

Rad saopšten na seminaru CEEA (Evropski komitet za edukaciju u anesteziji) 6, pod nazivom: „Preoperativna priprema bolesnika i izvođenje anestezije“ (Beograd, oktobar 2014. god.)

ANESTEZIOLOŠKA EVALUACIJA BOLESNIKA SA DIJABETESOM MELITUSOM

Nevena Kalezić^{1,2}, Vera Sabljak^{1,2}, Marina Stojanović²,
Dragana Unić-Stojanović^{1,3}, Ksenija Stevanović²,
Vesna Malenković⁴

¹ Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

² Centar za anesteziologiju i reanimatologiju, Klinički centar
Srbije, Beograd

³ Institut za kardiovaskularne bolesti Dedinje, Beograd

⁴ Kliničko bolnički centar „Bežanijska kosa“, Beograd

ANAESTHESIOLOGICAL EVALUATION OF PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS

Nevena Kalezić^{1,2}, Vera Sabljak^{1,2}, Marina Stojanović²,
Dragana Unić-Stojanović^{1,3}, Ksenija Stevanović²,
Vesna Malenković⁴

¹ School of Medicine, University of Belgrade

² Center for Anesthesiology and Resuscitation, Clinical Center of
Serbia, Belgrade

³ Institute for cardiovascular diseases Dedinje, Belgrade

⁴ Clinical Hospital Center Bežanijska kosa, Belgrade

Sažetak. U radu su iznete karakteristike dijabetesa melitusa (DM) koje su od posebnog značaja sa stanovišta preoperativne pripreme i izvođenje anestezije. Režimi lečenja, dugoročna metabolička kontrola, prisustvo hroničnih komplikacija, naročito dijabetične autonomne neuropatije, apostrofirani su kao najvažniji aspekti ove bolesti sa anesteziološke tačke gledišta. Ukazano je na ciljeve preoperativne pripreme i ciljne vrednosti glikemije i glikoliziranog hemoglobina, kao i na značaj pažljive evaluacije disajnog puta zbog mogućnosti otežane intubacije traheje.

Ključne reči: diabetes melitus, preoperativna priprema, anestezija

Summary. The paper presents the characteristics of diabetes mellitus (DM), which are of particular importance from the standpoint preoperative preparation and anaesthesia. Treatment regimens, long-term metabolic control, presence of chronic complications, particularly diabetic autonomic neuropathy, have been singled out as the most important aspects of this disease, looking from the anaesthesiologic point of view. The article points to the goals of preoperative preparation and target values of blood glucose and glycosylated hemoglobin, as well as the importance of a careful evaluation of the airway, due to the possibility of difficult intubation of the trachea.

Key words: diabetes mellitus, preoperative preparation, anaesthesia

Uvod

Bolesnici sa dijabetesom melitusom (DM) planirani za operativno lečenje, u bilo kojoj grani hirurģije, imaju povišen rizik za razvoj perioperativnih komplikacija i lošiji ishod hirurģskog lečenja, naročito ako je u pitanju loše regulisan ili novo-otkriveni DM. Takvi bolesnici svakako predstavljaju izazov za anesteziologa do te mere da ima anesteziologa koji se zalažu za posebnu subspecijalizaciju iz ove oblasti, koja bi se

zvala dijabeto-anestezija.¹

Američko udruženje za dijabetes (ADA), dalo je 2014.g., nove kriterijume za dijagnozu dijabetesa melitusa koji, pored prethodnih kriterijuma, iz 2009.g. (glikemija našte $\geq 7,0$ mmol/L ili hiperglikemija u nasumično uzetom uzorku $> 11,1$ mmol/L ili vrednost glikemije veća od $11,1$ mmol/L tokom 2 sata u toku OGTTa), sadrže i novi kriterijum, a to je vrednost glikoliziranog hemoglobina $HbA1C > 6,5\%$.²

Internacionalna dijabetična federacija (The International Diabetes Federation) je saopštila da 2008.g. 246 miliona odraslih osoba boluje od DM, sa trendom povećanja broja obolelih, pa se predviđa da će 2025.g. od DM bolovati 380 miliona ljudi, što je objavljeno u „Lansetu“ 2008.g.³

Istraživanje Šoa (Shaw, 2010.) pokazuju da je prevalenca DM oko 6,4 % u razvijenim zemljama sa tendencijom porasta na 7,7% do 2030.g.⁴ Sinh (Sinha, 2002.) da je među gojaznim adolescentima incidenca DM oko 4%, dok 25% gojaznih adolescenata ima poremećenu toleranciju glukoze.⁵

Analogno porastu broja obolelih od DM, raste i broj bolesnika koji se podvrgavaju različitim hirurškim intervencijama, a imaju DM kao komorbiditet, sa jedne strane, ili se podvrgavaju hirurškim intervencijama upravo zbog komplikacija DM, sa druge strane. Smatra se da čak 15-20% hirurških bolesnika ima DM kao komorbiditet, a među bolesnicima u vaskularnoj hirurgiji, sve je veći broj dijabetičara - po nekim saopštenjima, taj broj je preko 50%⁶

Sama hirurška intervencija kod ovih bolesnika predstavlja faktor rizika za egzacerbaciju DM ili razvoj komplikacija DM, kao što su bolest koronarnih arterija, periferna vaskularna bolest ili bubrežna insuficijencija. Prema velikom broju literaturnih podataka, dužina hospitalizacije je veća kod dijabetičnih bolesnika u odnosu na nedijabetičare, zbog veće učestalosti postoperativnih

komplikacija, posebno infekcije rane i sporijeg zarastanja rane.⁷

Opšte je poznato, i dobro dokumentovano studijama iz oblasti kardiovaskularne hirurgije, da dijabetični bolesnici imaju veći morbiditet i mortalitet, mada se to odnosi i na druge grane hirurgije (ortopedska, plastična idr. hirurške grane). Takođe je pokazano da dobra kontrola glikemije značajno smanjuje postoperativnu infekciju rane i doprinosi uspešnijem ishodu hirurškog lečenja.⁸

Preoperativna evaluacija bolesnika sa DM

Preoperativna evaluacija i priprema dijabetičnih bolesnika moraju biti veoma pažljive i rukovođene kriterijumima prikazanim na Tabeli 1.⁶

Evaluacija dugoročne metaboličke kontrole DM

Kvalitet dugoročne preoperativne metaboličke kontrole dijabetesa (2-3 meseca) meri se vrednostima HbA_{1c} (koncentracija glikoliziranog hemoglobina). Vrednosti veće od 8% (po nekim autorima >7%) ukazuju da je aktuelna terapija neadekvatna, ili da se bolesnik ne pridržava terapijskog režima (neuredno uzima terapiju), odnosno da će perioperativno biti potrebne veće doze insulina od one koju trenutno prima, a povećava se i rizik od postoperativnih komplikacija. Vrednosti HbA_{1c}>9% su apsolutna kontraindikacija za elektivne operacije.⁹

Tabela 1. Neophodni elementi u preoperativnoj evaluaciji dijabetičnih bolesnika

Elementi preoperativne evaluacije:	Obratiti pažnju na:
Karakteristike DM	Tip DM (1,2) Dužina trajanja DM Režim lečenja DM
Osnovne laboratorijske analize	Glikemija (našte i 2h postprandijalno, ako je moguće) Urin-analiza (albumin i ketoni) Ureja, kreatinin i elektroliti u plazmi Hemoglobin (+ Hb A1C)
Prisustvo kardiovaskularnih oboljenja u sklopu DM	Bolest koronarnih arterija Periferno vaskularno oboljenje Hipertenzija Cerebrovaskularno oboljenje
Prisustvo drugih komplikacija DM	Bubrežno oboljenje Periferna polineuropatija Retinopatija
Dijabetična autonomna neuropatija	Tiha („silent“) miokardna ishemija, ortostatska hipotenzija, gastropareza, urinarna retencija
Prisustvo drugog komorbiditeta	Primena drugih medikamenata (osim hipoglikemika)
Evaluacija disajnog puta	Mogućnost otežane intubacije (Sindrom ukočenih zglobova, SJS sy., eng. stiff joint sy)

Evaluacija terapijskih režima u lečenju DM

Režimi primene insulina, kod bolesnika sa DM tip 1, informacija o ukupnoj dnevnoj dozi insulina daje dobru predikciju perioperativnih potreba bolesnika. Ukolika je dnevna doza insulina manja od 30 U, može se očekivati dobra perioperativna

kontrola uobičajenim dozama insulina. Međutim, ukoliko je totalna doza veća od 80U, to ukazuje na moguću insulinsku rezistenciju i veoma tešku perioperativnu kontrolu glikemije.⁶ Na Tabeli 2. prikazani su najčešće korišćeni insulini i dužina njihovog dejstva.

Tabela 2. Brzina nastanka, pik i dužina trajanja dejstva insulina

Vrsta insulina	Nastanak dejstva	Pik dejstva (h)	Trajanje dejstva (h)
BRZO-DELUJUĆI (sintetski analozi)			
Lispro, Aspart, Glulisine	5-15 min	1	4-5
KRATKO DELUJUĆI			
Regular	30-60 min	2-4	6-8
INTERMEDIJARNI			
Isophane	2-4 h	4-6	12-16
Insulin cink suspenzija	2-4 h	6-12	12-20
BAZALNI			
Glargine	2 h	Ravnomerno (bez pika)	~ 24
Detemir	2 h	Ravnomerno (bez pika)	~ 24

Terapijski režimi kod bolesnika sa DM tip 2 mogu uticati na izbor anestezioloških tehnika. Od velikog je značaja upoznavanje sa vrstom, dozom, načinom (monoterapija ili kombinacije) lečenja DM tip 2, imajući u vidu da ti medikamenti imaju različit metabolizam, poluživot i druge karakteristike koje mogu biti u interakciji sa anesteziološkim agensima ili uticati na postoperativnu glikoregulaciju, pre svega u smislu pojave prolongirane i perzistentne postoperativne hipoglikemije, što može značajno doprineti nepovoljnom ishodu hirurškog lečenja. (Cefaly, 2007.)¹⁰ Na Tabeli 3. prikazani su najčešće korišćeni režimi lečenja DM tip 2.

Evaluacija komplikacija dijabetesa

Prisustvo komplikacija dijabetesa mora biti pažljivo evaluirano jer to povećava rizik od morbiditeta i mortaliteta u periperativnom periodu. Kada su u pitanju akutne komplikacije DM (dijabetična ketoacidoza, hiperglikemijsko hiperosmolalno stanje ili kombinacija ova dva poremećaja) elektivne operacije su kontraindikovane.¹¹ (Kalezić, 2013). Hronične komplikacije su relativno česte i kompleksne kod dugogodišnjih dijabetičara, pa njihovo prisustvo ponekad zahteva multidisciplinarni pristup u preoperativnoj pripremi ovih bolesnika.

Kardiovaskularne bolesti su česte kod dijabetičnih bolesnika: bolest koronarnih arterija, periferne vaskularne bolesti, hipertenzija i

cerebrovaskularne bolesti. Zbog toga je kod ovih bolesnika povišen rizik za nastanak miokardne ishemije u perioperativnom periodu. Često je potrebno uraditi dodatna kardiološka ispitivanja u toku preoperativne pripreme, uključujući i testove opterećenja, stres-eho idr.⁶

Dijabetična nefropatija ima poseban značaj sa anesteziološkog stanovišta imajući u vidu renalnu ekskreciju većine medikamenata koji se primenjuju u toku anestezije. Prisustvo (i veličina) albuminurije u 24-časovnom urinu potvrđuje prisustvo teške dijabetične nefropatije. Zato je, pored određivanja albumina u urinu, neophodno meriti i nivo cirkulišućeg kreatinina preoperativno, kod svih dijabetičnih bolesnika.¹² (Duke, 2011)

Periferna neuropatija takođe mora biti pažljivo evaluirana jer njeno prisustvo (i težina) imaju određene anesteziološke implikacije, naročito kada se primenjuje regionalna anestezija. Novija istraživanja pokazuju da su periferni nervi mnogo osetljiviji na traumu i toksičnost lokalnih anestetika kod dijabetičnih bolesnika.¹³ (Slover, 2011)

Dijabetična autonomna neuropatija (DAN) je prisutna kod >50% bolesnika sa DM tip 1 i oko 20% bolesnika sa DM tip 2. Ona može biti asimptomatska ili praćena dajarejom, znojenjem i posturalnom hipotenzijom. DAN ima za posledicu gastroparezu i usporeno gastričko pražnjenje što uvećava rizik od regurgitacije i aspiracije želudačnog sadržaja u toku intubacije traheje. Testiranja u pravcu

Tabela 3. Najčešće korišćeni režimi lečenja DM tip 2

PREPARAT	PUT DAVANJA / DUŽINA DEJSTVA	MEHANIZAM DEJSTVA	EFEKAT NA DM	NEŽELJENA DEJSTVA / KONTRAINDIKACIJE
Derivati sulfonil-ureje (I,II gen.) (hlorpropamid, glibenklamid)	Oralno (hlorpromamid p.ž. 36h, ima aktivne metabol. (dejstvo do 50h))	-stimulišu oslobađanje insulina iz β ćel. i poboljšavaju dejstvo insulina na periferiji (insulin-sekretogog)	HbA16 za 1-2% i glikemiju za 3,3-3,9 mmol/l	Hipoglikemija, povećanje apetita (i telesne težine), KVS događaji?
Meglitinidi (repaglinide)	Oralno (brz nastanak i kratko trajanje dejstva)	-stimulišu brzinu insulinske produkcije u pankreasu	↓Hb A16 za 0,5-2%; ↓postprandijalnu glikemiju	Izbegavati kod bolesti jetre, ali su pogodni kod renalnih bolesti (kompletan metabol. i eliminacija preko jetre)
Bigvanidi (metformin)	Oralno, monoth. ili komb.sa SU	-↓hep.glukoneogenezu -inhib. glukogenolizu -↑insulinsku senzitivnost na perifer. ↓LDL holesterol ↓trigliceride		Laktatna acidoza GIT(muka,povraćanja) Izbegavati: kod bolesti srca, pluća,jetre,bubrega, u trudnoći, u infekciji, kod alkoholičara
Tijazolidinini (TZD) (rosiglitazone, pioglitazone)	Oralno, monoth kod umerenog DM; II-III linja (zbog KVS komplikacija)	-↑insulinsku senzitivnost na perifer. -poboljšava transport glukoze -↓masne kiseline u cirkulaciji za 20-40%	↓HbA16 za 1-2% ↓ŠUK našte i postprandij.	KI: NYHA III i IV Oprez: NYHA II (izazivaju ili pogoršavaju periferne edeme)
Inhibitori alfa-glukozidaze (acarbose,miglitol)	Oralno; u komb. sa drugim OH; slabije dejstvo- kod umerenog DM	-inhibiraju enzim α-glukozidazu; -odlažu absorpciju glukoze		-↑transaminaze -pogoršanje renalne f-je KI: bol. jetre i bubrega; inflamatorne i obstruktivne bol. creva
Agonisti inkretina (Inkretin GLP1-mimetici) (exenatide)	Injekcije 2X dnevno; komb. sa SU i bigvanidima	-↑oslobađanje insulina -↓konc. glukagona -↓gastroičko pražnjenje	↓HbA16 za 1-2% ↓ TT(1-2kg)	-mučnina, povraćanje -pankreatitis
DPP 4 inhibitori (sitagliptin, vildagliptin)	mono-th. 1X dnevno (dug p.ž.)	-poboljšavaju f-ju β-ćelija pankreasa -inhibišu DPP4, pa se nagomilava GLP1, (ali i drugi peptidi koje taj enzim razgrađuje)	↓HbA16 za 1%	↑konc. peptida (hemokini, supstanca P, neuropeptid γ, gastrin-rilizing peptid) →HTA, imunološke r-je, neurogena inflamacija)
Sintetički analozi amilina (pramlintide)	s.c. 2-3 X pre obroka (za uznapredovali DM tip 2 i tip 1)	-↑oslobađanje insulina -↓konc. glukagona -↓gastroičko pražnjenje	↓HbA16 za 0,3-0,6%	-mučnina, -hipoglikemija -↓ TT(1-2kg)

detekcije DAN su relativno jednostavna i poželjno ih je izvesti preoperativno (Tabela 4), jer je DAN značajan faktor rizika za pojavu ventrikularnih

aritmija, iznenadne bradikardije, duboke hipotenzije i drugih komplikacija, pa i iznenadne smrti perioperativno.¹³

Tabela 4. Testovi za utvrđivanje DAN

TEST ZA SIMPATIKUS	TESTOVI ZA PARASIMPATIKUS
Merenje arterijskog pritiska pri promeni položaja (iz ležećeg u sedeći) (to dovodi do smanjenja pritiska, ali su veće razlike kod DAN nego kod zdravih) a) Dijastolni pritisak Normalno smanjenje <10mmHg Kod DAN razlika: do 16mmHg b) Sistolni pritisak Normalno < 10mmHg DAN: može biti do 30mmHg	1. Test ubrzanog disanja Naloži se bolesniku da diše ubrzano i duboko (to dovodi do ubrzanja F pulsa) Normalno: ↑ F za 15/min DAN: ↑ oko 10 ili manje (do 5/min) neznatno ubrzanje pulsa 2. Merenje R-R odnosa na EKG-u vrši se tokom izvođenja Valsavinog manevra Normalan odnos: >1,2 Kod bol. sa DAN: <1,1

Evaluacija disajnog puta

Mogućnost otežane intubacije kod dijabetičnih bolesnika je poznati rizik zbog smanjene mobilnosti gornjih delova cervikalne kičme i smanjene pokretljivosti atlanto-okcipitalnog zglobova, pa je neophodna pažljiva evaluacija disajnog puta. (George, 2003)¹⁴ Bolesnici sa DM tip 1 mogu razviti tzv. „stiff joint syndrome“ (SJS) ili sindrom ukočenih zglobova, što ograničava ekstenziju vrata pri laringoskopiji, pa je rezultat loša (ili nemoguća) vizuelizacija glotisa i teška intubacija.^{15,16}

Pored standardnih testova koji se koriste za procenu disajnog puta kod drugih subpopulacija bolesnika (među kojima posebnu pažnju treba obratiti na pokretljivost vrata), poželjno je izvesti i neke specifične testove koji su pokazali dobru prediktivnu vrednost kod dijabetičara.^{17,18,19,20}

Znak molitve (prayer sign, engl.) je test koji se izvodi tako što se bolesniku naloži da sakupi ruke kao za molitvu, tj. da pritisne palmarne površine obe ruke jednu na drugu. Ukoliko ukočenost interfalangealnih zglobova onemogućuje da se dlanovi približe (a pogotovu da se prsti ukrste), to je pozitivan znak molitve i prediktor otežane intubacije.^{15,16}

Otisak dlana („palm print“, engl.) je test koji se izvodi tako što se dlan pacijenta umoči u mastilo ili neku boju, a zatim se napravi otisak na belom papiru. Posmatra se vidljivost falangi i međufalangealnih prostora. Skor je kvantitativan, pa je zato validniji, jer nema varijacija među različitim

posmatračima (izvodačima testa). Skoruje se od 0 do 3: svi falangealni prostori vidljivi (skor 0); deficit interfalangealnog prostora 4 i/ili 5-og prsta (skor 1); deficit interfalangealnog prostora od drugog do petog prsta (skor 2) i ne vide se interfalangealni prostori, već samo tip prstiju (skor 3).^{18,19,20,21}

Otežavajuće okolnosti u kontroli DM hirurških bolesnika

Održavanje dobre metaboličke kontrole dijabetičnih bolesnika koji se podvrgavaju hirurškim intervencijama otežano je iz nekoliko razloga. Gladovanje (pre i postoperativno), endokrini i metabolički odgovor organizma na stres (hiruršku intervenciju), anestetičke tehnike i postoperativna imobilizacija otežavaju održavanje glikemije u normalnim granicama.^{6,9}

Preoperativno gladovanje i njegovi negativni efekti mogu se minimizirati ukoliko se operacija izvodi u ranim jutarnjim časovima. Međutim, postoperativno gladovanje predstavlja mnogo veći problem jer prolongira potrebu za infuzijom glukoze, insulina i kalijuma.

Endokrini i metabolički odgovor na hiruršku intervenciju dalje komplikuje kontrolu glikemije dijabetičnih bolesnika. Kod ne-dijabetičara stres provocira pojačano lučenje kataboličkih hormona (kateholamini, kortizol, hormon rasta), a smanjuje lučenje anaboličkih hormona (insulin). Katabolički hormoni stimulišu hepatičku glukogenolizu i

glukoneogenezu što rezultira povećanjem nivoa glikemije. U postoperativnom periodu, sekrecija insulina se restaurira, ali je finkcionalno relativno neefektivna, pa se javlja insulinska rezistencija. Dakle, kod ne-dijabetičara i u intra- i postoperativnom periodu postoji funkcionalna deficijencija insulina. Kod dijabetičara tipa 1 nema uopšte endogene sekrecije insulina, a i kod tipa 2 postoji insulinska rezistencija i oštećena funkcija beta-ćelija, tako da su hiperglikemijski efekti kataboličkih hormona mnogo izraženiji (jer nema insulinske sekrecije da ih ograniči, tj. smanji).¹³

Anestetičke tehnike i medikamenti modifikuju endokrini i metabolički odgovor. Na primer, regionalna anestezija smanjuje sekreciju kataboličkih hormona, čime se redukuje hiperglikemijski odgovor kod ne-dijabetičnih bolesnika. Visoke doze opioida i benzodiazepina inhibiraju sekreciju hormona hipotalamusa i hipofize i time se postiže benefit u metaboličkoj kontroli.

Ciljevi preoperativne pripreme dijabetičara

Ciljevi preoperativne pripreme dijabetičnih bolesnika su sledeći:²²

1. Izbeći hipoglikemiju
2. Izbeći ekscesivnu hiperglikemiju
3. Minimizarati lipolizu i proteolizu (primenom egzogene glukoze i insulina)

Dugo godina unazad postojao je kod anesteziologa strah da hipoglikemija (nedetektovana) u toku opšte anestezije predstavlja glavni negativni faktor u postoperativnoj regulaciji glikemije kod dijabetičara. Zato su se tolerisale više vrednosti glikemije na konceptu „permisivne hiperglikemije“ (dozvoljene, dopuštene hiperglikemije). Smatralo se da je umerena hiperglikemija bezbednija kod dijabetičnih bolesnika nego striktna normoglikemija, odnosno da bi rigorozna kontrola glikemije ovih bolesnika doprinela postoperativnoj hipoglikemiji, sa svim negativnim posledicama koje ona nosi. Tolerisale su se vrednosti od 12 mmol/l (pa čak i do 14 mmol/l, kod loše regulisanih dijabetičara). Sa druge strane, dobro su dokumentovani efekti hiperglikemije dijabetičnih (i nedijabetičnih) bolesnika na perioperativni morbiditet i mortalitet u kardiovaskularnoj i ne-kardijalnoj hirurgiji.²³ Ti efekti su sledeći:

1. Poremećena je reaktivnost azot-oksida i njegova produkcija (od strane endotela krvnih sudova)

2. Smanjena je aktivnost komplementa
3. Povećana je ekspresija leukocita i endotelnih adhezionih molekula
4. Povećana je sinteza citokina
5. Oštećena je hemotaksa neutrofila i fagocitoza
6. Povećana je vulnerabilnost za infekciju i inflamaciju
7. Otežano je (i produženo) zarastanje rana

Zbog napred navedenog, od značaja je odrediti granicu glikemije za izbegavanje i minimiziranje ovih štetnih efekata. Nažalost, nema dovoljno kliničkih studija na osnovu kojih bi mogle biti donete strikne preporuke. Neke studije sugerišu na značaj striktnog održavanja normoglikemije (4,4-5,6 mmol/L), dok druge kao granicu postavljaju vrednosti 6,1-11,1 mmol/L. Sa druge strane, in vitro studije daju prilično uniformne i pouzdane podatke da se negativni efekti hiperglikemije (napred navedeni), ispoljavaju pri vrednostima glikemije 9-10 mmol/L.^{24,25,26} (Gandhi I 2007; Vriesendorp TM 2004; Billota E. 2007;)

Takođe je pokazano da se kod traumatizovanih dijabetičnih bolesnika (DM tip 1) ketoacidoza može ispoljiti pri vrednostima glikemije > 10 mmol/L (već pri vrednosti 10,1 mmol/L !), a bez vidljivih kliničkih znakova ! Na prisustvo ketoacidoze ukazuje nalaz ketonskih tela u urinu.¹¹ (Acute medicine, 2007)

Iz svega napred navedenog, prihvaćeno je da je potrebno težiti što bližoj granici referentnih vrednost (6,1 mmol/L), a svakako ispod 10 mmol/L u perioperativnom periodu.^{22,27} Američki koledž endokrinologa (American College of Endocrinology) je još 2004.g. predložio ovu granicu u cilju izbegavanja i hipo- i hiperglikemije, koja je i usvojena 2008.g. U svakom slučaju, mnogo su štetnije velike varijacije u vrednostima glikemije od absolutnih vrednosti, što se znatno češće viđa kod nastojanja da se održi striktna normoglikemija.²⁸

Takođe, od velikog je značaja istovremena evaluacija vrednosti HbA1c. Kod ne-dijabetičara, potrebno je da ta vrednost bude manja od 6%, a kod dijabetičara manja od 7%. Kao što je napred rečeno, vrednost HbA1c >9% je apsolutna kontraindikacija za elektivne operacije. Budući da vrednost preoperativne jutarnje glikemije može biti povećana na bazi stresa (lučenje kateholamina koji inhibiraju lučenje insulina), zbog „fenomena zore“ (povišeno noćno lučenje hormona rasta koji ima kontra-regulatorno dejstvo), važno je da se,

osim apsolutnih vrednosti glikemije, uzme u obzir i njihova korelacija sa HbA1c.⁶ (Tabela 5)

Perioperativna kontrola glikemije

Postoji saglasnost da kod svih bolesnika sa DM tip 1 koji se podvrgavaju hirurškim intervencijama, mora biti primenjena intravenska infuzija GIK (glukoza, insulin, kalijum). Neki autori sugerišu da bolesnici koji su na režimu bazalne bolus-doze mogu nastaviti sa svojim dugo-delujućim insulinom, a glukoza sa insulinom se dodaje po potrebi, ako je neophodno. Međutim, kod ovakvog pristupa je očigledan rizik od nastanka hipoglikemije, odnosno kod ovakvog režima postoji nedostatak fleksibilnosti koji imamo kod GIK-režima. Sa GIK-režimom se počinje ujutru na dan operacije (što je moguće pre) i nastavlja se najmanje 2 sata posle prvog obroka.^{22,27,28}

Bolesnici sa DM tip 2 koji se podvrgavaju velikim hirurškim intervencijama takođe dobijaju GIK-režim, dok oni koji se podvrgavaju malim hirurškim intervencijama izostavljaju svoj oralni hipoglikemik samo ujutru, na dan operacije. U postoperativnom periodu nekada je potrebno dodati insulin subkutano u kraćem vremenskom periodu radi održavanja normoglikemije. Najdelikatniji je režim kod bolesnika sa tipom 2 DM koji se podvrgavaju srednje teškim hirurškim operacijama (umeren hirurški stres). Zapaženo je da GIK-režim kod ovih bolesnika izaziva značajne metaboličke poremećaje i da je bolji pristup pažljiv monitoring vrednosti glikemije i dodavanje insulina sa glukozom, po potrebi.^{6,28} Najveći problem je zapravo definisati „srednje tešku hiruršku intervenciju“ jer to veoma varira između bolnica i između hirurga.

Tabela 5. Korelacija između vrednosti glikemije i glikoliziranog hemoglobina

HbA1C (%)	Srednja vrednost glikemije	
	mg/dL	mmol/L
6	126	7.0
7	154	8.6
8	183	10.2
9	212	11.8
10	240	13.4
11	269	14.9
12	298	16.5

Prvi GIK režim za dijabetičare predstavili su Alberti i Tomas pre 30 godina. (Alberti, Thomas, 1979.) Oni su primenjivali 500 ml 10% glukoze u koji su dodati insulin i kalijum, brzinom od 100 ml/h. Bolesnici sa vrednostima glikemije oko 10 mmol/L dobijali su 15 U solubilnog insulina i 10 mmol K. Albertijev režim je bio zamenjen režimom kliznih skala (infuzione pumpe sa 50U insulina u 50 ml u 5% illi 10% glukozi sa kalijumom) jer je ovaj režim fleksibilniji (brzina infuzije varira, tj. prilagođava se do postizanja zadatih vrednosti glikemije). Međutim, to suštinski nije povećalo bezbednost primene, a greške u primeni infuzionih pumpi davale su katastrofalne posledice. Alberti je predložio najmanje 180 grama glukoze za 24 sata u infuziji 10% rastvora glukoze. Većina bolnica ima vodiče za klizne skale sa preporukama za brzinu infuzije za određeni nivo glikemije. Praktično, razlika između prvobitnog GIK-režima

i savremenih je u tome što se ranije primenjivala samo jedna boca infuzije, koja je sadržala sve tri komponente, a kasnije je to zamenjeno sa dve odvojene infuzije: u prvoj je glukoza sa kalijumom, a u drugoj fiziološki rastvor sa insulinom.^{6,27}

Izbor infuzionih rastvora perioperativno

Uobičajena je praksa da se administrira infuzija glukoze (GIK-režim) 100-125 ml/h u perioperativnom periodu. Međutim, prolirana primena GIK-režima može dovesti do hiponatremije. Ranija preporuka (od pre 30 godina) bila je i da se izbegnu rastvori koji sadrže laktate (Ringer laktat, Hartmanov rastvor) jer bi oni mogli dovesti do egzacerbacije hiperglikemije. Iako ovaj stav nije dokumentovan rezultatima kliničkih studija, već je, naprotiv, in vitro uslovima (na pacovima) pokazano da laktati imaju veoma mali

uticaj na koncentraciju glukoze, ova prepuruka se dugo zadržala, praktično do danas.²⁸

Pored GIK-režima, dodatni infuzioni rastvor može biti ili 0,9% NaCl ili Hartmanov rastvor. Kod starijih osoba, zbog mogućnosti predoziranja tečnostima, preporučuje se radije 50% glukoza nego 10% ili 5%, kako bi se dao manji volumen i to, naravno veoma sporo i preko CVK (sporo -radi sprečavanja efekta osmotske diureze; na CVK- radi sprečavanja tromboflebitisa).^{6,29}

Trenutno ne postoji idealan „singl“ (pojedinačni) kristaloidni rastvor za intraoperativnu primenu kod dijabetičnih bolesnika koji se podvrgavaju hirurškim intervencijama. U Americi se primenjuje 5% glukoza sa 0,45% NaCl i 20 mmol KCl (ovaj rastvor je preporučen, ali njegovi sastojci su insuficijentan supstrat ako se infunduju u uobičajenim dozama, a naročito mogu varirati koncentracije kalijuma).^{27,29}

Koncentrovani eritrociti za transfuziju se čuvaju u SAGM (saline-adenine-glucosae-manitol) sa koncentracijom od 0,9% glukoze (50 mmol/L). Ako se primeni više doza ovih eritrocita mora se razmotriti (uzeti u obzir) taj dodatni priliv glukoze, pa je često potrebna dodatna infuzija insulina za održavanje ciljnog nivoa glikemije.^{6,13}

Algoritmi za primenu insulinskih infuzija

Postoje različiti algoritmi za primenu insulinskih infuzija koji se koriste u perioperativnom periodu. Slični algoritmi primenjuju se i u Jedinicama intenzivnog lečenja (JIL) u postoperativnom periodu. Doza insulina, odnosno brzina insulinske infuzije zavisi ne samo od aktuelno izmerene glikemije, već i od niza faktora kao što su: opšte stanje bolesnika (infekcija/sepsa/kritična bolest), vrste hirurške intervencije (CABG), lekova koje bolesnik trenutno prima (glukokortikoidi, vazoaktivna potpora, od ishrane (ugljeni hidrati) idr.^{6,22,29} Startna doza za većinu operacija oko 0,02 U/kg/h, što je oko 1,4 U/h za osobu od 70 kg. Za složenije operacije, startna doza je duplo veća (0,04 U/kg/h), kao i za bolesnike sa teškom infekcijom i bolesnike na kortikosteroidima. Kod najsloženijih operacija (CABG), startna doza može biti i trostruko veća od uobičajene (0,06 U/kg/h). Iz napred navedenog, proizilazi da će se primeniti različite brzine insulinskih infuzija (tj. različiti algoritmi) pri istim vrednostima glikemije kod različitih subpopulacija bolesnika. (Tabela 6)

Tabela 6. Algoritmi za primenu insulinskih infuzija u perioperativnom periodu

Glikemija mg/dL	Algoritam 1 (U/h)	Algoritam 2 (U/h)	Algoritam 3 (U/h)	Algoritam 4 (U/h)
<70	off	off	off	off
70-109	0,2	0,5	1	1,5
110-119	0,5	1	2	3
120-149	1	1,5	3	5
150-179	1,5	2	4	7
180-209	2	3	5	9
210-239	2	4	6	12
240-269	3	5	8	16
270-299	3	6	10	20
300-329	4	7	12	24
330-359	4	8	14	28
>360	6	12	16	

Napomena: „pretvaranje“ iz jedinica mg/dL u mmol/L vrši se deljenjem sa brojem 18

Hipoglikemija

Hipoglikemija je najčešća i najvažnija komplikacija kod dijabetičnih bolesnika, naročito kod onih na insulinskim infuzijama u perioperativnom periodu. Kratkoročno gledano, hipoglikemija je teža i „opasnija“ komplikacija od hiperglikemije, budući da je glukoza jedini nutrijent za nekoliko vitalnih organa.^{6,11,30} Zbog toga je i napuštena praksa primene intenzivnih insulinskih infuzija i težnja za održavanjem striktno normoglikemije kod kritično obolelih. Ovaj režim lečenja bio je promovisan početkom dvehiljaditih godina, od strane VanDenBergeove i naišao je na inicijalno oduševljenje i široku primenu,^{31,32} ali je svega nekoliko godina kasnije potpuno napušten kada su rezultati multicentričnih studija (VISEP, NICE SUGER) pokazali štetne efekte ovakvog pristupa,^{33,34,35} pre svega zbog pojave čestih hipoglikemija.

Ukoliko se hipoglikemija javi, potrebno ju je promptno kupirati. U toku primene insulinskih infuzija, već pri vrednosti glikemije od 60 mg/dL, obustavlja se insulinska infuzija i primenjuje 50% dekstroza IV, i to-ukoliko je u pitanju svestan bolesnik 25 ml (1/2 amp.) , a kod bolesnika bez svesti (ili u anesteziji) 50 ml (1 amp.) Proverava se glikemija svakih 20 min. Može se ponoviti 50% dekstroza za 25 min, ako je glikemija i dalje <60 mg/dL. Insulinska infuzija se ponovo uključuje kada je glikemija >70 mg/dL.³⁰

Monitoring dijabetičnih bolesnika

U perioperativnom periodu veoma je važno često merenje glikemije i administriranje insulina ili glukoze preme rezultatima tih merenja (podešavanje brzine infuzija, dodavanje frakcioniranih bolus-doza insulina).^{36,37} U toku velikih operacija i neposredno posle njih, glikemija se meri na svakih sat vremena. Kada se dobiju stabilne vrednosti glikemije (u zadatim granicama, bez velikih oscilacija), merenje se može vršiti na 2 sata, a zatim na 4 sata. Preporučuje se merenje iz venske krvi, a ne iz kapilarne. Potrebno je uzeti u obzir i činjenicu da na vrednosti glikemije u toku operacije utiču različiti faktori: hipoperfuzija, anemija, povišen cirkulišući bilirubin i mokraćna kiselina, primena manitola, dopamina, dekstrana i paracetamola. (Desachy, 2008.)³⁰

Osim glikemije, potrebno je meriti vrednosti kalijuma, parametara acido-baznog statusa (pH, bikarbonati) i nivo laktata, kako bi se detektovala i prevenirala acidoza. Vrednosti laktata su obično povišene uporedo sa povećanjem glikemije. Prisustvo acidoze sa normalnim ili visoko normalnim vrednostima laktata, ukazuje na mogući razvoj ketoacidoze.¹¹ Ako je moguće, potrebno je već intraoperativno uraditi analizu urina na prisustvo ketonskih tela. Iz krvi se može odrediti beta-hidroksi buterat, što predstavlja vodič za lečenje ketoacidoze.^{6,11}

Zaključak

Perioperativni tretman dijabetičnih bolesnika nije baziran na dovoljnom broju studija i istraživanja koje bi rezultirale jasnim smernicama, preporukama i standardima. Umesto toga, pristup ovim bolesnicima baziran je na razumevanju patofiziologije dijabetesa, fiziološkim efektima insulina i monitoringu glikemije. Anesteziološko nastojanje da sve bude u fiziološkim granicama kod bolesnika u anesteziji, može biti teško ostvarivo kada su u pitanju dijabetični bolesnici.

Literatura

1. Bajwa SJS, Kalra S. Diabeto-anaesthesia: A subspecialty needing endocrine introspection. *Indian J Anaesth*, 2012;56(6):513-7.
2. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes – 2014.
3. Editorial. The global challenge of diabetes. *Lancet* 2008; 371: 1723.
4. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract*.2010;87(1):4-14.
5. Sinha R, Fish G, Teague B, et al. Prevalence of impaired glucosae tolerance among children and young adolescents with marked obesity. *N Eng J Med* 2002; 346:802-10
6. Hall GM, Hunter JM, Cooper MS. Core Topics in Endocrinology in Anaesthesia and Critical Care, New York, Cambridge University Press, 2010.
7. NHS Institute for Innovation and Improvement. Focus on: inpatient care for people with diabetes.http://www.institute.nhs.uk/quality_and_value/high_volume_care/focus_on_diabetes.html, 2008.
8. Thourani VH, Weintraub WS, Stein B. Et al. Influence of diabetes on early and late outcome after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 1999; 67: 1045-52
9. Dronge AS, Perkal MF, Kancir S, Concato J, Aslan M, Rosenthal RA. Long.term Glycemic control and postoperative infectious complications. *Arch*

Surg.2006;141:375-80.

10. Cefaly WT. Pharmacotherapy for the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus: rationale and specific agents. *Clin Pharmacol Ther* 2007; 81:636-49.

11. Kalezić N, Marković D, Vučetić Č, Stefanović B, Živaljević V, Lalić K. Akutne komplikacije dijabetesa melitusa (hiper- i hipoglikemijske krize i kome). U: Kalezić N: Inicijalni tretman urgentnih stanja u medicini, Medicinski fakultet, Beograd, 2013; 19:421-40.

12. Duke J. *Anesthesia secrets*, 4th ed. Mosby Elsevier, USA, 2011.

13. Slover RH, Slover R. Diabetes mellitus, in: Duke J. *Anesthesia secrets*, 4th ed., 2011; 49:343-50.

14. George SP, Jacob R. Predictability of airway evaluation indices in diabetic patients, *Indian J Anaesth*. 2003; 47:476-8

15. Salzarulo HH, Taylor LA. Diabetic "Stiff joint syndrome" as a cause of difficult endotracheal intubation. *Anesthesiology* 1986;64.3:366-7.

16. Hashim KV, Thomas M. Sensitivity of palm print sign in prediction of difficult laryngoscopy in diabetes: A comparison with other airway indices. *Indian J Anaesth*, 2014; 58(3):298-302.

17. Hogan K, Rusy D, Springman SR. Difficult laryngoscopy and diabetes mellitus. *Anesth Analg* 1988;67(12):1162-5.

18. Nadal JL, Fernandez BG, Escobar IC. The palm print as a sensitive predictor of difficult laryngoscopy in diabetics. *Acta Anaesthesiol Scand* 1998; 42:199-203.

19. Vani V, Kamath SK, Naik LD. The palm print as a sensitive predictor of difficult laryngoscopy in diabetics: A comparison with other airway evaluation indices. *J Postgrad Med*. 2000; 46:75-9.

20. Sachdeva KP, Singh A, Kathuria S, Kaul TK, Rupinder M, Bajwa N, Singh P. Prediction of difficult laryngoscopy in diabetics by palm print and interphalangeal gap. *J Anaesth Clin Pharmacol* 2005; 21:261-4.

21. Warner ME, Contreras MG, Warner MA, et al. Diabetes mellitus and difficult laryngoscopy in renal and pancreatic transplant patients. *Anesth Analg* 1998;86.3:516-9.

22. Kalezić N, Veličković J, Janković R, Sabljak V, Živaljević V, Vučetić Č. Preoperative preparation of patients with diabetes mellitus, *Acta Chir Jugoslav*, 2011; 58:97-102.

23. Meinert CL, Knatterud GL, Prout TE, Klimt CR. A study of the effect of hypoglycaemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes. II. Mortality results. *Diabetes* 1970; 19:789-830.

24. Gandhi GY, Nuttal GA, Abel MD, et al. Intensive intraoperative insulin therapy versus conventional glucosae management during cardiac surgery. *Ann Intern Med* 2007; 146: 233-43

25. Vriesendorp TM, Morelis QJ, Devries JH, Legemate DA, Hoekstra JB. Early postoperative glucosae levels are an independent risk factor for infection after peripheral vascular surgery. A retrospective study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2004; 28: 520-5

26. Billota F, Spinelli A, Giovannini F, Doronzio A, Delfini R, Rosa G. The effects of insulin therapy on infection rate, vasospasm, neurologic outcome and mortality in neurointensive care unit after intracranial aneurism clipping in patients with subarachnoid hemorrhage. A

randomized prospect pilot trial. *J Neurosurg Anesthesiol* 2007; 19: 156-60.

27. Veličković J, Kalezić N, Sabljak V, Živaljević V, Antonijević V, Šumarac-Dumanović M. Diabetes mellitus i perioperativni period, Anestezija i intenzivna terapija, 2011; 33(1-2):79-84

28. Alberti KEEM, Thomas DJB. The management of diabetes during surgery. *Br J Anesth* 1979; 51: 693-710.

29. Kalezić N, Veličković J, Živaljević V, Sabljak V, Marković D, Šumarac-Dumanović M. Disturbances of glucoregulation in the critically ill. *Advances in critical care management, Proceeding Scientific Symposium*, Niš, 2011; p-44-8

30. Desachy A, Vuagnat AC, Ghazali AD., et al. Accuracy of bedside glucometry in critically ill patients: Influence of clinical characteristics and perfusion index. *Mayo Clin Proc* 2008; 83: 400-5

31. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, Vlasselaers D, Ferdinande P, Lauwers P, Bouillon R. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 2001;345:1359-67.

32. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, Meersseman W, Wouters PJ, Milants I, Van Wijngaerden E, Bobbaers H, Bouillon R. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med* 2006;354:449-461.

33. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB, Cushman WC, Genuth S, Ismail-Beigi F, Grimm RH Jr, Probstfield JL, Simons-Morton DG, Friedewald WT. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358: 2545-2559.

34. NICE-SUGAR Study Investigators, Finfer S, Chittock DR, Su SY, Blair D, Foster D, Dhingra V, Bellomo R, Cook D, Dodek P, Henderson WR, Hébert PC, Heritier S, Heyland DK, McArthur C, McDonald E, Mitchell I, Myburgh JA, Norton R, Potter J, Robinson BG, Ronco JJ. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009;360:1283-97 .

35. Griesdale DE, de Souza RJ, van Dam RM, Heyland DK, Cook DJ, Malhotra A, Dhaliwal R, Henderson WR, Chittock DR, Finfer S, Talmor D. Intensive insulin therapy and mortality among critically ill patients: a meta-analysis including NICE-SUGAR study data. *CMAJ* 2009;180:821-7.

36. Dungan, K., Chapman, J., Braithwaite, S. S. & Buse, J. Glucose measurement: confounding issues in setting targets for inpatient management. *Diabetes Care* 2007; 30, 403-9.

37. International Organization for Standardization. ISO 15197:2003. In vitro diagnostic test systems—requirements for blood-glucose monitoring systems for self-testing in managing diabetes mellitus (International Organization for Standardization, Geneva, 2003).