

Εφαρμογή ενός ασφαλούς και αποτελεσματικού πρωτοκόλλου χορήγησης ινσουλίνης σε μικτή μονάδα εντατικής θεραπείας

Αθανάσιος Μαστροκόστας

Νοσηλεύτρια ΠΕ, ΜΕΘ 424 ΓΣΝΕ, Γενικό Στρατιωτικό Νοσοκομείο
Εκπαίδευσης 424, Θεσσαλονίκη

Μαρία Γκριζιώτη

Νοσηλεύτρια ΠΕ, ΜΕΘ 424 ΓΣΝΕ, Γενικό Στρατιωτικό Νοσοκομείο
Εκπαίδευσης 424, Θεσσαλονίκη

Βασίλειος Βασιλείου

Εντατικολόγος-Αναεσθσιολόγος, Διευθυντής ΜΕΘ 424 ΓΣΝΕ

Γενικό Στρατιωτικό Νοσοκομείο Εκπαίδευσης 424,
Θεσσαλονίκη

ΣΚΟΠΟΣ Σκοπός της εργασίας ήταν η ανάλυση της εμπειρίας της ερευνητικής ομάδας με το πρωτόκολλο συνεχούς ενδοφλέβιας χορήγησης ινσουλίνης (πρωτόκολλο Leuven) για την επίτευξη και διατήρηση της ορθογλυκαιμίας στους ασθενείς της ΜΕΘ. Παράλληλα έγινε αναδρομική συγκριτική ανάλυση με τον προηγούμενο τρόπο διαχείρισης της υπεργλυκαιμίας στη συγκεκριμένη ΜΕΘ.

ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΣ Η ΜΕΘ στην οποία εκπονήθηκε η έρευνα είναι μια μικτή (χειρουργική-παθολογική) ΜΕΘ, δυναμικότητας 4 κλινών. Η έρευνα συνέκρινε τις τιμές του σακχάρου αίματος των ασθενών δύο ομάδων. Στην πρώτη ομάδα (ομάδα Α), η οποία αποτελούνταν από 25 ασθενείς, εφαρμόστηκε το πρωτόκολλο Leuven. Για τον έλεγχο ουσιαστικά της αποτελεσματικότητας του πρωτοκόλλου, κρίθηκε σκόπιμο να γίνει συγκριτική αναδρομική ανάλυση με σχεδόν ίδιο αριθμό ασθενών που προηγήθηκε ακριβώς

Implementation of a safe and effective insulin administration protocol in a medical-surgical ICU

Athanasios Mastrokostas

RN, BSN ICU, Military Teaching Hospital 424, Thessaloniki, Greece

Maria Gkrizioti

RN, BSN ICU, Military Teaching Hospital 424, Thessaloniki, Greece,
Greece

Vassilios Vassiliou

Intensivist-Anaesthesiologist, Director ICU, Thessaloniki, Greece

424 Military Teaching Hospital Intensive Care Unit
Thessaloniki, Greece

AIM Analysis of the research group's experience of the continuous IV insulin infusion protocol (Leuven's protocol) for obtaining and maintaining normoglycemia in ICU patients. Retrospective comparison with the previous method of managing hyperglycemia in the same ICU is also elaborated.

MATERIAL-METHOD The research took place in a four-bed ICU, treating both medical and surgical patients. Blood sugar measurements of two groups were compared. The first group (Group A) included 25 patients, all subjected to the Leuven protocol. A similar number of patients treated just before the Leuven protocol adoption was retrospectively compared. The later group (Group B) included 27 patients whose hyperglycemia cases during their stay in ICU were treated per needed with a combination of subcutaneous and bolus intravenous insulin administration.

του χρονικού διαστήματος εφαρμογής του πρωτόκολλου Leuven. Η δεύτερη αυτή ομάδα (ομάδα Β) αποτελούνταν από 27 ασθενείς στους οποίους γινόταν κατά περίπτωση ρύθμιση του ΣΑ με συνδιασμό υποδόριας και bolus ενδοφλέβιας χορήγησης ινσουλίνης. Αρχικά έγινε έλεγχος της ομοιογένειας των δύο ομάδων και η στατιστική επεξεργασία των αποτελεσμάτων έγινε με τη χρήση του Fisher's Exact test, του t-test, του Mann-Whitney U test και του 2-Way Annona. Όλοι οι έλεγχοι πραγματοποιήθηκαν με το στατιστικό πακέτο SPSS 12.0.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ Στην ομάδα Α έγιναν 3404 μετρήσεις ΣΑ και η μέση τιμή ήταν 117 ± 37 mg/dL (median 112) ενώ στη δεύτερη ομάδα έγιναν 1818 μετρήσεις με μέση τιμή ΣΑ 144 ± 48 mg/dL (median 136). Βρέθηκε στατιστικά σημαντική επίδραση της ομάδας στο ποσοστό των μετρήσεων μεταξύ 80–110 mg/dL (ορθογλυκαιμία) για κάθε ασθενή ($P=0,024$)-ομάδα Α $41,6 \pm 11,4\%$ (median=40%) και ομάδα Β $20,6 \pm 18,9\%$ (median=16,7%). Τιμές ΣΑ <40 mg/dL (ορισθείσα υπογλυκαιμία) παρατηρήθηκε σε έναν ασθενή της ομάδας Α σε ποσοστό 0,5% και σε δύο ασθενείς της ομάδας Β σε ποσοστό 1% και 0,3% αντίστοιχα.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ Η εμπειρία από τη χρήση του πρωτόκολλου Leuven έδειξε ότι πρόκειται για έναν αποτελεσματικό και ασφαλή οδηγό για την επίτευξη και διατήρηση της ορθογλυκαιμίας. Επιπλέον, απέδειξε την υπεροχή του σε σύγκριση με τον προηγούμενο τρόπο διαχείρισης της υπεργλυκαιμίας στους ασθενείς της ΜΕΘ.

Λέξεις-κλειδιά:

- Ορθογλυκαιμία • Πρωτόκολλο ινσουλίνης
- Σακχαρώδης διαβήτης • Μονάδα εντατικής θεραπείας

Υπεύθυνος αλληλογραφίας

Μαρία Γκριζιώτη
Βασιλικά Θεσ/νίκης ΤΘ: 1084, 570 06 Θεσ/νίκη
Τηλ. 2396 02 37 85, 6932 07 28 79
E-mail: mariagriziotti@yahoo.gr

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η σχετιζόμενη με το stress υπεργλυκαιμία και η αντίσταση στην ινσουλίνη είναι συχνά φαινόμενα στους βαρέως πάσχοντες ασθενείς, ανεξαρτήτως προηγούμενου ιστορικού σακχαρώδους διαβήτη, ιδιαίτερα στους ασθενείς με σήψη.¹⁻³ Επιπλέον έχει αποδειχθεί ότι η υπεργλυκαιμία είναι ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης θνησιμότητας, βαρύτητας νόσου και εμφάνισης επιπλοκών στη ΜΕΘ.^{4,5} Ο στενός έλεγχος των επιπέδων σακχάρου αίματος (ΣΑ) στα φυσιολογικά επίπεδα (80–110 mg/dL) έχει προταθεί ως ένας απλός και

Fisher's Exact test, t-test, Mann-Whitney test and 2-Way Annona test were used to check both groups' consistency. All statistical evaluation was performed using SPSS 12.0.

RESULTS In Group A, 3404 BS measurements were performed and the mean value was 117 ± 37 mg/dL (median 112), while in Group B 1818 BG measurements were obtained with a mean value of 144 ± 48 mg/dL (median 136). There was statistically significant impact of the group regarding the percentage of measurements in the range of normoglycemia (80–110 mg/dL) for each patient ($P=0.024$)-group A $41.6 \pm 11.4\%$ (median=40%) and group B $20.6 \pm 18.9\%$ (median=16.7%). Hypoglycemia (BS <40 mg/dL) was observed in one patient of group A at a rate of 0.5% of his total measurements and in 2 patients of group B (1% and 0.3% correspondingly).

CONCLUSION The research group's experience of the Leuven protocol has indicated that the later is an effective and safe guideline for the maintenance of normoglycemia. Furthermore, this study established the protocol's superiority compared to the previous method of hyperglycemia management in the same ICU.

Key words:

- Normoglycemia • Insulin protocol
- Diabetes • Intensive care unit

Corresponding author

Μαρία Γκριζιώτη
Vassilika Thessaloniki, PO Box:1084, GR-570 06 Thessaloniki, Greece
Tel. +30 2396 02 37 85, 6932 07 28 79
E-mail: mariagriziotti@yahoo.gr

οικονομικός τρόπος ελάττωσης της θνησιμότητας και θνητότητας στη ΜΕΘ. Για να επιτευχθεί όμως, είναι απαραίτητη η επιθετική χορήγηση ενδοφλέβιας ινσουλίνης. Φαίνεται ότι η χορήγηση ινσουλίνης ελαττώνει τη θνητότητα βασικά με δύο μηχανισμούς: (α) με τον έλεγχο της φλεγμονώδους διεργασίας που προκαλεί η περίσσεια λιπαρών οξέων στους ιστούς και (β) με την ελαττωμένη παραγωγή ελευθέρων ριζών οξυγόνου που αυξάνεται κατά την υπεργλυκαιμία. Με αυτούς τους δύο μηχανισμούς, η ινσουλίνη διαφυλάσσει τη λειτουργία των μιτοχονδρίων, προάγει την έκκριση αδιπνονεκτίνης

και πιθανότητα ελέγχει τη λειτουργία της AMP-πρωτεϊνοκινάσης, που με τη σειρά της ελαττώνει τα αποθέματα λίπους στους ιστούς και αποκαθιστά το μεταβολισμό της γλυκόζης.⁶ Η προστασία του ενδοθηλίου των αγγείων και η ελάττωση των βλαπτικών συνεπειών της συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης (SIRS), φαίνεται ότι είναι από τα κυριότερα οφέλη της χορήγησης ινσουλίνης.⁶⁻⁹

Τα τελευταία χρόνια, μεγάλες πολυκεντρικές τυχαίως επιλεγμένες κλινικές μελέτες παρουσίασαν αποτελέσματα που αποδεικνύουν το ρόλο της διατήρησης φυσιολογικών τιμών ΣΑ (ορθογλυκαιμία) με χορήγηση IV ινσουλίνης, στην ελάττωση της θνησιμότητας και θνητότητας.¹⁰⁻¹² Η πρωτογενής μελέτη Van De Berghe et al. έθεσε τις βάσεις στην πρακτική του αυστηρού ελέγχου του ΣΑ στους ασθενείς της ΜΕΘ.⁹ Με τη χρήση ενός απλού πρωτοκόλλου *in* χορήγησης ινσουλίνης για τη διατήρηση της ορθογλυκαιμίας (γνωστό ως πρωτόκολλο Leuven), ανέφερε μια σχετική μείωση τη θνησιμότητας κατά 42% σε σχέση με την ομάδα ελέγχου στην οποία τα επιθυμητά όρια ήταν πιο «συμβατικά» (180–200 mg/dL). Ιδιαίτερα προφανές ήταν το κλινικό όφελος για ασθενείς με παραμονή στη ΜΕΘ πάνω από 5 ημέρες, καθώς εκεί η θνησιμότητα ελαττώθηκε από 20,2% στο 10,6%.¹⁰ Ανάλογες έρευνες έγιναν σε διαφορετικούς πληθυσμούς ασθενών ΜΕΘ (χειρουργικές, παθολογικές, μικτές μονάδες) και με διαφορετικά όρια τιμών ΣΑ καθώς και διαφορετικά πρωτόκολλα χορήγησης ινσουλίνης.^{11,12} Και σε αυτές τις μελέτες διαπιστώθηκε το κλινικό όφελος του αυστηρού ελέγχου του ΣΑ με την ινσουλίνη. Η σημαντική βελτίωση της κλινικής έκβασης με μια τόσο απλή παρέμβαση, θεωρήθηκε μείζων πρόοδος στον κόσμο της σύγχρονης εντατικής θεραπείας.

Ο αυστηρός έλεγχος του ΣΑ παρουσιάζει αρκετές δυσκολίες στην πρακτική εφαρμογή του. Αυτό μπορεί να οφείλεται στις αυξομειώσεις των τιμών ΣΑ που μπορεί να παρατηρούνται στη διάρκεια της ημέρας, στην υπερπροσπάθεια αποφυγής υπογλυκαιμίας καθώς και στις εκάστοτε ενεργειακές ανάγκες του ασθενούς. Ο κάθε κλινικός που καλείται να διαχειριστεί την υπεργλυκαιμία, οφείλει να αναγνωρίζει τις κλινικές παραμέτρους που μπορεί να επηρεάσουν τα επίπεδα ΣΑ και τις ανάγκες σε ινσουλίνη. Τέτοιες μπορεί να είναι η βαρύτητα και το είδος της νόσου, η παρουσία λοίμωξης, η θερμική πρόσληψη και η χορήγηση φαρμάκων- ειδικά κορτικοστεροειδή και ινóτροπα ή αγγειοδραστικά.¹³

Η κύρια ένσταση πολλών κλινικών που καλούνται να χρησιμοποιήσουν τέτοια πρωτόκολλα για την επίτευξη και διατήρηση της ορθογλυκαιμίας είναι η αυξημένη πιθανότητα υπογλυκαιμίας. Πράγματι, η επιθετική μείωση του ΣΑ και τα στενά όρια ορθογλυκαιμίας δεν απέχουν πολύ από αυτά της υπογλυκαιμίας. Ωστόσο, η εφαρμογή προκαθορισμένων δοκιμασμένων πρωτοκόλλων, με δικλίδες 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.¹⁴⁻¹⁷

ΣΚΟΠΟΣ

Σκοπός της εργασίας ήταν η ανάλυση της εμπειρίας από την εφαρμογή ενός πρωτοκόλλου συνεχούς ενδοφλέβιας χορήγησης ινσουλίνης (πρωτόκολλο Leuven) για την επίτευξη και διατήρηση της ορθογλυκαιμίας στους ασθενείς της ΜΕΘ. Ταυτόχρονα, έγινε αναδρομική συγκριτική ανάλυση με τον προηγούμενο τρόπο διαχείρισης της υπεργλυκαιμίας στη συγκεκριμένη ΜΕΘ, ώστε να διαπιστωθεί ποιά μέθοδος διαχείρισης της υπεργλυκαιμίας ήταν αποτελεσματικότερη.

ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΣ

Η ΜΕΘ στην οποία εκπονήθηκε η έρευνα είναι μια μικτή (χειρουργική-παθολογική) ΜΕΘ, δυναμικότητας 4 κλινών. Η έρευνα συνέκρινε τις τιμές σακχάρου αίματος (ΣΑ) δύο ομάδων ασθενών (σύνολο 52 ασθενείς). Στον πίνακα 1 φαίνεται η διάγνωση εισόδου για τους ασθενείς και των δύο ομάδων. Στην πρώτη ομάδα ασθενών (ομάδα Α), η οποία αποτελούνταν από 25 ασθενείς, ο στόχος ήταν η διατήρηση τιμών ΣΑ μεταξύ 80–110 mg/dL με την εφαρμογή του πρωτοκόλλου Leuven. Το πρωτόκολλο Leuven συστάθηκε και εφαρμόστηκε για πρώτη φορά το 2001 από την ομάδα της Van De Berghe η οποία μελέτησε κατά πόσο η ρύθμιση των τιμών του ΣΑ σε φυσιολογικά επίπεδα (80–110 mg/dL) με την ενδοφλέβια χορήγηση ινσουλίνης βελτιώνει την πρόγνωση των ασθενών στη ΜΕΘ (μείωση θνησιμότητας-θνητότητας).¹⁰ Πρόκειται για έναν αλγόριθμο (πίνακας 2) σύμφωνα με τον οποίο τιτλοποιείται η ενδοφλέβια χορήγηση ινσουλίνης ανάλογα με την τιμή ΣΑ.¹⁸ Το διάλυμα της ενδοφλέβιας ινσουλίνης που χορηγήθηκε στους ασθενείς της ομάδας Α ήταν περιεκτικότητας 1 IU/mL με την ανασύσταση 50 IU κρυσταλλικής ινσουλίνης σε 50 mL N/S 0,9% και η χορήγησή του έγινε μέσω κεντρικού φλεβικού καθετήρα με τη χρήση αντλίας εν-

Πίνακας 1. Διαγνώσεις εισαγωγής ασθενών ανά ομάδα.

Διάγνωση εισαγωγής	Ομάδα Α	Ομάδα Β
Καρδιακή ανακοπή	0	2
Οξεία νεφρική ανεπάρκεια	0	1
Sirs-Mods	4	6
Nrx	2	1
Πολυτραυματίας	3	0
ΚΕΚ	2	4
Οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια	3	3
Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο	3	6
Γενικής χειρουργικής	2	1
Οξύ πνευμονικό οίδημα - Οξεία καρδιακή ανεπάρκεια	3	1
Αιμορραγία πεπτικού	1	0
Κώμα	1	0
Πνευμονική εμβολή	0	1
Εγκεφαλίτιδα	0	1
Αγγειοχειρουργικά	1	0

δοφλέβιας έγχυσης υγρών. Η μέτρηση του ΣΑ γινόταν με τη λήψη δείγματος αρτηριακού αίματος κάθε 1–4 ώρες και χρησιμοποιήθηκαν οι ίδιες φορητές συσκευές μετρήσεις ΣΑ για όλους τους ασθενείς. Η χρήση του πρωτοκόλλου Leuven γινόταν αποκλειστικά από τους νοσηλευτές. Το διάστημα νοσηλείας των ασθενών της ομάδας Α ήταν από 10/04/06–20/11/06. Πριν την εφαρμογή του πρωτοκόλλου στην κλινική πράξη προηγήθηκε θεωρητική εκπαίδευση- ενημέρωση όλων των νοσηλευτών, έτσι ώστε να κατανοήσουν τη σημαντικότητά του, να αποσαφηνίσουν τα τυχόν προβλήματα που μπορεί να συναντούσαν στην κλινική πράξη και να αναγνωρίσουν τον ενδεχόμενο κίνδυνο εμφάνισης υπογλυκαιμίας ως ένα από τα κυριότερα προβλήματα

της χρήσης αυτού του πρωτοκόλλου. Για τον έλεγχο ουσιαστικά της αποτελεσματικότητας του πρωτοκόλλου, κρίθηκε σκόπιμο να γίνει συγκριτική ανάλυση με σχεδόν ίδιο αριθμό ασθενών που προηγήθηκε ακριβώς του χρονικού διαστήματος εφαρμογής του.

Στη δεύτερη ομάδα ασθενών (ομάδα Β), η οποία αποτελούνταν από 27 ασθενείς και προηγήθηκε της εφαρμογής του πρωτοκόλλου Leuven στη ΜΕΘ, γινόταν κατά περίπτωση ρύθμιση του ΣΑ έπειτα από ιατρική οδηγία με συνδυασμό υποδόριας και bolus ενδοφλέβιας χορήγησης κρυσταλλικής ινσουλίνης όταν οι τιμές του ΣΑ ξεπερνούσαν τα 180 mg/dL. Στόχος ήταν η αποφυγή ακραίων τιμών ΣΑ, αλλά δεν υπήρχε σαφές επι-

Πίνακας 2. Πρωτόκολλο Leuven.

Μέτρηση	Αποτέλεσμα	Ενέργεια
Σ.Α εισαγωγής	ΣΑ>220 mg/dL	Έναρξη 2–4 IU/h
	ΣΑ 220–110 mg/dL	Έναρξη 1–2 IU/h
	ΣΑ< 110 mg/dL	Όχι έναρξη- παρακολούθηση κάθε 4 ώρες
Μέτρηση κάθε 1–2 ώρες μέχρι ΦΤ	ΣΑ>140 mg/dL	Αύξηση δόσης κατά 1–2 IU/h
	ΣΑ 110–140 mg/dL	Αύξηση δόσης κατά 0,5–1 IU/h
	ΣΑ~ΦΤ	Ρύθμιση δόσης κατά 0,1–0,5 IU/h
Μέτρηση κάθε 4 ώρες	ΣΑ~ΦΤ	Ρύθμιση δόσης κατά 0,1–0,5 IU/h
	ΣΑ 80–110 mg/dL	Καμία μεταβολή
	Γρήγορη πτώση ΣΑ	Ελάττωση δόσης στο μισό και συχνότερος έλεγχος
	ΣΑ 60–80 mg/dL	Ελάττωση δόσης και έλεγχος σε μία ώρα
	ΣΑ 40–60 mg/dL	Διακοπή χορήγησης και έλεγχος σε 1 h
ΣΑ< 40 mg/dL	Διακοπή χορήγησης ινσουλίνης, χορήγηση IV D/W 35% και έλεγχος σε 1 h	

θυμητό εύρος τιμών. Η μέτρηση του ΣΑ γινόταν με τη λήψη δείγματος αρτηριακού αίματος 1–2 φορές ανά 8 ώρες και χρησιμοποιήθηκαν οι ίδιες φορητές συσκευές μετρήσεις ΣΑ για όλους τους ασθενείς. Οι φορητές συσκευές μετρήσεις ΣΑ ήταν ίδιες και για τις δύο ομάδες ασθενών. Η αναλογία ασθενούς προς νοσηλευτή ήταν 1/1 για το πρωινό οχτάωρο και 2/1 για τα άλλα δύο οχτάωρα εργασίας και στις δύο ομάδες. Και για τις δύο ομάδες αποκλείστηκαν οι ασθενείς με διάρκεια παραμονής μικρότερης των 48 ωρών.

Έγινε έλεγχος της ομοιογένειας μεταξύ των δύο ομάδων με τη χρήση του Fisher's Exact test για ποιοτικές κατανομές, του t-test για συμμετρικές-σχεδόν κανονικές κατανομές και του Mann-Whitney U test για μη συμμετρικές κατανομές. Στη συνέχεια εξετάστηκε η επίδραση του πρωτοκόλλου σε σχέση με την ομάδα ελέγχου με το μοντέλο της Ανάλυσης Διασποράς με δύο παράγοντες μεταξύ των ομάδων και μίας συμμεταβλητής (2-Way Anova). Όλοι οι έλεγχοι πραγματοποιήθηκαν με το στατιστικό πακέτο SPSS 12.0, για επίπεδο σημαντικότητας $P < 0,05$.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Από τον έλεγχο της ομοιογένειας των δύο ομάδων προέκυψε ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ως προς τον αριθμό ανδρών και γυναικών που συμπεριλήφθησαν στην έρευνα ($P=0,216$), το μέσο όρο της ηλικίας ($P=0,803$) και το APPACHE II εισαγωγής των ασθενών ($P=0,142$), όπως φαίνεται και στον πίνακα 3. Υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά ως προς το μέσο όρο ημερών νοσηλείας μεταξύ των δύο ομάδων $P=0,037$ (πίνακας 3).

Στην ομάδα Α έγιναν 3404 μετρήσεις ΣΑ και η μέση τιμή ήταν 117 ± 37 mg/dL (median 112), ενώ στην ομάδα Β έγιναν 1818 μετρήσεις με μέση τιμή 144 ± 45 mg/dL (median 136). Βρέθηκε στατιστικά σημαντική επίδραση της ομάδας στο ποσοστό των μετρήσεων μεταξύ 80–

110 mg/dL (ορθογλυκαιμία) για κάθε ασθενή ($P=0,024$) καθώς και 141–180 mg/dL ($P=0,007$). Έτσι στην ομάδα Α στο $41,6 \pm 11,4\%$ (median=40%) των μετρήσεων των ασθενών το ΣΑ κυμάνθηκε μεταξύ 80–110 mg/dL, ενώ στην ομάδα Β το $20,6 \pm 18,9\%$ (median=16,7%). Το ποσοστό εμφάνισης τιμών ΣΑ μεταξύ 141–180 mg/dL για την ομάδα Α ήταν $11,8 \pm 7,7\%$ (median=12,1%) και για την ομάδα Β $27,3 \pm 12,9\%$ (median=26,6%). Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων και του ποσοστού εμφάνισης τιμών ΣΑ για τα διαστήματα 80–140 mg/dL, 111–140 mg/dL, 181–200 mg/dL και τιμών ΣΑ > 200 mg/dL, όπως φαίνεται και στον πίνακα 4.

Τα ποσοστά εμφάνισης υπογλυκαιμίας ήταν χαμηλά και στις δύο ομάδες ασθενών. Σύμφωνα με το πρωτόκολλο Leuven ως υπογλυκαιμία ορίζονται τιμές ΣΑ < 40 mg/dL. Έτσι στην ομάδα Α υπήρχε μόνο ένας ασθενής που εμφάνισε ΣΑ < 40 mg/dL σε ποσοστό 0,5%, ενώ στην ομάδα Β δύο ασθενείς σε ποσοστό 1% και 0,3% αντίστοιχα.

Στους πίνακες 5 και 6 φαίνονται αναλυτικά τα ποσοστά των μετρήσεων των τιμών του ΣΑ για τους ασθενείς και των δύο ομάδων αντίστοιχα.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Ο πρωταρχικός στόχος της έρευνας ήταν να διαπιστωθεί η αποτελεσματικότητα της εφαρμογής του πρωτοκόλλου Leuven στη συγκεκριμένη ΜΕΘ. Στην περίπτωση αυτή εννοούμε την επίτευξη και διατήρηση της ορθογλυκαιμίας (80–110 mg/dL). Όπως φαίνεται από τα αποτελέσματα, οι ασθενείς της ομάδας Α είχαν μέση τιμή ΣΑ 112 mg/dL, που είναι στα ανώτερα όρια της ορθογλυκαιμίας. Αυτό όμως που έχει ιδιαίτερη σημασία είναι η διακύμανση των τιμών ΣΑ κατά τη διάρκεια νοσηλείας. Από άποψη διακύμανσης φαίνεται ότι υπήρχε σταθερότητα στις τιμές και ότι αυτές ήταν κυρίως στοχοποιημένες στα πλαίσια της ορθογλυκαιμίας ή έστω της

Πίνακας 3. Έλεγχος της ομοιογένειας των δύο δειγμάτων.

	Ομάδα Α	Ομάδα Β	P
Άνδρες	16–64(%)	22–81(%)	0,216
Γυναίκες	9–36(%)	5–19(%)	0,216
Ηλικία	55,9±24,2 (median=56)	57,5±22,8 (median=58)	0,803
Appache II	14,3±8,3 (median=12)	17,8±7,4 (median=17)	0,142
Ημέρες νοσηλείας	12,3±10,8 (median=10)	17,6±11,1 (median=15)	0,037

Πίνακας 4. Διακύμανση των τιμών του ΣΑ των ασθενών ανά ομάδα.

ΣΑ	Ομάδα Α	Ομάδα Β	P
40–59 mg/dL	1,7±2,3% (median=0,7)	0,6±2,1% (median=0,0)	0,954
60–79 mg/dL	10,8± 9,2% (median=8,8)	1,2±2,2% (median=0,0)	0,001
80–110 mg/dL	41,6±11,4% (median=40)	20,6±18,9% (median=16,7)	0,024
111–140 mg/dL	31,1±12,6% (median=31,7)	35,3±13,5% (median=38,1)	0,631
141–180 mg/dL	11,8±7,7% (median=12,1)	27,3±12,9% (median=26,6)	0,007
181–200 mg/dL	1,9± 3% (median=0,0)	5,9±6,8% (median=3,4)	0,202
>200 mg/dL	1,1±2,3% (median=0,0)	9,3± 13,1% (median=2,4)	0,085

ευγλυκαιμίας. Πράγματι, το 40% των μετρήσεων όλων των ασθενών της ομάδας Α ήταν στο 80–110 mg/dL και το 31,7% στο 111–140 mg/dL. Αντίστοιχες έρευνες με της Van De Berghe τοποθετούν το ανώτερο επιθυμητό όριο ευγλυκαιμίας στο 140 mg/dL.¹¹ Σε αυτή την περίπτωση, η μεγάλη πλειοψηφία των μετρήσεων (73,8%) της Α ομάδας ήταν στο εύρος 80–140 mg/dL. Φαίνεται λοιπόν ότι όσον αφορά το σκέλος της διαχείρισης της υπεργλυκαιμίας, το πρωτόκολλο ήταν σαφώς αποτελεσματικό.

Ο δεύτερος στόχος ήταν η αποφυγή εμφάνισης υπογλυκαιμίας στους ασθενείς που εφαρμόστηκε το πρωτόκολλο. Από τα αποτελέσματα προέκυψε ότι μόνο ένας ασθενής της ομάδας Α εμφάνισε ΣΑ<40 mg/dL σε ποσοστό 0,5%. Το ποσοστό εμφάνισης υπογλυκαιμίας στην πρωτογενή έρευνα της Van De Berghe ήταν 5,2% (39 ασθενείς), ενώ σε άλλες έρευνες στις οποίες χρησιμοποιήθηκαν πιο υψηλά όρια ελέγχου του ΣΑ (110–140 mg/dL) το ποσοστό ήταν 0,34%.^{10,11} Φαίνεται λοιπόν ότι η εμφάνιση υπογλυκαιμίας στους ασθενείς, η οποία είναι και ένας από τους ανασταλτικούς παράγοντες για πολλούς κλινικούς να επιλέξουν τη χρήση πρωτοκόλλων για τον στενό έλεγχο του ΣΑ (80–110 mg/dL), είναι σχεδόν μηδενική σε αυτή την έρευνα, ενώ παράλληλα ενισχύει την αρχική υπόθεση της ασφαλούς εφαρμογής του πρωτοκόλλου.

Όσον αφορά τη σύγκριση με την ομάδα Β, προκύπτει ότι μόνο το 16,7% των μετρήσεων των ασθενών ήταν στο 80–110 mg/dL, ενώ για το διάστημα 141–180 mg/dL το ποσοστό ήταν 26,6% σε αντίθεση με την ομάδα Α που το ποσοστό είναι 12,1%. Αυτό που αρχικά μπορεί να διαπιστωθεί είναι ότι πριν την εφαρμογή του πρωτοκόλλου Leuven οι τιμές ΣΑ των ασθενών μας δεν ήταν στοχοποιημένες στα πλαίσια της ορθογλυκαιμίας, ενώ παρέμεναν σε υψηλό ποσοστό ακόμη και έξω από τα όρια της ευγλυκαιμίας που έχουν προταθεί σε άλλες έρευνες (110–140 mg/dL) (πίνακες 5, 6). Τέλος και στην

ομάδα Β το ποσοστό εμφάνισης υπογλυκαιμίας στους ασθενείς ήταν χαμηλό, όπως και στην ομάδα Α. Συγκεκριμένα τιμές ΣΑ<40 mg/dL εμφάνισαν δύο ασθενείς σε ποσοστό 1% και 0,3% αντίστοιχα. Μπορεί βέβαια και στις δύο ομάδες ασθενών να υπήρχαν τα ίδια χαμηλά ποσοστά υπογλυκαιμίας, όμως θα πρέπει να επισημανθεί ότι ο αριθμός των μετρήσεων του ΣΑ στην ομάδα Β είναι κατά πολύ λιγότερος από αυτόν της ομάδας Α, με αποτέλεσμα να έχουν χαθεί κάποιες μετρήσεις οι οποίες πιθανόν να αυξάνουν το ποσοστό υπογλυκαιμίας στην ομάδα Β.

Άλλο σημαντικό σημείο της σύγκρισης των δύο ομάδων είναι ότι στην ομάδα Α σε σχέση με την ομάδα Β τα ποσοστά εμφάνισης ακραίων υψηλών τιμών όπως ΣΑ>200 mg/dL είναι σχεδόν μηδενικά (πίνακες 5, 6). Αυτή η παρατήρηση αποδεικνύει ότι με την εφαρμογή του πρωτοκόλλου Leuven όχι μόνο διατηρήθηκαν οι τιμές του ΣΑ στο εύρος της ορθογλυκαιμίας και ευγλυκαιμίας, αλλά και συγκρατήθηκαν κάτω των 200 mg/dL το οποίο έχει άμεση συσχέτιση με τη μείωση της ενδονοσοκομειακής θνησιμότητας. Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία για τους ασθενείς των οποίων το ΣΑ, κατά τη διάρκεια παραμονής τους στη ΜΕΘ, ήταν μεταξύ 80–99 mg/dL η ενδονοσοκομειακή θνησιμότητα ήταν 9,6%, ενώ για τους ασθενείς των οποίων το ΣΑ ήταν άνω των 200 mg/dL το ποσοστό αυτό είναι άνω του 35%.¹¹

Στόχος αυτής της έρευνας δεν ήταν να αποδείξει τα κλινικά οφέλη της ορθογλυκαιμίας. Αυτά είναι ήδη γνωστά από τη βιβλιογραφία. Μεγάλες κλινικές έρευνες εξάλλου είναι σε εξέλιξη, τα αποτελέσματα των οποίων πρόκειται να καθορίσουν τη σύγχρονη μεταβολική διαχείριση των βαρέως πασχόντων. Γεγονός πάντως είναι ότι η ιδέα της απευθείας συσχέτισης μιας πλέον νοσηλευτικής πράξης, όπως η διαχείριση της υπεργλυκαιμίας με τη χρήση πρωτοκόλλων ενδοφλέβιας χορήγησης ινσουλίνης, με την αύξηση της επιβίωσης των βαρέως πασχόντων είναι

Πίνακας 5. Τα ποσοστά των μετρήσεων των τιμών του ΣΑ για κάθε ασθενή της ομάδας Α.

	A/A	<40 mg/dL	40-59 mg/dL	60-79 mg/dL	80-110 mg/dL	111-140 mg/dL	141-180 mg/dL	181-200 mg/dL	>200 mg/dL
1	1	0,00	0,40	8,80	36,00	37,20	12,10	1,30	5,00
2	2	0,00	0,60	5,70	38,30	41,70	15,40	0,00	0,00
3	3	0,00	1,00	6,10	39,40	42,40	12,10	0,00	0,00
4	4	0,50	3,80	13,50	41,00	29,30	8,40	3,30	0,50
5	5	0,00	2,40	17,90	45,20	23,80	10,70	0,00	0,00
6	6	0,00	3,70	9,60	29,30	26,60	20,70	4,30	5,90
7	7	0,00	0,00	26,70	53,30	0,00	13,30	6,70	0,00
8	8	0,00	0,00	9,50	57,10	33,30	0,00	0,00	0,00
9	9	0,00	7,70	0,00	53,80	23,10	15,40	0,00	0,00
10	10	0,00	2,20	16,50	53,30	22,50	4,90	0,50	0,00
11	11	0,00	1,00	8,60	36,80	40,80	12,50	0,70	0,00
12	12	0,00	0,00	0,00	57,10	42,90	0,00	0,00	0,00
13	13	0,00	0,00	16,20	45,90	24,30	13,50	0,00	0,00
14	14	0,00	0,00	5,20	39,70	51,70	6,90	0,00	0,00
15	15	0,00	0,00	3,30	40,00	56,70	0,00	0,00	0,00
16	16	0,00	1,70	8,00	25,70	33,20	17,40	5,60	8,60
17	17	0,00	,00	44,40	38,90	11,10	5,60	0,00	0,00
18	18	0,00	7,80	14,60	27,50	13,70	19,60	11,80	0,00
19	19	0,00	1,60	9,60	41,50	34,60	10,60	1,60	1,10
20	20	0,00	0,70	8,70	38,30	35,60	16,10	0,70	0,00
21	21	0,00	0,00	4,90	57,30	31,70	6,10	0,00	0,00
22	22	0,00	0,00	11,00	61,00	20,70	7,30	0,00	0,00
23	23	0,00	2,00	4,60	21,70	30,30	32,30	5,30	5,30
24	24	0,00	6,30	13,50	19,80	27,10	25,00	6,30	2,10
25	25	0,00	0,00	4,20	42,10	44,20	9,50	0,00	0,00

επαρκής για τη ριζική αναθεώρηση των προτεραιοτήτων της εντατικής νοσηλευτικής φροντίδας.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Οι συγγραφείς θα ήθελαν να εκφράσουν θερμές ευχαριστίες προς όλο το προσωπικό της Μονάδας Εντατικής Θεραπείας του 424 ΓΣΝΕ για την καθημερινή συμβολή τους στην εφαρμογή του πρωτοκόλλου.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Lonergan T, Compton AL, Willacy M. A pilot study of the SPRINT protocol for tight glycemic control in critically ill patients. *Diab Technol Ther* 2006, 8:449-462
2. Mizock BA. Alterations in fuel metabolism in critically ill patients: hyperglycemia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2001, 335:533-551
3. Marik PE, Raghavan M. Stress-hyperglycemia, insulin and immunomodulation in sepsis. *Int Care Med* 2004, 30:748-756
4. Nasraway SA Jr. Hyperglycemia during critical illness. *J Parenter Enteral Nutr* 2006, 30:254-258
5. Krinsley J. Association between hyperglycemia and increased hospital mortality in a heterogeneous population of critically ill patients. *Mayo Clinics Proc* 2003, 78:1471-1478
6. Andreelli F, Jacquier D, Troy S. Molecular aspects of insulin therapy in critically ill patients. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 1999, 2:69-78
7. Paresh D, Priya M, Ajay CH, Rajesh G, Ahmad AL. Insulin infusion in acute illness. *J Clin Invest* 2005, 115:2069-2072
8. Langouche L, Vanhorebeek IL, Vlasselaers D, Vander Perre S, Wouters P, Skogstrand K et al. Intensive insulin therapy protects the endothelium of critically ill patients. *J Clin Inv* 2005, 115:2277-2286
9. Van den Berge GR. How does blood glucose control with insulin. *J Clin Inv* 2004, 114:1187-1195
10. Van den Berge GR, Wouters P, Weekers F, Verwaest CH, Bruyninckx F, Schetz M et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2001, 345:1359-1367

Πίνακας 6. Τα ποσοστά των μετρήσεων των τιμών του ΣΑ για κάθε ασθενή της ομάδας Β.

	A/A	<40 mg/dL	40-59 mg/dL	60-79 mg/dL	80-110 mg/dL	111-140 mg/dL	141-180 mg/dL	181-200 mg/dL	>200 mg/dL
1	1	0,00	0,00	0,00	5,90	50,00	44,10	0,00	0,00
2	2	0,00	0,00	4,60	24,60	44,60	26,20	0,00	0,00
3	3	0,00	0,00	2,40	36,30	34,10	22,00	2,40	2,40
4	4	1,00	0,00	0,00	24,00	52,10	22,90	0,00	0,00
5	5	0,00	0,00	0,00	16,70	41,70	41,70	0,00	0,00
6	6	0,00	5,00	1,30	20,00	36,30	27,50	10,00	0,00
7	7	0,00	0,00	0,00	47,60	38,10	14,30	0,00	0,00
8	8	0,30	0,60	3,00	25,40	44,90	23,40	2,40	0,90
9	9	0,00	0,00	0,00	5,40	36,50	44,60	10,80	2,70
10	10	0,00	0,80	0,80	4,70	19,70	35,40	16,50	23,60
11	11	0,00	0,00	0,00	5,90	64,70	22,40	0,00	9,50
12	12	0,00	0,00	0,00	5,70	22,90	37,10	22,90	11,40
13	13	0,00	0,00	0,00	33,30	40,00	26,70	0,00	0,00
14	14	0,00	0,00	0,00	0,00	23,80	41,30	11,10	25,40
15	15	0,00	0,00	0,00	7,90	15,80	25,70	11,90	38,60
16	16	0,00	0,00	0,00	13,80	42,20	26,60	11,00	9,20
17	17	0,00	0,00	0,00	20,70	53,40	15,50	3,40	6,90
18	18	0,00	0,00	0,00	0,00	40,00	30,00	20,00	10,00
19	19	0,00	0,00	2,20	13,30	13,30	26,70	4,40	40,00
20	20	0,00	0,00	2,40	59,50	38,10	0,00	0,00	0,00
21	21	0,00	0,00	10,50	78,90	10,50	0,00	0,00	0,00
22	22	0,00	0,00	0,00	35,70	42,90	21,40	0,00	0,00
23	23	0,00	0,00	1,90	28,30	43,40	30,20	0,00	0,00
24	24	0,00	10,00	0,00	25,00	15,00	10,00	5,00	35,00
25	25	0,00	0,00	0,00	0,00	33,30	46,70	13,30	6,70
26	26	0,00	0,00	0,00	7,30	36,60	51,20	4,90	1,20
27	27	0,00	0,70	3,70	11,90	20,10	24,60	9,70	29,10

11. Krinsley JS. Effect of an intensive glucose management protocol on the mortality of critically ill adult patients. *Mayo Clin Proc* 2004, 79:992-1000
12. Van den Berge Gr, Vilmer Al, Hermans G, Wouters P. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *Engl J Med* 2006, 354:449-461
13. Egi M, Bellomo R, Stachowski E. Variability of blood glucose concentration and short term mortality in critically ill patients. *Anesthesiology* 2006, 105:244-252
14. Meijering S, Corstjens A, Tulleken J, Meetrens J, Zijstra J, Ligtenberg J. Towards a feasible algorithm for tight glycaemic control in critically ill patients: a systemic review of the literature. *Crit Care* 2006, 10:1-7
15. Rood E, Bosman R, Van Der Spoel. Use of a computerized guideline for glucose regulation in the intensive care unit improved both guideline adherence and glucose regulation. *J Am Med Inform Assoc* 2005, 12:172-180
16. Vogelzang M, Zijlstra F, Nijsten N. Design and implementation of GRIP: a computerized glucose control system at a surgical intensive care unit. *BMC Med Inform Decis Mak* 2005, 5:38-61
17. Goldeberg PH, Siegel M, Sherwin, R, Halickman J, Lee M, Bailey V et al. Implementation of a safe and effective insulin infusion protocol in a medical intensive care unit. *Diab Care* 2004, 27:461-467
18. Van den Berge GR. Insulin therapy in critical illness. *Intern Diabetes Mon* 2002, 14:1-6

Υποβλήθηκε: 22/10/2007

Επανυποβλήθηκε: 12/03/2008

Εγκρίθηκε: 05/05/2008