

Powikłania okresu okołoperacyjnego z uwzględnieniem ich patogenezy u pacjentów chorych na cukrzycę

Perioperative complications and their pathogenesis in diabetic patients

Joanna Świrska¹, Beata Matuszek¹, Tomasz Paszkowski², Andrzej Nowakowski¹

¹Katedra i Klinika Endokrynologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie;
kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. n. med. Andrzej Nowakowski

²Katedra i Klinika Ginekologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie;
kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. n. med. Tomasz Paszkowski

Przegląd Menopauzalny 2011; 4: 316–323

Streszczenie

Cukrzyca jest powszechnym i wciąż narastającym problemem zdrowotnym na świecie. Ze względu na dramatyczny wzrost liczby zachorowań została ona uznana przez Światową Organizację Zdrowia (*World Health Organization* – WHO) za pierwszą niezakaźną epidemię. Obecnie na świecie żyje 285 mln ludzi z cukrzycą, a – jak szacują eksperci – w 2030 r. liczba ta może wzrosnąć do 438 mln. W Unii Europejskiej cierpi na nią ponad 30 mln osób. W Polsce chorują ponad 2 mln osób, co stanowi 5% polskiego społeczeństwa. Dokładna liczba chorych na cukrzycę, którzy są przyjmowani do szpitala, nie jest znana. Ocenia się, że pacjenci chorzy na cukrzycę stanowią 10–25% wszystkich hospitalizowanych, jednak dane te nie uwzględniają chorych z nierozpoznaną cukrzycą, którzy mogą istotnie zwiększać ten odsetek. Chorzy z cukrzycą są w grupie zwiększonego ryzyka wystąpienia powikłań w okresie okołoperacyjnym. Przebieg tego okresu u tych chorych zależy od wielu czynników. Znajomość tych czynników oraz właściwe postępowanie w okresie okołoperacyjnym pozwalają na redukcję liczby komplikacji do wartości typowych dla osób bez zaburzeń gospodarki węglowodanowej. Jednocześnie umożliwia to obniżenie kosztów związanych z hospitalizacją pacjenta diabetologicznego na oddziale zabiegowym.

Celem pracy jest przedstawienie najczęściej występujących powikłań okołoperacyjnych u chorych na cukrzycę, analiza ich patogenezy oraz możliwości przeciwdziałania im, z uwzględnieniem specyfiki tychże powikłań u pacjentek poddawanych operacjom ginekologicznym.

Słowa kluczowe: cukrzyca, hiperglikemia, operacje ginekologiczne, powikłania okołoperacyjne.

Summary

Diabetes is a common and growing problem in the world. It is regarded now by World Health Organization as the first non-contagious epidemic. At present there are over 285 million people in the world affected by this disease and this number is estimated to reach, in the year 2030, the value of 438 million. In the European Union this disease concerns at the moment over 30 million people, whereas in Poland there are over 2 million people with diabetes which accounts for 5% of Polish population. Diabetic patients admitted to hospital constitute from 10 to 25% of all hospitalized patients, however, these data are underestimated as they do not include patients with undiagnosed diabetes. Patients with diabetes are at a higher risk of perioperative complications. The course and prognosis of the perioperative period in this group of patients depends on many factors. Being aware of them and providing proper perioperative management results in the reduction of complications to the values typical of normoglycemic population. Furthermore, the right perioperative management reduces the hospitalization costs of diabetic patients.

This study, focused on diabetic patients, including those undergoing gynecological surgery, has set itself the following aims: to review and explain the pathogenesis of the most common perioperative problems and indicate ways of preventing them.

Key words: diabetes mellitus, hyperglycaemia, gynaecologic operations, perioperative complications.

Adres do korespondencji:

Joanna Świrska, Katedra i Klinika Endokrynologii, Uniwersytet Medyczny, ul. Jaczewskiego 8, 20-954 Lublin

Wstęp

Cukrzyca jest powszechnym i wciąż narastającym problemem zdrowotnym na świecie. Ze względu na dramatyczny wzrost liczby zachorowań obserwowany w ostatnich dekadach, Światowa Organizacja Zdrowia (*World Health Organization* – WHO) uznała ją za pierwszą niezakaźną epidemię. Obecnie na świecie żyje 285 mln osób z cukrzycą, a – jak szacują eksperci – w 2030 r. liczba ta może wzrosnąć do 438 mln. W 27 krajach Unii Europejskiej cierpi na nią ponad 30 mln osób, a w całej Europie – ponad 55 mln [1]. W Polsce chorują ponad 2 mln osób, co stanowi 5% polskiego społeczeństwa, natomiast drugie tyle ma zaburzenia metabolizmu glukozy uważane za wstęp do rozwoju cukrzycy. Cukrzyca w Polsce jest więc uznana za chorobę społeczną [2]. Pacjenci chorzy na cukrzycę często wymagają hospitalizacji i są poddawani różnorodnym zabiegom operacyjnym. Dokładna liczba chorych na cukrzycę, którzy są przyjmowani do szpitala, nie jest znana. Ocenia się, że stanowią oni 10–25% wszystkich hospitalizowanych, jednak dane te nie uwzględniają chorych z nierozpoznaną cukrzycą, którzy mogą zwiększać ten odsetek nawet o ponad 30% [3, 4]. Zabiegi operacyjne, jakim poddawane są osoby chore na cukrzycę, obejmują, oprócz interwencji typowych dla populacji ogólnej, także zabiegi swoiste tylko dla tej grupy chorych, głównie związane z obecnością przewlekłych powikłań. Według danych cytowanych przez polskich autorów, zabiegi operacyjne u osób chorych na cukrzycę stanowią 5–8% wszystkich interwencji zabiegowych [5], a Loh-Trivedi i wsp. wskazują na fakt, że aż 25% pacjentów chorych na cukrzycę może wymagać zabiegu operacyjnego przynajmniej raz w życiu [6]. W dostępnym piśmiennictwie występowanie cukrzycy wśród pacjentek poddawanych operacjom ginekologicznym wahało się między 5,7 a 16,2% [7–11]. Chorzy na cukrzycę, w porównaniu z osobami bez zaburzeń gospodarki węglowodanowej, są w znacznie większym stopniu narażeni na wystąpienie powikłań okołooperacyjnych. Śmiertelność w okresie okołooperacyjnym w grupie pacjentów chorych na cukrzycę może sięgać nawet 30%. Na przebieg okresu okołooperacyjnego ma wpływ wiele różnorodnych czynników, szczególnie czas trwania cukrzycy, stopień wyrównania glikemii czy obecność przewlekłych powikłań choroby. Znajomość tych czynników oraz właściwe postępowanie okołooperacyjne pozwala na znaczną redukcję liczby komplikacji, w tym śmiertelności okołooperacyjnej [5, 12]. Jednocześnie umożliwia to obniżenie kosztów związanych z hospitalizacją pacjenta diabetologicznego. Stąd też należy podkreślić konieczność współpracy operatorów i anestezjologów z lekarzem diabetologiem czy endokrynologiem w okresie okołooperacyjnym.

Celem pracy jest przedstawienie najczęściej występujących powikłań okołooperacyjnych u pacjentów chorych na cukrzycę z uwzględnieniem ich patogenezy oraz możliwości zapobiegania tym powikłaniom.

Okołooperacyjny zespół kataboliczny i glukoregulacja

W sytuacji stresowej, jaką jest zarówno zabieg operacyjny, jak i znieczulenie ogólne, u osób chorych na cukrzycę, jak i u osób z prawidłową funkcją wewnątrzwydzielniczą trzustki dochodzi do rozwoju cech zespołu katabolicznego, zwanego też stresem metabolicznym. Jest to gwałtowne uwolnienie hormonów katabolicznych, takich jak noradrenalina (głównie przedoperacyjnie), adrenalina (głównie pooperacyjnie), kortyzol, glukagon, hormon antydiuretyczny i hormon wzrostu (*growth hormon* – GH). Aminy katecholowe pobudzają glukoneogenezę wątrobową oraz glikogenolizę, a hamują wydzielanie insuliny i upośledzają jej wykorzystanie przez tkanki obwodowe, co prowadzi do hiperglikemii. Kortyzol stymuluje glukoneogenezę wątrobową bezpośrednio, ale także pośrednio poprzez dostarczanie substratów, takich jak kwasy tłuszczowe oraz aminokwasy. Glukoneogeneza wątrobowa bowiem przebiega na drodze cyklu Corich, czyli przekształcenia pirogronianu w glukozę oraz cyklu alaninowego, związanego z przekształceniem alaniny pochodzącej z mięśni w glukozę. Nasiloną przez stres metaboliczny lipoliza prowadzi do uwolnienia z adypocytów zwiększonych ilości kwasów tłuszczowych i glicerolu, które z jednej strony stanowią źródło energii dla glukoneogenezy, a z drugiej strony nasilają wątrobową produkcję ketonów. Końcowym efektem tych zjawisk jest zaburzenie dotychczas utrzymywanej homeostazy węglowodanów w wyniku względnej hipoinsulinemii, insulinooporności i nasilonego katabolizmu tkankowego. Zaburzenia te zostają dodatkowo nasilone przez często współistniejący w okresie okołooperacyjnym ujemny bilans wody i elektrolitów, będący konsekwencją utraty płynów ustrojowych przez przewód pokarmowy, z powierzchni rany, przez płuca na drodze hiperwentylacji, ale też przez skórę, zwłaszcza przy podwyższonej temperaturze ciała i wzmożonym poceniu i w końcu przez nerki na drodze diurezy osmotycznej [5, 6, 12–14]. Przeciwdziałanie tym zaburzeniom opiera się więc na stosowaniu w okresie okołooperacyjnym insulinoterapii oraz wyrównywaniu zaburzeń wodno-elektrolitowych.

Kontrola glikemii a przebieg okołooperacyjny

W dostępnym piśmiennictwie diabetologicznym zapewnienie normoglikemii uważane jest za główny czynnik kontrolujący przebieg okołooperacyjny i rokowanie u pacjentów chorych na cukrzycę. Udowodniono bowiem, że hiperglikemia u hospitalizowanych chorych wiąże się ze wzrostem liczby powikłań [3, 15, 16]. W badaniu na grupie 100 chorych na cukrzycę poddanych planowym zabiegom operacyjnym Pomposelli i wsp. wykazali, że są oni 2,7 razy bardziej narażeni na ryzy-

ko komplikacji infekcyjnych, zwłaszcza jeśli ich średnia glikemia przekracza 220 mg%. Po wykluczeniu subklinicznych infekcji dróg moczowych częstość istotnych klinicznie zakażeń zwiększyła się w tej grupie chorych w stosunku do osób bez cukrzycy 5,7 razy [15]. Z kolei Umpierrez i wsp. wykazali, że osoby chore na cukrzycę są 2,7 razy bardziej narażone na zgon w trakcie hospitalizacji w porównaniu z pacjentami bez zaburzeń gospodarki węglowodanowej. W tym samym badaniu jeszcze wyższy, bo aż osiemnastokrotny wzrost ryzyka zgonu, dotyczył osób ze świeżo rozpoznaną cukrzycą podczas hospitalizacji. Cukrzycę rozpoznawano w tej grupie pacjentów przy przyjęciu do szpitala na podstawie glikemii na czczo wynoszącej co najmniej 126 mg% lub glikemii przygodnej wynoszącej co najmniej 200 mg%. Najczęstszą przyczyną zgonu w tej grupie chorych, podobnie jak u pacjentów z wcześniejszym wywiadem cukrzycowym, była infekcja, która stanowiła 33% przyczyn zgonu chorych z cukrzycą *de novo*. Drugą co do częstości przyczyną zgonu były choroby układu sercowo-naczyniowego, a w dalszej kolejności – epizody neurologiczne. Stwierdzono ponadto, że chorzy na cukrzycę rozpoznaną *de novo* w trakcie hospitalizacji częściej niż pacjenci z dłuższym wywiadem cukrzycy wymagali pobytu na oddziałach intensywnej opieki medycznej (OIOM) [16]. Jednocześnie na uwagę zasługuje fakt, że zbyt rygorystyczne dążenie do utrzymania normoglikemii wiąże się z ryzykiem groźnej hipoglikemii, która również pogarsza rokowanie – szczególnie w krytycznym stanie [3]. Bazując na powyższych doniesieniach oraz wytycznych Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD), należy przyjąć, że zalecana glikemia na czczo w okresie okołoperacyjnym powinna zawierać się w granicach 100–120 mg%, natomiast przygodna – nie powinna być wyższa niż 160 mg% [17]. Wytyczne te różnią się nieznacznie od zaleceń Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego (*American Diabetes Association – ADA*), które są bardziej liberalne. Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne zaleca, aby okołoperacyjna glikemia na czczo nie przekraczała 126 mg%, zaś przygodna nie była wyższa niż 180–200 mg% dla większości operowanych pacjentów. Jednak w przypadku operowanych w stanie krytycznym wskazane jest utrzymywanie średnich wartości glikemii zbliżonych do 140 mg%, a nawet 110 mg% przy równoczesnym przeciwdziałaniu hipoglikemii [6, 18]. Utrzymywanie docelowych wartości glikemii w okresie okołoperacyjnym powinno być osiągnięte metodą intensywnej insulinoterapii podskórnej lub dożylniej [2, 3, 5, 6, 12, 13, 16–18].

Patogeneza powikłań okresu okołoperacyjnego indukowanych hiperglikemią u pacjentów chorych na cukrzycę

Hiperglikemia wpływa na przebieg kliniczny okresu okołoperacyjnego na drodze wielu mechanizmów.

Szczególnie ważny jest jej wpływ na stan naczyń krwionośnych, układ odpornościowy, indukcję reakcji zapalnej czy na jakość układu krzepnięcia.

Dotychczas przeprowadzono wiele badań wskazujących na niekorzystny wpływ hiperglikemii na naczynia krwionośne i cały układ sercowo-naczyniowy. Upośledzona funkcja naczyń krwionośnych wiąże się z gorszym gojeniem ran operacyjnych oraz zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym w okresie okołozabiegowym. Fizjologicznie śródbłonek naczyń odpowiada za utrzymanie prawidłowego napięcia ściany naczyń i zapewnia utrzymanie stanu równowagi pomiędzy procesami krzepnięcia i fibrynolizy. W stanie hiperglikemii dochodzi do aktywacji patologicznych przemian szlakiem polioliowym, szlakiem heksozaminy, w mechanizmie indukcji kinazy białkowej C i nieenzymatycznej glikacji białek [2]. Hiperlikemia *per se* inaktywuje tlenek azotu (NO) w ścianie naczyń krwionośnych, co sprzyja ich skurczowi. Ponadto dochodzi do powstania stresu oksydacyjnego i tworzenia reaktywnych pochodnych tlenu – wolnych rodników (*reactive oxygen species – ROS*), które powodują inaktywację NO i w konsekwencji wazokonstrykcję [19]. W badaniu na wyizolowanych szczerzych sercach Ceriello i wsp. [20] wykazali, że ekspozycja na dużą glikemię powoduje zwiększenie produkcji zarówno NO, jak i O_2^- , przy czym obserwowano 40-procentowe zwiększenie stężenia NO w stosunku do 300-procentowego zwiększenia stężenia O_2^- . Ten ostatni powodował inaktywację NO, prowadząc do powstania peroksynitratu – silnego czynnika oksydacyjnego i cytotoksycznego dla komórek endotelium i miokardium. Autorzy wykazali również, oceniając mikroskopowe preparaty miokardium oraz stosując metodę Western blot dla kaspazy 3, że hiperglikemia nasila apoptozę komórek miokardium [20]. Z kolei Marfella i wsp. dowiedli, że hiperglikemia u pacjentów ze świeżo rozpoznaną cukrzycą typu 2 powoduje wzrost ciśnienia tętniczego, zaś podanie L-argininy, substratu do produkcji NO obniża je. Potwierdzałyby to istotną rolę NO w utrzymywaniu normotensji oraz fakt, że hiperglikemia hamuje syntezę NO, tym samym przyczyniając się do nadciśnienia u chorych na cukrzycę [21]. Dowiedziono także związku hiperglikemii z mniej sprawnym krążeniem obocznym w obrębie miokardium oraz upośledzenia korzystnego procesu *ischemic preconditioning*, polegającego na zwiększaniu tolerancji miokardium na niedokrwienie przez powtarzające się epizody niedokrwienia [19].

Liczne badania potwierdzają ponadto związany z hiperglikemią stan prozakrzepowy krwi przejawiający się m.in. zwiększoną adhezją i agregacją płytek krwi, zwiększonym stężeniem fibrynogenu, czynnika von Willebranda oraz zmniejszoną aktywnością fibrynolityczną krwi [19, 22].

W dostępnym piśmiennictwie istnieją również liczne doniesienia wskazujące na związek między hiperglikemią a zaburzoną funkcją układu odpornościowego,

co wiąże się nie tylko z większą podatnością na okołoperacyjne infekcje, ale również z gorszym gojeniem ran. Duże stężenie glukozy we krwi upośledza funkcję komórek fagocytujących, granulocytów obojętnochłonnych oraz makrofagów, a normalizacja glikemii poprawia tę funkcję [22–24]. Cytując za Clementem [19], Alexiewicz i wsp. wykazali, że stężenie wapnia w cytozolu neutrofilii jest zwiększone w porównaniu ze stężeniem u osób bez cukrzycy. Hiperkalcemia cytozolu granulocytów wiązała się z małym stężeniem adenosynotryfosforanu (ATP) w tych komórkach i upośledzoną fagocytozą, zaś normalizacja glikemii powodowała poprawę funkcji żernych tych komórek. Inni badacze, również cytowani przez Clementa, dowiedli zaburzonej produkcji nadtlenu wodoru przez granulocyty w stanie hiperglikemii. Oprócz wpływu hiperglikemii na funkcje komórek żernych wykazano również taki związek z liczbą limfocytów. Hiperglikemia bowiem powoduje limfocytopenię, zaś normoglikemia wpływa na normalizację tych parametrów [19].

W stanie hiperglikemii dochodzi ponadto do wyzwolenia nieprawidłowych reakcji zapalnych. Następuje zwiększone wydzielanie czynnika martwicy nowotworów alfa (*tumor necrosis factor alpha* – TNF- α), interleukiny 6 (IL-6), IL-18. Uważa się ponadto, że TNF- α oraz IL-18 odgrywają rolę w destabilizacji blaszki miażdżycowej, przyczyniając się do wystąpienia ostrych epizodów wieńcowych [19, 25].

Powikłania okołoperacyjne u chorych z cukrzycą

Upośledzone gojenie oraz zakażenia ran operacyjnych

Większość dostępnych danych z piśmiennictwa wskazuje na upośledzone gojenie oraz zwiększoną częstość miejscowych zakażeń pooperacyjnych u chorych na cukrzycę [26–28]. Sprzyja temu zaburzona funkcja komórek fagocytarnych, nieprawidłowości w zakresie układu immunologicznego, obecność przewlekłych powikłań cukrzycowych o charakterze mikro- oraz makroangiopatii, a także współwystępowanie neuropatii układu autonomicznego. Konsekwencją tej ostatniej może być tworzenie się przetok tętniczo-żylnych, które podobnie jak zmiany angiopatyczne prowadzą do niedotlenienia gojących się tkanek. Obecność neuropatii bólowej charakteryzującej się upośledzonym czuciem dodatkowo zaburza gojenie ran poprzez sprzyjanie niekontrolowanym, bezbolesnym urazom, które torują drogę do organizmu drobnoustrojom chorobotwórczym [2]. Na poziomie molekularnym wykazano, że w cukrzycy występuje zmniejszenie stężenia insulinopodobnych czynników wzrostu (*insulin growth factor* – IGF), głównie IGF-1 i IGF-2, czynnika wzrostu keranocytów (*keratinocyte growth factor* – KGF) oraz czynnika wzrostu

platełek (*platelet-derived growth factor* – PDGF), a suplementacja tych czynników poprawia proces gojenia [29]. Ponadto zaobserwowano, że w trudno gojących się owrzodzeniach w przebiegu stopy cukrzycowej występuje zwiększone stężenie metaloproteinaz (*matrix metalloproteinases* – MMPs), zmniejszone stężenie tkanekowych inhibitorów metaloproteinaz (*tissue inhibitor of metalloproteinases* – TIMPs) oraz beta-czynnik modyfikującego wzrost (*transforming growth factor beta* – TGF- β). Dowiedzono, że stężenie tych czynników jest predyktorem skuteczności gojenia się ran [30]. Wykazano również w badaniach doświadczalnych u zwierząt chorych na cukrzycę, że podanie im naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu (*vascular endothelial growth factor* – VEGF) poprawia wyraźnie upośledzone gojenie [31]. Zerr i wsp. oceniali częstość występowania głębokich ran mostka u pacjentów diabetologicznych poddawanych zabiegom kardiochirurgicznym. W badaniu tym wykazali zwiększoną częstość zakażeń rany pooperacyjnej w grupie chorych ze średnią glikemią w okresie okołoperacyjnym wynoszącą 208 mg% w stosunku do pacjentów bez cukrzycy (odpowiednio 1,7% vs 0,4%). Dowiedli oni ponadto, że utrzymywanie glikemii poniżej 200 mg% wpływa na redukcję zakażeń ran u chorych diabetologicznych [28]. Do podobnych wniosków doszli Golden i wsp. [26] oceniający wpływ hiperglikemii na ryzyko wczesnych powikłań pooperacyjnych. Przeanalizowali oni historie chorób 411 pacjentów chorych na cukrzycę poddanych zabiegowi pomostowania tętnic wieńcowych. Powikłany przebieg pooperacyjny dotyczył 100 pacjentów, co stanowiło 24,3% badanych. Zakażenie rany operacyjnej kończyny dolnej, skąd pobierano naczynie do *by-passu*, wystąpiło u 10,9% chorych, zaś zakażenie rany mostka – u 5,6% pacjentów. Należy podkreślić fakt, iż w grupie chorych z glikemią powyżej 200 mg% powikłania miejscowe występowały istotnie statystycznie częściej w porównaniu z chorymi na cukrzycę, których średnia glikemia nie przekraczała tej wartości [26].

Jednak w piśmiennictwie dostępne są również badania przeczące takim wnioskom. Mangrulkar i Khair ocenili przebieg pooperacyjny u 489 chorych, wśród których chorzy na cukrzycę stanowili 19,4% wszystkich pacjentów, nie znajdując istotnego statystycznie związku między glikemią a częstością występowania upośledzonego gojenia [32].

W dostępnym piśmiennictwie istnieją badania analizujące gojenie się rany operacyjnej u pacjentek poddawanych zabiegom ginekologicznym. Molina-Cabrillana i wsp. poddali ocenie przypadki 1540 kobiet, które miały wykonaną histerektomię w latach 2000–2004 w Gran Canaria w Hiszpanii. W przeprowadzonej analizie nie wykazali istotnie statystycznie częstszego występowania zakażeń rany operacyjnej u pacjentek chorych na cukrzycę [11]. Do podobnych wniosków doszli Löfgren i wsp. Przeanalizowali oni 4332 przypadki histerektomii

wykonane z powodu łagodnych zmian chorobowych w latach 2000–2003 w Szwecji. Również w tym badaniu cukrzyca nie stanowiła czynnika ryzyka infekcji rany operacyjnej [8]. Ponadto Kamat i wsp. po przestudiowaniu 115 przypadków histerektomii nie znaleźli istotnego związku między współistnieniem cukrzycy i upośledzonym gojeniem rany [33]. Z kolei w Polsce Olejek i wsp. oceniali gojenie rany operacyjnej po cięciu cesarskim wykonanych w Katedrze i Oddziale Klinicznym Położnictwa i Ginekologii Śląskiej Akademii Medycznej w Bytomiu w latach 2002–2003. W badanej grupie pacjentek stwierdzono zwiększoną częstość zakażeń rany operacyjnej w przypadku współwystępowania cukrzycy [9]. Ponadto na uwagę zasługuje fakt, że zarówno w grupie pacjentek chorych na cukrzycę, jak i z prawidłową gospodarką węglowodanową najczęstszymi patogenami stwierdzanymi w wymazach z rany były *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* [11, 34]. Równocześnie Yerushalmy i wsp., na podstawie przeprowadzonej analizy retrospektywnej przypadków pacjentek poddawanych histerektomii, u których doszło do zakażenia rany operacyjnej, wykazali, że cukrzyca stanowi niezależny czynnik ryzyka infekcji rany bakterią *Pseudomonas aeruginosa* [34].

Zakażenia układu moczowego

Pacjenci chorzy na cukrzycę są w dużo większym stopniu narażeni na wystąpienie zakażeń układu moczowego (ZUM) niż osoby bez zaburzeń gospodarki węglowodanowej, bowiem infekcje układu moczowego występują u nich nawet do 5 razy częściej niż w zdrowej populacji. Dodatkowo ZUM stanowią jedno z najczęstszych powikłań okołoperacyjnych u tych chorych [26, 35–37]. W patogenezie ZUM pierwotną patologią, która indukuje cały szereg konsekwencji chorobowych, jest hiperglikemia. Prowadzi ona bowiem do glukozurii po przekroczeniu progu nerkowego, co z kolei sprzyja namnażaniu się patogenów w drogach moczowych. Ponadto następstwem hiperglikemii jest uruchomienie procesu nieenzymatycznej glikacji białek, czego skutkiem jest powstawanie końcowych produktów zaawansowanej glikacji (*advanced glycation end products* – AGE), czyli połączenia glukozy z wolnymi grupami aminowymi białka. Końcowe produkty zaawansowanej glikacji wiążą się ze swoistymi receptorami dla końcowych produktów glikacji (*receptor for advanced glycation end products* – RAGE), występującymi m.in. na komórkach urotelium oraz mięśni gładkich dróg moczowych. W miejscu takiego połączenia dochodzi do indukcji stresu oksydacyjnego, uwalniania cytokin zapalnych, zwłaszcza IL-8, chemokin, molekuł adhezyjnych, metaloproteinaz i innych czynników prozapalnych. Konsekwencją tego procesu jest dysfunkcja komórek uroepitelium i upośledzona miejscowa reakcja obronna, co sprzyja ZUM [37, 38]. W patogenezie infekcji dróg

moczowych u chorych na cukrzycę na uwagę zasługuje udział białka Tamma-Horsfalla (*Tamm-Horsfall protein* – THP). Jest ono wytwarzane przez ramię wstępujące pętli Henlego, a jego protekcyjna rola polega na ograniczeniu namnażania bakterii poprzez hamowanie adhezji fimbrii typu I *Escherichii coli* do śluzówki pęcherza moczowego. Ponadto uważa się, że aktywuje ono układ dopełniacza oraz komórki dendrytyczne. Wykazano, że stężenie tego białka u chorych na cukrzycę jest zmniejszone, co miałyby dodatkowo sprzyjać infekcjom dróg moczowych u tych chorych [35, 39]. W patogenezie ZUM pacjentów diabetologicznych znaczenie ma również obecność neuropatii autonomicznej układu moczowego, która objawia się zaleganiem moczu w pęcherzu po mikcji, co sprzyja indukcji infekcji. Do patogenów najczęściej wywołujących zakażenia dróg moczowych u chorych na cukrzycę należą: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* oraz *Pseudomonas aeruginosa*, chociaż w 90% przypadków ZUM manifestuje się bezobjawową bakteriurią [36]. Należy podkreślić, że o ile chorzy bez zaburzeń gospodarki węglowodanowej nie wymagają leczenia takiego bakteriomoczu, o tyle u chorych na cukrzycę, zwłaszcza tych przygotowywanych do zabiegu operacyjnego, należy przeprowadzić leczenie eradykacyjne.

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono wiele publikacji poświęconych wpływowi cukrzycy na występowanie ZUM po ginekologicznych zabiegach operacyjnych. Cadková i wsp. podjęli próbę wyodrębnienia czynników ryzyka zakażeń dróg moczowych po ginekologicznych zabiegach operacyjnych. Analizie poddano przypadki 290 kobiet, którym wykonano przednią plastykę krocza i/lub histerektomię. Wśród potencjalnych czynników ryzyka ZUM pod uwagę brano m.in. cukrzycę, nie wykazując jednak związku między współwystępowaniem cukrzycy a większą częstością pooperacyjnych ZUM [40]. Z kolei Tamussino z Kliniki Położnictwa i Ginekologii w Graz (Austria), do czynników ryzyka infekcji pooperacyjnych zaliczył m.in. cukrzycę, zalecając w przypadku pooperacyjnych ZUM u pacjentek chorych na cukrzycę przedłużenie antybiotykoterapii do 7 dni względem 3-dniowego leczenia sanacyjnego u chorych bez cukrzycy [41].

Powikłania zakrzepowo-zatorowe

U pacjentów z niewyrównaną cukrzycą, o czym wspomniano powyżej, dochodzi do zachwiania równowagi między procesami krzepnięcia i fibrynolizy na korzyść tych pierwszych, co może prowadzić do zwiększonej częstości incydentów zakrzepowo-zatorowych w tej grupie chorych. Liczne dostępne publikacje potwierdzają związek cukrzycy z większą częstością tychże powikłań. Petrauskiene i wsp. ocenili retrospektywnie przypadki 302 pacjentów przyjętych do szpitala Umeå (Szwecja) z powodu choroby zakrzepowej/zatoru tętni-

cy płucnej, wykazując ponad dwukrotnie większe ryzyko wystąpienia żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) w grupie chorych na cukrzycę w stosunku do pacjentów nieobciążonych cukrzycą [42]. Z kolei Stein i wsp. po przeanalizowaniu ponad 92 tys. przypadków hospitalizowanych pacjentów chorych na niepowikłaną cukrzycę wykazali istotny związek cukrzycy z większym ryzykiem ŻChZZ wyłącznie u młodszych pacjentów, zaś u pacjentów w grupie powyżej 50. r.ż. zależność ta nie była istotna [43]. Z drugiej strony, Heit i wsp. ocenili retrospektywnie grupę 1922 pacjentów z potwierdzoną ŻChZZ i na podstawie przeprowadzonej analizy wykluczyli cukrzycę jako niezależny czynnik ryzyka powikłań zakrzepowych [44].

Pacjentki poddawane operacjom ginekologicznym są szczególnie narażone na powikłania zakrzepowo-zatorowe. Uważa się, że ryzyko wystąpienia zakrzepicy żył głębokich (ZŻG) po zabiegach ginekologicznych waha się między 7% a 50%, w zależności od rodzaju zabiegu [45], zaś zator tętnicy płucnej nadal stanowi przyczynę 15–40% zgonów po zabiegach ginekologicznych [46]. Bick i Haas do czynników ryzyka choroby zakrzepowo-zatorowej, w tym w grupie pacjentek poddawanych chirurgicznym zabiegom ginekologicznym, zaliczyli m.in. cukrzycę [47]. Z drugiej strony, Satoh i wsp. oceniali występowanie niemej klinicznie choroby zakrzepowo-zatorowej wśród chorych na raka endometrium przed rozpoczęciem leczenia choroby zasadniczej, wykluczając cukrzycę jako czynnik ryzyka zakrzepicy w tej grupie chorych [7]. W wytycznych profilaktyki przeciwzakrzepowej w chirurgii ginekologicznej cukrzyca nie jest wymieniana jako czynnik ryzyka ŻChZZ wymagający stosowania tejże profilaktyki. Powinna ona być natomiast zastosowana u chorych z dodatkowymi czynnikami ryzyka, takimi jak otyłość, choroba nowotworowa, niewydolność krążenia czy zabieg chirurgiczny trwający ponad 30 min [45].

Powikłania sercowo-naczyniowe

Mężczyźni chorzy na cukrzycę są ponad 4 razy, a kobiety chore na cukrzycę ponad 5 razy bardziej narażeni na wystąpienie choroby niedokrwiennej serca (ChNS) w porównaniu z osobami bez cukrzycy. Rocznie ponad 2,5% chorych z nieleczoną cukrzycą doświadcza epizodu ostrego zespołu wieńcowego [11, 48]. Ponadto w stratyfikacji ryzyka sercowo-naczyniowego cukrzyca jest uznawana za równoznaczną z obecnością ChNS [49]. Badania dowodzą, że cukrzyca stanowi niezależny czynnik ryzyka okołoperacyjnej ChNS, z zawałem oraz nagłym zgonem sercowym włącznie. Okołoperacyjna niewydolność serca dotyczy w szczególności chorych na cukrzycę w podeszłym wieku. Na uwagę zasługuje fakt, że kobiety chore na cukrzycę są bardziej narażone na wystąpienie okołoperacyjnych komplikacji (w tym zawału mięśnia serca) niż mężczyźni chorzy na cukrzy-

cę i różnica ta jest istotniejsza u młodszych pacjentów [46, 50]. W badaniu na grupie 976 kobiet i 2249 mężczyzn, którzy zostali poddani próbie wysiłkowej, Alexander i wsp. wykazali, że u kobiet częściej niż u mężczyzn występuje atypowy ból w klatce piersiowej, który może być mylnie zinterpretowany jako niewieńcowy [51]. Wreszcie współistnienie neuropatii autonomicznej u chorych na cukrzycę może być odpowiedzialne za bezobjawowe niedokrwienie mięśnia serca. Przytoczone dane wskazują na konieczność bardzo rzetelnej oceny ryzyka sercowo-naczyniowego u chorych kwalifikowanych do operacji ginekologicznych. Według opublikowanych na rok 2009 wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (*European Society of Cardiology – ESC*) dotyczących okołoperacyjnej opieki kardiologicznej, operacje ginekologiczne zaliczane są do zabiegów obciążonych małym (poniżej 1%) ryzykiem wystąpienia niekorzystnych okołoperacyjnych incydentów sercowych. Tym niemniej ESC zaleca każdorazowo przedoperacyjną ocenę wydolności czynnościowej oraz analizę tzw. klinicznych czynników ryzyka sercowego. Wydolność czynnościowa jest mierzona za pomocą równoważnika metabolicznego (*metabolic equivalent – MET*), przy czym wydolność nie większa niż 4 MET jest równoznaczna z niezdolnością do wejścia po schodach na drugie piętro lub przebiegnięcia krótkiego dystansu. Za dobrą wydolność czynnościową uważa się wartość powyżej 4 MET. Zwraca uwagę fakt, że do klinicznych czynników ryzyka, obok dławicy serca, przebytego zawału czy niewydolności serca, zaliczana jest cukrzyca leczona insuliną. Dobra wydolność czynnościowa, przy braku dodatkowych klinicznych czynników ryzyka sercowego, upoważnia do kwalifikacji pacjenta do operacji związanej z małym ryzykiem sercowym, jaką jest właśnie operacja ginekologiczna, bez dalszej diagnostyki. Z kolei w przypadku występowania przynajmniej jednego czynnika ryzyka sercowego u chorych kwalifikowanych do zabiegów nawet o małym ryzyku sercowym związanym z operacją, należy rozważyć zastosowanie beta-blokera w okresie okołoperacyjnym. Oznacza to więc, że każda pacjentka chora na cukrzycę leczona insuliną przygotowująca do operacji ginekologicznej powinna stosować beta-bloker w tym okresie. Według ESC, beta-bloker należy wdrażać w stopniowo zwiększanej dawce, rozpoczynając leczenie najlepiej 30 dni przed zabiegiem i nie później niż na tydzień przed operacją. Zaleca się stosowanie bisoprololu lub bursztynianu metoprololu w początkowej dawce dobowej odpowiednio 2,5 mg i 50 mg. Dawkę powinno się zwiększać tak, aby do czasu operacji osiągnąć spoczynkową akcję serca rzędu 60–70/min [52].

Podsumowanie

Przytoczone powyżej dane wskazują na istotny związek przyczynowo-skutkowy między cukrzycą a obecno-

ścią powikłań okołoperacyjnych. Większość autorów wskazanych publikacji jest zgodna, że właściwe postępowanie w okresie okołoperacyjnym, w szczególności zaś zapewnienie normoglikemii, istotnie redukuje odsetek komplikacji, a tym samym poprawia rokowanie i obniża koszty hospitalizacji pacjenta diabetologicznego na oddziale zabiegowym. Ponieważ cukrzyca jest powszechnym i narastającym problemem – także wśród operowanych – należy dążyć do współpracy lekarzy anestezjologów i operatorów z diabetologiem lub endokrynologiem.

Piśmiennictwo

- Halban PA. Doniesienie z 46. dorocznego spotkania Europejskiego Towarzystwa Badań nad Cukrzycą (EASD).
- Sieradzki J. Cukrzyca i zespół metaboliczny. W: Szczeklik A. (red.). Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2010. Medycyna Praktyczna. Kraków 2010; 1243-84.
- Fowler MJ. Postępowanie wewnątrzszpitalne u chorego na cukrzycę. Diabetologia po Dyplomie 2009; 6: 40-2.
- Levetan CS, Passaro M, Jablonski K, et al. Unrecognized diabetes among hospitalized patients. *Diabetes Care* 1998; 21: 246-9.
- Szczeklik-Kumala Z, Łaz R. Patofizjologia wpływu operacji na metabolizm osób z cukrzycą: implikacje terapeutyczne. *Medycyna Metaboliczna* 2006; 4: 66-77.
- Loh-Trivedi M. Perioperative Management of the Diabetic Patient. <http://emedicine.medscape.com/article/284451-overview>.
- Satoh T, Matsumoto K, Uno K, et al. Silent venous thromboembolism before treatment in endometrial cancer and the risk factors. *Br J Cancer* 2008; 99: 1034-9.
- Löfgren M, Poromaa IS, Stjern Dahl JH, Renström B. Postoperative infections and antibiotic prophylaxis for hysterectomy in Sweden: a study by the Swedish National Register for Gynecologic Surgery. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004; 83: 1202-7.
- Olejek A, Kozak-Darmas I, Bodzek P i wsp. Analiza gojenia się ran pooperacyjnych po cięciu cesarskim u pacjentek z cukrzycą. *Ginekologia Praktyczna* 2003; 12: 38-40.
- Harmanli OH, Dandolu V, Isik EF, et al. Does obesity affect the vaginal hysterectomy outcomes? *Arch Gynecol Obstet* 2011; 283: 795-8.
- Molina-Cabrillana J, Valle-Morales L, Hernandez-Vera J, et al. Surveillance and risk factors on hysterectomy wound infection rate in Gran Canaria, Spain. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008; 136: 232-8.
- Wierusz-Wysocka B, Zozulińska D. Zabieg operacyjny u chorego na cukrzycę. W: Sieradzki J. (red.). *Cukrzyca. Via Medica. Gdańsk* 2006; 617-622.
- Wierusz-Wysocka B, Zozulińska-Ziółkiewicz D. Zabieg chirurgiczny u chorych na cukrzycę lub w stanie przedcukrzycowym. W: Postępowanie w stanach nagłych i szczególnych u chorych na cukrzycę. *Via Medica. Gdańsk* 2009; 23-34.
- Dagogo-Jack S, Alberti KG. Management of Diabetes Mellitus in Surgical Patients. *Diabetes Spectrum* 2002; 15: 44-8.
- 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.
- Umpierrez GE, Isaacs SD, Bazargan N, et al. Hyperglycemia: an independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 978-82.
- Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2010. *Diabetologia Praktyczna* 2010; 11 (supl. A): 43-5.
- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2010. *Diabetes Care* 2010; 33 Suppl 1: S11-61.
- Clement S, Braithwaite SS, Magee MF, et al. Management of diabetes and hyperglycemia in hospitals. *Diabetes Care* 2004; 27: 553-91.
- Ceriello A, Quagliaro L, D'Amico M, et al. Acute hyperglycemia induces nitrotyrosine formation and apoptosis in perfused heart from rat. *Diabetes* 2002; 51: 1076-82.
- Marfella R, Nappo F, De Angelis L, et al. Hemodynamic effects of acute hyperglycemia in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2000; 23: 658-63.
- Kozek E. Zaburzenia krzepnięcia i fibrynolizy w cukrzycy. W: Sieradzki J. (red.). *Cukrzyca. Via Medica. Gdańsk* 2006; 1021-40.
- Wierusz-Wysocka B, Zozulińska D. Zakażenia u chorych na cukrzycę. W: Sieradzki J. (red.). *Cukrzyca. Via Medica. Gdańsk* 2006; 623-30.
- Rassias AJ, Marrin CA, Arruda J, et al. Insulin infusion improves neutrophil function in diabetic cardiac surgery patients. *Anesth Analg* 1999; 88: 1011-6.
- Wierusz-Wysocka B, Zozulińska D. Ogólna patogeneza zmian tętnic w cukrzycy. W: Sieradzki J. (red.). *Cukrzyca. Via Medica. Gdańsk* 2006; 893-6.
- 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.
- McAnulty GR, Robertshaw HJ, Hall GM. Anaesthetic management of patients with diabetes mellitus. *Br J Anaesth* 2000; 85: 80-90.
- Zerr KJ, Furnary AP, Grunkemeier GL, et al. Glucose control lowers the risk of wound infection in diabetics after open heart operations. *Ann Thorac Surg* 1997; 63: 356-61.
- Krishnan ST, Quattrini C, Jeziorska M, et al. Neurovascular factors in wound healing in the foot skin of type 2 diabetic subjects. *Diabetes Care* 2007; 30: 3058-62.
- Liu Y, Min D, Bolton T, et al. Increased matrix metalloproteinase-9 predicts poor wound healing in diabetic foot ulcers. *Diabetes Care* 2009; 32: 117-9.
- Galiano RD, Tepper OM, Pelo CR, et al. Topical vascular endothelial growth factor accelerates diabetic wound healing through increased angiogenesis and by mobilizing and recruiting bone marrow-derived cells. *Am J Pathol* 2004; 164: 1935-47.
- Mangrulkar S, Khair PS. Comparison of healing of surgical wounds between diabetics and non-diabetics. *J Indian Med Assoc* 2009; 107: 765-70.
- Kamat AA, Brancazio L, Gibson M. Wound infection in gynecologic surgery. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2000; 8: 230-4.
- Yerushalmy A, Reches A, Lessing JB, et al. Characteristics of microorganisms cultured from infected wounds post-hysterectomy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008; 141: 169-72.
- Wagenlehner FM, Naber KG. Hospital-acquired urinary tract infections. *J Hosp Infect* 2000; 46: 171-81.
- Wierusz-Wysocka B, Zozulińska-Ziółkiewicz D. Zakażenia i wywołane nimi ostre stany zapalne u osób z zaburzeniami gospodarki węglowodanowej. W: Wierusz-Wysocka B, Zozulińska-Ziółkiewicz D. Postępowanie w stanach nagłych i szczególnych u chorych na cukrzycę. *Via Medica. Gdańsk* 2009; 43-52.
- Semetkowska-Jurkiewicz E. Zakażenie układu moczowego u chorych na cukrzycę. *Przeгляд Urologiczny* 2007; 8. Dostępny: <http://www.przeгляд-urologiczny.pl/artikul.php?1220>.
- Brandt A, Zorena K, Myśliwiec M. Końcowe produkty glikacji – źródło pochodzenia a rozwój powikłań cukrzycowych. *Diabetologia Praktyczna* 2008; 9: 12-7.
- Klekot-Hyla L, Koszutski T. Rola uroepithelium i zaburzeń immunologicznych w patogenezie zakażeń układu moczowego. Część II. Udział wrodzonych i nabytych mechanizmów odpowiedzi immunologicznej w obronie przeciwbakteryjnej w układzie moczowym. *Nefrol Dial Pol* 2008; 12: 244-7.
- Cadková I, Doudová L, Michálek J, Huvar I. [Risk factors for postsurgical uroinfection in gynecology]. *Ceska Gynekol* 2008; 73: 241-7.
- Tamussino K. Postoperative infection. *Clin Obstet Gynecol* 2002; 45: 562-73.
- Petrauskienė V, Falk M, Waernbaum I, et al. The risk of venous thromboembolism is markedly elevated in patients with diabetes. *Diabetologia* 2005; 48: 1017-21.
- Stein PD, Goldman J, Matta F, Yaekoub AY. Diabetes mellitus and risk of venous thromboembolism. *Am J Med Sci* 2009; 337: 259-64.
- Heit JA, Leibson CL, Ashrani AA, et al. Is diabetes mellitus an independent risk factor for venous thromboembolism? A population-based case-control study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009; 29: 1399-405.
- Wilczak M, Kampioni M. Powikłania zakrzepowo-zatorowe po operacjach ginekologicznych – przebieg kliniczny. W: Paszkowski T. (red.). Postępowanie przed- i pooperacyjne w ginekologii i położnictwie. Instytut Zastosowań Techniki. Lublin 2007; 54-65.
- Johnson BE, Porter J. Preoperative evaluation of the gynecologic patient: considerations for improved outcomes. *Obstet Gynecol* 2008; 111: 1183-94.

47. Bick RL, Haas S. Thromboprophylaxis and thrombosis in medical, surgical, trauma, and obstetric/gynecologic patients. In: Bick RL (ed.). Disorders of thrombosis and hemostasis: clinical and laboratory practice. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2002; 325-46.
48. Bajkowska-Fiedziukiewicz A, Mikołajczyk-Swatko A, Cypryk K. Przewlekłe powikłania w populacji chorych na cukrzycę typu 2. Przegl Menopauz 2009; 3: 170-4.
49. Banasiak W, Ponikowski P. Choroba niedokrwienna serca w cukrzycy. W: Sieradzki J (red.). Cukrzyca. Via Medica. Gdańsk 2006; 897-929.
50. Patel K, Chaney MA. Do women fare worse than men following cardiac surgery? <http://www.scahq.org/sca3/newsletters/2005dec/drug2.shtml>.
51. Alexander KP, Shaw LJ, Shaw LK, et al. Value of exercise treadmill testing in women. J Am Coll Cardiol 1998; 32: 1657-64.
52. Hoeks SE, Poldermans D. Przedoperacyjna ocena ryzyka sercowego i zasady opieki kardiologicznej w okresie okołoperacyjnym u chorych poddawanych operacjom niechirurgicznym – główne przesłania dla praktyki klinicznej z wytycznych ESC 2009. Medycyna Praktyczna 2010; 7-8: 21-28.