

Śródoperacyjna kontrola glikemii a efektywność reperfuzji mięśnia sercowego – doniesienia wstępne

Intraoperative glycaemic control and the effectiveness of myocardial reperfusion – initial reports



Anna Marcinkiewicz¹, Stanisław Ostrowski², Elżbieta Janowska¹, Radosław Zwoliński², Ryszard Jaszewski²

¹Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. WAM Centralny Szpital Weteranów Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

²Klinika Kardiologii, Katedra Kardiologii i Kardiologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Kardiologia i Torakochirurgia Polska 2012; 9 (4): 490–496

Streszczenie

Wstęp: Prawidłowa reperfuzja mięśnia sercowego po zabiegu pomostowania aortalno-wieńcowego (ang. *coronary artery bypass graft* – CABG) zależy od wielu czynników. Śródoperacyjna hiperglikemia jest stanem o udowodnionym negatywnym znaczeniu rokowniczym. Wskaźnikiem efektywności zabiegu CABG na poziomie molekularnym są markery uszkodzenia miokardium: izoenzym MB kinazy kreatynowej (CK-MB) i troponina I (T_{hs}).

Cel pracy: Ocena wpływu śródoperacyjnej kontroli glikemii bez uwzględnienia przedoperacyjnego statusu metabolicznego na reperfuzję mięśnia sercowego.

Materiały i metody: Badanie uwzględniało 42 losowo wybranych pacjentów operowanych w Klinice Kardiologii w latach 2010–2011. Byli to pacjenci chorzy na cukrzycę ($n = 19$), bez cukrzycy ($n = 20$) oraz z nietolerancją glukozy ($n = 3$). Śródoperacyjnie dokonywano 4–5 pomiarów glikemii. Starano się osiągnąć stężenie 135 mg/dl (7,5 mmol/l). Po zabiegu wykonywano pomiary CK-MB i T_{hs} . Analiza uwzględniała glikemię z doby operacyjnej, pomiary markerów uszkodzenia miokardium z doby operacyjnej oraz z pierwszej doby pooperacyjnej. Uwzględniała także pomiary ciśnienia tętniczego, rodzaj i ilość stosowanych płynów i leków.

Wyniki: Dwadzieścioro dwoje (52,38%) pacjentów zaliczono do grupy z normoglikemią (glikemia ≤ 135 mg/dl we wszystkich pomiarach lub jeden pomiar odbiegający). W przypadku 23,81% (10) pacjentów zastosowano insulinoterapię. Porównanie pomiarów glikemii i CK-MB zarówno z doby operacyjnej, jak i pierwszej pooperacyjnej ujawniło pozytywną zależność. Najwyższe stężenia CK-MB odnotowano w grupie pacjentów otrzymujących insulinę (śr. 46,4 U/l). Pomiary glukozy z doby operacyjnej z oddziały intensywnej terapii (OIT) wykazały dalsze zwiększenie glikemii we wszystkich grupach. W przypadku pomiarów troponiny I większe stężenia także zanotowano w grupie z hiperglikemią niż z normoglikemią.

Abstract

Introduction: The proper reperfusion after CABG relies on many factors. Intraoperative hyperglycaemia is a state associated with a negative prognosis. The ischemic markers – creatine kinase (CK-MB) and troponin I (T_{hs}) – are the molecular indicators of the aorto-coronary by-pass procedure effectiveness.

Aim of the study: The purpose of the study was to assess the influence of intraoperative insulin infusion on the myocardial reperfusion, without concerning the preoperative metabolic condition.

Materials and methods: The study included 42 randomly chosen patients, operated on in the Cardiosurgical Clinic in Lodz in 2010-2011. There were patients with diabetes (19), non-diabetic patients (20) and those with impaired glucose tolerance (3). During the operation 4-5 glycaemic measurements were conducted. The glycaemic level of 135 mg/dl (7.5 mmol/l) was the aim. After the surgery CK-MB and T_{hs} were assessed. The analysis included glycaemia from the operative day, and ischaemic marker measurements from the operative day and the first postoperative day. It also involved the blood pressure, the kind and amount of used liquids and medicaments.

Results: 52.38% (22) patients were grouped as normoglycaemic (glycaemia ≤ 135 mg/dl in all measurements or except one). In 23.81% (10) patients there was intraoperative insulin infusion applied. The comparison of the operative measurements of glycaemia and CK-MB from the operative and first postoperative day showed positive correlation. The highest levels were noted in the group with insulin infusion (mean 46.4 U/l). In all groups the glycaemic measurements were further increasing on the intensive care unit (ICU). In the case of troponin measurements there were also higher levels noted in the hyperglycaemic patients than in the normoglycaemic.

Adres do korespondencji: Anna Marcinkiewicz, Klinika Kardiologii, Katedra Kardiologii i Kardiologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, ul. S. Sterlinga 1/3, 91-425 Łódź, tel./faks +48 633 15 58, e-mail annamar87@o2.pl

Wnioski: Prawidłowa glikemia śródoperacyjna jest jednym z warunków dobrego efektu chirurgicznej rewaskularyzacji mięśnia sercowego. Zastosowanie śródoperacyjnej insulinoterapii niekoniecznie wykazuje działanie protekcyjne w stosunku do miokardium.

Słowa kluczowe: śródoperacyjna kontrola glikemii, kinaza kreatynowa, troponina I.

Wstęp

Prawidłowa reperfuzja mięśnia sercowego po zabiegu pomostowania aortalno-wieńcowego (ang. *coronary artery bypass graft* – CABG) zależy od wielu czynników: stopnia niewydolności krążenia, frakcji wyrzutowej, czasu trwania zabiegu itp.

Śródoperacyjna hiperglikemia jest stanem o udowodnionym negatywnym znaczeniu rokowniczym [1]. Zastosowanie krążenia pozaustrojowego (ang. *extracorporeal circulation* – ECC) nasila zwiększenie stężenia glukozy [2, 3]. Stan ten wynika z hormonalnej stymulacji (endogenne katecholaminy i glikokortykosteroidy) i jest efektem działania leków (presory, steroidoterapia) [4]. Rokowanie u pacjentów bez cukrzycy a ze śródoperacyjną hiperglikemią jest nawet gorsze niż u pacjentów na nią chorujących. Wynika to z adaptacji tych chorych do większych stężeń glukozy [5–7].

W stanie niedokrwienia glukoza jest podstawowym źródłem odżywienia dla kardiomiocytów. U pacjentów chorych na cukrzycę upośledzony transport glukozy do komórek skutkuje niedostatecznym odżywieniem mięśnia sercowego [8]. Hiperglikemia może powodować wzrost oporności tkankowej na insulinę i wtórnie utrudniać zaopatrzenie komórek w glukozę. Zwiększona insulinooporność jest też efektem zmian hormonalnych i metabolizmu węglowodanów [9]. Stan zwiększonego stężenia glukozy we krwi wpływa również na jej lepkość. Przy współistniejących innych czynnikach zwiększających lepkość krwi (hipotermia, hiperfibrinogenemia) przepływ krwi może ulec znacznemu zaburzeniu i wpłynąć znacząco na efekt CABG [10].

W świetle niedawno przedstawionych wyników badań MEND i PRIMO, a także metaanaliz na temat rokowniczego znaczenia stężenia kinazy kreatynowej (CK-MB) i troponiny (T_{hs}) w powikłaniach pooperacyjnych oraz 30-dniowej śmiertelności [11] autorzy niniejszej pracy postanowili wykorzystać te dwa markery uszkodzenia miokardium dla oceny efektów zabiegu.

Cel pracy

Celem pracy była ocena, jak kontrola śródoperacyjnej glikemii, bez uwzględnienia przedoperacyjnego statusu metabolicznego wpłynie na proces reperfuzji mięśnia sercowego. W celu oceny efektywności zabiegu na poziomie molekularnym posłużono się stężeniem izoenzymu MB kinazy kreatynowej (CK-MB) i troponiny I (T_{hs}) – powszechnie stosowanych markerów niedokrwienia. Przeanalizowano konieczność zastosowania środków presyjnych, mecha-

Conclusions: Proper intraoperative glycaemia is one of the conditions of a good surgical revascularization effect. The intraoperative use of insulin is not necessarily protective for the myocardium.

Key words: intraoperative glycaemic control, creatine kinase, troponin I.

nicznego wspomaganie w postaci kontrapulsacji oraz pomiaru ciśnienia tętniczego.

Materiały i metody

Materiał badawczy zbierano w latach 2010 i 2011. Dobór grupy badanej był losowy. Obejmował 42 pacjentów przyjętych do Kliniki Kardiologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi po uprzedniej diagnostyce kardiologicznej w celu wykonania operacyjnej rewaskularyzacji mięśnia sercowego w ECC. Badanie uwzględniało pacjentów ze zdiagnozowaną cukrzycą, którzy stanowili 45% ($n = 19$ – wszyscy cukrzyca typu 2), w tym 2 pacjentów ze świeżo ustalonym rozpoznaniem cukrzycy (w trakcie diagnostyki kardiologicznej lub uprzedniej hospitalizacji – w ciągu ostatnich 3 miesięcy). Spośród tych pacjentów 9 leczonych było wyłącznie lekami doustnymi, 4 pacjentów stosowało jedynie dietę cukrzycową, insulinę stosowało 5 pacjentów, a terapię złożoną – 1. Pacjenci bez cukrzycy stanowili 48% ($n = 20$). Ponadto grupa badana uwzględniała niewielką liczbę pacjentów – 7% ($n = 3$) z nietolerancją glukozy (ang. *impaired glucose tolerance* – IGT). Średni wiek pacjentów wyniósł 65,5 roku. Mężczyźni stanowili 57% ($n = 24$) wszystkich pacjentów objętych badaniem. Spośród pacjentów chorych na cukrzycę 74% ($n = 14$) stanowili mężczyźni. Średni wskaźnik masy ciała (ang. *body mass index* – BMI) pacjentów wyniósł 35, w tym dla pacjentów ze śródoperacyjną normoglikemią – 28,5, a pacjentów z hiperglikemią – 29,7.

Wśród 42 pacjentów z chorobą niedokrwinną serca 25 miało chorobę trójnaczyńniową, a 10 zwężenie pnia lewej tętnicy wieńcowej. Trzech pacjentów operowanych było w trybie pilnym (2 z grupy bez insuliny i 1 w grupie ze śródoperacyjną insulinoterapią). Zawał mięśnia sercowego (ang. *myocardial infarction* – MI) w ciągu 3 miesięcy poprzedzających zabieg stwierdzono u 14 chorych. Ogólna liczba pacjentów z MI w wywiadzie wyniosła 28. Średnia frakcja wyrzutowa wyniosła 51%. U pacjentów chorych na cukrzycę była niższa (45%) niż u pacjentów bez cukrzycy (56%). Dziesięcioro pacjentów miało uprzednio wykonaną koronaroplastykę z implantacją stentów. U 1 pacjenta przeprowadzono angioplastykę balonową. W tabeli I zaprezentowano dalszą część charakterystyki pacjentów objętych powyższym badaniem.

W okresie przedoperacyjnym u pacjentów oceniono stężenie glukozy we krwi żyłnej pobranej na czczo przy przyjęciu i przed zabiegiem, jeżeli nie mieli zdiagnozowanej cukrzycy (a stężenie glukozy było prawidłowe). U pacjentów chorych na cukrzycę prowadzono kontrolę glikemii na czczo oraz glikemii poposiłkowej. Dotychczasowe leczenie

doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi w dniu przyjęcia (2 dni przed zabiegiem) było zastępowane insulinoterapią.

W czasie zabiegu wykonywano 4–5 pomiarów glikemii: po znieczuleniu pacjenta, na początku krążenia, podczas zaklemowania aorty (1 lub 2 pomiary) oraz pod koniec zabiegu (po podaniu protaminy). Jeżeli glikemia z ostatniego pomiaru przekraczała 135 mg/dl (7,5 mmol/l), insulinę włączano już po przewiezieniu pacjenta na oddział intensywnej terapii (OIT). Pomiar glikemii standardowo prowadzony był na OIT w odstępach 4-godzinnych. Każdy z pacjentów, u którego stwierdzono glikemię powyżej 180 mg/dl, miał włączoną insulinoterapię. Do powyższej analizy włączono jedynie glikemię z doby operacyjnej.

Dla wszystkich pacjentów przyjęto wspólny próg śródoperacyjnej normalizacji stężenia glukozy we krwi 135 mg/ml (7,5 mmol/l). Jeżeli jeden pomiar przekraczał tę wartość, pacjenta nadal zaliczano do grupy normoglikemii. Dla uzyskania pożądanej glikemii stosowano wlew insuliny krótko działającej zgodnie z algorytmem zalecanym przez Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (PTD) [12].

Podsumowanie dotyczące procedur kardiochirurgicznych w kwestii rodzaju i liczby zespołów wieńcowo-aortalnych przedstawiono w tabeli II.

Serce perfundowane było zimną krystaliczną kardioplegią, podawaną *antegrade* w sposób przerywany. Średnia ilość podanego roztworu kardiopleginy wyniosła 1170 ml. Średni czas krążenia pozaustrojowego wyniósł 64,6 min, średni czas zaklemowania aorty – 31,85 min. W ocenie autorów na podstawie koronarografii u wszystkich chorych wykonana została pełna rewaskularyzacja.

Po zabiegu (w odstępie 6–10 godz.) dokonywano pomiaru enzymów uszkodzenia mięśnia sercowego: T_{hs} i CK-MB. Przyjęto, że utrzymywanie dużych stężeń tych markerów (brak tendencji spadkowej) w pierwszej dobie pooperacyjnej (przy braku objawów) jest jednoznaczne z dość znaczącą martwicą miokardium. Przeanalizowano śródoperacyjne postępowanie, uwzględniając ilość i rodzaj stosowanych płynów, preparatów krwi i krwiopochodnych oraz stosowanych leków. Szczególną uwagę zwrócono na konieczność zastosowania presorów oraz kontrapulsacji przy zejściu z krążenia oraz pomiary ciśnienia tętniczego.

Tab. I. Charakterystyka pacjentów

Choroby współistniejące	Liczba pacjentów
przebyty zawał serca (w okresie 90 dni przed operacją)	28 (14)
nadciśnienie tętnicze	40
hiperlipidemia	17
arytmie	11
choroba nowotworowa	4
POChP	9
niewydolność nerek	5
choroby neurologiczne (w tym stan po udarze)	4
choroby tarczycy	8

POChP – przewlekła obturacyjna choroba płuc.

Pacjentów na potrzeby analizy podzielono na następujące grupy:

- grupa 1. – pacjenci zdrowi z normoglikemią śródoperacyjną,
- grupa 2. – pacjenci zdrowi z hiperglikemią śródoperacyjną,
- grupa 3. – pacjenci chorzy na cukrzycę i z normoglikemią śródoperacyjną,
- grupa 4. – pacjenci chorzy na cukrzycę i z hiperglikemią śródoperacyjną,
- grupa 5. – pacjenci ze stanem przedcukrzycowym (IGT).

Statystyczne opracowanie wykonano za pomocą programu Statistica wersja 9.0. Do porównania zmiennych ilościowych o rozkładzie zbliżonym do normalnego posłużono się testem *t*-Studenta. Dla oceny zależności między stężeniami glukozy z poszczególnych śródoperacyjnych punktów kontrolnych a stężeniami kinazy kreatynowej z doby operacyjnej oraz pierwszej doby pooperacyjnej obliczono współczynnik Pearsona. Wartość $p < 0,05$ przyjęto za istotną statystycznie.

Wyniki

Pięćdziesiąt dwa procent ($n = 22$) pacjentów zaliczono do grupy z normoglikemią (glikemia ≤ 135 mg/dl we wszystkich pomiarach lub jeden pomiar odbiegający). Zdrowi pacjenci z normoglikemią (grupa 1.) stanowili 31% ($n = 13$). Pacjenci chorzy na cukrzycę i z normoglikemią (grupa 3.) liczyli 17% ($n = 7$; w tym u 2 osiągnięto normoglikemię, stosując wlew z insuliny). Spośród 3 pacjentów ze stanem przedcukrzycowym u 4,8% ($n = 2$) śródoperacyjnie stwierdzono normoglikemię.

W przypadku 24% ($n = 10$) pacjentów zastosowano insulinoterapię. Byli to pacjenci chorzy na cukrzycę (9 chorych) i pacjentka z IGT. Pomimo podawania insuliny stężenie glukozy 135 mg/dl udało się osiągnąć jedynie u 2 pacjentów.

Kształtowanie glikemii śródoperacyjnej

U 61% ($n = 26$) pacjentów wraz z wydłużaniem czasu trwania zabiegu glikemia narastała. Średnie wartości glikemii z kolejnych śródoperacyjnych punktów kontrolnych narastały we wszystkich grupach z wyjątkiem pacjentów z IGT (uwzględniając glikemię tylko 2 pacjentów z normoglikemią śródoperacyjną). Pacjenci bez cukrzycy ze śródoperacyjną normoglikemią oraz otrzymujący śródoperacyjnie insulinę byli jedynymi grupami, w przypadku których

Tab. II. Liczba i rodzaj przeprowadzonych procedur kardiochirurgicznych

Rodzaj zespolenia	Liczba pacjentów
zespolenie tętnicze (<i>LITA ad LAD</i>)	39
zespolenie żyłne do gałęzi zstępującej przedniej	2
1 zespolenie żyłne	13
2 zespolenia żyłne	24
zespolenia sekwencyjne	13

LITA – tętnica piersiowa wewnętrzna lewa (ang. *left internal thoracic artery*); LAD – tętnica przednia zstępująca (ang. *left anterior descending*).

odnotowano zmniejszenie glikemii przy wejściu na krążenie. Natomiast w pozostałych grupach odnotowano stałe zwiększanie glikemii, którego szczyt przypadł na trzeci pomiar, czyli zaklemowanie aorty. Największe śródoperacyjne stężenia glikemii zaobserwowano w grupie chorych na cukrzycę (138,8–191 mg/dl) oraz bez cukrzycy i z hiperglikemią (124,86–169,57 mg/dl). Porównywalne wartości glikemii zaobserwowano w grupie otrzymującej insulinę (139,4–156,1). Najmniejsze stężenia glikemii w czasie zabiegu zaobserwowano w grupie pacjentów z IGT (u 2 pacjentów z normoglikemią: 91,5–118 mg/dl; tab. III).

U żadnego z pacjentów operowanych w trybie pilnym nie stwierdzono śródoperacyjnie prawidłowej glikemii (średnie wartości glikemii porównywalne z grupą chorych na cukrzycę i hiperglikemią śródoperacyjną).

Zależność między śródoperacyjną glikemią a kształtowaniem zmian izoenzymu MB kinazy kreatynowej

Porównanie pomiarów glikemii i CK-MB z doby operacyjnej ujawniło pozytywną zależność między pomiarami glikemii a stężeniami CK-MB. We wszystkich grupach, w których stwierdzono śródoperacyjną hiperglikemię, zanotowano większe stężenia CK-MB (śr. o 6,5 U/l, nieistotne statystycznie; $p > 0,2$). U pacjentów z normoglikemią stężenia CK-MB wynosiły średnio 31 U/l w dobie operacyjnej. Śródoperacyjne stężenia glukozy korelowały również dodatnio z pomiarami CK-MB z pierwszej doby pooperacyjnej. Pacjenci bez cukrzycy z hiperglikemią mieli większe stężenia kinazy niż pacjenci chorzy na cukrzycę i z hiperglikemią (różnica: 2,37 U/l, nieistotna statystycznie; $p > 0,8$; gorszy przebieg u zdrowych z hiperglikemią niż u cukrzyków z hiperglikemią). Jednocześnie, analizując dane z tabeli III, zauważono, że im mniejsze stężenie glikemii śródoperacyjnej, tym wyższy przyrost CK-MB w pierwszej dobie pooperacyjnej (zbyt małe stężenie glikemii śródoperacyjnej może być czynnikiem gorszego rokowania). Obserwacja ta wymaga dalszych badań.

Zależność między śródoperacyjną insulinoterapią a kształtowaniem zmian izoenzymu MB kinazy kreatynowej

Największe stężenia CK-MB odnotowano w grupie pacjentów otrzymujących insulinę (śr. 46,4 U/l). W porównaniu z pomiarami CK-MB w pierwszej dobie pooperacyjnej w grupie pacjentów otrzymujących insulinę zanotowano zwiększenie średnio o 3,35 U/l (nieistotne statystycznie; $p > 0,6$). Natomiast w grupie nieotrzymującej śródoperacyjnie insuliny zaobserwowano zmniejszenie średnio o 1,06 U/l (nieistotne statystycznie; $p > 0,9$).

Kształtowanie się glikemii we wczesnym okresie pooperacyjnym

Pomiary glukozy z doby operacyjnej z OIT wykazały dalsze zwiększenie glikemii we wszystkich grupach. Najbardziej gwałtowny przyrost glikemii (o 64 mg/dl) nastąpił u pacjentów z IGT. U pacjentów bez cukrzycy ze śródoperacyjną hiperglikemią i cukrzyków ze śródoperacyjną normoglikemią ostatni średni pomiar glukozy z doby był najwyższy (> 200 mg/dl). W grupie pacjentów chorych na cukrzycę i z hiperglikemią śródoperacyjną oraz otrzymujących insulinę zauważono tendencję do zmniejszenia glikemii w końcu doby operacyjnej (odpowiednio śr. o 35,2 mg/dl, nieistotne statystycznie; $p > 0,7$ i 12 mg/dl, nieistotne statystycznie; $p > 0,6$).

Troponiny – grupa z insulinoterapią w porównaniu z grupą bez insulinoterapii

W przypadku pomiarów T_{hs} jej średnia wartość z doby operacyjnej u pacjentów na insulinoterapii wyniosła 0,628 ng/ml i wzrosła w pierwszej dobie po operacji do 1,124 ng/ml ($p > 0,1$; nieistotne statystycznie, u pacjentki z tej grupy, która zmarła, wzrost o 2,5). W grupie bez insuliny odpowiednio: 0,615 ng/ml i 0,485 ng/ml ($p = 0,000$; istotne statystycznie).

Troponiny – grupa z hiperglikemią w porównaniu z grupą z normoglikemią

U pacjentów ze śródoperacyjną hiperglikemią wartości T_{hs} wyniosły 0,861 ng/ml i 0,547 ng/ml (0,98 ng/ml pacjenci

Tab. III. Średnie wartości glikemii śródoperacyjnej w poszczególnych grupach oraz pomiary izoenzymu MB kinazy kreatynowej z doby operacyjnej

Grupa pacjentów	Glikemia [mg/dl]				Wartości CK-MB z doby operacyjnej [U/l]	
	po znieczuleniu pacjenta	początek krążenia	zaklemowana aorta	koniec zabiegu		
na insulinoterapii (n = 10)	151,70	139,40	147,00	149,88	156,10	46,40 (49,75)*
chorzy na cukrzycę i z normoglikemią (n = 5)	109,20	116,75	123,00	123,25	139,40	31,40 (27,60)
chorzy na cukrzycę i z hiperglikemią (n = 5)	138,80	152,40	175,00	182,20	191,00	36,20 (32,20)
bez cukrzycy i z normoglikemią (n = 13)	111,00	101,83	109,50	119,38	131,85	30,38 (34,38)
bez cukrzycy i z hiperglikemią (n = 7)	124,86	126,86	143,00	157,14	169,57	38,57 (32,25)
IGT (n = 2)	91,50	95,00	118,00	116,00	109,50	23,50 (31,00)

* W nawiasach podano wyniki pomiarów z pierwszej doby pooperacyjnej; CK-MB – izoenzym MB kinazy kreatynowej; IGT – nietolerancja glukozy (ang. *impaired glucose tolerance*).

bez cukrzycy i 0,743 ng/ml chorzy na cukrzycę). Osiągnięły one wyższe wartości niż u pacjentów z normoglikemią: 0,463 ng/ml i 0,415 ng/ml (istotne statystycznie dla doby zerowej; $p < 0,01$ i nieistotne dla pierwszej doby; $p > 0,3$).

Przebieg kliniczny a insulinoterapia

W grupie pacjentów ze śródoperacyjną insulinoterapią stwierdzono 3 (30%) przypadki powikłań ze strony układu krążenia – pierwszy zakończony zgonem, epizod migotania przedsionków w okresie pooperacyjnym i nagłego zatrzymania krążenia (NZK) u pacjenta z powikłanym przebiegiem operacyjnym wymagającym retractorotomii oraz zastosowania presorów. W grupie bez insuliny odnotowano powikłania krążeniowe wymagające stabilizacji ciśnienia katecholaminami oraz mechanicznego wspomaganie krążenia (1 przypadek) u 10 (31%; $p > 0,9$; nieistotne statystycznie) pacjentów (w tym migotanie przedsionków u 4 pacjentów).

Wśród chorych otrzymujących insulinę 2 (20%) pacjentów wymagało śródoperacyjnego przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych (KKcz). W grupie bez insuliny KKcz toczono u 8 (25%) pacjentów (nieistotne statystycznie; $p > 0,05$).

Dyskusja

Na podstawie dostępnych publikacji ścisła kontrola glikemii zarówno śródoperacyjna, jak i okołoperacyjna jest od dawna powszechnie przyjętą praktyką na oddziałach kardiologicznych i intensywnej terapii [13]. Zwiększenie glikemii śródoperacyjnej o każde 20 mg/dl (1,1 mmol/l) ponad próg 100 mg/dl (5,6 mmol/l) zwiększa ryzyko pooperacyjnych powikłań o 34% [1].

Czasami trudna jest wcześniejsza metaboliczna kontrola pacjenta chorego na cukrzycę, choćby z uwagi na niski stopień samokontroli pacjentów (62,5% w badaniu Ruprecht [14]). Stosowanie protokołów zaproponowanych przez wielu autorów [15] wymaga nie tylko dłuższego pobytu pacjenta w szpitalu, ale także ścisłej współpracy między diabetologiem, kardiologiem i kardiochirurgiem. Nie zawsze jest to również możliwe (zabiegi w trybie pilnym). Zgodnie z wynikami badań własnych izolowana kontrola śródoperacyjna pozwala nieznacznie zredukować liczbę pooperacyjnych powikłań. Część pacjentów mimo cukrzycy nie wymagała śródoperacyjnej insulinoterapii, a zmiany markerów uszkodzenia miokardium kształtowały się u nich jeszcze korzystniej niż u pacjentów zdrowych, nawet z normoglikemią.

U pacjentów, którzy poddani zostali insulinoterapii śródoperacyjnej (chorzy na cukrzycę i jeden pacjent ze stanem przedcukrzycowym) mieli wyjściowo duże stężenia glukozy. Może być to wyrazem znacznej odpowiedzi na stres operacyjny, tendencji do wyższych wartości glikemii czy wiązać się z gorszym rokowaniem. Dotychczas szczególnie tacy pacjenci byli uważani za kandydatów do zastosowania wczesnej insulinoterapii, co miało ich uchronić przed znacznym zwiększeniem glikemii podczas krążenia pozaustrojowego i pozwolić uzyskać największe korzyści. W dotychczasowym materiale omawiane badanie nie potwierdza takiego postępowania, co wymaga kontynuacji badania na rozszerzonej grupie chorych.

U pacjentów ze świeżo zdiagnozowaną cukrzycą, trwającą krótko lub u osób ze stanem przedcukrzycowym z uwagi na stosunkowo dobre wyrównanie metaboliczne łatwo jest osiągnąć pożądane wartości glikemii i hemoglobiny glikowanej [12]. Wskazuje to też na możliwość prostej kontroli glikemii śródoperacyjnej. W obserwacji własnej pacjenci ze stanem przedcukrzycowym stanowili jedynie 7% ($n = 3$). Tylko jedna pacjentka wymagała śródoperacyjnej insulinoterapii. Jednak mimo zastosowania insuliny nie udało się osiągnąć pożądanego stężenia glikemii. U 2 pozostałych pacjentów zauważono, po początkowym zwiększeniu stężenia glukozy, jego zmniejszenie pod koniec zabiegu oraz gwałtowne zwiększenie na OIT, co może być wyrazem zaburzonej gospodarki węglowodanowej u tych pacjentów. Jednocześnie pomiary CK-MB (zwiększenie w pierwszej dobie) wskazywać mogą na gorszy efekt zabiegu w tej grupie pacjentów.

W przypadku pacjentów chorych na cukrzycę bardzo istotny jest początkowy okres, w którym duże stężenia glikemii doprowadzają do trwałych makroangiopatii, a uzyskanie mniejszych stężeń glikemii i lepsze wyrównanie metaboliczne jest już utrudnione. Pacjenci ze świeżo rozpoznaną cukrzycą stanowili 4,8% ($n = 2$). Pierwszy z nich nie wymagał insuliny, u drugiego osiągnięto stan normoglikemii, podając insulinę. Pacjenci chorzy na cukrzycę, którzy w powyższym badaniu mieli prawidłowe stężenia glukozy w czasie zabiegu, odnieśli jednocześnie największą korzyść pooperacyjną w postaci stosunkowo małych stężeń CK-MB z doby operacyjnej oraz znacznego zmniejszenia (śr. o 3,8 U/l) tego markera w pierwszej dobie. Wiązało się to także z niskim odsetkiem powikłań w tej grupie (1 epizod migotania przedsionków). Może to sugerować dobre wyrównanie metaboliczne.

W badaniu Ruprecht i wsp. [14] aż w 72,2% przypadków leczenie diabetologiczne wymagało modyfikacji. Skrupulatne przedoperacyjne przygotowanie metaboliczne pacjenta pomaga w śródoperacyjnym, a także w pooperacyjnym kontrolowaniu gospodarki węglowodanowej, zmniejszając m.in. potrzebę i ilość podawanej insuliny. Mógł to być jeden z czynników, które wpłynęły niekorzystnie na stopień kontroli glikemii w omawianym badaniu. Tym bardziej, że źle wyrównana cukrzyca w okresie przedoperacyjnym jest jednym z czynników wykrzepiania wszczepionych zespołów wieńcowo-aortalnych, m.in. z racji wspomnianej już zwiększonej lepkości krwi. Prócz tego niesie ze sobą ryzyko infekcji rany, zawału okołoperacyjnego, udaru mózgu czy niewydolności nerek [14]. Kolejnym powodem niskiego odsetka pacjentów (52%), u których osiągnięto normalizację glikemii, było przyjęcie restrykcyjnego stężenia 135 mg/dl, które było punktem docelowym w jednym z badań [16]. Przy wartościach 140–180 mg/dl (wg zaleceń PTD dla pacjentów cukrzycowych [12]) normoglikemię osiągnięto u 93% ($n = 39$) pacjentów. Przyjęcie takich założeń dałoby 3 pacjentów ze śródoperacyjną hiperglikemią. U 1 z nich przebieg zabiegu jak i wczesny okres pooperacyjny był niepowikłany. U 2 pozostałych (w tym pacjentka, która zmarła) konieczne było zastosowanie kontrapulsacji wewnątrzortalnej (ang. *intra-aortic balloon pump* – IABP) oraz znacznych dawek presorów. Ponieważ ustalono jeden wspólny próg dla wszystkich

pacjentów i zrezygnowano z analizy kontroli przedoperacyjnego wyrównania diabetologicznego, postanowiono przyjąć mniejsze wspólne docelowe stężenie glukozy. Jak wynika z doniesień wielu autorów [17, 18], zbyt intensywna śródoperacyjna insulinoterapia może wiązać się z wyższym ryzykiem zgonu czy udaru, zwłaszcza że w aspekcie pojawiających się ostatnio doniesień [19] o wtórnej jatrogennej hipoglikemii (nawet w długoterminowej obserwacji) związanej z wyższą śmiertelnością częściej mówi się o ograniczeniu restrykcyjnej kontroli glikemii okołoperacyjnej. Stąd zachowywano znaczną ostrożność przy stosowaniu insulinoterapii, a tym samym nie osiągnięto pożądanego stężenia u wszystkich pacjentów.

Duże stężenie CK-MB w grupie z insuliną mogło wynikać ze znacznego uszkodzenia mięśnia sercowego (średnia frakcja wyrzutowa w tej grupie to 39%) i rozwiniętej makroangiopatii (9 pacjentów chorych na cukrzycę). W tej grupie pomimo podawania insuliny i mniejszych stężeń glukozy w trakcie zabiegu nie udało się osiągnąć mniejszych stężeń CK-MB. Były one znacznie większe niż w pozostałych grupach. Analiza przebiegu pooperacyjnego pozwoliła jednak stwierdzić dobry efekt kliniczny w postaci niższej częstości powikłań krążeniowych. Natomiast zgodnie z wynikami badania MEND [11] spadek CK-MB w pierwszej dobie wiąże się z lepszym rokowaniem zarówno w krótko-, jak i długoterminowej obserwacji. Porównanie zmian wartości CK-MB w poszczególnych grupach wykazało analogiczny przebieg w 3 grupach. Nieoczekiwanie wartości narastały w pierwszej dobie w porównaniu z dobą operacyjną w grupie pacjentów z insulinoterapią, podobnie jak w grupie pacjentów bez cukrzycy i z normoglikemią (prawidłowa gospodarka węglowodanowa). Tak samo kształtowały się zmiany kinazy kreatynowej w grupie IGT. Samo pooperacyjne narastanie powyższego markera (tak jak i T_{hs}) w okresie pooperacyjnym jest oznaką skutecznej reperfuzji, ale także wynikiem zabiegu kardiologicznego, podczas którego mimo kardioprotekcji okresowo dochodzi do niedokrwienia kardiomiocytów. Jednak we wczesnym okresie (w ciągu 48–72 godz.) powinno dochodzić do jego powrotu do wartości zbliżonych do wyjściowych.

Wartości T_{hs} także były znacząco wyższe w grupie z insulinoterapią śródoperacyjną. Wyższe wartości T_{hs} w dobie operacyjnej miała jedynie grupa pacjentów bez cukrzycy i z hiperglikemią. Jednak jedynie u pacjentów z insuliną nie stwierdzono spadku tego markera w pierwszej dobie pooperacyjnej. Była to jedyna grupa, w której w pierwszej dobie oba markery narosły.

W świetle przedstawionych wyników zauważono zależność między zmniejszeniem stężenia glikemii przy wejściu na krążenie oraz narastaniem CK-MB w pierwszej dobie pooperacyjnej. Wydaje się zasadne, aby powyższa zależność została wyjaśniona w zaplanowanym badaniu prospektywnym.

Biskupski i wsp. [20] zwracają uwagę na okres 2 tygodni przed operacją, w ciągu których zintensyfikowanie kontroli glikemii może znacząco zmniejszyć liczbę powikłań pooperacyjnych. Zgodnie z wynikami badania BARI 2D [21] u pacjentów chorych na cukrzycę typu 2 kierowanych do CABG

największe korzyści przynosi leczenie zmniejszające insulinooporność (metformina lub pochodne tiazolidynodionu). Być może takie postępowanie zapewniłoby śródoperacyjne wyrównanie glikemii i pozwoliłoby uniknąć insulinoterapii w czasie zabiegu.

Ograniczenia badania i jego kontynuacja

Badanie ma znaczne ograniczenia, głównie z racji niewielkiej grupy badanej, która w dodatku jest grupą heterogenną, małej reprezentacji pacjentów ze stanem przedcukrzycowym oraz małej grupy pacjentów, u których zastosowano insulinoterapię. Tym bardziej, że odsetek, w jakim zrealizowano cel badania w postaci osiągnięcia progu 135 mg/dl, również jest niesatysfakcjonujący. Należy jednak zaznaczyć, że są to tylko wstępne wyniki, jakie uzyskano w szerokim i czasochłonnym badaniu. Badanie będzie kontynuowane, a jego wyniki zostaną przedstawione osobno dla każdej z grup. Powyższy materiał jest trudny do interpretacji, gdyż zawiera skumulowane grupy, które są dodatkowo nieliczne. Materiał w kontynuowanym badaniu zostanie powiększony i poszerzony o analizę pomiarów hemoglobiny glikowanej wśród pacjentów z hiperglikemią śródoperacyjną. Ponadto w jednym osobnym zestawieniu autorzy będą chcieli przeanalizować retrospektywnie związek między przedoperacyjnym statusem metabolicznym a kształtowaniem się śródoperacyjnej glikemii dla przebadanych grup.

Wnioski

1. Prawidłowa glikemia śródoperacyjna pozwala zredukować ryzyko niedokrwienia serca i jest jednym z warunków dobrego efektu chirurgicznej rewaskularyzacji mięśnia sercowego, widocznego w postaci stosunkowo szybkiego spadku markerów uszkodzenia miokardium.
2. Wyższe wartości śródoperacyjnej glikemii ściśle korelują z większymi stężeniami CK-MB i T_{hs} w dobie operacyjnej i utrzymywaniem się ich podwyższonych wartości w pierwszej dobie pooperacyjnej.
3. W grupie pacjentów na insulinoterapii nie uzyskano oczekiwanych mniejszych stężeń markerów uszkodzenia miokardium, mimo niewątpliwego zmniejszenia stężenia glikemii śródoperacyjnej. Zależność taką obserwowano natomiast w pozostałych grupach (bez insuliny). Może to świadczyć o braku protekcyjnego działania śródoperacyjnej insulinoterapii w stosunku do miokardium. Zastosowanie śródoperacyjnej insulinoterapii pozwala zmniejszyć konieczność stosowania katecholamin we wczesnym okresie pooperacyjnym i zmniejsza ryzyko powikłań ze strony układu krążenia. Pacjenci wymagający śródoperacyjnej insulinoterapii należą do grupy obciążonej wyższym ryzykiem powikłań i gorszym efektem zabiegu.

Piśmiennictwo

1. Gandhi GY, Nuttall GA, Abel MD, Mullany CJ, Schaff HV, Williams BA, Schrader LM, Rizza RA, McMahon MM. Intraoperative Hyperglycemia and Perioperative Outcomes in Cardiac Surgery Patients. *Mayo Clin Proc* 2005; 80: 862-866.

2. Knapik P, Nadziakiewicz P, Urbanska E, Saucha W, Herdynska M, Zembala M. Cardiopulmonary Bypass Increases Postoperative Glycemia and Insulin Consumption After Coronary Surgery. *Ann Thorac Surg* 2009; 87: 1859-1865.
3. Alves RL, Cerqueira MP, Kraychete NC, Campos GO, Martins Mde J, Módo NS. Perioperative Blood Glucose Level and Postoperative Complications in Pediatric Cardiac Surgery. *Arq Bras Cardiol* 2011; 97: 372-379.
4. Smiley DD, Umpierrez GE. Perioperative Glucose Control in the Diabetic or Nondiabetic Patient. *South Med J* 2006; 99: 580-589.
5. Puskas F, Grocott HP, White WD, Mathew JP, Newman MF, Bar-Yosef S. Intraoperative Hyperglycemia and Cognitive Decline After CABG. *Ann Thorac Surg* 2007; 84: 1467-1473.
6. Kavanagh BP, McCowen KC. Glycemic Control in the ICU. *N Engl J Med* 2010; 363: 2540-2546.
7. Umpierrez GE, Isaacs SD, Bazargan N, You X, Thaler LM, Kitabchi AE. Hyperglycemia: an independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 978-982.
8. Lazar HL. Alterations in Myocardial Metabolism in the Diabetic Myocardium. *Seminars of Thoracic and Cardiac Surgery* vol. Winter 2006 Issue 4.
9. Lazar HL, Chipkin SR, Fitzgerald CA, Bao Y, Cabral H, Apstein CS. Tight Glycemic Control in Diabetic Coronary Artery Bypass Graft Patients Improves Perioperative Outcomes and Decreases Recurrent Ischemic Events. *Circulation* 2004; 109: 1497-1502.
10. Wasilewski J, Głowacki J. Wpływ temperatury na lepkość krwi. Znaczenie hipotermii w zabiegach kardiochirurgicznych i zawale serca. *Kardiochir Torakochir Pol* 2010; 7: 185-187.
11. Domanski MJ, Mahaffey K, Hasselblad V, Brener SJ, Smith PK, Hillis G, Engoren M, Alexander JH, Levy JH, Chaitman BR, Broderick S, Mack MJ, Pieper KS, Farkouh ME. Association of myocardial enzyme elevation and survival following coronary artery bypass graft surgery. *JAMA* 2011; 305: 585-591.
12. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę, 2011. *Diabetologia Praktyczna* 2011, tom 12, supl. A.
13. Trzeciak P, Foremny J, Wróbel M, Herdyńska-Wąs M, Hrapkowicz T, Szymborska-Kajaneck A, Nadziakiewicz P, Knapik P, Kucewicz E, Strojek K, Zembala M. Nowe wytyczne Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego (ADA) mocno stawiają na wartość diagnostyczną i prognostyczną hemoglobiny glikowanej, czyli powody do satysfakcji u kardiochirurgów i operowanych chorych. *Kardiochir Torakochir Pol* 2010; 7: 180-184.
14. Ruprecht Z, Kamińska A, Lau G, Anisimowicz L, Junik R. Leczenie hipoglikemizujące i stopień kontroli metabolicznej chorych z cukrzycą kierowanych do planowych zabiegów kardiochirurgicznych. *Kardiochir Torakochir Pol* 2009; 6: 224-228.
15. Breithaupt T. Postoperative glycaemic control in cardiac surgery patients. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2010; 23: 79-82.
16. Control Group, Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ, Byington RP, Chalmers JP, Duckworth WC, Evans GW, Gerstein HC, Holman RR, Moritz TE, Neal BC, Ninomiya T, Patel AA, Paul SK, Travert F, Woodward M. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009; 52: 2288-2298.
17. Zoungas S, Patel A, Chalmers J, de Galan BE, Li Q, Billot L, Woodward M, Ninomiya T, Neal B, MacMahon S, Grobbee DE, Kengne AP, Marre M, Heller S; ADVANCE Collaborative Group. Severe Hypoglycemia and Risks of Vascular Events and Death. *N Engl J Med* 2010; 363: 1410-1418.
18. NICE-SUGAR Study Investigators, Finfer S, Chittock DR, Su SY, Blair D, Foster D, Dhingra V, Bellomo R, Cook D, Dodek P, Henderson WR, Hébert PC, Heritier S, Heyland DK, McArthur C, McDonald E, Mitchell I, Myburgh JA, Norton R, Potter J, Robinson BG, Ronco JJ. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009; 360: 1283-1297.
19. Fleisher LA, Milas BL. PRO AND CON. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 2009; 23: 901-905.
20. Biskupski A, Kowalik B, Sielicki P, Mokrzycki K, Żych A, Zegan M, Żukowski M, Brykczyński M. Wpływ przedoperacyjnego wyrównania metabolicznego cukrzycy na wystąpienie powikłań po operacjach serca. *Kardiochir Torakochir Pol* 2010; 7: 18-22.
21. Chaitman BR, Hardison RM, Adler D. The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes randomized trial of different treatment strategies in type 2 diabetes mellitus with stable ischemic heart disease: impact of treatment strategy on cardiac mortality and myocardial infarction. *Circulation* 2009; 120: 2529-2540.