimere il dubbio sul rapporto di causa/effetto tra variabilità glicemica e infezioni, infatti *associazione* non significa *causalità*. Lo scopo di questo lavoro è proprio quello di comprendere il ruolo della variabilità glicemica nell'insorgenza di infezioni nosocomiali nel paziente critico ricoverato in terapia intensiva.

8. SCOPO DELLO STUDIO

Questo lavoro è parte di uno studio osservazionale prospettico multicentrico che ha come obiettivo principale quello di individuare la relazione esistente tra la variabilità glicemica e l'insorgenza di infezioni nosocomiali acquisite durante la degenza in *Unità di Terapia Intensiva (UTI)*.

8.1. Obiettivo primario

Valutare la capacità discriminante del *Glycemic Lability Index (GLI)* su l'insorgenza di infezioni nosocomiali acquisite durante la degenza in *UTI*.

8.2. Obiettivi secondari

- Valutare la capacità discriminante degli altri indici di variabilità glicemica sulla insorgenza di suddette infezioni: *Standard Deviation (SD)*, *Coefficient of Variation (CV)* e *Mean Amplitude Glycemic Excursion (MAGE)*;
- Valutare la capacità discriminante di tutti gli indici di variabilità glicemica sulla mortalità in *UTI* ed ospedaliera;
- Valutare eventuali differenze tra pazienti diabetici e non diabetici in termini di incidenza di infezioni acquisite in *UTI*;
- Valutare l'impatto delle calorie fornite al paziente sulla variabilità della glicemia, sull'insorgenza di infezioni e sulla mortalità.

9. MATERIALI E METODI

I dati riportati in questa tesi sono relativi ad una parte dei pazienti reclutati dal centro coordinatore dello studio: Clinica di Anestesia e Rianimazione dell'Azienda Ospedaliera Universitaria "Ospedali Riuniti" di Ancona.

Il protocollo di studio è stato sottoposto alla valutazione e al giudizio del Comitato Etico Regionale delle Marche, sede centrale di Ancona – Ospedali Riuniti e approvato per l'avvio della fase di reclutamento a partire dal 1° febbraio 2016.

Lo studio è stato ufficialmente inserito nel registro internazionale ClinicalTrials.gov.

A ciascun paziente è stato richiesto il consenso informato scritto prima dell'inclusione nello studio; nel caso in cui ciò non sia stato possibile, per le condizioni neurologiche del paziente, un modulo informativo è stato consegnato ai familiari ed il consenso all'utilizzo dei dati, richiesto al paziente non appena possibile.

9.1. Criteri di inclusione

Pazienti adulti ricoverati nelle Unità di Terapia Intensiva dei centri partecipanti, a partire da Gennaio 2016, fino al raggiungimento della numerosità campionaria.

9.2. Criteri di esclusione

- Età <18 anni.
- Pazienti con malattia allo stato terminale con un'aspettativa di vita prevista all'ingresso in *UTI* inferiore alle 24 ore.
- Pazienti già reclutati in precedenza nello stesso studio (pazienti con secondo accesso in *UTI* nel periodo di reclutamento).

9.3. Raccolta dei dati

Per ogni paziente ammesso in reparto sono stati innanzitutto valutati i criteri di inclusione ed esclusione allo studio; solo se questi risultavano soddisfatti al paziente veniva attribuito un codice identificativo univoco (*Patient ID*) in modo da garantirne l'anonimato nel rispetto della vigente legge sulla Privacy. Il *Patient ID* permette di identificare il centro ospedaliero-universitario, nel caso specifico Ancona (AN), ed il paziente, con un numero progressivo cronologico in base all'ingresso in reparto.

A questo punto tutti i dati di interesse relativi al paziente sono stati registrati in un database Excel.

Il database contiene diversi campi relativi a variabili da registrare durante il ricovero del paziente in terapia intensiva: al momento del ricovero, giornalmente per tutta la durata della degenza in UTI, ed al momento della dimissione. Viene registrato inoltre l'outcome ospedaliero e a 90 giorni.

1) Al momento del ricovero vengono inseriti i seguenti dati:

- Patient ID;
- Data del ricovero;
- Età;
- Peso;
- Genere;
- Eventuale diagnosi pregressa di diabete mellito di tipo 1 o di tipo 2;
- Terapia antidiabetica domiciliare in atto al momento del ricovero:
 - a) Farmaci ipoglicemizzanti orali:
 - Molecola;
 - Dosaggio giornaliero;
 - b) Terapia insulinica:
 - Tipologia;
 - Dosaggio in UI;
- Diagnosi d'ingresso in terapia intensiva secondo la codifica *Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II* scoring system (APACHE II);
- *Simplified Acute Physiology score II* (SAPS II);
- *Hb glicata*;

2) Quotidianamente sono stati aggiornati i seguenti parametri:

- Intake calorico e proteico quotidiano distinto tra somministrazione enterale, parenterale o alimentazione per os;
- Terapie infusionali comprendenti glucosio e *propofol* con i rispettivi quantitativi (in virtù del loro elevato apporto calorico rispettivamente glucidico e lipidico);
- Terapia steroidea:
 - a) Farmaco;
 - b) Dose giornaliera;
 - c) Data di inizio trattamento;

- d) Data di fine trattamento;
- Ventilazione meccanica:
 - a) Sì/no;
 - b) Data inizio;
 - c) Data fine;
- Lattati ematici (il peggior valore giornaliero);
- *Sequential Organ Failure Assessment (SOFA score)*;
- Terapia antibiotica:
 - a) Farmaco;
 - b) Dose giornaliera;
 - c) Data inizio trattamento;
 - d) Data fine trattamento;
- Leucociti totali (*White Blood Cells - WBC*) e formula leucocitaria con relativa conta delle sottopopolazioni leucocitarie;
- Diagnosi di sepsi (secondo i criteri della *Surviving Sepsis Campaign 2013*);
- Presenza di infezione:
 - a) Sospetta;
 - b) Documentata:
 - Sede del prelievo microbiologico (campione respiratorio, sangue, urine, tamponi di ferita, tampone rettale, contaminazioni, altro);
 - Microrganismo responsabile;
 - Eventuale *Multi-drug Resistance*;
- Dati giornalieri relativi alla glicemia:
 - a) Terapia insulinica durante la degenza:
 - Se in bolo:
 - Dose;
 - Via di somministrazione (endovena o sottocutanea);
 - Se in infusione continua:
 - Orario di inizio dell'infusione;
 - Dosaggio al momento della determinazione della glicemia;
 - Range giornaliero min-max;
 - b) Valori glicemici: quotidianamente sono stati registrati tutti i valori di glicemia ottenuti da analisi di laboratorio, emogasanalisi e glucostick, indicando ora e minuto della misurazione nonché la tecnica di misurazione. Questa precisazione è

particolarmente importante in quanto è stato notato che ci sono differenze sostanziali nei risultati tra le diverse modalità di misurazione⁸⁵;

3) Successivamente alla dimissione sono stati compilati i dati relativi all'outcome:

- Durata della degenza in *UTI* e ospedaliera;
- Outcome (mortalità in *UTI* e/o ospedaliera).

La variabilità glicemica giornaliera è stata valutata tramite quattro indici:

- **Standard Deviation (SD)**, calcolata come la radice quadrata del rapporto tra la sommatoria dei quadrati degli scarti di ciascuna misurazione dal valore glicemico medio e il numero delle misurazioni.

$$SD = \sqrt{\frac{\sum (x_i - \bar{x})^2}{k - 1}}$$

x_i = individual observation; $\bar{x}$ = mean of observation; k
= number of observation

- **Mean Amplitude of Glycemic excursions (MAGE)**, calcolata come media delle differenze tra glicemie consecutive (valore assoluto) >1 SD dell'intero insieme di valori.

$$MAGE = \sum_{if \lambda > v} \frac{\lambda}{n}$$

λ = each bool glucose increase or decrease (nadir – peak or peak nadir);

n = number of observation; v = 1 SD of mean glucose for 24 – hour period;

- **Coefficient of Variation (CV)**, rapporto tra la deviazione standard (SD) e la media.

$$CV = \frac{s}{\bar{x}}$$

s = standard deviation; $\bar{x}$ = mean of observations

➤ **Glycemic Lability Index (GLI)**, calcolato secondo la seguente formula:

$$GLI (mmol/l^2/h * week^{-1}) = \sum_{n=1}^N (Gluc_n - Gluc_{n+1})^2 / (h_{n+1} - h_n)$$

$Gluc_n$ = n° valore della settimana preso al tempo h_n ;

N = numero totale di valori di una settimana

Vengono considerate le misurazioni con intervallo di tempo compreso tra 1 e 12 ore.

Sono stati poi calcolati i valori di *GLI* medio, *SD* medio, *CV* medio, e *MAGE* medio per tutta la durata della degenza e, per la valutazione dell'obiettivo primario, nei giorni precedenti l'eventuale insorgenza di infezione acquisita. Sono state considerate come infezioni acquisite ogni infezione insorta oltre le 48 ore dal ricovero in *UTI*.

9.4. Analisi statistica

Dall'analisi statistica dell'obiettivo primario sono stati esclusi tutti i pazienti con degenza inferiore alle 72 ore.

Calcolando che, sulla base di uno studio precedente⁶, il 40% dei pazienti ammessi aveva una degenza inferiore ai 3 giorni, e che l'incidenza di infezioni era del 30%, è necessario ammettere nello studio un totale di 2928 pazienti per avere un errore $\alpha < 0.01$ ed un errore $\beta < 0.01$, escludendo poi dall'analisi primaria i pazienti con degenza inferiore alle 72 ore. Considerando la variabilità della durata della degenza delle singole Terapie Intensive e la possibilità che ci siano Terapie Intensive che alla data del 31/03/2017 non abbiano reclutato 300 pazienti, si è deciso di ampliare il campione teorico del 20%, per un totale teorico di 3600 pazienti.

La distribuzione delle variabili è stata valutata tramite test di *Kolmogorov-Smirnov*. Il *t-test* o il test non parametrico di *Mann-Whitney* sono stati utilizzati per il confronto tra gruppi rispettivamente per variabili a distribuzione gaussiana o non gaussiana. I risultati sono presentati come media $\pm$ deviazione standard (variabili normalmente distribuite) o mediana e range interquartile (variabili non normalmente distribuite). Sono state costruite curve *ROC* (*Receiver Operating Characteristic*) per valutare la capacità discriminante di *GLI*, *SD*, *CV* e *MAGE* nei confronti dell'insorgenza di infezioni acquisite in *UTI* e mortalità in *UTI*.

La regressione logistica binaria è stata utilizzata per valutare l'associazione tra indici di variabilità glicemica e mortalità, includendo come co-variate *SAPS II* score, lattati ematici all'ammissione e l'età del soggetto.

La soglia per la significatività statistica è stata stabilita per una $p < 0,05$.

10. RISULTATI

10.1 Descrizione del campione

I dati analizzati per questa tesi rappresentano dati preliminari e parziali, in quanto lo studio in esame è attualmente ancora in corso, che analizzano i pazienti reclutati nel nostro centro dal 1 febbraio 2016 al 31 dicembre 2018. In questo periodo sono stati ricoverati in totale 1031 pazienti: sono stati esclusi dal reclutamento un totale di 108 pazienti, di cui 31 per un'aspettativa di vita <24h all'ingresso in *ICU*, 34 perché già inclusi nello studio in un precedente ricovero nella medesima unità operativa e 35 perché di età <18 anni. Sono stati inoltre esclusi dall'analisi dell'obiettivo principale tutti i pazienti con degenza inferiore alle 48h.

Le caratteristiche generali dei pazienti al momento dell'ingresso in *ICU* vengono di seguito riportate. (*Tabella 1*)

Variabile	Valore
Età (anni)	66 [51-77]
Genere (maschi/femmine) (n, %)	545/281 (66/34)
Diabete mellito (n, %)	140 (17)
HbA1 (%)	5.8[5.5-6.5]
SAPS II (pti)	49±16
SOFA (pti)	8[5-11]
Lattati (mmol/L)	2.08 [1.3-3.6]
Globuli bianchi (cellule/mmc)	12123 [8991-16075]
Ventilazione meccanica (n, %)	768 (92.9)
Pazienti infetti all'ingresso in ICU (n, %)	156 (18.9)
Diagnosi d'ingresso in ICU (n, %):	
- <i>Problematiche respiratorie</i>	141 (17)
- <i>Traumi</i>	372 (45)
- <i>Problematiche neurologiche</i>	132 (16)
- <i>Problematiche cardiache</i>	41 (5)
- <i>Sepsi</i>	66 (8)
- <i>Altro</i>	74 (9)

Tabella 1: Caratteristiche generali dei pazienti all'ingresso in ICU

Il campione analizzato risulta composto da 826 pazienti, di cui 545 (66%) maschi e 281 (34%) femmine, di età mediana 66 [51-77] anni. La prevalenza di diabete mellito all'ammissione è del 17% (140 pazienti), mentre il valore medio di *HbA1c* al momento del ricovero è del 5.8% [5.5-6.5].

Come precedentemente descritto, all'ingresso per ogni paziente è stato calcolato il *SAPS II* score che è risultato essere di 49 ± 16 punti; mentre quotidianamente è stato registrato il *SOFA* score il cui punteggio mediano è di 8 [5-11] punti. Il valore medio dei lattati dei pazienti è di 2.08 [1.3-3.6] mmol/L e quello dei leucociti risulta essere di 12123 [8991-16075] cellule/mmc. La percentuale di pazienti sottoposta a ventilazione meccanica è del 92.9% (768 pazienti). Infine un totale di 156 pazienti (18.9%) risultava infetto già all'ammissione, ovvero con esami microbiologici all'ingresso già positivi per uno o più agenti patogeni.

Per quanto riguarda la diagnosi di ammissione in *ICU*, la maggior parte dei pazienti è stata ricoverata per politraumi (372 pazienti, 45%), problematiche respiratorie (insufficienza respiratoria per riacutizzazione di *BPCO*, asma, polmoniti, *ARDS*, in totale 141 pazienti ovvero un 17%) e problematiche neurologiche (tra cui emorragia cerebrale intraparenchimale o subaracnoidea, interventi chirurgici per neoplasie cerebrali, disturbi epilettici per una frequenza del 16%, cioè 132 pazienti). L'8% dei reclutati, pari a 66 pazienti totali, è stato ricoverato per sepsi/shock settico. Nella categoria "altro", invece, sono inclusi prevalentemente pazienti sottoposti, in regime di emergenza/urgenza, ad interventi chirurgici (chirurgia aortica, addominale o toracica) con complicanze intraoperatorie, e pazienti con insufficienza d'organo non sepsi-associata. (**Figura 18**)

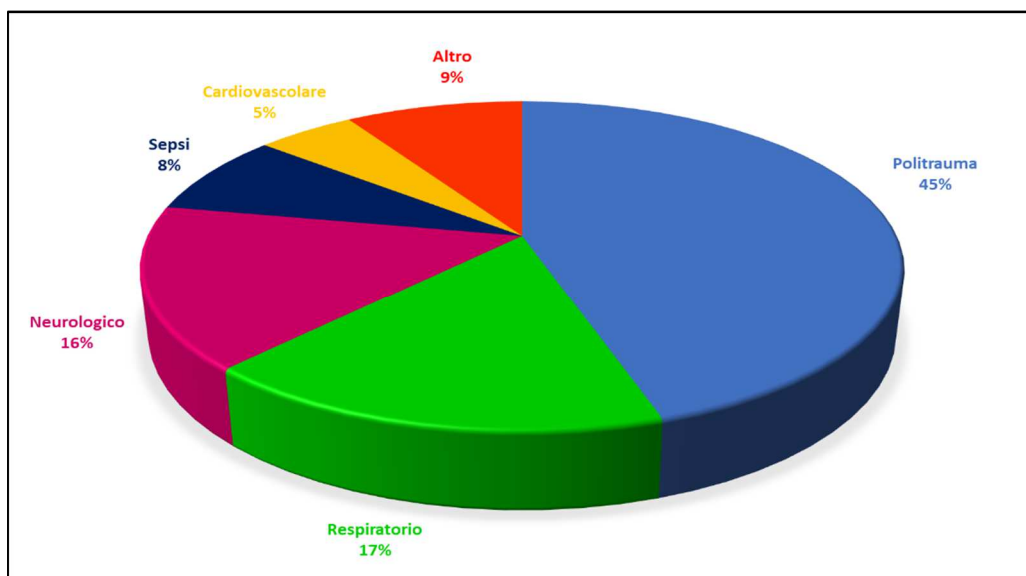


Figura 18: Diagnosi di ammissione in terapia intensiva

In relazione alla degenza in *ICU* la durata mediana del ricovero è stata di 9 [5-17] giorni, mentre il tasso di infezioni acquisite in ospedale è ammontato al 30.5%, ciò significa che 251 pazienti hanno contratto almeno un'infezione durante la degenza e, più nello specifico, 74 di questi (29.5%) sono stati infettati da germi multi-resistenti; 97 pazienti in totale (11.7%) hanno sviluppato sepsi. Per quanto concerne la mortalità, essa si è assestata al 20.6%, ovvero 170 pazienti. (**Tabella 2**)

Variabile di outcome	Valore
Mortalità (n, %)	170 - 20.6%
Giorni di ricovero in ICU	9 [5-17]
Pazienti che hanno contratto nuove infezioni in ICU (n, %)	251 - 30,5%
Pazienti che hanno contratto nuove infezioni da MDR (n, %)	74 - 8.9% 29.5% delle inf. acquisite
Pazienti che hanno sviluppato sepsi in ICU (n, %)	97 - 11.7%

Tabella 2: *Outcomes*

10.2 Differenze tra *ICU survivors* e *non survivors*

Considerando gli indici di variabilità glicemica giornaliera e calcolato il valore medio di ciascuno di essi per l'intera durata del ricovero in terapia intensiva, sono state valutate le differenze tra *ICU survivors* e *non survivors*. Nei pazienti deceduti tutti gli indici di variabilità glicemica (*GLI medio*, *SD media*, *CV medio* e *MAGE medio*) hanno mostrato valori medi significativamente più elevati, durante il ricovero, rispetto ai pazienti sopravvissuti. Questo indica che i soggetti del secondo gruppo hanno manifestato, durante il loro decorso clinico, delle oscillazioni giornaliere, nei valori della glicemia, di ampiezza maggiore rispetto ai *survivors*. (**Tabella 3**).

Variabile	ICU survivors	ICU non survivors	P value
<i>GLI medio</i>	5.64[2.83-14.71]	15.76[5.83-31.38]	<0.0001 *
<i>SD media</i>	0.82[0.58-1.13]	1.31[0.23-1.81]	<0.0001 *
<i>CV medio</i>	0.12[0.1-0.13]	0.18[0.12-0.26]	<0.0001 *
<i>MAGE medio</i>	1.33[1.02-1.78]	1.84[1.23-2.60]	<0.0001 *

Tabella 3: *Differenze tra ICU survivors and ICU non survivors*

Di seguito vengono riportati i grafici relativi all'analisi univariata con *test di Mann-Whitney* tra *survivors* e *non survivors* degli indici di variabilità glicemica (**Figura 19**).

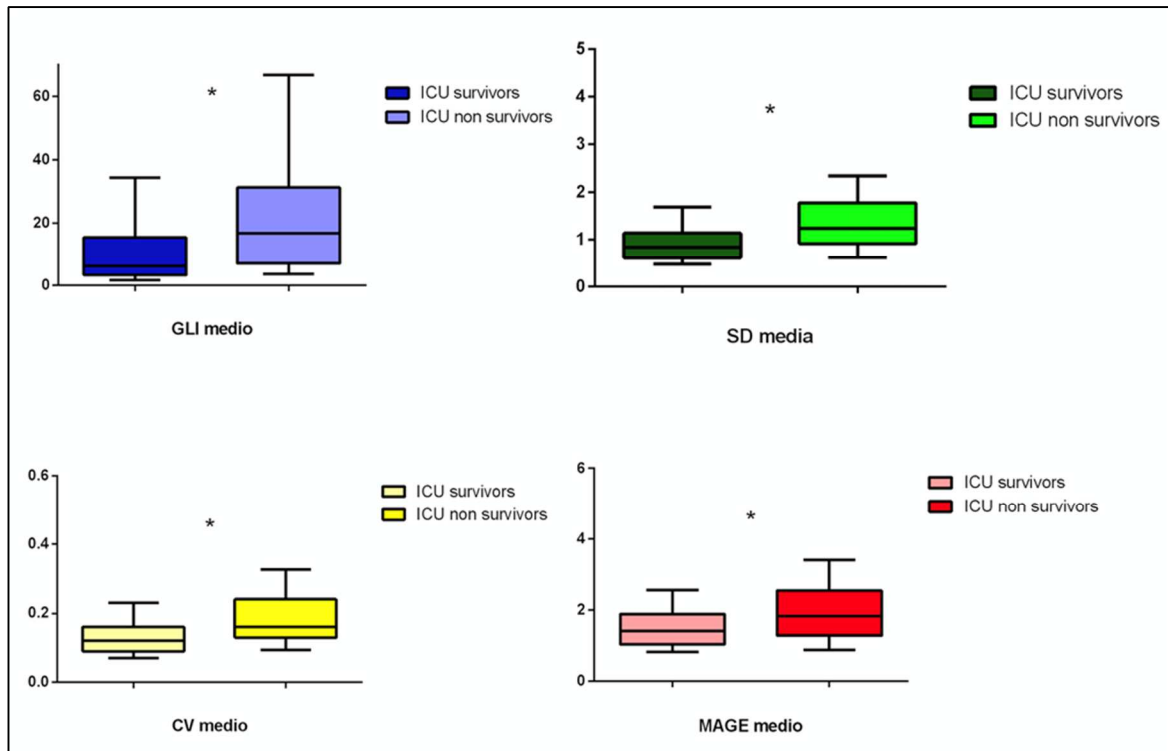


Figura 19: Grafici relativi alle differenze tra ICU survivors e non survivors

È stata poi costruita la curva *ROC* dei quattro indici di variabilità presi in esame, per valutarne la capacità discriminante in termini di mortalità in *ICU*. Tutti e quattro gli indici sono risultati essere predittivi di mortalità in *ICU* in maniera statisticamente significativa, con un'area al di sotto della curva rispettivamente di 0,696 per il *GLI medio*, 0,711 per la *SD media*, di 0,706 per il *CV medio* e di 0,651 per il *MAGE medio* ($p < 0,01$ in tutti e quattro i casi). (**Figura 20**) (**Tabella 4**)

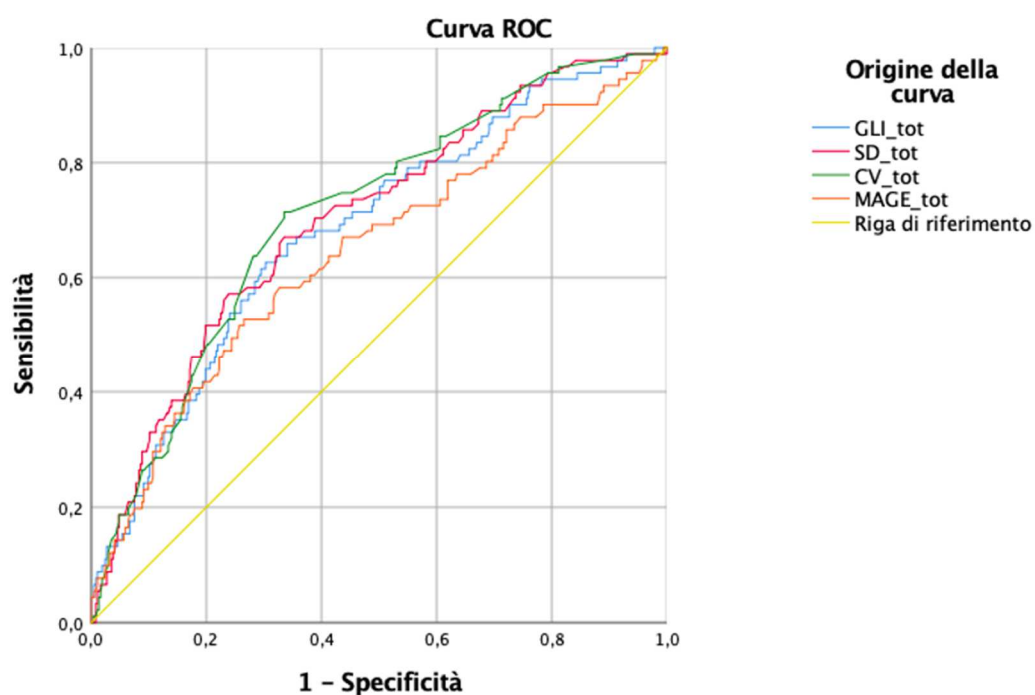


Figura 20: Curva ROC dei quattro indici di variabilità glicemica presi in esame

		Intervallo di confidenza al 95%		
	AUC	Limite inferiore	Limite superiore	p
<i>GLI medio</i>	0,696	0,628	0,756	<0,01
<i>SD medio</i>	0,711	0,642	0,759	<0,01
<i>CV medio</i>	0,706	0,650	0,767	<0,01
<i>MAGE medio</i>	0,651	0,581	0,713	<0,01

Tabella 4: Curva ROC dei quattro indici di variabilità glicemica presi in esame

L'analisi di regressione logistica binaria conferma l'associazione indipendente del *GLI medio* con la mortalità in *ICU* (*Odds Ratio* 1.011[1.000-1.017], $p=0.039$). Le oscillazioni glicemiche sono pertanto un fattore prognostico sfavorevole indipendentemente dalla gravità delle condizioni del paziente all'ingresso, espressa dal *SAPS II* e dai livelli di lattati, noti fattori prognostici sfavorevoli. (**Tabella 5**)

		Intervallo di confidenza al 95% per Odds Ratio		
	Odds Ratio	Limite inferiore	Limite superiore	p
<i>GLI medio</i>	1,011	1,000	1,017	0,039
<i>SAPS II</i>	1,039	1,023	1,058	<0,001
<i>Lattati</i>	1,191	1,098	1,301	<0,001

Tabella 5: Variabili nell'equazione di regressione

10.3. Differenze tra pazienti che hanno e non hanno acquisito infezioni in *ICU*

Per perseguire l'obiettivo primario di questo studio sono stati calcolati i valori medi di tutti gli indici di variabilità glicemica nei giorni precedenti l'insorgenza delle infezioni acquisite in *ICU*; in modo tale da verificare se questi parametri fossero più elevati nei pazienti che hanno sviluppato infezioni acquisite rispetto a coloro che non presentano alcuna infezione secondaria.

Il *GLI medio* si è dimostrato significativamente più elevato nei pazienti con infezioni *ICU-acquired*, ($p=0.019$). Gli altri indici di variabilità glicemica non hanno mostrato, invece, differenze statisticamente significative tra i due gruppi di pazienti. (**Tabella 6**) (**Figura 21**)

Variabile	Pz senza infezioni acquisite in ICU	Pz con infezioni acquisite in ICU	P value
<i>GLI medio</i>	6.21[2.8-17.31]	9.45[5.8-25.78]	0.019 *
<i>SD media</i>	0.89[0.61-1.43]	0.93[0.61-1.41]	0.468
<i>CV medio</i>	0.123[0.07-0.18]	0.128[0.1-0.18]	0.23
<i>MAGE medio</i>	1.48[0.98-1.76]	1.55[1.05-2.10]	0.51

Tabella 6: Analisi univariata dei valori medi degli indici di variabilità glicemica nei pazienti con e senza infezioni

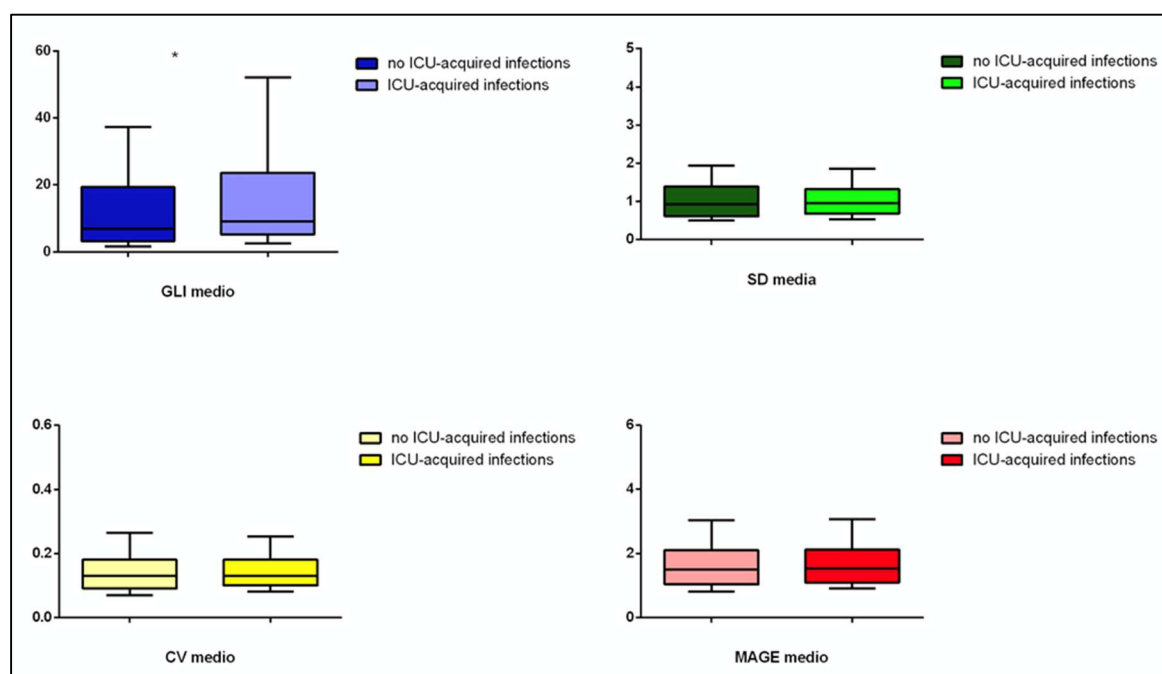


Figura 21: Rappresentazione grafica dell'analisi univariata dei valori medi degli indici di variabilità glicemica nel paziente con e senza infezioni

Anche per quanto riguarda la capacità discriminante degli indici di variabilità glicemica nei confronti delle infezioni acquisite in terapia intensiva, solamente il *GLI medio* ha mostrato una capacità predittiva significativa evidenziata da un'area al di sotto della curva di 0.63 [0.5-0.71], $p=0.017$. Qui di seguito è riportata la sopra citata curva ROC, costruita con i dati relativi alle infezioni e con il corrispondente calcolo dell'*AUC* (area under the curve), della p e degli intervalli di confidenza al 95%. (**Figura 22**) (**Tabella 7**)

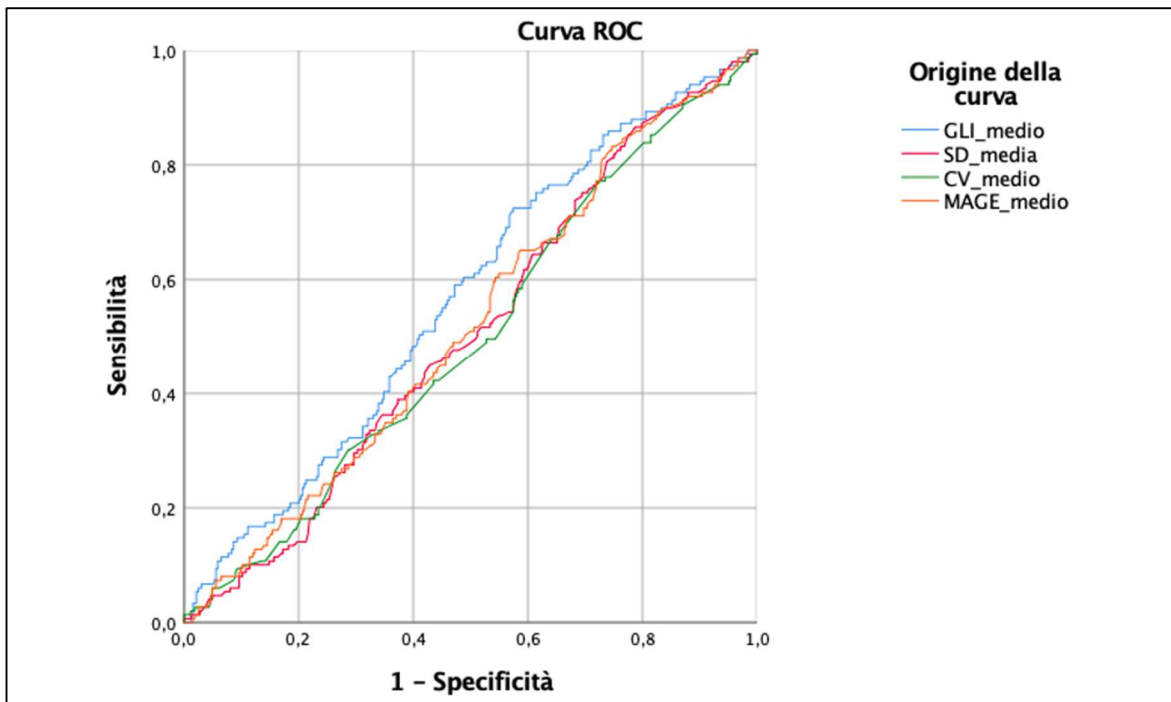


Figura 22: Curva ROC dei quattro indici di variabilità glicemica presi in esame per valutarne la predittività in termini di infezioni acquisite in ICU

		Intervallo di confidenza al 95%		
	AUC	Limite inferiore	Limite superior	p
<i>GLI medio</i>	0,630	0,500	0,710	0,017
<i>SD medio</i>	0,510	0,441	0,598	0,793
<i>CV medio</i>	0,501	0,430	0,561	0,981
<i>MAGE medio</i>	0,502	0,481	0,598	0,534

Tabella 7: Area sotto la curva (AUC), p e intervalli di confidenza al 95% dei quattro indici di variabilità glicemica presi in esame

11. DISCUSSIONE

Questo studio osservazionale prospettico multicentrico ha come obiettivo primario quello di valutare la capacità discriminante del *Glycemic Labilty Index (GLI)* riguardo l'insorgenza di infezioni acquisite in *ICU* utilizzando la *curva ROC*. Gli obiettivi secondari sono invece documentare il ruolo degli altri indici di variabilità glicemica: Standard Deviation (*SD*), Mean Amplitude of Glycemic excursions (*MAGE*), Coefficient of Variation (*CV*), sia in relazione all'insorgenza delle infezioni acquisite durante il ricovero in *ICU* sia in relazione alla mortalità.

La presente analisi preliminare ha preso in considerazione solo una parte dei pazienti reclutati dal centro coordinatore, quindi funge da analisi ad interim, tuttavia i risultati ottenuti si sono rivelati estremamente interessanti. Infatti, è emerso che tutti gli indici di variabilità glicemica (*GLI*, *SD*, *MAGE*, *CV*) sono sensibilmente maggiori nei soggetti *non survivors* rispetto ai *survivors*, e, all'analisi multivariata, il *GLI* si è dimostrato essere indipendentemente associato alla mortalità. Per quanto concerne le infezioni si può affermare che nella popolazione in studio alti valori di *GLI* sono associati ad una maggiore probabilità di sviluppare infezioni acquisite in terapia intensiva rispetto a valori più bassi del medesimo indice. Per gli altri indici di variabilità glicemica presi in considerazione (*SD*, *MAGE*, *CV*) invece, non è stata confermata la capacità predittiva per l'insorgenza di infezioni nei pazienti critici.

L'associazione tra variabilità glicemica e mortalità ospedaliera è da tempo nota e numerosi gruppi di ricerca hanno svolto studi osservazionali con ampi gruppi di pazienti per valutare se e quali indici di variabilità glicemica siano i più performanti nel predire l'incremento di mortalità nel paziente critico. *Egi et al.*⁴, così come *Krinsley et al.*⁵, hanno riscontrato che la variabilità glicemica, misurata in particolare come *Standard Deviation (SD)*, è un indice predittivo indipendente di mortalità nei pazienti critici ricoverati in *ICU*. Questi risultati sono stati successivamente confermati da altri studi svolti su determinate sottopopolazioni di pazienti critici, quali i pazienti settici⁵⁸, con pancreatite acuta severa⁵⁹ e con insufficienza cardiaca⁸⁶, anche se gli autori dei suddetti trials hanno sottolineato come il *GLI* sia maggiormente correlato con l'outcome dei pazienti rispetto ad altri indici di variabilità glicemica. *Todi et al.*⁶³ hanno invece concluso che entrambi gli indici di variabilità glicemica (*SD* e *GLI*) correlano allo stesso modo con la mortalità in *ICU*. Ulteriori importanti risultati sono emersi dallo studio di *Hermanides et al.*⁶⁰, che hanno dimostrato l'associazione tra variabilità glicemica e mortalità calcolando il *MAG (Mean Absolute Glucose change per hour)*, dopo aver diviso la popolazione in studio in quartili in base al *MGL (Mean Glucose Level)*.

Dall'analisi è risultato come il valore predittivo del *MAG* sia significativamente maggiore rispetto a quello di *SD* per quanto concerne la mortalità. Recentemente anche altri autori^{87,88} hanno ribadito l'associazione tra variabilità glicemica, calcolata come *MAGE*, e mortalità nel paziente critico. *Pisarchik et al.*⁸² hanno invece preso in considerazione, oltre ai valori di glicemia media, minima e massima, i valori di *DELTA* (*Daily Glucose Excursion*) per dimostrare l'associazione tra variabilità glicemica e mortalità. I risultati hanno effettivamente mostrato che il *DELTA* nel gruppo dei pazienti *non survivors* iniziava ad aumentare in maniera importante già parecchi giorni prima del decesso, mentre i pazienti con prognosi favorevole non raggiungevano mai valori così elevati di *DELTA*.

Più recentemente, *Donati et al.*⁶, in uno studio retrospettivo su un'ampia popolazione di 2782 pazienti critici ricoverati in una terapia intensiva medico-chirurgica, hanno valutato la capacità predittiva di quattro indici di variabilità glicemica nei confronti della mortalità in terapia intensiva e dell'insorgenza di infezioni nosocomiali durante il ricovero in *ICU*: *SD*, *CV*, *MAGE* e *GLI*. Dallo studio è emerso come tutti e quattro gli indici di variabilità glicemica presi in considerazione siano associati alla mortalità in *ICU* mentre il *Mean Blood Glucose Level* (valore medio di glicemia durante il ricovero) non presenta alcuna associazione. Tra gli indici considerati, il *GLI* è quello che presenta la maggiore capacità predittiva nei confronti della mortalità in *ICU*. Questo risultato ha puntato ancora di più l'attenzione sul fatto che il fattore negativo che potrebbe determinare danni nell'organismo e, quindi, incrementare la mortalità, non è tanto l'iperglicemia di per sé, ma piuttosto l'ampiezza delle oscillazioni dei valori glicemici durante la degenza.

I dati emersi dalla presente analisi preliminare, nel caso in cui i risultati vengano confermati al termine dello studio, avvalorano gli esiti della precedente letteratura, mostrando come tutti gli indici di variabilità glicemica presi in considerazione (*SD*, *MAGE*, *CV* e *GLI*) siano aumentati nei pazienti con prognosi infausta rispetto a coloro che sopravvivono. Inoltre, in seguito all'analisi multivariata è emerso che il *GLI* è associato alla mortalità indipendentemente dalla gravità del paziente espressa in termini di *SAPS II score* e livelli dei lattati all'ingresso in terapia intensiva.

L'elemento effettivamente innovativo del presente lavoro, tuttavia, è quello di valutare l'associazione tra variabilità glicemica ed infezioni secondarie insorte in *ICU*. Infatti l'esistenza di tale associazione è un campo di studio abbastanza recente e ancora privo di risultati univoci e definitivi. Numerosi studi di coorte hanno valutato l'associazione tra variabilità gli-

cemica ed insorgenza di infezioni secondarie in diverse sottopopolazioni di pazienti non critici. *Shohat et al.*⁸⁴, ad esempio, hanno mostrato l'esistenza di una associazione tra variabilità glicemica e infezioni della protesi e del sito chirurgico tra i pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica di artroplastica. In particolare è emerso che per ogni incremento del 10% del *Coefficient of Variation (CV)* si ha un aumento del 20% del rischio di infezione della protesi, e del 14% del rischio di infezione del sito chirurgico.

I primi dati riguardanti il paziente critico sono emersi in un trial svolto su una popolazione pediatrica⁸¹, e successivamente confermati da *Pisarchik et al.*⁸² su pazienti ustionati. Nel caso specifico è emerso che i valori di glicemia media, massima e di DELTA sono decisamente più elevati nei pazienti settici rispetto agli altri, e che questi presentano anche un rialzo importante del DELTA nei giorni precedenti lo sviluppo di sepsi. Il primo lavoro condotto con lo scopo di valutare l'associazione tra variabilità glicemica e infezioni nel paziente critico ricoverato in ICU è stato pubblicato da *Donati et al.*⁶. In questo caso il gruppo di ricerca ha riscontrato che tutti gli indici di variabilità glicemica presi in considerazione erano significativamente più elevati nei pazienti critici che sviluppavano infezioni secondarie durante il ricovero in terapia intensiva rispetto ai pazienti che non ne sviluppavano; tra tutti gli indici però, il GLI mostrava la capacità predittiva migliore rispetto alla possibilità di sviluppare infezioni ICU-acquired.

Tutti gli studi sopracitati sono però retrospettivi, consentendo di identificare solamente una associazione tra le due condizioni, ma non il nesso di causalità. Infatti, come ormai noto, le infezioni e ancora di più la sepsi, inducono nell'organismo uno stato di stress, il quale è intimamente connesso ad una serie di alterazioni del metabolismo glucidico che potrebbero essere alla base dell'insorgenza di così importanti oscillazioni dei livelli di glicemia^{2,8}. Pertanto l'incremento della variabilità glicemica durante il ricovero potrebbe essere un effetto della presenza dello stato infettivo/settico e non una causa se si tengono in considerazione i valori relativi all'intero ricovero e non solo quelli del periodo antecedente l'insorgenza dell'infezione.

I risultati preliminari di questo studio, grazie alla sua natura prospettica, permetteranno, per la prima volta in letteratura, di dirimere il dubbio, stabilendo il nesso di causa-effetto tra variabilità glicemica e infezioni nel paziente critico. Dall'analisi preliminare dei dati è infatti emerso che il GLI è un fattore predittivo positivo dello sviluppo di infezioni nei pazienti ricoverati in ICU. Infatti, nei giorni precedenti l'insorgenza di infezioni, il GLI è significati-

vamente più elevato rispetto ai soggetti che non sviluppino tale complicanza. Il potere predittivo non è, per ora, confermato per gli altri indici di variabilità glicemica presi in considerazione.

Questo risultato è estremamente rilevante in quanto indicherebbe che, potenzialmente, riducendo la variabilità glicemica, per esempio con protocolli terapeutici ad hoc, potremmo essere in grado di ridurre l'incidenza di sviluppo di infezioni in terapia intensiva, nonché la mortalità.

Nonostante ciò, non possiamo non considerare i limiti di questa analisi. La prima criticità deriva dal fatto che i dati in esame provengono da uno solo dei centri partecipanti allo studio, sebbene sia il centro coordinatore, nonché quello con il maggior numero di pazienti reclutati. In secondo luogo, il numero di soggetti presi in considerazione rappresenta solo un terzo della numerosità campionaria prevista per il completamento dello studio. Infine, essendo questo uno studio puramente osservazionale, non ci consente di valutare se l'applicazione di un approccio terapeutico, volto a ridurre la variabilità glicemica nel paziente critico, possa avere un impatto nel ridurre l'insorgenza di infezioni secondarie durante il ricovero in ICU o la mortalità.

In ogni caso, se l'analisi definitiva confermasse questi risultati, tale studio potrebbe essere una base da cui partire per la costruzione di trials futuri; con i quali poter valutare la messa a punto di protocolli terapeutici, di controllo e gestione della glicemia in modo da evitarne le oscillazioni, e di conseguenza ridurre le complicanze ad esse associate, in particolare quelle infettive che sono, ad oggi, uno dei maggiori problemi di sanità pubblica negli ospedali di tutto il mondo.

12. CONCLUSIONE

Questa analisi nonostante, non possa essere considerata definitiva, in quanto lo studio è ancora in corso, consente comunque di confermare evidenze già note alla letteratura scientifica in merito alla variabilità glicemica, e di definire, in maniera più accurata, le conseguenze di quest'ultima.

Nel caso in cui il rapporto di causa-effetto tra variabilità glicemica e infezioni venisse confermato dall'analisi finale dell'intero campione di pazienti, ci potrebbero essere notevoli risvolti clinici e terapeutici. Infatti sulla base di questi risultati sarà possibile disegnare nuovi studi sperimentali in grado di valutare l'applicazione di protocolli terapeutici ad hoc per la gestione delle fluttuazioni glicemiche, e quindi per minimizzare il rischio di complicanze infettive nonché di mortalità nel paziente ricoverato in *ICU*.

BIBLIOGRAFIA

1. Röder PV, Wu B, Liu Y, Han W. Pancreatic regulation of glucose homeostasis. *Exp Mol Med*. 2016;48(3):e219. doi:10.1038/emm.2016.6
2. McCowen KC, Malhotra A, Bistrian BR. STRESS-INDUCED HYPERGLYCEMIA. :18.
3. Van den Berghe G, Wouters PJ, Bouillon R, et al. Outcome benefit of intensive insulin therapy in the critically ill: Insulin dose versus glycemic control. *Crit Care Med*. 2003;31(2):359-366. doi:10.1097/01.CCM.0000045568.12881.10
4. Egi M, French CJ. Variability of Blood Glucose Concentration and Short-term Mortality in Critically Ill Patients. 2006;105(2):9.
5. Krinsley JS. Glycemic variability: A strong independent predictor of mortality in critically ill patients*: *Critical Care Medicine*. 2008;36(11):3008-3013. doi:10.1097/CCM.0b013e31818b38d2
6. Donati A, Damiani E, Domizi R, et al. Glycaemic variability, infections and mortality in a medical-surgical intensive care unit. *Crit Care Resusc*. 2014;16(1):13-23.
7. Mizock BA. Alterations in carbohydrate metabolism during stress: A review of the literature. *The American Journal of Medicine*. 1995;98(1):75-84. doi:10.1016/S0002-9343(99)80083-7
8. Mizock BA. Alterations in fuel metabolism in critical illness: hyperglycaemia. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2001;15(4):533-551. doi:10.1053/beem.2001.0168
9. Gore DC, Jahoor F, Hibbert JM, DeMaria EJ. Lactic Acidosis During Sepsis Is Related to Increased Pyruvate Production, Not Deficits in Tissue Oxygen Availability: *Annals of Surgery*. 1996;224(1):97-102. doi:10.1097/00000658-199607000-00015
10. Langouche L, Perre SV, Thiessen S, et al. Alterations in adipose tissue during critical illness: An adaptive and protective response? *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182(4):507-516. doi:10.1164/rccm.200909-1395OC
11. Shangraw RE, Jahoor F, Miyoshi H, et al. Differentiation between septic and postburn insulin resistance. *Metabolism*. 1989;38(10):983-989. doi:10.1016/0026-0495(89)90010-3
12. Clements RS, Bell DSH. Complications of diabetes: Prevalence, detection, current treatment, and prognosis. *The American Journal of Medicine*. 1985;79(5):2-7. doi:10.1016/0002-9343(85)90503-0
13. Brownlee M. The Pathobiology of Diabetic Complications: A Unifying Mechanism. *Diabetes*. 2005;54(6):1615-1625. doi:10.2337/diabetes.54.6.1615
14. JPMA - Journal Of Pakistan Medical Association. Accessed April 16, 2020. https://jpma.org.pk/article-details/7476?article_id=7476
15. Geerlings SE, Hoepelman AI. Immune dysfunction in patients with diabetes mellitus (DM). *FEMS Immunol Med Microbiol*. 1999;26(3-4):259-265. doi:10.1111/j.1574-695X.1999.tb01397.x

16. Nelson CP, Hindson DA. Inhibition of Polymorphonuclear Leukocyte Respiratory Burst by Elevated Glucose Concentrations in Vitro. 1989;38:5.
17. Gupta S, Koirala J, Khardori R, Khardori N. Infections in Diabetes Mellitus and Hyperglycemia. *Infectious Disease Clinics of North America*. 2007;21(3):617-638. doi:10.1016/j.idc.2007.07.003
18. Balasanthiran A, Shotliff K. The history of stress hyperglycaemia. *J R Coll Physicians Edinb*. 2015;45(3):238-247. doi:10.4997/JRCPE.2015.314
19. Ellenberg M, Osserman KE, Pollack H. Hyperglycemia in Coronary Thrombosis. *Diabetes*. 1952;1(1):16-21. doi:10.2337/diab.1.1.16
20. Opie LH. Acute metabolic response in myocardial infarction. *Br Heart J*. 1971;33:Suppl:129-137. doi:10.1136/hrt.33.suppl.129
21. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Gerstein HC. Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview. *The Lancet*. 2000;355(9206):773-778. doi:10.1016/S0140-6736(99)08415-9
22. Rady MY, Johnson DJ, Patel BM, Larson JS, Helmers RA. Influence of individual characteristics on outcome of glycemic control in intensive care unit patients with or without diabetes mellitus. *Mayo Clin Proc*. 2005;80(12):1558-1567. doi:10.4065/80.12.1558
23. Egi M, Bellomo R, Stachowski E, et al. Blood glucose concentration and outcome of critical illness: the impact of diabetes. *Crit Care Med*. 2008;36(8):2249-2255. doi:10.1097/CCM.0b013e318181039a
24. Kosiborod M, Rathore SS, Inzucchi SE, et al. Admission glucose and mortality in elderly patients hospitalized with acute myocardial infarction: implications for patients with and without recognized diabetes. *Circulation*. 2005;111(23):3078-3086. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.104.517839
25. Umpierrez GE, Isaacs SD, Bazargan N, You X, Thaler LM, Kitabchi AE. Hyperglycemia: an independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(3):978-982. doi:10.1210/jcem.87.3.8341
26. Vanhorebeek I, Van den Berghe G. Diabetes of Injury: Novel Insights. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. 2006;35(4):859-872. doi:10.1016/j.ecl.2006.09.002
27. Clement S, Braithwaite SS, Magee MF, et al. Management of Diabetes and Hyperglycemia in Hospitals. *Diabetes Care*. 2004;27(2):553-591. doi:10.2337/diacare.27.2.553
28. Jencks SF. Accuracy in Recorded Diagnoses. *JAMA*. 1992;267(16):2238-2239. doi:10.1001/jama.1992.03480160096043
29. Levetan CS, Passaro M, Jablonski K, Kass M, Ratner RE. Unrecognized diabetes among hospitalized patients. *Diabetes Care*. 1998;21(2):246-249. doi:10.2337/diacare.21.2.246
30. Norhammar A, Tenerz A, Nilsson G, et al. Glucose metabolism in patients with acute myocardial infarction and no previous diagnosis of diabetes mellitus: a prospective study. *Lancet*. 2002;359(9324):2140-2144. doi:10.1016/S0140-6736(02)09089-X

31. Greci LS, Kailasam M, Malkani S, et al. Utility of HbA1c Levels for Diabetes Case Finding in Hospitalized Patients With Hyperglycemia. *Diabetes Care*. 2003;26(4):1064-1068. doi:10.2337/diacare.26.4.1064
32. Van Cromphaut SJ. Hyperglycaemia as part of the stress response: the underlying mechanisms. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*. 2009;23(4):375-386. doi:10.1016/j.bpa.2009.08.005
33. Bruyninckx F, Lauwers P. Intensive Insulin Therapy in Critically Ill Patients. *The New England Journal of Medicine*. Published online 2001:9.
34. Insulin therapy protects the central and peripheral nervous system of intensive care patients | Neurology. Accessed April 27, 2020. <https://n.neurology.org/content/64/8/1348>
35. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, et al. Intensive Insulin Therapy in the Medical ICU. *New England Journal of Medicine*. 2006;354(5):449-461. doi:10.1056/NEJMoa052521
36. Krinsley JS. Association between hyperglycemia and increased hospital mortality in a heterogeneous population of critically ill patients. *Mayo Clin Proc*. 2003;78(12):1471-1478. doi:10.4065/78.12.1471
37. Kosiborod M, Inzucchi SE, Krumholz HM, et al. Glucose Normalization and Outcomes in Patients With Acute Myocardial Infarction. *Arch Intern Med*. 2009;169(5):438-446. doi:10.1001/archinternmed.2008.593
38. Bosarge PL, Shoultz TH, Griffin RL, Kerby JD. Stress-induced hyperglycemia is associated with higher mortality in severe traumatic brain injury. *J Trauma Acute Care Surg*. 2015;79(2):289-294. doi:10.1097/TA.0000000000000716
39. Davis G, Fayfman M, Reyes-Umpierrez D, et al. Stress hyperglycemia in general surgery: Why should we care? *J Diabetes Complicat*. 2018;32(3):305-309. doi:10.1016/j.jdia-comp.2017.11.010
40. Grey NJ, Perdrizet GA. Reduction of nosocomial infections in the surgical intensive-care unit by strict glycemic control. *Endocr Pract*. 2004;10 Suppl 2:46-52. doi:10.4158/EP.10.S2.46
41. Langley J, Adams G. Insulin-based regimens decrease mortality rates in critically ill patients: a systematic review. *Diabetes Metab Res Rev*. 2007;23(3):184-192. doi:10.1002/dmrr.696
42. Vlasselaers D, Milants I, Desmet L, et al. Intensive insulin therapy for patients in paediatric intensive care: a prospective, randomised controlled study. *Lancet*. 2009;373(9663):547-556. doi:10.1016/S0140-6736(09)60044-1
43. Hansen TK, Thiel S, Wouters PJ, Christiansen JS, Van den Berghe G. Intensive insulin therapy exerts antiinflammatory effects in critically ill patients and counteracts the adverse effect of low mannose-binding lectin levels. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(3):1082-1088. doi:10.1210/jc.2002-021478
44. Brunkhorst FM, Meier-Hellmann A, Moerer O, et al. Intensive Insulin Therapy and Pentastarch Resuscitation in Severe Sepsis. *The New England Journal of Medicine*. Published online 2008:15.

45. Preiser J-C, Devos P, Ruiz-Santana S, et al. A prospective randomised multi-centre controlled trial on tight glucose control by intensive insulin therapy in adult intensive care units: the Glu-control study. *Intensive Care Med*. 2009;35(10):1738-1748. doi:10.1007/s00134-009-1585-2
46. Intensive versus Conventional Glucose Control in Critically Ill Patients. *N Engl J Med*. 2009;360(13):1283-1297. doi:10.1056/NEJMoa0810625
47. Treggiari MM, Karir V, Yanez ND, Weiss NS, Daniel S, Deem SA. Intensive insulin therapy and mortality in critically ill patients. *Crit Care*. 2008;12(1):R29. doi:10.1186/cc6807
48. Wiener RS, Wiener DC, Larson RJ. Benefits and risks of tight glucose control in critically ill adults: a meta-analysis. *JAMA*. 2008;300(8):933-944. doi:10.1001/jama.300.8.933
49. COITSS Study Investigators, Annane D, Cariou A, et al. Corticosteroid treatment and intensive insulin therapy for septic shock in adults: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010;303(4):341-348. doi:10.1001/jama.2010.2
50. Bosarge PL, Kerby JD. Stress-induced hyperglycemia: is it harmful following trauma? *Adv Surg*. 2013;47:287-297. doi:10.1016/j.yasu.2013.03.002
51. Arabi YM, Dabbagh OC, Tamim HM, et al. Intensive versus conventional insulin therapy: a randomized controlled trial in medical and surgical critically ill patients. *Crit Care Med*. 2008;36(12):3190-3197. doi:10.1097/CCM.0b013e31818f21aa
52. Suh S, Kim JH. Glycemic Variability: How Do We Measure It and Why Is It Important? *Diabetes Metab J*. 2015;39(4):273-282. doi:10.4093/dmj.2015.39.4.273
53. Ceriello A, Esposito K, Piconi L, et al. Oscillating glucose is more deleterious to endothelial function and oxidative stress than mean glucose in normal and type 2 diabetic patients. *Diabetes*. 2008;57(5):1349-1354. doi:10.2337/db08-0063
54. Risso A, Mercuri F, Quagliaro L, Damante G, Ceriello A. Intermittent high glucose enhances apoptosis in human umbilical vein endothelial cells in culture. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2001;281(5):E924-930. doi:10.1152/ajpendo.2001.281.5.E924
55. Quagliaro L, Piconi L, Assaloni R, Martinelli L, Motz E, Ceriello A. Intermittent High Glucose Enhances Apoptosis Related to Oxidative Stress in Human Umbilical Vein Endothelial Cells: The Role of Protein Kinase C and NAD(P)H-Oxidase Activation. *Diabetes*. 2003;52(11):2795-2804. doi:10.2337/diabetes.52.11.2795
56. Monnier L, Mas E, Ginet C, et al. Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. *JAMA*. 2006;295(14):1681-1687. doi:10.1001/jama.295.14.1681
57. Jones SC, Saunders HJ, Qi W, Pollock CA. Intermittent high glucose enhances cell growth and collagen synthesis in cultured human tubulointerstitial cells. *Diabetologia*. 1999;42(9):1113-1119. doi:10.1007/s001250051279
58. Ali NA, O'Brien JM, Dungan K, et al. Glucose variability and mortality in patients with sepsis. *Crit Care Med*. 2008;36(8):2316-2321. doi:10.1097/CCM.0b013e3181810378
59. Zuo Y, Kang Y, Yin W, Wang B, Chen Y. The association of mean glucose level and glucose variability with intensive care unit mortality in patients with severe acute pancreatitis. *Journal of Critical Care*. 2012;27(2):146-152. doi:10.1016/j.jcrc.2011.12.004

60. Hermanides J, Vriesendorp TM, Bosman RJ, Zandstra DF, Hoekstra JB, DeVries JH. Glucose variability is associated with intensive care unit mortality*: *Critical Care Medicine*. 2010;38(3):838-842. doi:10.1097/CCM.0b013e3181cc4be9
61. Dossett LA, Cao H, Mowery NT, Dortch MJ, Morris JM, May AK. Blood glucose variability is associated with mortality in the surgical intensive care unit. *Am Surg*. 2008;74(8):679-685; discussion 685.
62. Bagshaw SM, Bellomo R, Jacka MJ, et al. The impact of early hypoglycemia and blood glucose variability on outcome in critical illness. *Crit Care*. 2009;13(3):R91. doi:10.1186/cc7921
63. Todi S, Bhattacharya M. Glycemic variability and outcome in critically ill. *Indian J Crit Care Med*. 2014;18(5):285-290. doi:10.4103/0972-5229.132484
64. Signal M, Le Compte A, Shaw GM, Chase JG. Glycemic Levels in Critically Ill Patients: Are Normoglycemia and Low Variability Associated with Improved Outcomes? *J Diabetes Sci Technol*. 2012;6(5):1030-1037. doi:10.1177/193229681200600506
65. Penning S, Chase JG, Preiser J-C, et al. Does the achievement of an intermediate glycemic target reduce organ failure and mortality? A post hoc analysis of the Glucontrol trial. *J Crit Care*. 2014;29(3):374-379. doi:10.1016/j.jcrc.2014.01.013
66. Krinsley JS, Preiser J-C. Time in blood glucose range 70 to 140 mg/dl >80% is strongly associated with increased survival in non-diabetic critically ill adults. *Crit Care*. 2015;19(1):179. doi:10.1186/s13054-015-0908-7
67. Kim Y, Rajan KB, Sims SA, Wroblewski KE, Reutrakul S. Impact of glycemic variability and hypoglycemia on adverse hospital outcomes in non-critically ill patients. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2014;103(3):437-443. doi:10.1016/j.diabres.2013.11.026
68. D'Ancona G, Bertuzzi F, Sacchi L, et al. Iatrogenic hypoglycemia secondary to tight glucose control is an independent determinant for mortality and cardiac morbidity. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2011;40(2):360-366. doi:10.1016/j.ejcts.2010.11.065
69. Badawi O, Waite MD, Fuhrman SA, Zuckerman IH. Association between intensive care unit-acquired dysglycemia and in-hospital mortality*: *Critical Care Medicine*. 2012;40(12):3180-3188. doi:10.1097/CCM.0b013e3182656ae5
70. Arnold P, Paxton RA, McNorton K, Szpunar S, Edwin SB. The Effect of a Hypoglycemia Treatment Protocol on Glycemic Variability in Critically Ill Patients. *J Intensive Care Med*. 2015;30(3):156-160. doi:10.1177/0885066613511048
71. Alberti C, Brun-Buisson C, Burchardi H, et al. Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicentre cohort study. *Intensive Care Med*. 2002;28(2):108-121. doi:10.1007/s00134-001-1143-z
72. Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. EPIC International Advisory Committee. *JAMA*. 1995;274(8):639-644.
73. Le Gall JR, Alberti C, Brun Buisson C. [Epidemiology of infection and sepsis in intensive care unit patients]. *Bull Acad Natl Med*. 2004;188(7):1115-1125; discussion 1125-1126.
74. Chiaranda M. *URGENZE ED EMERGENZE*. Quarta.

75. Vallés J, Ferrer R. Bloodstream infection in the ICU. *Infect Dis Clin North Am*. 2009;23(3):557-569. doi:10.1016/j.idc.2009.04.005
76. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest*. 1992;101(6):1644-1655. doi:10.1378/chest.101.6.1644
77. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med*. 2003;29(4):530-538. doi:10.1007/s00134-003-1662-x
78. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801-810. doi:10.1001/jama.2016.0287
79. Angus DC, van der Poll T. Severe Sepsis and Septic Shock. *New England Journal of Medicine*. 2013;369(9):840-851. doi:10.1056/NEJMr1208623
80. Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D. Sepsis-induced immunosuppression: from cellular dysfunctions to immunotherapy. *Nat Rev Immunol*. 2013;13(12):862-874. doi:10.1038/nri3552
81. Hirshberg E, Larsen G, Van Duker H. Alterations in glucose homeostasis in the pediatric intensive care unit: Hyperglycemia and glucose variability are associated with increased mortality and morbidity*: *Pediatric Critical Care Medicine*. 2008;9(4):361-366. doi:10.1097/PCC.0b013e318172d401
82. Pisarchik AN, Pocheppen ON, Pisarchyk LA. Increasing Blood Glucose Variability Is a Precursor of Sepsis and Mortality in Burned Patients. Boccaletti S, ed. *PLoS ONE*. 2012;7(10):e46582. doi:10.1371/journal.pone.0046582
83. Sato H, Hosojima M, Ishikawa T, et al. Glucose Variability Based on Continuous Glucose Monitoring Assessment Is Associated with Postoperative Complications after Cardiovascular Surgery. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2017;23(5):239-247. doi:10.5761/atcs.0a.17-00045
84. Shohat N, Restrepo C, Allierezaie A, Tarabichi M, Goel R, Parvizi J. Increased Postoperative Glucose Variability Is Associated with Adverse Outcomes Following Total Joint Arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 2018;100(13):1110-1117. doi:10.2106/JBJS.17.00798
85. Scott MG, Bruns DE, Boyd JC, Sacks DB. Tight Glucose Control in the Intensive Care Unit: Are Glucose Meters up to the Task? *Clin Chem*. 2009;55(1):18-20. doi:10.1373/clinchem.2008.117291
86. Dungan KM, Binkley P, Nagaraja HN, Schuster D, Osei K. The impact of glycemic control and glycemic variability on mortality in patients hospitalized with congestive heart failure. *Diabetes Metab Res Rev*. 2011;27(1):85-93. doi:10.1002/dmrr.1155
87. Chao W-C, Tseng C-H, Wu C-L, Shih S-J, Yi C-Y, Chan M-C. Higher glycemic variability within the first day of ICU admission is associated with increased 30-day mortality in ICU patients with sepsis. *Ann Intensive Care*. 2020;10(1):17. doi:10.1186/s13613-020-0635-3

88. Meynaar IA, Eslami S, Abu-Hanna A, van der Voort P, de Lange DW, de Keizer N. Blood glucose amplitude variability as predictor for mortality in surgical and medical intensive care unit patients: a multicenter cohort study. *J Crit Care*. 2012;27(2):119-124. doi:10.1016/j.jcrc.2011.11.004

RINGRAZIAMENTI

Il primo ringraziamento va alla mia famiglia, che da sempre è un punto fisso e un porto sicuro. Sicuramente senza di loro non sarei riuscita a raggiungere un risultato così importante. Grazie ai miei genitori per aver creduto in me, sempre, anche quando nemmeno io avevo la forza di farlo. Grazie per avermi sempre spronato a dare il massimo e per avermi insegnato che con l'impegno, la fatica e i sacrifici tutti i sogni si possono realizzare. Grazie per essermi stati sempre accanto, soprattutto nei momenti difficili e dopo le delusioni. Grazie anche ai miei fratelli, non so che avrei fatto senza di loro. In questi anni hanno sopportato in silenzio (non sempre!) tutte le mie lamentele, l'ansia prima degli esami, lo stress dopo le giornate infinite di tirocinio e il malumore dopo le notti passate in bianco sopra i libri. Tante, troppe volte abbiamo litigato, ma ogni sera, a cena, eravamo pronti a chiacchierare, scherzare e ridere a crepapelle. Mi porterò per sempre nel cuore il mio piccolo (ormai nemmeno troppo) Thomas che mi chiede: "Ma appena hai dato questo esame possiamo giocare insieme?", e le lunghe e rilassanti pause merenda insieme a Naomi, perché una vera sorella sa che per tirarti su di morale durante una pesante giornata di studio c'è bisogno di cibo calorico.

E poi ci sono i miei nonni, nonno Andino, nonna Gabriella, nonna Maria e nonno Peppe, anche se purtroppo non c'è più, siete e sarete sempre un esempio da seguire. Dopo ogni singolo esame non vedevate l'ora che tornassi a casa per sapere com'era andato oppure aspettavate con ansia la mia chiamata per invitarmi a cena a festeggiare insieme. Grazie per tutte le volte che mi avete viziata e grazie per il vostro amore incondizionato.

Un pensiero speciale va a Giacomo, che mi è sempre rimasto accanto dal primo all'ultimo giorno di questo lungo percorso. È riuscito a darmi la forza e il coraggio per prendere le decisioni più difficili e spaventose, ma anche a calmarmi e tranquillizzarmi nei momenti in cui ero smarrita e confusa, e a farmi ridere a crepapelle anche nei momenti più tristi. Sono felice e orgogliosa di averti al mio fianco, di condividere con te le pazzie più strampalate, e della nostra complicità, spero che continueremo a crescere insieme come abbiamo fatto finora.

Un grazie dal profondo del cuore va alle mie amiche di sempre, con le quali ho condiviso le marachelle da bambina, i segreti da adolescente e i primi traguardi importanti. Loro che mi hanno regalato un pensiero prima di ogni esame, loro che mi hanno sempre compresa quando non potevo uscire perché dovevo studiare, loro che mi hanno fatto piangere in un abbraccio o davanti ad un messaggio. Grazie anche alla mia squadra e al mio coach, perché in poco

tempo siete sicuramente diventati un pezzo importante di cuore. La complicità, la grinta e la competizione che abbiamo vissuto in campo in questi campionati mi ha permesso di crescere e maturare, con la consapevolezza che i legami che si creano nello spogliatoio rimangono forti e solidi anche fuori.

Non posso dimenticare i colleghi che ho incontrato durante questo percorso, tutti, dal primo all'ultimo mi hanno aiutato a crescere. Sono sicura che il legame che si è creato con molti di loro non si dissolverà mai. Abbiamo condiviso lo stress del ritmo incalzante delle lezioni, abbiamo studiato a memoria tante nozioni, abbiamo festeggiato con infiniti aperitivi il superamento degli esami, abbiamo “sorretto” insieme i muri durante il tirocinio ma anche imparato cosa significa prendersi cura dei pazienti. Grazie a Peter, che all'inizio era semplicemente il mio collega di studio, ma che ben presto è diventato la mia spalla, il mio confidente, la mia casa ad Ancona, il mio complice di intrighi e il mio compagno di avventure. Grazie a te e alla tua famiglia per avermi accolto e fatto sentire una di voi.

Ringrazio anche tutti i professori e i medici per avermi insegnato la dedizione e la passione per il lavoro, per avermi dedicato il loro tempo, e per avermi dato fiducia durante i primi tentativi di svolgere un'anamnesi o un esame obiettivo come si deve, ma anche per tutte quelle volte in cui mi è stato permesso semplicemente di assistere ad un intervento o ad un colloquio perché spesso per imparare è necessario osservare chi è più esperto.

Un profondo e sincero grazie va in particolare al Professor Donati, che è stato fin da subito molto disponibile e mi ha permesso di frequentare il reparto di Anestesia e Rianimazione e di svolgere qui la mia tesi. Alla fine del mio percorso posso dire che la mia esperienza in questo reparto è stata decisamente formativa, non solo da un punto di vista clinico ma anche e soprattutto da un punto di vista umano. Vorrei ringraziare tutti i medici per la loro disponibilità nel chiarire i dubbi e nel rispondere a qualsiasi domanda, nonostante la frenesia e i tempi spesso ridotti, in particolare la dottoressa Claudia Scorcella, che nonostante l'emergenza della pandemia è riuscita a seguirmi e a darmi tutte le indicazioni necessarie alla stesura di questa tesi, ma anche a tranquillizzarmi sulle mie perplessità ed insicurezze; poi un grazie a tutti gli specializzandi ed Erika per avermi fatta sentire una di loro fin dal primo momento e in ogni circostanza; e infine ringrazio gli infermieri per avermi trasmesso l'umanità dietro ad ogni loro gesto nel prendersi cura dei pazienti.