

## Διαταραχές των επιπέδων σακχάρου αίματος στους βαριά πάσχοντες ασθενείς. Γλυκαιμικός έλεγχος – νεότερα δεδομένα

**Ε.Β. Μάσσα<sup>1</sup>**

**Δ.Ι. Αγαπάκης<sup>2</sup>**

**Ν. Γρίτση-Γερογιάννη<sup>1</sup>**

### Περίληψη

Η υπεργλυκαιμία του stress είναι ένας ιατρικός όρος ο οποίος αναφέρεται στην αύξηση των επιπέδων της γλυκόζης αίματος επί απουσίας σακχαρώδους διαβήτη αλλά επί παρουσίας παραγόντων stress όπως: έμφραγμα μυοκαρδίου, τραύμα, σήψη, χειρουργείο, έγκαυμα. Πολυάριθμες μελέτες καταδεικνύουν τη συσχέτιση ανεπιθύμητων συμβαμάτων και επιπλοκών με τη stress υπεργλυκαιμία ενώ επιβεβαιώνουν τη μείωση της θνητότητας και των επιπλοκών με εντατικοποιημένα σχήματα ινσουλινοθεραπείας. Στο παρόν άρθρο αναφέρονται οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί της υπεργλυκαιμίας που αναπτύσσονται στους βαρέως πάσχοντες ασθενείς σε καταστάσεις stress καθώς και οι επιπτώσεις της υπεργλυκαιμίας στην έκβασή τους. Γίνεται ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας και αναφέρονται τα αποτελέσματα μεγάλων πολυκεντρικών μελετών τα οποία διαφοροποιούνται σε σχέση με παλαιότερα δεδομένα αναδεικνύοντας ότι ο αυστηρός έλεγχος του σακχάρου στο αίμα (80-110 mg/dl) στους βαρέως πάσχοντες ασθενείς έχει δυσμενείς συνέπειες στη νοσηρότητα και θνητότητα. Επισημαίνεται ότι η έναρξη της συνεχούς ενδοφλέβιας έγχυσης ινσουλίνης θα πρέπει να γίνεται σε τιμές σακχάρου στο αίμα μεγαλύτερες από 180-200 mg/dl. Τέλος, ορίζεται ο στόχος της γλυκαιμικής ρύθμισης με βάση τις συστάσεις διεθνών ιατρικών εταιρειών. Σκοπός του άρθρου είναι να καταστεί σαφές ότι η σωστή ρύθμιση του σακχάρου θα πρέπει να είναι πρωτεύον μέλημα των θεραπόντων ιατρών διότι σχετίζεται με καλύτερη έκβαση των ασθενών.

### Εισαγωγή

Στους ασθενείς με σοβαρή νόσο και ιδιαίτερα τους βαριά πάσχοντες που νοσηλεύονται σε Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ), διαταράσσεται η φυσιολογική λειτουργία του οργανισμού. Η διαταραχή αυτή σχετίζεται με την απάντηση του οργανισμού στο βιολογικό stress που αναπτύσσεται στους ασθενείς αυτούς, το οποίο αποτελεί έναν προσαρμοστικό μηχανισμό στις νέες συνθήκες που έχουν δημιουργηθεί. Οι εντονότερες μεταβολές παρατηρούνται στο κυκλοφορικό και ανοσολογικό σύστημα, την ορμονική και μεταβολική ομοιόσταση. Η νευροενδοκρινική απάντηση του οργανισμού πυροδοτείται από διάφορα ερεθίσματα, όπως ο πόνος, η υπόταση, η υποθερμία, η υπο-ογκαιμία και οι σοβαρές ηλεκτρολυτικές και μεταβολικές διαταραχές. Το μέγεθος της απά-

<sup>1</sup> Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, Γ.Ν.Θ. Ιπποκράτειο, Θεσσαλονίκη

<sup>2</sup> Παθολογική Κλινική, Γ.Ν. Γουμένισσας, Γουμένισσα

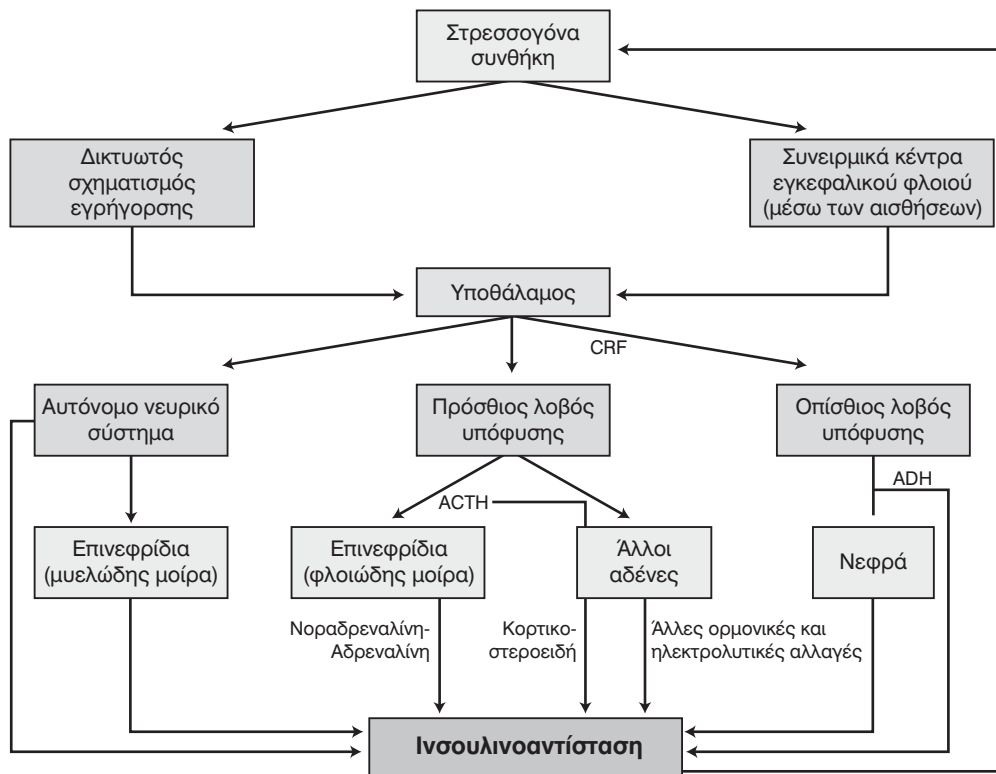
νησης αυτής εξαρτάται από το είδος και τη βαρύτητα της βλάβης και χαρακτηρίζεται από την ενεργοποίηση τόσο του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-φλοιού επινεφριδίων όσο και του άξονα συμπαθητικού νευρικού συστήματος-μυελού επινεφριδίων, που οδηγούν στην αυξημένη απελευθέρωση των λεγόμενων ορμονών του stress, δηλ. την αδρεναλίνη, τη νοραδρεναλίνη, τη γλυκαγόνη, την κορτιζόλη, τη βαζοπρεσσίνη και την αυξητική ορμόνη, οι οποίες αποσκοπούν στη διατήρηση της κυκλοφορίας και της αιμάτωσης των ιστών.

**Παθοφυσιολογία της υπεργλυκαιμίας στον βαριά πάσχοντα ασθενή**

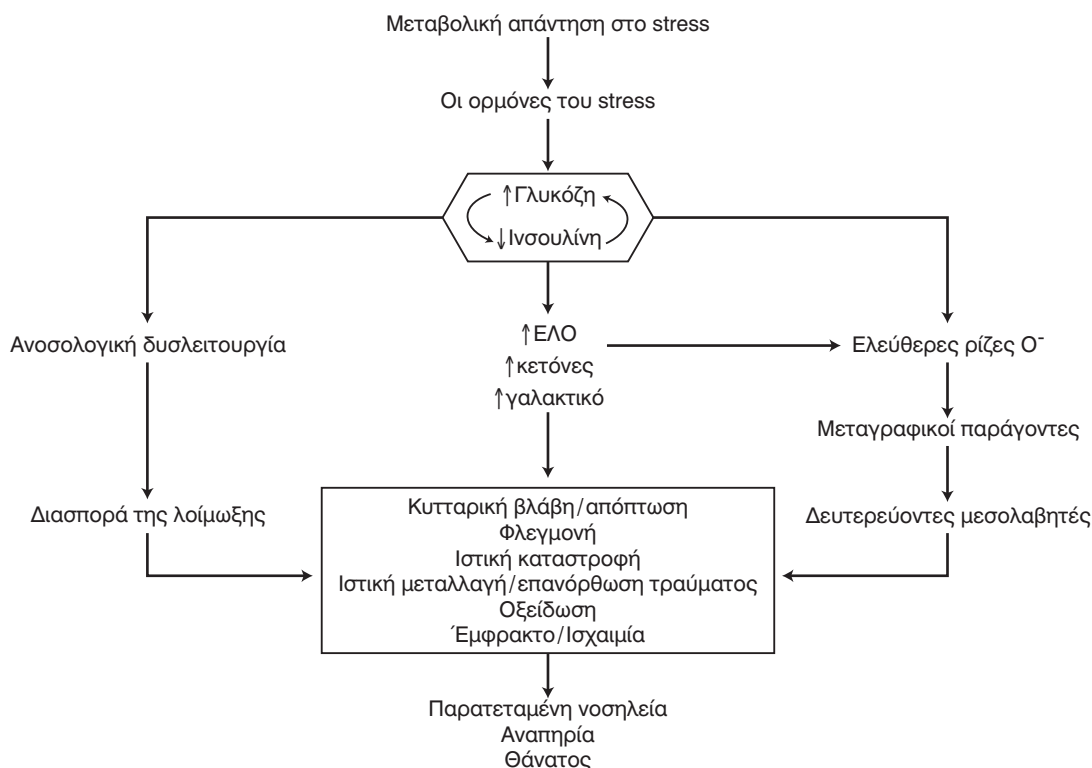
Αυτό που χαρακτηρίζει ειδικότερα τη μεταβολική απάντηση στο stress είναι η αντίσταση στην ινσουλίνη και κατά συνέπεια η υπεργλυκαιμία. Η αντίσταση στην ινσουλίνη αποδίδεται στα υψηλά επίπεδα των ορμονών του stress όπως αναφέρθηκε, των ελεύθερων λιπαρών οξέων και των κυτταροκινών, τα οποία ανταγωνίζονται τη δράση της ινσουλίνης (Σχ. 1)<sup>1</sup>. Το 1877 ο Claude Bernard πρώτος παρατήρησε την παρουσία υπεργλυκαιμίας σε ασθενείς με αιμορραγικό shock. Σήμερα είναι γνωστό ότι κάθε τύπος οξείας νόσου ή τραύματος σχε-

τίζεται με αντίσταση στην ινσουλίνη, αύξηση των επιπέδων γλυκόζης και υπερχοληστερόλαια, που όλα μαζί αναφέρονται ως «διαβήτης του τραύματος» ή diabetes of injury<sup>2-3</sup>. Εξάλλου, η σχετιζόμενη με το stress υπεργλυκαιμία και η αντίσταση στην ινσουλίνη είναι συχνά φαινόμενα σε ασθενείς στη ΜΕΘ, ανεξάρτητα από την ύπαρξη ή όχι ιστορικού Σακχαρώδους διαβήτη, ιδιαίτερα στους ασθενείς με σήψη<sup>4-6</sup>. Ο τύπος αυτής της υπεργλυκαιμίας (stress-induced hyperglycemia) σχετίζεται άμεσα ή έμμεσα με μια προδιάθεση για ανάπτυξη σοβαρών επιπλοκών στους βαριά ασθενείς, όπως σοβαρές νοσοκομειακές λοιμώξεις, πολυνευροπάθεια, καθυστέρηση στην επούλωση τραυμάτων, οξεία, νεφρική ανεπάρκεια, ηπατική δυσλειτουργία, καρδιακή ανεπάρκεια/έμφραγμα μυοκαρδίου ή και θάνατος (Σχ. 2)<sup>2,7-9</sup>.

Στο ήπαρ η είσοδος της γλυκόζης στα κύτταρα επάγεται μέσω των μη ινσουλινοεξαρτώμενων μορφών των υποδοχέων γλυκόζης GLUT-2 με διευκολυνόμενη διάχυση. Στη συνέχεια όμως, η παρουσία της ινσουλίνης είναι απαραίτητη για την αύξηση της δραστηριότητας της γλυκοκινάσης που θα προκαλέσει τη φωσφορύλιωση της γλυκόζης μετά τη διάχυσή της στο εσωτερικό των ηπατικών



Σχ. 1. Η αντίδραση του οργανισμού στο stress.



Σχ. 2. Σχέση υπεργλυκαιμίας και επιπλοκών.

κυττάρων, ώστε να μπορέσει να χρησιμοποιηθεί ως ενεργειακή πρώτη ύλη ή να αποθηκευθεί μετά τη μετατροπή της ως λίπος.

Ωστόσο, η εμφανιζόμενη ινσουλινοαντίσταση και υπεργλυκαιμία στους βαριά πάσχοντες έχει ως συνέπεια να μην μπορούν οι ινσουλινοεξαρτώμενοι ιστοί και κυρίως ο μυϊκός και ο λιπώδης ιστός, να προσλάβουν και να χρησιμοποιήσουν τη γλυκόζη ως κύρια πηγή ενέργειας. Σε φυσιολογικές συνθήκες, η ινσουλίνη καταστέλλει στο ήπαρ τη νεογλυκογένεση όσο και τη γλυκογονόλυση, επάγοντας τη μετατροπή της γλυκόζης προς γλυκογόνο. Όμως, στους βαριά πάσχοντες ασθενείς ο μηχανισμός αυτός δεν λειτουργεί αποτελεσματικά, αφενός μεν λόγω της αντίστασης στην ινσουλίνη και αφετέρου δε λόγω της συνεχιζόμενης ενδογενούς παραγωγής γλυκόζης παρά την υπάρχουσα υπεργλυκαιμία. Μελέτες στους ασθενείς αυτούς έδειξαν ότι η νεογλυκογένεση δεν καταστέλλεται ούτε ακόμα και από την εξωγενή χορήγηση γλυκόζης<sup>3</sup>.

Είναι γνωστό ότι το κεντρικό και περιφερικό νευρικό σύστημα, τα ηπατοκύτταρα, τα ενδοθηλιακά, επιθηλιακά και ανοσολογικά κύτταρα προσλαμβάνουν τη γλυκόζη ανεξάρτητα από τη δράση της ινσουλίνης μέσω των υποδοχέων GLUT-1, 2 και 3. Υπό φυσιολογικές συνθήκες η υπεργλυκαι-

μία αναστέλλει την έκφραση αυτών των υποδοχέων<sup>7,10</sup>. Ωστόσο, η αύξηση των φλεγμονωδών κυτταροκινών και της αγγειοτενσίνης II που συνοδεύουν τη σοβαρή νόσο των βαρέως πασχόντων ασθενών, καθώς και η εμφανιζόμενη υποξία επάγουν την έκφραση των παραπάνω υποδοχέων με αποτέλεσμα να αυξάνει τελικά το κυτταρικό φορτίο της γλυκόζης. Αυτή η υπερβολική συσσώρευση γλυκόζης δρα τοξικά στους συγκεκριμένους ιστούς. Από την άλλη μεριά, η αύξηση της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης γλυκόζης συνεπάγεται και αυξημένα επίπεδα ελευθέρων ριζών O<sub>2</sub> λόγω έντονης γλυκόλυσης και οξειδωτικής φωσφορυλίωσης οι οποίες δρουν επίσης τοξικά στους ιστούς. Σε αντίθεση, οι περιφερικοί μύες και το μυοκάρδιο που φυσιολογικά προσλαμβάνουν τη γλυκόζη μέσω των ινσουλινο-εξαρτώμενων υποδοχέων GLUT-4, είναι προστατευμένοι από τις τοξικές επιδράσεις της υπεργλυκαιμίας<sup>11</sup>.

Επιπλέον, έχει διαπιστωθεί ότι η επίτευξη καλής ρύθμισης των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα σχετίζεται με στατιστικά σημαντική μείωση της συχνότητας των λοιμώξεων, μείωση της διάρκειας του μηχανικού αερισμού, ελαχιστοποίηση των αναγκών για μετάγγιση ερυθρών αιμοσφαιρίων και ελάττωση των ημερών και του κόστους νοσηλεί-

ας<sup>12-13</sup>. Ενώ αντιθέτως ασθενείς με υπεργλυκαιμία παρουσιάζουν στατιστικά σημαντική αύξηση της συχνότητας των λοιμώξεων λόγω δυσλειτουργίας των πολυμορφοπύρηνων κυττάρων, διαταραχών της οψωνοποίησης, μη ενζυμικής γλυκοζυλίωσης των ανοσοσφαιρινών και τελικά μειωμένης βακτηριοκτόνου δράσης<sup>14-15</sup>.

Οι παραπάνω διεργασίες επιβαρύνουν περαιτέρω την κλινική κατάσταση των βαρέως πασχόντων ασθενών. Έχει αποδειχθεί ότι η υπεργλυκαιμία είναι ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης θνησιμότητας, βαρύτητας νόσου και εμφάνισης επιπλοκών, στη διάρκεια νοσηλείας ασθενών στη ΜΕΘ<sup>16-17</sup>.

### Ο ρόλος της εξωγενούς χορήγησης ινσουλίνης

Η χορήγηση ινσουλίνης σε βαριά πάσχοντες ασθενείς αποτελεί έναν θετικό ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την έκβασή τους επισημαίνοντας έτσι τη σύνδεση μεταξύ σοβαρότητας της νόσου και δεδομένου ότι λόγω της σοβαρής νόσου αναπτύσσεται ινσουλινοαντίσταση<sup>18</sup>. Η ευνοϊκή επίδραση της ινσουλίνης σχετίζεται αφενός με τον έλεγχο της γλυκόζης και των λιπιδίων αλλά και με δράσεις στο ανοσιακό σύστημα.

– Σε ό,τι αφορά τη ρύθμιση της γλυκόζης, ο κύριος παθοφυσιολογικός μηχανισμός της ευνοϊκής επίδρασης της ινσουλινοθεραπείας σχετίζεται με την αύξηση της πρόσληψης γλυκόζης από τους περιφερικούς ιστούς. Ειδικότερα, υπάρχουν ενδείξεις ότι η χορήγηση ινσουλίνης προκαλεί αύξηση της επαγωγής τόσο του mRNA του υποδοχέα GLUT-4 για την κυτταρική πρόσληψη της γλυκόζης, όσο και του HXK-II στους σκελετικούς μυς, που αποτελεί το κύριο ρυθμιστικό ένζυμο για την εισαγωγή της γλυκόζης στη μεταβολική οδό της γλυκόλυσης<sup>19-20</sup>. Αντίθετα, δεν φαίνεται να επηρεάζεται ο μεταβολισμός της γλυκόζης στο ήπαρ αφού δεν καταστέλλεται η γονιδιακή έκφραση του PEPCK που σχετίζεται με το ρυθμό της νεογλυκογένεσης αλλά ούτε και αυξάνεται η επαγωγή του mRNA της γλυκοκινάσης<sup>7,19</sup>.

– Εξάλλου, κατά τη διάρκεια μιας βαριάς νόσου επέρχεται διαταραχή του λιπιδαιμικού προφίλ των ασθενών. Έτσι, παρατηρείται μια αύξηση των επιπέδων των τριγλυκεριδίων που θεωρείται ότι μπορεί να αντανάκλα τη σοβαρότητα της νόσου<sup>21</sup>. Παράλληλα, υπάρχει πτώση των επιπέδων της LDL και HDL χοληστερόλης.

Όσοδο αρκετές αναφορές έχουν συνδέσει

τον ρόλο της HDL με την ικανότητα δέσμευσης και αδρανοποίησης των ενδοτοξινών, ώστε η μείωσή της να σχετίζεται με επιβάρυνση της πρόγνωσης σε σηπτικούς ασθενείς. Όπως επίσης τα μειωμένα επίπεδα της LDL στις περιπτώσεις αυτές μπορεί να αντανάκλα τη διαταραχή της μεταφοράς της χοληστερόλης και της ακεραιότητας των κυτταρικών μεμβρανών<sup>22</sup>. Η χορήγηση ινσουλίνης, ιδιαίτερα μάλιστα σε εντατικοποιημένα σχήματα, αντιστρέφει τις παραπάνω λιπιδαιμικές μεταβολές (μειώνει τα επίπεδα τριγλυκεριδίων και αυξάνει τα επίπεδα των LDL και HDL), συντελώντας έτσι στη μείωση της νοσηρότητας και θνητότητας<sup>19,23</sup>. Αυτό επιβεβαιώνεται και από μελέτες σε μη επιβιώσαντες βαριά πάσχοντες, όπου διαπιστώθηκε αναποτελεσματική επίδραση της ινσουλίνης σε μεταγραφικούς παράγοντες που σχετίζονται με τη λιπογένεση (LPL, SREBP-1c) ώστε να διατηρούνται τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων σε υψηλότερες συγκεντρώσεις σε σχέση με τους επιβιώσαντες<sup>19,24</sup>.

– Ακόμα, η ινσουλίνη ασκεί σημαντική άμεση αντιφλεγμονώδη δράση καθώς και μείωση της υπερπηκτικής κατάστασης που συνοδεύει τη φλεγμονώδη αντίδραση. Από πολλές μελέτες διαπιστώνεται η μείωση των επιπέδων της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP), των προφλεγμονωδών κυττοκινών (TNF-α), του MCP-1, του sICAM-1, του PAI-1, του πυρηνικού παράγοντα NF-kB καθώς και των ελεύθερων ριζών οξυγόνου<sup>20,25-27</sup>.

– Επίσης, η ινσουλίνη ασκεί και αντι-αποπτωτική δράση διαμέσου της ενεργοποίησης της PI3-kinase-Akt - οδού και της απελευθέρωσης νιτρικού οξειδίου από το ενδοθήλιο ασκώντας με αυτό τον τρόπο και καρδιοπροστατευτική δράση στο ισχαιμούν μυοκάρδιο των σηπτικών ασθενών<sup>28</sup>. Ακολούθως, η χορήγηση ινσουλίνης φαίνεται ότι προστατεύει το αγγειακό ενδοθήλιο πιθανώς και διαμέσου της αναστολής της επαγωγίσιμης συνθετάσης του νιτρικού οξειδίου (iNOs). Η τελευταία συνήθως επάγεται ως απάντηση σε φλεγμονώδη και προϊνωτικά ερεθίσματα και οδηγεί σε υπερβολική ενεργοποίηση του ενδοθηλίου, κυτταροτοξικότητα και απόπτωση. Στη μελέτη του Langouche L. και συν. διαπιστώθηκε ότι η εντατική χορήγηση ινσουλίνης σε βαριά πάσχοντες μείωσε τα κυκλοφορούντα επίπεδα ICAM-1, και προκάλεσε τάση μείωσης της E-σελεκτίνης (τα οποία σχετίζονται με υπερβολική ενεργοποίηση του ενδοθηλίου) και μείωσε την iNOs<sup>29</sup>.

Ειδικότερα, οι μοριακοί μηχανισμοί ευνοϊκής επίδρασης της ινσουλίνης περιλαμβάνουν τη δια-

**Πίνακας 1.** Επίδραση των διαφόρων πρωτοκόλλων έγχυσης ινσουλίνης στη θνητότητα σε βαριά πάσχοντες ασθενείς

Ενδεικτικές μελέτες θεραπευτικής έγχυσης ινσουλίνης σε ασθενείς σε ΜΕΘ				
Μελέτη (N)	Σχεδιασμός	Στόχος επιπέδων Γλυκόζης (mg/dl)	Μέση τιμή Γλυκόζης mg/dl	Θνητότητα %
Van den Berghe 2001 N=1548	Τυχαιοποιημένη Χειρουργική ΜΕΘ	80-110 (Ε)	104	4.6
Van de Berghe 2006 N=1200	Τυχαιοποιημένη Μονοκεντρική Γενική ΜΕΘ	80-110 (Ε)	111	37.3
Arabi et al N=523	Τυχαιοποιημένη Μονοκεντρική Μεικτός πληθυσμός ΜΕΘ	80-110 (Ε)	115	13.5
WISEP N=537	Τυχαιοποιημένη Πολυκεντρική Μεικτός πληθυσμός ΜΕΘ	80-110 (Ε)	112	24.7
NICE-SUGAR N=6104	Τυχαιοποιημένη Πολυκεντρική Μεικτός πληθυσμός ΜΕΘ	80-200 (Σ)	151	26
		144-180 (Σ)	144	27.5
				24.9*

(Ε)= εντατικοποιημένο σχήμα ινσουλινοθεραπείας, (Σ)= συμβατικό σχήμα ινσουλινοθεραπείας

\*Στατιστικά σημαντική διαφορά

φύλαξη της λειτουργίας των μιτοχονδρίων, την προαγωγή της έκκρισης αδιπνεκτίνης και πιθανότητα τη ρύθμιση της δραστηριότητας της AMP-ενεργοποιημένης πρωτεϊνικής κινάσης, που με τη σειρά της ελαττώνει τα αποθέματα λίπους στους ιστούς και αποκαθιστά τον μεταβολισμό της γλυκόζης<sup>30</sup>.

Από τα παραπάνω φαίνεται ότι η δράση της ινσουλίνης ελαττώνει τη θνητότητα ασκώντας έλεγχο στη φλεγμονώδη διεργασία που προκαλεί η περίσσεια ελεύθερων λιπαρών οξέων στους ιστούς και μειώνοντας την παραγωγή ελευθέρων ριζών οξυγόνου που προκαλεί η υπεργλυκαιμία.

Συμπερασματικά, φαίνεται ότι τα ευεργετικά αποτελέσματα από τη χορήγηση ινσουλίνης στους βαριά πάσχοντες εξαρτώνται από μεταβολικές και μη μεταβολικές μοριακές οδούς<sup>30</sup>.

### Αντιμετώπιση – Γλυκαιμικός έλεγχος

Ειδικές κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση της υπεργλυκαιμίας στον βαριά πάσχοντα ασθενή δεν υπάρχουν<sup>13</sup>. Υπάρχουν ωστόσο αρκετές πολυκεντρικές μελέτες με συγκεκριμένα

κλινικά πρωτόκολλα που διαπίστωσαν την ανάγκη ρύθμισης των επιπέδων γλυκόζης σε ασθενείς στη ΜΕΘ (Πίν. 1)<sup>18,31-33</sup>. Ήδη μια δεκαετία πριν, τα δεδομένα της τυχαιοποιημένης ελεγχόμενης μελέτης του Van De Berghe et al. που πραγματοποιήθηκε σε 1.548 χειρουργικούς ασθενείς (κυρίως καρδιοχειρουργικούς), έθεσαν τις βάσεις της πρακτικής του αυστηρού γλυκαιμικού ελέγχου, με στόχο την επίτευξη φυσιολογικών επιπέδων γλυκόζης στους ασθενείς της ΜΕΘ<sup>18</sup>. Η ερευνητική ομάδα χρησιμοποίησε ένα απλό πρωτόκολλο εντατικής έγχυσης ινσουλίνης με στόχο την επίτευξη και τη διατήρηση της νορμογλυκαιμίας –γλυκόζη ορού 80-110 mg/dl–, γνωστό ως πρωτόκολλο Leuven. Αντίθετα, στην ομάδα ελέγχου χρησιμοποιήθηκε συμβατική θεραπεία, δηλαδή έγχυση ινσουλίνης μόνο όταν η συγκέντρωση της γλυκόζης ορού υπερέβαινε τα 215 mg/dl με στόχο τη διατήρηση γλυκόζης σε επίπεδα μεταξύ 180-200 mg/dL. Η μελέτη έδειξε μια σχετική μείωση της θνητότητας κατά 42% στην ομάδα της εντατικής ινσουλινοθεραπείας σε σχέση με τη συμβατική. Ιδιαίτερα προφανές ήταν το κλινικό όφελος για ασθενείς με παραμονή στη ΜΕΘ πάνω από 5 ημέρες, καθώς εκεί η θνη-

τότητα ελαττώθηκε από 20,2% στο 10,6%. Η εντατική ινσουλινοθεραπεία ελάττωσε επίσης τη συνολική ενδονοσοκομειακή θνητότητα κατά 34%, τη μικροβιαμία κατά 46%, την οξεία νεφρική ανεπάρκεια κατά 41% καθώς και τη χρονική διάρκεια μηχανικού αερισμού και τη διάρκεια νοσηλείας. Τα πολύ ενθαρρυντικά αυτά δεδομένα ενίσχυσαν τη χρήση του πρωτοκόλλου Leuven, παρέμενε ωστόσο αναπάντητο το βασικό ερώτημα για το αν θα ήταν σωστή η γενίκευση της εφαρμογής του σε όλους τους βαριά πάσχοντες ασθενείς.

Η ίδια ερευνητική ομάδα, μια πενταετία αργότερα, επιχείρησε να απαντήσει στο παραπάνω ερώτημα με μια μελέτη σε ασθενείς γενικής ΜΕΘ<sup>34</sup>. Κατηγοριοποίησαν τους ασθενείς σε δύο ομάδες ορίζοντας τα ίδια κριτήρια με προηγούμενα για την εντατική και τη συμβατική ινσουλινοθεραπεία. Τα αποτελέσματα ωστόσο ήταν διαφορετικά διαπιστώνοντας ότι στην ομάδα του εντατικοποιημένου σχήματος υπήρχε μεν μείωση της νοσηρότητας αλλά όχι και της θνητότητας, ενώ παρουσιάστηκε μεγάλο ποσοστό υπογλυκαιμών—18.7%<sup>34</sup>. Ακολουθώντας, η γερμανική πολυκεντρική μελέτη του Brunkhorst et al. που πραγματοποιήθηκε το 2008 σε σηπτικούς ασθενείς διεκόπη, αφού διαπιστώθηκε ότι η αυστηρή ρύθμιση με τη διατήρηση της γλυκόζης αίματος σε χαμηλά επίπεδα αύξησε τον κίνδυνο θανάτου ή την κακή έκβαση, λόγω των αυξημένων υπογλυκαιμών<sup>35</sup>.

Στην κατεύθυνση αυτή, ορόσημο αποτέλεσε η μεγάλη διεθνής πολυκεντρική τυχαιοποιημένη μελέτη που πραγματοποιήθηκε το διάστημα 2004-2008 σε 42 χώρες, γνωστή ως NICE-SUGAR (Normoglycemia in Intensive Care Evaluation-Survival Using Glucose Algorithm Regulation) στην οποία συμπεριλήφθηκαν 6.104 ασθενείς που νοσηλεύονταν σε ΜΕΘ<sup>36</sup>. Οι ασθενείς κατηγοριοποιήθηκαν σε δύο ομάδες. Στην πρώτη ομάδα επιτεύχθηκε ρύθμιση επιπέδων γλυκόζης ορού σε τιμές 81-108 mg/dl με εντατική χορήγηση ινσουλίνης, ενώ στη δεύτερη ομάδα με συμβατικό έλεγχο, τα επίπεδα γλυκόζης ορού ρυθμίστηκαν σε τιμές 144-180 mg/dl. Η μελέτη αυτή έδειξε ότι η αυστηρή ρύθμιση της γλυκόζης στην πρώτη ομάδα όχι μόνο δεν βελτίωσε την έκβαση των ασθενών αλλά αντίθετα αύξησε τη θνητότητα, εμφανίζοντας μεγάλο αριθμό σοβαρών υπογλυκαιμών (<40 mg/dl)<sup>36</sup>. Ενώ, η χρονική διάρκεια εφαρμογής μηχανικού αερισμού και νοσηλείας στη ΜΕΘ ήταν ίδια και στις δύο ομάδες. Με τη μελέτη αυτή ουσιαστικά αναθεωρήθηκαν οι οδηγίες για τον τρόπο επίτευξης γλυκαι-

μικής ρύθμισης στους βαρέως πάσχοντες ασθενείς. Επίσης, το 2009 δημοσιολογήθηκε από τον Griesdale EGD et al. η μετα-ανάλυση 26 μελετών στην οποία συμπεριλαμβανόταν και η NICE-SUGAR και αφορούσε 13.567 ασθενείς. Στη μετα-ανάλυση αυτή διαπιστώθηκε ότι η προσπάθεια για αυστηρή γλυκαιμική ρύθμιση αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο υπογλυκαιμίας, χωρίς να προσφέρει κάποιο όφελος ως προς τη θνητότητα, ωστόσο μπορεί να είναι ευεργετική σε ασθενείς των χειρουργικών ΜΕΘ<sup>37</sup>.

Από την ανασκόπηση λοιπόν της πιο πρόσφατης βιβλιογραφίας φαίνεται ότι κατά την προσπάθεια επίτευξης γλυκαιμικού ελέγχου σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς δεν πρέπει να επιδιώκουμε τον ιδιαίτερα αυστηρό έλεγχο των τιμών του σακχάρου αίματος. Σε συμφωνία με τα παραπάνω, η American Diabetes Association (ADA) καθώς και η American Association of Clinical Endocrinology (AACE) δημοσίευσαν τις ακόλουθες κλινικές συστάσεις για βαριά πάσχοντες ασθενείς<sup>38</sup>:

- Η υπεργλυκαιμία θα πρέπει να θεραπεύεται εφόσον τα επίπεδα σακχάρου αίματος υπερβαίνουν την τιμή των 180 mg/dl.

- Τα επίπεδα γλυκόζης αίματος θα πρέπει να διατηρούνται σε επίπεδα μεταξύ 144 mg/dl και 180 mg/dl. Βέβαια, δεν πρέπει να ξεχνάμε ότι η υπεργλυκαιμία (τιμές σακχάρου >200 mg/dl) είναι το ίδιο ανεπιθύμητη με την υπογλυκαιμία.

- Για την επίτευξη και διατήρηση του γλυκαιμικού ελέγχου θα πρέπει να προτιμάται η συνεχής στάγδην ενδοφλέβια έγχυση ινσουλίνης κατά προτίμηση μέσω αντλίας.

- Συνιστώνται επικυρωμένα πρωτόκολλα έγχυσης ινσουλίνης, τα οποία είναι ασφαλή, αποτελεσματικά και με χαμηλά ποσοστά υπογλυκαιμίας.

- Η συχνή παρακολούθηση των τιμών του σακχάρου είναι απαραίτητη για να επιτευχθεί η βέλτιστη ρύθμιση του σακχάρου και η αποφυγή επεισοδίων υπογλυκαιμίας.

Οι συστάσεις αυτές βρίσκουν την πρακτική τους εφαρμογή με τη χρησιμοποίηση συγκεκριμένων πρωτοκόλλων εργασίας που μας επιτρέπουν να αξιολογούμε την αποτελεσματικότητα της ενδοφλέβιας στάγδην χορήγησης ινσουλίνης. Χρησιμοποιείται διάλυμα ινσουλίνης (1 IU ινσουλίνης ανά 1 ml διαλύματος, συνήθως σε διάλυμα 100 ml N/S 0,9%) σε συνεχή έγχυση με αντλία μέσω ξεχωριστού αυλού κεντρικού φλεβικού καθετήρα. Για να επιτευχθεί και να διατηρηθεί ο γλυκαιμικός έλεγχος και να αποφευχθεί η υπογλυκαιμία θα πρέπει ο έλεγχος του σακχάρου να γίνεται σε τακτά χρο-

**Πίνακας 2.** Τιτλοποίηση δόσης της ενδοφλέβιας έγχυσης ινσουλίνης σε βαριά πάσχοντες ασθενείς (από Mayo Clinic-2006 www.mayoclinic.com)

Αλγόριθμος 1			Αλγόριθμος 2			Αλγόριθμος 3		
Glu αίματος mg/dl	IV infusion rate (ml/h)	Insulin infusion rate units/h	Glu αίματος mg/dl	IV infusion rate (ml/h)	Insulin infusion rate units/h	Glu αίματος mg/dl	IV infusion rate (ml/h)	Insulin infusion rate units/h
>400	8	8	>360	12	12	>360	16	16
351-400	6	6	330-359	8	8	330-359	14	14
301-350	4	4	300-329	7	7	300-329	12	12
251-300	3	3	270-299	6	6	270-299	10	10
200-250	2.5	2.5	240-269	5	5	240-269	8	8
150-199	2	2	210-239	4	4	210-239	6	6
120-149	1	1	180-209	3	3	180-209	4	4
100-119	stop	stop	150-179	2	2	150-179	3	3
			120-149	1	1	120-149	2	2
			100-119	stop	stop	110-119	stop	stop

νικά διαστήματα. Για τις πρώτες 4 ώρες γίνεται μέτρηση των επιπέδων της γλυκόζης ανά μία ώρα, ωστόσο επιτευχθεί και διατηρηθεί ο στόχος. Στη συνέχεια γίνεται επανάληψη της μέτρησης κάθε δύο ώρες.

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, για τη ρύθμιση του σακχάρου εφαρμόζεται συγκεκριμένο πρωτόκολλο (Πίν. 2) και η τιτλοποίηση της δόσης της ινσουλίνης με τους αλγόριθμους 1, 2 και 3 γίνεται ως εξής:

Τον αλγόριθμο 1 εφαρμόζουμε όταν τα επίπεδα σακχάρου αίματος είναι 150-200 mg/dl και ο στόχος μας είναι η επίτευξη επιπέδων σακχάρου 110-150 mg/dl (κριτήριο έναρξης χορήγησης ινσουλίνης είναι οι τιμές σακχάρου >150 mg/dl).

Στον αλγόριθμο 2 θα περάσουμε εάν δεν επιτευχθούν επίπεδα σακχάρου 110-150 mg/dl για 2 συνεχείς ώρες με τη χρήση του αλγόριθμου 1.

Στον αλγόριθμο 3 θα περάσουμε επί μη επίτευξης των επιπέδων 110-150 mg/dl για δύο συνεχείς ώρες με τη χρήση του αλγόριθμου 2.

Αν η τιμή σακχάρου αίματος είναι >300 mg/dl θα χορηγήσουμε εφάπαξ ινσουλίνη 0,1 unit /kg ΒΣ iv. Ωριαία παρακολούθηση μπορεί να ενδείκνυται για ασθενείς σε κρίσιμη κατάσταση, ακόμη και αν έχουν σταθερές τιμές γλυκόζης στο αίμα.

Ωστόσο, ο έλεγχος του σακχάρου αίματος στους ασθενείς αυτούς παρουσιάζει αρκετές δυσκολίες στην πρακτική εφαρμογή του. Αυτό μπορεί να οφείλεται σε αυξομειώσεις των τιμών γλυκόζης που παρατηρούνται στη διάρκεια της ημέρας, στην υπερπροσπάθεια αποφυγής υπογλυκαιμίας, καθώς και στις εκάστοτε ενεργειακές ανά-

γκες του ασθενούς. Ο κάθε κλινικός ιατρός που καλείται να διαχειριστεί την υπεργλυκαιμία, οφείλει να αναγνωρίζει τις κλινικές παραμέτρους που μπορεί να επηρεάσουν τα επίπεδα σακχάρου στο αίμα και τις συγκεκριμένες ανάγκες σε ινσουλίνη. Τέτοιες μπορεί να είναι η βαρύτητα και το είδος της νόσου, η παρουσία λοίμωξης, η ανάγκη επαρκούς θερμοϊδικής πρόσληψης και η χορήγηση φαρμάκων που αυξάνουν τα επίπεδα γλυκόζης ορού όπως κορτικοστεροειδή, ινότροπα ή αγγειοδραστικά<sup>19</sup>. Η κύρια ένσταση πολλών κλινικών ιατρών που καλούνται να χρησιμοποιήσουν τέτοια πρωτόκολλα για την επίτευξη και διατήρηση της ευγλυκαιμίας είναι η αυξημένη πιθανότητα υπογλυκαιμίας. Ωστόσο, η εφαρμογή προκαθορισμένων δοκιμασμένων πρωτοκόλλων με διπλείδες ασφαλείας, σε συνδυασμό με την αυξημένη ανατροφοδότηση που ούτως ή άλλως χαρακτηρίζει τη διαχείριση του βαρέως πάσχοντα, είναι δυνατόν να καταστήσει ασφαλή μια τέτοια διαδικασία<sup>23,26,29,30</sup>.

### Συμπεράσματα

Η οξεία και η μακροχρόνια βαριά νόσος φαίνεται ότι συνοδεύονται από ειδικές νευρο-ενδοκρινολογικές μεταβολές. Η υπεργλυκαιμία είναι ένα συχνό εύρημα σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς και συνοδεύεται από υψηλά ποσοστά θνητότητας ειδικά σε σπηπτικούς ασθενείς. Ως εκ τούτου δεν υπάρχει καμιά αμφιβολία ως προς την ανάγκη για έλεγχο της υπεργλυκαιμίας. Ωστόσο, η εντατική ινσουλινοθεραπεία που στοχεύει στη διατήρηση της γλυκόζης ορού σε πολύ χαμηλά επίπεδα σε διάφορες ομάδες των βαρέως πασχόντων έχει πλέον

εγκαταλειφθεί διότι ενέχει τον κίνδυνο υπογλυκαιμίας, με αποτέλεσμα την ανάπτυξη σοβαρών επιπλοκών και την κακή έκβαση αυτών των ασθενών. Απαιτείται όμως συχνός έλεγχος του σακχάρου και προσαρμογή των δόσεων ινσουλίνης αναλόγως των αποτελεσμάτων των μετρήσεων.

## Abstract

**Massa EV, Agapakis DI, Gritsi-Gerogianni N. Alterations of blood glucose levels in critically ill patients. New data on glucose control. *Hellen Diabetol Chron* 2012; 2: 123-131.**

Stress hyperglycemia is a medical term referring to transient elevation of the blood glucose due to the stress of illness such as myocardial infarction, injury, sepsis, surgery, burn. Several studies have been demonstrated the correlation of adverse events and complications in patients with hyperglycemia and have confirmed the reduction of mortality and complications with intensified insulin regimens. This article reviews the pathophysiological mechanisms of the stress induced hyperglycemia that are developed in critically ill patients and the effect on their outcome. Also, referred we present the results of recently large multicenter studies which vary in relation to previous data demonstrating that tight control of blood sugar (80-110 mg/dl) in critically ill patients has adverse effects on morbidity and mortality. It is noted that the intravenous insulin infusion should be started when the blood glucose is greater than 180-200 mg/dl. Finally, the approach to the target of good glycemic control in critically ill patients is based on the recommendations of international medical associations. The aim of this article is to make clear that good glucose control in such patients should be a primary concern of physicians because it is associated with their better outcome.

## Βιβλιογραφία

1. *Hammarqvist F, Wernerman J, Allison SP.* The neuroendocrine response. In: Sobotka L, ed: Basics in Clinical Nutrition, 3rd edition. Galen 2004; 114-7.
2. *McCown KC, Malhotra A, Bistrrian BR.* Stress-induced hyperglycaemia. *Crit Care Clin* 2001; 17: 107-24.
3. *Sobotka L, Soeters PB.* Metabolic response to injury and sepsis. In: Sobotka L, ed: Basics in Clinical Nutrition, 3rd edition. Galen 2004; 124-9.
4. *Lonergan T, Compte AL, Willacy M.* A pilot study of the SPRINT protocol for tight glycemic control in critically ill patients. *Diab Technol Ther* 2006; 8: 449-62.
5. *Mizock BA.* Alterations in fuel metabolism in critical illness: hyperglycemia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2001; 335: 533-51.
6. *Marik PE, Raghavan M.* Stress-hyperglycemia, insulin and immunomodulation in sepsis. *Int Care Med* 2004; 30: 748-56.
7. *Van den Berghe G.* How does blood glucose control with insulin save lives in intensive care? *J Clin Invest* 2004; 114: 1187-95.
8. *Karunakar MA, Staples KS.* Does stress-induced hyperglycemia increase the risk of perioperative infectious complications in orthopaedic trauma patients? *J Orthop Trauma*. 2010; 24: 752-6.
9. *Aggarwal H, Gupta T, Jain D, Acharya H, Kumar A.* Stress Hyperglycemia as a Prognostic Indicator in Non-Diabetic Myocardial Infarction Patients. *Cumhuriyet Med J* 2011; 33: 449-52.
10. *Klip A, Tsakiridis T, Marette A, Ortiz PA.* Regulation of expression of glucose transporters by glucose: a review of studies in vivo and in cell cultures. *FASEBJ* 1994; 8: 43-53.
11. *Shikhman AR, Brinson DC, Valbracht J, Lotz MK.* Cytokine regulation of facilitated glucose transport in human articular chondrocytes. *J Immunol* 2001; 167: 7001-8.
12. *Βαλοσαμάκης Γ, Μανρογιαννάκη Α, Κυρλάκη Ε, και συν.* Η γλυκαιμική ρύθμιση στην καρδιολογική μονάδα του διαβητικού ασθενούς με ισχαιμική καρδιακή νόσο. *Ελληνικά Διαβητολογικά Χρονικά* 2007; 20: 261-73.
13. *Κατσιούλα Ε, Ψύλλιας Μ, Παπαδόπουλος Δ, Τζάντζας Π.* Υπεργλυκαιμία και υπογλυκαιμία στον βαριά πάσχοντα - γλυκαιμικός έλεγχος. Στο: Μπαλτόπουλος Γ, επιμ. 13<sup>ο</sup> Θεματικό Συνέδριο Εντατική Θεραπεία & Επείγουσα Ιατρική: Κατευθυντήριες Οδηγίες. Αθήνα: Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδη 2010; 1378-83.
14. *Nielson CP, Hindson DA.* Inhibition of polymorphonuclear leukocyte respiratory burst by elevated glucose concentrations in vivo. *Diabetes* 1989; 38: 1031-5.
15. *Black CT, Hennessey PJ, Andrassy RJ.* Short-term hyperglycemia depresses immunity through nonenzymatic glycosylation of circulatory immunoglobulin. *J Trauma* 1990; 30: 830-2.
16. *Nasraway SA Jr.* Hyperglycemia during critical illness. *J Parenter Enteral Nutr* 2006; 30: 254-8.
17. *Krinsley J.* Association between hyperglycemia and increased hospital mortality in a heterogeneous population of critical ill patients. *Mayo Clin Proc* 2003; 78: 147-8.
18. *Van den Berge G, Wouters P, Weekers F, et al.* Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2001; 345: 1359-67.
19. *Mesotten D, Swinnen J, Vanderhoydonc F, Wouters PJ, Van den Berghe G.* Contribution of circulating lipids to the improved outcome of critical illness by glycemic control with intensive insulin therapy. *J Clin Endocrinol Metabol* 2004; 89: 219-26.
20. *Hansen TK, Thiel S, Wouters PJ, Christiansen JS, Van den Berghe G.* Intensive insulin therapy exerts anti-inflammatory effects in critically ill patients and counteracts the adverse effect of low mannose-binding lectin levels. *J Clin Endocrinol Metabol* 2003; 88: 1082-8.
21. *Lind L, Lithell H.* Impaired glucose and lipid metabolism seen in intensive care patients is related to severity of



- illness and survival. *Clin Intensive Care* 1994; 5: 100-5.
22. *Silvius JR*. Role of cholesterol in lipid raft formation: lessons from lipid model systems. *Biochim Biophys Acta* 2003; 1610: 174-83.
  23. *Carpentier YA, Scruel O*. Changes in the concentration and composition of plasma lipoproteins during the acute phase response. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2002; 5: 153-8.
  24. *Horton JD, Goldstein JL, Brown MS*. SREBPs: activators of the complete program of cholesterol and fatty acid synthesis in the liver. *J Clin Invest* 2002; 109: 1125-31.
  25. *Das UN*. Is insulin an anti-inflammatory molecule? *Nutrition* 2001; 17: 409-13.
  26. *Dandona P, Mohanty P, Chaudhuri A, Garg R, Aljada A*. Insulin infusion in acute illness. *J Clin Invest* 2005; 115: 2069-72.
  27. *Dandona P, Aljada A, Mohanty P, et al*. Insulin inhibits intranuclear nuclear factor  $\kappa$ B and stimulates I $\kappa$ B in mononuclear cells in obese subjects: evidence for an anti-inflammatory effect? *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 7: 3257-65.
  28. *Gao F, Gao E, Yue TL, et al*. Nitric oxide mediates the anti-apoptotic effect of insulin in myocardial ischemia-reperfusion: the role of PI3-kinase, Akt, and eNOS phosphorylation. *Circulation* 2002; 105: 1497-502.
  29. *Langouche L, Vanhorebeek I, Vlasselaers D, et al*. Intensive insulin therapy protects the endothelium of critically ill patients. *J Clin Inv* 2005; 115: 2277-86.
  30. *Andreelli F, Jacquier D, Troy S*. Molecular aspects of insulin therapy in critically ill patients. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* Mar 2006; 9: 69-78.
  31. *Krinsley JS*. Effect of an intensive glucose management protocol on the mortality of critically ill adult patients. *Mayo Clin Proc* 2004; 79: 992-1000.
  32. *Παπαϊωάννου Β*. Νευρο-ορμονικές διαταραχές και νέες θεραπευτικές δυνατότητες στους βαρέως πάσχοντες ασθενείς. *Ελληνικό Περιοδικό Περιεργχειρητικής Ιατρικής* 2005; 3: 6-26.
  33. *Μαστροκόστας Α, Γκριζιώτη Μ, Βασιλείου Β*. Εφαρμογή ενός ασφαλούς και αποτελεσματικού πρωτοκόλλου χορήγησης ινσουλίνης σε μικτή μονάδα εντατικής θεραπείας. *ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ* 2008; 47: 232-9.
  34. *Van den Berge Gr, Vilmer Al, Hermans G, Wouters P*. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med* 2006; 354: 449-61.
  35. *Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, et al*. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med* 2008; 358:125-39.
  36. *The NICE SUGAR Study investigators*. Intensive vs conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009 Mar 26; 360: 1283-97.
  37. *Griesdale EGD, de Souza JR, van Dam RM, et al*. Intensive insulin therapy and mortality among critically ill patients; a meta analysis including NICE-SUGAR study data. *CMAJ* 2009; 180: 821-7.
  38. *Moghissi ES, Korytkowski MT, DiNardo M, et al*. American Association of Clinical Endocrinologists And American Diabetes Association Consensus Statement on Inpatient Glycemic Control. *Endocr Pract* 2009; 15: 353-69.

**Λέξεις-κλειδιά:**

Γλυκαιμικός έλεγχος  
 Πρωτόκολλα εντατικοποιημένης  
 ινσουλινοθεραπείας  
 Θνητότητα  
 Μονάδα Εντατικής Θεραπείας

**Key-words:**

Glucose control  
 Protocols of intensive insulin infusion  
 Mortality  
 Intensive Care Unit