



UNIVERSITA' POLITECNICA DELLE MARCHE

Facoltà di Medicina e Chirurgia

Corso di Laurea in:

INFERMIERISTICA

Tesi di Laurea:

**Gestione della glicemia nel paziente
critico: valutazione di protocollo sulla
gestione della terapia insulinica continua**

Candidato:

Lucrezia Quagliani

Relatore:

Prof. Abele Donati

Correlatore:

Dott.ssa Valentina Bendelari

Anno Accademico 2019-2020

INDICE

<i>INTRODUZIONE</i>	1
<i>1 GLICEMIA</i>	3
1.1 IL RUOLO DELL'INSULINA.....	4
1.2 IL RUOLO DEL GLUCAGONE	4
1.3 FARMACI CHE INFLUISCONO SUI VALORI GLICEMICI	5
<i>2 PAZIENTE CRITICO E GLICEMIA</i>	6
2.1 IPERGLICEMIA.....	7
2.2 VARIABILITA' GLICEMICA	9
2.3 IPOGLICEMIA	10
2.4 MONITORAGGIO GLICEMICO NELLA TERAPIA INTENSIVA	11
<i>3 PROTOCOLLO PER GESTIONE GLICEMIA IN TERAPIA INTENSIVA</i>	14
<i>4 PROTOCOLLO DELLA RIANIMAZIONE CLINICA DELL'AOU OSPEDALI RIUNITI DI TORRETTE</i>	16
<i>5 DISEGNO DELLO STUDIO:</i>	21
5.1 OBIETTIVO	21
5.2 MATERIALI E METODI.....	21
5.3 CRITERI DI INCLUSIONE.....	22
5.4 CRITERI DI ESCLUSIONE	22
5.5 RACCOLTA DATI	22
5.6 ANALISI STATISTICA.....	24
<i>6 RISULTATI</i>	25
6.1 DIFFERENZE IN TERMINI DI VARIABILITÀ GLICEMICA	28
6.2 EPISODI DI IPOGLICEMIA	31
<i>7 DISCUSSIONE</i>	32
<i>8 CONCLUSIONI</i>	34
<i>9 BIBLIOGRAFIA E SITOGRAFIA</i>	35

ABSTRACT

- **SFONDO:** Il paziente ricoverato nelle Unità di Terapia Intensiva è soggetto a meccanismi che comportano un aumento della glicemia detta “iperglicemia da stress”. La terapia d’elezione è l’insulina somministrata mediante infusione continua. All’interno delle ICU è necessaria la presenza di un protocollo per la gestione di tale terapia al fine di evitare eccessive oscillazioni glicemiche, rischiose per il paziente.
- **MATERIALI E METODI:** è stata eseguita una analisi retrospettiva di dati raccolti in maniera prospettica per uno studio osservazionale prospettico multicentrico. Sono stati presi in esame i dati raccolti dei pazienti ricoverati nella SOD Clinica di Anestesia e Rianimazione Generale, Respiratoria e del Trauma Maggiore di Ancona per più di 24 ore, di età superiore o uguale a 18 anni, escluse: donne in stato di gravidanza; pazienti ricoverati per meno di 24h; pazienti deceduti o con aspettativa di vita inferiore alle prime 24h. I dati raccolti in forma anonima sono stati inseriti in un database ed elaborati con statistica descrittiva.
- **RISULTATI:** Dei 586 pazienti presi nello studio, 325 risultano essere prima dell’introduzione del protocollo infermieristico di gestione della glicemia e 261 nel periodo post. Analizzando gli indici di variabilità glicemica GLI, MAGE, SD e CV è risultato che, ad eccezione del MAGE, i valori medi degli altri indici nel periodo post introduzione del protocollo sono significativamente più bassi durante il ricovero. Il gruppo post protocollo ha anche sviluppato un numero significativamente inferiore di sepsi in ICU (8.43%) rispetto al gruppo pre (13.85%). È stato riscontrato, però, un aumento del numero dei casi di ipoglicemia severa dopo l’applicazione di tale protocollo (10%) rispetto al periodo precedente all’applicazione (8.9%).
- **CONCLUSIONI:** L’adozione di tale protocollo ha portato dei miglioramenti in termini di riduzione della variabilità glicemica e dell’ insorgenza di infezioni in ICU. È risultato però un aumento degli episodi ipoglicemici severi. In conclusione è necessaria una revisione di tale protocollo in modo da ottimizzare i target glicemici e le variazioni della terapia insulinica mantenendo i benefici ma diminuendo gli episodi di ipoglicemia.

INTRODUZIONE

La variazione di glicemia nei pazienti critici in terapia intensiva è una condizione in reazione allo stress fisiologico indotto dalla malattia. Nel paziente, a seguito degli interventi a cui è sottoposto o a causa della malattia stessa, si attiva un meccanismo che induce una riduzione della produzione di insulina e un'aumentata generazione di ormoni dello stress come il cortisolo. Questo comporta un aumento importante della glicemia detta "iperglicemia da stress".

La terapia d'elezione nel paziente critico con tale iperglicemia è l'insulina somministrata mediante infusione continua tramite pompa infusoriale, il cui controllo è strettamente correlato alla rilevazione periodica dei valori glicemici mediante glucometro, e dei parametri di riferimento rilevabili da emogasanalisi e prelievo ematico venoso. Lo scopo di questa terapia è il raggiungimento dei valori target della glicemia evitando l'aumento delle escursioni glicemiche.

Vari studi evidenziano che esiste una forte correlazione fra la variabilità glicemica (GV) e la mortalità intraospedaliera nei reparti di Terapia Intensiva. Questo è anche dovuto ad una stretta correlazione fra l'insorgenza di infezioni acquisite durante la degenza e le oscillazioni glicemiche dei pazienti ricoverati. Tali infezioni nosocomiali portano, pertanto, il paziente ad uno scompenso metabolico tale da provocare insufficienze multiorgano fino ad arrivare alla morte.

All'interno delle Unità di Terapia Intensiva è quindi necessaria l'ideazione di un protocollo che tenga conto non solo dell'attuale livello di glucosio nel sangue, ma anche della velocità di variazione glicemica e dell'attuale velocità di infusione di insulina. All'interno della SOD Clinica di Anestesia e Rianimazione Generale, Respiratoria e del Trauma Maggiore dell'AOU Ospedali Riuniti di Ancona è stato ideato un protocollo che tiene conto di tali variabili ed è stato progettato specificamente per essere implementato dal personale infermieristico senza la necessità di un contributo medico continuo.

Questo studio ci permetterà di osservare se il protocollo della SOD, basato su Algoritmi che determinano la dose e la velocità d'insulina in relazione anche alle

variazioni nel tempo dei valori di glicemia, è stato efficace al raggiungimento e il mantenimento del target glicemico prestabilito e se è stato riscontrato dopo l'applicazione un miglioramento in termini di frequenza di episodi ipoglicemici.

1 GLICEMIA

Quando si parla di “glicemia” si intende la “concentrazione di glucosio nel sangue”. Questa sostanza è fondamentale per il nostro organismo in quanto nutre le cellule, ma è importante che rimanga sempre entro un certo range di valori.

Il corpo umano ha un sistema di regolazione che consente di mantenere il livello di glucosio nel sangue costante nelle 24 ore, che avviene grazie a due ormoni endogeni: l’insulina e il glucagone, i quali hanno il compito di alzare o abbassare il livello di glucosio ematico.¹ La secrezione di tali ormoni avviene da diversi organi come l’ipofisi, il fegato, il pancreas e le ghiandole surrenali mentre la loro attivazione è controllata dal sistema nervoso simpatico o dalla stimolazione diretta da parte di mediatori proinfiammatori.²

Il monitoraggio della glicemia in un paziente ospedalizzato è importante per tenere sotto controllo i valori di glucosio ematico che potrebbero essere dannosi per il paziente stesso. Un monitoraggio frequente consente inoltre di intervenire precocemente in quei soggetti che potrebbero andare incontro a episodi di iperglicemia e quindi necessiterebbero di una terapia insulinica.

Per rilevare la glicemia, in ambito ospedaliero, le metodiche utilizzate sono:

- ✓ determinazione capillare (di maggior utilizzo)
- ✓ sangue arterioso
- ✓ sangue venoso

La misurazione della glicemia tramite prelievo di un campione di sangue capillare è la più veloce, semplice, meno invasiva e meno dolorosa da effettuare. Il sangue viene prelevato dal polpastrello e analizzato con glucometro con strisce reattive. Il sangue capillare, però, può indurre una misurazione della glicemia alterata e ciò è determinato da una scarsa perfusione sanguigna dei tessuti, da una contaminazione della superficie del prelievo o da altri fattori, quali: anemia, policitemia, ipossiemia, farmaci e da errata scelta della sede di esecuzione.

Le misurazioni più accurate in ambito ospedaliero sono ottenute utilizzando il sangue prelevato da un catetere arterioso che viene analizzato con un analizzatore di

glucosio in laboratorio o, nel caso delle terapie intensive, con un analizzatore di gas del sangue.³

La glicemia può essere dosata anche attraverso prelievo venoso. Un esame comune che si effettua per via venosa è la curva di carico del glucosio che valuta la sua fluttuazione prima e dopo i pasti. Tale procedura inizia con la rilevazione della glicemia a digiuno, per poi far assumere per via orale una soluzione con un'elevata concentrazione glucosidica e valutare a intervalli regolari le variazioni del glucosio nel sangue e in quanto tempo viene smaltito dall'organismo.

1.1 IL RUOLO DELL'INSULINA

L'insulina è un ormone secreto dalle cellule beta presenti all'interno delle isole di Langerhans del pancreas ed è indispensabile per il metabolismo degli zuccheri. Il suo compito è quello di regolare l'ingresso del glucosio all'interno delle cellule, il quale verrà poi convertito in glicogeno.

Il rilascio di questo ormone viene regolato dalla concentrazione ematica del glucosio stesso, dall'aumento di attività del sistema nervoso parasimpatico e dalla presenza di cibo nel tratto gastrointestinale.¹ La presenza del cibo, infatti, induce un aumento della secrezione di insulina prima ancora dell'aumento della concentrazione plasmatica di glucosio.⁴

Durante la fase di assorbimento l'insulina viene secreta allo scopo di facilitare i processi di immagazzinamento dell'energia mentre, durante la fase post-assorbimento, la sua secrezione diminuisce, favorendo così l'interruzione dei processi di assorbimento del glucosio.

1.2 IL RUOLO DEL GLUCAGONE

Il glucagone è prodotto dalle cellule alfa presenti all'interno delle isole di Langerhans del pancreas. Al contrario dell'insulina, che ha un'azione ipoglicemizzante, il glucagone ha un'azione iperglicemizzante cioè aumenta la concentrazione plasmatica di glucosio promuovendone la produzione a livello del fegato tramite glicogenolisi e la gluconeogenesi.⁵ Facilita i processi della fase di post-

assorbimento favorendo la mobilitazione delle scorte energetiche e la sintesi di “nuove” fonti di energia utilizzate poi dai tessuti.

Ha perciò un effetto inibitorio sulla secrezione dell’insulina e con l’aumentare dei livelli plasmatici di questa diminuiscono quelli del glucagone stesso e viceversa. Inoltre la secrezione di glucagone è stimolata anche dal sistema nervoso simpatico e dall’adrenalina.⁴

1.3 FARMACI CHE INFLUISCONO SUI VALORI GLICEMICI

La somministrazione di terapie con vasopressori, corticosteroidi e nutrizione enterale e parenterale, nonché l’interruzione della stessa a causa di una varietà di procedure, porta a una significativa variabilità dei livelli di glucosio nel sangue⁶

La terapia steroidea, ad esempio, può influenzare negativamente il controllo glicemico in quando i glucocorticoidi hanno maggior effetto sull’inibizione dell’utilizzo del glucosio a livello periferico e minore sulla gluconeogenesi, causando episodi di iperglicemia. L’effetto iperglicemizzante può variare in base alla durata d’azione, posologia, via e frequenza di somministrazione dello steroide.⁷

Per evitare il rischio di malnutrizione i pazienti con deficit nutritivi vengono sottoposti alla terapia nutrizionale artificiale. Anche la nutrizione enterale (NE) e la nutrizione parenterale (NPT) possono causare iperglicemia in pazienti senza o con storia di diabete pregressa.

Il fabbisogno giornaliero viene calcolato in base alla quantità di carboidrati presenti e allo stato del paziente e viene modificato in base ai livelli glicemici. Importante ricordare che in caso di inizio di una terapia nutrizionale parenterale totale l’insulina deve essere somministrata in parallelo alla sacca nutrizionale per evitare che possa precipitare e inattivarsi.⁸

2 PAZIENTE CRITICO E GLICEMIA

Per paziente critico si intende un individuo che si trova in una situazione di equilibrio fisico e psichico precario, soggetto a continui mutamenti, alle volte difficilmente prevedibili e controllabili. Tale tipologia di paziente è soggetto a continui scompensi metabolici utilizzati quali meccanismi per soddisfare l'aumentata richiesta energetica da parte dei tessuti danneggiati e per tentare di ripristinare l'omeostasi. Questa risposta fisiologica avviene per contrastare l'insulto iniziale e per creare un vantaggio in termini di sopravvivenza.

I pazienti critici ricoverati nelle Unità di Terapia Intensiva sono in uno stato ipermetabolico, caratterizzato da un aumento eccessivo del consumo energetico dovuto ad alterazioni patologiche⁹, che provoca un'anomalia nella stabilità di glucosio nel sangue detta "disglicemia".

La disglicemia, che può riguardare sia condizioni di ipoglicemia che di iperglicemia, nel paziente critico è associata ad un aumento della morbilità, mortalità, della durata della degenza e dei costi e viene considerato un biomarcatore della gravità della malattia.³ Tuttavia questo aumento sembra essere meno marcato nei pazienti con precedente diabete mellito¹⁰. È importante considerare inoltre la variabilità glicemica.

I pazienti critici vanno incontro ad un alto rischio di malnutrizione a causa della loro condizione acuta, che, in associazione alle oscillazioni glicemiche, comporta un aumento del rischio di complicanze quali, ad esempio, le infezioni. Necessitano quindi di una terapia nutrizionale artificiale che, come detto in precedenza, può provocare delle variazioni glicemiche.

La terapia di elezione per il trattamento degli scompensi metabolici nel paziente critico ricoverato in terapia intensiva è rappresentata dall'insulina, che deve essere somministrata in infusione venosa continua secondo algoritmi validati basati su controlli frequenti della glicemia.

Van den Berghe¹¹ ha eseguito uno studio prospettico, randomizzato e controllato per determinare se la normalizzazione dei livelli di glucosio nel sangue con terapia insulinica intensiva riduce la mortalità e la morbilità tra i pazienti critici. Analizzando

1548 pazienti in un tempo di 12 mesi è emerso che il trattamento intensivo con insulina ha ridotto gli episodi di setticemia del 46%. Inoltre i marker di infiammazione erano meno frequentemente anormali nel gruppo di trattamento intensivo rispetto al gruppo di trattamento convenzionale. È stato osservato anche che tra i pazienti con batteriemia, quelli trattati con terapia insulinica intensiva avevano un tasso di mortalità inferiore rispetto a quelli trattati convenzionalmente (12,5% contro 29,5%), sebbene questa differenza non fosse statisticamente significativa.

Lo studio ha evidenziato che l'uso della terapia insulinica per mantenere il target glicemico ha ridotto sostanzialmente la mortalità e la morbilità nelle unità di terapia intensiva. Ha anche ridotto l'uso delle risorse e il rischio di complicanze comuni tra i pazienti che necessitano di cure intensive, inclusi episodi di setticemia con una corrispondente necessità di terapia antibiotica prolungata.

2.1 IPERGLICEMIA

Generalmente i pazienti ospedalizzati con diabete mellito tendono a sviluppare un'iperglicemia da lieve a moderata. Le cause possono essere: infusioni enterali, parenterali o di alcuni farmaci in associazione ad una disfunzione delle cellule beta del pancreas e una terapia insulinica non adatta³. È noto che ci sono molti pazienti che, pur non essendo diabetici, sviluppano una tipologia di iperglicemia detta "da stress", definita come un aumento momentaneo della glicemia dovuta ad una patologia acuta. Al risolversi della malattia acuta tale iperglicemia scompare e solo in una piccola parte dei pazienti sfocerà in diabete mellito.

L'iperglicemia da stress quindi è una condizione molto comune nei pazienti ricoverati nelle Unità di Terapia Intensiva (ICU). Durante il ricovero vanno incontro ad un'aumentata secrezione degli ormoni dello stress contro regolatori (quali glucagone, glucocorticoidi, GH e cortisolo), di citochine ed interleuchine.¹² Questo si traduce in molteplici azioni volte a ripristinare l'omeostasi durante la fase acuta e ciò comporta un incremento della gluconeogenesi e dell'insulino-resistenza. Con l'aumentare della gluconeogenesi si osserva un importante incremento della concentrazione di glucosio ematico circolante nei pazienti.

Tra gli ormoni contro regolatori troviamo il cortisolo, prodotto dal surrene, che nei momenti di maggior tensione provoca un aumento della glicemia al fine di mettere a disposizione l'energia di cui il corpo ha bisogno. Ha quindi il compito di stimolare la gluconeogenesi epatica e la glicogenolisi.

Altro ormone rilasciato nella fase di stress è il glucagone il quale, come descritto in precedenza, inibisce l'azione dell'insulina e promuove a livello epatico la produzione di glucosio. Quest'elevata produzione epatica è la causa principale dell'iperglicemia da stress.

Oltre ai meccanismi della contro-regolazione che caratterizzano lo stress fisiologico, anche l'insulino-resistenza transitoria e l'alterazione del segnale insulinico contribuiscono nel sostenere l'iperglicemia.

Nell'aumento dell'insulino-resistenza i principali ormoni implicati sono: i glucocorticoidi, che inibiscono il trasporto sulla membrana, il GH (ormone della crescita) che, quando presente in eccesso, riduce non solo l'espressione dei recettori per l'insulina, ma anche gli effetti di un'eventuale stimolazione, e il glucagone. A questo meccanismo si aggiunge l'azione dell'epinefrina, che stimola direttamente la produzione di glucagone.¹³ Inoltre le citochine agiscono nell'inibizione della segnalazione dell'insulina. In sostanza la resistenza all'insulina durante la malattia è caratterizzata dall'incapacità di sopprimere la produzione di glucosio epatico centrale.¹⁴

Le cellule danneggiate maggiormente dall'iperglicemia sono quelle incapaci di controllare efficacemente la loro concentrazione di glucosio intracellulare. Queste includono cellule neuronali, endotelio capillare e cellule mesangiali renali ² con conseguente ridotto flusso sanguigno cerebrale, acidosi intracellulare, bassi livelli di ATP e aumentata incidenza delle infezioni. Inoltre aumenta il rischio di complicanze cardiache ed emodinamiche e insufficienza renale acuta.

2.2 VARIABILITA' GLICEMICA

Braithwaite¹⁵ ha definito la variabilità glicemica come “*la tendenza o propensione di un paziente a sviluppare ripetute escursioni della glicemia plasmatica in un periodo di tempo relativamente breve che supera l'intervallo previsto per una normale risposta fisiologica*”. La variabilità glicemica è quindi l'ampiezza media delle escursioni glicemiche¹⁶. Questa è determinata sia dall'entità delle variazioni glicemiche in un determinato intervallo di tempo sia dalla frequenza con cui un valore critico viene superato in un certo periodo di tempo.¹⁰

La variabilità glicemica è associata ad un aumento della mortalità intraospedaliera in quanto innesca una reazione di stress ossidativo. Con “stress ossidativo” si intende un insieme di alterazioni che si producono nei tessuti e nelle cellule quando sono esposte ad un eccesso di agenti ossidanti. L'effetto di queste alterazioni può provocare disfunzioni endoteliali e danni vascolari perché creano danni cellulari fino a compromettere in modo irreversibile le cellule vitali attivando il meccanismo di apoptosi o morte cellulare programmata¹⁷.

È importante quindi ottenere una variabilità minima nei pazienti critici per garantire che i livelli di glucosio nel sangue siano controllati e all'interno di un intervallo specifico prestabilito.

Nel recente studio retrospettivo di Donati et al.(2014)¹⁸ è stata osservata una popolazione di 2782 pazienti critici ammessi nella ICU. Sono stati presi in considerazione i quattro indici di GV: SD, CV, MAGE e GLI, osservando se essi erano in grado di predire l'insorgenza di infezioni acquisite durante il ricovero, strettamente connesse con la mortalità in ICU. Dallo studio è emerso che la GV è più elevata tra i pazienti settici, in particolare il GLI era più fortemente associato alle infezioni, rispetto a SD, CV o MAGE. I limiti dello studio comprendevano, innanzitutto, la sua natura retrospettiva che non consente di chiarire la relazione reale causa-effetto alla base dell'associazione tra GV, mortalità e infezioni acquisite in terapia intensiva e, quindi, non è stato possibile accertare se GV ha preceduto o era a conseguenza dell'infezione. Altro fattore di bias è stata la mancanza di informazioni riguardanti la terapia steroidea, nutrizionale e le dosi di insulina che, come detto in precedenza, possono alterare i valori

glicemici del paziente. Anche la ventilazione meccanica, la quale è un noto fattore di rischio per le infezioni delle vie aeree, non è stata presa in considerazione.

La ricerca di Donati et al. si è concentrata principalmente sul potenziale effetto dannoso del GV (variabilità glicemica) ed ha dimostrato che essa è associata indipendentemente alla mortalità in ICU e alle infezioni acquisite in una popolazione mista di pazienti adulti in condizioni critiche. Da tenere presente però che è stato osservato anche che nei pazienti con diabete mellito la GV è associata all'aumentato rischio di infezioni nosocomiali ma non alla mortalità intraospedaliera.

2.3 IPOGLICEMIA

Si parla di “ipoglicemia moderata” quando il livello di glucosio ematico è inferiore a 70 mg/dl, se si raggiungono valori inferiori a 40 mg/dl viene definita “ipoglicemia severa”.

Questi episodi ipoglicemici possono causare diverse problematiche tra cui un'aumentata risposta infiammatoria sistemica e uno scarso apporto di glucosio al cervello con conseguente riduzione della funzionalità cerebrale (neuroglicopenia).

L'ipoglicemia severa o prolungata può causare aritmie, convulsioni, coma e danni cerebrali irreversibili. Mentre le complicanze più gravi sono facili da identificare, le manifestazioni neuroglicopeniche sono più sottili e si possono mostrare come mal di testa, affaticamento, confusione e quindi possono essere difficilmente identificate nei pazienti critici.¹⁹

Un evento ipoglicemico può avere origine da diversi fattori e si può verificare in maniera improvvisa e imprevedibile, è pertanto necessario riconoscerlo e correggerlo prontamente e nel modo più efficace possibile.

Una delle cause principali di episodi di ipoglicemia medio-severa è la terapia insulinica continua all'interno delle Unità di Terapia Intensiva.

Nello studio prospettico randomizzato controllato di Jean-Charles Preiser²⁰ i ricercatori hanno osservato i pazienti adulti ammessi alle 21 unità di Terapia Intensiva medico-chirurgica con lo scopo di valutare gli effetti sulla mortalità della terapia

insulinica intensiva. Si sono trovati costretti ad interrompere prematuramente la ricerca, ritrovandosi quindi con un campione sottodimensionato, a causa dell'alto tasso di violazioni involontarie del protocollo.

È quindi emerso che c'era una mancanza di beneficio clinico della terapia insulinica intensiva, associata a un'aumentata incidenza di ipoglicemia.

Essendo molto dannosi anche episodi brevi e singoli, è necessario che tutte le misure per evitarli debbano essere parte di qualsiasi protocollo di controllo glicemico.²¹

Il trattamento dell'episodio ipoglicemico avviene tramite interruzione immediata dell'infusione di insulina e somministrazione endovenosa di soluzione glucosata per ripristinare i valori ematici di glucosio. È necessario ricontrollare frequentemente la glicemia per accertarsi che i valori siano tornati entro i target glicemici prestabiliti.

2.4 MONITORAGGIO GLICEMICO NELLA TERAPIA INTENSIVA

Il monitoraggio glicemico è fondamentale nei pazienti critici al fine di raggiungere il target glicemico prestabilito per quel paziente, evitando gli episodi ipoglicemici medio-severi e iperglicemici e quindi di avere una minor variabilità glicemica nel tempo.

Il monitoraggio continuo del glucosio è utile per osservare l'andamento della variabilità glicemica che potrebbe avere un effetto deleterio nei pazienti critici. Questo metodo può predire la progressione verso l'ipoglicemia e l'iperglicemia, aiutando così nella chiara determinazione degli aggiustamenti della dose di insulina e della riduzione della variabilità della glicemia, associato alla mortalità nei pazienti critici.⁶

È stato dimostrato che un singolo target/intervallo di glucosio non può essere ottimale per tutti i pazienti in ogni momento, quindi è necessario un approccio personalizzato.²²

Come con altri parametri che vengono normalmente monitorati regolarmente in terapia intensiva, anche la glicemia viene monitorata in modo continuo. Questa tipologia di monitoraggio, rispetto al monitoraggio intermittente, consente di aggiustare le infusioni di insulina in modo più rapido e accurato perché identifica precocemente variazioni di glicemia potenzialmente pericolose.

Fondamentale oltre al controllo della glicemia è quello degli elettroliti, specialmente del potassio. Il passaggio del potassio dal liquido extracellulare a quello intracellulare viene infatti mediato dal trasporto del glucosio all'interno della cellula per effetto dell'insulina. La terapia insulinica causa lo spostamento di potassio verso l'interno delle cellule con un conseguente accumulo e una carenza di potassio all'esterno con rischio di causare aritmie.⁴ Quindi gli studi raccomandano di aggiungere alla soluzione di insulina anche il potassio se somministrata in soluzione glucosata⁷.

Un altro fattore che bisogna monitorare tramite prelievo di sangue è l'emoglobina glicata (HbA1c). Questa permette di stimare i valori medi di glicemia negli ultimi 2-3 mesi valutando la glicemia nel tempo. È un biomarcatore del controllo glicemico e ci consente di distinguere i pazienti con diabete mellito dai pazienti che invece vanno incontro ad episodi di iperglicemia intraospedaliera ma senza diagnosi di diabete precedente.¹⁰

La variabilità del glucosio, come sottolineato in numerosi studi, è stata identificata quale predittore di mortalità nelle Unità di Terapia Intensiva. L'associazione tra variazioni glicemiche e mortalità è da tempo nota e soggetta a studi per valutare quali indici correlati alla variazione glicemica siano i più adatti per predire l'incremento di mortalità nel paziente critico.

La variabilità glicemica viene valutata facendo riferimento a diverse matrici, tra cui l' SD (Standard Deviation), il CV (coefficiente di variazione), il GLI e il MAGE. Fra queste il MAGE è utile per valutare le escursioni glicemiche legate ai pasti ed è stato studiato²³ che le escursioni postprandiali e la variabilità glicemica sono strettamente correlate in quanto le prime contribuiscono alla seconda. Il GLI invece tiene conto della frequenza della misurazione del glucosio.

Nello studio di Todi et al.²⁴ , ad esempio, il GV è stato calcolato come deviazione standard (SD) e indice di labilità glicemica (GLI). Sono stati selezionati tutti i pazienti che hanno avuto quattro o più misurazioni di glicemia durante il ricovero in Terapia Intensiva, allo scopo di valutare una possibile relazione tra variabilità glicemica e mortalità intraospedaliera. Sono stati presi in analisi 2208 pazienti calcolando per ciascuno gli intervalli glicemici e gli indici SD e GLI medi. Quando sono state osservate

le loro associazioni con i tassi di mortalità in terapia intensiva, entrambi i modelli sono risultati significativi. I valori presi in analisi sono stati riportati in un database per fornire tre informazioni separate:

- 1) l'aumento della GV è stato associato all'aumento della mortalità negli intervalli di glucosio ematico;
- 2) le diverse matrici SD e GLI sono comparabili;
- 3) la GV ha esito peggiore nei pazienti euglicemici.

Da tale studio è risultata quindi la necessità all'interno delle ICU di un protocollo di somministrazione insulinica che tenga conto delle fluttuazioni glicemiche e le riduca al minimo, mantenendo la glicemia nell'intervallo desiderabile. I limiti di tale studio erano che non c'era una frequenza protocollata di test della glicemia e che i pazienti diabetici non sono stati analizzati separatamente e la variabilità glicemica può avere un effetto diverso in questi pazienti.

In conclusione questo studio ha dimostrato che la GV è associata ad un aumento della mortalità in ICU, soprattutto nei pazienti nel range euglicemico.

In un altro studio di Egi et al.²⁵ è stato visto che, osservando un'ampia coorte multicentrica di pazienti e un insieme di misurazioni del glucosio, la DS e il coefficiente di variabilità erano i più affidabili predittori di mortalità intraospedaliera, rispetto alla concentrazione media di glucosio nel sangue.

La diminuzione di tale variabilità potrebbe quindi essere una dimensione importante della gestione del glucosio e un possibile meccanismo attraverso il quale la terapia insulinica intensiva agisce.

3 PROTOCOLLO PER GESTIONE GLICEMIA IN TERAPIA INTENSIVA

Numerosi studi hanno evidenziato che l'implementazione di un protocollo guidato dall'infermiere riduce la variabilità glicemica dei pazienti in modo significativo.
11,12,16,18,26

L'uso di un protocollo convalidato per aiutare a mantenere il livello di glucosio nel sangue in un target glicemico prestabilito è efficace nei pazienti critici.

All'interno delle terapie intensive è fondamentale che ci sia un protocollo che preveda l'aggiustamento della dose di insulina, l'intervallo di monitoraggio del glucosio e le cause di un eventuale interruzione o diminuzione dell'infusione. Devono essere affrontati anche i rischi di complicanze come l'ipoglicemia.

I protocolli di gestione glicemica in terapia intensiva dovrebbero concentrarsi maggiormente sulla variabilità glicemica poiché essa è correlata all'esito e all'evoluzione delle condizioni del paziente. Infatti, tramite un monitoraggio continuo dei valori glicemici finalizzato all'osservazione delle oscillazioni della glicemia, si può prevenire l'insorgenza di complicanze come l'ipoglicemia e può aiutare a mantenere livelli ematici ottimali (normoglicemica).¹⁶

I vari protocolli individuano i parametri per l'inizio della terapia insulinica e la dose e velocità di infusione, inoltre presentano algoritmi per regolare la velocità di infusione basandosi su vari parametri, esposti nei protocolli stessi.

Il protocollo di Yale²⁷ è il primo comparso in letteratura e divenuto uno dei più diffusi e collaudati sistemi di controllo della glicemia a gestione interamente infermieristica. Esso si basa sulla rilevazione periodica dei valori glicemici e sulla regolazione della velocità di infusione dell'insulina tramite algoritmi specifici. Prevede aggiustamenti della velocità di infusione in base ai valori glicemici di volta in volta misurati e alla loro variazione rispetto ai valori precedenti.

Il protocollo Glucommander²⁸, a differenza degli altri, è stato realizzato per consentire la sua applicazione in vari setting assistenziali. L'algoritmo elaborato

consente infusione di insulina con controlli seriati distanziati, in grado di ottenere un livello di glucosio mirato in 3 /6 ore che si mantiene stabile per tutta la degenza, rendendolo applicabile in tutte le unità di qualsiasi ospedale. Il limite evidenziato dal protocollo è la necessità di ritornare a controlli glicemici ogni 60 minuti in caso di valori glicemici fuori target.

4 PROTOCOLLO DELLA RIANIMAZIONE CLINICA DELL'AOU OSPEDALI RIUNITI DI TORRETTE

All'interno della Clinica di Rianimazione dell'AOU Ospedali Riuniti di Torrette, Ancona, è stato ideato un protocollo specifico sulla gestione della glicemia nel paziente critico che prevede la totale infusione dell'insulina endovenosa attraverso pompe a siringa dedicate. Tale protocollo applicato prende spunto dal "Protocollo di infusione di Insulina di Yale" e fa riferimento agli studi di Van Den Berghe G.¹¹

Prevede la necessità di iniziare la terapia insulinica in caso di persistente iperglicemia, ovvero tre rilevazioni consecutive/ora di glicemia sopra i 180 mg/dl. Lo scopo è il raggiungimento di valori glicemici compresi fra 110-140 mg/dl.

Il protocollo intensivo è a completa gestione infermieristica, rivolgendosi al medico solo se la risposta all'infusione di insulina è insolita o inaspettata oppure se le condizioni del paziente si modificano.

È destinato all'utilizzo in pazienti adulti con iperglicemia nell'ambito dell'Unità di Terapia Intensiva, ma non è specifico per soggetti con emergenze metaboliche come chetoacidosi diabetica o stati iperglicemici iperosmolari e in soggetti che si alimentano per OS.

In questi casi è necessario consultare il medico per provvedimenti specifici.

L'insulina utilizzata normalmente è quella regolare, a cinetica rapida¹³. Si possono utilizzare anche degli analoghi rapidi ma bisogna tenere presente che l'insulina glulisina non deve essere miscelata con la soluzione glucosata 5% o con soluzione di Ringer.

Il metodo utilizzato in questo protocollo di somministrazione insulinica endovena è tramite diluizione di 50 UI di insulina (0,5ml di soluzione) a 49,5ml di soluzione fisiologica NaCl 0,9%. affinché 1ml di soluzione corrisponda a 1UI.⁷

Vengono utilizzate le pompe volumetriche, per la somministrazione, perché garantiscono la costanza della velocità di infusione e la possibilità di modificarla in

tempo reale, a prescindere dalle resistenze incontrate nel circolo venoso e dalla contemporanea infusione di altri soluti.

La soluzione diluita si mantiene stabile per massimo 12 ore, al termine delle quali va ripreparata per garantire la sua efficacia.

Il protocollo prevede, prima di iniziare l'infusione di insulina, la somministrazione di un "Priming", ovvero l'iniezione di 30ml della soluzione a base di insulina preparata, nei deflussori, al fine di saturare i siti di legame insulinico presenti nelle pareti dei deflussori stessi.

I valori glicemici vanno mantenuti nei target prestabiliti, evitando oscillazioni.

La velocità iniziale viene calcolata dividendo la glicemia iniziale per 100, per poi arrotondare alla più vicina 0.5UI. Questo vale anche per il bolo iniziale.

Le modificazioni della velocità di infusione sono calcolate tramite algoritmi specifici (*Tabella1*).

VELOCITA' INSULINA ml/h	Δ	2Δ		VELOCITA' INSULINA ml/h	Δ	2Δ
0,1	0,1	0,1		7,1	8,3	9,4
0,2	0,2	0,3		7,2	8,4	9,6
0,3	0,4	0,4		7,3	8,5	9,7
0,4	0,5	0,5		7,4	8,7	9,8
0,5	0,6	0,7		7,5	8,8	10,0
0,6	0,7	0,8		7,6	8,9	10,1
0,7	0,8	0,9		7,7	9,0	10,2
0,8	0,9	1,1		7,8	9,1	10,4
0,9	1,1	1,2		7,9	9,2	10,5
1	1,2	1,3		8	9,4	10,6
1,1	1,3	1,5		8,1	9,5	10,8
1,2	1,4	1,6		8,2	9,6	10,9
1,3	1,5	1,7		8,3	9,7	11,0
1,4	1,6	1,9		8,4	9,8	11,2
1,5	1,8	2,0		8,5	9,9	11,3
1,6	1,9	2,1		8,6	10,1	11,4
1,7	2,0	2,3		8,7	10,2	11,6
1,8	2,1	2,4		8,8	10,3	11,7
1,9	2,2	2,5		8,9	10,4	11,8
2	2,3	2,7		9	10,5	12,0
2,1	2,5	2,8		9,1	10,6	12,1
2,2	2,6	2,9		9,2	10,8	12,2
2,3	2,7	3,1		9,3	10,9	12,4
2,4	2,8	3,2		9,4	11,0	12,5
2,5	2,9	3,3		9,5	11,1	12,6
2,6	3,0	3,5		9,6	11,2	12,8
2,7	3,2	3,6		9,7	11,3	12,9
2,8	3,3	3,7		9,8	11,5	13,0
2,9	3,4	3,9		9,9	11,6	13,2
3	3,5	4,0		10	11,7	13,3
3,1	3,6	4,1		10,1	11,8	13,4
3,2	3,7	4,3		10,2	11,9	13,6
3,3	3,9	4,4		10,3	12,1	13,7
3,4	4,0	4,5		10,4	12,2	13,8
3,5	4,1	4,7		10,5	12,3	14,0
3,6	4,2	4,8		10,6	12,4	14,1
3,7	4,3	4,9		10,7	12,5	14,2
3,8	4,4	5,1		10,8	12,6	14,4
3,9	4,6	5,2		10,9	12,8	14,5
4	4,7	5,3		11	12,9	14,6
4,1	4,8	5,5		11,1	13,0	14,8
4,2	4,9	5,6		11,2	13,1	14,9
4,3	5,0	5,7		11,3	13,2	15,0
4,4	5,1	5,9		11,4	13,3	15,2
4,5	5,3	6,0		11,5	13,5	15,3
4,6	5,4	6,1		11,6	13,6	15,4
4,7	5,5	6,3		11,7	13,7	15,6
4,8	5,6	6,4		11,8	13,8	15,7
4,9	5,7	6,5		11,9	13,9	15,8
5	5,9	6,7		12	14,0	16,0
5,1	6,0	6,8		12,1	14,2	16,1
5,2	6,1	6,9		12,2	14,3	16,2
5,3	6,2	7,0		12,3	14,4	16,4
5,4	6,3	7,2		12,4	14,5	16,5
5,5	6,4	7,3		12,5	14,6	16,6
5,6	6,6	7,4		12,6	14,7	16,8
5,7	6,7	7,6		12,7	14,9	16,9
5,8	6,8	7,7		12,8	15,0	17,0
5,9	6,9	7,8		12,9	15,1	17,2
6	7,0	8,0		13	15,2	17,3
6,1	7,1	8,1		13,1	15,3	17,4
6,2	7,3	8,2		13,2	15,4	17,6
6,3	7,4	8,4		13,3	15,6	17,7
6,4	7,5	8,5		13,4	15,7	17,8
6,5	7,6	8,6		13,5	15,8	18,0
6,6	7,7	8,8		13,6	15,9	18,1
6,7	7,8	8,9		13,7	16,0	18,2
6,8	8,0	9,0		13,8	16,1	18,4
6,9	8,1	9,2		13,9	16,3	18,5
7	8,2	9,3		14	16,4	18,6

Tabella 1 Algoritmo Protocollo clinica anestesia e rianimazione

Gli algoritmi su cui si basa questo protocollo prevedono il calcolo della dose di insulina somministrata non solo sulla base dei valori glicemici attuali, ma considerando anche la variazione nel tempo degli stessi sia in termini di aumento o riduzione sia in termini di velocità.

Quindi bisogna prima calcolare il livello di glicemia attuale (*Tabella 2*) e poi confrontarla con la variazione di glicemia oraria.

GLICEMIA 75-99mg/dl	GLICEMIA 100-139mg/dl	GLICEMIA 140-199mg/dl	GLICEMIA >200mg/dl	ISTRUZIONI
		GM in aumento >50mg/dl/h	GM in aumento	Aumento dell'infusione di 2Δ
	GM in aumento di >25mg/dl/h	GM in aumento di 1-50mg/dl/h	GM invariato GM in diminuzione di 1- 25mg/dl/h	Aumento dell'infusione di Δ
GM in aumento	GM in aumento di 1-25mg/dl/h GM invariato GM in diminuzione 1- 25mg/dl/h	GM in diminuzione di 1- 50mg/dl	GM in diminuzione di 26-75mg/dl/h	Non modificare infusione
GM immodificato GM in diminuzione di 1- 25mg/dl/h	GM in diminuzione di 26-50mg/dl/h	GM in diminuzione di 51-75mg/dl/h	GM in diminuzione di 76-100mg/dl/h	Diminuire infusione di Δ
GM in diminuzione di >25mg/dl/h	GM in diminuzione di >50mg/dl/h	GM in diminuzione di >75mg/dl/h	GM in diminuzione di >100mg/dl/h	Sospendere per 30min poi diminuire infusione di 2Δ

Tabella 2 Target glicemici e variazioni indicate in base ad algoritmo applicato

GM=GLICEMIA

Δ= DELTA (che corrisponde a 1/16 della velocità cioè 17% della velocità)

2Δ =2 DELTA (che corrisponde a 2/16 della velocità cioè 33% della velocità)

Il protocollo prevede inizialmente controlli glicemici ogni ora fino allo stabilizzarsi dei valori (3 rilevazioni consecutive/orarie), successivamente ogni due ore fino al raggiungimento di 12/24 ore di valori stabili e poi ogni 4 ore.

Nel caso di cambiamenti significativi delle condizioni del paziente, inizio e/o sospensione di terapia con farmaci che influiscono sulla glicemia, inizio e/o sospensione trattamenti emodialitici, bisogna ritornare temporaneamente a dei controlli orari dei valori glicemici. Come già detto in precedenza l'ipoglicemia è la maggior complicanza della terapia insulinica continua all'interno di un Unità di Terapia Intensiva.

In questo protocollo è prevista la correzione di eventuali ipoglicemie, distinguendo due modalità a seconda che questa sia moderata o severa:

- Per valori glicemici inferiori a 50 mg/dl bisogna interrompere immediatamente l'infusione di insulina e somministrare 75ml di soluzione glucosata al 33% o 50ml di soluzione glucosata al 50%. Iniziare controllo valori glicemici ogni 15 minuti fino allo stabilizzarsi degli stessi. Quando avranno raggiunto un valore superiore a 100mg/dl riprendere dopo 1 ora l'infusione con velocità dimezzata rispetto a quella precedente all'episodio ipoglicemico.
- Per valori compresi fra 50mg/dl e 74mg/dl bisogna interrompere immediatamente l'infusione di insulina e valutare il paziente. Se il paziente è sintomatico o non si è capaci di valutare i sintomi perché sedato, si iniettano 75ml di soluzione glucosata al 33% o 50ml di soluzione glucosata al 50% per poi ricontrollare la glicemia ogni 15 minuti. Se, al contrario, il paziente è asintomatico, si valuta l'iniezione endovena di 20-25ml di soluzione glucosata al 50% o 30-45ml di soluzione glucosata al 33% per poi ricontrollare i valori glicemici dopo 30 minuti dall'iniezione.

5 DISEGNO DELLO STUDIO:

Per perseguire l'obiettivo di questa tesi è stata eseguita una analisi retrospettiva di dati raccolti in maniera prospettica per uno studio osservazionale prospettico multicentrico di cui la Clinica di Rianimazione Generale, Respiratoria e del Trauma maggiore rappresenta il centro coordinatore.

Tale studio ha come obiettivo principale la valutazione della capacità predittiva degli indici di variabilità glicemica nei confronti delle infezioni acquisite in Terapia Intensiva. Dal database costruito per tale studio, sono stati estrapolati i dati utili a valutare gli obiettivi del presente lavoro.

5.1 OBIETTIVO

Valutare l'appropriatezza della gestione della glicemia nel paziente critico nel periodo precedente e successivo l'introduzione nella SOD Clinica di Anestesia e Rianimazione Generale, Respiratoria e del Trauma Maggiore del protocollo infermieristico "Gestione della glicemia nel paziente critico".

5.2 MATERIALI E METODI

Questo studio ha analizzato dati raccolti su pazienti critici adulti ricoverati presso la SOD Clinica di Anestesia e Rianimazione Generale, Respiratoria e del Trauma Maggiore dal 1 febbraio 2016 al 31 dicembre 2017. Il protocollo infermieristico di gestione della glicemia è stato reso operativo a partire dal 14 febbraio 2017.

I dati sono stati analizzati in maniera retrospettiva a partire da un database raccolto in prospetticamente per lo studio GLINF001, approvato dal Comitato Etico Regionale delle Marche e registrato sul registro internazionale clinicaltrials.gov.

A tutti i pazienti reclutati in questo studio è stato richiesto il consenso informato scritto, nel caso in cui ciò non sia stato possibile, per le condizioni neurologiche del paziente, è stato consegnato un modulo informativo ai familiari ed il consenso all'utilizzo dei dati. I dati sono stati raccolti in forma anonima e sono stati trattati secondo la normativa in vigore in modo da garantire la privacy dei partecipanti e utilizzati al solo scopo dichiarato nello studio.

5.3 CRITERI DI INCLUSIONE

Pazienti ricoverati presso la SOD Clinica di Anestesia e Rianimazione Generale, Respiratoria e del Trauma Maggiore a partire da Gennaio 2016 fino a Dicembre 2017. Periodo pre-protocollo: 1 febbraio 2016 – 13 febbraio 2017. Periodo post-introduzione del protocollo infermieristico: 14 febbraio 2017 – 31 dicembre 2017.

5.4 CRITERI DI ESCLUSIONE

- ✓ Età < 18 anni
- ✓ Pazienti deceduti o con aspettativa di vita prevista all'ingresso in terapia intensiva inferiore a 24 ore
- ✓ Pazienti già reclutati in precedenza nello stesso studio (secondo accesso in terapia intensiva nel periodo di studio)
- ✓ Pazienti ricoverati per un tempo minore di 24 ore
- ✓ Donne in stato di gravidanza presunta o accertata

5.5 RACCOLTA DATI

I pazienti che accedevano alla SOD Clinica di Anestesia e Rianimazione venivano valutati secondo i criteri di inclusione ed esclusione e, se tali criteri erano soddisfatti, venivano reclutati all'interno dello studio. Successivamente veniva attribuito un codice identificativo per ogni paziente al fine di mantenere l'anonimato per garantire la privacy. A questo punto sono stati registrati all'interno di un database tutti i dati di interesse allo studio all'ingresso, durante il ricovero con cadenza giornaliera e alla dimissione.

1. All'ingresso sono stati raccolti:
 - ✓ Codice identificativo del paziente;
 - ✓ Data e ora ricovero;
 - ✓ Età;
 - ✓ Genere;
 - ✓ Peso e altezza;
 - ✓ Diagnosi all'ingresso;
 - ✓ Valori dell'emoglobina glicata all'ingresso (HbA1c);

- ✓ Eventuale diagnosi di diabete pregressa con relativa terapia ipoglicemizzante;
 - ✓ SAPS II:” Simplified Acute Physiology Score II”, è un sistema di classificazione della gravità della patologia critica.
2. Quotidianamente sono state registrate le seguenti variabili:
- ✓ Se in terapia nutrizionale parenterale o enterale o alimentazione per OS e il calcolo delle calorie;
 - ✓ Se in terapia con glucosata e/o propofol e quantità somministrata;
 - ✓ Se in terapia con glucocorticoidi, specificando nome del farmaco, dosaggio e tempo di somministrazione;
 - ✓ Trattamento con ventilazione meccanica invasiva o non invasiva;
 - ✓ Diagnosi di sepsi e se presenza di infezione sospetta o accertata specificando il tipo di microrganismo, la sorgente del prelievo e se considerato multi-resistente (osservando antibiogramma; un microrganismo è stato considerato tale quando presentasse resistenza ad almeno tre classi di agenti antimicrobici);
 - ✓ I dati riguardanti i valori della glicemia, partendo dal primo della giornata in ordine orario, annotando il valore, l’orario e la sede del prelievo (capillare, arterioso o venoso);
 - ✓ Se, successivamente alla rilevazione dei valori della glicemia, ha necessitato di un trattamento con terapia insulinica tramite bolo (specificando via e dosaggio) o pompa infusione continua (in questo caso specificare l’ora di inizio, la velocità di infusione e la quantità totale somministrata nelle 24h);
 - ✓ SOFA score: “Sequential Organ Failure Assessment”, viene utilizzato per monitorare lo stato del paziente durante il ricovero in ICU con lo scopo di determinare la gravità di insufficienza d’organo. Il punteggio si basa su sei diversi punteggi che prendono in considerazione il sistema respiratorio, il sistema nervoso, il sistema cardiovascolare, fegato, coagulazione e reni:
 - PaO₂ / FiO₂ [mmHg (kPa)] (il valore peggiore della giornata);
 - Ventilazione meccanica;
 - scala del coma di Glasgow;
 - pressione arteriosa media oppure la somministrazione di vasopressori;
 - bilirubina (prendo il valore più alto del giorno);

- piastrine;
 - creatinina.
3. Dati raccolti alla dimissione:
- ✓ Durata della degenza totale in ICU;
 - ✓ Outcome (survivors or not survivors).

Sono stati poi presi in considerazione gli indici di variabilità glicemica, calcolandone il valore per ogni giornata di ricovero e il valore medio durante tutto l'arco della degenza:

- Standard Deviation (SD): la quale rappresenta la frequenza e l'ampiezza delle oscillazioni glicemiche intorno alla media;
- Coefficiente di variazione (CV): rapporto tra deviazione standard e media dei valori glicemici;
- MAGE: "Mean Amplitude of Glycemic Excursion", ovvero l'ampiezza media dell'escursione glicemica;
- Indice di labilità glicemica (GLI).

5.6 ANALISI STATISTICA

I dati sono stati analizzati con software SPSS 21.0 (IBM, New York, NY) e Graph Pad Prism 6 (Graph Pad Software, La Jolla, CA).

La distribuzione delle variabili è stata valutata tramite il test di normalità di Kolmogorov-Smirnov: i risultati sono espressi sotto forma di mediana (range interquartile) per le variabili non normalmente distribuite e media \pm deviazione standard per le variabili a distribuzione gaussiana.

Le differenze tra i gruppi di interesse sono state valutate tramite il test t di Student per campioni indipendenti (per le variabili normalmente distribuite) e test non parametrico di Mann-Whitney (per variabili a distribuzione non gaussiana).

Per il confronto tra gruppi per variabili categoriche è stato utilizzato il Fischer's Exact Test. La soglia di significatività statistica è stata stabilita per una $p < 0.05$

6 RISULTATI

I dati analizzati per questa tesi rappresentano un'analisi retrospettiva di dati raccolti per uno studio prospettico osservazionale condotto tra febbraio 2016 e marzo 2020. In particolare l'analisi coinvolge i dati dei pazienti ricoverati in Clinica di Rianimazione di Torrette (Ancona) dal 1 febbraio 2016 al 31 dicembre 2017. In questo periodo sono stati arruolati per lo studio 586 pazienti: 325 prima dell'introduzione del protocollo infermieristico di gestione della glicemia e 261 nel periodo post.

Il campione analizzato è risultato pertanto composto da questi due gruppi di pazienti, le cui caratteristiche sono riassunte in tabella.

Nella *Tabella 3* sono analizzate in dettaglio le caratteristiche dei pazienti all'ingresso in terapia intensiva.

Tabella 3 Caratteristiche generali dei pazienti all'ingresso

Variabile	Pre (n=325)	Post (n=261)	P value
Età (anni)	66 [50-77]	67 [52-78]	0.611
Genere (maschi/femmine) (n,%)	205/120 (63/37)	184/77 (70/30)	0.098
Diabete mellito (n, %)	56 (17.2)	42(16)	0.613
Tipo I	3	4	
Tipo II	53	38	
HbA1 (%)	5.6[5.3-6.1]	5.6[5.3-6]	0.512
Diagnosi d'ingresso in ICU (n, %):			n.s.
<i>Problematiche respiratorie</i>			
<i>Traumi</i>	65 (20)	22 (8)	
<i>Problematiche neurologiche</i>	128 (39)	111 (43)	
<i>Problematiche cardiache</i>	65 (20)	50 (19)	
<i>Sepsi</i>	13 (4)	15 (6)	
<i>Altro</i>	21 (7)	30 (11)	
	33 (10)	33 (13)	
SAPS II (pti)	45±17	47±17	0.233
SOFA (pti)	7[5-10]	8[5-16]	0.011 *
Lattati (mmol/L)	1.8 [1.1-3.1]	1.9 [1.3-3.5]	0.131
Ventilazione meccanica (n, %)	292 (89.8)	247 (94.6)	0.176

Il campione preso in esame risulta composto da:

- 1- nel primo periodo da 205 maschi (63%) e 120 femmine (37%), con età mediana 66 [50-77]
- 2- nel secondo periodo da 184 maschi (70%) e 77 femmine (30%), con età mediana 67 [52-78].

Nel periodo pre-protocollo, all'ammissione, dei 325 soggetti arruolati, 56 erano affetti da diabete mellito (17.2%) di cui 3 con diabete mellito di tipo 1 e 53 con diabete mellito di tipo 2. L'89.8%, ovvero 292 pazienti, erano, già all'ammissione, trattati in ventilazione meccanica, invasiva o non invasiva.

Nel periodo successivo all'introduzione di tale protocollo, invece, di 261 soggetti, 42 erano diabetici (16%), di cui 4 con diabete mellito di tipo 1 e 38 con diabete mellito di tipo 2. 247 (94.6%) erano ventilati meccanicamente. I valori mediani di emoglobina glicata (HbA1) all'ammissione sono risultati essere sovrapponibili nei due gruppi di pazienti (mediana 5.6%).

Analizzando il periodo antecedente l'inserimento del protocollo si denota che all'ingresso in ICU 128 pazienti (39%) sono stati ricoverati con diagnosi di trauma, 65 (20%) per problematiche neurologiche, 65 (20%) per problematiche respiratorie, 21 (7%) con diagnosi di sepsi, 13 (4%) per problematiche cardiache e infine 33 (10%) con altre problematiche. Nel periodo successivo l'introduzione di tale protocollo notiamo che sono stati 111 i pazienti ricoverati per traumi (43%), 50 con problematiche neurologiche (19%), 22 (8%) con problematiche respiratorie, 30 (11%) con diagnosi di sepsi, 15 (6%) con problematiche cardiache e infine 33 (13%) con altre problematiche.

Come precedentemente descritto all'ingresso, per ogni paziente, è stato calcolato il SAPS II score, che è risultato essere di 45 ± 17 nel periodo pre e 47 ± 17 nel periodo post, mentre quotidianamente è stato registrato SOFA score il cui punteggio mediano è di 7[5-10] nel primo gruppo e 8[5-16] nel secondo.

I pazienti ricoverati nei due periodi non hanno mostrato differenze statisticamente significative in termini di caratteristiche generali, fatta eccezione per il

SOFA score, significativamente più elevato nel secondo gruppo. I pazienti del secondo gruppo hanno mostrato, quindi, una gravità delle insufficienze d'organo maggiore all'ammissione in terapia intensiva.

In relazione alla degenza in ICU la durata media dei giorni di ricovero corrisponde a 9 [5-18] nel periodo pre e 8 [5-16] nel periodo post, mentre il tasso di mortalità corrisponde al 20% (65 pazienti) nel primo periodo e 18% (47 pazienti) nel secondo. Osservando invece la percentuale dei pazienti che hanno contratto infezioni vediamo che nel periodo pre-protocollo il 32.9% (107 soggetti) hanno contratto nuove infezioni in ICU, l'11.4% (37 pazienti) hanno contratto infezioni da microrganismi MDR e il 13.85% (45 soggetti) hanno sviluppato sepsi in ICU.

Nel periodo post-protocollo invece sono 80 (30.7%) i pazienti che hanno contratto almeno un'infezione nel periodo di degenza, 21 (8.1%) quelli che sono stati infettati da germi multi-resistenti e un totale di 22 soggetti (8.43%) che sono arrivati a sviluppare sepsi. (Tabella 4)

Tabella 4 Outcome

Variabile di outcome	Pre	Post	P value
Mortalità (n, %)	65 (20)	47 (18)	0.597
Giorni di ricovero in ICU	9 [5-18]	8 [5-16]	0.435
Pazienti che hanno contratto nuove infezioni in ICU (n, %)	107 (32.9)	80 (30.7)	0.593
Pazienti che hanno contratto nuove infezioni da MDR (n, %)	37 (11.4)	21 (8.1)	0.211
Pazienti che hanno sviluppato sepsi in ICU (n, %)	45 (13.85)	22 (8.43)	0.049 *

I pazienti del gruppo post hanno sviluppato pertanto un numero significativamente inferiore di casi di sepsi in ICU rispetto al gruppo pre, mentre non ci sono differenze significative per gli altri outcomes presi in considerazione. Tuttavia si è evidenziato, dopo l'introduzione del protocollo di gestione infermieristica della

glicemia, un trend in riduzione del numero totale di infezioni acquisite in ICU e delle infezioni acquisite da MDR, se pur non statisticamente significativo.

Il grafico seguente mette in evidenza come dopo l'introduzione del protocollo si siano verificate meno sepsi ICU-acquisite. (*Grafico 1*)

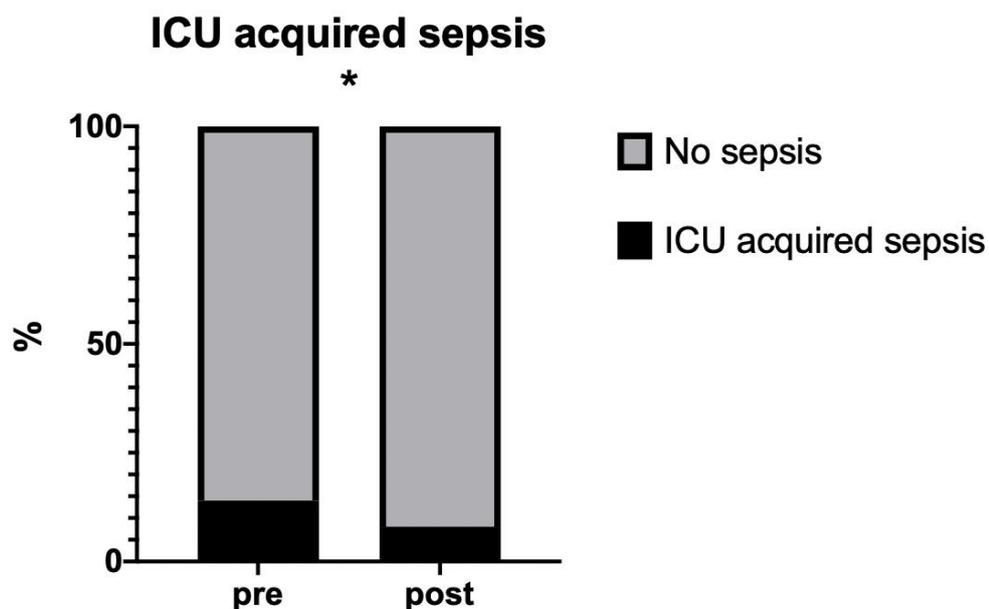


Grafico 1- Rapporto ICU Acquisite/sepsi pre e post protocollo

6.1 DIFFERENZE IN TERMINI DI VARIABILITÀ GLICEMICA

Sono state poi valutate le differenze tra il gruppo pre e post introduzione del protocollo in termini di indici di variabilità glicemica (*Tabella 5*)

Tabella 5- Differenza tra gruppo pre e post introduzione del protocollo

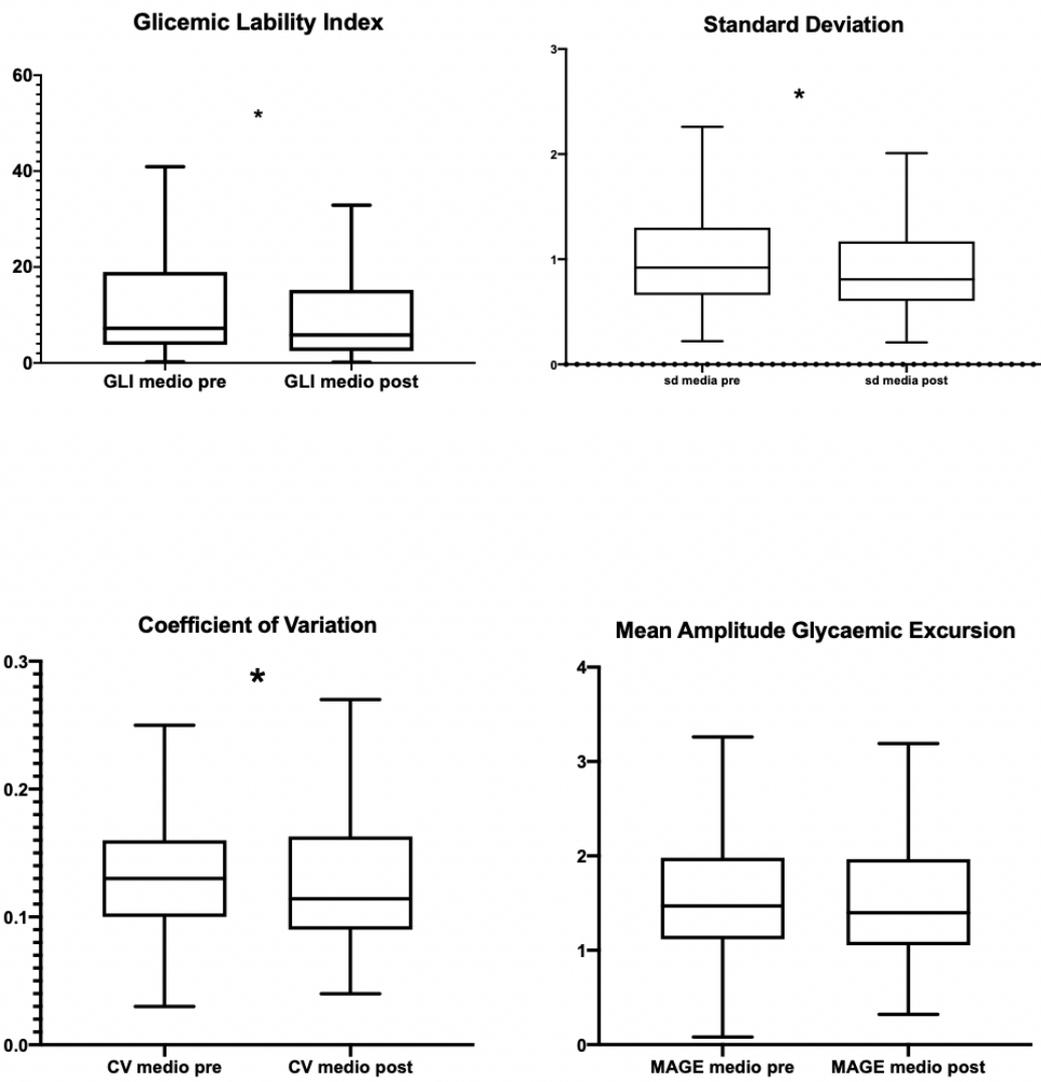
Variabile	PRE	POST	P value
GLI medio	7.23[3.76-18.97]	5.82[2.48-15.24]	0.007 *
SD media	0.92[0.66-1.3]	0.8[0.60-1.17]	0.017 *
CV medio	0.13[0.1-0.16]	0.11[0.09-0.16]	0.014 *
MAGE medio	1.47[1.12-1.98]	1.39[1.05-1.96]	0.298

Nel gruppo dei pazienti che sono stati trattati con il nuovo protocollo gli indici di variabilità glicemica GLI medio, SD media, CV medio hanno mostrato valori medi significativamente più bassi durante il ricovero rispetto ai pazienti precedenti l'introduzione di tale protocollo. Solo l'indice "MAGE medio" è rimasto invariato nei due gruppi.

Questo indica che i soggetti del secondo gruppo hanno manifestato durante il loro decorso clinico delle oscillazioni giornaliere dei valori della glicemia di ampiezza minore rispetto ai pazienti trattati senza seguire il nuovo protocollo.

Di seguito vi sono i grafici relativi all'analisi univariata con test di Mann-Whitney tra PRE e POST degli indici di variabilità glicemica. (*Grafico 2*)

Grafico 2- Differenza fra gli indici di variabilità glicemica pre e post protocollo



6.2 EPISODI DI IPOGLICEMIA

È stata poi valutata nei due gruppi di pazienti la sicurezza dell'applicazione del nuovo protocollo, valutando il verificarsi di episodi di ipoglicemia durante il trattamento.

Nel periodo precedente l'introduzione del protocollo 138 pazienti hanno avuto almeno un episodio di ipoglicemia durante la degenza (42%), di questi 29 hanno avuto almeno un episodio di ipoglicemia severa (8.9%).

Invece, nel periodo successivo all'applicazione del protocollo, 91 pazienti hanno avuto almeno un episodio di ipoglicemia durante la degenza (34.8%), di questi 26 hanno avuto almeno un episodio di ipoglicemia severa (10%).

Se osserviamo il numero di rilevazioni totali della glicemia eseguite nei due periodi (*Tabella 6*), possiamo notare come, dopo l'introduzione del protocollo, non si siano verificate differenze significative nel numero totale di episodi di ipoglicemia, ma il numero di episodi di ipoglicemia severa è risultato essere significativamente più elevato, anche se si parla comunque di una percentuale molto bassa di rilevazioni.

Tabella 6 - Differenze tra episodi di ipoglicemia e ipoglicemia severa pre e post

Variabile	PRE (40704 rilevazioni)	POST (26447 rilevazioni)	P value
Episodi di ipoglicemia	585 (1.44%)	391 (1.48%)	0.668
Episodi di ipoglicemia severa	48 (0.12%)	54 (0.2%)	0.006 *

7 DISCUSSIONE

La variabilità del glucosio, come sottolineato in numerosi studi, è stata identificata quale predittore di mortalità nelle Unità di Terapia Intensiva. L'analisi degli indici di variabilità glicemica è stata oggetto di numerose ricerche finalizzate alla scoperta del più affidabile nel predire l'incremento di mortalità nel paziente critico.

I risultati ottenuti dal nostro studio mostrano che il protocollo è stato estremamente efficace nel ridurre le oscillazioni dei valori di glicemia in quanto tre dei quattro indici di variabilità presi in considerazione, indicati anche negli studi di Todi et al.²⁴ e di Egi et al.²⁵ sopra citati, si sono significativamente ridotti nel periodo post protocollo (GLI,CV,SD). Per l'indice di variabilità MAGE, invece, non è stata confermata la capacità predittiva di mortalità in ICU.

I valori medi di tali matrici sono, quindi, risultati significativamente più bassi nel periodo successivo all'applicazione del protocollo. Tali dati avvalorano gli esiti della letteratura, mostrando come tutti gli indici di variabilità glicemica presi in considerazione siano sensibilmente maggiori nel periodo precedente l'introduzione del protocollo, nel quale ritroviamo una percentuale di mortalità più elevata (20%) rispetto al periodo post (18%).

Dallo studio è emerso che la riduzione della variabilità del glucosio nei pazienti della Clinica di Anestesia e Rianimazione è anche legata ad una riduzione delle infezioni acquisite in ICU e delle infezioni da MDR, anche se in maniera non statisticamente significativa, e soprattutto delle sepsi acquisite in ICU.

Questo risultato è estremamente rilevante in quanto indica che riducendo la variabilità glicemica si è in grado di ridurre l'incidenza di sviluppo di infezioni in Terapia Intensiva.

È importante ricordare, però, che questo è uno studio osservazionale e retrospettivo e quindi non è stato possibile stabilire un nesso di causa-effetto tra l'introduzione del protocollo e il verificarsi di questi miglioramenti. Pertanto l'incremento della variabilità glicemica durante il ricovero potrebbe essere un effetto della presenza dello stato infettivo/settico e non una causa.

È stato studiato che infezioni gravi, insufficienza multiorgano e morte sono le complicanze che si verificano maggiormente durante una malattia critica.

Confrontando i dati ottenuti dal protocollo terapeutico con le conclusioni degli studi di Van den Berghe (2001)¹¹ e di Donati et al. (2014)¹⁸, questo nuovo protocollo di controllo e gestione della glicemia è stato determinante nell'evitare le oscillazioni glicemiche e nel ridurre le complicanze ad esse associate, in particolare quelle infettive.

Considerando le criticità di questa analisi si evidenzia che, dopo l'introduzione di tale protocollo all'interno della SOD Clinica di Anestesia e Rianimazione di Torrette, sono incrementati gli episodi di ipoglicemia severa, pericolosi nei pazienti critici, specialmente con problematiche neurologiche acute (ictus, emorragie cerebrali e traumi cranici). Come già esposto in precedenza, infatti, il glucosio è il principale substrato delle cellule cerebrali e una ipoglicemia severa può portare ad un peggioramento dei danni neurologici.

Nonostante ciò, a differenza dello studio prospettico randomizzato controllato di Jean-Charles Preiser²⁰, i casi di ipoglicemia evidenziati durante l'applicazione del protocollo erano in percentuale molto bassa di rilevazioni, tale da non determinare la sospensione del protocollo stesso.

Lo studio, seppur ha evidenziato casi di ipoglicemia, consente nel complesso una buon controllo della glicemia.

8 CONCLUSIONI

L'adozione di questo protocollo ha portato sicuramente dei benefici in termini di riduzione della variabilità glicemica.

Si evidenzia la necessità di definire i target di glicemia da raggiungere, ottimizzando le variazioni progressive della terapia insulinica, in modo da evitare gli episodi di ipoglicemia che possono essere dannosi.

Risulta quindi essere necessaria la revisione del protocollo a cadenza regolare, alla luce dei risultati ottenuti e degli episodi di ipoglicemia evidenziati, al fine di evitare, quanto più possibile, gli episodi di ipoglicemia severa continuando a mantenere i benefici in termini di variabilità glicemica.

9 BIBLIOGRAFIA E SITOGRAFIA

-
- ¹ *Insulina e glicemia: i valori e il ruolo.* (s.d.). Tratto da diabete.net:
<http://www.diabete.net/insulina-e-glicemia-i-valori-e-il-ruolo/conoscere-il-diabete/tutto-sul-diabete/31006/>
- ² David Brealey, M. B. (2009). Hyperglycemia in Critical Illness: A Review. *Journal of Diabetes Science and Technology.*
- ³ Jeffrey I Joseph, M. C. (2015). Vascular Glucose Sensor Symposium. *Journal of Diabetes Science and Technology.*
- ⁴ Stanfield, C. L. (2017). *Fisiologia - V edizione.* EdiSes.
- ⁵ Giaccari, P. A. (2020, Giugno). Diabete.com. Tratto da Il glucagone: che cosa è importante sapere?: <https://www.diabete.com/il-glucagone-che-cosa-e-importante-sapere/>
- ⁶ Marina Verçozza Viana, R. B. (2014). Assessment and treatment of hyperglycemia in critically ill patients. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva.*
- ⁷ Bruttomesso D., G. S. (s.d.). Gestione della terapia insulinica nel paziente ricoverato. *GIORNALE ITALIANO DI DIABETOLOGIA E METABOLISMO.*
- ⁸ V. Resi, E. O. (2017). Management of hyperglycemia in critically ill patient. *GIORNALE ITALIANO DI DIABETOLOGIA E METABOLISMO.*
- ⁹ *Paginemediche.* (s.d.). Tratto da Ipermetabolismo:
<https://www.paginemediche.it/glossario/ipermetabolismo>
- ¹⁰ Ignacio Aramendi, G. B. (2017). Dysglycemia in the critically ill patient: current evidence and future perspectives. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva.*

-
- ¹¹ Greet Van den Berghe, P. W. (2001). Intensive Insulin Therapy in Critically Ill Patients. *The New England Journal of Medicine*.
- ¹² G.Marelli. (2011). Iperglicemia nel paziente critico ospedalizzato. *Il Giornale di AMD*.
- ¹³ Orsi E., R. V. (s.d.). L'approccio al paziente critico con iperglicemia. *GIORNALE ITALIANO DI DIABETOLOGIA E METABOLISMO*.
- ¹⁴ Kathleen M Dungan, P. S.-C. (2009). Stress hyperglycaemia. *Lancet*.
- ¹⁵ Braithwaite, S. S. (2013). Glycemic Variability in Hospitalized Patients: Choosing Metrics While Awaiting the Evidence. *Current Diabetes Reports*.
- ¹⁶ Hsu, C.-W. (2012). Glycemic control in critically ill patients. *World Journal of Critical Care Medicine*.
- ¹⁷ Centro per lo studio e la cura dello stress ossidativo. (s.d.). Centro Stress Ossidativo. Tratto da Stress Ossidativo: <https://www.centrostressossidativo.it/razionale/stress-ossidativo/stress-ossidativo/>
- ¹⁸ Abele Donati, E. D. (2014). Glycaemic variability, infections and mortality in a medical-surgical intensive care unit. *Critical Care and resuscitation: Journal of the Australasian Academy of Critical Care Medicine*.
- ¹⁹ Ángel Augusto Pérez-Calatayud, A. G.-V.-F.-M.-E. (2017). Metabolic control in the critically ill patient an update: hyperglycemia, glucose variability hypoglycemia and relative hypoglycemia. *Cirugía y Cirujanos (English Edition)*.

-
- ²⁰ Jean-Charles Preiser, P. D.-S. (2009). A prospective randomised multi-centre controlled trial on tight glucose control by intensive insulin therapy in adult intensive care units: the Glucontrol study. *Intensive Care Medicine*.
- ²¹ Todi, S. (2014). Glycemic control in critically ill: A moving target. *Indian Journal of Critical Care Medicine*.
- ²² James S. Krinsley, J. G.-C. (2017). Continuous glucose monitoring in the ICU: clinical considerations and consensus. *Critical Care*.
- ²³ DeVries, J. H. (2013). *Glucose Variability: Where It Is Important and How to Measure It*. American Diabetes Association.
- ²⁴ Bhattacharya, S. T. (2014). Glycemic variability and outcome in critically ill. *Indian Journal of Critical Care Medicine*.
- ²⁵ Egi, M., Bellomo, R., Stachowski, E., J.French, C., & Hart, G. (2006). Variability of Blood Glucose Concentration and Short-term Mortality in Critically Ill Patients. *Anesthesiology*.
- ²⁶ Patrick Arnold, R. A. (2013). The Effect of a Hypoglycemia Treatment Protocol on Glycemic Variability in Critically Ill Patients. *Journal of Intensive Care Medicine*.
- ²⁷ Philip A. Goldberg, M. D. (2004). Implementation of a Safe and Effective Insulin Infusion Protocol in a Medical Intensive Care Unit. *Diabetes Care*.
- ²⁸ Paul C. Davidson, R. D. (2005). *Glucommander*. *Diabetes Care*.

RINGRAZIAMENTI

Prima di tutto desidero ringraziare il professore Donati Abele, quale relatore, per la cortesia e la grande disponibilità dimostratemi.

Un sentito ringraziamento va anche alla Dottoressa Bendelari Valentina, la mia correlatrice, e alla Dottoressa Scorcella Claudia per i loro preziosi consigli, per avermi tranquillizzata nei momenti di insicurezza e avermi fornito tutti gli strumenti di cui avevo bisogno per intraprendere la strada giusta e portare a compimento la mia tesi.

Ringrazio altresì il Direttore di Corso Mercuri Maurizio e le professoresse Marchetti Mara, Lampisti Anna Rita, Strologo Sabina e Giacani Claudia per tutto il supporto e i consigli datemi durante questo mio percorso.

Desidero ringraziare di cuore la mia famiglia che mi ha sempre sostenuta, sicuramente senza di loro non sarei riuscita a raggiungere un traguardo così importante. Hanno sempre creduto in me e sono rimasti sempre al mio fianco in ogni decisione, anche nei momenti più difficili. Mi hanno insegnato che se credi davvero in ciò che fai e ti impegni con tutte le forze raggiungerai sempre l'obiettivo, e così è stato. In particolare ringrazio i miei genitori che mi hanno sempre spronato a dare il massimo e mi sono sempre stati vicini.

Un grazie dal profondo del cuore va anche ai miei amici e a coloro che mi sono stati vicino i quali, nonostante le mie (numerose) lamentele, l'ansia prima degli esami e il mio carattere alle volte non troppo piacevole, sono rimasti sempre al mio fianco. Loro mi hanno sempre sostenuta e hanno sempre creduto in me dimostrandomelo continuamente.

Infine ringrazio i miei compagni di corso, con i quali ho condiviso intense sedute di studio alternate a momenti di gioia.