

Η γλυκαιμική ρύθμιση στην καρδιολογική μονάδα του διαβητικού ασθενούς με ισχαιμική καρδιακή νόσο

Γ. Βαλσαμάκης
Α. Μαυρογιαννάκη
Ε. Κυρλάκη
Α. Κουτσοβασίλης
Δ. Λεβισιανού
Μ. Νούτσου
Ε. Μπηλιανού
Α. Αντωνόπουλος
Θ. Παναγιώτου
Α. Μελιδώνης

Περίληψη

Πολυάριθμες μελέτες καταδεικνύουν τη συσχέτιση ανεπιθύμητων συμβαμάτων κατά τη διάρκεια της νοσηλείας ασθενών με οξεία στεφανιαία σύνδρομο με την υπεργλυκαιμία, ενώ άλλες έχουν εξετάσει και επιβεβαιώσει τη μείωση των επιπλοκών και της θνησιμότητας των νοσηλευόμενων ασθενών με την εφαρμογή σχημάτων εντατικοποιημένης ινσουλινοθεραπείας. Στο παρόν άρθρο αναπτύσσονται οι παθολογικοί μηχανισμοί που ενοχοποιούνται για τις επιπλοκές της νοσηλείας λόγω της ενδοσσοκομειακής υπεργλυκαιμίας. Ανασκοπούνται κριτικά οι σχετικές μελέτες DIGAMI, DIGAMI II, Create-Ecla και της ομάδας Van den Berghe καθώς και τα προτεινόμενα εντατικοποιημένα σχήματα ινσουλινοθεραπείας από τη διεθνή βιβλιογραφία. Τέλος καθορίζονται οι στόχοι της γλυκαιμικής ρύθμισης με βάση διεθνείς οργανισμούς. Σκοπός του άρθρου είναι να καταστεί σαφές ότι η επίτευξη ευγλυκαιμίας κατά τη νοσηλεία ασθενών με ισχαιμική καρδιοπάθεια πρέπει να θεωρείται πρωτεύων στόχος των θεραπόντων ιατρών καθώς σχετίζεται με θετική πρόγνωση των ασθενών αυτών. Το εφαρμοζόμενο θεραπευτικό σχήμα έγκειται στην εμπειρία των θεραπόντων ιατρών και τις δυνατότητες της κάθε μονάδας.

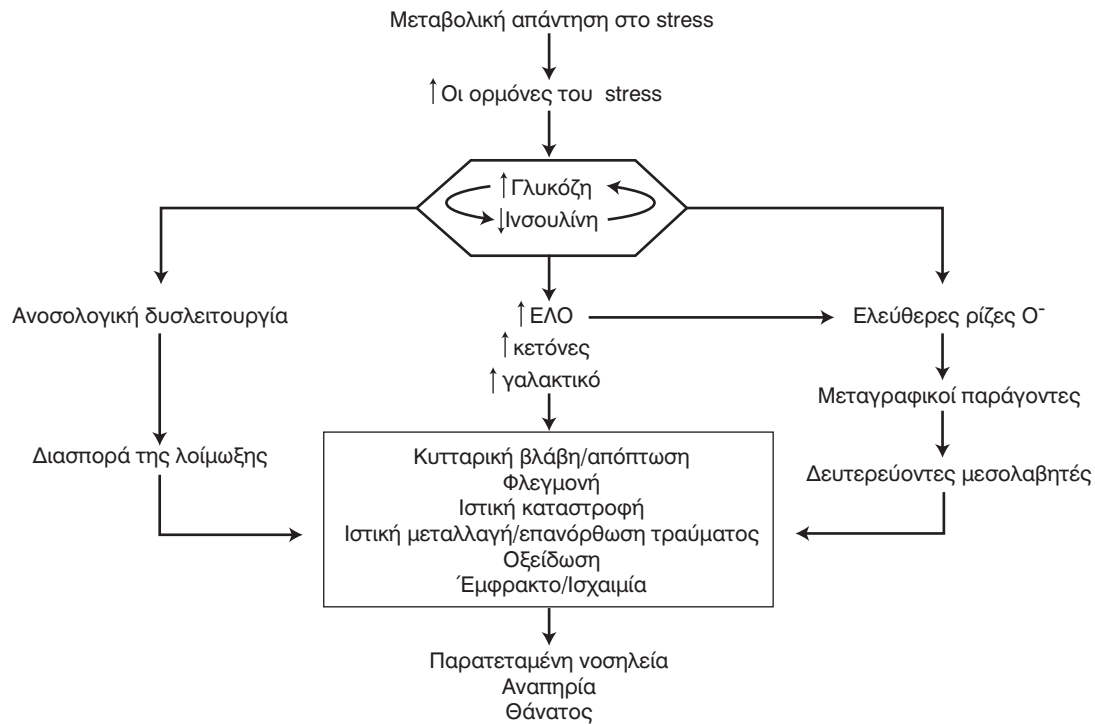
1. Εισαγωγή

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης (ΣΔ), όπως είναι γνωστό, λαμβάνει διαστάσεις παγκόσμιας επιδημίας οδηγώντας ολοένα και περισσότερους ανθρώπους στο νοσοκομείο κυρίως λόγω της συσχέτισής του με την καρδιαγγειακή νόσο. Είναι επίσης γνωστό ότι το 75% των νοσοκομειακών νοσηλειών των διαβητικών ασθενών οφείλεται σε καρδιαγγειακά συμβάματα, το 50% των νεοδιαγνωσμένων διαβητικών έχει ήδη καρδιαγγειακή νόσο και το 80% των θανάτων των διαβητικών ασθενών οφείλεται στην καρδιαγγειακή νόσο.

Τα τελευταία χρόνια λοιπόν παρατηρείται μια διαρκής αύξηση του αριθμού των διαβητικών στο νοσοκομείο, ενώ για κάθε δύο νοσηλευόμενους ασθενείς με γνωστό ΣΔ, υπάρχει ένας επιπλέον με νεοεμφανιζόμενη υπεργλυκαιμία^{1,2}. Η υπεργλυκαιμία που συχνά παρουσιάζεται σε ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου είναι γνωστή ως «stress υπεργλυκαιμία» και οφείλεται στην αυξημένη αντίσταση στην ινσουλίνη και την επιταχυνόμενη παραγωγή γλυκόζης³. Υπάρχουν στοιχεία που συσχετίζουν την υπεργλυκαιμία με αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα, καθώς και με υψηλότερο κόστος νοσηλείας⁴.

Μέχρι πρόσφατα, η γλυκαιμική ρύθμιση στους νοσηλευόμενους ασθε-

Ομάδα εργασίας
“Διαβήτης και Καρδιά”
της Ελληνικής
Διαβητολογικής Εταιρείας



Σχ. 1. Σχέση υπεργλυκαιμίας - ανεπιθύμητων συμβαμάτων στο νοσοκομείο.

νείς εθεωρείτο δευτερεύουσας σημασίας, σε σχέση με την αιτία νοσηλείας, αφενός λόγω έλλειψης δημοσιευμένων στόχων και κατευθυντήριων οδηγιών και αφετέρου λόγω κανόνων ασφάλειας που υπαγόρευαν την αποφυγή υπογλυκαιμίας. Εν τούτοις, πολυάριθμες μελέτες καταδεικνύουν τη συσχέτιση ανεπιθύμητων συμβαμάτων κατά τη διάρκεια της νοσηλείας (νοσοκομειακές λοιμώξεις, καρδιακή θνησιμότητα μετά οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου ή καρδιοχειρουργική επέμβαση, αυξημένο μέγεθος εμφράκτου μετά αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, αυξημένη θνησιμότητα σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς, οξεία απόρριψη μοσχεύματος μετά μεταμόσχευση, παράταση της νοσηλείας και αυξημένο κόστος) με την υπεργλυκαιμία. Μερικά από αυτά τα συμβάματα, όντας πολυπαραγοντικής αιτιολογίας και μη μπορώντας να θεωρηθούν αποκλειστικά εκδήλωση μικροαγγειακής ή μακροαγγειακής νόσου, δεν συνδέθηκαν, αρχικά, με την υπεργλυκαιμία. Σήμερα, βάσει των αποτελεσμάτων τυχαιοποιημένων μελετών, σύμφωνα με τα οποία α) υπάρχει αιτιολογική συσχέτιση ανάμεσα στην υπεργλυκαιμία και μερικά από τα προαναφερθέντα συμβάματα και β) η εντατικοποιημένη ινσουλινοθεραπεία έχει την ικανότητα να μειώνει αυτά τα ανεπιθύμητα συμβάματα, έχει τροποποιηθεί αυτή η θεώρηση.

Τον Δεκέμβριο του 2003, η Αμερικανική Εταιρεία Ενδοκρινολόγων (AACE) διοργάνωσε διάσκεψη, με εισηγητές από εννέα άλλους οργανισμούς, προκειμένου να ανασκοπηθούν τα αποτελέσματα κλινικών μελετών, να διερευνηθεί η συσχέτιση μεταξύ γλυκαιμικής ρύθμισης κατά τη νοσηλεία και ανεπιθύμητων συμβαμάτων και να δημοσιευθούν συμφωνημένες κατευθυντήριες οδηγίες για τη διαχείριση της υπεργλυκαιμίας⁵. Η Αμερικανική Διαβητολογική Εταιρεία (ADA) υποστήριξε μία εκτεταμένη ανασκόπηση εκτίμησης των συσχέτισεων μεταξύ γλυκαιμικής ρύθμισης και επίπτωσής της στα συμβάματα εντός νοσοκομείου⁶ (Σχ. 1). Η εν λόγω ανασκόπηση υπήρξε η βάση για τις Κατευθυντήριες Οδηγίες της ADA το 2005⁷.

2. Η συσχέτιση της εντατικοποιημένης γλυκαιμικής ρύθμισης με την έκβαση της σοβαρής ισχαιμικής νόσου. Επιδημιολογικά δεδομένα και μελέτες από Μονάδες Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ)

Σε ασθενείς με OEM ανεξαρτήτως παρουσίας διαβήτη, τα αυξημένα επίπεδα γλυκόζης συνιστούν αυξημένη θνησιμότητα⁸⁻¹⁰.

Σειρά μελετών έχει εξετάσει αν η εντατικοποιημένη ρύθμιση με ινσουλίνη της υπεργλυκαιμίας αμέσως μετά το συμβάν μειώνει τις ανεπιθύ-

μητες επιπλοκές και τη θνησιμότητα των νοσηλευομένων.

– Η σουηδική πολυκεντρική, προοπτική μελέτη παρέμβασης, **DIGAMI**^{11,12}, στόχο είχε να ελέγξει αν η άμεση ενδοφλέβια έγχυση διαλύματος γλυκόζης και ινσουλίνης, ακολουθούμενη από πολλαπλές δόσεις υποδόριας ινσουλίνης για τρεις μήνες, σε διαβητικούς ασθενείς με οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου, επηρεάζει τη θνησιμότητα μετά από την παρέλευση ενός έτους. Συμπεριέλαβε 620 ασθενείς με γνωστό διαβήτη είτε με γλυκόζη εισαγωγής στη μονάδα >198 mg/dl και OEM, οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν σε ομάδα ελέγχου που ακολούθησε συμβατική θεραπεία και σε ομάδα εντατικοποιημένης ινσουλινοθεραπείας, ξεκινώντας με έγχυση γλυκόζης – ινσουλίνης (5% Dextrose με 160 IU/L κρυσταλλική ινσουλίνη) το πρώτο 24ωρο μετά το έμφραγμα. Ο θεραπευτικός στόχος κατά το πρώτο 24ωρο στην ομάδα εντατικοποιημένης ινσουλινοθεραπείας, με έγχυση γλυκόζης – ινσουλίνης, ήταν γλυκόζη μεταξύ 126-180 mg/dl. Τους επόμενους 3 μήνες οι ασθενείς αυτοί πέρασαν σε εντατικοποιημένο σχήμα υποδόριας ινσουλίνης 4 φορές ημερησίως. Και οι δύο ομάδες ασθενών έτυχαν αγωγής με θρομβόλυση, β-blockers, ασπιρίνη, ηπαρίνη, αγγειοπλαστική κ.λ.π. ανάλογα με τις θεραπευτικές επιλογές των ιατρών. Η θνησιμότητα μειώθηκε σε μεγαλύτερο βαθμό στην ομάδα εντατικοποιημένης ινσουλινοθεραπείας (306 ασθενείς) έναντι της ομάδας που ακολούθησε συμβατική θεραπεία (314 ασθενείς) (18.6% έναντι 26.1%). Πιο συγκεκριμένα υπήρξε μείωση θνησιμότητας κατά 29% στην ομάδα παρέμβασης (p=0.027). Οι ασθενείς, δε, με μειωμένο καρδιαγγειακό κίνδυνο ή χωρίς προηγούμενη ινσουλινοθεραπεία παρουσίασαν μεγαλύτερη μείωση της θνησιμότητας, κατά 52% (8.6% έναντι 18.0%, p= 0.020). Η μελέτη της μακροχρόνιας θνησιμότητας (3.4 έτη) στους ασθενείς αυτούς έδειξε ότι η θνησιμότητα μειώθηκε, επίσης, περισσότερο στην ομάδα εντατικοποιημένης ινσουλινοθεραπείας έναντι της ομάδας που ακολούθησε συμβατική θεραπεία (33% έναντι 44%), δηλαδή παρατηρήθηκε απόλυτη μείωση της θνησιμότητας κατά 11%. Το συμπέρασμα ήταν ότι μία ζωή σώζεται ανά εννέα θεραπευόμενους ασθενείς. Μάλιστα, η επίδραση ήταν πιο εμφανής στην ομάδα των ασθενών που δεν ελάμβαναν πριν ινσουλίνη ή είχαν μειωμένο καρδιαγγειακό κίνδυνο. Η HbA_{1c} μειώθηκε περίπου κατά 1.4% σ' αυτή την ομάδα των ασθενών. Επομένως, η εντατικοποιημένη θεραπεία σε διαβητικούς με οξύ έμ-

φραγμα μυοκαρδίου ευνοεί τη μακροχρόνια επιβίωση και η θετική επίδραση της αρχικής εντατικοποιημένης ρύθμισης συνεχίζεται για τουλάχιστον 3.5 έτη.

– Η μελέτη **DIGAMI II** ξεκίνησε με σκοπό να εξετάσει τα θετικά αποτελέσματα της DIGAMI I σε βάθος χρόνου και σχεδιάστηκε να συμπεριλάβει 3000 ασθενείς¹¹. Όμως διακόπηκε αφού μελέτησε συνολικά 1254 ασθενείς χωρισμένους σε 3 ομάδες: Ομάδα 1: έγχυση ινσουλίνης-γλυκόζης και μετά εντατικοποιημένο σχήμα υποδόριας ινσουλίνης. Ομάδα 2: έγχυση ινσουλίνης-γλυκόζης και μετά συνέχισαν με τη συνηθισμένη αγωγή τους. Ομάδα 3: ασθενείς έμειναν με τη συνηθισμένη αγωγή τους. Σε καμιά ομάδα δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά στη θνησιμότητα. Η μελέτη δεν έδειξε ότι η εξαρχής χορηγούμενη μακροχρόνια εντατικοποιημένη ινσουλινοθεραπεία βελτιώνει την επιβίωση σε διαβητικούς τύπου 2 με έμφραγμα και δεν απέδειξε ότι η έναρξη θεραπείας με μία έγχυση ινσουλίνης-γλυκόζης υπερέχει της συμβατικής θεραπείας. Πάντως, η ρύθμιση της γλυκόζης ήταν καλύτερη από την DIGAMI I από την εισαγωγή στο νοσοκομείο και οι τρεις στρατηγικές διαχείρισης δεν οδήγησαν σε σημαντικά διαφορετική μακροχρόνια ρύθμιση της γλυκόζης. Βέβαια τα επίπεδα της γλυκόζης στόχου δεν καλύφθηκαν στην ομάδα εντατικοποιημένης ινσουλινοθεραπείας και ήταν καλύτερα από ό,τι αναμενόταν στα δύο άλλα σκέλη. Δεδομένου του παρεμφερούς βαθμού ρύθμισης της γλυκόζης, η αίσθηση ήταν ότι η ινσουλίνη per se δεν βελτιώνει την πρόγνωση περισσότερο απ' ό,τι οποιοσδήποτε άλλος συνδυασμός υπογλυκαιμικών φαρμάκων. Η DIGAMI II πιστοποιήσε ότι το επίπεδο γλυκόζης αποτελεί ισχυρό, ανεξάρτητο δείκτη της μακροχρόνιας θνησιμότητας σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 και έμφραγμα, με μια 20% αύξηση της θνησιμότητας για κάθε 54 mg/dl αύξηση της γλυκόζης ή για κάθε αύξηση της HbA_{1c} κατά 2%. Τα συμπεράσματα αυτής της μελέτης είναι ότι η ινσουλινοθεραπεία δεν βελτιώνει την επιβίωση ούτε μειώνει τον αριθμό των μη θανατηφόρων επανεμφραγμάτων και ΑΕΕ στους διαβητικούς τύπου 2 με οξύ έμφραγμα, όταν συγκριθούν με εκείνους που ακολούθησαν συμβατική ρύθμιση, στα ίδια επίπεδα γλυκόζης, αλλά ότι το επίπεδο γλυκόζης συνιστά ισχυρό, ανεξάρτητο δείκτη της μακροχρόνιας θνησιμότητας. Διαπιστώνεται ότι αύξηση της γλυκόζης κατά 54 mg/dl ή αύξηση της HbA_{1c} κατά 2%, οδηγεί σε αύξηση της θνησιμότητας κατά 20%. Η ρύθμιση της γλυκόζης, ανεξάρτη-

τα από την αγωγή, μοιάζει να είναι σημαντικός ανεξάρτητος δείκτης θνησιμότητας.

– Η μελέτη **CREATE-ECLA**¹³, στην οποία παρακολούθησαν 20201 ασθενείς από 21 χώρες και δημοσιεύθηκε τον Ιανουάριο 2005, επιβεβαίωσε τα αποτελέσματα της DIGAMI II. Μετά 30 μέρες δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στη θνησιμότητα [hazard ratio (HR):1.03, 95% CI:0.95-1.13, p=0.45], στη συχνότητα ανακοπών (HR:0.93, 95% CI:0.74-1.17, p=0.51), στη συχνότητα καρδιογενούς shock (HR:1.05, 95% CI:0.94-1.17, p=0.389), στη συχνότητα επανεμφράγματος (HR:0.98, 95% CI:0.82-1.17, p=0.81) και στη συχνότητα καρδιακής ανεπάρκειας (HF) στις 7 μέρες (HR:1.01, 95% CI:0.95-1.08, p=0.72).

– Μια προοπτική, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη μελέτη μεγάλης ομάδας ασθενών εισαχθέντων σε χειρουργική ΜΕΘ, κυρίως κατόπιν μεγάλων χειρουργείων ή λόγω επιπλοκών που παρουσιάστηκαν μετά εκτεταμένες επεμβάσεις, διαπίστωσε σημαντικά κλινικά οφέλη με εντατικοποιημένη ινσουλινοθεραπεία. Περισσότερο από 60% του συνόλου των ασθενών νοσηλεύονταν κατόπιν καρδιοχειρουργικής επέμβασης¹⁴. Στην ομάδα συμβατικής ινσουλινοθεραπείας, μόνο η μεγάλη υπεργλυκαιμία >215 mg/dl αντιμετωπίστηκε με ινσουλίνη, με στόχο να διατηρούνται συγκεντρώσεις γλυκόζης μεταξύ 180-200 mg/dl. Αυτό το πρωτόκολλο εφαρμόζονταν σε μέσα επίπεδα γλυκόζης 150-160 mg/dl. Στους ασθενείς της ομάδας εντατικοποιημένης ινσουλινοθεραπείας χορηγείτο ινσουλίνη, με στόχο να διατηρούνται επίπεδα γλυκόζης μεταξύ 80-110 mg/dl, και εφαρμόζονταν σε μέσα επίπεδα γλυκόζης 90-100 mg/dl, χωρίς να αυξάνεται ο κίνδυνος υπογλυκαιμίας. Η επίτευξη της αυστηρής γλυκαιμικής ρύθμισης μείωσε τη θνησιμότητα κατά τη διάρκεια νοσηλείας στη ΜΕΘ από 8.0% σε 4.6% (μείωση 43%). Αυτό το όφελος ήταν μεγαλύτερο στους ασθενείς που χρειάστηκαν νοσηλεία για περισσότερο από 5 ημέρες, με μείωση της θνησιμότητας στη ΜΕΘ από 20.2% σε 10.6% και μείωση της ενδονοσοκομειακής θνησιμότητας από 26.3% σε 16.8%. Στην υποομάδα των ασθενών μετά από καρδιοχειρουργική επέμβαση η εντατικοποιημένη ινσουλινοθεραπεία μείωσε τη ΜΕΘ θνησιμότητα από 5.1% σε 2.1%. Επίσης, η εντατικοποιημένη ινσουλινοθεραπεία πρόλαβε επιπλοκές που σχετίζονται με σοβαρή νόσο. Οι ασθενείς εξαρτώντο λιγότερο από παρατεταμένη μηχανική αναπνοή και εντατική φροντίδα. Τα κλινικά οφέλη αυτής της θεραπείας ήταν παρόντα στον ίδιο βαθ-

μό στις περισσότερες υποομάδες, συμπεριλαμβανομένων των καρδιολογικών ασθενών. Γι' αυτή την τελευταία υποομάδα, μια μελέτη παρακολούθησης έδειξε ότι η εντατικοποιημένη ινσουλινοθεραπεία επίσης βελτίωσε τα μακροπρόθεσμα συμβάματα, όταν χορηγήθηκε για τουλάχιστον 3 ημέρες στη ΜΕΘ¹⁵. Ιδιαίτερα, στους ασθενείς με εγκεφαλικά προβλήματα μόνο, η εντατικοποιημένη ινσουλινοθεραπεία προφύλαξε το Κεντρικό και Περιφερικό Νευρικό Σύστημα από δευτεροπαθή συμβάματα και βελτίωσε τη μακροχρόνια έκβαση. Το πρωτόκολλο Leuven για τη γλυκαιμική ρύθμιση σ' έναν πληθυσμό της ΜΕΘ κυρίως χειρουργικών ασθενών¹⁴ αποδείχθηκε πρόσφατα, σε μια μεγάλη τυχαιοποιημένη μελέτη, ότι είναι εξίσου αποτελεσματικό σ' έναν πληθυσμό της ΜΕΘ παθολογικών ασθενών¹⁶. Η νοσηρότητα στην ομάδα intention to treat 1200 ασθενών μειώθηκε σημαντικά, με μικρότερη εμφάνιση νεφρικών συμβαμάτων, πρωιμότερη αποδέσμευση από τη μηχανική αναπνοή και πρωιμότερη έξοδο από τη ΜΕΘ και από το νοσοκομείο. Η ινσουλινοθεραπεία στην ομάδα intention to treat δεν διαφοροποίησε σημαντικά τη θνησιμότητα (θνησιμότητα στο νοσοκομείο από 40.0% σε 37.3%, p=0.3), κάτι που δεν αποτελεί έκπληξη, καθώς η μελέτη δεν είχε ως καταληκτικό σημείο αυτή τη θνησιμότητα. Στην ομάδα των μακρά νοσηλευόμενων ασθενών (τουλάχιστον 3 ημέρες στη ΜΕΘ), για τους οποίους σχεδιάστηκε η μελέτη, η εντατικοποιημένη ινσουλινοθεραπεία μείωσε τη θνησιμότητα στο νοσοκομείο από 52.5% στην ομάδα συμβατικής θεραπείας σε 43.0% στην ομάδα εντατικοποιημένης ινσουλινοθεραπείας (p=0.009) και μείωσε τη νοσηρότητα ακόμη περισσότερο. Πολυπαραγοντική ανάλυση έχει δείξει ότι η υπεργλυκαιμία και η υψηλή δόση ινσουλίνης έχουν συσχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο θνησιμότητας^{17,18}, αν και ήταν η γλυκαιμική ρύθμιση και/ή οι μεταβολικές δράσεις της ινσουλίνης που συνοδεύουν την αυστηρή ρύθμιση της γλυκόζης αίματος, αλλά όχι η χορηγούμενη δόση ινσουλίνης per se που συνέβαλαν στη βελτίωση της επιβίωσης με την εντατικοποιημένη ινσουλινοθεραπεία. Η συσχέτιση ανάμεσα στην υψηλή δόση ινσουλίνης και στη θνησιμότητα έχει εξηγηθεί από την πιο μεγάλη αντίσταση στην ινσουλίνη στους βαριά πάσχοντες ασθενείς. Ο κίνδυνος θνησιμότητας φάνηκε ότι συσχετίζεται γραμμικά με τον βαθμό της υπεργλυκαιμίας, με μη σαφές κατώτατο όριο κάτω από το οποίο δεν υπήρχε επιπλέον όφελος¹⁷. Οι ασθενείς που έλαβαν συμβατική ινσουλινοθεραπεία και που

είχαν μόνο μέτρια υπεργλυκαιμία (110-150 mg/dl) παρουσίασαν μικρότερο κίνδυνο θνησιμότητας απ' ό,τι αυτοί με μεγάλη υπεργλυκαιμία (150-200 mg/dl), ενώ εμφάνισαν μεγαλύτερο κίνδυνο θνησιμότητας απ' ό,τι οι ασθενείς με γλυκόζη αίματος <110 mg/dl με εντατικοποιημένη ινσουλινοθεραπεία.

Επειδή από έναν αριθμό μελετών υποδεικνύεται ότι υπάρχει σημαντική διαφορά στη θνησιμότητα ανάμεσα στις ομάδες εντατικοποιημένης και συμβατικής θεραπείας, αν και τα επίπεδα γλυκόζης αίματος ήταν παρεμφερή στις δύο ομάδες, τίθεται το ερώτημα αν το επωφελές αποτέλεσμα της καλής ρύθμισης οφείλεται σε άλλους μηχανισμούς, εκτός από το άμεσο αποτέλεσμα της υπεργλυκαιμίας, όπως σε ένα άμεσο αποτέλεσμα της ινσουλίνης. Σε υπεργλυκαιμικές κρίσεις τα επίπεδα των προφλεγμονωδών κυττοκινών, των ελεύθερων λιπαρών οξέων, του PAI-1 και των καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου όπως ομοκυστεΐνη και CRP είναι σημαντικά αυξημένα και ανεξάρτητα από κάθε προϋπάρχουσα καρδιαγγειακή παθολογία είτε λοίμωξη^{11,19}. Δεδομένα δείχνουν ότι σε σοβαρή νόσο τιμές γλυκόζης ακόμη και πάνω από 100 mg/dl ευνοούν τη θρόμβωση και τιμές γλυκόζης πάνω από 180 mg/dl για 2 ώρες μετά το σοβαρό συμβάν επιφέρουν αναστρέψιμο ιστικό τραυματισμό²⁰, ενώ τιμές γλυκόζης πάνω από 180 mg/dl για 1 εβδομάδα μετά το σοβαρό συμβάν επιφέρουν μόνιμο ιστικό τραυματισμό²¹. Ο εντατικοποιημένος μεταβολικός έλεγχος κατά τη διάρκεια του οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου κατευθύνει τον μεταβολισμό του μυοκαρδίου από τη β-οξειδωση των ελεύθερων λιπαρών οξέων προς τη λιγότερο ενεργειακά δαπανηρή χρησιμοποίηση της γλυκόζης. Μία οδός για να επιτευχθεί αυτό το αποτέλεσμα είναι η έγχυση ινσουλίνης και γλυκόζης. Η γλυκαιμική ρύθμιση που βασίζεται σε εντατικοποιημένη ινσουλινοθεραπεία έχει τη δυνατότητα να μειώνει τη δράση και τη συγκέντρωση προφλεγμονωδών παραγόντων, να διορθώνει τον διαταραγμένο μεταβολισμό των λιποπρωτεϊνών, να βελτιώνει τη λειτουργία των αιμοπεταλίων και να μειώνει τη δραστηριότητα του αναστολέα του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου-1 (PAI-1), βελτιώνοντας έτσι την ινωδολυση. Συνεχής έγχυση ινσουλίνης (GIK) ευνοεί την αγγειοδιαστολή και τη φυσιολογική ενδοθηλιακή λειτουργία με μείωση του PAI-1, του VEGF, των προσκολλητικών μορίων όπως του sICAM1^{19,22-26}. Επίσης συνεχής έγχυση ινσουλίνης και επιτευχθείσα 20ωρη νορμογλυκαιμία μετά το σοβαρό συμβάν αποκαθιστά τη διαταραγμένη

πρώτη φάση έκκρισης της ινσουλίνης²⁷. Συνεχής έγχυση γλυκόζης-ινσουλίνης-καλίου (GIK) ενεργοποιεί την αντιπηκτική μεταβολική οδό, ενώ η υπεργλυκαιμία εμποδίζει την αντιθρομβωτική δράση της ινσουλίνης²⁸. Η καλή μεταβολική ρύθμιση είναι το πρώτιστο για τον ασθενή, με όποιο τρόπο μπορεί να επιτευχθεί αυτή. Βασίζόμενοι στη μέχρι τώρα γνώση, υπάρχει πραγματική ένδειξη ρύθμισης της γλυκόζης με ινσουλινοθεραπεία στους διαβητικούς ασθενείς που εισάγονται για OEM με σημαντικά αυξημένα επίπεδα γλυκόζης αίματος, με σκοπό την επίτευξη ευγλυκαιμίας όσο το δυνατόν πιο έγκαιρα. Στους ασθενείς που εισάγονται με σχετικά φυσιολογικά επίπεδα γλυκόζης μπορεί να χορηγηθούν από του στόματος υπογλυκαιμικά φάρμακα. Δεν υπάρχει οριστική απάντηση για το ποια θεραπεία είναι η καλύτερη επιλογή αφού αυτή φαίνεται να είναι συνάρτηση της καλής γλυκαιμικής ρύθμισης και των επακόλουθων μεταβολικών πλεονεκτημάτων που αναφέρθηκαν παραπάνω. Η τελική απόφαση μπορεί να βασίζεται στην απόφαση του γιατρού σε συνεργασία με τον ασθενή αλλά θα αποτελέσει και προϊόν μελλοντικής έρευνας. Πιο σημαντικό είναι ότι το αποτέλεσμα της μακροχρόνιας μεταβολικής ρύθμισης πρέπει να παρακολουθείται και τα επίπεδα γλυκόζης πρέπει να διατηρούνται όσο το δυνατόν πλησιέστερα στα φυσιολογικά.

3. Διαχείριση του νοσηλευόμενου ασθενούς με υπεργλυκαιμία κατόπιν καρδιαγγειακής νόσου και θεραπευτικοί στόχοι της γλυκαιμικής ρύθμισης

Οι στόχοι της γλυκαιμικής ρύθμισης του νοσηλευόμενου διαβητικού οφείλουν να είναι η μείωση της θνησιμότητας, η μείωση των ενδονοσοκομειακών επιπλοκών, η μείωση του χρόνου νοσηλείας, η αποφυγή υπογλυκαιμικών επεισοδίων, η αποφυγή βαριάς υπεργλυκαιμίας και διαβητικής κετοξέωσης, η φυσιολογική επούλωση ελκών, κατακλίσεων ή άλλων τραυμάτων και η μείωση μετεγχειρητικών επιπλοκών. Η ενδονοσοκομειακή υπεργλυκαιμία αποτελεί προϊόν stress, απορρύθμισης του διαβήτη και/ή ενδέχεται να είναι ιατρογενής, λόγω χορήγησης φαρμάκων (γλυκοκορτικοειδή, συμπαθομιμητικά). Η διάκριση ανάμεσα στον απορρυθμισμένο διαβήτη και τη stress-υπεργλυκαιμία είναι συχνά αδύνατη ή δεν είναι σαφής κατά την οξεία νόσο. Ως stress-υπεργλυκαιμία ορίζεται η υπεργλυκαιμία που προκαλείται από τη νόσο για την οποία νοση-

λεύεται ο ασθενής.

Οι στόχοι της γλυκαιμικής ρύθμισης στους νοσηλευόμενους έχουν καθορισθεί βάσει μελετών, που είχαν καταληκτικό σημείο τη θνησιμότητα^{18,29}. Η μελέτη του Umpierrez G et al¹⁸ έδειξε λιγότερα ανεπιθύμητα συμβάματα σε ασθενείς με γλυκόζη νηστείας κατά την είσοδο <126 mg/dl και τυχαία επίπεδα σακχάρου <200 mg/dl [87(3): 978-982]. Η μελέτη του Bolk et al²⁹ δείχνει ότι ο κίνδυνος θνησιμότητας είναι 19.3% για επίπεδα γλυκόζης αίματος <100 mg/dl, ενώ φτάνει το 44% σε επίπεδα γλυκόζης \geq 200 mg/dl.

Η Αμερικανική Διαβητολογική Εταιρεία και το Αμερικανικό Κολέγιο της Ενδοκρινολογίας εξέδωσαν κατευθυντήριες οδηγίες για τον καθορισμό των επιθυμητών επιπέδων σακχάρου κυρίως σε βαρέως πάσχοντες νοσηλευόμενους ασθενείς^{30,31} (Πίν. 1).

Πιο ειδικά, σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της Αμερικανικής Διαβητολογικής Εταιρείας, οι θεραπευτικοί στόχοι γλυκόζης πλάσματος των νοσηλευόμενων με διαβήτη είναι επίπεδα γλυκόζης πλάσματος προγευματικά 90-130 mg/dl και 2 ώρες μετά τα γεύματα λιγότερο από 180 mg/dl. Η ενδεικνυόμενη γλυκόζη πλάσματος για τους βαριά πάσχοντες ασθενείς πρέπει να είναι περίπου 110 mg/dl εάν είναι δυνατόν και γενικά >140 mg/dl. Συγκεκριμένα για τους βαριά πάσχοντες ασθενείς απαιτείται ένα πρωτόκολλο ενδοφλέβιας έγχυσης ινσουλίνης με αποδεδειγμένη ασφάλεια και αποτελεσματικότητα στην επίτευξη των επιθυμητών επιπέδων σακχάρου αίματος χωρίς να αυξάνεται ο κίνδυνος σοβαρών υπογλυκαιμιών³².

Η Ευρωπαϊκή Διαβητολογική Εταιρεία και η Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία εξέδωσαν κατευθυντήριες οδηγίες για τον εντατικό καθορισμό των επιθυμητών επιπέδων σακχάρου σε νοσηλευόμενους ασθενείς

Πίνακας 1. Προτεινόμενα επίπεδα σακχάρου αίματος για νοσηλευόμενους ασθενείς

Τμήμα	Αμερικανική Εταιρεία Διαβήτη	Αμερικανικό Κολέγιο Ενδοκρινολογίας
ΜΕΘ	Διατήρηση όσο γίνεται κοντά σε 110 mg/dl. Γενικά <180 mg/dl	<110 mg/dl
Απλός Θάλαμος	Διατήρηση όσο γίνεται κοντά σε 90-130 mg/dl. Μεταγευματικά <180 mg/dl	<110 mg/dl πριν από γεύμα Μέγιστο <180 mg/dl

μενους ασθενείς³³ (Πίν. 2).

Είναι γενικά αποδεκτό ότι η ινσουλίνη θα πρέπει να χορηγείται ενδοφλεβίως στη ΜΕΘ και κάθε άλλο σχήμα ινσουλινοθεραπείας θα πρέπει να προσομοιάζει όσο το δυνατόν περισσότερο στη φυσιολογική έκκριση ινσουλίνης από τον οργανισμό, ιδιαίτερα σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2^{34,35}. Λόγω της απουσίας μελετών με χρήση υποδόριας ινσουλίνης σε νοσηλευόμενους οι οδηγίες γενικά βασίζονται κυρίως στην κλινική εμπειρία.

Η διαχείριση της υπεργλυκαιμίας στον νοσηλευόμενο ασθενή και η αποφυγή υπογλυκαιμίας είναι σημαντικοί δείκτες της ποιότητας της παρεχόμενης υγειονομικής περίθαλψης των ασθενών. Τόσο η υπο- όσο και η υπερ-θεραπεία της υπεργλυκαιμίας είναι στοιχεία ασφάλειας για τους νοσηλευόμενους ασθενείς. Προβληματισμό προκαλούν τα αποτελέσματα δύο πρόσφατων μελετών παρατήρησης σε ασθενείς με οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου, που έδειξαν συσχέτιση της υπογλυκαιμίας κατά την εισαγωγή με αυξημένο κίνδυνο για θάνατο^{36,37}. Μέχρι σήμερα δύο μελέτες (intention to treat), που ποτέ δεν δημοσιεύθηκαν σε επιστημονικό ιατρικό περιοδικό, η GLU-CONTROL και η VISEP study, διεκόπησαν μελετώντας τη θνησιμότητα και την επιβίωση ασθενών σε μονάδα με ή χωρίς εντατικοποιημένη (<110 mg/dl) θεραπεία με ινσουλίνη, λόγω αυξημένων υπογλυκαιμιών στο εντατικοποιημένο σχήμα καθώς και μη παρατηρηθείσας διαφοράς-ωφέλους σε σχέση με το μη εντα-

Πίνακας 2. Κατευθυντήριες οδηγίες Ευρωπαϊκής Διαβητολογικής Εταιρείας και Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας

Σύσταση	Κατηγορία ^α	Επίπεδο ^β
Ο αυστηρός έλεγχος της γλυκόζης αίματος με εντατική ινσουλινοθεραπεία βελτιώνει τη θνησιμότητα και νοσηρότητα σε ενήλικους ασθενείς που υποβάλλονται σε καρδιοχειρουργική επέμβαση.	I	B
Ο αυστηρός έλεγχος της γλυκόζης αίματος με εντατική ινσουλινοθεραπεία βελτιώνει τη θνησιμότητα και νοσηρότητα σε ενήλικους ασθενείς που υποβάλλονται σε καρδιοχειρουργική επέμβαση.	I	A

^α Κατηγορία σύστασης, ^β Επίπεδο τεκμηρίωσης

τικοποιημένο σχήμα. Ο αντίλογος (Van De Berghe lecture ADA Chicago 2007) είναι ότι και οι δύο μελέτες δεν είχαν την απαιτούμενη στατιστική σημαντικότητα (power) για να βγάλουν τέτοια συμπεράσματα αλλά και ότι ένα σημαντικό μέρος των ασθενών στο υποτιθέμενο εντατικοποιημένο σχήμα (<110 mg/dl) ποτέ δεν έπιασε τους θεραπευτικούς στόχους του (<110 mg/dl). Οι S Finney et al.³⁸ δημοσίευσαν μια προοπτική, πολυπαραγοντική, μονοκεντρική, παρατήρησης μελέτη με 531 ασθενείς μονάδας εντατικής θεραπείας που σκοπό της είχε να διερευνήσει αν η υπεργλυκαιμία ή η θεραπευτική δόση της ινσουλίνης συνοδεύονται από μειωμένη θνησιμότητα (mortality). Κατέληξαν ότι η αυξημένη δόση ινσουλίνης ενέχεται στην αυξημένη θνησιμότητα σε ασθενείς μονάδας εντατικής ενώ η γλυκαιμική ρύθμιση είναι αυτή που συνοδεύεται με τα οφέλη μειωμένης θνησιμότητας. Οι Van De Berghe και συνεργάτες δημοσίευσαν δύο προοπτικές τυχαιοποιημένες (intention to treat) μελέτες όπου στη μία οι παθολογικοί ασθενείς της μονάδας εντατικής που ήταν σε εντατικοποιημένο σχήμα με ενδοφλέβια ινσουλίνη (80-110 mg/dl) (1200 ασθενείς) δεν εμφάνισαν διαφορά όσον αφορά στη θνησιμότητα (ιδιαίτερα αυτοί που πήραν αγωγή λιγότερες από τρεις ημέρες στη μονάδα) σε σχέση με την ομάδα των παθολογικών ασθενών που ήταν σε μη εντατικοποιημένο σχήμα (180-200 mg/dl) – σε αντίθεση με ό,τι είχε δείξει παλαιότερη μελέτη τους σε χειρουργικούς ασθενείς της μονάδας¹⁴ – αλλά είχαν παρόλα αυτά μειωμένη νοσηρότητα ιδιαίτερα αυτοί που πήραν αγωγή περισσότερες από τρεις ημέρες στη μονάδα¹⁶. Η δεύτερη μελέτη της παραπάνω ομάδας σε μεικτό πληθυσμό παθολογικών και χειρουργικών ασθενών της μονάδας έδειξε ότι το εντατικοποιημένο σχήμα (80-110 mg/dl) (1360 ασθενείς) εμφάνισε μείωση της θνησιμότητας σε σχέση με το μη εντατικοποιημένο σχήμα (180-200 mg/dl) με εξαίρεση τους διαβητικούς ασθενείς όπου δεν παρατηρήθηκε διαφορά. Οι συγγραφείς καταλήγουν ότι στο εντατικοποιημένο σχήμα υπήρξε μεγαλύτερος κίνδυνος υπεργλυκαιμιών. Πρόσφατα η ερευνητής M Falciglia et al. από το Πανεπιστήμιο του Cincinnati των ΗΠΑ παρουσίασε σε ομιλία της στα πλαίσια του American Diabetes Association Conference (Chicago, Ιούνιος 2007) μια διεθνή προοπτική, πολυκεντρική, πολυπαραγοντική, μη δημοσιευθείσα ακόμη, μελέτη από 30 χώρες που μελετήθηκε η θνησιμότητα από την υπεργλυκαιμία και τη γλυκαιμική ρύθμιση σε 259.040 παθολογικούς και χει-

ρουργικούς ασθενείς με είτε χωρίς διαβήτη. Ανακοινώθηκε ότι η υπεργλυκαιμία έχει άμεση θετική συσχέτιση με τη θνησιμότητα, με βάση τη γλυκαιμική ρύθμιση του ασθενούς, ανεξάρτητα από τη σοβαρότητα ή το είδος της νόσου ή το είδος της μονάδας νοσηλείας ή τη χρονική διάρκεια ενδοσκομοειδικής νοσηλείας. Στην παραπάνω μελέτη η γλυκαιμική ρύθμιση ήταν σημαντική, όσον αφορά τη θνησιμότητα, σε κάθε είδος νόσου και σε κάθε επίπεδο γλυκαιμίας (111-300 mg/dl). Οι ομάδες ασθενών με τη μεγαλύτερη θνησιμότητα από την υπεργλυκαιμία ήταν οι μη διαβητικοί (180.000) σε σχέση με τους διαβητικούς (79.040) και ειδικότερα οι ασθενείς που νοσηλεύονταν με οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου (150.000) ή με ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο (8.000).

Η μη διαγνωσμένη και αθεράπευτη υπεργλυκαιμία δημιουργεί ένα μη ασφαλές περιβάλλον για τη νόσο. Ο κίνδυνος της υπογλυκαιμίας μπορεί να μειωθεί με αυστηρό έλεγχο της γλυκόζης αίματος. Σε χειρουργικές και παθολογικές ΜΕΘ το σάκχαρο αίματος θα πρέπει μάλλον να ρυθμίζεται κάτω από τα 140 mg/dl^{39,40} και ενίοτε κάτω από 110 mg/dl^{14,16} αν και περισσότερα στοιχεία απαιτούνται για τον βαθμό ωφέλειας σε κάθε ασθενή. Η ενδοφλέβια έγχυση ινσουλίνης επιτρέπει την ταχύτερη τιτλοποίηση (και πιο αξιόπιστη απορρόφηση) σε βαρέως πάσχοντες από ό,τι η υποδόρια χορήγηση, και προτείνεται σε ασθενείς με στόχο σάκχαρο 90-120 mg/dl⁴¹. Αν και τα στοιχεία από μελέτες σε όχι βαρέως πάσχοντες παθολογικούς και χειρουργικούς ασθενείς δεν είναι αρκετά, η σύσταση για αυτούς είναι στόχος προγευματικών σακχάρων 90-150 mg/dl³⁹ ώστε και η υπεργλυκαιμία να αντιμετωπίζεται και η υπογλυκαιμία να αποφεύγεται. Σημειωτέον ότι ο αυστηρός γλυκαιμικός έλεγχος και η παρακολούθηση του σακχάρου προϋποθέτει την παρουσία εκπαιδευμένου προσωπικού.

Από τα υπάρχοντα πρωτόκολλα (Πίν. 3) εντατικοποιημένης ρύθμισης του σακχάρου των νοσηλευόμενων ασθενών τα πιο διαδεδομένα είναι τα DIGAMI, Portland, Yale και Leuven. Η επιλογή του πρωτοκόλλου εντατικοποιημένης ινσουλινοθεραπείας αλλά και οι γλυκαιμικοί στόχοι στην Ελλάδα είναι συνάρτηση των παθολογικών δεδομένων του ασθενούς αλλά και των δεξιοτήτων των κατά τόπους μονάδων όπως εξοπλισμός, αριθμός και εκπαίδευση ιατρικού και νοσηλευτικού προσωπικού προς αποφυγή ανεπιθύμητων συμβάντων κατά τη θεραπεία.

Πίνακας 3. Υπάρχοντα πρωτόκολλα για ρύθμιση του ασθενούς στη μονάδα με εντατικοποιημένο σχήμα ενδοφλέβιας ινσουλίνης

Πρωτόκολλα θεραπείας έγχυσης ινσουλίνης	Θεραπευτικοί στόχοι mg/dl
Bode (Endocr. Prac 2004; 71-80)	100-150
Boord (Am J Resp Crit Care Med 2001;164: 1763-67)	120-180
Chant (Pharmacotherapy 2005; 25: 352-359)	90-140
Davidson (Diab Care 2005; 28: 2418-23)	<180
Furnary (Endocr Prac 2004; 10: 21-33)	100-150
Goldberg (Diab Techn Ther 2004; 6: 339-347) Yale	100-139
Kanji (Inten Care Med 2004; 30: 804-810)	80-110
Krinsley (Mayo Clin Proc 2004; 79: 992-1000)	<140
Marks (Am Fam Physician 2003; 67: 93-100)	120-180
Van De Berghe (NEJM 2001; 345: 1359-67) Leuven	80-110
Watts (Diab Care 1987; 10: 722-28)	120-180
Zimmermann (Ann Pharmacother 2004; 38: 1123-29)	101-150
Portland Protocol (assessed 2006) http://www.providence.org/oregon/programs	
DIGAMI Protocol	126-180

4. Επίλογος

Ο έλεγχος του σακχάρου είναι για τους διαβητικούς ένα επιπρόσθετο «ζωτικό σημείο». Προσφέρει το πλεονέκτημα της αμεσότητας στα αποτελέσματα και στη θεραπευτική απόφαση. Έλεγχος του σακχάρου από το προσωπικό της ΜΕΘ είναι απαραίτητος σε ασθενείς που είναι σε συνεχή ενδοφλέβια έγχυση ινσουλίνης (ανά ώρα μέχρι να σταθεροποιηθούν τα επίπεδα γλυκόζης και μετά ανά δύο ώρες).

Οι νοσηλεύόμενοι ασθενείς με υπεργλυκαιμία μπορεί να έχουν είτε ιατρικό ιστορικό διαβήτη, δηλαδή διαγνωσμένο διαβήτη πριν από τη νοσηλεία, παρακολουθούμενοι από γιατρό, είτε άγνωστο διαβήτη, που διαπιστώνεται πρώτη φορά κατά τη διάρκεια της νοσηλείας και μετά τη νοσηλεία παραμένει ως διαβήτη, σύμφωνα με τα διαγνωστικά κριτήρια, είτε υπεργλυκαιμία σχετιζόμενη με τη νοσηλεία, που υποστρέφει στο φυσιολογικό μετά την έξοδο του ασθενούς από το νοσοκομείο. Αυτό το πρόβλημα είναι σχετικά ευρύ. Για παράδειγμα, περίπου 70% των ασθενών που νοσηλεύονται με το πρώτο τους έμφραγμα μυοκαρδίου έχουν είτε διατεταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη είτε αδιάγνωστο διαβήτη⁴². Η σοβαρότητα της υπεργλυκαιμίας ποικίλλει και ίσως αποτελεί δείκτη πρόγνωσης.

Όλοι οι διαβητικοί που εισάγονται στο νοσοκομείο πρέπει να έχουν μια HbA_{1C} χρήσιμη για πιθανή αλλαγή του θεραπευτικού σχήματος κατά την έξοδο.

Κάθε διαβητικός θα πρέπει να εκπαιδεύεται όσον αφορά στον αυτοέλεγχο του σακχάρου αίματος και αντιμετώπιση των υπογλυκαιμιών. Η εκ-

παίδευση του διαβητικού που νοσηλεύεται είναι δύσκολη, αλλά θεωρείται εφικτή. Είναι απαραίτητη στους νεοδιαγνωσθέντες και στους διαβητικούς τύπου 2 που έγινε μετάταξη σε ινσουλίνη.

Όπωσδήποτε, η νεοδιαγνωσθείσα υπεργλυκαιμία, όπως και ο διαβήτης αγνοούνται συχνά στο νοσοκομείο και πολλές φορές οι ασθενείς εξέρχονται χωρίς προγραμματισμό για εκτίμηση και αντιμετώπιση αυτής της κατάστασης. Όμως, όλοι οι νοσηλεύόμενοι με νεοδιαγνωσθείσα υπεργλυκαιμία θα πρέπει να προγραμματίζονται, μετά την έξοδό τους από το νοσοκομείο, για έλεγχο προς διευκρίνιση της διάγνωσης και ανάλογη παρακολούθηση.

Abstract

Valsamakis G, Mavrogiannaki A, Kirlaki E, Koutsovasilis A, Levisianou D, Noutsou M, Mpilianou E, Antonopoulos A, Panagiotou Th, Melidonis A. Glycemic control of diabetic patients with coronary artery disease in intensive care cardiovascular units. Hellen Diabetol Chron 2007; 4: 261-273.

Plenty of studies in international bibliography correlate hyperglycaemia during hospitalization for acute coronary syndrome with increased risk of complications. Other studies confirm reduction in risk of complications and mortality in hospitalized patients, using intense insulin treatment. In this article we discuss the pathological mechanisms that lead from hyperglycemia to complications. We review DIGAMI, DIGAMI II, Create-Ecla and Van den Berghe studies, as the regimens of intensive insulin therapy referred in international bibliography. Finally, hospitalization blood glucose goals set from international health

organizations are mentioned. It's now clear that glycaemic control should be considered as first priority issue in treating diabetics or non diabetics with hyperglycaemia during hospitalization for cardiovascular disease. The insulin regiment to use depends on clinicians' experience and units' potentiality.

Βιβλιογραφία

1. *Umpierrez G, Isaacs S, Bazargan N, et al.* Hyperglycaemia: An independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(3): 978-982.
2. *Levetan C, Passaro M, Jablonski K, et al.* Unrecognized diabetes among hospitalized patients. *Diabetes Care* 1998; 21(2): 246-249.
3. *McCowan KM, Bistrrian BR, Malhotra A, et al.* Stress-induced hyperglycaemia. *Crit Care Clin.* 2001; 17(1): 107-24.
4. *Hogan P, Dall T, Nikolov P.* Economic cost of diabetes in the US in 2002. *Diabetes Care* 2003; 26: 917-932.
5. *Garber AJ, Moghissi ES, Bransomme ED, et al.* American College of Endocrinology position statement on inpatient diabetes and metabolic control. *Endocr Pract* 2004; 10 suppl 2: 4-9.
6. *Clement S, Braithwaite S, Schafer R, et al.* Management of diabetes and hyperglycaemia in hospitals. *Diabetes Care* 2004; (27): 553-591.
7. *American Diabetes Association.* Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: S4-36.
8. *Sala J, Masia R, Gonzalez DE, et al.* REGICOR Investigators. Short-term mortality of myocardial infarction patients or hyperglycaemia during admission. *J Epidemiol Community Health* 2002; 56: 707-712.
9. *Timmer JR, van der Horst IC, Ottervanger JP, et al.* Prognostic value of admission glucose in non-diabetic patients with myocardial infarction. *Am Heart J* 2004; 148: 399-404.
10. *Kasiborod M, Rathore SS, Inzucchi S, 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: 30-78.
11. *Malmberg K, Ryden L, Efendic S, et al.* Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI study): effects on mortality at 1 year. *J Am Coll Cardiol*, 1995; 26: 57-65.
12. *Malmberg, Norhammar A, Weder H, et al.* 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(20): 2626-32.
13. *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: 437-446.
14. *Van den Berghe G, Wouters P, Weekers S, et al.* Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 2001, 345(19): 1359-1367.
15. *Ingels C, Debaveye Y, Milants I, et al.* Strict blood glucose control with insulin during intensive care after cardiac surgery: impact on 4-years survival, dependency on medical care, and quality-of-life. *Eur Heart J* 2006; 27: 2716-2724.
16. *Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans C, et al.* Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med* 2006; 354: 449-461.
17. *Van den Berghe G, Wouters PJ, Bouillon R, et al.* Outcome benefit of intensive insulin therapy in the critically ill: Insulin dose versus glycemic control. *Crit Care Med.* 2003; 31(2): 359-66.
18. *Umpierrez GE, Isaacs SD, Bazargan A, et al.* Hyperglycaemia: an independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 978-982.
19. *Stentz FB, Umpierrez GE, Cuervo R, et al.* Proinflammatory cytokines, markers of cardiovascular risks, oxidative stress, and lipid peroxidation in patients with hyperglycaemic crises. *Diabetes.* 2004; 53(8): 2079-86.
20. *Shechter M, Merz CN, Paul-Labrador MJ, et al.* Blood glucose and platelet-dependent thrombosis in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2000; 35(2): 300-7.
21. *Elger et al.* *Diabetes* 2006; 55: 1096-1105.
22. *Dandona P, Aljanda A, Mohanty P, et al.* Insulin suppresses plasma concentration of vascular endothelial growth factor and matrix metalloproteinase-9. *Diabetes Care.* 2003; 26(12): 3310-4.
23. *Dandona P, Aljanda A, Mohanty P, et al.* Insulin inhibits intranuclear nuclear factor kappaB and stimulates IkappaB in mononuclear cells in obese subjects: evidence for an anti-inflammatory effect? *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 3257-65.
24. *Van den Berghe.* How does blood glucose control with insulin save lives in intensive care? *J Clin Invest.* 2004; 114(9): 1187.
25. *Mesotten D, Wouters PJ, Peeters RP, et al.* Regulation of the somatotrophic axis by intensive insulin therapy during protracted critical illness. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89(7): 3105-13.
26. *Varhorenbeek I, De Vos R, Mesotten D, et al.* Protection of hepatocyte mitochondrial ultrastructure and function by strict blood glucose control with insulin in critically ill patients. *Lancet.* 2005; 365: 53-9.
27. *Umpierrez GE.* Inpatient management of diabetes: an increasing challenge to the hospitalist physician. *J Hosp Med.* 2007; 2 Suppl 1: 33-5.
28. *Golovchenko I, Goalstone ML, Watson P, et al.* Hyperinsulinemia enhances transcriptional activity of nuclear factor-kappaB induced by angiotensin II, hyperglycaemia, and advanced glycosylation end products in vascular smooth muscle cells. *Circ Res.* 2000; 87(9): 746-52.
29. *Bolk J, Van De Ploeg T, Cornel JH, et al.* Impaired gluco-

- se metabolism predicts mortality after a myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2001; 79: 207-214.
30. *Garber AJ, et al.* American College of Endocrinology position statement on inpatient diabetes and metabolic control. *Endocr Pract* 2004; 10: 77-82.
 31. *American Diabetes Association.* Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: Suppl 1: S4-S36.
 32. *American Diabetes Association,* Summary of Revisions for the 2008 Clinical Practice Recommendations. *Diabetes Care* 2008; 31: Suppl 1, S12-S54.
 33. ESC–EASD Guidelines on Diabetes, prediabetes and Cardiovascular Diseases. *Eur H J* 2007; 28: 88-136.
 34. *Moghissi ES, Hirsch IB.* Hospital management of diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2005; 34: 99-116.
 35. *Trence DL, Kelly JL, Hirsch IB, et al.* The rationale and management of hyperglycaemia for in-patients with cardiovascular disease: time for change. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88(6): 2430-37.
 36. *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(1): 178-80.
 37. *Svensson AM, Mc Guire DK, Abrahamsson P, et al.* Association between hyper- and hypoglycaemia and 2 year all-cause mortality risk in diabetic patients with acute coronary events. *Eur Heart J* 2005; 26: 1255-1261.
 38. *Finney S, Zekveld C, Elia A, et al.* Glucose control and mortality in critically ill patients. *JAMA* 2003; 290: 2041-2047.
 39. *Krinsley JS.* Effect of an intensive glucose management protocol on the mortality of critically ill adult patients. *Mayo Clin Proc* 2004; 79: 992-1000.
 40. *Inzucchi SE, Rosenstock J.* Counterpoint: Inpatient glucose management: a premature call to arms? *Diab Care* 2005; 28: 976-979.
 41. *Inzucchi SE.* Clinical practice. Management of hyperglycaemia in the hospital setting. *N Engl J Med.* 2006; 355(18): 1903-11.
 42. *Conaway DG, O'Keefe JH, Reid KJ, et al.* Frequency of undiagnosed diabetes mellitus in patients with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 2005; 96: 2140-2145.

Λέξεις-κλειδιά:

Καρδιαγγειακή νόσος
Υπεργλυκαιμία
Σακχαρώδης Διαβήτης
Νοσηλευόμενος ασθενής

Key-words:

Cardiovascular Disease
Stress Hyperglycaemia
Diabetes Mellitus
Hospitalization

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

1. Τροποποιημένο Πρωτόκολλο DIGAMI με χρήση αντλίας συνεχούς έγχυσης ινσουλίνης (Διαβητολογικό Κέντρο ΓΝΠ Τζάνειο)

- Εμπλουτισμός 500cc NS 0.9% με 80 iu ινσουλίνη ταχείας δράσης
- Ρυθμίζουμε την αντλία ανάλογα με την τιμή σακχάρου τριχοειδικού αίματος σύμφωνα με τον πίνακα 1

Πίνακας 1

Τιμές σακχάρου (mg/dl)	Ρύθμιση αντλίας ινσουλίνης (ml/h)
≥320	30
≥240 ≤320	18
≥150 ≤240	12-18
≤150	6-9

- Ελέγχουμε το σάκχαρο στο τριχοειδικό αίμα κάθε 2 ώρες.

2. Πρωτόκολλο DIGAMI

Ασθενείς με έμφραγμα και διαβήτη γνωστό ή γλυκόζη >11 mmol/L στην εισαγωγή

- Στόχος σακχάρου 7-10 mmol/L
- Έγχυση 500 ml 5% γλυκόζη με 80 iu ινσουλίνης (περίπου 1 iu ανά 6 ml)
- Έναρξη με 30 ml/h
- Έλεγχος γλυκόζης ανά ώρα
- Αν παραμένει σταθερή, έλεγχος ανά δίωρο
- Αν η αρχική μείωση στη γλυκόζη ξεπερνά το 30% ο ρυθμός έγχυσης παραμένει σταθερός αν η τιμή γλυκόζης δεν έπεσε <11 mmol/L, ενώ μένει σταθερή αν μεταξύ 7-10,9 mmol/L
- Αν η γλυκόζη σταθερή <10,9 mmol/L μετά τις 22.00, μειώνεται η δόση έγχυσης κατά 50% τις βραδυνές ώρες
- Γλυκόζη αίματος >15 mmol/L: χορήγηση 8 iu bolus IV και αύξηση δόσης κατά 6 ml/h
- 11-14,9 mmol/L: αύξηση δόσης κατά 3 ml/h
- 7-10,9 mmol/L: αμετάβλητη η δόση
- 4-6,9 mmol/L: μείωση δόσης κατά 6 ml/h
- <4 mmol/L: διακοπή έγχυσης για 15 λεπτά. Μέτρηση εκ νέου ανά 15 λεπτά έως >7 mmol/L οπότε και επαναχορηγούμε ινσουλίνη με ρυθμό μειωμένο κατά 6 ml/h. Σε περίπτωση συμπτωμάτων υπογλυκαιμίας χορήγηση 20 ml γλυκόζης 30% IV.

Τους επόμενους τρεις μήνες υποδορίζω σε 4 χορηγήσεις ημερησίως (2 βραχείας και 2 μέσης δράσης) με στόχο 5-7 mmol/L και <10 mmol/L μεταγευματικό.

3. Πανεπιστημίου Leuven – Βέλγιο (Van den Berghe, NEJM)

- Στόχος 4,4-6,1 mmol/L
- Εκπαιδευμένο προσωπικό μονάδας
- IV χορήγηση διάλυμα 50 iu κρυσταλλικής σε 50 ml NS 0,9% (όχι πάνω από 50 iu/h το όριο χορήγησης)
- Παρεντερική διατροφή (200-300 γρ. γλυκόζης το 1^ο 24ωρο) και στη συνέχεια παρεντερική ή συνδυασμός με εντερική διατροφή
- Γλυκόζη κατά την είσοδο σε ΜΕΘ:
 - Σ>11,1 mmol/L: έναρξη χορήγησης ινσουλίνης 2-4 iu/h
 - 11,1-6,1 mmol/L: έναρξη χορήγησης ινσουλίνης 1-2 iu/h
 - <6,1 mmol/L: δεν χορηγείται ινσουλίνη αλλά γίνεται παρακολούθηση ανά 4ωρο
- Επόμενη ρύθμιση
- Μέτρηση ανά 1-2 ώρες έως την επίτευξη στόχου:
 - p>7,8 mmol/L: αύξηση χορήγησης ινσουλίνης 1-2 iu/h
 - 6,1-7,8 mmol/L: αύξηση χορήγησης ινσουλίνης 0,5-1 iu/h
 - Γλυκόζη που πλησιάζει φυσιολογικές τιμές: ρύθμιση με αλλαγές της δόσης 0,1-0,5 mmol/L
- Μετά την επίτευξη στόχου μέτρηση ανά 4 ώρες:
 - Γλυκόζη που πλησιάζει φυσιολογικές τιμές: ρύθμιση με αλλαγές της δόσης 0,1-0,5 mmol/L
 - Γλυκόζη εντός επιθυμητών ορίων: χωρίς αλλαγές στη δόση
 - Γλυκόζη που μειώνεται απότομα: μείωση δόσης στο μισό και έλεγχος συχνότερα
 - 3,3-4,4 mmol/L: μείωση χορήγησης ινσουλίνης και έλεγχος ανά ώρα
 - 2,2-3,3 mmol/L: διακοπή χορήγησης ινσουλίνης, χορήγηση επαρκούς βασικής γλυκόζης διατροφής και επανέλεγχος σε 1 ώρα
 - <2,2 mmol/L: διακοπή χορήγησης ινσουλίνης, χορήγηση επαρκούς βασικής γλυκόζης διατροφής, χορήγηση γλυκόζης 10 γρ IV bolus και επανέλεγχος σε 1 ώρα.

4. Πρωτόκολλο Πανεπιστημίου YALE 2004 (Goldberg, Rousset)

Το πρωτόκολλο αυτό αναπτύχθηκε για να χρησιμοποιηθεί σε άτομα στη ΜΕΘ και δεν αφορά άτομα με διαβητικής αιτιολογίας επείγοντα όπως διαβητική κετοξέωση και υπερωσμωτικό κώμα. Αν αυτές οι καταστάσεις υπάρχουν ή αν η γλυκόζη ξεπερνά τα 500 mg/dL τότε θα πρέπει να δοθούν ειδικές οδηγίες. Επίσης ειδική προσοχή θα πρέπει να δοθεί σε όλες τις περιπτώσεις που εμφανίζεται κάποια ασυνήθιστη κατάσταση κατά τη λειτουργία του πρωτοκόλλου.

- Έναρξη έγχυσης ινσουλίνης

1. Έγχυση ινσουλίνης: 1u Regular ινσουλίνης σε 1 cc NaCl 0,9%. Έγχυση με αντλία με δυνατότητα αλλαγών 0,5 u/h
2. Πλήρωση των σωλήνων έγχυσης πριν την έναρξη της έγχυσης
3. Στόχος γλυκόζης αίματος (BG) 100-139 mg/dL
4. Bolus και αρχική έγχυση: Διαιρούμε την αρχική BG διά του 100, μετά στρογγυλοποιούμε στο πλησιέστερο 0,5 για το bolus και για την αρχική δόση έγχυσης
Π.χ.: Αρχική BG 325 άρα $325/100=3,25$ άρα 3,5 cc bolus και 3,5 cc u/h
Αρχική BG 174 άρα $174/100=1,74$ άρα 1,5 cc bolus και 1,5 cc u/h.

- Παρακολούθηση BG

1. Μέτρηση BG ανά ώρα έως τη σταθεροποίηση (3 μετρήσεις εντός επιθυμητών ορίων). Σε υποτασικούς ασθενείς προτιμότερο το αίμα από κεντρικό καθετήρα παρά τριχοειδικό.
2. Μετά τη σταθεροποίηση μέτρηση ανά 2 ώρες έως τη σταθεροποίηση για 12-24 ώρες οπότε και μετά μετράμε ανά 4 ώρες, εάν δεν υπάρχει διαφορά στην κλινική κατάσταση ή στην κατάσταση διατροφής.
3. Εάν κάποιο από τα παρακάτω συμβεί ξαναγυρνάμε στην ωριαία μέτρηση μέχρι την εκ νέου σταθεροποίηση:

- A. αλλαγή στην έγχυση ινσουλίνης λόγω γλυκόζης εκτός ορίων
- B. σημαντική αλλαγή στην κλινική κατάσταση
- Γ. έναρξη ή διακοπή χορήγησης ινοτρόπων, αγγειοσπαστικών ή κορτικοστεροειδών
- Δ. έναρξη ή διακοπή χορήγησης αιμοκάθαρσης
- E. έναρξη ή διακοπή χορήγησης ή αλλαγή στον ρυθμό χορήγησης διατροφικής υποστήριξης.

- Αλλαγές στη χορήγηση ινσουλίνης

Εάν BG <50 mg/dL

Διακοπή έγχυσης και χορήγηση 25g BG IV (1 amp D/50%), επανεκτίμηση BG σε 15 min.

Εάν η BG >100 mg/dL, περιμένουμε 1 ώρα και ξαναρχίζουμε έγχυση στο μισό της προηγούμενης τιμής.

Εάν BG 50-74 mg/dL

Διακοπή έγχυσης και, εάν είναι συμπτωματικός, χορήγηση 25 g BG IV(1 amp D/50%), επανεκτίμηση BG σε 15 min, εάν είναι ασυμπτωματικός, χορήγηση 12,5 g BG IV(1/2 amp D/50%), επανεκτίμηση BG σε 15-30 min. Εάν η BG >100 mg/dL, περιμένουμε 1 ώρα και ξαναρχίζουμε έγχυση στο 75% της προηγούμενης τιμής.

Εάν BG ≥75 mg/dL

Ανάλογα με το επίπεδο της BG καθορίζουμε τη στήλη στον πίνακα 2.

Πίνακας 2

BG	BG	BG	BG
75-99 mg/dL	100-139 mg/dL	140-199 mg/dL	>200 mg/dL

Στη συνέχεια υπολογίζοντας τον ωριαίο ρυθμό αλλαγής της συγκέντρωσης της BG από το προηγούμενο επίπεδο πηγαίνουμε στο αντίστοιχο κελί της στήλης που έχει καθορισθεί από την τωρινή τιμή της BG και στη συνέχεια μετακινούμαστε δεξιά στις οδηγίες.

Π.χ., αν η τελευταία BG πριν 2 ώρες ήταν 150 mg/dL και η τωρινή είναι 120 mg/dL, η αλλαγή στις δύο ώρες είναι -30 mg/dL, άρα ο ρυθμός ωριαίας μεταβολής είναι -15 mg/dL/h.

BG 75-99 mg/dL	BG 100-139 mg/dL	BG 140-199 mg/dL	BG >200 mg/dL	ΟΔΗΓΙΕΣ
		BG ↑ κατά >50 mg/dL/h	BG ↑	↑ έγχυσης κατά 2Δ
	BG ↑ κατά >25 mg/dL/h	BG ↑ κατά 1-50 mg/dL/h ή BG χωρίς αλλαγή	BG χωρίς αλλαγή ή BG ↓ KATA 1-25 mg/dL/h	↑ έγχυσης κατά Δ
BG ↑	BG ↑ κατά 1-25 mg/dL/h ή BG χωρίς αλλαγή ή BG ↓ κατά 1-25 mg/dL/h	BG ↓ κατά 1-50 mg/dL/h	BG ↓ κατά 26-75 mg/dL/h	καμία αλλαγή
BG χωρίς αλλαγή ή BG ↓ κατά 1-25 mg/dL/h	BG ↓ κατά 26-50 mg/dL/h	BG ↓ κατά 51-75 mg/dL/h	BG ↓ κατά 76-100 mg/dL/h	↓ έγχυσης κατά Δ
BG ↓ κατά >25 mg/dL/h Δες παρακάτω ⁺	BG ↓ κατά >50 mg/dL/h	BG ↓ κατά >75 mg/dL/h	BG ↓ κατά >100 mg/dL/h	Διακοπή 30 min μετά ↓ έγχυσης κατά 2Δ

⁺ Διακοπή ινσουλίνης και έλεγχος ανά 30 min. Όταν BG >100 έγχυση στο 75% προηγούμενης

ΟΙ ΑΛΛΑΓΕΣ ΣΤΟΝ ΡΥΘΜΟ ΕΓΧΥΣΗΣ ΚΑΘΟΡΙΖΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΤΗΝ ΤΩΡΙΝΗ ΕΓΧΥΣΗ

BG >90 mg/dL: περιμένουμε 1 ώρα, έλεγχος BG και αν >90 mg/dL ξαναρχίζουμε έγχυση στο μισό της προηγούμενης τιμής

Τωρινή έγχυση (U/hr)	Δ (U/hr)	2Δ (U/hr)
<3,0	0,5	1
3,0-6,0	1	2
6,5-9,5	1,5	3
10-14,5	2	4
15-19,5	3	6
20-24,5	4	8
≥25	≥5	10 (Κλήση ειδικού)