

Finlay A. McAlister, Jeremy Man, Lana Bistritz, Hani Amad, Puneeta Tandon

Division of General Internal Medicine, University of Alberta Hospital, Edmonton, Alberta, Kanada

Cukrzyca a zabiegi pomostowania aortalno-wieńcowego

Analiza kontroli glikemii w okresie okołooperacyjnym oraz jej związku z wynikami zabiegu

Diabetes and coronary artery bypass surgery
An examination of perioperative glyceic control and outcomes

Przedrukowano za zgodą z: *Diabetes Care* 2003, 26, 5, 1518–1524

STRESZCZENIE

WSTĘP. Celem pracy była ocena dokładności kontroli glikemii w okresie okołooperacyjnym u chorych na cukrzycę poddanych zabiegowi pomostowania aortalno-wieńcowego (CABG, *coronary artery bypass grafting*) oraz analiza związku między kontrolą glikemii a wewnątrzszpitalną chorobowością i śmiertelnością.

MATERIAŁ I METODY. Było to badanie retrospektywne obejmujące kolejnych chorych na cukrzycę, u których wykonano CABG między kwietniem 2000 roku a marcem 2001 roku. Objęto nim pacjentów, którzy przeżyli co najmniej 24 godziny po zabiegu.

WYNIKI. Spośród 291 analizowanych chorych w chwili przyjęcia do szpitala u 95% występowała cukrzyca typu 2, zaś u 40% — retinopatia, nefropatia lub neuropatia. Podczas pobytu w szpitalu (średnio 7 dni) 78 pacjentów (27%) doznało udaru mózgu niepowo-

dującego zgonu, zawału serca, zakażenia lub zmarło (wszystkie te sytuacje zaliczono do „zdarzeń niepożądanych”). Kontrola glikemii była niedostateczna (średnia glikemia w 1. dniu po zabiegu wynosiła 11,4 mmol/l [11,2–11,6 mmol/l]) i istotnie wiązała się z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych po CABG ($p = 0,03$). U osób, u których stężenie glukozy we krwi w 1. dniu po zabiegu było najwyższe, stwierdzono największe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych (iloraz szans = 2,5 [1,1–5,3]). Nawet po skorygowaniu wyników pod względem innych objawów klinicznych i czynników wynikających z zabiegu glikemia w 1. dniu po operacji nadal istotnie wiązała się z ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych. Wzrost glikemii o każdy 1 mmol/l powyżej 6,1 mmol/l zwiększał ryzyko o 17%.

WNIOSKI. Okołooperacyjna kontrola glikemii w badanej grupie chorych na cukrzycę, u których wykonano CABG w szpitalu o 3. stopniu referencji, była niedostateczna. Zdaniem autorów wyeliminowanie tego czynnika jest konieczne, ponieważ hiperglikemia w 1. dniu po zabiegu w niniejszym badaniu wiązała się z występowaniem zdarzeń niepożądanych.

Słowa kluczowe: pomostowanie aortalno-wieńcowe, kontrola glikemii, cukrzyca

ABSTRACT

INTRODUCTION. To determine the adequacy of perioperative glyceic control in diabetic patients undergoing coronary artery bypass grafting (CABG) and

Adres do korespondencji: Dr. F. McAlister
 2E3.24 WMC, University of Alberta Hospital
 8440 112 Street, Edmonton
 Alberta, Canada T6G 2R7
 e-mail: finlay.mcalister@ualberta.ca

Copyright © 2003 by American Diabetes Association, Inc
 American Diabetes Association nie odpowiada za poprawność tłumaczenia z języka angielskiego

Diabetologia Praktyczna 2003, tom 4, nr 3, 219–227
 Copyright © 2003 Via Medica
 Tłumaczenie: lek. Magdalena Bauer
 Wydanie polskie: Via Medica

to explore the association between glycemic control and in-hospital morbidity/mortality.

MATERIAL AND METHODS. Retrospective cohort study of consecutive patients with diabetes undergoing CABG between April 2000 and March 2001 who survived at least 24 h postoperatively.

RESULTS. Of the 291 patients in this study, 95% had type 2 diabetes and 40% had retinopathy, nephropathy, or neuropathy at baseline. During hospitalization (median 7 days), 78 (27%) of these patients suffered a nonfatal stroke or myocardial infarction, septic complication, or died ("adverse outcomes"). Glycemic control was suboptimal (average glucose on first postoperative day was 11.4 [11.2–11.6] mmol/l) and was significantly associated with adverse outcomes post-CABG ($P = 0.03$). Patients whose average glucose level was in the highest quartile on postoperative day 1 had higher risk of adverse outcomes after the first postoperative day than those with glucose in the lowest quartile (odds ratio 2.5 [1.1–5.3]). Even after adjustment for other clinical and operative factors, average blood glucose level on the first postoperative day remained significantly associated with subsequent adverse outcomes: for each 1-mmol/l increase above 6.1 mmol/l, risk increased by 17%.

CONCLUSIONS. Perioperative glycemic control in our cohort of diabetic patients undergoing CABG in a tertiary care facility was suboptimal. We believe closure of this care gap is imperative, because hyperglycemia in the first postoperative day was associated with subsequent adverse outcomes in our study patients.

Key words: coronary artery bypass surgery, glycaemic control, diabetes mellitus

Wstęp

Ryzyko wystąpienia choroby wieńcowej u chorych na cukrzycę jest zwiększone, dlatego często konieczne jest wykonanie zabiegu pomostowania aortalno-wieńcowego (CABG, *coronary artery bypass grafting*). W Kanadzie 16% pacjentów podlegających CABG choruje na cukrzycę [1]. Śmiertelność wewnątrzszpitalna wśród kanadyjskich chorych na cukrzycę, u których wykonywano CABG, wynosi około 4%, a częstość incydentów sercowych nieprowadzących do zgonu lub zakażenia rany pooperacyjnej jest istotnie większa (wynosi prawie 21%; dane na podstawie wypisów ze szpitala 14 689 chorych na cukrzycę pochodzących z Kanady, u których wykonano CABG między 1993 a 1998 rokiem [Ghali W., Quan H., doniesienie własne]) [1]. Odsetek tych powikłań może

być zaniżony, ponieważ informacje pochodzą z różnego rodzaju dokumentacji wydawanej podczas wypisu ze szpitala, a kody ICD-9 (*International Classification of Diseases, 9th Revision*) pozwalają na ocenę powikłań pooperacyjnych z czułością wynoszącą jedynie 70% w porównaniu z danymi klinicznymi zebranymi prospektywnie [2].

Cukrzyca i hiperglikemia wywołana stresem u osób niechorujących na cukrzycę są niezależnymi predyktorami chorobowości i/lub śmiertelności u chorych przyjmowanych do szpitala z powodu zawału serca lub niestabilnej choroby wieńcowej, jak również u pacjentów podlegających różnym innym zabiegom operacyjnym [3–15]. U chorych na cukrzycę po CABG odległa śmiertelność jest wyższa. Wiele badań wykazało także zwiększenie chorobowości i śmiertelności w krótkim czasie po zabiegu [6–15]. Nadal jednak nie wiadomo, czy zwiększenie ryzyka można przypisać niewystarczającej, okołoperacyjnej kontroli glikemii, czy też miażdżycy i opóźnionemu gojeniu się ran, które zwykle występują u chorych na cukrzycę.

Wyniki ostatnio opublikowanego badania obejmujące 1548 pacjentów przyjętych na oddziały intensywnej terapii w Belgii (87% z nich nie chorowało na cukrzycę, 73% było po zabiegu CABG) wykazały, że u osób losowo przypisanych do grupy intensywnej kontroli glikemii (wlewy insuliny utrzymujące glikemię w przedziale 4,4–6,1 mmol/l podczas pobytu na oddziale intensywnej terapii) obserwowano o 46% mniej powikłań związanych z zakażeniem i o 34% mniejszą śmiertelność niż u chorych leczonych tradycyjnie (średnia glikemia na czczo = 8,5 mmol/l podczas pobytu na oddziale intensywnej terapii) [16]. Dane te, analizowane w połączeniu z wynikami innego badania, wykazującymi 29-procentowe zmniejszenie ryzyka zgonu w ciągu roku po zawale serca u osób losowo wybranych do grupy intensywnej kontroli glikemii [17], sugerują, że należy zwrócić baczną uwagę na kontrolę glikemii w czasie wykonywania CABG u chorych na cukrzycę.

Autorzy nie mogli jednak odnaleźć żadnego badania dotyczącego oceny ścisłej kontroli glikemii w czasie CABG, dlatego przeprowadzili analizę sposobu leczenia chorych na cukrzycę podlegających CABG w dużym szpitalu o 3. stopniu referencji. Oceniono także, czy okołoperacyjne stężenie glukozy we krwi wiąże się z wynikami zabiegu.

Materiał i metody

Przeprowadzono retrospektywną analizę danych z dokumentacji medycznej szpitala *University of Alberta* w Edmonton w Kanadzie (jest to szpital z 624 łózkami o 3. stopniu referencji, w którym wy-

konuje się wszystkie zabiegi CABG u pacjentów ze środkowej i północnej Alberty, regionu zamieszkałego przez 1,6 mln osób). Przeanalizowano dokumentację wszystkich chorych z potwierdzonym rozpoznaniem cukrzycy, u których wykonano CABG między 1 kwietnia 2000 roku a 31 marca 2001 roku ($n = 306$, 34% wszystkich osób, u których wykonano CABG w tym czasie). Po wykluczeniu 4 pacjentów, którzy zmarli podczas zabiegu lub w ciągu 24 godzin po zabiegu, do dalszej analizy wybrano dokumentację 291 chorych (96%). Dane zgromadzone w formie arkuszy, stosując standaryzowane definicje. Błędy związane z umieszczaniem danych w arkuszach zminimalizowano dzięki wykorzystaniu szczegółowych definicji oraz ponownemu przeanalizowaniu i wprowadzeniu danych z losowo wybranej próbki dokumentacji przez drugiego badacza.

Autorzy założyli, że analiza jakości kontroli glikemii będzie polegała na ocenie: 1) średniego stężenia glukozy w krwi włośniczkowej w każdym dniu po zabiegu (1–5 dnia); 2) odsetka chorych, u których średnie stężenie glukozy przekraczało 6,1 mmol/l (taka sama wartość była wartością progową w badaniu belgijskim [16]); 3) czasu, w którym u pacjentów stężenie glukozy było wyższe niż 11,0 mmol/l; glikemia powyżej tej wartości zwiększa ryzyko śmierci chorych na cukrzycę po wystąpieniu ostrego zespołu wieńcowego [5, 6].

Zgon, zawał serca, udar mózgu i zakażenie (np. w obrębie rany pooperacyjnej) występujące przed wypisaniem ze szpitala określono jako zdarzenia niepożądane. Ich obecność stwierdzano na podstawie danych z historii choroby. Zawał serca zdefiniowano jako obecność jednego z wymienionych objawów: nowy załamek/załamki Q lub zanik załamka/załamków R w badaniu elektrokardiograficznym po zabiegu, jakiegokolwiek nowe i utrzymujące się zaburzenia ruchomości ściany mięśnia sercowego obserwowane w echokardiografii po operacji (badanie wykonane u niewielkiej liczby pacjentów), stężenie CK-MB większe lub równe 100 j.m./l w ciągu 48 godzin po zabiegu lub stężenie troponiny I przekraczające lub równe 3,9 $\mu\text{g/l}$ podczas 24 godzin po zabiegu [18]. Udar mózgu określono jako nowe, ogniskowe lub uogólnione, zaburzenie funkcji mózgu trwające dłużej niż 24 godziny, występujące bez widocznej przyczyny innej niż zaburzenie ukrwienia i potwierdzone w tomografii komputerowej lub w badaniu rezonansem magnetycznym. U tych chorych nie przeprowadzono rutynowo diagnostyki w kierunku niemego zawału serca i udaru mózgu, natomiast przeszkolone pielęgniarki prowadziły codzienną kontrolę czystości rany pooperacyjnej, a każde zakażenie, w okolicy

mostka lub miejsca pobrania przeszczepu żylnego (stosowano definicje określone przez *Centers for Disease Control and Prevention*) [19]. Dokładność określenia kryteriów oceny w losowo wybranej grupie pacjentów potwierdzał starszy badacz, który nie brał udziału we wstępnej analizie danych i nie znał wartości glikemii pooperacyjnej ($n = 30$, 93% zgodności, $\kappa = 0,83$).

Oprócz podania ogólnych statystyk dotyczących wszystkich pacjentów, autorzy porównali także częstotliwość (dla danych kategoryalnych) i średnie (dla danych ciągłych) różnych parametrów u osób różniących się pod względem wystąpienia zdarzeń niepożądanych (zgonu, zawału serca, udaru mózgu, zakażenia). W obu grupach przeanalizowano także leczenie hipoglikemizujące oraz stopień kontroli glikemii w okresie okołoperacyjnym. Różnice między tymi grupami oceniano za pomocą testu χ^2 dla danych kategoryalnych i testu t -Studenta dla danych ciągłych. Z powodu konieczności wykonania wielu porównań autorzy zastosowali poprawkę Bonferroniego i założyli *a priori* poziom istotności statystycznej $p < 0,005$ (tab. 1). By ocenić związki między różnymi czynnikami określanymi na początku badania a kontrolą glikemii, zastosowano modele wielokrotnej regresji liniowej; poziom istotności statystycznej ustalono jako $p = 0,05$. Wyniki oceniano dla 4 poziomów kontroli glikemii, aby ocenić związki między czynnikami klinicznymi i operacyjnymi zastosowano wielokrotną regresję logarytmiczną (poziom istotności statystycznej $p < 0,05$). Wszystkie analizy wykonano, stosując program SPSS (wersja 11; SPSS, Chicago, IL).

Wyniki

Parametry kliniczne oraz leki stosowane na początku badania u wszystkich 291 pacjentów wymieniono w tabeli 1. Wszyscy badani chorowali na cukrzycę typu 2; mediana czasu jej trwania wynosiła 10 lat. U 40% osób stwierdzono występowanie powikłań mikronaczyniowych. Mediana pobytu w szpitalu wynosiła 7 dni (6–13 dni w zależności od stopnia kontroli glikemii); mediana czasu do wystąpienia powikłania wynosiła 6 dni (4–11 dni w zależności od stopnia kontroli glikemii). Po wykluczeniu 4 chorych, którzy zmarli w czasie lub w ciągu 24 godzin po zabiegu, wystąpienie zdarzeń niepożądanych podczas pierwszego pobytu w szpitalu obserwowano u 78 (27%) z 291 pacjentów. Do zdarzeń niepożądanych należały: zgon (8 osób, 3%), udar mózgu nieprowadzący do zgonu (7 chorych, 2%), zakażenie (63 pacjentów, 22%; u 57% z nich wystąpiło zakażenie rany pooperacyjnej). Na podstawie tabeli 1 można stwierdzić, że zdarzenia niepożądane po zabiegu występowały częściej u chorych, których operowa-

Tabela 1. Czynniki kliniczne oraz związane z zabiegiem u chorych na cukrzycę podlegających CABG, którzy przeżyli pierwsze 24 godziny po zabiegu

	Cała grupa	Chorzy, u których nie wystąpiły zdarzenia niepożądane	Chorzy, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane
n	291	213	78
Mężczyźni	213 (73%)	160 (75%)	53 (68%)
Wiek (lata)	65,6 (9,6)	66,6 (9,5)	63,2 (9,9)
BMI [kg/m ²]*	29,9 (5,4)	29,1 (5,0)	31,6 (6,1)
Cukrzyca typu 2	275 (95%)	201 (94%)	74 (95%)
Czas trwania cukrzycy (lata)	12,7 (11,3)	12,9 (11,1)	14,7 (12,2)
Przedoperacyjne leczenie cukrzycy			
Jedynie dieta	57 (20%)	40 (19%)	17 (22%)
Doustne leki hipoglikemizujące	146 (50%)	109 (51%)	37 (47%)
Jedynie insulina	65 (22%)	50 (23%)	15 (19%)
Insulina i leki doustne	22 (8%)	13 (6%)	9 (12%)
Wcześniejsza zła kontrola glikemii			
Epizody kwasicy cukrzycowej	2 (1%)	2 (1%)	0 (0%)
Nawracająca hipoglikemia	23 (8%)	18 (8%)	5 (6%)
Powikłania mikronaczyniowe (retinopatia, nefropatia lub neuropatia)	115 (40%)	77 (38%)	38 (49%)
Powikłania makronaczyniowe			
Wcześniejszy zawał serca	113 (39%)	79 (37%)	34 (44%)
Wcześniejsza niewydolność serca	60 (21%)	37 (17%)	23 (29%)
Wcześniejszy udar mózgu	41 (14%)	26 (12%)	15 (19%)
Choroba naczyń obwodowych	41 (14%)	27 (13%)	14 (18%)
Leki przyjmowane przed zabiegiem			
Leki przeciwplatekcyjne	231 (79%)	171 (80%)	60 (77%)
Warfaryna	10 (3%)	7 (3%)	3 (4%)
Inhibitory ACE	162 (56%)	112 (53%)	50 (64%)
Blokery receptorów angiotensyny	21 (7%)	14 (7%)	7 (9%)
Leki β-adrenolityczne	199 (68%)	150 (70%)	49 (63%)
Blokery kanałów wapniowych	87 (30%)	65 (30%)	22 (28%)
Statyny	127 (44%)	96 (45%)	31 (40%)
Inne leki obniżające stężenie lipidów	19 (7%)	15 (7%)	4 (5%)
Wyjściowe stężenie kreatyniny	108,4 (79,7)	106,7 (78,9)	112,9 (82,7)
Stężenie glukozy na czczo przed zabiegiem	8,1 (3,0)	8,2 (3,4)	7,8 (2,7)
Rodzaj zabiegu			
Jedynie CABG	261 (90%)	192 (90%)	69 (88%)
CABG plus (z wymianą zastawki)	30 (10%)	21 (10%)	9 (12%)
Zabieg ze wskazań nagłych*	130 (45%)	82 (38%)	48 (62%)
Pierwszy zabieg CABG	282 (97%)	208 (98%)	74 (95%)
Czas trwania zabiegu (od nacięcia skóry do jej zaszycia) [min]*	232,5 (49,6)	228,3 (48,7)	244,0 (50,9)
Czas trwania krążenia pozaustrojowego [min]	111,5 (37,4)	109,7 (35,1)	116,3 (40,2)

Dane podano jako n (%) lub średnie (SD); zdarzenia niepożądane określono jako: zgon (n = 8), zawał serca (n = 0), udar mózgu (n = 7) lub zakażenie (n = 63); *p < 0,005; ACE (angiotensin-converting enzyme) — enzym konwertujący angiotensynę; CABG (coronary artery bypass grafting) — pomostowanie aortalno-wieńcowe

no ze wskazań nagłych ($p < 0,001$). U osób tych był też wyższy wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*) ($p = 0,003$) i dłuższy czas wykonywania zabiegu ($p = 0,003$).

Większość pacjentów (92%) leczono dożylnymi wlewami insuliny podawanymi według standaryzowanego schematu, w którym tempo infuzji i dawkę insuliny określano na podstawie serii pomiarów glikemii (tab. 2). Schemat ten opracowali

kilka lat wcześniej lekarze Oddziału Endokrynologii i Kliniki Anestezjologii Kardiologicznej i Intensywnej Terapii Uniwersytetu Alberta. Stosuje się go rutynowo na oddziałach intensywnej opieki kardiologicznej i oddziałach kardiologicznych od końca lat 90. Dodatkowo podczas przyjęcia do szpitala prawie 4/5 chorych konsultował endokrynolog (podczas całego pobytu w szpitalu 9% wymagało leczenia

Tabela 2. Przedoperacyjne leczenie glikemii

	Cała grupa	Chorzy, u których nie wystąpiły zdarzenia niepożądane	Chorzy, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane
n	291	213	78
Konsultacja endokrynologa?			
Potrzebna przed zabiegiem	25 (9%)	15 (7%)	10 (13%)
Potrzebna po zabiegu	205 (70%)	149 (70%)	56 (72%)
Dożylny wlew insuliny rozpoczęty po zabiegu	225 (77%)	171 (80%)	54 (69%)
Pierwszy dzień po zabiegu			
Dożylny wlew insuliny	267 (92%)	195 (92%)	72 (92%)
Podskórne podawanie insuliny, zmienne dawki	11 (4%)	8 (4%)	3 (4%)
Podskórne podawanie insuliny, stałe dawki	19 (7%)	12 (8%)	7 (9%)
Jedynie leki doustne	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Jedynie dieta	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Drugi dzień po zabiegu			
Dożylny wlew insuliny	191 (65%)	133 (62%)	58 (74%)
Podskórne podawanie insuliny, zmienne dawki	25 (9%)	19 (9%)	6 (8%)
Podskórne podawanie insuliny, stałe dawki	20 (7%)	17 (8%)	3 (4%)
Jedynie leki doustne	26 (9%)	21 (10%)	5 (6%)
Jedynie dieta	29 (10%)	23 (11%)	6 (8%)
Trzeci dzień po zabiegu			
Dożylny wlew insuliny	99 (34%)	65 (31%)	34 (44%)
Podskórne podawanie insuliny, zmienne dawki	54 (19%)	41 (19%)	13 (17%)
Podskórne podawanie insuliny, stałe dawki	24 (8%)	16 (8%)	8 (10%)
Jedynie leki doustne	73 (26%)	60 (28%)	13 (17%)
Jedynie dieta	41 (14%)	31 (15%)	10 (13%)
Czwarty dzień po zabiegu			
Dożylny wlew insuliny	55 (19%)	31 (15%)	24 (31%)
Podskórne podawanie insuliny, zmienne dawki	59 (20%)	43 (20%)	16 (21%)
Podskórne podawanie insuliny, stałe dawki	47 (16%)	36 (17%)	11 (14%)
Jedynie leki doustne	88 (30%)	71 (33%)	17 (22%)
Jedynie dieta	42 (14%)	32 (15%)	10 (13%)
Piąty dzień po zabiegu			
Dożylny wlew insuliny	35 (12%)	17 (8%)	18 (23%)
Podskórne podawanie insuliny, zmienne dawki	47 (16%)	33 (15%)	14 (18%)
Podskórne podawanie insuliny, stałe dawki	60 (21%)	47 (22%)	13 (17%)
Jedynie leki doustne	100 (34%)	79 (37%)	21 (27%)
Jedynie dieta	49 (17%)	37 (17%)	12 (15%)

Dane podano jako n (%)

endokrynologicznego). Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzenia niepożądanego było niższe ($p = 0,01$) u pacjentów leczonych po zabiegu insuliną, a ponadto nie obserwowano żadnych istotnych różnic w terapii między chorymi, u których wystąpiły i u których nie wystąpiły zdarzenia niepożądane (tab. 2). Nie obserwowano związku między pooperacyjnym stosowa-

waniem insuliny a wynikami leczenia po skorygowaniu danych pod względem rzadszego stosowania insuliny u pacjentów operowanych ze wskazań nagłych.

U badanych chorych kontrola glikemii oceniana za pomocą każdego z określonych wcześniej kryteriów była niedostateczna. Dotyczyło to szczególnie pierwszych 24 godzin po zabiegu (tab. 3). Cho-

Tabela 3. Okołooperacyjna kontrola glikemii

	Cała grupa	Chorzy, u których nie wystąpiły zdarzenia niepożądane	Chorzy, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane
n	291	213	78
Pierwszy dzień po zabiegu*			
Mediana pomiarów glikemii	10	9	10
Średnia glikemii	11,4 (11,2–11,6)	11,2 (11,0–11,5)	11,8 (11,3–12,4)
Odsetek czasu, podczas którego glikemia > 11,0 mmol/l	51 (48–54)	51 (47–54)	54 (49–60)
Odsetek czasu, podczas którego glikemia > 6,1 mmol/l	286 (99%)	210 (99%)	76 (100%)
Drugi dzień po zabiegu*			
Mediana pomiarów glikemii	6	5	7
Średnia glikemii	10,8 (10,5–11,1)	10,7 (10,4–11,1)	11,0 (10,6–11,4)
Odsetek czasu, podczas którego glikemia > 11,0 mmol/l	42 (38–45)	41 (36–45)	47 (41–54)
Odsetek czasu, podczas którego glikemia > 6,1 mmol/l	285 (99%)	211 (100%)	75 (100%)
Trzeci dzień po zabiegu*			
Mediana pomiarów glikemii	4	4	5
Średnia glikemii	10,7 (10,4–11,0)	10,8 (10,4–11,2)	10,5 (10,0–11,1)
Odsetek czasu, podczas którego glikemia > 11,0 mmol/l	42 (39–46)	43 (39–48)	41 (33–48)
Odsetek czasu, podczas którego glikemia > 6,1 mmol/l	278 (98%)	205 (98%)	74 (100%)
Czwarty dzień po zabiegu*			
Mediana pomiarów glikemii	4	4	4
Średnia glikemii	9,9 (9,6–10,3)	10,0 (9,6–10,4)	9,7 (9,2–10,3)
Odsetek czasu, podczas którego glikemia > 11,0 mmol/l	34 (30–38)	35 (31–40)	31 (24–38)
Odsetek czasu, podczas którego glikemia > 6,1 mmol/l	265 (95%)	190 (93%)	74 (100%)
Piąty dzień po zabiegu*			
Mediana pomiarów glikemii	4	4	4
Średnia glikemii	9,4 (9,1–9,7)	9,5 (9,1–9,9)	9,2 (8,8–9,6)
Odsetek czasu, podczas którego glikemia > 11,0 mmol/l	27 (23–31)	29 (24–34)	23 (18–29)
Odsetek czasu, podczas którego glikemia > 6,1 mmol/l	242 (95%)	172 (93%)	70 (100%)
Odsetek całego czasu obserwacji, podczas którego glikemia > 11,0 mmol/l	42 (40–44)	42 (39–45)	43 (39–46)

Dane podano jako n, średnie (przedział ufności 95%) lub n (%); * Nie wykonano pomiaru glikemii u 3 chorych w 1. dniu po zabiegu, u 5 chorych w 2. dniu po zabiegu, u 7 chorych w 3. dniu po zabiegu, u 12 chorych w 4. dniu po zabiegu i u 37 chorych w 5. dniu po zabiegu

cięż stopniowo ulegała ona poprawie podczas pobytu w szpitalu, stężenie glukozy we krwi badanych pacjentów przez 42% czasu pobytu w szpitalu (95% CI 40–44) przekraczało 11,0 mmol/l. Analiza metodą wielokrotnej regresji liniowej (uwzględniająca wszystkie czynniki wymienione w tab. 1) wykazała, że tylko konieczność przeprowadzenia zabiegu ze wskazań nagłych wiązała się z kontrolą glikemii. Pooperacyjna kontrola glikemii u osób, które poddano CABG ze wskazań nagłych, była gorsza niż u chorych, u których CABG wykonywano planowo ($p = 0,03$). Inne czynniki, takie jak: wiek, płeć, typ cukrzycy, kontrola glikemii w przeszłości, obecność powikłań mikronaczyniowych, czas trwania cukrzycy i konieczność leczenia przez endokrynologa, nie wiązały się z kontrolą glikemii.

Średnie stężenie glukozy we krwi włośniczkowej w 1. dniu po zabiegu było istotnie związane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych ($p = 0,03$, tab. 3). Ich liczba podczas pobytu w szpitalu w 4 poziomach kontroli glikemii, wydzielonych według średniego stężenia glukozy we krwi w 1. dniu po zabiegu, wynosiła 18%, 21%, 30% i 36%. W porównaniu z pacjentami, u których wartość glikemii była najniższa (4,8–10,1 mmol/l w 1. dniu po zabiegu), u chorych z jej najwyższą kontrolą ($\geq 12,5$ mmol/l) obserwowano większą liczbę udarów mózgu nieprowadzących do zgonu, powikłań zapalnych lub zgonów po upływie 24 godzin. Nieskorygowany iloraz szans wynosił 2,5 (95% CI 1,1–5,3), skorygowany iloraz szans (względem różnic w wyjściowych danych klinicznych i czynnikach związanych z zabiegiem) pozostał istotny na poziomie 2,7 (1,2–6,1). U pacjentów z kontrolą glikemii na 2. (10,2–11,2 mmol/l) i 3. poziomie (11,3–12,4 mmol/l) obserwowano także tendencję do wyższych wyników: iloraz szans wynosił odpowiednio 1,2 (0,5–2,7) i 1,9 (0,9–4,2). W wielokrotnej analizie regresji badającej związek między czynnikami wymienionymi w tabeli 1, kontrolą glikemii i wynikami badania wykazano, że z występowaniem zdarzeń niepożądanych po 1. dniu po zabiegu niezależnie wiązały się następujące czynniki: konieczność wykonania operacji ze wskazań nagłych (iloraz szans 3,25, $p < 0,001$), średnie stężenie glukozy w 1. dniu po zabiegu (1,17 na każdy 1 mmol/l wzrostu glikemii, $p = 0,03$), czas trwania zabiegu (1,01 na każdą dodatkową minutę powyżej mediany wynoszącej 225 min, $p < 0,001$) i wiek pacjenta (0,97 na rok, $p = 0,02$). Wyniki były identyczne w mniejszej wstępnej analizie, w której oceniano samo ryzyko powikłań w postaci zakażenia (dane dostępne u autora odpowiedzialnego za korespondencję). W badanej grupie pacjentów kontrola glikemii w 2.–5. dniu po

zabiegu nie wiązała się z występowaniem zdarzeń niepożądanych.

Wnioski

Chorych na cukrzycę, u których wykonuje się CABG, cechuje zwiększone ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych w postaci powikłań naczyniowych lub zakażenia. Dane zgromadzone przez autorów potwierdzają pogląd, że liczba powikłań oceniana na podstawie dokumentacji administracyjnej [2] jest zaniżona w wypadku CABG. Autorzy stwierdzili, że 1,4% chorych na cukrzycę, u których wykonywano zabieg w dużym ośrodku o 3. stopniu referencji, umierało w trakcie operacji lub w ciągu 24 godzin po zabiegu, a u kolejnych 27% wystąpiły udar mózgu niezakończony zgonem lub zawał serca oraz powikłania związane z zakażeniem (najczęściej zakażenie rany pooperacyjnej) bądź umierali oni podczas hospitalizacji.

Kontrola glikemii u badanych pacjentów była niedostateczna w porównaniu ze standardami przedstawionymi w niedawno przeprowadzonych badaniach [16, 17]. Średnie stężenie glukozy we krwi w 1. dniu po zabiegu wynosiło 11,4 mmol/l, a u 98% chorych średnia glikemia przekraczała 6,1 mmol/l (wartość ta była powodem intensyfikacji insulinoterapii w jednym z wcześniejszych badań). Zmiana tej sytuacji może być szczególnie istotna, ponieważ stopień hiperglikemii w 1. dniu po operacji wiązał się z występowaniem zdarzeń niepożądanych. Po skorygowaniu względem innych potencjalnych czynników ryzyko pojawienia się tych zdarzeń zwiększało się o 17% na każdy 1 mmol/l powyżej średniej glikemii, wynoszącej 6,1 mmol/l. Obserwowany związek między kontrolą glikemii a wynikami leczenia chorych na cukrzycę podlegających CABG odpowiada wynikom badań klinicznych (w których zmniejszenie glikemii o 2,8 mmol/l powodowało 34-procentową redukcję śmiertelności wewnątrzszpitalnej u pacjentów oddziałów intensywnej opieki medycznej) [16]. Interesujący jest fakt, że niedostateczną kontrolę glikemii u osób objętych niniejszym badaniem stwierdzano mimo częstego udziału w terapii lekarza endokrynologa i stosowania standardowego protokołu wlewów insuliny, wykorzystawanego od końca lat 90.

Badanie autorów potwierdza wyniki wcześniejszych obserwacji, sugerujące istnienie zależności między kontrolą glikemii a powikłaniami naczyniowymi i infekcyjnymi u chorych na cukrzycę podlegających CABG [6–15, 20–25]. Dodatkowo wyniki te wskazują, że wystąpienie powikłań wiąże się ze stężeniem glukozy we krwi w 1. dniu po zabiegu, nawet po skorygowaniu wobec innych czynników, ta-

kich jak obecność/brak powikłań mikronaczyniowych i innych czynników prognostycznych dla CABG. U chorych na cukrzycę funkcja płytek krwi, krzepnięcie i fibrynoliza są upośledzone. Zaburzenia te nasilają się, gdy zwiększa się glikemia [26–29]. Dodatkowo, hiperglikemia może prowadzić do odwodnienia, zaburzeń elektrolitowych i arytmii, wpływa także negatywnie na rozkurcz naczyń zależny od śródbłonna [30] oraz powoduje wiele nieprawidłowości obserwowanych *in vitro*, które predysponują do wystąpienia zakażeń wewnątrzszpitalnych, takich jak: osłabienie chemotaksji, zmniejszone przyleganie granulocytów, upośledzenie fagocytozy i zmniejszony potencjał bakteriobójczy [31]. Nieprawidłowości te pojawiają się, gdy stężenie glukozy we krwi przekracza 11 mmol/l. W badaniach *in vitro* obserwuje się zmniejszenie ich nasilenia po poprawie kontroli glikemii [31]. Autorzy uważają, że wyniki ich obserwacji potwierdzają wnioski z wielu przypadków klinicznych [32] oraz belgijskiego badania przeprowadzonego na oddziałach intensywnej terapii [16], w których wykazano, że okołooperacyjna kontrola glikemii zmniejsza liczbę powikłań septycznych. Jednak badania obserwacyjnego nie można uważać za ostateczne, należy także brać pod uwagę inne wyjaśnienia wyników niniejszej próby. Należą do nich następujące hipotezy: 1) stężenie glukozy we krwi może nie być czynnikiem sprawczym, a jedynie wskaźnikiem innego, niebadanego czynnika prognostycznego; 2) pozytywny wpływ na wyniki terapii mają raczej leki stosowane w celu kontroli glikemii (np. insulina), nie zaś niskie stężenie glukozy. Mimo że wtórna analiza badania belgijskiego sugeruje, że korzyści z niskiej glikemii nie zależą od stężenia insuliny (w rzeczywistości w tej próbie wysokie dawki insuliny wiązały się z gorszymi wynikami) [29], rozwiązanie tego sporu będzie możliwe po uzyskaniu wyników trwającego obecnie badania *Bypass Angioplasty Revascularization Investigation-2D* (BARI-2D) [33].

Badanie autorów, podobnie jak inne badania obserwacyjne, ma także ograniczenia. Po pierwsze, wątpliwości może budzić retrospektywna analiza danych. Jednak autorzy zastosowali wszelkie dostępne sposoby, by zminimalizować jakiegokolwiek potencjalne źródło błędów: do próby włączano kolejnych pacjentów i dokładnie zdefiniowano obiektywnie wybrane kryteria oceny. [Osoba nieznająca wcześniejszych danych ani danych dotyczących kontroli glikemii ponownie sprawdziła próbki danych]. Po drugie, autorzy opierali się na streszczeniach szpitalnej dokumentacji wypisowej, by zidentyfikować chorych na cukrzycę. Poprzednie badania potwierdziły dokładność tych danych i odnotowywane w nich przypadki cukrzycy

(z czułością = 91% i specyficznością = 92%) [34]. Po trzecie, z powodu niepełnych danych angiograficznych w dokumentacji medycznej autorzy nie byli w stanie zbadać związku między nasileniem choroby wieńcowej a kontrolą glikemii i efektami zabiegu. Jednak uważają oni, że czas krążenia pozaustrojowego jest względnie bliskim wskaźnikiem nasilenia uszkodzenia naczyń wieńcowych (jedynie 2 z 291 zabiegów wykonano, zachowując krążenie pacjenta). Parametr ten analizowano i uwzględniano we wszystkich obliczeniach. Po czwarte, z powodu natury *ad hoc* oceny funkcji poznawczych po CABG w szpitalu autorów, nie mogli oni zbadać związku między kontrolą glikemii a innymi kryteriami oceny, takimi jak czynności neurologiczne i poznawcze. Ponadto, jak wspomniano w poprzednim akapicie, w badaniu obserwacyjnym można jedynie badać związki, nie przypisując rzeczom czynności sprawczej.

Chociaż nie ma ogólnie przyjętych wytycznych dotyczących standardu kontroli glikemii u chorych na cukrzycę, istnieje coraz więcej dowodów, że ścisła kontrola glikemii jest korzystna dla ciężko chorych pacjentów. Z tego powodu autorzy uważają, że nie należy rozważać, czy ta kontrola jest konieczna u osób po CABG, lecz raczej — w jakim stopniu należy poprawić obecną kontrolę glikemii. Autorzy stwierdzili wysokie stężenie glukozy u własnych pacjentów poddanych CABG, a hiperglikemia wiązała się ze złymi wynikami terapii (liczba powikłań wewnątrzszpitalnych zwiększała się o 17% z każdym 1 mmol/l > 6,1 mmol/l glukozy w 1. dniu po zabiegu). Ponieważ większość chorych konsultował endokrynolog i leczono ich według standardowego schematu podawania insuliny, autorzy uważają, że konieczne należy opracować i ocenić nowe systemowe rozwiązania terapeutyczne, pozwalające poprawić okołooperacyjną kontrolę glikemii.

PIŚMIENNICTWO

1. Ghali W.A., Quan H., Brant R.: Coronary artery bypass grafting in Canada: national and provincial mortality trends, 1992–1995. *Can. Med. Assoc. J.* 1998; 159: 25–31.
2. Romano P.S., Roos L.L., Luft H.S., Jollis J.G., Doliszny K.: A comparison of administrative versus clinical data: coronary artery bypass surgery as an example. *J. Clin. Epidemiol.* 1994; 47: 249–260.
3. Capes S.E., Hunt D., Malmberg K., Gerstein H.C.: Stress hyperglycemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview. *Lancet* 2000; 355: 773–778.
4. Malmberg K., Yusuf S., Gerstein H.C., Brown J., Zhao F., Hunt D. i wsp.: Impact of diabetes on long-term prognosis in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: results of the OASIS Registry. *Circulation* 2000; 102: 1014–1019.

5. Wahab N.N., Cowden E.A., Pearce N.J., Gardner M.J., Merry H., Cox J.: Is blood glucose an independent predictor of mortality in acute myocardial infarction in the thrombolytic era? *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002; 40: 1748–1754.
6. Carson J.L., Scholz P.M., Chen A.Y., Peterson E.D., Gold J., Schneider S.H.: Diabetes mellitus increases short-term mortality and morbidity in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002; 40: 418–423.
7. Thourani V., Weintraub W., Stein B., Gebhart S.S., Craver J.M., Jones E.L., Guyton R.A.: Influence of diabetes mellitus on early and late outcome after coronary artery bypass grafting. *Ann. Thorac. Surg.* 1999; 67: 1045–1052.
8. Herlitz J., Wognsen G., Emanuelsson H., Haglid M., Karlson B.W., Karlsson T. i wsp.: Mortality and morbidity in diabetic and nondiabetic patients during a 2-year period after coronary artery bypass grafting. *Diabetes Care* 1996; 19: 698–703.
9. Higgins T.L., Estafanous F.G., Loop F.D., Pearce G., Estafanous F.G.: Stratification of morbidity and mortality outcome by preoperative risk factors in coronary artery bypass patients: a clinical severity score. *JAMA* 1992; 267: 2344–2348.
10. Parsonnet V., Dean D., Bernstein A.D.: A method of uniform stratification of risk for evaluating the risks of surgery in acquired adult heart disease. *Circulation* 1989; 79: 13–112.
11. Eagle K.A., Coley C.M., Newell J.B., Brewster D.C., Darling R.C., Strauss H.W. i wsp.: Combining clinical and thallium data optimizes preoperative assessment of cardiac risk before major vascular surgery. *Ann. Intern. Med.* 1989; 110: 859–866.
12. Rady M.Y., Ryan T., Starr N.J.: Perioperative determinants of morbidity and mortality in elderly patients undergoing cardiac surgery. *Crit. Care Med.* 1998; 26: 225–235.
13. Roghi A., Palmieri B., Crivellaro W., Faletta F., Puttini M.: Relationship of unrecognized myocardial infarction, diabetes mellitus and type of surgery to postoperative cardiac outcomes in vascular surgery. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2001; 21: 9–16.
14. Yamamoto T., Hosoda Y., Takazawa K., Hayashi I., Miyagawa H., Sasaguri S.: Is diabetes mellitus a major risk factor in coronary artery bypass grafting? The influence of internal thoracic artery grafting on late survival in diabetic patients. *Jpn. J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2000; 48: 344–352.
15. Salomon N., Page U., Okies J., Stephens J., Krause A., Bigelow J.: Diabetes mellitus and coronary artery bypass. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1983; 85: 264–271.
16. Van Den Berghe G., Wouters P., Weekers F., Verwaest C., Bruyninckx F., Schetz M. i wsp.: Intensive insulin therapy in the critically ill patient. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345: 1359–1366.
17. Malmberg K., Ryden L., Efendic S., Herlitz J., Nicol P., Waldenstrom A. i wsp.: Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI Study): effects on mortality at 1 year. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1995; 26: 57–65.
18. Carrier M., Pellerin M., Perrault L.P., Solymoss B.C., Pelletier L.C.: Troponin levels in patients with myocardial infarction after coronary artery bypass grafting. *Ann. Thorac. Surg.* 2000; 69: 435–440.
19. Horan T.C., Gaynes R.P., Martone W.J., Jarvis W.R., Emori T.G.: CDC Definitions of nosocomial surgical site infections, 1992: a modification of CDC definitions of surgical wound infections. *Infect. Control. Hosp. Epidemiol.* 1992; 13: 606–608.
20. Grossi E.A., Esposito R., Harris L.J., Crooke G.A., Galloway A.C., Colvin S.B., Culliford A.T., Baumann F.G., Yao K., Spencer F.C.: Sternal wound infections and use of internal mammary grafts. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1991; 102: 342–347.
21. Gadaleta D., Risucci D.A., Nelson R.L., Tortolani A.J., Hall M., Parnell V. i wsp.: Effects of morbid obesity and diabetes mellitus on risk of coronary artery bypass grafting. *Am. J. Cardiol.* 1992; 70: 1613–1614.
22. Lilienfeld D.E., Vlahov D., Tenney J.H., McLaughlin J.S.: Obesity and diabetes as risk factors for postoperative wound infections after cardiac surgery. *Am. J. Infect. Control.* 1988; 16: 3–6.
23. Zerr K.J., Furnary A.P., Grunkemeier G.L., Bookin S., Kanhere V., Starr A.: Glucose control lowers the risk of wound infection in diabetics after open heart operations. *Ann. Thorac. Surg.* 1997; 63: 356–361.
24. Pomposelli J.J., Baxter J.K., Babineau T.J., Pomfret E.A., Driscoll D.F., Forse R.A., Bistrian B.R.: Early postoperative glucose control predicts nosocomial infection rate in diabetic patients. *J. Parenter. Enter. Nutr.* 1998; 22: 77–81.
25. Golden S.H., Peart-Vigilance C., Kao W.H., Brancati F.L.: Perioperative glycemic control and the risk of infectious complications in a cohort of adults with diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22: 1408–1414.
26. Davi G., Catalano I., Averna M., Notarbartolo A., Strano A., Ciabattoni G., Patrono C.: Thromboxane biosynthesis and platelet function in type II diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 1990; 322: 1769–1774.
27. Vague P., Raccah D., Juhan-Vague I.: Hemobiology, vascular disease and diabetes with special reference to impaired fibrinolysis. *Metabolism* 1992; 41 (supl.): 2–6.
28. Oliver M.F., Opie L.H.: Effects of glucose and fatty acids on myocardial ischaemia and arrhythmias. *Lancet* 1994; 343: 155–158.
29. Van Den Berghe G., Bouillon R., Lauwers P.: Intensive insulin therapy in critically ill patients (Letter). *N. Engl. J. Med.* 2002; 346: 1587–1588.
30. Williams S.B., Goldfine A.B., Timimi F.K., Ting H.H., Roddy M.A., Simonson D.C., Creager M.A.: Acute hyperglycemia attenuates endothelium-dependent vasodilation in humans *in vivo*. *Circulation* 1998; 97: 1695–1701.
31. McMahon M.M., Bistrian B.R.: Host defences and susceptibility to infection in patients with diabetes mellitus. *Infect. Dis. Clin. North. Am.* 1995; 9: 1–9.
32. Furnary A.P., Zerr K.J., Grunkemeier G.L., Starr A.: Continuous intravenous insulin infusion reduces the incidence of deep sternal wound infection in diabetic patients after cardiac surgical procedures. *Ann. Thorac. Surg.* 1999; 67: 352–362.
33. Mathew V., Holmes D.R.: Outcomes in diabetics undergoing revascularization: the long and short of it. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002; 40: 424–427.
34. Hux J.E., Ivis F., Flintoft V., Bica A.: Diabetes in Ontario: determination of prevalence and incidence using a validated administrative data algorithm. *Diabetes Care* 2002; 25: 512–516.