

Ινσουλινοθεραπεία στο νοσοκομείο

Κ. Καρατζίδου

Ο σακχαρώδης διαβήτης αυξάνει τον κίνδυνο παθήσεων που χρήζουν νοσηλεία σε νοσοκομείο, όπως στεφανιαία νόσος, αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, περιφερική αρτηριοπάθεια, διαβητική νεφροπάθεια, λοιμώξεις, οφθαλμολογικές παθήσεις και ακρωτηριασμοί κάτω άκρων.

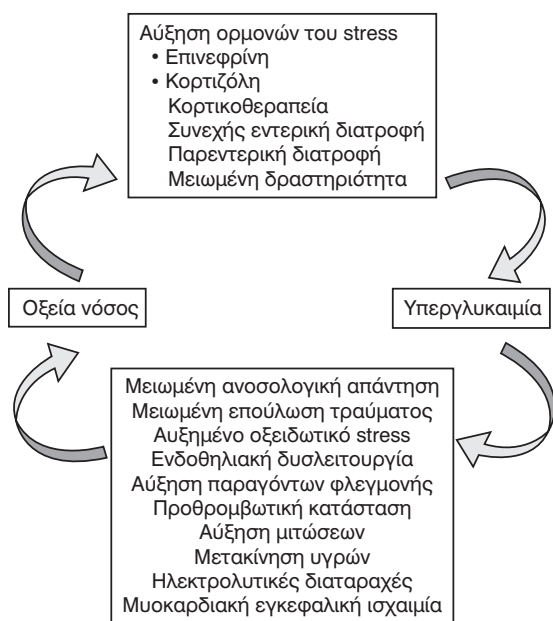
Η ρύθμιση του διαβήτη ή της υπεργλυκαιμίας στο νοσοκομείο θεωρούνταν μέχρι πρόσφατα δευτερεύων στόχος σε σχέση με το κύριο νόσημα της εισαγωγής.

Πρόσφατες μελέτες όμως εστίασαν την προσοχή τους στην πιθανότητα η υπεργλυκαιμία σε νοσηλευόμενους ασθενείς να μην είναι απαραίτητως μια καλοήθης κατάσταση που συνυπάρχει και μάλιστα έδειξαν ότι η επιθετική θεραπεία του διαβήτη και της υπεργλυκαιμίας είχε ως αποτέλεσμα την μείωση της θνητότητας και της νοσηρότητας.^{1,2}

Η σχέση μεταξύ της υπεργλυκαιμίας και της οξείας νόσου είναι πολύπλοκη (Εικ. 1).³ Η υπεργλυκαιμία συχνά συναντάται απροσδόκητα σε νοσηλευόμενους ασθενείς ως απόρροια της αυξημένης έκκρισης των ορμονών του stress, δηλ. των κατεχολαμινών, της κορτιζόλης, της αυξητικής ορμόνης και της γλυκαγόνης. Σε πειραματικά μοντέλα η σοβαρή υπεργλυκαιμία (δηλ. γλυκόζη πλάσματος >250 mg/dl) είχε βλαπτική επίδραση στο αγγειακό, στο αιμοδυναμικό και στο ανοσοποιητικό σύστημα.⁴⁻⁶

Πολλές αναδρομικές μελέτες έδειξαν ότι η υπεργλυκαιμία συσχετίζεται με κακή έκβαση σε νοσηλευόμενους ασθενείς. Σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε επέμβαση ανοικτής καρδιάς τα μετεγχειρητικά επίπεδα γλυκόζης ήταν προγνωστικός δείκτης λοιμώξεων.^{7,8} Στην μελέτη DIGAMI, όπου μελετήθηκαν διαβητικοί ασθενείς μετά από οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου, τα αυξημένα επίπεδα γλυκόζης κατά την εισαγωγή τους στο νοσοκομείο ήταν προγνωστικά για την ενδονοσοκομειακή θνητότητα όσο και ένα χρόνο μετά την έξοδο τους.⁹

Παρόμοια αποτελέσματα βρέθηκαν και σε ασθενείς μονάδας εντατικής θεραπείας,¹⁰ σε ασθενείς γενικής χειρουργικής¹¹ και σε ασθενείς μετά από οξύ αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο.¹² Μάλιστα η συσχέτιση μεταξύ υπεργλυκαιμίας και κινδύνου θανάτου παραμένει σημαντική ακόμη και μετά από εξομάλυνση για την σοβαρότητα του υποκείμενου νοσήματος.¹² Αυτές οι παρατηρήσεις δεν περιορίζονται μόνο σε ασθενείς με γνωστό διαβήτη.^{12,13} Στην μελέτη των Umpierrez et al. η νοσοκομειακή θνητότητα ήταν μεγαλύτερη



Εικ. 1. Σχέση μεταξύ οξείας νόσου και υπεργλυκαιμίας (Τροποποιημένο από Inzucchi SE, *N Engl J Med* 2006; 355: 1903).

σε ασθενείς με πρωτοδιαγνωσμένο διαβήτη σε σχέση με ασθενείς με ήδη γνωστό διαβήτη.¹

Όλα αυτά τα ευρήματα θέτουν το εύλογο ερώτημα κατά πόσο η υπεργλυκαιμία είναι ένας μεσολαβητής που προσδιορίζει την κακή έκβαση ή απλά ένας αθώος δείκτης της κρισιμότητας της ασθένειας. Εάν είναι ένας απλός μεσολαβητής που προσδιορίζει την καλή ή κακή έκβαση τότε η επιθετική ρύθμιση της υπεργλυκαιμίας, με όλα τα αρνητικά επακόλουθα (ανάγκη αυξημένου νοσηλευτικού προσωπικού, αυξημένο κόστος νοσηλείας, κίνδυνος υπογλυκαιμίας με τον κίνδυνο παροδικών ή σε σπάνιες περιπτώσεις και μόνιμων βλαβών) κρίνεται αναγκαία. Τι στοιχεία υπάρχουν μέχρι στιγμής για τον αυστηρό έλεγχο της γλυκαιμίας στο νοσοκομείο και κατά πόσο αυτό βελτιώνει την έκβαση της νοσηλείας;

Στρατηγικές αποδείξεις

Η επίπτωση του σακχαρώδη διαβήτη σε νοσηλευόμενους ασθενείς είναι μεταξύ 12,4% και 26%. Το 2000 το 12,4% των εξιτηρίων στις ΗΠΑ είχαν σακχαρώδη διαβήτη ως διάγνωση, με μέσο όρο νοσηλείας 5,4 ημέρες.⁴ Στη μελέτη των Umperriez et al. η επίπτωση ήδη γνωστού διαβήτη ήταν 26%, ενώ σε ένα ποσοστό 12% διαπιστώθηκε πρωτοδιαγνωσθείς διαβήτη ή υπεργλυκαιμία σχετιζόμενη με την νοσηλεία. Οι Levetan et al. διαπίστωσαν

13,4% επίπτωση εργαστηριακής υπεργλυκαιμίας νηστείας (γλυκόζη πλάσματος >200 mg/dl) σε 1.034 νοσηλευόμενους ασθενείς.¹⁴ Τα στοιχεία των Εθνικών Ινστιτούτων Υγείας στις ΗΠΑ για το 1989 κατέγραψαν ότι 24% των ασθενών με ήδη γνωστό διαβήτη νοσηλεύτηκαν τουλάχιστον μία φορά τον προηγούμενο χρόνο.⁴

Όλα αυτά τα στοιχεία οδήγησαν σε σχεδιασμό μελετών ώστε να αξιολογηθούν τα οφέλη και ο τρόπος της αυστηρής ρύθμισης της υπεργλυκαιμίας στον βαρέως πάσχοντα ασθενή. Σε μεγάλη μελέτη παρατήρησης 1499 διαβητικών ασθενών καρδιοχειρουργικής Μονάδας Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ) η χρήση πρωτοκόλλου με i.v. έγχυση ινσουλίνης τις πρώτες 24 ώρες μετά από επέμβαση ανοικτής καρδιάς, ώστε να διατηρηθούν επίπεδα γλυκόζης πλάσματος 150-200 mg/dl, είχε σαν αποτέλεσμα την σημαντική μείωση των λοιμώξεων του τραύματος, σε σχέση με την συμβατική ρύθμιση (0,8% vs. 2,0%).¹⁵ Παρόμοια αποτελέσματα έδειξαν και άλλες τυχαίοποιημένες και μη μελέτες,^{16,17} με πιο πρόσφατη των Schmelz et al όπου παρατηρήθηκε σημαντική μείωση της μετεγχειρητικής θνητότητας (7,3 vs. 3,3%) και της νοσηρότητας.¹⁸

Μια πολύ μεγάλη μελέτη σε διαβητικούς μετά από οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου, η μελέτη DIGAMI, τυχαίοποίησε 620 ασθενείς είτε σε ομάδα εντατικοποιημένου σχήματος ινσουλίνης, δηλ. i.v. έγχυση ινσουλίνης-γλυκόζης για ≥ 24 ώρες και στην συνέχεια πολλαπλό σχήμα sc. χορήγησης ινσουλίνης, και σε ομάδα συμβατικής θεραπείας. Τα αποτελέσματα της ήταν πολύ ενθαρρυντικά και έδειξαν μείωση της ενδονοσοκομειακής θνητότητας καθώς και μείωση της θνητότητας ένα χρόνο μετά την έξοδο τους κατά 28% (33% θνητότητα στην 1^η ομάδα [μέση τιμή γλυκόζης 173 mg/dl] και 44% στην 2^η ομάδα [μέση τιμή γλυκόζης 211 mg/dl]). Τα καλύτερα αποτελέσματα παρατηρήθηκαν στους ασθενείς που δεν ήταν από πριν σε ινσουλινοθεραπεία, με μείωση της θνητότητας κατά 51%.⁹

Δυστυχώς αυτά τα αποτελέσματα δεν μπόρεσαν να επιβεβαιωθούν με την μελέτη DIGAMI-2, η οποία σχεδιάστηκε ειδικά για να διερευνηθεί εάν η μείωση της θνητότητας οφειλόταν στην ενδονοσοκομειακή i.v. χορήγηση ινσουλίνης η στον έλεγχο του σακχάρου μετά την έξοδο από το νοσοκομείο. Η ομάδα εντατικοποιημένης θεραπείας δεν κατάφερε να έχει χαμηλότερες τιμές γλυκόζης σε σχέση με την ομάδα μη εντατικοποιημένης θεραπείας, αιτία μάλλον της αστοχίας της μελέτης.¹⁹

Μία από τις πιο σπουδαίες μελέτες που έγι-

ναν σ' αυτόν τον τομέα ήταν της Van den Berghe et al. σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς χειρουργικής ΜΕΘ. 1.500 ασθενείς, εκ των οποίων 13% ήταν διαβητικοί, τυχαιοποιήθηκαν είτε σε εντατικό σχήμα ινσουλίνης με τιμές γλυκόζης 80-110 mg/dl, είτε σε συμβατική ρύθμιση με τιμές γλυκόζης 180-200 mg/dl. Τα αποτελέσματα έδειξαν σημαντική μείωση της περιεγχειριρτικής θνητότητας στην ΜΕΘ (42%), της ενδονοσοκομειακής θνητότητας (34%) και σημαντική μείωση της νοσηρότητας.²

Οι ίδιοι ερευνητές εφαρμόσαν το ίδιο πρωτόκολλο σε ασθενείς γενικής ΜΕΘ με λιγότερο ενθααρυντικά αποτελέσματα.²⁰ Η μείωση της θνητότητας στην ομάδα εντατικοποιημένης ινσουλινοθεραπείας ήταν ελάχιστη (37,3 vs. 40%), όμως παρατηρήθηκε σημαντική μείωση της νοσηρότητας. Αξιοσημείωτο είναι ότι στην υποομάδα ασθενών που παρέμειναν >3 ημέρες στην ΜΕΘ παρατηρήθηκε σημαντική μείωση της θνητότητας (43% vs. 52,5%).

Δυστυχώς τα επεισόδια υπογλυκαιμίας (Γλυκόζη πλάσματος ≤ 40 mg/dl) ήταν πιο συχνά στην 1^η ομάδα (18,7% vs. 3,1%, ενώ στην 1^η μελέτη 5,2% vs. 0,7%).

Παρά το ότι η υπογλυκαιμία δεν συνδεόταν με αιμοδυναμικές διαταραχές ή σπασμούς, ήταν ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας κινδύνου.

Οι Krinsley et al. είχαν μια πιο συντηρητική προσέγγιση στην μείωση των τιμών της γλυκόζης σε ασθενείς μικτής ΜΕΘ (sc. ινσουλίνη ώστε γλυκόζη ≤ 140 mg/dl, i.v. ινσουλίνη εάν γλυκόζη > 200 mg/dl) με αποτέλεσμα την μείωση της ενδονοσοκομειακής θνητότητας (14,8% vs. 20,9%).²¹

Κάποιοι ερευνητές προσπάθησαν να απαντήσουν στο ερώτημα εάν η χορήγηση ινσουλίνης per se και όχι η ρύθμιση της γλυκαιμίας να ευθύνεται για την μείωση της θνητότητας, βασιζόμενοι σε μελέτες που έδειξαν την αντιφλεγμονώδη δράση της ινσουλίνης.²²⁻²⁴ Η μεγαλύτερη μελέτη που εξέτασε αυτό το ερώτημα είναι η μελέτη CREATE-ECLA με 20.000 ασθενείς μετά από οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου, στους οποίους χορηγήθηκε i.v. έγχυση ινσουλίνης-γλυκόζης-καλίου (GIK), ασχέτως ρύθμισης γλυκόζης.²⁵ Η μελέτη δεν έδειξε κανένα όφελος και (παράδοξως) η ομάδα θεραπείας είχε υψηλότερες τιμές γλυκόζης σε σχέση με την ομάδα σύγκρισης.

Ινσουλινοθεραπεία σε ειδικές ομάδες ασθενών

1) Μονάδες Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ)

Στις ΜΕΘ συνήθως εφαρμόζεται i.v. έγχυση ινσουλίνης βασιζόμενη σε τυποποιημένους αλγό-

ριθμούς με αλλαγές στην δόση ανάλογα με την τιμή γλυκόζης. Υπάρχουν διάφορα έγκυρα πρωτόκολλα, ένα εκ των οποίων είναι των Goldberg and Russel³ (Appendix).

Μόλις σταθεροποιηθεί η κατάσταση του ασθενούς και ξεκινήσει η σίτιση, γίνεται η μετάβαση σε sc σχήμα ινσουλίνης. Η δόση προσαρμόζεται στις i.v. ανάγκες του τελευταίου 24-ώρου, διαιρεμένη σε μία δόση βασικής ινσουλίνης και τρεις δόσεις ινσουλίνης ταχείας δράσης πριν τα κυρίως γεύματα.

Ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 που χρειάζονται λιγότερες από 2 μονάδες ινσουλίνης την ώρα μπορεί να ρυθμιστούν και με λιγότερο εντατικοποιημένο σχήμα ή σε κάποιες περιπτώσεις και με αντιδιαβητικά δισκία.

2) Ασθενείς εκτός ΜΕΘ (Παθολογικά Τμήματα)

Προτιμώνται σχήματα που περιέχουν βασική ινσουλίνη (ενδιάμεσης ή μακράς δράσης: Protaphane, NPH, Glargine, Detemir) και ινσουλίνη ταχείας δράσης (κρυσταλλική ή ταχείας δράσης ανάλογα) πριν τα κυρίως γεύματα, ώστε να αμβλυνοθούν οι μεταγευματικές αυξήσεις του σακχάρου. Τα ανάλογα ινσουλίνης ταχείας δράσης (Lispro, Aspart, Glulisine) πρέπει να δίνονται αμέσως πριν το γεύμα και εξασφαλίζουν καλύτερο έλεγχο των μεταγευματικών τιμών σακχάρου. Η ανθρωπινή κρυσταλλική ινσουλίνη (Actrapid, Regular) πρέπει να χορηγείται μισή ώρα πριν το γεύμα, κάτι το οποίο πολλές φορές είναι δύσκολο σε ένα πολυάσχολο τμήμα.

Σε ασθενείς όπου δεν μπορεί να εξασφαλισθεί ικανοποιητική σίτιση, η δόση της προγευματικής ινσουλίνης πρέπει να είναι συντηρητική. Μια εναλλακτική λύση είναι η χορήγηση αναλόγου ταχείας δράσης αμέσως μετά το γεύμα βάσει των ισοδυνάμων των υδατανθράκων που κατανάλωσε ο ασθενής.

Συμπληρωματικές μονάδες ινσουλίνης χορηγούνται επιπλέον της δόσης που αναλογεί στα ισοδύναμα υδατανθράκων του κάθε γεύματος, ανάλογα με την προγευματική τιμή σακχάρου, ώστε να αντισταθμιστεί η μεταγευματική υπεργλυκαιμία:

- **Ινσουλινοεαίσθητοι ασθενείς.** (οι πλειονότητα των τύπου 1 διαβητικών, αδύνατα άτομα, ασθενείς που λαμβάνουν σχετικά λίγες μονάδες ινσουλίνης [$< 30-40$ /ημέρα], ή αυτοί που είναι επιρρεπείς στην υπογλυκαιμία έχουν ανάγκη μικρής διορθωτικής δόσης): 1 μονάδα για προγευματική τιμή γλυκόζης 150 mg/dl, 2 μονάδες για 200 mg/dl, κ.λ.π.

• **Ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2** (υπέρβαροι, ή αυτοί που λαμβάνουν 40-100 μονάδες ινσουλίνης/ημέρα): 2 μονάδες για προγευματική τιμή γλυκόζης 150 mg/dl, 4 μονάδες για 200 mg/dl, κ.λ.π.

• **Ασθενείς τύπου 2 με σοβαρή ινσουλινοαντίσταση** (δηλ. παχύσαρκοι, ή που έχουν ανάγκη > 100 u/24h, ή είναι σε αγωγή με κορτικοστεροειδή έχουν ανάγκη μεγάλων διορθωτικών δόσεων): 4 μονάδες για προγευματική τιμή γλυκόζης 150 mg/dl, 8 μονάδες για 200 mg/dl, κ.λ.π.

Προσοχή: Η ινσουλινοευαισθησία μπορεί να αλλάξει ταχέως εάν βελτιωθεί το υποκείμενο νόσημα.

Γενικός κανόνας είναι ότι σε ασθενείς με καλά ρυθμιζόμενο διαβήτη η αναλογία βασικής: γευματικής ινσουλίνης είναι 1: 1. Η δόση της βασικής ινσουλίνης είναι περίπου 0.2-0.3 U/Kg ΒΣ ή δόση που ελάμβανε στο σπίτι προ της νοσηλείας.

• Εάν χρησιμοποιηθεί Glargine ή Detemir ως βασική ινσουλίνη το βράδυ, η προσαρμογή της δόσης γίνεται με βάση τις πρωινές τιμές σακχάρου.

• Εάν χρησιμοποιηθεί Protaphane ή NPH η προσαρμογή της βραδινής δόσης γίνεται με βάση τις πρωινές τιμές σακχάρου ενώ της πρωινής δόσης με βάση τις βραδινές τιμές σακχάρου.

Στην φάση προσαρμογής είναι δυνατόν να προστεθεί το 50% της διορθωτικής δόσης της ινσουλίνης ταχείας δράσης της προηγούμενης ημέρας στην βασική ινσουλίνη της επόμενης ημέρας.

• Η προσαρμογή της ινσουλίνης ταχείας δράσης, δηλ. της προγευματικής ινσουλίνης γίνεται βάσει της μεταγευματικής υπεργλυκαιμίας. Η διόρθωση γίνεται βάσει της ανταπόκρισης του ασθενούς σε προηγούμενες δόσεις ινσουλίνης.

Για την ασφάλεια του ασθενούς πρέπει να ξαναπροσαρμόζονται οι δόσεις της ινσουλίνης εάν αλλάξει οτιδήποτε στην σίτιση του ασθενούς.

• Κάποιοι διαβητικοί τύπου 2 μπορεί να ανταποκρίνονται και σε λιγότερο επιθετικές θεραπείες όπως μόνο βασική ινσουλίνη (Glargine 1 x 24h, Detemir 1-2 x 24h., NPH 2 x 24h) ή μείγματα ινσουλιών ανθρώπινης ινσουλίνης 2x/24h. (Mixtard 30, Humulin M3), ή μείγματα αναλόγων ινσουλίνης 2-3 x /24h (Novomix 30, Humalog Mix 25 ή 50).

• Σε ινσουλινοθεραπευόμενους ασθενείς που δεν σιτίζονται αλλά λαμβάνουν γλυκοζούχους ορούς, πρέπει οπωσδήποτε να γίνεται βασική ινσουλίνη και ινσουλίνη ταχείας δράσης κάθε 6 ώρες sc.

• Εάν δεν μπορεί να εξασφαλισθεί ικανοποιητική απορρόφηση από την sc. χορήγηση ινσουλίνης τότε θα πρέπει να χορηγείτε i.v. (τρόποι και αλγόριθμοι θα αναλυθούν στο κεφάλαιο της περιεγχειρητικής αντιμετώπισης).

• Ινσουλινοθεραπευόμενοι ασθενείς που σιτίζονται και είχαν καλή ρύθμιση πριν την νοσηλεία μπορεί να συνεχίσουν την ίδια αγωγή εάν οι τιμές γλυκόζης κατά την εισαγωγή είναι ικανοποιητικές. Εάν κατά την εισαγωγή οι τιμές γλυκόζης είναι > 200 mg/dl, τότε αύξηση της δόσης ή μετάβαση σε 4πλο σχήμα(βασική ινσουλίνη και ινσουλίνη ταχείας δράσης κάθε 6 ώρες).

• I.v. χορήγηση ινσουλίνης εάν τιμές σακχάρου >300 mg/dl για πάνω από 24 ώρες και δεν μπορούν να ελεγχθούν με την αύξηση των δόσεων της sc. ινσουλίνης. Η i.v. έγχυση έχει ταχεία έναρξη δράσης, η δόση μπορεί πιο εύκολα να τιτλοποιηθεί και λόγω του μικρού χρόνου ημίσειας ζωής (5-9 min) η υπογλυκαιμία μπορεί πολύ εύκολα να αναταχθεί.

Για λόγους ασφάλειας συνιστώνται υψηλότερες τιμές σακχάρου στα τμήματα απαθεί στις ΜΕΘ.

• Εάν σίτιση με ρινογαστρικό καθετήρα, τότε 4πλο σχήμα.

• Εάν παρεντερική σίτιση μπορεί να προστεθεί ινσουλίνη στους σάκους σίτισης, με αύξηση της δόσης ανά 5-10 μονάδες ανάλογα με τιμές γλυκόζης.

Πάντα πριν την αύξηση της δόσης πρέπει να αποκλείονται τυχόν αιτίες απορρύθμισης, όπως παράληψη κάποιας δόσης, υπερβολική λήψη μικρών γευμάτων (snacking) η εμφάνιση κάποιας λοίμωξης.

• Πριν ο ασθενής πάρει εξιτήριο πρέπει να απλοποιηθεί το σχήμα ινσουλίνης που λαμβάνει. Ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 με μικρές ανάγκες ινσουλίνης (25-30 u/24h) μπορεί να πάρουν εξιτήριο με δίαιτα και αντιδιαβητικά δισκία, εάν δεν υπάρχουν άλλες αντενδείξεις.

Συνιστώμενοι στόχοι επιπέδων γλυκόζης σε νοσηλευόμενους ασθενείς: ²⁶

	Αμερικάνικη διαβητολογική Εταιρεία Ενδοκρινολογίας	Αμερικάνικο κολλέγιο Ενδοκρινολογίας
ΜΕΘ	όσο πιο κοντά στα 110 mg/dl σε γενικές γραμμές <180 mg/dl,	<110 mg/dl
ΤΜΗΜΑ	όσο πιο κοντά στα 90-130 mg/dl, <180 mg/dl μεταγευματικά	< 110 mg/dl πριν το γεύμα, max <180 mg/dl

3) Περιεγχειρητική ινσουλινοθεραπεία

Το 50% των διαβητικών θα υποβληθούν σε μία τουλάχιστον επέμβαση στη ζωή τους. Επίσης οι επείγουσες επεμβάσεις είναι πιο συχνές στους διαβητικούς.

Οι διαβητικοί ασθενείς είναι ασθενείς υψηλού κινδύνου με την πιο συχνή αιτία περιεγχειρητικής θνητότητας τις καρδιαγγειακές επιπλοκές ενώ παρατηρήθηκε και αυξημένη νοσηρότητα ανεξαρτήτως του χειρουργικού αποτελέσματος.

Πριν εισαχθεί ο διαβητικός ασθενής για προγραμματισμένο χειρουργείο θα πρέπει να έχει όσο πιο καλή ρύθμιση γίνεται ($HbA1C \leq 7\%$) και να υπάρχει απαραίτητα συνεργασία χειρουργού, διαβητολόγου και αναισθησιολόγου. Ο αναισθησιολόγος και ο χειρουργός πρέπει να γνωρίζουν εάν υπάρχουν επιπλοκές όπως στεφανιαία νόσος, καρδιακή ανεπάρκεια, διαβητική νεφροπάθεια και νευροπάθεια του αυτόνομου νευρικού συστήματος.

Οι ασθενείς αυτοί ταξινομούνται σε δύο μεγάλες κατηγορίες:

A) Στην κατηγορία των ασθενών που ρυθμίζονται προεγχειρητικά με ινσουλίνη

B) Στην κατηγορία των ασθενών που ρυθμίζονται χωρίς ινσουλίνη

Ασθενείς σε ινσουλινοθεραπεία: Εισαγωγή 2-3 ημέρες πριν την επέμβαση εάν είναι δυνατόν και σταθεροποίηση εάν είναι απαραίτητο.

Το βράδυ πριν το χειρουργείο μόνο τα 2/3 της συνηθισμένης δόσης της ινσουλίνης που λαμβάνει πριν τον ύπνο (Glargine, Protaphane, NPH).

Εάν φέρει αντλία ινσουλίνης μείωση της βραδινής βασικής ινσουλίνης κατά 30%. Δεν γίνεται bolus ινσουλίνη από την ώρα του ύπνου και μετά, εκτός και αν τιμή γλυκόζης είναι πάνω από 200 mg/dl.

Το πρωί του χειρουργείου δεν γίνεται ινσουλίνη. Έναρξη της ενδοφλέβιας έγχυσης ινσουλίνης (σύστημα GKI ή ξεχωριστά ινσουλίνη, γλυκόζη [εξήγηση πιο κάτω στο κείμενο]) 1 ώρα πριν το χειρουργείο, το οποίο θα πρέπει να προγραμματίζεται νωρίς το πρωί. Στο χειρουργείο μέτρηση ανά ώρα της τιμής γλυκόζης με stick και τροποποίηση της δόσης ανάλογα με την τιμή γλυκόζης. Μόλις σιτιστεί ο ασθενής ξανά έναρξη της υποδόριας ινσουλίνης και διακοπή της ενδοφλέβιας 2-3 ώρες αργότερα.

Ασθενείς που δεν είναι σε θεραπεία με ινσουλίνη:

Εάν υποβάλλονται σε μεγάλο χειρουργείο και έχουν κακή ρύθμιση, εισάγονται 2-3 ημέρες πριν

και ρυθμίζονται. Το πρωί της επέμβασης εφαρμόζεται το πρωτόκολλο όπως στους ινσουλινοθεραπευόμενους ασθενείς.

Εάν υποβάλλονται σε μικρό χειρουργείο και έχουν καλή ρύθμιση, εισάγονται την προηγούμενη του χειρουργείου. Εάν είναι σε αγωγή με μετφορμίνη, αυτή διακόπτεται τουλάχιστον 2-3 ημέρες πριν την επέμβαση, λόγω του κινδύνου της γαλακτικής οξέωσης. Η επέμβαση καλά είναι να γίνεται νωρίς το πρωί χωρίς ο ασθενής να έχει λάβει τα πρωινά αντιδιαβητικά δισκία. Στο χειρουργείο δεν πρέπει να χορηγούνται οροί που περιέχουν γλυκόζη, όπως επίσης ορός Ringer's Lactate, διότι τα γαλακτικά που περιέχει χρησιμοποιούνται στην νεογλυκογένεση και μπορεί να δημιουργηθεί υπεργλυκαιμία. Μέτρηση σακχάρου ανά 2 ώρες και μόλις ο ασθενής σιτισθεί, έναρξη των αντιδιαβητικών του δισκίων.

Το σύστημα GKI (Γλυκόζης-Ινσουλίνης- Καλίου) (Alberti et al, 1979):

500 ml Dextrose 10% + 2 ampoules KCL + 15 Μονάδες Actrapid με ρυθμό έγχυσης 100 ml/h. Μ'αυτόν το ρυθμό ο ασθενής λαμβάνει 5g γλυκόζης + 3u ινσουλίνης/h, δηλ. σχέση ινσουλίνης- γλυκόζης 0,6 u/g.

Πριν την έναρξη της έγχυσης πάντα πρέπει να γίνεται ταχεία έγχυση 50 ml, διότι η ινσουλίνη προσκολλάται στα τοιχώματα του πλαστικού.

Ανάγκες ινσουλίνης-γλυκόζης:

Νορμοβαρείς: 0,25-0,4 u/g γλυκόζης

Παχύσαρκοι, νοσήματα ήπατος, θεραπεία με κορτικοστεροειδή, λοιμώξεις: 0,5-0,8 u/g γλυκόζης.

Αορτοστεφανιαία παράκαμψη (CABG): 0,8-1,2 u/g γλυκόζης.

Αλγόριθμος συστήματος GKI: 27

Εάν τιμή γλυκόζης 120-200 mg/dl	ίδιος ρυθμός, δηλ. 100 ml/h με 15 u κρυσταλλικής ινσουλίνης
Εάν τιμή γλυκόζης < 120 mg/dl	μείωση κατά 5u, δηλ. αλλαγή του συστήματος ώστε να περιλαμβάνει 10 u κρυσταλλικής ινσουλίνης
Εάν τιμή γλυκόζης > 200 mg/dl	αύξηση κατά 5 u, δηλ. αλλαγή του συστήματος ώστε να περιλαμβάνει 20 u κρυσταλλικής ινσουλίνης

Το ξεχωριστό σύστημα Γλυκόζης-Ινσουλίνης (The "separate-line" method, Watts et al, 1987):

Περιλαμβάνει 500 ml Dextrose 10% + 2 ampoules KCL με ρυθμό έγχυσης 100 ml/h και ξεχωριστά 50 μονάδες ινσουλίνης σε 50 ml φυσιολογικό ορό σε σύστημα αντλίας με ρυθμό έγχυσης 1 ml/h,

δηλαδή 1 u ινσουλίνης/h.

Χρησιμοποιείται σε χειρουργεία με μεγάλη μεταβολική αποδιοργάνωση και όταν υπάρχουν μεγάλες ανάγκες ινσουλίνης, όπως καρδιοχειρουργικές ή επείγουσες επεμβάσεις. Το μειονέκτημα της ξεχωριστής έγχυσης είναι ότι αν σταματήσει να τρέχει ένας από τους δύο ορούς θα παρουσιαστεί υπογλυκαιμία ή αντίστοιχα μεγάλη υπεργλυκαιμία.

Αλγόριθμος συστήματος “separate-line”:²⁸

Γλυκόζη (mg/dl)	Σχήμα έγχυσης
<80	Διακοπή έγχυσης για 30'· i.v D/W 50% 25 ml· έναρξη έγχυσης αν σάκχαρο >120
80-120	Μείωση έγχυσης κατά 1 u/h
121-180	Καμία αλλαγή
181-250	Αύξηση έγχυσης κατά 2 u/h
251-300	Αύξηση έγχυσης κατά 3 u/h
301-350	Αύξηση έγχυσης κατά 4 u/h
351-400	Αύξηση έγχυσης κατά 5 u/h
>400	Αύξηση έγχυσης κατά 6 u/h

Συμπεράσματα

– Σε ασθενείς βαρέως πάσχοντες (ασθενείς ΜΕΘ) τα επίπεδα γλυκόζης θα πρέπει να διατηρούνται <140 mg/dl και πιθανώς ακόμη και <110 mg/dl.

– Σε ασθενείς στεφανιαίας μονάδες τα όρια είναι πιο αμφισβητούμενα. Ένας λογικός στόχος θα ήταν έως 180 mg/dl.

– I.v. ινσουλίνη υποχρεωτικά σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς

– Σε μη βαρέως πάσχοντες ασθενείς παθολογικού ή χειρουργικού τμήματος συνιστώνται προγευματικές τιμές γλυκόζης 90-130 mg/dl και μεταγευματικές <180 mg/dl.

– Παρά το ότι τα ακριβή όρια γλυκαιμίας παραμένουν ακόμη αμφισβητήσιμα, πιο σπουδαίο είναι η αναγνώριση και θεραπεία του διαβήτη και της υπεργλυκαιμίας ως σημαντικών παραμέτρων που επηρεάζουν την έκβαση.

Προβληματισμοί – ερωτήματα

Στους βαρέως πάσχοντες τα χαμηλά επίπεδα σακχάρου έδειξαν βελτίωση της έκβασης. Όμως σε τι επίπεδα πρέπει και με τι τρόπο πρέπει να γίνεται η χορήγηση της ινσουλίνης; Ποιοί ασθενείς ωφελούνται; Τρέχουσες μελέτες εντατικοποιημένης ινσουλινοθεραπείας ευελπιστούμε να μας δώσουν απαντήσεις.

Ανησυχητικά αποτελέσματα δημοσιεύτηκαν από 2 μελέτες παρατήρησης όπου φάνηκε συσχέτιση μεταξύ υπογλυκαιμίας σε ασθενείς με οξύ έμφραγμα και αυξημένο κίνδυνο θανάτου.^{29,30}

Ακόμη δεν είναι σίγουρο εάν υπάρχουν τα ίδια οφέλη της εντατικοποιημένης ινσουλινοθεραπείας που βρέθηκαν στους βαρέως πάσχοντες και σε ασθενείς που δεν ανήκουν σε αυτήν την ομάδα.

Θα πρέπει πολύ προσεκτικά να σταθμιστούν τα πιθανά οφέλη και η πιθανότητα υπογλυκαιμίας, η οποία σε ασθενείς με επηρεασμένη νοητική λειτουργία και μειωμένη ικανότητα αντίληψης και αντίδρασης μπορεί να είναι πολύ επικίνδυνη.

Βιβλιογραφία

1. *Umpierrez GE, Isaacs SD, Bazargan N, You X, Thaler LM, Kitabchi AE.* Hyperglycemia: an independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 978-82.
2. *Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al.* Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 2001; 345: 1359-67.
3. *Inzucchi SE.* Clinical practice. Management of hyperglycemia in the hospital setting. *N Engl J Med* 2006; 355: 1903-11.
4. *Clement S, Braithwaite SS, Magee MF, et al.* Management of diabetes and hyperglycemia in hospitals. *Diabetes Care* 2004; 27: 553-91.
5. *Metchick LN, Petit WA, Inzucchi SE.* Inpatient management of diabetes mellitus. *Am J Med* 2002; 113: 317-23.
6. *Trence DL, Kelly JL, Hirsch IB.* The rationale and management of hyperglycemia for in-patients with cardiovascular disease: time for change. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 2430-7.
7. *Golden SH, Peart-Vigilance C, Kao WH, Brancati FL.* Perioperative glycemic control and the risk of infectious complications in a cohort of adults with diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22: 1408-14.
8. *Zerr KJ, Furnary AP, Grunkemeier GL, Bookin S, Kanhere V, Starr A.* Glucose control lowers the risk of wound infection in diabetics after open heart operations. *Ann Thorac Surg* 1997; 63: 356-61.
9. *Malmberg K, Norhammar A, Wedel H, Ryden L.* Glycometabolic state at admission: important risk marker of mortality in conventionally treated patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction: long-term results from the Diabetes and Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI) study. *Circulation* 1999; 99: 2626-32.
10. *Krinsley JS.* Association between hyperglycemia and increased hospital mortality in a heterogeneous population of critically ill patients. *Mayo Clin Proc* 2003; 78: 1471-8.
11. *Pomposelli JJ, Baxter JK, 3rd, Babineau TJ, et al.* Early postoperative glucose control predicts nosocomial

- infection rate in diabetic patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1998; 22: 77-81.
12. *Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Pathak P, Gerstein HC.* Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in non-diabetic and diabetic patients: a systematic overview. *Stroke* 2001; 32: 2426-32.
 13. *Kosiborod M, Rathore SS, Inzucchi SE, et al.* Admission glucose and mortality in elderly patients hospitalized with acute myocardial infarction: implications for patients with and without recognized diabetes. *Circulation* 2005; 111: 3078-86.
 14. *Levetan CS, Passaro M, Jablonski K, Kass M, Ratner RE.* Unrecognized diabetes among hospitalized patients. *Diabetes Care* 1998; 21: 246-9.
 15. *Furnary AP, Zerr KJ, Grunkemeier GL, Starr A.* Continuous intravenous insulin infusion reduces the incidence of deep sternal wound infection in diabetic patients after cardiac surgical procedures. *Ann Thorac Surg* 1999; 67: 352-62.
 16. *Hruska LA, Smith JM, Hendy MP, Fritz VL, McAdams S.* Continuous insulin infusion reduces infectious complications in diabetics following coronary surgery. *J Card Surg* 2005; 20: 403-7.
 17. *Lazar HL, Chipkin SR, Fitzgerald CA, Bao Y, Cabral H, Apstein CS.* Tight glycemic control in diabetic coronary artery bypass graft patients improves perioperative outcomes and decreases recurrent ischemic events. *Circulation* 2004; 109: 1497-502.
 18. *Schmeltz LR, DeSantis AJ, Thiyagarajan V, et al.* Reduction of surgical mortality and morbidity in diabetic patients undergoing cardiac surgery with a combined intravenous and subcutaneous insulin glucose management strategy. *Diabetes Care* 2007; 30: 823-8.
 19. *Malmberg K, Ryden L, Wedel H, et al.* Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): effects on mortality and morbidity. *Eur Heart J* 2005; 26: 650-61.
 20. *Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, et al.* Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med* 2006; 354: 449-61.
 21. *Krinsley JS.* Effect of an intensive glucose management protocol on the mortality of critically ill adult patients. *Mayo Clin Proc* 2004; 79: 992-1000.
 22. *Dandona P, Aljada A, Mohanty P.* The anti-inflammatory and potential anti-atherogenic effect of insulin: a new paradigm. *Diabetologia* 2002; 45: 924-30.
 23. *Das UN.* Is insulin an antiinflammatory molecule? *Nutrition* 2001; 17: 409-13.
 24. *Das UN.* Insulin and inflammation: further evidence and discussion. *Nutrition* 2002; 18: 526-7.
 25. *Mehta SR, Yusuf S, Diaz R, et al.* Effect of glucose-insulin-potassium infusion on mortality in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the CREATE-ECLA randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 293: 437-46.
 26. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: Suppl 1: S4-S36.
 27. *Jacober SJ, Sowers JR.* An update on perioperative management of diabetes. *Arch Intern Med* 1999; 159: 2405-11.
 28. *Hirsch IB, McGill JB, Cryer PE, White PF.* Perioperative management of surgical patients with diabetes mellitus. *Anesthesiology* 1991; 74: 346-59.
 29. *Pinto DS, Skolnick AH, Kirtane AJ, et al.* U-shaped relationship of blood glucose with adverse outcomes among patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 178-80.
 30. *Svensson AM, McGuire DK, Abrahamsson P, Dellborg M.* Association between hyper- and hypoglycaemia and 2 year all-cause mortality risk in diabetic patients with acute coronary events. *Eur Heart J* 2005; 26: 1255-61.