

Urh Grošelj^{1*}, Marko Kavčič^{1*}

Nadzorovana podhladitev po srčnem zastoju pri bolnikih s hiperglikemijo²

Induced Hypothermia after Cardiac Arrest in Hyperglycaemic Patients²

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: srčni zastoj, podhladitev nadzorovana, oživljanje, hiperglikemija, zdravljenje izhod

Nadzorovana podhladitev po primarnem srčnem zastoju (PSZ) zmanjšuje ishemično in reperfuzijsko poškodbo možganov. V Centru za intenzivno interno medicino Kliničnega centra Ljubljana (CIIM) je v rutinski uporabi od začetka leta 2004. Pri doslej hlajenih bolnikih smo skladno z rezultati tujih raziskav ugotovili boljše preživetje in nevrolški izid. Mnogo bolnikov po PSZ ima hudo hiperglikemijo s koncentracijo serumske glukoze nad 11 mmol/L. Kljub temu pa je še neraziskana učinkovitost nadzorovane podhladitve pri bolnikih s hudo hiperglikemijo po PSZ.

Namen naše raziskave je ovrednotiti preživetje, nevrolški izid in zaplete pri bolnikih s hiperglikemijo po PSZ, z ozirom na koncentracijo serumske glukoze. Primerjati želimo bolnike pred in po uvedbi metode nadzorovanega podhlajevanja. Objektivizirati želimo tudi učinkovitost zdravljenja hiperglikemije pri bolnikih po PSZ, na CIIM.

V raziskavo smo vključili bolnike, ki so se od 1. 1. 2001 do 31. 12. 2005 zdravili na CIIM po PSZ in so ustrezali kriterijem za zdravljenje z nadzorovano podhladitvijo. Testno skupino so sestavljali hlajeni bolniki, kontrolno skupino pa nehlajeni bolniki (iz obdobja pred uvedbo hlajenja). Primerjali smo koncentracije serumske glukoze in v vsaki od skupin ugotavljali povezano med koncentracijami serumske glukoze in preživetjem ter nevrolškim izidom. Pri bolnikih s hudo hiperglikemijo po PSZ smo primerjali preživetje, nevrolški izid, zaplete zdravljenja in učinkovitost inzulinskega zdravljenja med hlajeno in nehlajeno skupino.

V raziskavo smo vključili 159 bolnikov, 85 hlajenih in 74 nehlajenih. Med hlajenimi je bilo 57, med nehlajenimi pa 54 bolnikov s hudo hiperglikemijo po PSZ. Za hlajene bolnike smo dokazali povezano med nižjimi vrednostimi serumske glukoze ob sprejemu in prvih štirih dneh zdravljenja in ugodnim dolgoročnim nevrolškim izidom ($P < 0,03$). Skupini hlajenih in nehlajenih bolnikov s hudo hiperglikemijo po PSZ se nista razlikovali v preživetju in dolgoročnem nevrolškem izidu ter zapletih zdravljenja. Skupina hlajenih bolnikov je imela višje povprečne vrednosti serumske glukoze med hlajenjem na CIIM ($P = 0,03$), nižje pa po izteku hlajenja ($P < 0,05$). Skupina hlajenih je prejela večje dnevne odmerke inzulina ($P < 0,001$).

Bolniki, zdravljeni z nadzorovano podhladitvijo po PSZ, ki imajo nižje jutranje koncentracije serumske glukoze, imajo boljše preživetje in nevrolški izid. Nadzorovana podhladitev ne izboljša preživetja in nevrolškega izida pri bolnikih s hudo hiperglikemijo po PSZ. Bolniki, zdravljeni z nadzorovano podhladitvijo po PSZ, imajo med hlajenjem na CIIM višje jutranje koncentracije serumske glukoze kot nehlajeni bolniki.

¹ Urh Grošelj, štud. med., Center za intenzivno interno medicino, Klinični center, Zaloška 7, 1000 Ljubljana.

¹ Marko Kavčič, štud. med., Center za intenzivno interno medicino, Klinični center, Zaloška 7, 1000 Ljubljana.

² Objavljeno delo je bilo nagrajeno s Prešernovim priznanjem za študente za leto 2006.

*Avtorja si delita mesto prvega avtorja.

ABSTRACT**KEY WORDS:** heart arrest, hypothermia induced, resuscitation, hyperglycemia, treatment outcome

Induced hypothermia after primary cardiac arrest (PCA) reduces post-ischemic reperfusion brain damage. At the Center for Intensive Internal Medicine (CIIM) of the Ljubljana Medical Center, it has been in routine use since the beginning of 2004. Patients who have undergone induced hypothermia to date, have exhibited better survival rates and neurological outcomes, which is in agreement with the results of foreign studies. After PCA, many patients have severe hyperglycemia with serum glucose levels above 11 mmol/l. However, the effectiveness of induced hypothermia in patients with severe hyperglycemia after PCA remains unresearched.

The purpose of this study was to evaluate survival, neurological outcomes and complications of treatment in patients with hyperglycemia after PCA who were treated with induced hypothermia, with respect to serum glucose levels, and to compare them with results obtained before this method was introduced. Another aim was to objectify the effectiveness of treatment for hyperglycemia in patients after PCA treated at the CIIM.

The study included patients who were treated at the CIIM after PCA during the period from 1 January 2001 to 31 December 2005 and who fulfilled the criteria for treatment with induced hypothermia. The test group consisted of cooled patients, while the control group included noncooled patients, i. e. those from the period before the introduction of cooling. Serum glucose levels were compared between the two groups and within each of the groups the relationship between serum glucose levels, and survival rates and neurological outcomes was studied. In patients with severe hyperglycemia after PCA, survival rates, neurological outcomes, complications of treatment and effectiveness of insulin therapy were compared between the cooled and the noncooled group.

A total of 159 patients were included in the study, of whom 85 were cooled and 74 were not. Among the cooled patients, there were 57 patients with severe hyperglycemia after PCA and among the noncooled there were 54. For cooled patients, an association between lower serum glucose levels upon admission and during the first four days of treatment, and favourable long-term neurological outcomes ($P < 0.03$) was proven. However, the groups of cooled and noncooled patients who had severe hyperglycemia after PCA showed no differences in survival rates and long-term neurological outcomes or the complications of treatment. The cooled group had higher average values of serum glucose during cooling at the CIIM ($P = 0.03$), and lower ones were observed when cooling was stopped ($P < 0.05$). The cooled group also received higher daily doses of insulin ($P < 0.001$).

Patients treated with induced hypothermia after PCA who have lower morning serum glucose levels, also have better survival rates and neurological outcomes, while induced hypothermia does not improve the survival rates and neurological outcomes in patients with severe hyperglycemia after PCA. Patients treated with induced hypothermia after PCA have higher morning serum glucose levels during cooling at the CIIM than those who are not cooled.

UVOD**Nadzorovana podhladitev po srčnem zastoju**

Nadzorovana podhladitev predstavlja prelomnico pri zdravljenju bolnikov po srčnem zastoju. V zadnjih letih se je v svetu in tudi pri nas zvrstilo mnogo raziskav, ki potrjujejo učinkovitost in širijo poznavanje te nove

metode zdravljenja (1–7), precej kliničnih opažanj in vprašanj, ki se ob tem postavljajo, pa je zaenkrat še slabo raziskanih (8, 9).

Srčni zastoj

Srčni zastoj pomeni prenehanje hemodinamično učinkovitega delovanja srca. Klinični znaki krvnega obtoka izginejo, čeprav je električna dejavnost srca še prisotna. V nalogi

govorimo o primarnih srčnih zastojih (PSZ), kar pomeni, da je vzrok srčnega zastoja bolezensko dogajanje v srcu in ne končna posledica odpovedi katerega drugega organa (10). PSZ povzroči nenadno srčno smrt, ki je opredeljena kot naravna smrt zaradi srčnega vzroka v manj kot eni uri po pojavu akutnih simptomov (11).

Bolezni srca in ožilja (BSO) so najpogostejši vzrok smrti pri nas in tudi drugod v razvitem svetu (12). Velik del teh smrti je nenaden in nepričakovan. V razvitem svetu kar okoli 50 % srčnožilnih bolnikov umre zaradi PSZ (11). Urgentna služba, ki pokriva ljubljansko regijo, na leto zabeleži okoli 80 izvenbolnišničnih PSZ na 100000 prebivalcev (13), kar je primerljivo z drugimi deli Evrope (14).

Ukrepanje po srčnem zastoju je bilo do nedavnega osredotočeno na postopek oživljanja ter na podporno zdravljenje. Za preprečevanje nevroloških okvar, ki so najpomembnejši vzrok umrljivosti in trajne prizadetosti bolnikov (15), dolgo ni bilo na voljo učinkovitega vzročnega zdravljenja. Velike spremembe so prinesle šele raziskave zdravljenja PSZ z nadzorovano podhladitvijo (4, 5).

Nadzorovana podhladitev

Podhladitev je stanje znižane telesne temperature v toplokrvnih organizmih. Lahko je slučajna (akcidentalna), v primerih uporabe za potrebe zdravljenja pa je podhladitev vedno nadzorovana. Delimo jo na blago (33–36 °C), zmerno (28–33 °C), globoko (17–28 °C) in poglobljeno (pod 17 °C) (16).

Izidi več predkliničnih in kliničnih raziskav dokazujejo, da zmerna do blaga nadzorovana podhladitev izboljšuje nevrološki izid in preživetje po srčnem zastoju (1, 4, 5).

Mehanizem nevroprotektivnega delovanja

Mehanizem nevroprotektivnega delovanja podhladitve še ni povsem razjasnjen. Na podlagi raziskav na živalskih modelih je ključno zavrtje bolezenskih zaporedij, ki jih sprožita reperfuzija in ishemija (17). Pomembno je tudi posredno preprečevanje ishemije možganov z zmanjšanjem njihove potrebe po kisiku (18)

in z ohranitvijo črpalne sposobnosti srčne mišice (19).

Verjetno pomembnejši je učinek podhladitve pri zaviranju škodljivih zaporedij, povzročenih z ishemijo in še pomembnejše z reperfuzijo (17). Opisanih je več različnih mehanizmov delovanja podhladitve. Podhladitev zavira biosintezo, izločanje in privzem glutamata ter drugih nevrotoksičnih transmitorjev (20). S tem zavira znotrajcelično kopičenje Ca^{2+} in preprečuje poškodbe mitohondrijev in apoptozo (21). Podhladitev preprečuje nastajanje prostih radikalov. Na ta način zavira poškodbo DNK (22) in ohranja strukturo lipoproteinskih membran. Podhladitev zmanjšuje nivo levkotriena B_4 , ki nastaja ob razgradnji lipidnih membran. Levkotrien B_4 povezuje s povečano prepustnostjo krvnomožganske pregrade in nastankom možganskega edema (23). S tem bi lahko razložili povprečno nižji znotrajlobanjski tlak, opisan pri hlajenih bolnikih (24).

Podhladitev zmanjša porabo kisika v možganih za 6–7 % na vsako stopinjo znižanja temperature v območju nad 28 °C (18). Ker je poraba kisika glavno »gonilo« možganskega obtoka krvi, se na ta način nekoliko zmanjša potreba po prekrvitvi možganov (25). Podhladitev s tem povzroči relativno izboljšanje oksigenacije ishemičnih predelov možganov (26). Nevroprotektivno delovanje podhladitve naj bi bilo tudi posledica ohranjanja mehanskih, presnovnih in elektrofizioloških lastnosti srčne mišice. S tem se posredno izboljša prekrvitev možganov (17).

Možni zapleti zdravljenja

Pri blagi do zmerni nadzorovani podhladitvi sta pojavnost in resnost zapletov zdravljenja majhni. V nobeni od objavljenih kliničnih raziskav niso opazili statistično pomembnega povečanja pojavnosti katerega koli od zapletov zdravljenja, ki bi bil povezan z nadzorovanim podhlajanjem (6). Kljub vsemu pa raziskave vplivov podhladitve ter dosedanje klinične izkušnje opisujejo vrsto fizioloških sprememb in možnih zapletov. Najpogostejši naj bi bili večja dojemljivost za okužbe, motnje srčnega ritma, motnje strjevanja krvi in motnje elektrolitskega ravnotežja (27, 28).

Izkušnje z nadzorovano podhladitvijo na CIIM

Konec leta 2003 so kot prvi pri nas z uvajanjem nadzorovane podhladitve pri bolnikih po PSZ začeli na CIIM. Na večji skupini hlajenih bolnikov smo že dokazali učinkovitost zdravljenja z nadzorovano podhladitvijo brez zapletov zdravljenja tudi pri nas, skladno z več tujimi raziskavami (1, 29). Uvedba nadzorovane podhladitve je prinesla tudi klinična opažanja, ki so ob relativno novi metodi zdravljenja pogosto še neopisana (2, 3). Eno od takih opažanj je tudi slab izid zdravljenja pri bolnikih s hiperglikemijo.

Sladkorna bolezen in hiperglikemija pri kritično bolnem

Kritično bolni (bolniki, ki potrebujejo intenzivno zdravljenje) imajo pogosto hiperglikemijo, kar je redkeje znamenje novoodkrite sladkorne bolezni kot pokazatelj obsega hudega stresa za organizem (30). Pri kritično bolnih sladkornih bolnikih so hiperglikemije praviloma še precej pogostejše in tudi znatnejše (31). Hiperglikemija ob sprejemu v bolnišnico in med intenzivnim zdravljenjem je znanilec slabega izida, ne glede na prisotnost sladkorne bolezni (31–34). Višje kot so koncentracije S-glu, slabši je izid zdravljenja kritično bolnih (35, 36).

Sladkorna bolezen in bolezen srca in ožilja

Sladkorna bolezen (SB) je skupina vseh bolezenskih stanj, za katera je značilna motnja presnove ogljikovih hidratov, ki se kaže s povišanimi koncentracijami S-glu. Pri SB je prisotna relativna ali absolutna okvara izločanja inzulina skupaj z različnimi stopnjami periferne neodzivnosti za delovanje inzulina. Diagnoza SB označuje stanje, ko ima bolnik klasične simptome hiperglikemije (žeja, poliurija, hujšanje, meglen vid) in koncentracijo S-glu na tešče vsaj 7,0 mmol/L ali kadar koli ob dveh različnih meritvah vsaj 11,1 mmol/L (37). Začetek SB v veliki večini primerov prehiti klinično diagnozo za nekaj let (38).

SB je neodvisni dejavnik tveganja za bolezen srca in ožilja (BSO) (39), ki so vzrok smrti

pri okrog dveh tretjinah sladkornih bolnikov (40). Sladkorni bolniki imajo več kot 2-krat povečano tveganje za nenadno srčno smrt (41), kar jih v tem primeru izenačuje z bolniki po preboleli srčni kapi (42). Tveganje za BSO narašča sorazmerno s koncentracijo S-glu, že pri vrednostih, ki so (zaenkrat) pojmovane še kot normalne (36). Ob klinično razviti BSO imajo sladkorni bolniki slabšo prognozo in preživetje kot bolniki brez SB (43).

Mehanizem nastanka BSO pri sladkornih bolnikih je povezan s povečano aktivnostjo trombocitov (44), motnjama koagulacije in fibrinolize (45, 46), endotelijsko disfunkcijo (47) in motenim metabolizmom lipidov (48). To povzroča nastanek bolezenskih sprememb na majhnih in velikih žilah. Za bolezen velikih žil je značilna ateroskleroza venčnih arterij, ki povzroča ishemično bolezen srca (49). Bolezen majhnih žil pogosto povzroča avtonomno nevropatijo, ki se kaže kot podaljšan ali bolj razpršen interval QT ali kot zmanjšana variabilnost srčnega ritma, kar lahko vodi v PSZ (41, 50). Avtonomna nevropatija lahko poviša prag zaznave prsne bolečine ob ishemiji srca in tako še poslabša prognozo bolezni pri sladkornih bolnikih (51).

Hiperglikemija pri kritično bolnem

Tretjina bolnikov, ki so sprejeti v bolnišnico, ima koncentracijo S-glu na tešče višjo od 7 mmol/L in/ali dve različni meritvi kadar koli višji od 11,1 mmol/L. Tretjina teh bolnikov nima predhodno diagnosticirane sladkorne bolezni (52). Hiperglikemija je še pogostejša pri kritično bolnih. Akutna bolezen ali poškodba lahko povzroči inzulinsko neodzivnost, glukozno intoleranco in hiperglikemijo, kar imenujemo stresna hiperglikemija (30, 53). Hiperglikemija pri kritično bolnem nikakor ni le vzporedno dogajanje ob stresu, ampak dodatni dejavnik tveganja za neugoden izid zdravljenja kritično bolnih (54).

Bolezen ali poškodba prek vnetnih citokinov spodbudi izločanje kateholaminov, kortizola, glukagona in rastnih dejavnikov, ki so antagonisti inzulina. S tem se poveča sinteza glukoze v jetrih, kar povzroči hiperglikemijo (55). Glukoneogeneza vztraja kljub hiperglikemiji in obilnem izplavljanju inzulina. Jetrno neodzivnost na inzulinsko dodatno

stopnjuje zvišan serumski nivo vezavnih proteinov za IGF (56). Zmanjšanje je inzulinsko odvisen privzem glukoze v celice skeletne in srčne mišičnine (57). Celični privzem glukoze pri kritično bolnem je zlasti povečan v tkivih, kjer privzem ni odvisen od inzulina, kot na primer v živčnih celicah, krvnih celicah, endotelijskih celicah (30, 32).

Patogeneza škodljivih učinkov stresne hiperglikemije

Celice so ob zmerni in kratkotrajnejši hiperglikemiji dobro zaščitene pred njenimi škodljivimi učinki. Zaščito jim zagotavlja zmožnost zmanjševanja števila glukoznih prenašalcev na celični membrani (58). Hiperglikemija pri kritično bolnem je v primerjavi z dolgotrajno nezdravljeno hiperglikemijo v sklopu SB akuten dogodek. Mehanizmi, ki pospešijo toksično delovanje hiperglikemije pri kritično bolnem, so slabo poznani. Verjetno je, da prilagoditev na stres prevladuje nad zaščito pred hiperglikemijo. Poveča se število od inzulina neodvisnih glukoznih prenašalcev na celičnih membranah, kar omogoči nabiranje glukoze v celicah (59). Tako stanje je neposredno toksično predvsem za celice, ki z difuzijo pasivno privzemajo glukozo (60). Nasičenost celic z glukozo poveča nastajanje kisikovih prostih radikalov in ima s tem pri bolnikih po srčnem zastoju ob isemični in reperfuzijski poškodbi še dodaten toksični učinek na možgane (61). Verjetno je tudi, da hiperglikemija okvari funkcijo endotelija (62), spremeni drobno možgansko žilje (63) in moti krvno možgansko bariero (64). Hiperglikemija prek vpliva na fagocitne celice tudi dodatno okvari imunske sposobnost in pospešuje vnetje (30, 65).

Koristni učinki zdravljenja hiperglikemije

Stresno hiperglikemijo se je še nedavno dojemalo kot prilagoditev telesa, ki je pomembna za preživetje kritično bolnega. Koncentracija krvnega sladkorja med 8 in 11 mmol/L je bila po takratnem mnenju optimalna za preprečevanje hiperosmolarnih stanj in s hiperglikemijo povezanih nevroloških okvar (32). Šele v zadnjih nekaj letih so se zvrstili trdni dokazi, da preprečevanje tudi že blažjih hiperglikemij med intenzivnim zdravljenjem

kritično bolnih zmanjša bolnišnično obolevnost in izboljša preživetje bolnikov (66). Dosledna kontrola koncentracije S-glu z inzulinom v strogi normoglikemiji (pod 6,1 mmol/L) je zmanjšala pojavnost: hudih bolnišničnih okužb, akutnih ledvičnih odpovedi, okvar jetrnih funkcij, polinevropatij, miopatij in anemij. Intenzivno zdravljenje z infuzijami inzulina je skrajšalo tudi čas intenzivnega zdravljenja. Možni mehanizmi učinkovanja inzulinske terapije so: preprečevanje imunske disfunkcije (67), zmanjšanje sistemskega vnetja (68), zaščita endotelija (59), zaščita strukture in delovanja mitohondrijev (69).

Nadzorovana podhladitev in hiperglikemija

Pri zdravljenju z nadzorovano podhladitvijo bi lahko prišlo do pojava hiperglikemije med postopkom hlajenja. Hiperglikemija ob podhladitvi je sicer zaenkrat dokazana le v eksperimentalnih pogojih (70, 71), ob hujši akcidentalni (72) ali podhladitvi pri izven telesnem krvnem obtoku (73). Verjetni mehanizem nastanka hiperglikemije pri podhladitvi je povezan z reverzibilnim zavrtjem izločanja inzulina, morda pa tudi s povečano periferno neodzivnostjo za inzulin (70, 72). Doslej še nobena od raziskav, ki so proučevale zdravljenje z nadzorovano podhladitvijo, še ni dokazala hiperglikemije med hlajenjem (9).

Ker je hiperglikemija povezana s slabšim izidom zdravljenja pri bolnikih po PSZ, bi dokaz o tem, da nadzorovana podhladitev po PSZ povzroča dvig koncentracije S-glu pri hlajenih bolnikih, terjal spremembo protokola zdravljenja z nadzorovano podhladitvijo. Še neraziskana pa je tudi učinkovitost nadzorovane podhladitve v pogojih hiperglikemije, ki je zelo pogosta pri bolnikih po PSZ.

NAMEN IN HIPOTEZE

Namen naše raziskave je ovrednotiti preživetje, nevrološki izid in zaplete pri bolnikih s hiperglikemijo po PSZ, z ozirom na koncentracijo serumske glukoze. Primerjati želimo bolnike pred in po uvedbi metode nadzorovanega podhlajevanja. Objektivizirati želimo tudi učinkovitost zdravljenja hiperglikemije pri bolnikih po PSZ na CIIM.

Oblikovali smo tri hipoteze:

1. Pri bolnikih zdravljenih z nadzorovano podhladitvijo po PSZ so nižje jutranje koncentracije serumske glukoze povezane z boljšim preživetjem in nevrološkim izidom.
2. Nadzorovana podhladitev ne izboljša preživetja in nevrološkega izida pri bolnikih s hudo hiperglikemijo po PSZ.
3. Bolniki, zdravljeni z nadzorovano podhladitvijo po PSZ, imajo med hlajenjem na CIIM višje jutranje koncentracije serumske glukoze kot nehlajeni bolniki.

METODE

Raziskava je potekala s soglasjem Komisije za medicinsko etiko pri Ministrstvu za zdravje RS (odločba številka 50/12/04).

Bolniki

V skupino hlajenih smo uvrstili vse bolnike, ki so se v obdobju med 27. 9. 2003 in 31. 12. 2005 zdravili na CIIM z nadzorovano podhladitvijo po PSZ. Vsak od teh bolnikov izpolnjuje vse kriterije za zdravljenje z nadzorovano podhladitvijo (tabela 1).

V nehlajeno skupino smo uvrstili vse bolnike, ki ustrezajo kriterijem iz tabele 1 in so se na CIIM zdravili zaradi PSZ v zadnjih treh letih pred uvedbo nadzorovane podhladitve.

Med bolniki, ki so se do konca leta 2005 zdravili na CIIM z nadzorovano podhladitvi-

Tabela 1. *Kriteriji za zdravljenje z nadzorovano podhladitvijo. Za zdravljenje mora bolnik ustrezati vsem kriterijem. ROSC – povrnitev spontanega obtoka krvi.*

Vključitveni kriteriji:

- odrasli, nezvestni po oživiljanju zaradi PSZ;
- uspešno vzpostavljen spontani krvni obtok;
- pVT ali VF ob začetku dodatnih postopkov oživiljanja;
- manj kot 60 minut od kolapsa do ROSC†.

Izključitveni kriteriji:

- neobvladljiv kardiogeni šok (sistolčni tlak < 90 mmHg, kljub inotropnim in vazopresorskim zdravilom);
- življenje ogrožajoče motnje srčnega ritma, neobvladljive z zdravlili;
- nosečnost;
- primarne motnje strjevanja krvi;
- objektivni podatek, da je bolnik v končni fazi neobvladljive bolezni.

jo, smo izbrali vse bolnike s hudo hiperglikemijo po PSZ (HHS). HHS smo definirali kot koncentracijo S-glu v vzorcu od sprejemu na IPP in/ali v ničtem vzorcu (prvi oddani vzorec) po sprejemu na CIIM, ki je presegala koncentracijo 11 mmol/L (74). V kontrolno skupino smo uvrstili vse bolnike, zdravljene na CIIM zaradi PSZ v obdobju pred uvedbo nadzorovane podhladitve, ki so izpolnjevali kriterije za zdravljenje z nadzorovano podhladitvijo, hkrati pa so imeli HHS. Primerjali smo temeljne značilnosti obeh skupin bolnikov s HHS.

Potek raziskave

Iz arhiviranih popisov zdravljenja smo zbrali podatke o: temeljnih značilnostih bolnikov, preživetju in nevrološkem izidu, zapletih zdravljenja ter o hitrosti nevrološkega okrevanja. Za oceno dolgoročnega nevrološkega izida preživelih bolnikov smo opravili strukturiran razgovor po telefonu.

Temeljne značilnosti bolnikov

Pri vsakem bolniku smo izpisali dve demografski spremenljivki (starost, spol) in podatke o prisotnosti spremljajočih bolezni, povezanih s tveganjem za srčni zastoj (sladkorna bolezen, srčnožilna bolezen, možganskožilna bolezen, srčno popuščanje stopnje NYHA 3 ali 4, arterijska hipertenzija, hiperlipidemija). Podatke o spremljajočih boleznih je zapisal dežurni zdravnik CIIM po razgovoru z bolnikovim osebnim zdravnikom.

Iz zapisane heteroanamneze, poročila o nujni medicinski pomoči (NMP) in bolnikove odpustnice iz CIIM smo ugotavljali značilnosti zastoja in oživiljanja:

- verjetni vzrok (akutni koronarni sindrom, ishemična bolezen srca, neishemična bolezen srca),
- ali je bil PSZ pred pričami,
- ali je šlo za izvenbolnišnični PSZ,
- ali so pred prihodom reševalcev izvajali TPO,
- začetni srčni ritem (ali gre za pVT/VF),
- število defibrilacij,
- skupni odmerek adrenalina med oživiljanjem,
- ponovni PSZ (v prvih 24 urah),
- morebitno zdravljenje s trombolizo ali PCI (angl. *percutaneous coronary intervention*).

Heteroanamnezo bolnika zapiše sprejemni zdravnik na CIIM. Poročilo o NMP izpolni dežurni zdravnik na terenu. Odpustnico napiše dežurni zdravnik na CIIM, potrdi pa nadzorni specialist CIIM.

Ob sprejemu na CIIM smo zabeležili vrednosti štirih vitalnih znakov: srednjega arterijskega tlaka (tretjina vsote sistolnega in dvakratnega diastolnega tlaka), frekvenco utripa, oceno po GCS (angl. *Glasgow coma scale*) in temperaturo. Tlak merijo medicinske sestre neinvazivno na nadlakti. Frekvenco utripa sestre prepišejo iz EKG monitorja. Ob motnjah srčnega ritma ali artefaktih ga določijo s tipanjem nadlahtne ali vratne arterije. Oceno po GCS določi sprejemni zdravnik CIIM. Temperaturo ob sprejemu sestre izmerijo bobnično. Pri hlajenih bolnikih je nato vsako uro temperatura merjena s tipalom za merjenje temperature v urinskem katetru. Pri nehlajenih bolnikih je temperatura vsako uro merjena bobnično.

Iz poročila o NMP in zapisa sprejemnega zdravnika CIIM smo ugotovili dva časovna intervala oživljanja: od PSZ do dodatnih postopkov oživljanja in od PSZ do vzpostavitve spontanega obtoka krvi.

Izid zdravljenja in zapleti pri bolnikih s hiperglikemijo

Preživetje in nevrološki izidi

Nevrološko stanje bolnikov smo merili s petstopensko lestvico CPC (angl. *cerebral performance category*) (75) (tabela 2).

Kot dolgoročni nevrološki izid smo upoštevali najboljši nevrološki izid, dosežen v prvih 6 mesecih po srčnem zastoju. Opravili smo telefonski razgovor z bolnikom ali svojcem bolnika, ne prej kot 6 mesecev po PSZ. Bistven je bil razgovor z bolnikom. Pri bolnikih z ocenjeno zmerno ali težko nevrološko prizadetostjo smo zaradi večje objektivnosti ocene govorili še s svojci. Samo s svojci smo govorili v primeru, da je bolnik v času od odpusta iz bolnišnice umrl, ali če je bil zaradi hude nevrološke prizadetosti nesposoben za telefonski razgovor. Pri razgovoru smo uporabljali strukturiran vprašalnik, ki smo ga sestavili na podlagi lestvice CPC (75). Pri sestavljanju vprašalnika smo si ciljano pomagali še z vprašalnikom EQ-5D in Razširjenim

Tabela 2. Lestvica CPC.

CPC 1

Ohranjena zmožnost ČŽS

Zavest, čuječnost, povsem ohranjena delazmožnost, nespremenjen način življenja. Možna prisotnost rahlih psiholoških ali nevroloških izpadov (blaga disfazija, neovirajoča hemipareza, blažji izpadi možganskih živcev).

CPC 2

Zmerna prizadetost ČŽS

Zavest, delno ohranjena delazmožnost (npr. za skrajšani delovni čas), zmožnost opravljanja vsakodnevnih dejavnosti (oblačenje, kuhanje, uporaba javnega prevoza). Lahko je prisotna hemiplegija, krči, ataksija, dizartrija, disfazija, trajne duševne ali spomske motnje.

CPC 3

Težka prizadetost ČŽS

Zavest, odvisnost od pomoči pri dnevni negi (v ustanovi ali z izjemnim trudom svojcev na domu). Vsaj delno ohranjeni spoznavni procesi. Ta kategorija pokriva širok razpon možganske prizadetosti: od težkih spominskih motenj do hromelih bolnikov, ki se lahko sporazumevajo le z očmi.

CPC 4

Komatozno ali trajno vegetativno stanje

Nezavest, nezavedanje okolice, spoznavni procesi niso ohranjeni. Ni besednega in/ali psihološkega stika z okoljem.

CPC 5

Smrt

Barthelovim indexom (za ocenjevanje fizične in spoznavne sposobnosti preiskovancev) (75) ter Rankinovo lestvico (za ocenjevanje samostojnosti preiskovanca) (76). Po opravljenem razgovoru smo vsakega od bolnikov s pomočjo algoritma odločanja razvrstili v posamezni razred CPC. Osnova za algoritem odločanja, s katerim smo poenotili razvrščanje bolnikov v ustrezne nevrološke kategorije, so bili precej izraziti prehodi med petimi stopnjami lestvice CPC (tabela 2).

Zapleti

Pri bolnikih vseh skupin smo iskali zaplete, ki so v literaturi opisani kot možni zapleti zdravljenja z nadzorovano podhladitvijo. Mednje spadajo pljučnice, sepse, aritmije, krvavitve, akutna ledvična odpoved, pljučni edem (4, 5, 30).

Pregledali smo klinične znake, laboratorijske vrednosti, mikrobiološke izvide in seznam zdravil, ki smo jih našli v popisu vsakega bolnika. Za ugotavljanje iskanih zapletov smo uporabljali notne diagnostične kriterije. Sami smo ugotavljali pomembne krvavitve (možganska, retroperitonealna krvavitve, krvavi-

tev, ki je povzročila padec hemoglobina v krvi za vsaj 20 g/L, transfuzija vsaj dveh enot koncentriranih eritrocitov ali potreba po kirurškem posegu) in motnje ritma (vse, ki so zahtevale zdravljenje). Pri ugotavljanju pljučnice, sepse, akutne odpovedi ledvic in pljučnega edema smo uporabljali na temperaturnem listu zapisane diagnoze zapletov. Te diagnoze so pregledane in odobrene s strani nadzornega specialista CIIM. Pozorni smo bili tudi na vse ostale že diagnosticirane zaplete zdravljenja.

Koncentracija serumske glukoze

Koncentracije S-glu smo izpisali iz bolniških laboratorijskih izvidov in temperaturnih listov, ki smo jih našli v popisih bolnikov. Izpisali smo vrednosti koncentracij S-glu v vzorcu ob sprejemu na IPP in v ničtem vzorcu po sprejemu na CIIM. Koncentracijo S-glu ob sprejemu na IPP izmerijo v urgentnem laboratoriju Kliničnega centra iz vzorca venske krvi. Ničto koncentracijo S-glu po sprejemu na CIIM določijo na sobnem glukometru iz vzorca kapilarne krvi, ki je odvzet v prvih šestih urah po sprejemu neodvisno od ure sprejema. Za vse bolnike smo izpisali tudi jutranje koncentracije S-glu za prvi teden zdravljenja na CIIM. Te meritve so opravljene v urgentnem laboratoriju Kliničnega centra na vzorcu venske krvi, odvzetem iz kanala venske krvi. Predstavljajo koncentracije S-glu na tešče ob času jutranjega odvzema med 8. in 9. uro.

Koncentracijo S-glu med zdravljenjem z nadzorovano podhladitvijo predstavlja ničta meritev po sprejemu na CIIM, ki je opravljena med aktivnim hlajenjem in prva jutranja meritev, ki je opravljena pri že podhlajenem bolniku (telesna temperatura je v območju 32–34 °C). Jutranja koncentracija S-glu na drugi dan zdravljenja predstavlja koncentracijo S-glu med spontanim ogrevanjem bolnika.

Potreba po zdravljenju z inzulinom

Delež bolnikov, ki so bili zdravljeni z inzulinom, smo ugotavljali s pomočjo listov sladkornega bolnika. Ti so priloženi k zdravstveni dokumentaciji vseh bolnikov, zdravljenih z inzulinom, ne glede na prisotnost diagnoze sladkorne bolezni. S pomočjo lista sladkornega bolnika smo ugotavljali dnevni odmerek za prvi teden

zdravljenja na CIIM pri vseh bolnikih, ki so prejeli inzulinško zdravljenje.

Statistična analiza podatkov

Zvezne spremenljivke z normalno porazdelitvijo smo opisali s srednjo vrednostjo in standardno deviacijo. Zvezne spremenljivke z nenormalno porazdelitvijo smo opisali z mediano vrednostjo ter spodnjo in zgornjo kvartilom. Atributivne spremenljivke smo opisali z deleži. Za primerjave zveznih spremenljivk smo uporabili Studentov t-test, za nezvezne spremenljivke pa Pearsonov hi-kvadrat test.

Pri testiranju hipotez smo šteli za statistično pomembne tiste ugotovitve, pri katerih je bilo tveganje napake manjše od 5 % ($p < 0,05$). Statistično analizo podatkov smo naredili s pomočjo programa Statistica 6.0 (Stat Soft Inc.).

REZULTATI

Bolniki in zdravljenje

V končno analizo smo zajeli 159 bolnikov. V hlajeni skupini je 85 bolnikov, ki so bili v obdobju med 27.9.2003 in 31.12.2005 zdravljeni na CIIM z nadzorovano podhladitvijo po PSZ. V nehlajeno skupino smo uvrstili 74 bolnikov, zdravljenih na CIIM med 1.1.2001 in 31.12.2003, pri katerih nadzorovana podhladitev ni bila uvedena, izpolnjevali pa so kriterije za uvedbo nadzorovane podhladitve (tabela 1).

V vsaki od skupin smo poiskali vse bolnike s hudo hiperglikemijo po PSZ (HHS). V hlajeni skupini je 57 bolnikov s HHS, v nehlajeni pa 54.

Temeljne značilnosti bolnikov

Primerjali smo temeljne značilnosti vseh hlajenih in nehlajenih bolnikov ter hlajenih in nehlajenih bolnikov s HHS. Med skupinami nismo ugotovili statistično pomembnih razlik (tabela 3).

Povezava med koncentracijo serumske glukoze in izidom zdravljenja

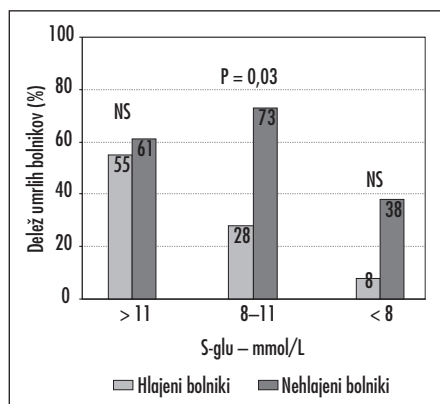
Pri hlajenih in nehlajenih bolnikih smo ugotavljali povezavo med koncentracijami S-glu v vseh odvzetih vzorcih s preživetjem in z nevrološkim izidom, merjenim s CPC 6 mesecev po PSZ (slika 1, slika 2).

Tabela 3. Temeljne značilnosti bolnikov in oživljanja. † Mediana (spodnja in zgornja kvartila). ‡ Primerjali smo skupini vseh hlajenih in vseh nehlajenih bolnikov. Primerjali smo tudi skupini hlajenih in nehlajenih bolnikov s HHS. Nobena izmed primerjanih značilnosti ne dosega meje statistične pomembnosti. Za primerjave zveznih spremenljivk smo uporabili dvosmerni Studentov t-test, za nezvezne spremenljivke pa dvosmerni Pearsonov test hi-kvadrat.

	Hlajeni bolniki		Nehlajeni bolniki		P‡
Temeljne značilnosti	VSI N = 85	HHS N = 57	VSI N = 74	HHS N = 54	
Starost – leta †	58 (50–65)	58 (51–65)	62,5 (50–70)	62 (50–69)	
Moški spol – n (%)	71 (84)	48 (84)	60 (81)	44 (81)	
Spremljajoče bolezni – n (%)					
Sladkorna bolezen	17 (20)	16 (28)	19 (26)	16 (30)	
Navoodkrita	6 (7)	6 (11)	2 (3)	2 (4)	
Insulinska terapija	3 (4)	2 (4)	6 (8)	5 (9)	
Dietna in/ali peroralna terapija	8 (9)	8 (14)	9 (12)	7 (13)	
Srčnožilna bolezen	48 (56)	31 (54)	46 (62)	34 (63)	
Možganskožilna bolezen	8 (9)	3 (5)	6 (8)	4 (7)	
NYHA razreda III ali IV	3 (4)	5 (9)	7 (9)	5 (9)	
Arterijska hipertenzija	48 (56)	33 (58)	36 (49)	27 (50)	
Hiperlipidemija	37 (44)	25 (44)	24 (32)	28 (52)	
Srčni zastoj in oživljanje					
Vzrok PSZ – n (%)					
Akutni koronarni sindrom	59 (69)	46 (81)	52 (70)	42 (78)	
Ishemična bolezen srca	5 (6)	(0)	3 (4)	1 (2)	
Neishemična bolezen srca	8 (9)	5 (9)	7 (9)	6 (11)	
Neznan vzrok	9 (11)	4 (7)	10 (14)	4 (7)	
Drugo	4 (5)	2 (4)	2 (3)	0 (0)	
Srčni zastoj pred pričami – n (%)	79 (93)	52 (91)	73 (99)	53 (98)	
ISZ – n (%)	68 (80)	44 (77)	50 (68)	40 (74)	
TPO – n (%)	35 (41)	21 (37)	43 (58)	29 (54)	
Začetni srčni ritem pVF/pVT – n (%)	82 (96)	55 (96)	72 (97)	53 (98)	
Število defibrilacij †	4 (2–7)	5 (2–8)	3 (1–5)	4 (2–6)	
Skupni odmerek adrenalina – mg †	2 (0–4)	3 (1–6)	3 (0–4)	3 (1–4)	
Predbolnišnično hlajenje – n (%)	13 (15)	10 (18)	/	/	
Ponovni PSZ – n (%)	22 (26)	17 (30)	20 (27)	16 (30)	
Tromboliza – n (%)	6 (7)	3 (5)	7 (10)	6 (11)	
PCI – n (%)	47 (55)	34 (59)	35 (47)	29 (54)	
Časovni intervali oživljanja †					
PSZ – ALS – min	8 (6–11)	8 (5–11)	8 (2–11)	8 (3–11)	
PSZ – ROSC – min	20 (15–25)	21 (16–26)	20 (12–28)	20 (15–30)	
Vitalni znaki ob sprejemu †					
Temperatura – °C	35,5 (34,8–36)	35,5 (35–36,1)	35,7 (35–36,2)	35,7 (35–36,1)	
Srednji arterijski tlak – mmHg	100 (85–112)	102 (86–112)	93 (79–106)	94 (80–106)	
Frekvenca utripa – min ⁻¹	90 (75–100)	91 (75–105)	97 (76–110)	96 (76–108)	
GCS	3 (3–3)	3 (3–3)	3 (3–3)	3 (3–3)	

Ugotovili smo povezavo koncentracije S-glu ob sprejemu na IPP in/ali v ničtem vzorcu na CIIM z umrljivostjo bolnikov hlajene in nehlajene skupine. Pri koncentraciji S-glu nad 11 mmol/L ni razlike med umrljivost-

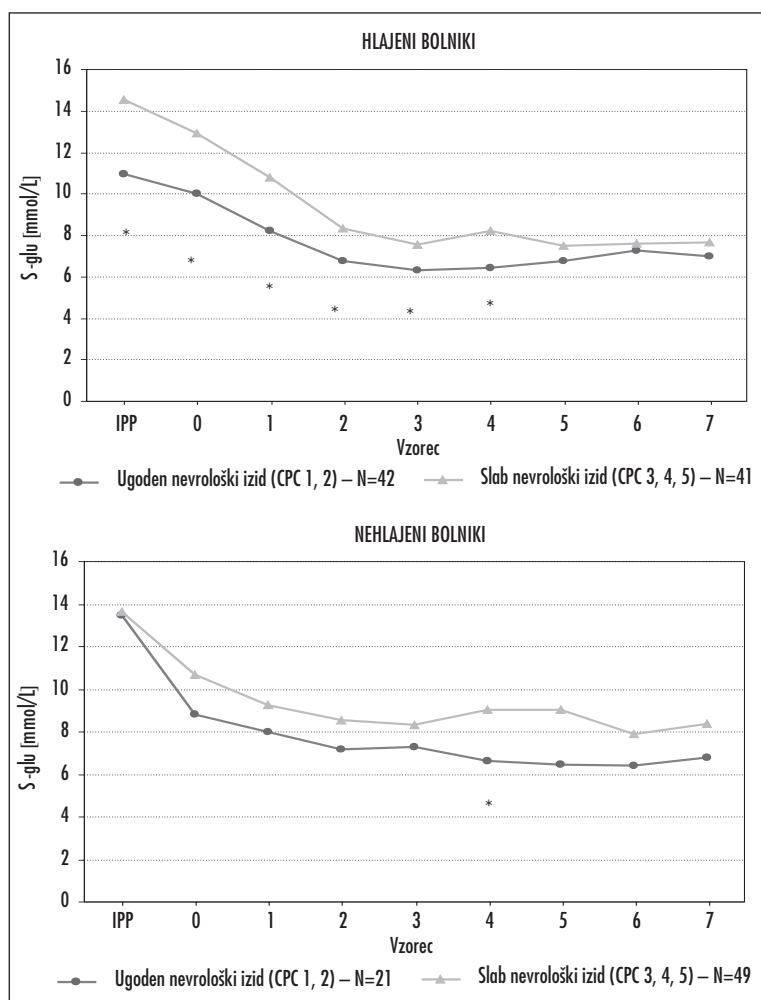
jo hlajenih in nehlajenih bolnikov. Izrazito boljše je bilo preživetje pri hlajenih bolnikih s koncentracijo S-glu med 8–11 mmol/L ($P = 0,03$). Najopaznejši je trend preživetja pri hlajenih bolnikih s koncentracijo S-glu pod



8 mmol/L, ki pa ga zaradi premajhnih skupin bolnikov nismo dokazali (slika 1).

Dokazali smo, da imajo hlajeni bolniki z ugodnim nevrološkim izidom (CPC 1, 2) nižje serumske koncentracije S-glu ob sprejemu na IPP, v ničtem vzorcu na CIIM in v prvih štirih jutranjih vzorcih na CIIM kot hlajeni bolniki z neugodnim nevrološkim izidom (CPC 3, 4, 5) ($P < 0,03$). Podobno povezavo pri nehlajenih

Slika 1. Umrljivost bolnikov z ozirom na koncentracijo S-glu ob sprejemu na IPP in/ali v ničtem vzorcu na CIIM. V stolpcih je število bolnikov v skupini. Dvosmerne vrednosti P smo izračunali s Pearsonovim hi-kvadrat testom.



Slika 2. Primerjava koncentracij S-glu ob sprejemu in med zdravljenjem na CIIM z nevrološkim izidom, vrednotenim s CPC 6 mesecev po PSZ. Dvosmerne vrednosti P smo izračunali s Studentovim t-testom. * $P < 0,05$.

Tabela 4. Preživetje in nevrološki izid bolnikov s HHS 6 mesecev po PSZ. *Pri vrednotenju dolgoročnega izida nismo uspeli najti 1 hlajenega in 2 nehlajenih bolnikov. † Ugoden nevrološki izid je opredeljen kot CPC 1 ali CPC 2. ‡ Dvosmerne vrednosti P smo izračunali s Pearsonovim hi-kvadrat testom.

Izid – n (%)	Hlajeni bolniki s HHS n = 56*	Nehlajeni bolniki s HHS n = 52*	P ‡
Preživel	25 (45)	20 (38)	NS
Ugoden nevrološki izid †	21 (38)	14 (27)	NS

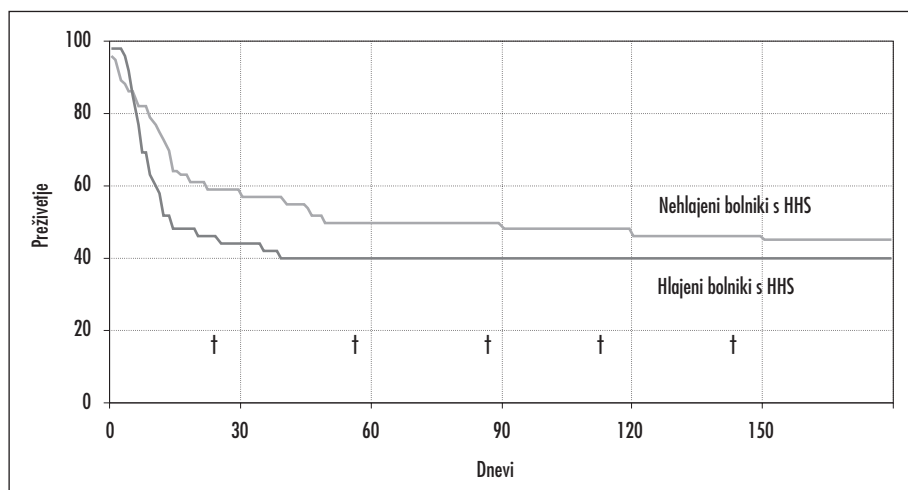
bolnikov smo ugotovili za jutranjo vrednost S-glu 4. dan zdravljenja ($P < 0,04$) (slika 2).

Izid zdravljenja in zapleti pri bolnikih s hiperglikemijo

Preživetje in nevrološki izid

Med skupinama hlajenih in nehlajenih bolnikov s HHS smo primerjali preživetje (tabe-

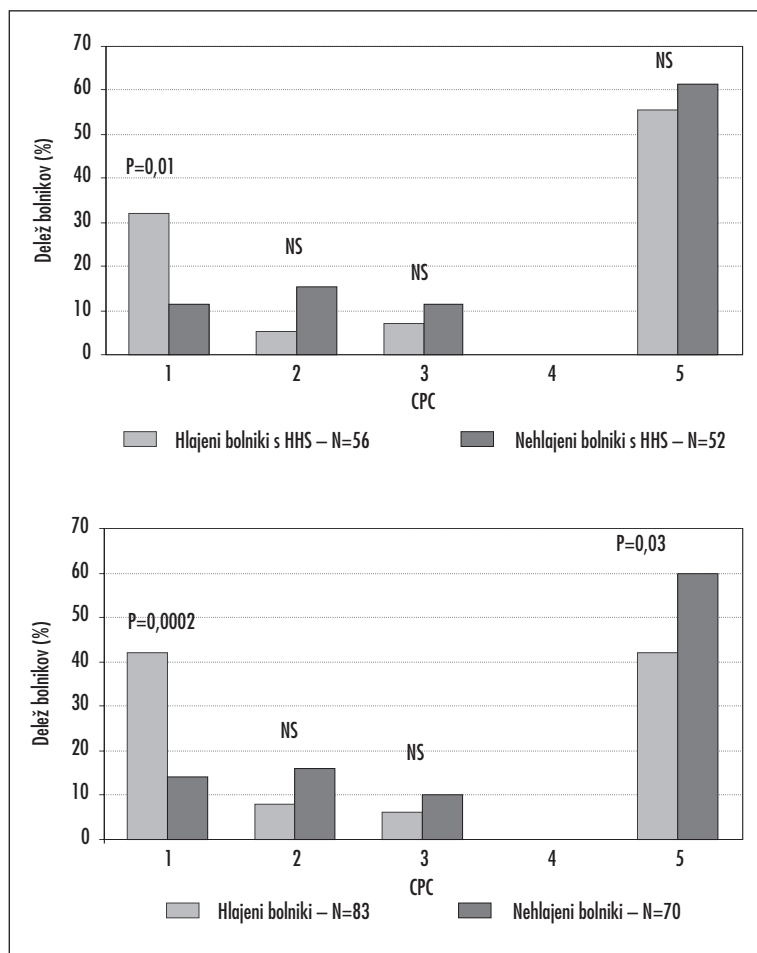
la 4, slika 3) ter nevrološki izid, vrednoten s CPC 6 mesecev po PSZ (tabela 4, slika 4). V deležih preživelih bolnikov in bolnikov z ugodnim nevrološkim izidom (CPC 1, 2) 6 mesecev po PSZ nismo dokazali razlik med skupinama bolnikov. Razliko med skupinama smo ugotovili le v večjem deležu hlajenih bolnikov s HHS, ki imajo 6 mesecev po PSZ najboljši nevrološki izid (CPC 1) ($P = 0,01$) (slika 2).



Slika 3. Kaplan – Meierjeva krivulja preživetja hlajenih in nehlajenih bolnikov s HHS. Dvosmerne vrednosti P smo izračunali s Pearsonovim hi-kvadrat testom. †P = NS.

Tabela 5. Zapleti med zdravljenjem na CIIM. ‡ Za primerjave zveznih spremenljivk smo uporabili dvosmerni Studentov t-test, za nezvezne spremenljivke pa dvosmerni Pearsonov test hi-kvadrat.

Zaplet – n (%)	Hlajeni bolniki s HHS n = 57	Nehlajeni bolniki s HHS n = 54	P‡
Pljučnica	50 (88)	48 (89)	Ns
Sepsa	5 (9)	3 (6)	Ns
Motnja srčnega ritma	32 (56)	31 (57)	Ns
Krvavitev	11 (19)	17 (31)	Ns
Akutna odpoved ledvic	8 (14)	4 (7)	Ns
Pljučni edem	1 (2)	3 (6)	Ns



Slika 4. Nevrološki izid bolnikov, vrednoten s CPC 6 mesecev po PSZ. Pri vrednotenju dolgoročnega izida nismo uspeli najti 2 hlajenih in 4 nehlajenih bolnikov.

Zapleti

Med skupinama hlajenih in nehlajenih bolnikov s HHS smo primerjali pojavnost vsakega od zapletov zdravljenja (tabela 5). V deležu posameznega zapleta zdravljenja med skupinama nismo ugotovili razlik.

Povezava med hlajenjem in koncentracijo serumske glukoze

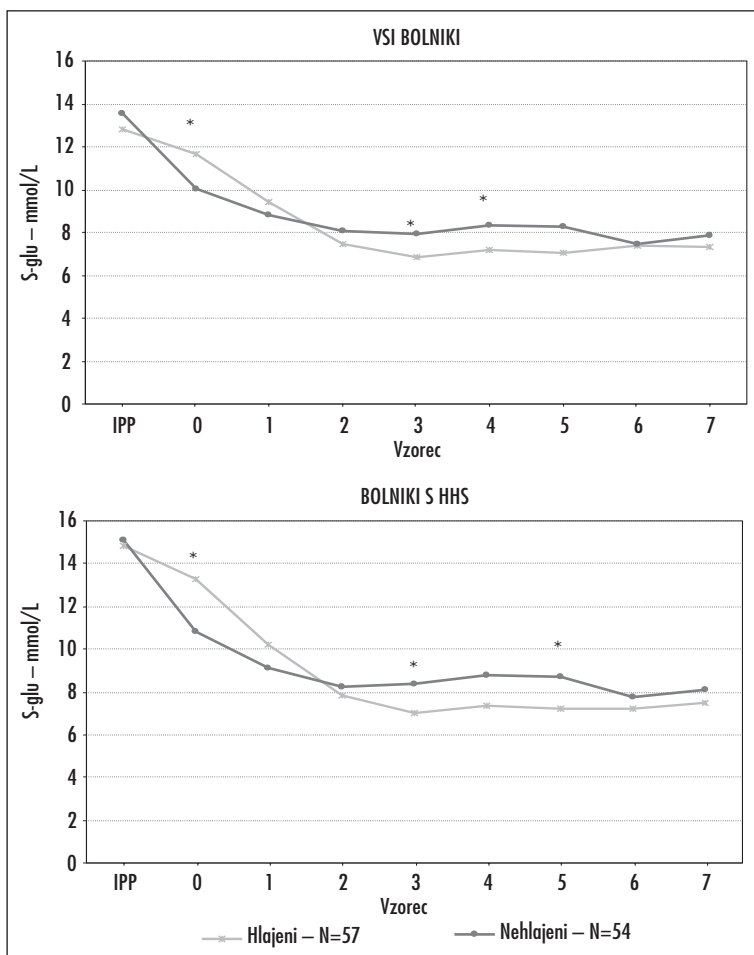
Koncentracija serumske glukoze

Primerjali smo koncentracije S-glu hlajenih in nehlajenih bolnikov. Beležili smo koncentracije S-glu ob sprejemu na IPP in v prvem

tednu zdravljenja na CIIM. Za čas hlajenja (nični vzorec) smo ugotovili višje koncentracije S-glu pri hlajenih bolnikih ($P < 0,01$) (slika 5). V času po prenehanju hlajenja (tretji in četrti oz. peti dan) so koncentracije S-glu višje pri nehlajenih bolnikih ($P < 0,01$) (slika 5).

Potreba po zdravljenju z inzulinom

Primerjali smo deleža hlajenih in nehlajenih bolnikov s HHS, ki so prejeli inzulin kadar koli v prvem tednu zdravljenja na CIIM in povprečni dnevni odmerek pri bolnikih, zdravljenih z inzulinom (tabela 6). Med skupinama hlajenih in nehlajenih bolnikov s HHS smo primerjali tudi povprečne jutranje koncentracije S-glu



Slika 5. Koncentracija S-glu ob sprejemu in jutranje koncentracije S-glu v prvem tednu zdravljenja. Prikazane so povprečne vrednosti. Dvosmerne vrednosti P smo izračunali s Studentovim t-testom. * $P < 0,05$.

v prvem tednu zdravljenja na CIIM (tabela 6). Hlajeni bolniki s HHS so prejeli večje dnevne odmerke insulina ($P < 0,001$) in imeli nižje povprečne jutranje koncentracije S-glu ($P = 0,02$) (slika 6).

RAZPRAVLJANJE

Temeljne značilnosti bolnikov

V raziskavo smo vključili vseh 87 bolnikov, ki so se do konca leta 2005 zdravili na CIIM z nadzorovano podhladitvijo po PSZ. Od teh smo dva bolnika izključili iz raziskave. Pri prvem je bilo hlajenje zaradi suma na možgansko krvavitev prekinjeno po 1 uri, še v nor-

moternem območju. Popis drugega bolnika je bil zaradi sodnega postopka nedosegljiv. V kontrolno skupino smo uvrstili 77 bolnikov, zdravljenih na CIIM zaradi PSZ v obdobju pred uvedbo nadzorovane podhladitve. V arhivu so manjkali popisi treh bolnikov te skupine, zato smo jih naknadno izključili iz raziskave. Menimo, da so vsi manjkajoči podatki naključno porazdeljeni, zato na rezultate statistične analize ne vplivajo. Med vključenimi kriteriji je tudi začetni srčni ritem pVT/VF. Kljub temu sta bila hlajena dva bolnika, pri katerih po podatkih o NMP ni jasno, ali je šlo za asistolijo ali VF z nizko amplitudo. Podobnega bolnika najdemo v kontrolni skupini. Ker so bili vsi trije bolniki po začetku oživljanja

Tabela 6. Insulinsko zdravljenje in koncentracije S-glu. ¶ Mediana (spodnja in zgornja kvartila). † Povprečna vrednost s standardno deviacijo. ‡ Za primerjave zveznih spremenljivk smo uporabili dvosmerni Studentov t-test, za nezvezne spremenljivke pa dvosmerni Pearsonov test hi-kvadrat. § Vrednosti so izračunane samo za dneve, ko je bil inzulin apliciran.

	Hlajeni bolniki s HHS n = 57	Nehlajeni bolniki s HHS n = 54	P†
Uvedba insulina – n (%)	16 (28)	12 (22)	Ns
Odmerek insulina – IE/dan ¶ §	34 (25–44)	20 (13–26)	<0,001
Jutranja vrednost S-glu (mmol/L) †	7,9 ± 3,2	8,5 ± 3,0	0,02

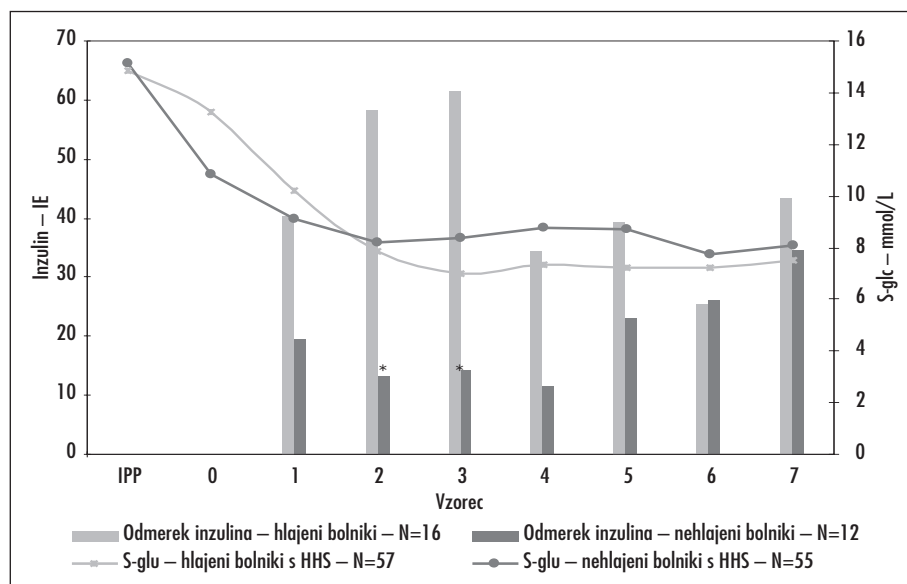
defibrilirani, smo jih vključili v raziskavo. V končno analizo smo zajeli 159 bolnikov, 85 iz hlajene in 74 iz kontrolne skupine.

Zaradi mednarodnih priporočil (78) je nadzorovana podhladitev od 1. 1. 2004 na CIIM sprejeta za standardno metodo zdravljenja bolnikov po PSZ, z začetnim ritmom pVT/VF. Ker so odtelej hlajeni vsi ustrezni bolniki (tabela 1), smo lahko uporabili le historično kontrolno skupino nehlajenih bolnikov in raziskavo deloma izvedli retrospektivno, kar bi lahko vplivalo na zanesljivost rezultatov v primerjavi z nekaterimi tujimi raziskavami (4, 5). Kljub temu menimo, da časovna odmaknjenost skupin bolnikov ni tako velika, da bi bistveno vplivala na kakovost rezultatov. Način zdravljenja (razen nadzorovane podhladitve) se za celotno raziskovano obdobje ni spremenil. Za vse

hlajene bolnike smo že v predhodni raziskavi dokazali veliko učinkovitost zdravljenja z nadzorovano podhladitvijo (1, 29).

Med bolniki, ki so se do konca leta 2005 zdravili na CIIM z nadzorovano podhladitvijo, smo izbrali vseh 57 bolnikov s hudo hiperglikemijo po PSZ (HHS). V kontrolno skupino smo uvrstili vseh 54 bolnikov, zdravljenih na CIIM zaradi PSZ v obdobju pred uvedbo nadzorovane podhladitve, ki so izpolnjevali kriterije za zdravljenje z nadzorovano podhladitvijo, hkrati pa so imeli HHS. Primerjali smo temeljne značilnosti obeh skupin bolnikov s HHS. Skupini se statistično ne razlikujeta v nobeni od temeljnih značilnosti, zato ugotavljamo, da sta dobro primerljivi.

V skupini 57 hlajenih bolnikov s HHS je imelo 28 % bolnikov SB, ki je bila lahko zna-



Slika 6. Koncentracije S-glu pri bolnikih s HHS in povprečen dnevni odmerek insulina na zdravljenega bolnika. Dvosmerne vrednosti P smo izračunali s Studentovim t-testom. *P < 0,05.

na od prej ali novoodkrita. Med 54 nehlajenimi s HHS pa je bilo takih 30 % bolnikov. Deleža sta primerljiva med seboj in s podatki iz literature (54). Menimo pa, da je podatek o novoodkriti SB nezanesljiv, saj se v klinični praksi na CIIM kot tudi drugod ne uporablja povsem enotnih kriterijev za ugotavljanje novoodkrite SB pri kritično bolnem (79). V obeh skupinah bolnikov s HHS bi namreč lahko ob doslednejšem upoštevanju diagnostičnih kriterijev postavili precej več diagnoz novoodkrite SB, čemur bi najbrž sledilo tudi doslednejše zdravljenje z inzulinom (74). Nasprotno pa je podatek o prisotnosti HHS zelo objektivni, saj imajo vsi sprejeti bolniki izmerjeno koncentracijo S-glu in to z veliko mero natančnosti. Zato smo se v nadaljevanju raziskave izognili proučevanju povezave med nadzorovano podhladitvijo in SB ter se raje osredotočili na povezavo med nadzorovano podhladitvijo in koncentracijami S-glu ob sprejemu in med zdravljenjem. Ta povezava je splošnejša, saj velja za večino bolnikov po PSZ, hkrati pa tudi za skoraj vse sladkorne bolnike po PSZ. Med hlajenimi sladkornimi bolniki jih je namreč kar 94 % imelo HHS, med nehlajenimi sladkornimi bolniki pa je bilo takih 84 %.

Povezava med koncentracijo serumske glukoze in izidom zdravljenja

V skupinah hlajenih in nehlajenih bolnikov smo ugotavljali povezavo med zgodnjimi koncentracijami S-glu in preživetjem. Ob koncentracijah S-glu nad 11 mmol/L je bila umrljivost v hlajeni in nehlajeni skupini enaka. Ob koncentraciji S-glu med 8–11 mmol/L je bilo preživetje izrazito boljše pri hlajenih bolnikih. Še izrazitejši trend izboljšanja preživetja hlajene skupine smo opazili pri tistih s koncentracijo S-glu pod 8 mmol/L, vendar razlike nismo uspeli dokazati, verjetno zaradi premajhnega vzorca (slika 1).

Primerjali smo tudi koncentracije S-glu v vzorcu ob sprejemu na IPP, v ničtem vzorcu na CIIM ter jutranje koncentracije S-glu med prvim tednom zdravljenja na CIIM z nevrološkim izidom bolnikov. Dokazali smo, da imajo hlajeni bolniki z ugodnim nevrološkim izidom (CPC 1 ali 2) nižje koncentracije S-glu ob sprejemu na IPP, v ničtem vzorcu na CIIM

ter v prvih štirih jutranjih vzorcih S-glu na CIIM v primerjavi s hlajenimi bolniki z neugodnim nevrološkim izidom (CPC 3–5). Podobno povezavo pri nehlajenih bolnikih smo ugotovili le za jutranjo koncentracijo S-glu na četrti dan zdravljenja (slika 2).

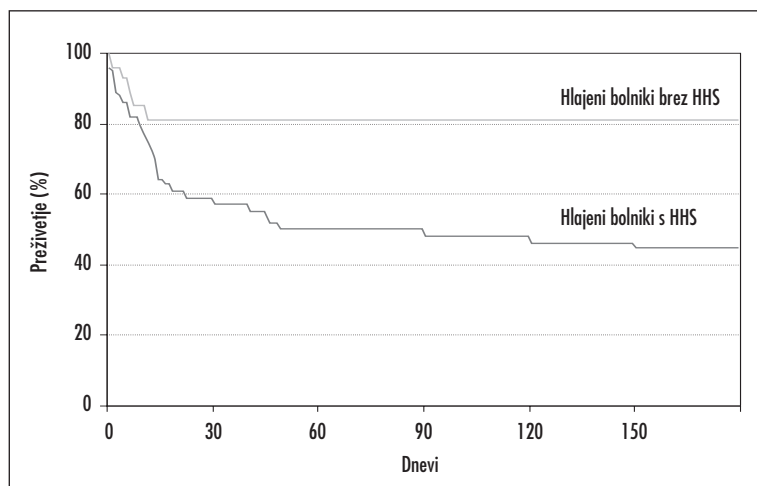
Zveza med višjimi koncentracijami S-glu ob sprejemu in slabšim dolgoročnim nevrološkim izidom je že opisana pri nehlajenih bolnikih po PSZ (80). Za hlajene bolnike po PSZ pa ta povezava v literaturi še ni opisana. S tem smo dokazali, da je nadzorovana podhladitev neuspešna pri preprečevanju nevrološke okvare bolnikov s HHS. Iz tega izhaja tudi potreba po doslednejšem in učinkovitejšem nižanju hude hiperglikemije pri hlajenih bolnikih, ker je to očitno predpogoj učinkovitosti nadzorovane podhladitve.

Izid zdravljenja in zapleti pri bolnikih s hiperglikemijo

Za ugotavljanje dolgoročnega nevrološkega izida smo najmanj 6 mesecev po PSZ opravili strukturiran razgovor z bolniki, preživelimi vsaj do odpusta iz bolnišnice, in/ali njihovimi svojci. Govorili smo z 48 bolniki in/ali njihovimi svojci iz hlajene skupine in z 29 bolniki in/ali njihovimi svojci iz kontrolne skupine. V hlajeni skupini smo izgubili sled za dvema bolnikoma, v nehlajeni skupini pa za štirimi bolniki, zato manjkajo pri izračunu dolgoročnega nevrološkega izida in preživetja. Ugotavljanje nevrološkega izida 6 mesecev po PSZ v naši raziskavi ne bi smelo biti manj zanesljivo kot v tujih primerljivih raziskavah (4, 5), saj smo ta del raziskave izvedli prospektivno. Ob tem menimo, da smo uspeli dovolj natančno določiti dolgoročni nevrološki izid bolnikov, saj petstopenjska lestvica CPC predstavlja razmeroma grobo oceno nevrološkega stanja z izrazitimi prehodi med posameznimi kategorijami.

Preživetje in nevrološki izid

Primerjava deležev umrlih med hlajenimi in nehlajenimi bolniki s HHS ni pokazala razlike med skupinama (tabela 4). Med bolniki hlajene in nehlajene skupine s HHS prav tako nismo ugotovili razlik v deležu bolnikov z ugodnim nevrološkim izidom (CPC 1 ali 2) (tabela 2, tabela 4). Ugotovili pa smo večji



Slika 7. Kaplan – Meierjeva krivulja preživetja hlajenih bolnikov brez hude hiperglikemije po PSZ (HHS) in hlajenih bolnikov s HHS.

delež bolnikov z najboljšim nevrološkim izidom (CPC 1) v skupini hlajenih bolnikov s HHS (slika 2), verjetno na račun zmanjšanja deleža v skupinah bolnikov s CPC 2 in 3. To razlagamo s predpostavko, da pri bolnikih s HHS, ki preživijo, nadzorovana podhladitev vendarle »deluje« – zmanjša nevrološko okvaro. Pravi problem manjše učinkovitosti metode pri bolnikih s HHS je najbrž velika umrljivost (slika 7).

Bolniki s HHS predstavljajo 69% vseh bolnikov, ki jih na CIIM zdravijo po PSZ, zato predstavljajo zelo pomembno podskupino. Ker je za celotno skupino hlajenih bolnikov že dokazana učinkovitost nadzorovane podhladitve (1, 29), lahko sklepamo na še ugodnejši izid zdravljenja pri hlajenih bolnikih, ki nimajo HHS. Učinek nadzorovane podhladitve pri bolnikih s HHS se kaže le pri povečanju deleža bolnikov z najboljšim dolgoročnim izidom zdravljenja (CPC 1).

Kolikor vemo, pojav slabe učinkovitosti nadzorovane podhladitve pri bolnikih s HHS v literaturi še ni opisan. Ta ugotovitev terja nadaljnje raziskovanje, morda pa tudi spremembo obstoječega protokola zdravljenja. Ker je nadzorovana podhladitev zelo uspešna pri bolnikih brez HHS, bi najbrž veljalo razmisliti o natančnejšem nadzoru koncentracij S-glu pri bolnikih in o doslednejšem in agresivnejšem zdravljenju vsake hude hiperglikemije (> 11 mmol/L) že od sprejema naprej. Slika 1

nakazuje, da bi bilo morda še bolje vzdrževati koncentracijo S-glu pod 8 mmol/L. Izboljšanje preživetja je namreč v tem območju na videz očitnejše (vzorec pa je bil premajhen, da bi to dokazali).

Zapleti

Pojavnost vsakega od zapletov zdravljenja je bila primerljiva med hlajenimi in nehlajenimi bolniki s HHS. Ugotavljamo, da zdravljenje z nadzorovano podhladitvijo ni povzročilo povečanja deleža katerega koli od zapletov zdravljenja pri hlajenih bolnikih s HHS, ki bi ga morda lahko povezovali s slabšim izidom pri tej skupini od pričakovanega (tabela 5). Nadzorovana podhladitev je torej glede na zaplete zdravljenja varna metoda tudi za bolnike s HHS, kar smo predhodno že dokazali za vso skupino hlajenih bolnikov (1, 29).

Povezava med hlajenjem in koncentracijo serumske glukoze

Koncentracija serumske glukoze

V skupinah hlajenih in nehlajenih bolnikov smo ugotavljali koncentracije S-glu ob sprejemu na IPP, v ničtem vzorcu po sprejemu na CIIM ter jutranje koncentracije S-glu za prvih sedem dni zdravljenja na CIIM. Dokazali smo, da so koncentracije S-glu ob prvi meri-

tvi (ničti vzorec) na CIIM, ko so bolniki že v terapevtskem območju nadzorovane podhladitve (pod 34 °C), večje pri hlajenih kot pri nehlajenih bolnikih (slika 5). To bi lahko razložili kot posledico učinka hlajenja na koncentracijo S-glu. Povečanje koncentracije S-glu ob podhladitvi je sicer dokazano le v eksperimentalnih pogojih (70, 71), ob hujši akcidentalni podhladitvi (72) ali podhladitvi pri izven telesnem krvnem obtoku (73). Verjetno je mehanizem nastanka hiperglikemije pri hipotermiji povezan z reverzibilnim zavrtjem izločanja inzulina, morda pa tudi s povečano periferno neodzivnostjo za inzulin (70, 72).

Poleg tega smo pri hlajenih bolnikih v vzorcih, odvzetih 3. in 4. dan zdravljenja, dokazali nižje jutranje koncentracije S-glu v primerjavi z nehlajenimi. V tem primeru bi lahko šlo za vpliv povratne hipoglikemije (angl. *rebound hypoglycemia*), ki je opisana kot možna posledica ogrevanja po podhladitvi (81).

Noben od omenjenih pojavov še ni opisan v zvezi z nadzorovano podhladitvijo po PSZ. Menimo, da je oba treba podrobneje raziskati, saj bi lahko imela neposredni vpliv na način in morda tudi na izid zdravljenja bolnikov.

Potreba po zdravljenju z inzulinom

Objektivizirali smo učinkovitost zdravljenja hiperglikemije na CIIM. Inzulinsko zdravljenje je bilo uvedeno pri 28 % hlajenih bolnikov s hudo hiperglikemijo (> 11 mmol/L) ter pri 22 % nehlajenih bolnikov s hudo hiperglikemijo, s čemer nismo dokazali razlike med skupinama v deležu bolnikov, ki jim je bilo uvedeno inzulinsko zdravljenje (tabela 6). Delež bolnikov po PSZ, ki so zdravljeni z inzulinom, je premajhen tako glede na dejanske potrebe teh bolnikov po zdravljenju kot tudi glede na nekatere tuje rezultate. V referenčni tuji raziskavi so namreč z inzulinom zdravili 40 % kritično bolnih, ki pa sicer niso bili povsem primerljivi z našimi bolniki (66). V naši raziskavi smo opazili precej bolnikov, ki niso bili zdravljeni z inzulinom kljub večdnim jutranjim koncentracijam S-glu nad 11 mmol/L, kar ni v skladu s spoznanji, objavljenimi v zadnjih letih (66, 82, 83).

Dokazali smo razliko v dnevnem odmerku inzulina, ki so ga prejeli hlajeni in nehlajeni bolniki s HHS. Hlajeni bolniki s HHS, ki so bili

zdravljeni z inzulinom, so dobili v povprečju po 34 enot inzulina dnevno, nehlajeni bolniki s HHS pa le po 20 enot inzulina (tabela 6). Delno je to posledica čedalje intenzivnejše uporabe inzulina v zadnjih letih (glede na priporočila v literaturi). Ob tem so imeli hlajeni bolniki s HHS nižje povprečne jutranje koncentracije S-glu. K temu bi lahko delno pripomogla tudi povratna hipoglikemija po koncu hlajenja (81).

V literaturi so na voljo le primerljivi podatki o odmerkih za kritično bolne, ki niso bili hlajeni. V eni od raziskav so bolniki dobili po 33 enot inzulina dnevno, vendar pa ne gre za povsem primerljivo skupino bolnikov (66). V literaturi se sicer vrstijo tudi podatki, ki svarijo pred zdravljenjem s prevelikimi odmerki inzulina, saj naj bi bil večji skupni odmerek prejetega inzulina neposredno povezan z večjo umrljivostjo pri kritično bolnih (74, 83). Velika nevarnost, ki spremlja intenzivnejše zdravljenje z inzulinom, je tudi veliko tveganje neopaženih hipoglikemij pri sediranih bolnikih, ki ogrožajo bolnike celo bolj kot zmerna hiperglikemija (82, 84).

ZAKLJUČKI

V predhodni raziskavi vpliva nadzorovane podhladitve na zdravljenje bolnikov po PSZ smo dokazali učinkovitost nadzorovane podhladitve pri izboljšanju preživetja in dolgoročnega nevrološkega izida tudi v našem okolju, skladno s tujimi rezultati (9). Podrobnejša analiza podskupine bolnikov s HHS pa je tokrat pokazala, da nadzorovana podhladitev izboljša preživetje in dolgoročni nevrološki izid zlasti pri bolnikih brez HHS po PSZ. Ti pa predstavljajo le okrog tretjino vseh bolnikov. Pri teh bolnikih je učinkovitost nadzorovane podhladitve zato celo večja, kot smo domnevali. Pri bolnikih s HHS po PSZ nadzorovana podhladitev ni izboljšala preživetja, dolgoročni nevrološki izid pa le deloma.

Izsledki naše raziskave kažejo, da bi bilo najbrž smiselno poleg hlajenja učinkoviteje zniževati koncentracije S-glu. Ciljna koncentracija S-glu bi morala biti najbrž vsaj pod 11 mmol/L (kadar koli med zdravljenjem) (30). Nekateri avtorji predlagajo tudi vzdrževanje koncentracije S-glu pod 8 mmol/L ali kar v mejah normalnih vrednosti S-glu (66, 74, 86).

Seveda pa tudi ob vzdrževanju S-glu v normalnem območju ne moremo pričakovati, da bi se preživetje in nevrološki izid zdravljenja pri sladkornih bolnikih ali bolnikih s stresno hiperglikemijo povsem izenačil z ostalimi. Visoka koncentracija S-glu je bržčas v veliki meri le pokazatelj kompleksne kronične bolezni, pogosto s spremljajočimi okvarami tarčnih organov (74).

Naši rezultati terjajo dodatno raziskovanje in razmislek o morebitnih spremembah

protokola zdravljenja z nadzorovano podhladitvijo.

ZAHVALA

Najprej hvala as. dr. Tomu Ploju, za vse tehtne misli, ki so skrbno usmerjale najine raziskovalne napore. Hvala tudi prof. dr. Marku Noču, ker nama je omogočil to raziskavo. Za vso pomoč pri izvedbi naloge hvala tudi osebjem CIIM.

LITERATURA

1. Kavčič M, Grošelj U. Vpliv nadzorovane podhladitve na zdravljenje bolnikov po srčnem zastoj. Med Razgl 2006; 45: 115-28.
2. Ploj T, Kavcic M, Groselj U, Noc M. Mild induced hypothermia does not change the mode of death following resuscitated cardiac arrest. Resusc 2005; 69: S60.
3. Ploj T, Kavcic M, Groselj U, Noc M. Induced Hypothermia Prolongs Time to Meaningful Response in Patients after Resuscitated Cardiac Arrest. Circulation 2005; 112 Suppl 2: S1102.
4. Bernard SA, Gray TW, Buist MD, et al. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. N Engl J Med 2002; 346 (8): 557-63.
5. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. N Engl J Med 2002; 346 (8): 549-56. Erratum in: N Engl J Med 2002; 346 (22): 1756.
6. Holzer M, Bernard SA, Hachimi-Idrissi S, et al. Hypothermia for neuroprotection after cardiac arrest: systematic review and individual patient data meta-analysis. Crit Care Med 2005; 33 (2): 414-8.
7. Safar PJ, Kochanek PM. Therapeutic hypothermia after cardiac arrest. N Engl J Med 2002; 346 (8): 612-3.
8. Ploj T, Groselj U, Kavcic M, Noc M. Is Therapeutic hypothermia after cardiac arrest harmful for diabetic patients? Circulation 2006; Suppl 2.
9. Bernard S. Therapeutic hypothermia after cardiac arrest. Neurol Clin 2006; 24 (1): 61-71.
10. Jacobs I, Nadkarni V, Bahr J, et al. Cardiac arrest and cardiopulmonary resuscitation outcome reports: update and simplification of the Utstein templates for resuscitation registries. Circulation 2004; 110 (21): 3385-97.
11. Zipes DP, Wellens HJ. Sudden cardiac death. Circulation 1998; 98 (21): 2334-51.
12. Anderson RN, Smith BL. Deaths: leading causes for 2002. Natl Vital Stat Rep 2005; 53 (17): 1-89.
13. Tadel S, Horvat M, Noc M. Treatment of out-of-hospital cardiac arrest in Ljubljana: outcome report according to the 'Utstein' style. Resuscitation 1998; 38 (3): 169-76.
14. de Vreede-Swagemakers JJ, Gorgels AP, Dubois-Arbouw WI, et al. Out-of-hospital cardiac arrest in the 1990's: a population-based study in the Maastricht area on incidence, characteristics and survival. J Am Coll Cardiol 1997; 30 (6): 1500-5.
15. Edgren E, Hedstrand U, Kelsey S, et al. Assessment of neurological prognosis in comatose survivors of cardiac arrest. BRCT I Study Group. Lancet 1994; 343 (8905): 1055-9.
16. Marion DW, Leonov Y, Ginsberg M, et al. Resuscitative hypothermia. Crit Care Med 1996; 24 (2 Suppl): S81-9.
17. Kataoka K, Yanase H, Dempsey RJ, et al. Apoptosis. DNA destroyers.: Mild hypothermia - a revived countermeasure against ischemic neuronal damages.: Moderate hypothermia reduces postischemic edema development and leukotriene production.: The importance of brain temperature in alterations of the blood-brain barrier following cerebral ischemia. Neuropathol Exp Neurol 2001; 412: 486-97.
18. Rosomoff HL, Holaday DA. Cerebral blood flow and cerebral oxygen consumption during hypothermia. Am J Physiol 1954; 179 (1): 85-8.
19. Boddicker KA, Zhang Y, Zimmerman MB, et al. Hypothermia improves defibrillation success and resuscitation outcomes from ventricular fibrillation. Circulation 2005; 111 (24): 3195-201.
20. Globus MY, Alonso O, Dietrich WD, et al. Glutamate release and free radical production following brain injury: effects of posttraumatic hypothermia. J Neurochem 1995; 65 (4): 1704-11.
21. Ginsberg MD, Sternau LL, Globus MY, et al. Therapeutic modulation of brain temperature: relevance to ischemic brain injury. Cerebrovasc Brain Metab Rev 1992; 4 (3): 189-225.
22. Widmann R, Miyazawa T, Hossmann KA. Protective effect of hypothermia on hippocampal injury after 30 minutes of forebrain ischemia in rats is mediated by postischemic recovery of protein synthesis. J Neurochem 1993; 61 (1): 200-9.
23. Dempsey RJ, Combs DJ, Maley ME, et al. Moderate hypothermia reduces postischemic edema development and leukotriene production. Neurosurgery 1987; 21 (2): 177-81.

24. Clifton GL, Miller ER, Choi SC, et al. Lack of effect of induction of hypothermia after acute brain injury. *N Engl J Med* 2001; 344 (8): 556–63.
25. Walter B, Bauer R, Kuhnen G, et al. Coupling of cerebral blood flow and oxygen metabolism in infant pigs during selective brain hypothermia. *J Cereb Blood Flow Metab* 2000; 20 (8): 1215–24.
26. Kawamura S, Suzuki A, Hadeishi H, et al. Cerebral blood flow and oxygen metabolism during mild hypothermia in patients with subarachnoid haemorrhage. *Acta Neurochir (Wien)* 2000; 142 (10): 1117–21.
27. Sessler DI. Complications and treatment of mild hypothermia. *Anesthesiology* 2001; 95 (2): 531–43. Rew.
28. Danzl DF, Pozos RS. Accidental hypothermia. *N Engl J Med* 1994; 331 (26): 1756–60. Rew.
29. Grošelj U, Kavčič M, Noč M, Ploj T. Vpliv nadzorovane podhladitve na zdravljenje bolnikov po srčnem zastoj. V: Gričar M, Vajd R, Štromajer D, Prestor J, eds. *Urgentna medicina: izbrana poglavja*, zbornik. Ljubljana: Slovensko združenje za urgentno medicino; 2006. p. 165–8.
30. Mc Cowen KC, Malhotra A, Bistrian BR. Stress-induced hyperglycemia. *Crit Care Clin* 2001; 17: 107–24.34.
31. Mizock BA. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2001; 15 (4): 533–51.
32. Mizock BA. Alterations in carbohydrate metabolism during stress: a review of the literature. *Am J Med* 1995; 98 (1): 75–84.
33. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, et al. Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview. *Lancet* 2000; 355 (9206): 773–8.
34. Cely CM, Arora P, Quartin AA, et al. Relationship of baseline glucose homeostasis to hyperglycemia during medical critical illness. *Chest* 2004; 126 (3): 879–87.
35. Norhammar AM, Ryden L, Malmberg K. Admission plasma glucose. Independent risk factor for long-term prognosis after myocardial infarction even in nondiabetic patients. *Diabetes Care* 1999; 22 (11): 1827–31.
36. Coutinho M, Gerstein HC, Wang Y, et al. The relationship between glucose and incident cardiovascular events. A metaregression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12.4 years. *Diabetes Care* 1999; 22 (2): 233–40.
37. Genuth S, Alberti KG, Bennett P, et al. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003; 26 (11): 3160–7.
38. Grundy SM, Vega GL, Otvos JD, et al. Hepatic lipase activity influences high density lipoprotein subclass distribution in normotriglyceridemic men. Genetic and pharmacological evidence. *J Lipid Res* 1999; 40 (2): 229–34.
39. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, et al. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998; 97 (18): 1837–47.
40. Engelgau MM, Geiss LS, Saaddine JB, et al. The evolving diabetes burden in the United States. *Ann Intern Med* 2004; 140 (11): 945–50.
41. Jouven X, Lemaitre RN, Rea TD, et al. Diabetes, glucose level, and risk of sudden cardiac death. *Eur Heart J* 2005; 26 (20): 2142–7.
42. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339 (4): 229–34.
43. Singer DE, Moulton AW, Nathan DM. Diabetic myocardial infarction. Interaction of diabetes with other preinfarction risk factors. *Diabetes* 1989; 38 (3): 350–7.
44. Davi G, Catalano I, Aversa M, et al. Thromboxane biosynthesis and platelet function in type II diabetes mellitus. *N Engl J Med* 199; 322 (25): 1769–74.
45. Schneider DJ, Nordt TK, Sobel BE. Attenuated fibrinolysis and accelerated atherogenesis in type II diabetic patients. *Diabetes* 1993; 42 (1): 1–7.
46. Juhan-Vague I, Alessi MC, Vague P. Increased plasma plasminogen activator inhibitor 1 levels. A possible link between insulin resistance and atherothrombosis. *Diabetologia* 1991; 34 (7): 457–62.
47. Williams SB, Goldfine AB, Timimi FK, et al. Acute hyperglycemia attenuates endothelium-dependent vasodilation in humans in vivo. *Circulation* 1998; 97 (17): 1695–701.
48. Laakso M, Lehto S, Penttilä I, et al. Lipids and lipoproteins predicting coronary heart disease mortality and morbidity in patients with non-insulin-dependent diabetes. *Circulation* 1993; 88 (4 Pt 1): 1421–30.
49. Otel I, Ledru F, Danchin N. Ischemic heart disease in type 2 diabetes. *Metabolism* 2003; 52 (8 Suppl 1): 6–12.
50. Singh JP, Larson MG, O'Donnell CJ, et al. Association of hyperglycemia with reduced heart rate variability (The Framingham Heart Study). *Am J Cardiol* 2000; 86 (3): 309–12.
51. Ambepityia G, Kopelman PG, Ingram D, et al. Exertional myocardial ischemia in diabetes: a quantitative analysis of angular perceptual threshold and the influence of autonomic function. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15 (1): 72–7.
52. Umpeierrez 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 (3): 978–82.
53. Thorell A, Nygren J, Ljungqvist O. Insulin resistance: a marker of surgical stress. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 1999; 21: 69–78.
54. Montori VM, Bistrian BR, McMahon MM. Hyperglycemia in acutely ill patients. *JAMA* 2002; 288 (17): 2167–9.
55. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Reactivation of pituitary hormone release and metabolic improvement by infusion of growth hormone-releasing peptide and thyrotropin-releasing hormone in patients with protracted critical illness. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 1311–23.

56. Van den Berghe G, Baxter RC, Weekers F, et al. A paradoxical gender dissociation within the growth hormone/insulin-like growth factor I axis during protracted critical illness. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 183–92.
57. Wolfe RR, Herndon DN, Jahoor F, et al. Effects of severe burn injury on substrate cycling by glucose and fatty acids. *N Engl J Med* 1987; 317: 403–8.
58. Klip A, Tsakiridis T, Marette A, et al. Regulation of expression of glucose transporters by glucose: a review of studies in vivo and in cell cultures. *FASEB J* 1994; 8: 43–53.
59. Van den Berghe G. How does blood glucose control with insulin save lives in intensive care? *J Clin Invest* 2004; 114 (9): 1187–95.
60. Clerici C, Matthay MA. Hypoxia regulates gene expression of alveolar epithelial transport proteins. *J Appl Physiol* 2000; 88: 1890–6.
61. Ou Yang YB, Mellergard P, Kristián T, et al. Influence of acid-base changes on the intracellular calcium concentration of neurons in primary culture. *Exp Brain Res* 1994; 101: 265–71.
62. Vehkavaara S, Seppälä-Lindroos A, Westerbacka J, et al. In vivo endothelial-dysfunction characterizes patients with impaired fasting glucose. *Diabetes Care* 1999; 22: 2055–60.
63. Alex M, Baron EK, Goldenberg S, et al. An autopsy study of cerebrovascular accident in diabetes mellitus. *Circulation* 1962; 25: 663–73.
64. Dietrich WD, Alonso O, Busto R. Moderate hyperglycemia worsens acute blood-brain barrier injury after forebrain ischemia in rats. *Stroke* 1993; 24: 111–6.
65. Bistrian BR. Hyperglycemia and infection: which is the chicken and which is the egg? *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2001; 25: 180–1.
66. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 2001; 345 (19): 1359–67.
67. Weekers F, Giulietti AP, Michalaki M, et al. Metabolic, endocrine, and immune effects of stress hyperglycemia in a rabbit model of prolonged critical illness. *Endocrinology* 2003; 144 (12): 5329–38.
68. Hansen TK, Thiel S, Wouters PJ, et al. Intensive insulin therapy exerts antiinflammatory effects in critically ill patients and counteracts the adverse effect of low mannose-binding lectin levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88 (3): 1082–8.
69. Vanhorebeek I, De Vos R, Mesotten D, et al. Protection of hepatocyte mitochondrial ultrastructure and function by strict blood glucose control with insulin in critically ill patients. *Lancet* 2005; 365 (9453): 53–9.
70. Curry DL, Curry KP. Hypothermia and insulin secretion. *Endocrinology* 1970; 87 (4): 750–5.
71. Steffen JM. Glucose, glycogen, and insulin responses in the hypothermic rat. *Cryobiology* 1988; 25 (2): 94–101.
72. Nicholas R, Pfeifer C. Failure of normal glycaemic regulation in a patient with severe hypothermia. *Resuscitation* 2006; 68 (1): 139–42.
73. Kuntschen FR, Galletti PM, Hahn C. Glucose-insulin interactions during cardiopulmonary bypass. Hypothermia versus normothermia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986; 91 (3): 451–9.
74. Finney SJ, Zekveld C, Elia A, et al. Glucose Control and Mortality in Critically Ill Patients. *JAMA* 2003; 290 (15): 2041–6.
75. Jennett B, Bond M. Assessment of outcome after severe brain damage. *Lancet* 1975; 1 (7905): 480–4.
76. Granja C, Cabral G, Pinto AT, et al. Quality of life 6-months after cardiac arrest. *Resuscitation* 2002; 55 (1): 37–44.
77. Rankin J. Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60. II. Prognosis. *Scott Med J* 1957; 2 (5): 200–15.
78. Nolan JP, Morley PT, Hoek TL, et al. Therapeutic hypothermia after cardiac arrest. An advisory statement by the Advancement Life support Task Force of the International Liaison committee on Resuscitation. *Resuscitation* 2003; 57 (3): 231–5.
79. Tenerz A, Lonnberg I, Berne C, et al. Myocardial infarction and prevalence of diabetes mellitus. Is increased casual blood glucose at admission a reliable criterion for the diagnosis of diabetes? *Eur Heart J* 2001; 22 (13): 1102–10.
80. Langhelle A, Tyvold SS, Lexow K, et al. In-hospital factors associated with improved outcome after out-of-hospital cardiac arrest. A comparison between four regions in Norway. *Resuscitation* 2003; 56 (3): 247–63.
81. Chaney MA, Nikolov MP, Blakeman BP, et al. Attempting to maintain normoglycemia during cardiopulmonary bypass with insulin may initiate postoperative hypoglycemia. *Anesth Analg* 1999; 89 (5): 1091–5.
82. Malmberg K, Ryden L, Wedel H, et al. Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): effects on mortality and morbidity. *Eur Heart J* 2005; 26: 650–61.
83. Van den Berghe G, Wouters PJ, Bouillon R, et al. Outcome benefit of intensive insulin therapy in the critically ill: Insulin dose versus glycemic control. *Crit Care Med* 2003; 31 (2): 359–66.
84. Pittas AG, Siegel RD, Lau J. Insulin therapy for critically ill hospitalized patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2004; 164 (18): 2005–11.
85. McCowen KC, Ling PR, Ciccarone A, et al. Sustained endotoxemia leads to marked down-regulation of early steps in the insulin-signaling cascade. *Crit Care Med* 2001; 29 (4): 839–46.
86. Turina M, Christ-Crain M, Polk HC Jr. Diabetes and hyperglycemia: strict glycemic control. *Crit Care Med* 2006; 34 (9 Suppl): S291–300.