الجمهورية العربية السورية

وزارة التعليم العالي

جامعة دمشق، كلية الطب

قسم الأمراض الباطنة

Type II Diabetes and Coronary Artery Bypass Surgery

A Study of Perioperative Glycemic Control and Outcomes:

Cross Sectional Study

دراسة العلاقة بين ضبط سكر الدم في فترة ما حول العمل الجراحي، والنتائج المترتبة عنه لدى عينة من مرضى السكري–النمط الثاني الخاضعين لجراحة زرع المجازات الإكليلية، دراسة مقطعية عرضية

بحث علمي أعد لنيل شهادة الدراسات العليا في أمراض الغدد والاستقلاب

إعداد: د. رهف سـلطان

بإشراف: أ.د. يونس قبلان

برئاسة: أ.د. حسام الدين شبلي

خلاصة البحث

هدف البحث:
دراسة العلاقة بين ضبط غلوكوز الدم في فترة ماحول العمل الجراحي والنتائج المترتبة عنه لدى عينة من مرضى الداء السكري- النمط الثاني الخاضعين لجراحة زرع مجازات إكليلية.

الطرائق:
تم إجراء دراسة مقطعية عرضية لدراسة تأثير ضبط غلوكوز الدم ماحول العمل الجراحي على تطور نتائج سلبية لدى المرضى (احتشاء عضلة قلبية، حادث وعائي دماغي، إنتان جرح، وفاة). شملت الدراسة مرضى مشخصين سابقاً أو حديثاً بالداء السكري- النمط الثاني والمقبولين في شعبة الجراحة القلبية في مشفى الأسد الجامعي ومشفى جراحة القلب الجامعي بدمشق، حيث تمت مراقبة هؤلاء المرضى لمدة خمسة أيام بعد العمل الجراحي. قُسّم المرضى بحسب تطور أو عدم تطور نتائج سلبية لديهم، كما تم تقسيمهم استناداً لضبط قيم غلوكوز الدم (<180 ملغ/دل، و≤180 ملغ/دل) بغية دراسة تأثير ضبط غلوكوز الدم على تطور النتائج السلبية.

النتائج:
تمت دراسة 300 مريضاً خضعوا لعملية زرع مجازات إكليلية. كان متوسط فترة الإصابة بالداء السكري- النمط الثاني 7.2 سنة و متوسط فترة المكوث بالمشفى 7.4 أيام. تطورت النتائج السلبية عند 7.7% من المرضى خلال الأيام الخمسة الأولى من المتابعة بعد العمل الجراحي: عانى 3% منهم من احتشاء عضلة قلبية و2% من حادث وعائي دماغي. حصلت الوفاة عند 2.7 % من المرضى، كما لم يحدث إنتان الجرح عند أي مريض خلال الأيام الخمسة الأولى من الدراسة.
لم نجد أي تأثير لضبط غلوكوز الدم في اليوم الأول من العمل الجراحي على تطور النتائج السلبية (P=0.987)، كما لم يكن لزمن زرع المجازات الإكليلية تأثير على تطور النتائج السلبية (P=0.248). ليس هناك أي تأثير لإسعافية العمل الجراحي على تطور النتائج السلبية (P=1). لم نجد أي تأثير لأي عامل من العوامل الخاصة بفترة ما قبل العمل الجراحي (العمر، الجنس، مشعر كتلة الجسم، مدة الإصابة بالداء السكري-النمط الثاني، علاج الداء السكري، اختلاطات الداء السكري، الخضاب الغلوكوزي، غلوكوز الدم صباح العمل الجراحي)، العوامل الجراحية بالذات (زمن زرع المجازات الإكليلية، غلوكوز الدم أثناء العمل الجراحي)، والعوامل ما بعد العمل الجراحي (مدة المكوث في العناية المشددة، مدة المكوث في المشفى، نوع الأنسولين المستعمل، وتطور النتائج السلبية) على ضبط غلوكوز الدم خلال الأيام الخمسة من المتابعة.

الاستنتاج:
ليس هناك تأثير لضبط غلوكوز الدم في الفترة ما حول عملية زرع المجازات الإكليلية على تطور النتائج السلبية لدى المرضى، كما لم يلاحظ وجود علاقة بين العوامل ما قبل العمل الجراحي، العوامل أثناء العمل الجراحي، والعوامل بعد العمل الجراحي على ضبط غلوكوز الدم في الأيام الخمسة الأولى من متابعة المرضى موضوع دراستنا.

Abstract

Objectives: To determine the adequacy of perioperative glycemic control in diabetic patients undergoing coronary artery bypass grafting (CABG) and the potential association between glycemic control and in-hospital morbidity/mortality.

Study Design and Methodology: We conducted a cross-sectional study on 300 patients with type II diabetes admitted to the Damascus University Cardiac Surgery Hospital and the Al-Assad University Hospital in Damascus, Syria to undergo Coronary Artery Bypass Grafting (CABG) between November 2011 and November 2012 who were followed for the first five days post-operatively.

Results: Of the 300 patients enrolled in this study, the mean duration of diabetes was 7.2 years. The mean duration of hospitalization was 7.4 days. The adverse outcomes occurred in 7.7% of the patients: 3% had non-fatal myocardial infarction, 2% non-fatal stroke, and 2.7% death. None of the patients had infectious complications during the 5-day follow up period. There was no effect of glycemic control during the first post-operative day on the development of adverse outcomes (P=.987). There was also no effect of the emergency mode of the operation on the development of adverse outcomes (P=1). We could not find any correlation between pre-operative, intra-operative, and post-operative parameters and glucose control during the 5-day follow up period postoperatively.

Conclusion: There was no impact of perioperative glycemic control on the development of adverse outcomes in patients with type II diabetes undergoing coronary artery bypass grafting (CABG). Also, there was no correlation between preoperative, intraoperative, and post-operative parameters and glucose control during the 5-day follow up period postoperatively in our study.

الفهرس:

جدول المختصرات

القسم التظري:

أولاً: الداء السكري وآلية الاختلاطات القلبية الوعائية:
- التعريف
- الوبائيات
- الداء السكري المحدث بالشدة
- اختلاطات الداء السكري
- الفيزيولوجيا المرضبة لاختلاطات الأوعية الكبيرة
- فيزيولوجيا المقاومة للأنسولين وعلاقتها بالتصلب العصيدي
- فيزيولوجيا فرط غلوكوز الدم والتصلب العصيدي
- تناقض الدراسات التي تناولت علاج فرط غلوكوز الدم بالأنسولين
- إنتاج المتقدرات لجذور الأكسجين المفعلة وعلاقتها بالتصلب العصيدي
- آفات الأوعية الإكليلية
- تأثير الداء السكري على خطورة آفات الأوعية الإكليلية
- عوامل الخطورة التقليدية لآفات القلب الإكليلية عند مرضى الداء السكري
- مستويات غلوكوز الدم والمقاومة للأنسولين كعوامل خطورة مستقلة للتصلب العصيدي

ثانياً: ضبط غلوكوز الدم وعلاقته بتطورالاختلاطات:
- دور ضبط غلوكوز الدم
- دراسات المتلازمات الإكليلية الحادة عند مرضى الداء السكري
- اعتلال العضلة القلبية عند مرضى الداء السكري

ثالثاً: الجراحة وضبط غلوكوز الدم:
- الأهداف العامة لضبط غلوكوز الدم حول العمل الجراحي
- الطور الباكر ما حول الجراحة
- تدبير السكري أثناء العمل الجراحي
- الطور ما بعد العمل الجراحي
- التغيرات في مستويات غلوكوز الدم Glucose Variability
- نقص السكر
- التوصيات الحالية

القسم العملي:

- الدراسة العملية: (هدف الدراسة، المواد والطرق ومكان الدراسة، الموافقة المستنيرة، معايير الاشتمال والاستبعاد، الفرضية البحثية)
- الدراسة الإحصائية
- المناقشة
- التوصيات والمقترحات
- محددات الدراسة

المراجع

جدول المختصرات:

PCI	Percutaneous Coronary Intervention
CABG	Coronary Artery Bypass Grafting
ESRD	End Stage Renal Disease
HBA1c	Glycated Hemoglobin
VLDL	Very Low-Density Lipoprotein
LDL	Low Density Lipoprotein
HDL	High Density Lipoprotein
FFA	Free Fatty Acid
CETP	Cholesterol Ester Transfer Protein
Apo1A-1	Apolipoprotein 1A-1
NO	Nitric Oxide
MCP-1	Monocyte Chemoattractant Protein
VCAM-1	Vascular Adhesion Molecule 1
ICAM-1	Intra Cellular Adhesion Molecule 1
VSMC	Vascular Smooth Muscle Cell
PDGF	Platelet Derived Growth Factor
PAI-1	Plasminogen Activator Inhibitor-1
MAPK	Mitogen-activated Protein Kinase
MEKK	MAPK/extracellular-signal-regulated kinase ERK Kinase MEK Kinase
NOS	Nitric Oxide Synthase
CPT	Carnitine Palmitoyl Transferase
PI3K	Phosphatidyl Inositol 3 Kinase
DCCT	Diabetes Control and Complication Trial
ACCORD	Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes
ROS	Reactive Oxygen Species
MRFIT	Multiple Risk Factor Intervention Trial
OASIS	Organization to Asses Strategies for Ischemic Syndromes
ARIC	Atherosclerosis Risk In Communities
CRP	C-Reactive Protein
UKPDS	United Kingdom Prospective Diabetes Study
VA	Veterans Affair
EDIC	Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications
PROactive study	PROspectve pioglitazone Clinical Trial in macroVascular Events

VADT	Veterans Affairs Diabetes Trial
BARI 2D	Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes
ATP	Adenosin Tri Phosphate
DIGAMI	Diabetes and Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial infarction
CREATE-ECLA	Clinical trial of Reviparin and Metabolic Modulation in Acute Myocardial Infarction Treatment Evaluation-Estudios Cardiologicos
BARI	Bypass Angioplasty Revascularization Investigation
LIMA	Left Interior Mammary Artery
SVG	Saphenous Venous Graft
IABP	Intra Aortic Balloon Pump

أولاً: الدراسة النظرية

شهدت العقود الأخيرة تزايداً في نسبة الإصابة بالداء السكري- النمط الثاني حيث أصبح يعتبر وباء العصر، وهذا بدوره أدى إلى زيادة المراضة والوفيات الناجمة عن آفات الأوعية الإكليلية التي تعتبر السبب الأول للوفيات لدى مرضى السكري-النمط الثاني. كان هناك جدلٌ حول العلاج الأمثل لآفات الأوعية الإكليلية لدى السكريين ما بين التداخل الإكليلي عبر الجلد Percutaneous Coronary (PCI) Intervention وبين عملية زرع المجازات الإكليلية Coronary Artery Bypass (CABG) Grafting. بينت بعض الدراسات أن الـ CABG له أفضلية على الـ PCI من حيث النتائج طويلة الأمد لدى مرضى السكري الذين لديهم إصابات في عدة شرايين اكليلية(multivessel disease) [1] [2] . ومع ذلك يعاني مرضى السكري- النمط الثاني الذين يخضعون للـ CABG من اختلاطات باكرة ومتأخرة بعد العمل الجراحي أكثر من المرضى الخاضعين للـ CABG من غير المصابين بالسكري[3] ،[4] . ومع مرور الوقت وبوجود دراسات عديدة، تبين أن ضبط سكر الدم ما حول العمل الجراحي القلبي له أثر هام في الحد من تطور الاختلاطات، خاصة الاختلاطات الإنتانية، والوفيات[5] ،[6] ،[7] . ولكن قبل الخوض في عملية ضبط سكر الدم ماحول العمل الجراحي القلبي والبحث في الدراسات التي تتناول هذا الموضوع، سأتطرق إلى مقدمة موجزة عن كل من الداء السكري- النمط الثاني، الداء السكري المحدث بالشدة، والاختلاطات الإكليلية المرافقة.

التعريف:

تعرّف الجمعية الأميركية الداء السكري بأنه مجموعة من الاضطرابات الاستقلابية تتميز بارتفاع مستويات غلوكوز الدم Hyperglycemia نتيجة نقص في إفراز الأنسولين أو مقاومة عمله أو كليهما معاً. ويؤدي الارتفاع المزمن للغلوكوز لاضطراب وظيفي في عدد من الأعضاء خاصةً العينين والكليتين والأعصاب والقلب والأوعية الدموية[8] .

الوبائيات:

يعتبر الداء السكري- النمط الثاني الأكثر شيوعاً ضمن أنماط السكري، حيث تبلغ نسبته 90% من الداء السكري بشكل عام [9]،[10] . مؤخراً، أصبح الداء السكري يعتبر جائحة ستجتاح كلاً من دول العالم المتقدمة والنامية على حد سواء، وذلك تزامناً مع شيوع السكري لدى المجموعات ذوي الأصول غير الأوروبية. يتوقع عالمياُ حدوث ارتفاع إضافي بعدد المصابين بالداء السكري نسبة للتوقعات الحالية. وبحسب إحصائيات منظمة الصحة العالمية(World Health Organization (WHO ، فقد بلغ عدد المصابين بالداء السكري حول العالم 285 مليون مصاباً عام 2010، و347 مليون مصاباً عام 2011؛ ومن المتوقع أن يزداد عدد المصابين ليصل إلى 438 مليون مصاباً عام 2030، في الوقت الذي بلغ فيه عدد المصابين بالداء السكري في الجمهورية العربية السورية عام 2000 قرابة الـ 627 ألفاً، ويتوقع أن يصل في عام 2030 إلى 2313000 مصاباً [11]. وبذلك غدا الداء السكري- النمط الثاني المشكلة الصحية الأكثر أهمية عالمياً.

هناك كمُ وافٍ من المعلومات التي تبحث في العوامل المؤهبة لتطور الداء السكري النمط الثاني، منها:

- عوامل وراثية: مشعرات جينية genetic markers، قصة عائلية، Thrifty genes.

- عوامل ديموغرافية: الجنس، العمر، العرق.
- عوامل سلوكية وعوامل مرتبطة بنمط الحياة: البدانة، قلة الفعالية الفيزيائية، الحمية، الشدة، أسلوب الحياة الغربي Westernization، وحياة المدن Urbanaization ، والعصرنة Modernization.
- عوامل استقلابية عند الفئات التي تعتبر ذات خطورة متوسطة: اضطراب تحمل الغلوكوز، مقاومة الأنسولين، وعوامل أخرى متعلقة بالحمل كعدد الحمول، سوابق سكري حملي، سكري عند أبناء اللواتي أصبن بالسكري الحملي، نقص التغذية أو فرط التغذية داخل الرحم[9].

يعتقد بأن سبب تطور الداء السكري- النمط الثاني هو تعرض الأشخاص ذوي الأهبة الوراثية إلى سلسلة من العوامل البيئية التي تسرع بدورها بظهور المرض سريرياً.

إن الداء السكري- النمط الثاني هو أكثر شيوعاً لدى النساء، ويعتبر العمر أيضاً من العوامل الهامة؛ فقد كان ينظر إلى الداء السكري- النمط الثاني في الماضي على أنه مرض التقدم بالعمر، ومازالت هذه النظرية صحيحة إلى يومنا هذا.

الداء السكري المحدث بالشدة Stress-induced hyperglycemia:

لا توجد توصيات خاصة أو إجماع عام حول تعريف الداء السكري المحدث بالشدة، ولكن قامت جمعية الداء السكري الأمريكية ADA بإعطاء تعريف لفرط غلوكوز الدم ضمن المشفى، حيث تم تقسيم المرضى إلى ثلاث مجموعات:

1. داء سكري مشخص مسبقاً: وهو معالج قبل الدخول إلى المشفى.
2. داء سكري مشخص حديثاً: يعرف من خلال كون قيم غلوكوز الدم الصيامي ≤126 ملغ/دل أو قيم غلوكوز عينة عشوائية من الدم ≤200 ملغ/ دل أثناء فترة المكوث في المشفى وبعد تخرج المريض من المشفى.
3. فرط غلوكوز الدم ضمن المشفى: حيث يتضمن فرط غلوكوز الدم المحدث بالشدة والذي يعود إلى المستويات الطبيعية عند تراجع الارتفاع الحاد في مستوى الهرمونات المعاكسة الناجمة عن الشدة والحالة الالتهابية[13] [12].

ولكن هذا التصنيف يحتاج إلى سجلات المشفى التي تابعت هؤلاء المرضى، وهي غالباً ما تكون غير متوفرة، وبالتالي فإنه من الأفضل عملياً الاعتماد على تبدل قيم غلوكوز الدم عن الحالة القاعدية، وليس على القيم المطلقة لمستويات غلوكوز الدم، وذلك بغض النظر عما إذا كان المريض لديه تشخيص سابق بالداء السكري. ونتيجة لذلك، تم اعتماد نوعين من حالة فرط غلوكوز الدم المحدث بالشدة:

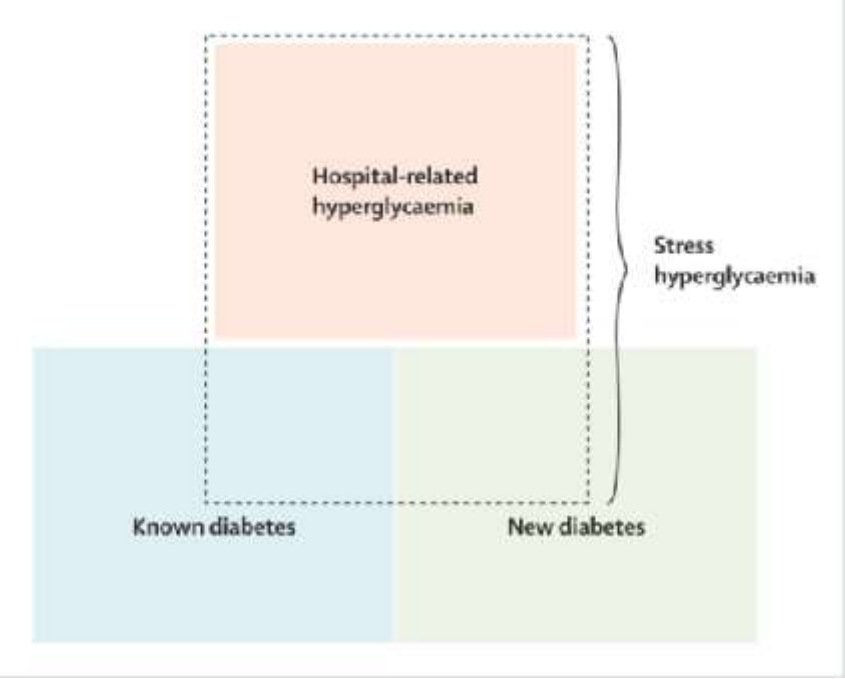
1. فرط غلوكوز الدم ضمن المشفى: والذي يعتمد تعريف الـ ADA: أي قيم غلوكوز الدم الصيامي ≤126 ملغ/دل أو قيم غلوكوز عينة عشوائية من الدم ≤200 ملغ/ دل دون وجود أدلة على إصابة سابقة بالداء السكري.
2. داء سكري مضبوط، مشخص سابقاً مع تراجع الضبط السكري عند الاستشفاء.

إن الفيزيولوجيا المرضية لارتفاع غلوكوز الدم المحدث بالشدة تعتمد على زيادة عملية استحداث الغلوكوز وازدياد المقاومة للأنسولين:

حيث تعتبر زيادة فعالية عملية استحداث الغلوكوز الكبدي حجر الزاوية في تطور ارتفاع غلوكوز الدم المحدث بالشدة[15] [14] . يلعب الغلوكاكون دور الوسيط الرئيسي في زيادة عملية استحداث الغلوكوز [16]، بالإضافة إلى الإبينفرين والكورتيزول[18] [17]. يمكن أيضاً لعامل النخر الورمي ألفا TNF-alpha إحداث زيادة بعملية استحداث الغلوكوز من خلال تحريض إفراز الغلوكاكون[19] .

تتصف المقاومة للأنسولين أثناء الإصابة بمرض ما بعدم القدرة على تثبيط عملية استحداث الغلوكوز الكبدي، أما في الأنسجة المحيطية فتنجم هذه المقاومة عن نقص القبط المحيطي للغلوكوز المعتمد على الأنسولين بسبب حدوث خلل في التأشير في الناحية ما بعد المستقبلات post receptor signaling [20] في النسج المعتمدة على الأنسولين كالكبد، النسيج الشحمي، والعضلات، وكذلك تنجم هذه المقاومة أثناء التنظيم االتناقصي (Down-Regulation) لمستقبلات الغلوكوز المعتمدة على الأنسولين GLUT 4.

تسبب هذه العوامل مجتمعة مقاومة للأنسولين التي تؤدي إلى حالة من زيادة التقويض catabolic state عن طريق زيادة التحلل الشحمي. تؤدي الحموض الدسمة الحرة الناتجة إلى زيادة المقاومة للأنسولين عن طريق إحداث خللٍ بعملية التأشير للأنسولين في الأعضاء الهدف end organ insulin signaling [21]، وتثبيط اصطناع الغليكوجين[22] ، ما يؤدي إلى حدوث الانسمام الغلوكوزي والانسمام الشحمي اللذين يكونان مسؤولَيْن بحد ذاتهما عن زيادة الحالة الالتهابية والدخول بحلقة معيبة.



الشكل (1) يبين ارتفاع غلوكوز الدم ضمن المشفى.

اختلاطات الداء السكري:

كما ذكرنا سابقاً، يتصف الداء السكري بارتفاع غلوكوز الدم، عوز أنسولين نسبي أو مطلق، وبتطور اختلاطات في الأوعية الصغيرة في كل من شبكية العين، الكبب الكلوية، والأعصاب المحيطية. كما يترافق الداء السكري بتصلب عصيدي متسارع في الأوعية الكبيرة، ما يؤثر على الشرايين المروية للعضلة القلبية، الدماغ، والأطراف السفلية.

تشريحياً مرضياً، تتشابه هذه الحالة مع إصابة الأوعية الكبيرة بالتصلب العصيدي لدى المرضى غير السكريين، لكن الإصابة تكون أكثر امتداداً وتتطور بسرعة أكبر عند مرضى السكري. وكنتيجة لإصابة الأوعية الصغيرة، يعتبر الداء السكري السبب الرئيسي لحالات العمى لدى الأشخاص الذين تتراوح أعمارهم ما بين 20-74 سنة، كما يعتبر السبب الرئيسي للقصور الكلوي النهائي ESRD، حيث تمثل هذه الفئة الأخيرة المجموعة الأكبر التي تعالج بالتحال الدموي وزرع الكلية. يعاني أكثر من 60% من مرضى السكري من الاعتلال العصبي، كما يعتبر الداء السكري مسؤولاً عن أكثر من 50% من حالات بتر الأطراف غير الناجمة عن الرض في الولايات المتحدة. تزداد خطورة الاختلاطات القلبية الوعائية بـ 2-6 أضعاف لدى مرضى السكري؛ وبشكل إجمالي، فإن متوسط البقيا لدى هؤلاء المرضى يكون أقل بـ 7-10 سنوات مقارنة بالمرضى غير المصابين بالداء السكري، وذلك بسبب زيادة الوفيات الناجمة عن اختلاطات الداء السكري[23] . هناك علاقة توافقية (consistent) لكنها غير طردية مابين مستوى غلوكوز الدم وخطورة تطور هذه الاختلاطات[24] ،[25] . اتضح أن لكلٍّ من فرط غلوكوز الدم، والمقاومة للأنسولين دوراً هاماً في إحداث اختلاطات الأوعية الكبيرة[26] ،[27] ،[28] ،[29] ،[30] .

الفيزيولوجيا المرضية لاختلاطات الأوعية الكبيرة:

تتشابه أمراض الأوعية الكبيرة التي تصيب مرضى الداء السكري مع تلك التي تصيب المرضى غير السكريين، خلافاً لأمراض الأوعية الصغيرة التي تتطور عند مرضى الداء السكري بشكل حصري. وكما ذكرنا آنفاً، يكون لدى مرضى السكري إصابة شريانية متسارعة وواسعة، مع وجود نسبة أعلى لإصابة شرايين عديدة Multivessel Disease، فضلاً عن زيادة عدد المناطق المصابة ضمن الشريان الواحد مقارنة مع المرضى غير السكريين[31] . إن الداء السكري بحد ذاته مسؤول عن زيادة خطورة الإصابة الإكليلية لدى مرضى الداء السكري بنسبة 75-90%، بالإضافة إلى أنه يزيد من تأثير الأذية الوعائية الناجمة عن كل من اضطراب الشحوم وفرط التوتر الشرياني اللذين يشاهدان بتواتر أعلى عند هؤلاء المرضى[32] ،[33] . تمت الإشارة إلى أهمية فرط غلوكوز الدم في الآلية الإمراضية لاختلاطات الأوعية الكبيرة الناجمة عن الداء السكري من خلال ملاحظة أن الخضاب الغلوكوزي السكري HBA1c هو عامل خطورة مستقل للإصابة القلبية الوعائية لدى مرضى الداء السكري- النمط الأول[34] ، بالإضافة إلى العديد من الدراسات التي بينت العلاقة التوافقية بين فرط غلوكوز الدم واختلاطات الأوعية الكبيرة[35] ،[36] ،[37] ، [38]، [39] .

<u>فيزيولوجيا المقاومة للأنسولين وعلاقتها بالتصلب العصيدي:</u>

تحدث المقاومة للأنسولين عند معظم مرضى الداء السكري النمط الثاني، وعند ثلثي الأشخاص الذين لديهم اضطراب تحمل السكر[40] ، حيث توجد عند هاتين المجموعتين خطورة أعلى لتطور الإصابات القلبية الوعائية[41] . تشير المعطيات إلى أن مقاومة الأنسولين بحد ذاتها لها فعل مولد للعصيدة، كما لوحظ زيادة خطورة تطورالآفات القلبية الوعائية بـ2.5 ضعف لدى الأشخاص الأصحاء الذين لديهم مقاومة للأنسولين، مقارنة مع الأشخاص الأصحاء الذين ليس لديهم مقاومة للأنسولين[42] .

تترافق المقاومة للأنسولين عادة مع اضطراب شحوم الدم المولد للعصيدة كارتفاع مستوى البروتين الشحمي منخفض الكثافة جداً VLDL والبروتين الشحمي منخفض الكثافة LDL ، وانخفاض مستوى البروتين الشحمي عالي الكثافةHDL . إن سبب هذه الاضطرابات هو زيادة تحرر الحموض الدسمة الحرة FFA من الخلايا الشحمية المقاومة للأنسولين[30] . يؤدي ارتفاع مستويات الـFFA إلى زيادة القبط

الكبدي لها، وبالتالي تحريض الإفراز الكبدي للـ VLDL. وبوجود الأنزيم Cholesterol Ester Transfer Protein CETP يتم نقل الشحوم الثلاثية من الـ VLDL إلى كل من الـLDL والـHDL، مؤدياً إلى انخفاض مستويات الكوليسترول المؤستر ضمن كلٍّ من الـ LDL والـ HDL. يؤدي انخفاض مستوى الـ Apolipoprotein 1A-1 Apo1A-1 من سطح جزيئات الـHDL إلى انخفاض مستويات الـHDL التي تساهم في نقل الكوليسترول من المحيط إلى الكبد. كما يتميز الـ LDL الغني بالشحوم الثلاثية، والفقير بالكوليسترول المؤستر بأنه أصغر حجماً، وأكثر كثافة من الـLDL الطبيعي، ما يسمح باندخال أسهل ضمن الجدار الوعائي، وبالتالي أكسدته بشكل أسهل أيضاً.

توحي الدراسات بأن زيادة أكسدة الحموض الدسمة الحرة من قبل الخلايا البطانية المقاومة للأنسولين في الشريان الأبهر تؤدي إلى تثبيط أنزيمين هامين مضادين للتصلب العصيدي هما prostacyclin synthase, endothelial NOS (eNOS). يمكن عكس هذا التثبيط عن طريق تثبيط الأنزيم المسؤول عن أكسدة الحموض الدسمة Carnitine Palmitoyl Transferase 1 CPT 1 من خلال تثبيط تحرر الـ FFA من النسيج الشحمي المقاوم للأنسولين، وإنقاص مستويات الـجذور فوق الأوكسيجينية superoxide [43].

تشير الدراسات المجراة في المختبر (in vitro) إلى تمتُّع الأنسولين، على مستوى الجدار الوعائي، بالخاصيتين المضادة والمولدة للتصلب العصيدي بأَن واحد[44، 45]. إن الفعل الهام المضاد للتشكل العصيدي هو تحريض إنتاج الـ NO من البطانة الوعائية. يعتبر الـNO مثبطاً قوياً لكل من تراص الصفيحات، والتصاقها بالجدار الوعائي. يتحكم الـNO أيضاً بتعبيرية الجينات المسؤولة عن التصلب العصيدي. فهوينقص من تعبيرية الـ MCP-1 Monocyte Chemoattractant Protein-1، ومن جزيئات الالتصاق السطحية مثل CD11/CD18, P-selectin, Vascular Adhesion Molecule 1 VCAM-1, Intra Cellular Adhesion Molecule 1 ICAM-1. يخفِّض الـNO ضمن البطانة الوعائية من النفوذية الوعائية، ومعدل أكسدة الـLDL إلى الشكل المولد للعصيدة. أخيراً، يثبط تكاثر الخلايا العضلية الملساء في الجدار الوعائي VSMC [46].

أما الفعل المولد للتشكل العصيدي الذي يتمتع به الأنسولين فهو تكاثر الخلايا العضلية الملساء في الجدار الوعائي الناجم بدوره عن تحفيز عامل النمو المشتق من الصفيحات PDGF، بالإضافة إلى تحريض إنتاج الـعامل المثبط لمفعل البلاسمينوجين PAI-1 [47، 48].

إن سبب امتلاك الأنسولين هاتين الخاصيتين معاً يعود إلى أن توليد الـNO المتواسط بالأنسولين يكون من خلال مستقبل الأنسولين الذي يفعل سبيل الـ PI3K Phosphatidyl Inositol-3 Kinase، أما تحريض الانسولين للخلايا العضلية الملساء فيكون عبر سبيل نقل الإشارة الذي يتضمن كلاً من Ras, Raf, ,MAPK, MEKK [45، 46]. ومن المفترض أن يساهم الأنسولين في التصلب العصيدي الناجم عن الداء السكري من خلال انتقاء سبيل واحد لمستقبلات الأنسولين دون الآخر في الخلايا البطانية الشريانية. تم برهنة دلائل انتقائية مستقبلات الأنسولين فيما يخص مقاومة الأنسولين عند فئران Zucker البدينة[49].

<u>فيزيولوجيا فرط غلوكوز الدم والتصلب العصيدي:</u>

من ناحية أخرى، يثبط فرط غلوكوز الدم أيضاً إنتاج البطانة الشريانية للـNO في الزجاج وفي الجسم الحي [50] [51] [52] [53]. وبشكل مشابه للمقاومة للأنسولين، يحفز فرط غلوكوز الدم تكاثر الخلايا العضلية الملساء الوعائية VSMC بواسطة تحريض من عامل النمو المشتق من الصفيحات PDGF بالإضافة

إلى تحفيز إنتاج الـ PAI-1 من الخلايا البطانية[54] [52]. ومن الآليات الأخرى التي يساهم من خلالها فرط غلوكوز الدم في التصلب العصيدي زيادة تعبيرية الـ MCP-1 [55]، التنظيم التصاعدي (upregulation) لجزيئات الالتصاق كالـ ICAM-1 والـ VCAM-1 [56] [57] [58]، تحفيز تفعيل الصفيحات المتواسط بالكولاجين، وزيادة إفراز النمط الرابع من ألياف الكولاجين والفيبرونيكتين[59] [54].

تناقض الدراسات التي تناولت علاج فرط غلوكوز الدم بالأنسولين:

تم في دراسة الـ DCCT خفض الخضاب الغلوكوزي بواسطة العلاج المكثف بالأنسولين، وذلك عند مرضى النمط الاول الذين لا تعتبر المقاومة للأنسولين لديهم هي الاضطراب الهام. لوحظ في هذه الدراسة انخفاض الحوادث القلبية الوعائية لعدة سنوات بعد انتهاء الدراسة. خفّض العلاج المكثف خطر تطور أي حادث قلبي وعائي بنسبة 42%، كما خفّض خطر الاحتشاء القلبي غير المميت، الحادث الوعائي الدماغي، والوفاة بسبب قلبي وعائي بنسبة 57%[60]. وفي المقابل، ترافق العلاج المكثف بالأنسولين في دراسة الـACCORD بزيادة غير متوقعة بالوفيات القلبية الوعائية، التي أدّت بدورها إلى إنهاء هذه الدراسة بشكل باكر. وتجدر الإشارة إلى أنه كان لدى المجموعة التي تلقت العلاج المكثف، والتي كان لديها معدلُ أعلى للوفيات القلبية الوعائية، قيمة قاعدية أعلى للـ HBA1c- 7%[61].

كيف تم تفسير هذه النتائج المتناقضة؟ الاحتمال الأول هو أن العلاج المكثف بالأنسولين عند المرضى الذين لديهم مقاومة كبيرة للأنسولين يسبب فعلاً مولداً للتصلب العصيدي من خلال التحريض الزائد لسبل نقل إشارة الأنسولين Insulin signaling pathway التي لم تكن متأثرة بالأصل من حالة المقاومة للأنسولين لوحدها. يقوم الأنسولين على مستوى الكبد بإنقاص عملية استحداث الغلوكوز gluconeogenesis و زيادة اصطناع الحموض الدسمة والشحوم الثلاثية lipogenesis على حد سواء. وفي حالة المقاومة للأنسولين، يتم تثبيط أحد هاتين الآليتين فقط، حيث يفقد الانسولين فعله الخافض لتوليد الغلوكوز، ولكنه يحافظ على قدرته على اصطناع الحموض الدسمة والشحوم الثلاثية[62] ،[63].

من هنا، فإن زيادة مستويات الأنسولين للتغلب على فرط غلوكوز الدم الناجم عن المقاومة للأنسولين الانتقائية لسبيل نقل إشارة الأنسولين، تقوم على الأرجح بشحذ مفرط overdrives للسبل غير المقاومة لنقل إشارة الأنسولين، نذكر من بينها سبيل الـ MAPK. وفي الخلايا البطانية الشريانية فإن مثل هذا الـشحذ الانتقائي المفرط selective overdrive لسبيل الـ MAPK بواسطة الأنسولين سيحرض نمواً خلوياً، وهجرةً، وإنتاجاً لعوامل مولدة للخثار والتليف. يحرض الأنسولين إفراز عامل الإندوتيلين-1 (endothelin-1) المقبض للأوعية ويزيد من تعبيرية جزيئات الالتصاق الخلوية. وفي الخلايا العضلية الملساء الشريانية، فإن الشحذ المفرط لسبيل الـ MAPK بواسطة مستويات مرتفعة من الأنسولين سيحرض تكاثر وهجرة الـ VSMC إضافةً لتعبيرية مولد الأنجيوتنسين angiotensinogen ومستقبلاته AT-1R [49]، [64].

إنتاج المتقدرات لجذور الأكسجين المفعلة وعلاقتها مع التصلب العصيدي:

تؤدي المقاومة للأنسولين إلى زيادة تحرر الحموض الدسمة الحرة من الخلايا الشحمية التي تدخل بدورها بضمن الخلايا البطانية للأوعية الكبيرة، لكنها لا تدخل إلى داخل الخلايا البطانية للأوعية الصغيرة. ينتج عن دخول الحموض الدسمة لداخل الخلايا أكسدتها ضمن المتقدرات. تسبب أكسدة الحموض الدسمة في المتقدرات وأكسدة الـAcetyl Coenzyme A، الناتجة عن حلقة كريبس، إنتاج نفس واهبات الالكترون electron donors (NADH, FADH2) كالتي يتم توليدها من أكسدة الغلوكوز. تسبب

زيادة أكسدة الحموض الدسمة في المتقدرات إنتاجاً زائداً للجذور الأوكسيجينية الارتكاسية ROS، وذلك بنفس آلية فرط غلوكوز الدم. تفعل هذه الزيادة بالـ ROS سبل الأذية نذكر منها: AGEs, PKC, the hexose amine pathway(GIcNAc), NFƘB . تفعل جميع هذه السبل إشارات مولدة للالتهاب تكون مسؤولة عن الأذية الوعائية الناجمة عن فرط غلوكوز الدم. إضافة إلى ذلك، تثبط هذه الجذور أنزيمين هامين مضادين لتشكل العصيدة هما Prostacyclin synthase, eNOS، وذلك بشكل مستقل عن السبل التي تم ذكرها. لوحظ أن تثبيط تحرر الحموض الدسمة من الخلايا الشحمية أو تثبيط أكسدتها في البطانة الشريانية يوقي من زيادة إنتاج هذه الجذور الأوكسيجينية، وتأثيراتها الضارة[65].

سوف نستعرض فيما يأتي اختلاطات الأوعية الكبيرة، خاصة آفات الأوعية الإكليلية، الناجمة عن الداء السكري:

آفات الأوعية الإكليلية:

شهد العقد الماضي انخفاضاً هاماً بالوفيات الناتجة عن آفات الأوعية الإكليلية عند مجمل السكان في الولايات المتحدة، ولكن هذا الانخفاض الهام في الوفيات كان أقل لدى مجموعة مرضى الداء السكري [66]. ومن المعروف أن أكثر من 90% من مرضى الداء السكري لديهم داء سكري من النمط الثاني، وإن هذه الفئة، خصوصاً متوسطي العمر والمتقدمين بالسن، هم الذين تم تقييم الخطورة القلبية الوعائية لديهم في معظم الدراسات. هذه الدراسات التي بقي خطرالمراضة والوفيات فيها مرتفعاً لدى مرضى الداء السكري حتى بعد تعديل عوامل الخطورة التقليدية الأخرى لآفات الأوعية الإكليلية.

تأثير الداء السكري على خطورة آفات الأوعية الإكليلية:

أظهرت دراسة Framingham حصول زيادة من ضعفين إلى ثلاثة أضعاف في خطورة الأمراض الناجمة عن التصلب العصيدي لدى مرضى الداء السكري- النمط الثاني، مقارنة مع الأشخاص غير المصابين بالداء السكري[67]. كانت الخطورة المطلقة absolute risk للوفيات الناجمة عن آفات الأوعية الإكليلية لدى الرجال المصابين بالداء السكري في دراسة MRFIT أعلى بثلاثة أضعاف، مقارنة مع المجموعة غير المصابة بالداء السكري، حتى بعد تعديل عوامل الخطورة الأخرى لآفات الأوعية الإكليلية[68]. وبينت دراسة فنلندية أن لدى مرضى الداء السكري- النمط الثاني من دون سوابق احتشاء عضلة قلبية خطورة مرتفعة للإصابة باحتشاء العضلة القلبية خلال فترة سبع سنوات، هذه الخطورة تعادل خطورة إصابة مريض غير مصاب بالداء السكري مع سوابق احتشاء عضلة قلبية[69]. لوحظ في هذه الدراسة أيضاً ارتفاع معدل الوفيات الناجم عن حالة مرضية Case fatality rate عند مرضى الداء السكري. ومن الجدير ذكره، أن الداء السكري يقلل من الحماية القلبية التي تلاحظ عند النساء في فترة ما قبل الضهي، كما أن معدل الوفيات الناجم عن آفات الأوعية الإكليلية لدى النساء اللواتي لديهن داء سكري هو مماثل لمعدل الوفيات القلبية عند الرجال المصابين بالداء السكري.

بحثت العديد من الدراسات المضبوطة والمستقبلية prospective controlled خطورة المراضة والوفيات القلبية الوعائية الناجمة عن الإصابة بالداء السكري عند مختلف المجموعات السكانية. من بين هذه الدراسات كانت هناك دراسة OASIS التي بينت ارتفاع معدل الخطورة النسبية المصححة adjusted RR للوفيات الاجمالية، الوفيات القلبية بالخاصة، تطور احتشاء عضلة قلبية حديث، حادث

وعائي دماغي، وقصور قلب احتقاني حديث عند مرضى الداء السكري، كما كان لدى مرضى الداء السكري دون سوابق قلبية نفس معدلات الإصابة event rates، مقارنة مع المرضى غير المصابين بالداء السكري مع سوابق مرض وعائي[70].

كما تم التوصل إلى نتائج مشابهة لنتائج دراسة الـOASIS في دراسة مستقبلية أخرى[71]، وكذلك في دراسة ARIC Atherosclerosis Risk in Communities التي تم فيها دراسة إمراضية التصلب العصيدي عند مجموعتين عرقيتين في الولايات المتحدة[72].

أجمعت جميع هذه الدراسات التي تم ذكرها على حصول زيادة هامة في الإصابة بالأمراض القلبية الوعائية الناجمة عن الإصابة بالداء السكري وحده. وبالتالي، فإن من الضروري إرساء استراتيجية لاعتبار الداء السكري على أنه معادل للآفات القلبية الإكليلية في معرض تقييم عوامل الخطورة، وبالتالي إيجاد النظام العلاجي لأي مريض قلبي، رغم وجود دراسات أخفقت في تبيان أن الإصابة بالداء السكري لها نفس مستوى الخطورة مقارنة مع أشخاص ذوي سوابق قلبية فقط وغيرمصابين بالداء السكري [72] [73].

عوامل الخطورة التقليدية لآفات القلب الإكليلة عند مرضى الداء السكري:

إن عوامل الخطورة التقليدية لآفات الأوعية الإكليلية (كفرط التوتر الشرياني، اضطراب شحوم الدم dyslipidemia، البدانة، المقاومة للأنسولين) تميل للتواجد مع بعضها عند أي مريض مصاب بالداء السكري[74]. يعاني 50% تقريباً من مرضى الداء السكري من فرط التوتر الشرياني، كما إن أكثر من 30% يكون لديهم فرط كوليسترول الدم حين التشخيص. وكما هو الأمر عند المرضى غير المصابين بالداء السكري، فإن كل عامل من عوامل الخطورة هذه تنبئ بزيادة خطر الوفيات القلبية الوعائية[68].

ولكن، حتى مع وجود واحد أو أكثر من هذه العوامل، فإن الإصابة بالداء السكري تؤدي لزيادة معدل الوفيات القلبية الوعائية. ويبدو أن الداء السكري يساهم أيضاً بشكل متآزر مع عوامل الخطورة هذه بزيادة معدل الوفيات القلبية بشكل حاد كلما ازدادت عوامل الخطورة المتعلقة بآفات الأوعية الإكليلية.

هناك بعض الأدلة التي توحي بأن الخطورة القلبية الوعائية المترافقة مع الداء السكري- النمط الثاني هي حصيلة وجود مقاومة للأنسولين في فترة ما قبل الداء السكري[75]. وقد تم دعم هذه الأدلة في إحدى الدراسات التي تم فيها متابعة مرضى أميركيين من أصول مكسيكية بالإضافة إلى مرضى آخرين من أصول غير لاتينية، وهم في مرحلة ما قبل الداء السكري، لمدة سبع سنوات. كان لدى المرضى الذين تحولوا إلى الإصابة بالداء السكري الصريح، والذين لديهم مقاومة للأنسولين، أرقام ضغط شرياني أعلى، مستويات مرتفعة من الشحوم الثلاثية، ومستويات منخفضة من الـHDL.

وجد أيضاً في دراسة أخرى أن لدى المرضى في مرحلة ما قبل الداء السكري، والذين لديهم مقاومة للأنسولين، مستويات أعلى من المشعرات الالتهابية (بروتين C الارتكاسي CRP، PAI-1، الفيبرينوجين) مقارنة مع المرضى الذين تحولوا إلى داء سكري صريح ولديهم مستويات منخفضة من الأنسولين، أو مع أولئك المرضى غير المتحولين إلى داء سكري صريح. وبناء على ذلك، تساهم الحالة المؤهبة للالتهاب بتطور عوامل خطورة التصلب العصيدي لدى المرضى في مرحلة ما قبل الداء السكري الذين لديهم مقاومة للأنسولين. لم يتبين وجود دلائل على حدوث حالة التهابية لدى المرضى في مرحلة ما قبل الداء السكري الذين يكون الاضطراب الأولي عندهم بإفراز الأنسولين[76].

أكدت دراسة الـUKPDS على أهمية عوامل الخطورة القلبية لدى مرضى الداء السكري. كان تطور آفات الأوعية الإكليلة خلال فترة المتابعة، عند جمهرة من المرضى الذين تم تشخيص الداء السكري-

النمط الثاني لديهم حديثاً، مترافقاً بشكل قوي مع ارتفاع مستويات الـ LDL، انخفاض مستويات الـHDL، ارتفاع مستويات الـHBA1c، وارتفاع الضغط الشرياني الانقباضي، مع وجود قصة تدخين حالي أو سابق[76].

يغدو من المنطقي أن نستنتج بأن علاج جميع عوامل خطورة التصلب العصيدي قد يؤدي إلى انخفاض هام في الخطورة القلبية الوعائية، وذلك بسبب تعدد عوامل الخطورة المؤهبة للتصلب العصيدي عند مرضى الداء السكري- النمط الثاني، حيث تم تأكيد هذا الاستنتاج من خلال دراسة الـ Steno-2 [77] التي أكدت أن المرضى الذين تمت متابعتهم مع علاج كافة عوامل الخطورة القلبية، كان لديهم قيم أقل للـHBA1c، الضغط الشرياني، مستويات الشحوم الثلاثية ، الكوليسترول الكلي الصيامي، والإطراح الكلوي للألبومين؛ وبالتالي فقد لوحظ انخفاض هام بخطورة الأمراض القلبية الوعائية، اعتلال الكلية والشبكية السكري، واعتلال الأعصاب الذاتية السكري، مقارنة مع المرضى الذين تم علاجهم حسب العلاج التقليدي. كانت نسبة انخفاض الأمراض القلبية الوعائية واعتلال الأوعية الدقيقة 50% عند العلاج المكثف وطويل الأمد لعوامل الخطورة.

مستويات غلوكوز الدم والمقاومة للأنسولين كعوامل خطورة مستقلة للتصلب العصيدي:

قد يكون لفرط غلوكوز الدم دور في زيادة خطر أَفات القلب الإكليلية، التي لايمكن تفسيرها على أنها نتيجة لتداخل عوامل الخطورة القلبية سابقة الذكر فقط. تبدو هذه العلاقة متدرجة ومستمرة دون وجود عتبة واضحة تنتهي هذه العلاقة عندها. أظهرت إحدى الدراسات بأن الوفيات الإجمالية، الأمراض القلبية الوعائية، والأمراض القلبية الإقفارية قد ازدادت كلما ارتفعت قيم سكر الدم الصيامي [78]. كما أن هناك دراسات أخرى بينت ارتفاع خطورة تطور أَفات القلب الإكليلية مع ارتفاع قيم سكر الدم الصيامية وكذلك بعد ساعتين من إعطاء 50 غ من الغلوكوز فموياً[79] [80]. تمت متابعة 25 ألف رجل وامرأة لمدة 7.3 سنوات في دراسة الـDECODE الأوروبية التي درست فيها العلاقة ما بين مستويات غلوكوز الدم الصيامية وبعد ساعتين من إعطاء 75 غ من الغلوكوز مع الوفيات، حيث أشارت النتائج على أن اختبار تحمل الغلوكوز هو المشعر الأفضل لخطورة الوفيات المترافقة مع اضطراب تحمل الغلوكوز[81].

وبحسب ما تم ذكره سابقاً، يؤدي كل من فرط التوترالشرياني، واضطراب شحوم الدم، وفرط غلوكوز الدم إلى زيادة معدل حصول اختلاطات في الأوعية الكبيرة، والصغيرة. سنتطرق فيما يلي إلى دور ضبط غلوكوز الدم وعلاقته بتطورهذه الاختلاطات، نظراً لارتباطها بموضوع البحث:

دور ضبط غلوكوز الدم:

يبقى السؤال فيما إذا كان ضبط غلوكوز الدم المكثف ينقص من عوامل الخطورة الوعائية القلبية لدى مرضى الداء السكري، حيث أثبتت دراسة الـUKPDS وجود علاقة إيجابية ما بين مستويات غلوكوزالدم وخطورة تطور أَفات القلب الإكليلية CHD، عندما يكون الـHBA1c أعلى من 6.2% لدى مرضى الداء السكري[82]. ارتفعت خطورة الـCHD بنسبة 11% مقابل كل ارتفاع بنسبة 1% للHBA1c. إضافة لذلك، فقد أكدت هذه الدراسة أن العلاج المكثف لزيادة غلوكوز الدم قد أنقص من معدل تطور احتشاء العضلة القلبية مقارنة مع العلاج التقليدي، وأنقص من معدل اختلاطات الأوعية الدقيقة أيضاً. كانت هذه الدراسة ذات حجم عينة كبير، وذات دلالة إحصائية هامة[83]. ورغم قلة الفائدة المرجوة من الضبط المكثف لغلوكوز الدم في معرض علاج اختلاطات الأوعية الكبيرة في هذه الدراسة،

إلا أن هناك دلائل على أن بعض العلاجات قد تكون مفيدة[83] . وفي دراسة تحليلية راجعة لهذه الدراسة على المرضى ذوي الوزن الزائد الذين عولجوا بالميتفورمين (342 مريض)، كان هناك انخفاض هام بتطور الاختلاطات المرتبطة بالداء السكري، الوفيات الناجمة عن الداء السكري، والوفيات الناجمة عن أسباب أخرى، مقارنة مع المرضى الذين تم علاجهم بشكل تقليدي.

لم تظهر الدراسات التي أجريت قبل الـUKPDS مثل دراسة الـDCCT الواسعة، ودراسة الـ Veterans Affair VA الأصغر منها وجود انخفاض في المراضة القلبية الوعائية مع ضبط غلوكوز الدم المُحْكَمْ. كان لدى هذه الدراسات بعض المحددات، حيث تم في دراسة الـ DCCT، رغم حجم العينة الكبير فيها (1441مريض)، متابعة مرضى ذوي أعمار صغيرة نسبياً (متوسط العمر 27سنة) من مرضى الداء السكري- النمط الأول لمدة تزيد عن الست سنوات. لوحظ انخفاض خطورة الأمراض القلبية الوعائية، وأمراض الأوعية المحيطية بنسبة 41% لدى مرضى العلاج المكثف مقارنة مع مجموعة العلاج التقليدي، لكن الفرق لم يكن ذا أهمية إحصائية[84] . وبشكل مشابه، لم يخفض العلاج المكثف لغلوكوز الدم لدى مرضى الداء السكري- النمط الثاني في دراسة الـVA من خطورة الأمراض القلبية الوعائية[85] . كانت أهمية الدراستين ضعيفة كي تظهر الفرق في معدل حدوث اختلاطات الأوعية الكبيرة بين المجموعات العلاجية، وذلك بسبب قلة عدد الاختلاطات عند كل مجموعة من هذه المجموعات العلاجية، صغر حجم عينة المرضى، وفترة المتابعة القصيرة نسبياً. وبالمقابل، أشارت دراسة الـEDIC التي قامت بمتابعة مرضى الـDCCT لمدة 17 سنة، إلى أن العلاج المكثف لغلوكوز الدم قد خفّض من الخطورة القلبية الوعائية لدى مرضى الداء السكري- النمط الأول[86] .

أكدت دراستان، إحداهما أجريت من قبل Sidhu وزملائه الذين قاموا بدراسة تأثيرالروزيغليتازون[87] ، والأخرى هي الـ PROactive study التي قامت بدراسة تأثير البيوغليتازون[88] ، دورَ مجموعة الثيازوليدينديون في الوقاية من اختلاطات الأوعية الكبيرة المترافقة مع الداء السكري- النمط الثاني. ولكن سرعان ما قامت دراسة تحليلية بعدية من قبل Niseen بدحض صحة دراسة الروزيغليتازون السابقة، حيث بينت تلك الدراسة زيادة خطورة الاحتشاء القلبي عند استعماله. بعد ذلك، قام Lago وزملاؤه بدراسة تحليلية بعدية لتحليل الدراسات العشوائية فقط، والتي بينت عدم زيادة الوفيات القلبية الوعائية عند استعمال كلٍّ من الروزيغليتازون، والبيوغليتازون[89] .

بحثت مؤخراً ثلاث دراسات العلاقة مابين خفض قيم الـHBA1c (بحيث تكون القيمة الهدف أقل من 7%) وتطور الحوادث القلبية الوعائية. لم تدعم هذه الدراسات الثلاث الفكرة القائلة إن خفض قيم الـHBA1c إلى أدنى من القيمة الموصى بها حالياً (وهي 7%) يمكن اعتباره استراتيجية علاجية لخفض الحوادث القلبية الوعائية، رغم وجودعلاقة ترابطية ما بين قيم الـHBA1c والخطورة القلبية الوعائية، وهذه الدراسات هي:

1. دراسة الـACCORD: التي قامت بتوزيع مرضى الداء السكري- النمط الثاني الذين لديهم مرض قلبي وعائي أو عوامل خطورة متعددة للأمراض القلبية الوعائية بشكل عشوائي إلى مجموعة العلاج المكثف التي هدفت إلى إنقاص قيم الـHBA1c إلى أقل من 7% ومجموعة العلاج التقليدي التي كانت فيها قيم الـHBA1c الهدف فيها ما بين 7.0% و7.9%. وأثناء متابعة هؤلاء المرضى لمدة ثلاث سنوات ونصف، لوحظ زيادة الوفيات الكلية لدى مجموعة العلاج المكثف، ولم يكن هناك أي انخفاض هام في الحوادث القلبية الوعائية[90] .

2. دراسة الـVADT: التي قامت بتوزيع المرضى بشكل عشوائي إلى مجموعة العلاج المكثف (HBA1c الهدف =6.9%) ومجموعة العلاج التقليدي (HBA1c الهدف=8.4%)،حيث لم تثبت هذه الدراسة أيضاً انخفاض الحوادث الوعائية القلبية لدى محموعة العلاج المكثف [91].
3. دراسة الـADVANCE: التي قامت بتوزيع المرضى عشوائياً إلى مجموعة العلاج المكثف (قيمة الـHBA1c الهدف=6.5%)، ومجموعة العلاج التقليدي (قيمة الـHBA1c الهدف=7.3%). بينت هذه الدراسة حصول انخفاض نسبي في الاختلاطات المتعلقة بالأوعية الكبيرة والصغيرة معاً بنسبة 10%، وتم تعليل ذلك بحصول انخفاض بنسبة 21% في اعتلال الكلية[92].

قامت دراسة الـBARI 2D بتوزيع 2368 مريضاً لديهم داء سكري من النمط الثاني ومصابون بأفة قلبية إكليلية، بشكل عشوائي، إلى مجموعة إعادة التروية الاكليلية بشكل فوري، سواء بإجراء تداخلي عبر الجلد PCI أو بالـCABG، مجموعة العلاج الدوائي المكثف ، ومجموعة العلاج بمحسسات الأنسولين. كانت البقيا لمدة خمس سنوات، والحوادث القلبية الوعائية الكبرى متشابهة بين المجموعات العلاجية الثلاث ما عدا المجموعة التي تم علاجها بالـCABG التي كان لدى أفرادها حوادث قلبية وعائية أقل. لوحظ أيضاً كسب وزن أقل، حوادث نقص سكر أقل، وفائدة مرجوة أكثر من إجراء الـCABG لدى مجموعة العلاج بمحسسات الأنسولين.

دراسات المتلازمة الإكليلية الحادة عند مرضى الداء السكري:

إن معدل الوفيات المتعلقة بالحالة case-fatality rate هو أعلى بضعفين عند مرضى الداء السكري مقارنة مع المرضى غير السكريين. تشاهد هذه الخطورة الزائدة في الطور الحاد من احتشاء العضلة القلبية، وأيضاً في فترة ما بعد الاحتشاء قصيرة وطويلة الأمد. هناك العديد من الآليات التي تعتبر مسؤولة عن النتائج السيئة لدى مرضى الداء السكري، وهذه الآليات هي:

- زيادة خطورة تطورقصور القلب الاحتقاني بسبب ما يسمى بالقولبة سيئة التكيف الـmaladaptive remodeling [93][94][95].
- زيادة خطورة الموت المفاجئ بسبب خلل في التوازن المبهمي الودي sympathovagal imbalance كنتيجة لاعتلال الأعصاب الذاتية[96] [97] [98].
- زيادة احتمالية عودة الاحتشاء الباكر reinfarction بسبب خلل في عملية حل الفيبرين [99] [100] [101].
- وجود أفة إكليلية واسعة كامنة[102] [103].
- تغيرات في استقلاب الخلية العضلية القلبية بما فيها التحول من أكسدة الغلوكوز إلى أكسدة الحموض الدسمة الحرة مع توليد كميات أقل من الأدينوزين ثلاثي الفوسفات الـATP عند أي مستوى من مستويات استهلاك الأوكسجين[104] [105].
- اعتلال عضلة قلبية مرافق[103].

هناك العديد من البروتوكولات العلاجية التي تحسن من النتائج بعد الاحتشاء الحاد لدى مرضى الداء السكري. وفيما يخص التداخلات العلاجية، يستجيب مرضى الداء السكري الذين يعانون من احتشاء العضلة القلبية الحاد للعلاج بحالات الخثرة بنفس مستوى استجابة المرضى غير السكريين [103] [106] [102]. إن الضبط السكري المثالي هو حجر الزاوية في العلاج بشكل عام، حيث لوحظ أن مستويات

غلوكوز الدم عند القبول كانت عاملاً مستقلاً يترافق مع الوفيات الباكرة والمتأخرة بعد احتشاء العضلة القلبية، وذلك عند المرضى المصابين وغير المصابين بالداء السكري[107] [108] [109] [110].

قامت دراسة الـDIGAMI بتقييم تأثيرالعلاج المكثف لضبط غلوكوز الدم لدى مرضى الداء السكري خلال المرحلة الحادة من احتشاء العضلة القلبية. تم توزيع المرضى في هذه الدراسة بشكل عشوائي إلى مجموعة العلاج المكثف بالأنسولين (باستخدام التسريب المستمر للأنسولين والغلوكوز لمدة 24 ساعة، يتلوه حقن الأنسولين تحت الجلد لمدة ثلاثة أشهر) ومجموعة العلاج التقليدي[111]. أدى العلاج المكثف بالأنسولين إلى خفض غلوكوز الدم خلال الساعة الأولى من القبول وعند تخرج المريض من المشفى، مقارنة مع العلاج التقليدي. كما كانت الوفيات بعد السنة الأولى منخفضة عند مجموعة العلاج المكثف بالأنسولين مقارنة مع مجموعة العلاج التقليدي، حيث استمرت هذه الفروقات لمدة 3.4 سنة من المتابعة. على إثر الدراسة السابقة، تم تصميم دراسة الـDIGAMI 2، وهي دراسة مستقبلية (أو استشرافية) عشوائية غير معمّاة. وهذه الدراسة هي عبارة عن متابعة لدراسة الـDIGAMI المذكورة سابقاً، والتي قارنت النتائج عند مرضى الداء السكري من كلا النمطين، الأول والثاني، لكنها فشلت في تأكيد التحسن المذكور في نتائج دراسة الـDIGAMI لدى العلاج المكثف بالأنسولين[112]. يمكن تفسير حقيقة عدم وجود أي تأثير للعلاج بالأنسولين طويل الأمد على النتائج بأن 14% من المرضى في مجموعة العلاج التقليدي قد تلقوا تسريباً وريدياً بالأنسولين والغلوكوز، وبالتالي تم بذلك انتهاك البروتوكول العلاجي. إضافة لذلك، فقد أعطيت محاليل الغلوكوز لـ41% من المرضى لسبب من الأسباب. وكنتيجة لذلك، لم تكن هناك فروقات هامة في مستويات غلوكوز الدم ما بين المجموعات العلاجية.
وعلى الرغم من عدم وضوح الآليات المسؤولة عن الفائدة التي لوحظت في دراسة DIGAMI الأصلية، فقد برهنت التجارب على أن الضبط المحكم لغلوكوز الدم يمكن أن يحسن من من استقلاب العضلة القلبية، من خلال زيادة توافر الغلوكوز كركيزة لتوليد الـATP وإنقاص اصطناع الحموض الدسمة الحرة، وبالتالي تحويل استقلاب العضلة القلبية من أكسدة الحموض الدسمة الحرة إلى حل الغلوكوز، وأكسدة الغلوكوز. كما يمكن للعلاج المكثف لغلوكوز الدم أن يعكس الخلل في عملية حل الفيبرين المشاهد لدى مرضى الداء السكري.

تم تصميم دراسة عشوائية حالة-شاهد تضمنت 20,201 مريضاً، سميت بدراسة الـ-CREATE ECLA، حيث أعطي المرضى الذين لديهم احتشاء عضلة قلبية مع تزحل وصلة ST للأعلى في غضون الـ 12 ساعة الأولى من القبول إما جرعات عالية من غلوكوز-أنسولين-بوتاسيوم (25% غلوكوز، 50 وحدة/ل أنسولين نظامي، 80 ممك من كلور البوتاسيوم) على مدى 24 ساعة أو تم تطبيق العلاج التقليدي لديهم [113]. كان لدى 18% من مرضى الدراسة داء سكري نمط ثان، وقد لوحظ في هذه الدراسة عدم وجود فرق بين مجموعتي الدراسة من حيث معدل الوفيات، توقف القلب، الصدمة قلبية المنشأ، أو عودة الاحتشاء.

إن لمركبات السلفونيل يوريا علاقة مع معدل الوفيات القلبية الوعائية، خصوصاً عند المرضى الخاضعين لإعادة التروية بعد احتشاء العضلة القلبية الحاد[114]، رغم عدم إثبات دراسة الـUKPDS لأي أثر ضار لهذه المركبات، وذلك فيما يتعلق بمعدل حدوث الموت القلبي المفاجئ أو احتشاء العضلة القلبية خلال عشر سنوات من المتابعة[83]. إن الفعل الخافض لغلوكوز الدم لمركبات السلفونيل يوريا يتم عبر

مستقبلات السلفونيل يوريا الموجودة على خلايا بيتا البنكرياسية. هذه المستقبلات هي عبارة عن قنوات البوتاسيوم الحساسة للـATP، وهذه المستقبلات توجد أيضاً في العضلة القلبية، وهي تساهم بعملية التكييف الإقفاري القبلي -ischemic preconditioning والتوسع الوعائي الإكليلي[115] [116] [117]. ومن غير الواضح ما إذا كانت مركبات السلفونيل يوريا تقوم بتعديل هذه القنوات في القلب أو في الجهاز الوعائي أو كانت تزيد الخطورة القلبية عند مرضى احتشاء العضلة القلبية الحاد المصابين بالداء السكري.

وجدت نتائج دراسة الـBARI بأن إعادة التروية بواسطة الـCABG أعطت نتائج أفضل من إعادة التروية بالإجراءات التداخلية عبر الجلد PTCA عند مرضى الداء السكري. ومن الأسباب المحتملة لذلك أن عملية زرع المجازات الإكليلية تعطي حلاً أفضل، كون الإصابة العصيدية لدى مرضى السكري ذات طبيعة متعددة حيث تصيب أكثر من شريان واحد كما ذكر سابقاً، فضلاً عن كونها واسعة ضمن الشريان الواحد[118]. لم يتم استعمال مثبطات الغليكوبروتين IIb/IIIa ولم يتم وضع شبكات أيضاً في هذه الدراسة، حيث تبين تحسن النتائج لدى مرضى الداء السكري عند استعمال الطريقتين السابقتين معاً[119].

اعتلال العضلة القلبية عند مرضى الداء السكري:

يترافق الداء السكري بزيادة خطورة تطور قصور القلب الاحتقاني بأربعة أضعاف مقارنة مع الأشخاص غير المصابين بالداء السكري حتى بعد تعديل عوامل الخطورة الأخرى المعروفة كالعمر، فرط التوتر الشرياني، مستوى الكوليسترول، البدانة، وسوابق وجود أفة قلبية إكليلية[120]. هناك معدلات أعلى لتطور قصور القلب الاحتقاني عند مرضى الداء السكري مقارنة مع مرضى غير مصابين بالداء السكري بعد احتشاء العضلة القلبية الحاد، وذلك بغض النظر عن حجم منطقة الاحتشاء[94] [121]. تؤكد هذه الموجودات الأثر الضار للداء السكري على العضلة القلبية مؤدية بذلك إلى نتائج سيئة.

هناك عدد من العوامل البنيوية، الوظيفية، والاستقلابية المتعلقة بالداء السكري، والتي تؤهب لزيادة خطر القولبة سيئة التكيف maladaptive remodeling التي تؤدي بدورها إلى قصور القلب الاحتقاني. فقد وُجدت مثلاً دلائل على حدوث الاحتشاء الصامت عند 40% من مرضى الداء السكري الذين تم قبولهم باحتشاء عضلة قلبية صريح، حيث حدث لديهم سوء وظيفة بطينية كلية أو ناحيوية قد يتم إغفال تشخيصها[122] [123] في أحيان كثيرة. إن لدى 50% من مرضى الداء السكري المصابين بآفات قلب إكليلية اعتلال أعصاب ذاتية من المعروف أنها تساهم بسوء الوظيفة الانقباضية والانبساطية[124]. يسبب الداء السكري، وبشكل مشابه لآثار فرط التوترالشرياني، تليفاً في العضلة القلبية وترسباً لألياف الكولاجين[126] [125]. تكون هذه الموجودات أكثر وضوحاً عند تشارك الإصابة بفرط التوتر الشرياني مع الداء السكري. تم وصف سوء وظيفة بطانة الأوعية لدى مرضى الداء السكري على أنه إحدى الآليات المرضية لنقص التروية[127] [128].

يؤثر كلٌّ من فرط غلوكوز الدم والمقاومة للأنسولين تأثيراً سلبياً مباشراً على استقلاب العضلة القلبية، وذلك على المستوى الخلوي. يؤدي ترافق الداء السكري مع نقص تروية العضلة القلبية إلى انخفاض بعدد مستقبلات الـGLUT 4، وبالتالي انخفاض دخول الغلوكوز إلى داخل الخلية العضلية القلبية وانخفاض حل الغلوكوز. يتحول الاستقلاب داخل الخلوي نتيجة لذلك من حل الغلوكوز إلى أكسدة الحموض الدسمة الحرة مثبطاً توليد الأدينوزين ثلاثي الفوسفات ATP الناتج عن حل الغلوكوز Glycolysis، والذي يعتبر مصدراً كبيراً للطاقة في شروط الاستقلاب اللاهوائي (الإقفاري) [104]. يمكن أن يزداد إنتاج

الجذورالأوكسيجينية الحرة في ظل الاستقلاب اللاهوائي، مثبطة بشكل إضافي، الوظيفة القلوصية للعضلة القلبية[128].

يحفّز وجود الشذوذات السابقة مجتمعة على حدوث ما يسمى بعملية قولبة للبطين الأيسر remodeling المميز للداء السكري التي تتصف سريرياً بتغيرات تسلسلية بحركية جدار البطين، انخفاض الجزء القذفي الناحيوي regional ejection fraction، وزيادة حجوم نهاية الانقباض ونهاية الانبساط[129] [130].

يعتبر الداء السكري بالإضافة إلى الداء السكري المحدث بالشدة عامل خطورة مستقلاً للمراضة والوفيات لدى مرضى احتشاء العضلة القلبية المقبولين بالمشفى أو مرضى خناق الصدر غير المستقر، إضافة إلى المرضى المقبولين لأي إجراء جراحي [4] [70] [110]. إن معدل الوفيات طويلة الأمد يكون أعلى عند مرضى الداء السكري بعد عملية زرع المجازات الإكليلية CABG، فقد برهنت عديد من الدراسات على ترافق الداء السكري بزيادة المراضة، والوفيات قصيرة الأمد [4] [131].

سنقوم بشرح تأثير الجراحة على ضبط سكر الدم، بالإضافة إلى الدراسات التي تتناول ضبط غلوكوز الدم قبل وأثناء وبعد عملية زرع المجازات الإكليلية CABG، وسنتطرق أخيراً إلى التوصيات العامة حول ضبط غلوكوز الدم.

تاثير الجراحة على ضبط السكر:

تتسبب كلّ من الجراحة والتخدير العام بحدوث استجابة غدية عصبية محرضة بالشدة؛ وبالتالي تحرر هرمونات الشدة كالإبي نيفرين، الغلوكاكون، الكورتيزول، وهرمون النمو. كما تتحرر أيضاً وسائط الاستجابة الالتهابية والسيتوكينات كالانترلوكين-6 وعامل النخر الورمي ألفا TNF-alpha. تؤدي هذه التغيرات الهرمونية العصبية إلى حصول شذوذات استقلابية نذكر منها المقاومة للأنسولين، انخفاض قبط الغلوكوز المحيطي، خلل في إفراز الأنسولين، زيادة تحلل الشحوم، وتقويض البروتين، مؤدية بدورها إلى حدوث فرط سكر الدم، أو في بعض الحالات تخلون الدم [132] [133].

الأهداف العامة لضبط غلوكوز الدم حول العمل الجراحي:

تشمل هذه الاهداف مايلي:

- المحافظة على توازن الماء والشوارد
- الوقاية من الحماض الخلوني
- تجنب فرط غلوكوز الدم الصريح
- تجنب نقص غلوكوز الدم.

إن قلة الأدلة الواضحة حول كيفية ودرجة ضبط غلوكوز الدم في فترة ما حول العمل الجراحي تنعكس من خلال وجود العديد من التوصيات المختلفة[134] [135]. وعلى الرغم من بعض الاختلافات في قيم غلوكوز الدم الهدف، فإن جميع التوصيات المنشورة تقترح القيام بمحاولة تحقيق قيم سكر دم طبيعية بشكل معقول لدى معظم المرضى الجراحيين، في حال كان ذلك ممكناً، وهي أن تكون قيم غلوكوز الدم تحت 180-200 ملغ/دل. وبناءً عليه، فقد أوصت الجمعية الأمريكية للسكري American Diabetes

Association ADA بأن تكون قيم سكر الدم الصيامي أقل من 140 ملغ/دل لدى جميع المرضى المقبولين بالمشفى، بالإضافة إلى قيم سكر دم عشوائية أقل من 180 ملغ/ دل [135] [136].
هناك العديد من الوسائل التي تساهم في الوصول لقيم سكر الدم الهدف والمحافظة عليه في فترة ما حول العمل الجراحي، لكن ليس هناك معيار موحد حول الطريقة المثلى لتحقيق ذلك [137]. تم التوصل إلى اعتماد معظم بروتوكولات إعطاء الأنسولين من خلال التجربة الشخصية والآراء المختلفة لأخصائيي الغدد الصم.

الطورالباكر ما حول الجراحة:

لم يتم التثبت من أن الوسائل التي سنشرحها لاحقاً تفضي لخفض المراضة والوفيات ومدة الإقامة ضمن المشفى. وبسبب كون المريض بحالة صيام قبل العمل الجراحي، فإنه يتوجب أن تجرى العمليات الجراحية لجميع المرضى السكريين أبكر ما يمكن في فترة الصباح لكي يعود المريض إلى الروتين العلاجي المعتاد.

- مرضى السكري- النمط الثاني المعالجون بالحمية فقط:

بشكل عام، لايحتاج مرضى السكري المعالجون بالحمية وحدها إلى تدبير خاص في فترة ما حول العمل الجراحي.

- مرضى السكري- النمط الثاني المعالجون بخافضات السكر الفموية:

بالإضافة إلى الفعل الخافض لسكر الدم التي تتمتع بها هذه الأدوية، فإن العديد منها، كمركبات السلفونيل يوريا والميتفورمين، تتميز بتدخل آليات أخرى عدا عن تأثيرها على البنكرياس، وهذه الآليات قد تؤثر بدورها على نتائج العمل الجراحي.

1. ترتبط أدوية السلفونيل يوريا (glipizide, glyburide, glimepiride) بأقنية البوتاسيوم المعتمدة على الـATP (KATP) في الخلايا بيتا البنكرياسية، ما ينجم عنه إغلاق هذه الأقنية، وبالتالي يسبب هذا الإغلاق إفراز الأنسولين. تجعل هذه الآلية خلايا بيتا البنكرياسية حساسة جداً لمستويات الغلوكوز، بحيث تكون مستجيبة بزيادة إفراز الأنسولين. ولكن، بالإضافة إلى إغلاق قنوات الـKATP المتواجدة في البنكرياس، فإن قنوات الـKATP الموجودة في العضلة القلبية تتأثر أيضاً. قد يزيد إغلاق قنوات الـKATP القلبية من خطورة الأذية الإقفارية القلبية من خلال تثبيط آلية داخلية للحماية القلبية والتي يطلق عليها عملية التكييف القبلي ischemic preconditioning، حيث تؤمن هذه الآلية الحماية القلبية من خلال تعريض العضلة القلبية إلى نوب إقفارية قصيرة الأمد تجعل العضلة القلبية مقاومة للأذية. تثبط مركبات السلفونيل يوريا هذه الآلية من خلال تثبيطها لفتح قنوات الـKATP القلبية، ما قد يؤثر سلباً على النتائج القلبية بعد العمل الجراحي.

وفي الحقيقة، فقد ترافق استعمال مركبات السلفونيل يوريا مع زيادة الوفيات ضمن المشفى لدى المرضى الذين خضعوا للقثطرة القلبية بعد احتشاء العضلة القلبية[138] ، حيث تم تثبيط عملية الـ التكييف القبلي ischemic preconditioning بمركب الـglyburide لدى المرضى غير السكريين الخاضعين لإعادة التروية القلبية عبرالقثطرة القلبية أيضاً [139]. وبناء عليه، يتوجب إيقاف مركبات السلفونيل يوريا قبل

العمل الجراحي الانتقائي بـ 24 ساعة بسبب التأثيرات السلبية التي تنجم عن إغلاق أقنية الـKATP القلبية وخطورة تطور نوب نقص السكر[140] .

2. يوصى أيضاً بإيقاف زمرة الـ(meglitinides (nateglinide, repaglinide قبل 24 ساعة من العمل الجراحي بسبب تشابه آلية عمل هذه الزمرة مع السلفونيل يوريا بإغلاقها لأقنية الـKATP.
3. أما بالنسبة للميتفورمين، وهو من زمرة البيغوانيدات Biguanides والذي يقوم بفعله الخافض لسكر الدم من خلال إنقاص كل من الإنتاج الكبدي للغلوكوز، امتصاص الغلوكوز من الأمعاء، وزيادة القبط المحيطي للغلوكوز، واستعماله[141] . كان هناك قلق متزايد من احتمال تطور الحماض اللبني المهدد للحياة مع استعمال الميتفورمين بسبب التشابه الكيميائي مع مركب سابق من نفس الزمرة يسمى بالفينفورمين phenformin والذي كان مترافقاً مع معدلات عالية من الحماض اللبني المهدد للحياة و50% من الوفيات تقريباً [141]، كما أن المرضى الجراحيين هم بالأصل ذوو خطورة أعلى لتطور الحماض اللبني، نظراً لترافق إصابتهم بأمراض أخرى كالقصور الكلوي أو قصور القلب الاحتقاني، نقص الأكسجة، ونقص الحجم.

تم نشر حالات عديدة من الحماض اللبني الذي تطور ما حول العمل الجراحي[142] ،[143] ، ما جعل البعض يوصي بإيقاف الميتفورمين لمدة 24 ساعة أو أكثر من العمل الجراحي [142]،[143] ، رغم وجود دراسات أخرى بينت عدم ترافق إعطاء الميتفورمين ما حول العمل الجراحي بتطور نتائج سلبية[144] .

وبشكل عام، يوصى مرضى السكري- النمط الثاني المعالجين بخافضات السكر الفموية أو الأدوية غير الأنسولينية التي تعطى حقناً (exenatide) بالاستمرار بعلاجهم الروتيني المعتاد حتى صباح العمل الجراحي.

هناك بعض الجوانب التي يجب أخذها بعين الاعتبار:

- تزيد مركبات السلفونيل يوريا sulfonylurea من خطر حدوث نوب نقص سكر الدم.
- إعطاء الميتفورمين metformin هو مضاد استطباب في الحالات التي تؤهب لنقص التروية الكلوية، وتراكم اللاكتات ونقص الأكسجة النسيجية.
- تسيئ مركبات الثيازوليدينديون thiazolidinedione من احتباس السوائل والوذمة المحيطية، وقد تؤدي إلى تفاقم قصور القلب الاحتقاني.
- قد تغير المركبات الجديدة مثل مثبطات الـ DPPIV ومشابهات الـ GLP-1 من حركية الجهاز الهضمي، وتسيئ بالتالي إلى الحالة ما بعد الجراحة.

- <u>مرضى الداء السكري- النمط الثاني المعالجون بالأنسولين:</u>
- الإجراءات الصغرى التي تجرى في الصباح الباكر عندما تكون وجبة الفطور متاخرة قليلاً: يمكن للمرضى تأجيل أخذ الأنسولين إلى ما بعد الإجراء الجراحي، وقبل تناول الطعام.

- الإجراءات الصباحية التي قد تطول بحيث لا يتم تناول كل من وجبة الفطوروالغداء:

➢ إلغاء أي أنسولين قصير الأمد صباح العمل الجراحي.

- ***بالنسبة للمرضى المعالجين بالأنسولين صباحاً فقط***: يمكن إعطاء نصف أو ثلثي جرعة الأنسولين الكلية الصباحية (كل من الأنسولين متوسط الأمد والقصير الامد) ، على شكل أنسولين متوسط الأمد أو طويل الأمد، وذلك لتأمين الأنسولين القاعدي خلال فترة الإجراء الجراحي، والوقاية من التخلون.
- ***بالنسبة للمرضى المعالجين بالأنسولين مرتين، أو أكثر باليوم***: يعطي مابين ثلث ونصف كمية الانسولين الكلية الصباحية (كل من الأنسولين متوسط الأمد والقصير الامد) على شكل أنسولين متوسط الامد فقط.
- ***بالنسبة للمرضى المعالجين بالتسريب المستمر للأنسولين***: يمكن الاستمرار بنفس معدل التسريب القاعدي.
- البدء بالتسريب الوريدي للمحاليل الحاوية على الدكستروز (سواء دكستروز بالماء DW أو محلول ملحي نصفي معادل التوتر) بمعدل 75-125 مل/ سا لتزويد المريض بـ 3.75-6.25 غرام من الغلوكوز/سا، بغية تجنب التغيرات الاستقلابية الناجمة عن المخمصة [145] [146].

- الإجراءات الطويلة المعقدة لكل من مرضى النمط الأول أو النمط الثاني المعالجين بالأنسولين: استعمال الأنسولين الوريدي هو حجر الزاوية (عملية زرع المجازات الإكليلية، زرع الكلية، أو عمليات الجراحة العصبية الطويلة).

وعلى الرغم من ترافق فرط غلوكوز الدم مع نتائج أسوأ عند كل من المرضى المصابين بالداء السكري والمرضى غير المصابين به، فإنه من غير الواضح ما إذا كانت الإصابة بالداء السكري تخفف من أو تسيئ إلى هذه العلاقة الترافقية. وقد وجدت بعض الأبحاث أن الداء السكري يغير من تأثير مستويات غلوكوزالدم على النتائج لدى المرضى الحرجين في العناية المشددة critically ill patients. وعلى سبيل المثال، فقد وجد في دراسة سابقة أن الفئة الوحيدة التي لم تستفد من علاج فرط سكر الدم باستعمال الأنسولين بشكل مكثف، وذلك من ناحية البقيا، هم المرضى المشخصون مسبقاً بالداء السكري [147].
افترض الباحثون في هذه الدراسة أن إعادة أرقام غلوكوز الدم إلى القيم الطبيعية بشكل سريع قد تكون ذات تأثير ضار للمرضى المعتادين على أرقام سكر أعلى من القيم الطبيعية.

وبالمقابل، وبالنسبة لمرضى الجراحة القلبية، لم يؤثر وجود الداء السكري على العلاقة ما بين قيم سكر الدم ما حول العمل الجراحي، والنتائج ما بعد العمل الجراحي القلبي. وبشكل عام، فإن خطورة الوفيات لدى مرضى الداء السكري تكون مرتفعة، لكن ما تم ملاحظته هو أن علاقة الداء السكري بالوفيات ما بعد العمل الجراحي لم تتأثر بوجود تشخيص سابق للسكري ومدى ضبط السكر. وبمعنى آخر، كان مرضى السكري في العناية المشددة ذوي خطورة منخفضة بالنسبة للوفيات عندما يكون لديهم فرط سكر دم، مقارنة مع المرضى غير السكريين في العناية المشددة [148]، [149]. إضافة لذلك، لم تكن هناك فوائد ملاحظة من العلاج المكثف بالأنسولين عند مرضى السكري، كالتي لوحظت عند المرضى غير السكريين[149] [150].
أيضاً، فقد تأكد عدد آخر من الباحثين من وجود علاقة وثيقة بين فرط سكر الدم والنتائج عند غير السكريين، ولكن ليس عند السكريين المقبولين في العناية المشددة[151] . ومن المحتمل أن تكون هناك اختلافات فيزيولوجية مرضية هامة ما بين مرضى السكري والمرضى غير المصابين بالداء السكري، والتي بدورها قد تؤثر على علاقة متوسط سكر الدم بالنتائج الناجمة عنه.

تدبير السكري أثناء العمل الجراحي:

يسبب فرط سكر الدم المرافق للشدة ارتفاعاً بقيم غلوكوز الدم عند كل من السكريين وغير السكريين الخاضعين لعمل جراحي ما. أيضاً، تساهم عوامل أخرى بتطور فرط غلوكوز الدم في فترة ما حول العمل الجراحي. ومن هذه العوامل إعطاء محاليل وريدية حاوية على الدكستروز (تستعمل لحل الصادات الحيوية والأدوية ذات التأثير الفعال وعائياً vasoactive، إلخ)، انخفاض درجة الحرارة Hypothermia [152]، زيادة توافر ركائز للغلوكوز على شكل لاكتات، وانخفاض فعل الأنسولين المعطى إما تحت الجلد أو تسريباً وريدياً[153].

هناك عوامل إضافية تساعد على إحداث فرط سكر الدم خلال عملية زرع المجازات الإكليلية، منها إعطاء الهيبارين [154] وتسريب المحاليل التي تستخدم لشل العضلة القلبية والتي تحوي بدورها على الغلوكوز[155].

وعلى الرغم من وجود بعض الدراسات التي أظهرت أن مستويات سكر الدم أثناء العمل الجراحي ليس لها تأثير على النتائج ما بعد العمل الجراحي، نظراً لقصر فترة العلاج بالأنسولين [156]. وبالمقابل، فقد وفرت نتائج العديد من الدراسات الأدلة حول ترافق مستويات سكر الدم أثناء العمل الجراحي مع تطور الاختلاطات ما بعد العمل الجراحي.

وجد عند مرضى الجراحة القلبية بأن فرط غلوكوز الدم الشديد الملاحظ أثناء فترة العمل الجراحي يعتبرمنبئاً قوياً للمراضة والوفيات [157]. وهناك رأي آخر يقول بأن فرط غلوكوز الدم أثناء العمل الجراحي، والذي تم تعريفه في تلك الدراسة بوجود قيم لغلوكوز الدم أكثر من 200 ملغ/دل في أربع قياسات متتالية ، يترافق مع خطورة أكبر للوفيات، إضافة إلى وجود خطورة متزايدة للمراضة القلبية، التنفسية، الكلوية، والعصبية[158].

وجد Duncan et al أنه وعلى الرغم من ترافق فرط غلوكوز الدم الشديد أثناء العمل الجراحي (متوسط سكر الدم أكثر من 200 ملغ/دل) مع خطورة متزايدة للمراضة والوفيات، فقد كانت مستويات غلوكوز الدم القريبة من الطبيعي (متوسط غلوكوز الدم 140 ملغ/دل أو أقل) مترافقة أيضاً مع زيادة المراضة والوفيات [159]. وفي الحقيقة، تراوحت مجالات غلوكوز الدم التي ترافقت مع أقل خطورة ممكنة لتطور الاختلاطات بين 141 و 170 ملغ/دل. توحي هذه النتائج بأن فرط غلوكوز الدم الخفيف كان أكثر تحملاً من ضبط غلوكوز الدم المحكم، وأن ضبط غلوكوز الدم الصارم خلال العمليات القلبية لم يكن مترافقاً مع تحسن نتائج العمل الجراحي. ومن المثير للاهتمام ايضاً، ترافق مستويات غلوكوز الدم الأقل أثناء العمل الجراحي مع زيادة نسبة تطور الاختلاطات. هذه النتائج تختلف بشكل جذري عن النتائج التي تم الحصول عليها فيما يخص ضبط غلوكوز الدم ما بعد العمل الجراحي، حيث انخفضت خطورة تطور الاختلاطات كلما انخفضت معدلات غلوكوز الدم.

بحثت دراسة مهمة حالة – شاهد عشوائية فوائد العلاج المكثف بالأنسولين أثناء العمل الجراحي لدى المرضى الجراحيين[160]. أفادت هذه الدراسة بأن الجهود المبذولة لإبقاء غلوكوز الدم ضمن الطبيعي خلال الجراحة القلبية لم تحسن من النتائج ما بعد العمل الجراحي. وبشكل غير متوقع، كان عند المرضى الذين تم استخدام التسريب الوريدي للأنسولين لديهم كعلاج لإبقاء غلوكوز الدم ضمن الطبيعي (ما بين 80-110 ملغ/دل) نسبة أعلى للوفيات وتطور الحادث الوعائي الدماغي ما بعد العمل الجراحي، ما وفر أدلة اقترحت بأن الضبط المحكم لغلوكوز الدم أثناء العمل الجراحي القلبي لم يحسن من المراضة والوفيات بعد العمل الجراحي.

قد تفسر الاختلافات في تقنية العمل الجراحي ما بين الجراحة القلبية والجراحة غير القلبية حدوث التأثير الأكبر لضبط الغلوكوز مع المراضة والوفيات عند مرضى الجراحة القلبية، عن ما هو عليه لدى مرضى الجراحة غير القلبية. يختلط سير العمل الجراحي أثناء الجراحة القلبية مع حدوث نقص تروية في العضلة القلبية وأذية إعادة التروية reperfusion injury إليها، بسبب استعمال ملقط الأبهر. ومن المحتمل أن تلعب مستويات غلوكوز الدم خلال هذه الفترة دوراً هاماً، حيث يزداد خلال هذه الفترة قبط الغلوكوز واستقلابه من قبل العضلة القلبية بدلاً من الحموض الدسمة، ما يؤدي إلى استهلاك أكسجين أقل من قبل العضلة القلبية وزيادة أداء العضلة القلبية[161] ، [162]، بالإضافة إلى إنقاص الركائز المولدة للانظميات [163]،[164] والحفاظ على وظيفة العضلة القلبية [165].

قام الباحثون بإعطاء تفسير منطقي واحد هو أنه قد يحصل لدى المرضى ذوي الضبط الصارم لغلوكوز الدم استخدام غير كاف للغلوكوز من قبل العضلة القلبية، وبالتالي فمن المحتمل ان يساهم في زيادة الاختلاطات ما بعدالعمل الجراحي. ورغم ذلك، لم يتم البحث إلى الآن فيما إذا كان يتوجب تخصيص كل عمل جراحي ببروتوكول معين لضبط غلوكوز الدم.

الطور ما بعد العمل الجراحي:

- **استخدام التسريب الوريدي للأنسولين لتحسين النتائج عند مرضى العناية المشددة critically ill patients:**

إن الأنسولين هو العلاج الوحيد المتوفر حالياً لعلاج فرط غلوكوز الدم الحاد. وبالإضافة إلى فعله الخافض لغلوكوز الدم، يتميز الأنسولين بالتأثيرات الاستقلابية والخلوية المتعددة التي تحسن من نتائج العمل الجراحي. وعلى سبيل المثال، يقوم الأنسولين بدورهام في المحافظة على الاستقلاب الخلوي الطبيعي من خلال زيادة قبط الغلوكوز وتوليد الأدينوزين ثلاثي الفوسفات ATP من خلال تحلُّل الغلوكوز glycolysis.

ومن تأثيرات الأنسولين غير الاستقلابية:

- الحماية من سوء وظيفة البطانة الوعائية، وبالتالي تساهم في منع قصور الأعضاء والوفاة [166].
- التأثيرات المضادة للالتهاب التي تخفّض مستويات السيتوكينات المؤهبة للالتهاب proinflammatory cytokines ، جزيئات الالتصاق، وبروتينات الطور الالتهابي الحاد.
- تأثيرات مضادة للخثار antithrombotic وتأثيرات مضادة للتشكل العصيدي antiatherogenic [167]، [168]، [169].
- يسبب العلاج بالأنسولين توسعاً شريانياً واستنفاراً للأوعية الشعرية وتحفيزها من خلال تفعيل سبيل أكسيد الأزوت nitric oxide pathway [170]،ما يحسن بالتالي من تروية العضلة القلبية [171].

وعلى الرغم من وجود صعوبة فيما إذا كانت هذه الفوائد تنتج مباشرة عن العلاج بالأنسولين أو علاج فرط غلوكوز الدم، فقد تبين أن خاصية تحسين مقوية العضلة القلبية inotropic effect وتوفيرحماية عضلة قلبية مباشر من قبل الأنسولين direct cardioprotective effects، وخصوصاً الخاصية المضادة للموت الخلوي المبرمج antiapoptotic، كانت مستقلة عن فعل الأنسولين الخافض لغلوكوز الدم ومستويات غلوكوز الدم [172].

يعود تاريخ استعمال الأنسولين أثناء المرحلة الحرجة للمرض critical illness مع بدء استخدام تسريب محلول الغلوكوز- أنسولين- بوتاسيوم GIK لعلاج الآفات القلبية الإقفارية. وفر محلول الـ GIK الفوائد المزعومة، ومنها زيادة قبط الغلوكوز من قبل العضلة القلبية وزيادة استهلاك الغلوكوز، الذي من المتوقع أن يؤدي إلى زيادة فعالية العضلة القلبية وتحسين القلوصية بعد الإقفار القلبي الحاد [173]، [174]، [175]، [176]. وبالإضافة إلى ذلك، يتم تثبيط أكسدة الحموض الدسمة من خلال محلول الـ GIK، وبالتالي فإنه يؤدي إلى تحسن باستهلاك العضلة القلبية للأكسجين وانخفاض بتوليد المواد المؤهبة للانظميات القلبية [163]، [177]. لقد أوضحت الدراسات التي تمت على محلول الـGIK فوائده بعد احتشاء العضلة القلبية [177]، [178]، والجراحة القلبية [179]. وبالمقابل، هناك بعض الدراسات التي لم تجد أي تأثير مفيد [180]، [181]، [182]. هناك احتمال بأن التأثيرات السلبية لفرط الغلوكوز الناتج عن إعطاء الـGIK كانت تعاكس التأثيرات الإيجابية للعلاج بالأنسولين في بعض تلك الدراسات.

تم التركيز على ضبط الغلوكوز من خلال العلاج التقليدي بالتسريب الوريدي للأنسولين لدى كل من مرضى المرحلة الحرجة للمرض critically ill ومرحلة ما بعد الجراحة القلبية. وجد Furnary وزملاؤه بأن التسريب الوريدي للأنسولين لعلاج فرط غلوكوز الدم عند المرضى السكريين أدى إلى انخفاض نسبة الوفيات وانخفاض إنتان القص بعد الجراحة القلبية [183] [184]. تم انتقاد هذه الدراسة بسبب استخدام الباحثين للمجموعة الشاهد على مدى فترة طويلة، حيث كانت مدة الدراسة 14 سنة تغيرت أثناءها البروتوكولات العلاجية. لكن تم الاتفاق على أن استعمال الأنسولين الوريدي بشكل مدروس يساعد على تحقيق النتائج المرغوبة. نشرت عام 2001 الدراسة التاريخية من قبل Van den Berghe وزملائه التي أفادت بحدوث انخفاض هام إحصائياً في المراضة والوفيات لدى مرضى الأمراض الحرجة ومرضى الجراحة القلبية عند استعمال العلاج المكثف بالأنسولين لتحقيق مستويات غلوكوز دم طبيعية (كانت القيمة الهدف للسكر بين 80-110 ملغ/دل) [185]. أفاد Van den Berghe وزملاؤه بحدوث خطورة اقل لحدوث إنتان دم، قصور كلوي، اختلاطات نقل الدم ومشتقاته، اعتلال الأعصاب العديد المرافق للمرض في المرحلة الحرجة critical illness polyneuropathy، حاجة أقل للتهوية الآلية، وانخفاض 30% بالوفيات عند مرضى العناية المشددة الذين كان معظمهم قد خضعوا لجراحة قلبية وتلقوا علاجاً مكثفاً بالأنسولين لتحقيق مستويات غلوكوز طبيعية، والتي كانت هي مجموعة ضبط غلوكوز الدم الصارم. حازت نتائج هذه الدراسة على حماس كبير من قبل الأطباء، وأصبح ضبط الغلوكوز الصارم هي الممارسة المتبعة لدى العديد من المؤسسات الطبية. ولكن كان لدى هذه الدراسة العديد من المحددات الهامة، والتي أثرت في صحة النتائج التي تم الوصول إليها. فعلى سبيل المثال، أعطي جميع مرضى هذه الدراسة تغذية وريدية بشكل باكر، وهذه الممارسة تختلف عن تلك المتبعة من قبل معظم المؤسسات الأخرى التي لاتقوم بإعطاء المرضى بعد العمل الجراحي التغذية الوريدية روتينياً. إن إعطاء التغذية الوريدية بحد ذاتها تؤدي إلى زيادة الشحوم الثلاثية، المقاومة للأنسولين، وزيادة خطر الإنتان والوفيات[186] . ومن المحتمل أن مجموعة المرضى الشاهد في هذه الدراسة، التي لم تتلق العلاج المكثف بالأنسولين بل تلقت التغذية الوريدية، قد عانت من التأثيرات السلبية الناتجة عن فرط غلوكوز الدم المحدث بالتغذية الوريدية. وقد تم أيضاً إيقاف هذه الدراسة بشكل باكر بسبب الفوائد التي نتجت عنها، ما أدى إلى إثارة القلق فيما إذا كانت الفوائد العلاجية التي تمت ملاحظتها كانت أكبر من التأثير العلاجي الحقيقي[186] . ومع ذلك، فقد أظهرت الدراسات التي أجريت بعد هذه الدراسة التاريخية، والتي كانت دراسات راجعة retrospective، ترافق فرط غلوكوز الدم الشديد بحدوث نتائج سلبية [160] [187]، ، ما عزز الاعتقاد بالحاجة إلى ضبط الغلوكوز الصارم لتصحيح فرط غلوكوز الدم.

من ناحية أخرى، أوصت المؤسسات الأمريكية ومن ضمنها الكلية الأمريكية للغدد الصم American College of Endocrinology في عام 2004 بضبط السكر الصارم لكل من المرضى الجراحيين و غير الجراحيين في العناية المشددة، أو أولئك الذين يعانون من الأمراض الحرجة تضمنت هذه التوصيات بألا يتجاوز الحد الأعلى لرقم غلوكوز الدم في العناية المشددة 110 ملغ/دل. كانت هذه التوصيات صارمة اَخذين بعين الاعتبار العدد المحدود جداً من الدراسات التي تساند هذه الممارسة [188].
وخلال السنوات التي تلت دراسة Van den Berghe نشرت العديد من الدراسات عشوائية حالة-شاهد، والـدراسات التحليلية البعدية meta-analysis التي ناقضت ما توصل إليه Van den Berghe. وجدت هذه الدراسات التي تمت حول الضبط المكثف لغلوكوز الدم عند مرضى العناية المشددة الداخلية والجراحية عدم وجود أي فائدة مرجوة من استعمال الأنسولين بشكل مكثف لضبط غلوكوز الدم للوصول إلى مستويات غلوكوز دم طبيعية. وبالإضافة إلى ذلك، كانت خطورة نقص السكر عالية بشكل هام إحصائياً عند تطبيق بروتوكول العلاج المكثف [189]، [190]. أظهرت دراسة واحدة عشوائية حالة-شاهد عدم وجود فائدة من ضبط الغلوكوز الصارم سواءً على الوفيات أو قصور الأعضاء. وبالإضافة إلى ذلك، لم تكن هناك فائدة من حيث البقيا، ارتفاع معدل نقص السكر الشديد (الذي تم تعريفه على أنه رقم غلوكوز الدم <40 ملغ/دل)، وارتفاع معدل النتائج السلبية لدى مجموعة الضبط الصارم لغلوكوز الدم [190]. وجدت دراسة تحليلية بعدية، بالإضافة إلى هذه الدراسة قامت فيها بتحليل 29 دراسة عشوائية حالة-شاهد، عدم وجود فرق هام إحصائياً بالوفيات بين مجموعة الضبط المحكم لغلوكوز الدم (<110 ملغ/دل) ومجموعة الضبط الأقل إحكاماً لغلوكوز الدم (<150 ملغ/دل)، والتي هي المجموعة الشاهد [191]. ولكن تم ملاحظة انخفاض معدل الإنتان sepsis لدى مجموعة المرضى الذين تلقوا ضبطاً أكثر إحكاماً لغلوكوز الدم، وإن كان على حساب زيادة خطورة نقص سكر الدم[191]. ومما يجدر الإشارة إليه هو الدراسة الأضخم التي كانت الحاسمة فيما يتعلق بضبط الغلوكوز، وهي دراسة عشوائية متعددة المراكز، حالة-شاهد مستقبلية سميت بـ NICE SUGAR ، حيث درست أكثر من 6000 مريضاً بالعناية المشددة و وجدت حدوث زيادة هامة إحصائياً بالوفيات لدى المرضى الذين تلقوا علاجاً مكثفاً بالأنسولين في كلٍّ من الأقسام الجراحية والداخلية [192]. ومن النتائج الهامة لهذه الدراسة هي الزيادة الهامة إحصائياً في تطور نقص سكر الدم عند مرضى العلاج المكثف بالأنسولين وضبط السكر الصارم.
مازال السبب الذي أدى إلى ظهور نتائج مناقضة للدراسة التاريخية لـVan den Berghe عام 2001 غير واضح. ومن الأسباب المحتملة نذكر تغيرالتوصيات العلاجية للمريض السكري على مدى هذه السنوات، بالإضافة إلى أن فرط سكرالدم لدى المجموعة الشاهد في تلك الدراسات اللاحقة كان أقل شدةً، وبالتالي نتائج أقل خطورة.

- **<u>إعادة المريض إلى البروتوكول العلاجي المستعمل قبل الجراحة</u>**:

عادة، يمكن إعادة الأدوية الخافضة لسكر الدم المتناولة من قبل المريض ما قبل الجراحة (الأدوية الخافضة الفموية، الأدوية الفموية مع الأنسولين، أو أنسولين قاعدي-أنسولين قبل الطعام) حالما يسمح للمريض بتناول الطعام ولديه وارد فموي جيد. ولكن، هناك بعض المحاذير فيما يخص الأدوية الفموية الخافضة لسكر الدم:

- يجب ألا يعاد وصف الميتفورمين لمرضى القصور الكلوي، القصور الكبدي الشديد، أو قصور القلب الاحتقاني.

- تحرض مركبات السلفونيل يوريا إفراز الأنسولين، وبالتالي إحداث نقص سكر الدم، حيث يجب إعادة وصف هذه الأدوية حصراً عند بدء المريض بتناول الطعام بشكل جيد. يمكن البدء بجرعات صغيرة، ومن ثم زيادتها تدريجياً لدى المرضى الموضوعين على جرعات عالية من السلفونيل يوريا حتى الوصول إلى الجرعة المأخوذة قبل العمل الجراحي.
- يجب عدم إعادة مركبات الثيازوليدينديون عندما يطور المرضى قصور قلب احتقانياً، احتباس سوائل، أو في حال وجود اي اضطراب بالوظيفة الكبدية.

يجب الاستمرار بالتسريب الوريدي للأنسولين في حال تم استخدامه قبل الجراحة للمرضى الذين لايسمح لهم بتناول الطعام بعد العمل الجراحي. يتم تحويل المرضى إلى الأنسولين تحت الجلد في حال كان تناول الطعام الجامد مقبولاً. وبعد البدء بالأنسولين تحت الجلد، عندها يمكن إيقاف التسريب الوريدي للأنسولين. وبسبب قصر العمر النصفي الحيوي للأنسولين النظامي الوريدي، فإنه يجب إعطاء الجرعة الأولى من الأنسولين تحت الجلد قبل إيقاف التسريب الوريدي للأنسولين النظامي.
عند استخدام الأنسولين متوسط التأثير أو مديد التأثير: فيجب إعطاؤها قبل إيقاف مضخة حقن الأنسولين بساعتين إلى ثلاث ساعات.
عند استخدام الأنسولين قصير الأمد أو النظامي: فيمكن إعطاؤه بساعة إلى ساعتين قبل إيقاف مضخة حقن الأنسولين.
أما بالنسبة للمرضى الموضوعين على أنسولين تحت الجلد في المرحلة الباكرة بعد العمل الجراحي، وقبل السماح لهم ببدء تناول الطعام، فيجب تسريب محلول الدكستروز (5-10 غ غلوكوز/سا= 100-200 مل/سا من الدكستروز في الماء DW في محلول ملحي معادل للتوتر نصف نظامي) وريدياً بشكل متزامن مع الأنسولين تحت الجلد، لتجنب حصول نوب نقص سكر الدم. يتم إعادة أدوية الداء السكري التي يأخذها المريض كجزء من العلاج السكري بشكل تدريجي حينما يستطيع المريض تحمل الوارد الفموي ويستطيع تناول الطعام جيداً.

التغيرات في مستويات غلوكوز الدم Glucose Variability:

ترافقت التأرجحات الكبيرة في مستويات غلوكوز الدم مع زيادة نسبة تطور النتائج غير المرغوبة، حيث لوحظ أن التقلبات في مستويات غلوكوز الدم كانت أعلى عند المرضى الذين توفوا بعد العمل الجراحي القلبي، مقارنة مع المرضى الذين بقوا على قيد الحياة. وتم التوافق على أن زيادة التقلبات في مستويات سكر الدم هي بحد ذاتها عامل خطورة مستقل لتطور النتائج السلبية ما بعد العمل الجراحي[193].
وما يثير الاهتمام هو أن تقلبات غلوكوز الدم الهامة أثناء العمل الجراحي كانت متشابهة ما بين الذين توفوا بعد العمل الجراحي وأولئك الذين لم يتطور لديهم أي اختلاط، وبالتالي لم يكن مترافقاً بالوفيات. لكن التقلبات في قيم غلوكوز الدم تزداد بوضوح أثناء العمل الجراحي بسبب تطور المقاومة الحادة للأنسولين التي تلاحظ لدى استخدام محاليل لشل العضلة القلبية حاوية على الغلوكوز. يمكن أن يعزى السبب في وجود علاقة ما بين زيادة التقلبات بغلوكوز الدم والوفيات إلى تفعيل سبيل الشدة التأكسدية oxidative stress effect الناجم عن التأرجحات الكبيرة في مستويات الغلوكوز[194].
وجدت دراسات أخرى ترافق التأرجحات الكبيرة بمستويات غلوكوز الدم بالمراضة والوفيات عند مرضى العناية المشددة[195]، [196]، [197]. وفي الحقيقة، أوصى البعض بأن استعمال وسائل لقياس

التقلبات في غلوكوز الدم تعتبر الأفضل في تنبؤ تطور النتائج غير المرغوبة مقارنة بما لو تم الاعتماد على متوسط غلوكوز الدم[196] . وبالتالي، أصبح من المحتمل تحسن النتائج من خلال تطبيق بروتوكولات علاجية تخفف من تقلبات غلوكوز الدم ما بعد العمل الجراحي. ولحسن الحظ، يمكن تحقيق ذلك عبر التسريب الوريدي المستمر للأنسولين لعلاج فرط غلوكوز الدم، والذي يحسن بدوره من تقلبات غلوكوز الدم، بالمقارنة مع تقنيات الحقن الوريدي للأنسولين أو تحت الجلد.

نقص السكر:

قد تتطور نوب نقص السكر مع أي إعطاء للأنسولين، ولكن تزداد الخطورة مع محاولة تطبيق بروتوكولات صارمة للوصول الى أرقام غلوكوز دم طبيعية. ومن الواضح بأن نقص سكر الدم هو من الاختلاطات غير المرغوب تطورها، والتي ينجم عنها إما وفاة أو أذية عصبية شديدة، ويجب بالتالي تجنبها. هذا وقد وجدت العديد من الدراسات بأن نقص سكر الدم هو عامل خطورة مستقل بحد ذاته للوفيات[189] ، [196]،[198] .

وكما ذكر سابقاً، فقد وجدت دراسة تحليلية بعدية meta-analysis لـ21 تجربة تمت على مرضى العناية المشددة الجراحية والداخلية عدم وجود أدلة ثابتة حول انخفاض الوفيات، معدل الإنتانات، مدة الإقامة بالمشفى، أو الحاجة إلى التحال مع الضبط الصارم لغلوكوز الدم[199]. ولكن وجدت هذه الدراسة وغيرها حدوث زيادة في خطورة تطور نقص سكر الدم الشديد بخمس أضعاف عند تطبيق العلاج المكثف بالأنسولين[186] ، [199] .

ومن المثير للاهتمام أيضاً ما وجدته القليل من الدراسات، رغم ندرة تطور نوب نقص السكرفي هذه الدراسات، من علاقة قوية ما بين الضبط المحكم لغلوكوز الدم وتطورالنتائج غير المرغوب بها[193] ، [200]والتي تقترح بدورها مساهمة عوامل أخرى، غير نوب نقص السكر، بتطور النتائج السلبية عند المرضى الذين يتلقون العلاج المكثف بالأنسولين.

إن عوامل الخطورة لتطور نوب نقص السكر هي معروفة جيداً عند المرضى الجراحيين، من ضمنها الداء السكري، القصور الكلوي، التهوية الآلية، شدة المرض، وتلقي علاج مكثف لضبط غلوكوز الدم [201]. وعلى الرغم من عدم وضوح العقابيل الناتجة عن نوب نقص السكر لدى المرضى المقبولين بالمشفى بسبب وجود دراسات قليلة بحثت الآثار الجانبية الموثقة لنقص السكر و وجود دراسات قليلة أخرى بحثت العقابيل طويلة الأمد لنقص السكر. فإن البعض يشكك فيما إذا كانت نوب نقص سكر الدم هي سبب للوفيات المزدادة أم هي عبارة عن مؤشر لمرض أكثر شدة[186] .

التوصيات الحالية:

على الرغم من كون التوصيات في البداية تؤيد المقولة بأن الضبط المحكم لغلوكوز الدم قد حسن من النتائج عند مرضى العناية المشددة، فإن الدراسات اللاحقة لم تتمكن من تبيان فائدة الضبط المحكم لغلوكوز الدم، بل وحتى أنها أظهرت حدوث زيادة الوفيات المترافقة مع الضبط المحكم لغلوكوز الدم (مستويات غلوكوز الدم ما بين 80-110 ملغ/دل)، مقارنة مع قيم غلوكوز دم هدف أعلى من المستويات السابقة (140-180 ملغ/دل).

ومن هنا خضعت بروتوكولات تدبير مستويات الغلوكوز إلى تغيرات كبيرة في العقد الماضي، والتي انعكست من خلال التغيرات الهامة في التوصيات العالمية حول تدبير غلوكوز الدم. وعلى سبيل المثال: توصي جمعية الداء السكري الأمريكية ADA والجمعية الأميريكية لأطباء الغدد الصم

AACE بالبدء بالتسريب الوريدي للأنسولين عند مرضى العناية المشددة الذين لديهم فرط سكر دم مستمر(سكر الدم أكثر من 180 ملغ/دل) ومحاولة تحقيق قيم سكر الدم الهدف ما بين 140-180 ملغ/دل، بينما توصي كلية الأطباء الأمريكية American College of Physicians ACP بأن تكون قيم سكر الدم الهدف ما بين 140-200 ملغ/دل عند استعمال التسريب الوريدي للأنسولين[186].
إن سبب الاختلاف ما بين هاتين الجمعيتين فيما يتعلق بعتبة سكر الدم التي يجب عندها البدء بالعلاج بالأنسولين هو أن القيمة العليا من المجال لا تزال غير معروفة. ولكن تتفق الجمعيتان على حدوث زيادة خطورة تطور النتائج السلبية، بما فيها الوفاة ونقص سكر الدم، عند العلاج المكثف بالأنسولين [192]،[193]، [200] [202]. وبالتالي أضحى العلاج المكثف لضبط سكر الدم غير موصى به. وبالمقابل، تبين أن تحمل المريض لفرط سكر الدم المعتدل يحسن من النتائج.
استندت توصيات ضبط سكر الدم عند المرضى الجراحيين بشكل كبير على الأدلة التي تم جمعها من الأبحاث التي أجريت لضبط سكر الدم عند مرضى العناية المشددة ICU [203]،[204].
أصدرت جمعية أطباء الجراحة الصدرية The Society of Thoracic Surgeons توصيات لضبط سكر الدم أثناء العمل الجراحي، وهي البدء بالعلاج بالأنسولين للمرضى الخاضعين للجراحة القلبية مع مستويات سكر دم تبقى مرتفعة بشكل مستمر أكثرمن 180 ملغ/دل. وفي حال تم بدء العلاج بالأنسولين داخل غرفة العمليات، فقد أوصت هذه الجمعية بالاستمرار على العلاج بالأنسولين خلال الفترة الباكرة ما بعد العمل الجراحي[205].
تم التوصية بالإبقاء على مستويات سكر دم تحت الـ 150 ملغ/دل عند المرضى الذين يبقون في العناية المشددة لأكثر من ثلاثة أيام[205]. يجب تطبيق بروتوكولات لإعطاء الأنسولين لعلاج فرط سكر الدم الشديد حول العمل الجراحي مع الأخذ بعين الاعتبار تجنب إحداث نوب نقص سكر الدم والعقابيل الناجمة عنها. تبين أيضاً أن بروتوكولات التسريب الوريدي للأنسولين هي أكثر فائدة من استعمال نظام الـsliding scale في تسريب الأنسولين في ضبط سكر الدم، وذلك من خلال تجنب نوب نقص سكر الدم [206] وإنقاص التأرجحات في مستويات سكر الدم. يجب أن تتضمن بروتوكولات التسريب الوريدي للأنسولين وتعديلاتها كلاً من مستوى سكر الدم الحالي، معدل التغير في مستويات الغلوكوز، و معدل تسريب الأنسولين.
تساهم كل من العوامل التالية في جعل بروتوكول التسريب الوريدي للانسولين أكثر أماناً وأقل إحداثاً لنوب نقص سكر الدم، منها تسريب جرعات صغيرة من الأنسولين، دفعات أنسولين صغيرة Bolus، وتعديل جرعة الأنسولين بناءً على التغير في مستويات الغلوكوز.
ومما يجدر الانتباه له هو أن اعتماد قياس غلوكوز الدم الشعري قد لايكون دقيقاً، خصوصاً خلال فترات هبوط التوتر الشرياني أو نقص التروية النسيجية. يجب إجراء قياسات مستمرة لسكر الدم أثناء العمليات القلبية والعمليات الكبرى عند مرضى الداء السكري بالخاصة، لتجنب تطور نوب نقص سكر الدم التي هي عامل خطورة للوفيات [202]، [207]، إضافة لذلك، فإن استعمال المحاليل الملحية بدلاً من المحاليل السكرية الحاوية على الدكستروز لحل الصادات الحيوية والأدوية الأخرى، يساهم في تحسن ضبط سكر الدم.

يوحي ما تم ذكره سابقاً بوجوب إيلاء اهتمام شديد لعملية ضبط غلوكوز الدم عند المرضى السكريين عند إجرائهم عملية زرع المجازات الإكليلية. وبناءً عليه، سوف يتم في دراستنا هذه القيام بعملية تقييم

المرضى السكريين الخاضعين للمجازات الإكليلية من أجل تحديد كفاية ضبط غلوكوز الدم وسبر العلاقة الترابطية بين ضبط غلوكوز الدم والمراضة/ الوفيات ضمن المشفى بالنسبة لهؤلاء المرضى.

ثانياً:الدراسة العملية

هدف الدراسة: تحديد العلاقة بين ضبط غلوكوز الدم في فترة ما حول العمل الجراحي والمراضة والوفيات لدى مرضى السكري النمط الثاني الخاضعين لجراحة زرع المجازات الإكليلية.

المواد والطرق ومكان الدراسة:

تصميم الدراسة: دراسة مقطعية عرضية.

مكان الدراسة: مشفى جراحة القلب الجامعي في دمشق، وشعبة الجراحة القلبية في مشفى الأسد الجامعي بدمشق.

زمان الدراسة: سنة واحدة ما بين عامي 2011 و2012.

مجموعة الدراسة: تم تحديد جميع المرضى الذين سيخضعون لعملية زرع المجازات الإكليلية في مشفيي الأسد الجامعي ومشفى جراحة القلب الجامعي خلال فترة اثنتي عشر شهراً و المصابين أيضاً بالداء السكري النمط الثاني. تم البحث في جميع بيانات المرضى المتوفرة.

طرق الدراسة: تم في اليوم صفر تسجيل كل من عمر المريض بالسنوات، الجنس، مشعر كتلة الجسم (BMI) بالكغ/م^2

كما تم أخذ قصة الداء السكري كما يلي:

- مدة كشف المرض بالسنوات.
- تدبير الداء السكري ماقبل العمل الجراحي (حمية فقط، خوافض سكر فموية فقط، أنسولين فقط، أنسولين مع خوافض سكر فموية).

ضبط الداء السكري:

- خضاب غلوكوزي HBA1c.
- سوابق حدوث الحماض الخلوني السكري وعددها إن وجدت.
- نوب نقص السكر وعددها إن وجدت.
- اختلاطات الأوعية الصغيرة (اعتلال الشبكية السكري، اعتلال الكلية السكري، اعتلال الاعصاب السكري)
- اختلاطات الأوعية الكبيرة (سوابق احتشاء عضلة قلبية، سوابق حادث وعائي دماغي)
- وجود قصور قلب احتقاني.

الأدوية ماقبل العمل الجراحي:

- أسبرين
- كلوبيدوغريل.
- وارفارين.
- حاصرات الخميرة القالبة للأنجيوتنسين ACEI.
- حاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين ARBS.
- حاصرات بيتا

- حاصرات أقنية الكالسيوم
- الستاتينات
- أدوية أخرى غير الستاتينات خافضة للشحوم

مخبرياً:

1. رقم كرياتينين قاعدي
2. سكر الدم الصيامي صباح العمل الجراحي
3. الخضاب الغلوكوزي HBA1c
4. الكوليسترول الكلي، البروتين الشحمي منخفض الكثافة LDL، البروتين الشحمي مرتفع الكثافة HDL، الشحوم الثلاثية TG.
5. تعداد عام وصيغة
6. الترانس أميناز الكبدية SGPT, SGOT
7. تحليل بول وراسب لنفي الإنتان البولي، ولتحري البيلة البروتينية إن وجدت.

تمت معايرة الشحوم وغلوكوز الدم وخمائر الكبد والكرياتينين بواسطة كيت Roche Hitachi (Roche Diagnostic, Mannheim, Germany)
وتمت معايرة التعداد العام والصيغة (CBC) بواسطة كيت Celldyne خماسي.
تمت معايرة الخضاب الغلوكوزي بواسطة كيت Labona Check ^{TM} A1c HbA1c Test Kit.

نمط العمل الجراحي:

- عملية زرع المجازات الإكليلية لوحدها.
- عملية زرع المجازات الإكليلية مع تبديل صمامي مشارك (تصنيع صمام تاجي مشارك، أو تبديل صمام أبهري).
- عملية زرع المجازات الإكليلية مع تجريف بطانة الشريان السباتي.
- عمليةإسعافية.

تم تقسيم المرضى إلى مجموعتين حسب معدل أرقام غلوكوز الدم في الأيام الخمسة التالية للعمل الجراحي:

1. المجموعة الأولى: معدل سكر الدم < 180 ملغ/دل.
2. المجموعة الثانية: معدل سكر الدم ≤ 180 ملغ/دل.

تمت مراقبة غلوكوز الدم كل ست ساعات بالساعات: 6 صباحاً، 12 ظهراً، 6 مساءً، 12 ليلاً.

تم تسجيل الأنسولين المستعمل:

1. تسريب وريدي مستمر.
2. أنسولين تحت الجلد حسب الـ sliding scale
3. أنسولين تحت الجلد وفق جرعات محددة مسبقاً.

تم تقييم كفاية الضبط السكري من خلال فحص:

1. معدل غلوكوز الدم الشعري كل يوم من اليوم الأول إلى اليوم الخامس من العمل الجراحي.
2. نسبة المرضى الذين لديهم متوسط غلوكوز الدم ≤ 180 ملغ/دل حيث تم اختيار هذه العتبة كونها العتية المعتمدة في الدليل الإرشادي حول ضبط سكر الدم في العناية المشددة من قبل الجمعية الأمريكية للسكري والجمعية الأمريكية لأطباء الغدد الصم[209].

تم تعريف النتائج السلبية قبل خروج المريض من المشفى على أنها:

1. الوفاة
2. احتشاء العضلة القلبية
3. حادث وعائي دماغي
4. اختلاطات إنتانية (مثل إنتان الجرح)

تم استخراج هذه النتائج من البيانات الطبية مباشرة.

تم تسجيل حوادث نقص السكر (المعرف بغلوكوز الدم ≤ 70 ملغ/دل)[210]، والحماض الخلوني السكري خلال الأيام الخمسة من المتابعة.

تم تعريف احتشاء العضلة القلبية بوجود واحد ما يلي:

1. ظهور موجات Q أو زوال موجات R على تخطيط القلب الكهربائي المجرى بعد العمل الجراحي.
2. اضطرابات ناحيوية في حركية الجدار البطيني حديثة الظهور ومستمرة any new and persistent regional wall motion abnormalitites مثبتة بإجراء تخطيط صدى القلب.
3. مستويات الأنزيم النظير CK-MB≤100 وحدة دولية/ل خلال 24 ساعة من العمل الجراحي أو مستويات الـ Troponin I≤3.9 مكغ/ل خلال 24 ساعة من العمل الجراحي[211].

تم تعريف الحادث الوعائي الدماغي بأنه اضطراب حديث موضع أوشامل بالوظيفة الدماغية استمر أكثر من 24 ساعة دون وجود سبب غير وعائي واضح، ومثبت بإجراء تصوير طبقي محوري أو رنين مغناطيسي.

إنتان الجرح: تمت مراقبة الجرح بشكل يومي (سواء القص أو مكان تجريد الوريد الصافن)، وتم إثبات وجود إنتان حسب تعريفات مراكز ضبط العدوى والوقاية من الأمراض(CDC) [212].

تم الحصول على الموافقة من جميع المرضى قبل الدخول في الدراسة

الموافقة المستنيرة

عنوان البحث: دراسة العلاقة بين ضبط سكر الدم في فترة ما حول العمل الجراحي و النتائج المترتبة عنه لدى عينة من مرضى السكري النمط الثاني الخاضعين لجراحة زرع المجازات الإكليلية.

اسم الباحث: د. رهف سلطان

تفسير الإجراءات:

يهدف هذا البحث إلى دراسة العلاقة بين ضبط سكر الدم في فترة ما حول العمل الجراحي و النتائج المترتبة عنه لدى عينة من مرضى السكري النمط الثاني الخاضعين لجراحة زرع المجازات الإكليلية. والتي تضم إما الوفاة، احتشاء العضلة القلبية، حادث وعائي دماغي، أو اختلاط إنتاني. سيجرى للمشاركين في الدراسة قياس الطول و الوزن، تسجيل رقم كرياتينين قاعدي قبل العمل الجراحي و سكر الدم الصيامي صباح العمل الجراحي. ومن ثم سيتم تسجيل مراقبات سكر الدم بالساعات الأربعة (6 صباحاً، 12 ظهراً، 6 مساءَ، 12 ليلاً). مع مراقبة تطور المراضة و/أو الوفيات.

الانسحاب من البحث: إن المشاركة في الدراسة طوعية، مع إمكانية رفض المشاركة أو الانسحاب في أي مرحلة من البحث دون أن يترتب على ذلك أي نوع من العقوبات.

السرية: كل المعلومات التي ستجمع في الدراسة ستبقى سرية لن يطلع عليها إلا القائمون على البحث.

الكلفة: لا يوجد أية تكاليف مادية مطلوبة من المشاركين في البحث، ولا أية مكافآت مادية مقابل المشاركة.

الموافقة: بعد الاطلاع على ما سبق، توقيعك أدناه إقرار بموافقتك على المشاركة في البحث.

التاريخ	***اسم المشارك***	***توقيع المشارك***	***توقيع الباحث***

معايير الاشتمال: جميع المرضى الذين خضعوا لعملية زرع المجازات الإكليلية المصابين بالداء السكري النمط الثاني.

معايير الاستبعاد: المرضى الذين توفوا أثناء العمل الجراحي أو خلال الأربع وعشرون ساعة الأولى.

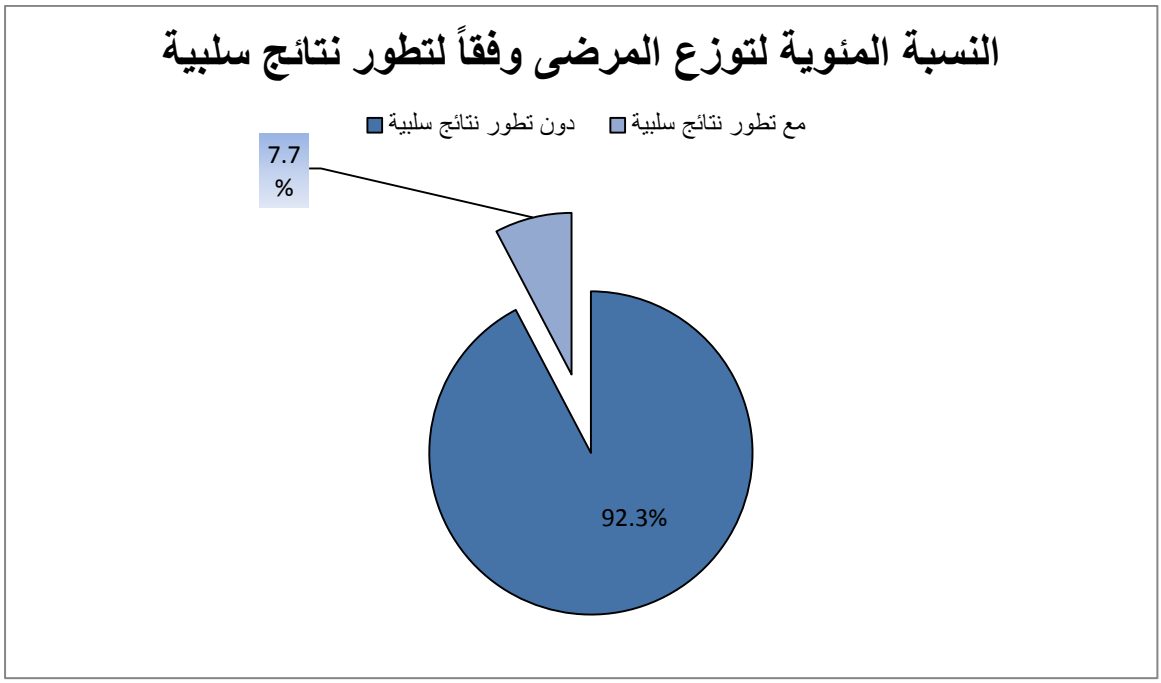
الفرضية البحثية: هناك علاقة بين أرقام غلوكوز الدم ما بعد العمل الجراحي عند مرضى زرع المجازات الإكليلية وبين المراضة و/أو الوفيات قصيرة الأمد.

الدراسة الإحصائية:

تم تبويب النتائج وحساب التكرارات والنسب المئوية للأفراد في المتغيرات المدروسة، وتمت دراسة العلاقات وتحديد الفروق المعنوية بين المتغيرات باستخدام كل من اختبار ستيودنت للعينات المستقلة (Independent Student's t-test) ومعامل ارتباط كاي مربع (Chi^2) و Binary Logistic Regression وذلك على مستوى الدلالة الإحصائية (0.05) P-value، كما تم استعمال اختبار Mann-Whitney U على مستوى الدلالة الإحصائية (0.05) P-value باستخدام برنامج SPSS-18.

أولاً: توصيف العينة:

تألفت عينة البحث من 300 مريضاً تراوحت أعمارهم ما بين 39-73 سنة، مصابين بالداء السكري-النمط الثاني أو اكتشف الداء السكري لديهم أثناء الاستشفاء. تم تقسيم المرضى وفقاً لتطور النتائج السلبية إلى مجموعتين (مجموعة تطور لديها نتائج سلبية، ومجموعة لم يتطور لديها نتائج سلبية). بلغ عدد المرضى الذين تطور عندهم نتائج سلبية 23 مريضاً، أما عدد الذين لم يتطور عندهم نتائج سلبية فبلغ 277 مريضاً.



المخطط رقم (1) يبين النسبة المئوية لتوزع المرضى وفقاً لتطور نتائج سلبية

تم توزيع المرضى بعد العمل الجراحي، إضافة إلى التقسيم السابق، بحسب معدلات قيم سكر الدم في كل يوم من الأيام الخمسة بعد العمل الجراحي، إلى مجموعة متوسط غلوكوز الدم لديها <180 ملغ/دل ومجموعة متوسط غلوكوز الدم لديها ≤180 ملغ/دل بغية دراسة تأثير عوامل ما قبل العمل الجراحي، أثناء العمل الجراحي، ومابعد العمل الجراحي على ضبط غلوكوز الدم.

➢ **توزع عينة البحث حسب القصة المرضية والمخبريات ماقبل العمل الجراحي:**

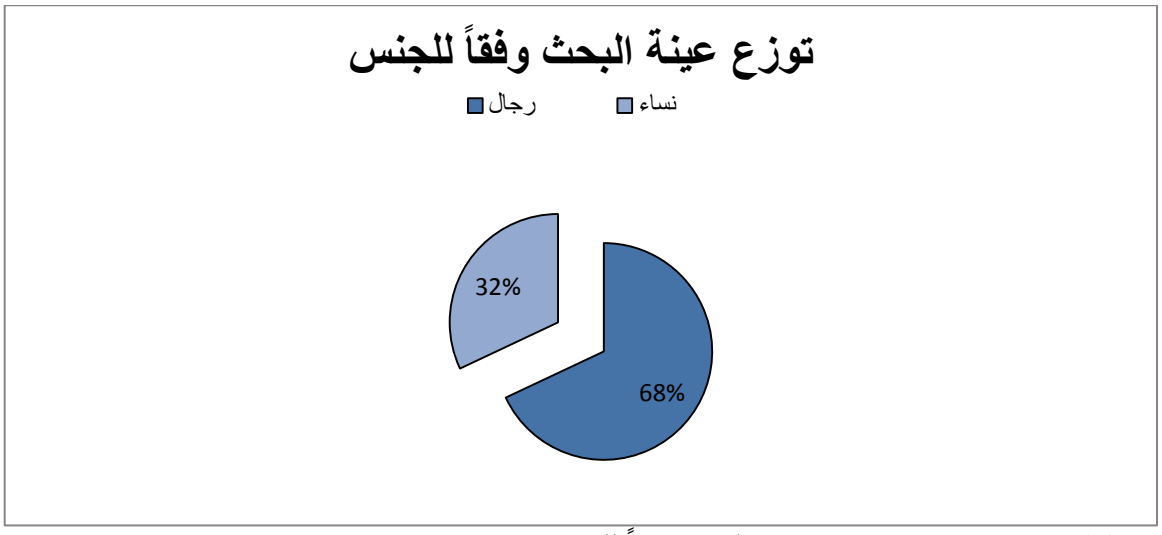
كان المتوسط الحسابي لعمر المريض 58.8 سنة، متوسط مدة الإصابة بالداء السكري- النمط الثاني 7.2 سنة، متوسط مشعر كتلة الجسم في عينة البحث 27.51 كغ/م^2.

كان متوسط غلوكوز الدم صباح العمل الجراحي 178 ملغ/دل، ومتوسط الخضاب الغلوكوزي 9.2%.

- **توزع عينة البحث حسب الجنس:**

جدول رقم (1) يوضح توزع المرضى تبعاً للجنس

	المجموع	ذكر	أنثى
عدد المرضى	300	204	96
النسبة المئوية	100	68	32



مخطط رقم (2) يوضح توزع عينة البحث تبعاً للجنس

➢ **توزع عينة البحث تبعاً لعلاج الداء السكري و اختلاطاته:**

تبين من خلال دراسة مقطعية للنسب المئوية للعلاج الدوائي المستخدم لدى السكريين في عينة البحث، أن 24 مريضاً عولجوا بالحمية (8.1%)، 198 مريضاً عولجوا بخوافض سكرالدم الفموية (66%)، 53 مريضاً عولجوا بالأنسولين (17.7%)، و8 مرضى عولجوا بالخوافض الفموية والأنسولين معاً (2.7%).

وجد لدى 46% من المرضى اعتلال شبكية سكري، 37.3% اعتلال كلية سكري، و61.7% اعتلال أعصاب سكري.

➢ **توزع عينة البحث تبعاً لنوع العمل الجراحي وإسعافيته وظروف العمل الجراحي:**

كان مجموع المرضى الخاضعين لعملية المجازات الإكليلية فقط 242 مريضاً (80.7%)، خضع 43 مريضاً (14.3%) إلى عملية تصنيع دسام تاجي بالإضافة إلى زرع المجازات الإكليلية. كما خضع 8 مرضى (2.7%) إلى تبديل الدسام الأبهري بالإضافة إلى المجازات الإكليلية. خضع 8 مرضى (2.7%)

إلى تجريف بطانة الشريان السباتي بشكل مشارك للمجازات الإكليلية. زرع لدى 255 مريضاً مجازات مأخوذة من الوريد الصافن إضافة للشريان الثدي الباطن.
كان متوسط غلوكوز الدم أثناء العمل الجراحي 172ملغ/دل تم تسجيلها لدى 92 مريضاً، متوسط زمن إجراءالمجازة 121 دقيقة، متوسط زمن ملقط الأبهر 83 دقيقة، ومتوسط درجة حرارة المريض 32.5^{O}.

- **توزع عينة البحث حسب العوامل ما بعد الجراحة:**

كان متوسط المكوث في المشفى 7.4 أيام، ومتوسط المكوث في العناية المشددة 2.8 يوم. كان متوسط المدة الزمنية التي تطورت خلالها النتائج السلبية 3.7 أيام. وتم وضع 8 مرضى (2.7%) على البالون الأبهري المضاد للنبضان IABP بعد الجراحة. كان متوسط اليوم الذي حدث فيه الوفاة 3.8 يوم.
جدول رقم (2) يوضح متوسط المدة الزمنية التي ظهرت فيها الاختلاطات:

	العدد الكلي	الحد الأدنى	الحد الأعلى	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري
اليوم	23	2	5	3.8	0.9

- **تدبير الداء السكري بعد العمل الجراحي:**

جدول رقم (3) يوضح المتوسط الحسابي لغلوكوز الدم وجرعات الأنسولين الوريدي وتحت الجلد المعطاة في الأيام الخمسة من متابعة مرضى عينة البحث

	العدد	النسبة المئوية	الحد الأدنى	الحد الأعلى	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري
غلوكوز الدم في اليوم الأول	300	100	130	420	265	67
الأنسولين الوريدي في اليوم الأول	234	78	3	80	24	16
الأنسولين تحت الجلد في اليوم الأول	155	51.7	4	55	16	10
غلوكوز الدم في اليوم الثاني	300	100	99	411	221	60
الأنسولين الوريدي في اليوم الثاني	153	51	4	60	20	14
الأنسولين تحت الجلد في اليوم الثاني	179	59.7	2	45	14	8
غلوكوز الدم في اليوم الثالث	300	100	112	379	210	51
الأنسولين الوريدي في اليوم الثالث	67	22.3	0	55	5	11
الأنسولين تحت	191	63.7	0	40	9	10

الجلد في اليوم الثالث						
غلوكوز الدم في اليوم الرابع	300	100	97	310	192	46
الأنسولين الوريدي في اليوم الرابع	49	16.3	5	40	16	10
الأنسولين تحت الجلد في اليوم الرابع	158	52.7	3	64	14	12
غلوكوز الدم في اليوم الخامس	300	100	101	300	182	43
الأنسولين الوريدي في اليوم الخامس	18	6	10	45	18	13
الأنسولين تحت الجلد في اليوم الخامس	109	36	3	30	10	8
الأنسولين تحت الجلد في اليوم الخامس حسب جرعات محددة سابقاً	14	4.7	10	45	24	10

تطورت نوب نقص غلوكوز الدم لدى أربع مرضى (1.3%) في اليوم الأول، و4 مرضى (1.3%) في اليوم الثاني، ولم تتطور نوب نقص غلوكوز الدم عند أي مريض باقي فترة الاستشفاء سواء في العناية المشددة أم خارجها. لم تتم إعادة أي مريض إلى النظام العلاجي المتبع قبل العمل الجراحي في اليوم الأول والثاني بعد العمل الجراحي. أعيد 22 مريضاً (7.3%) في اليوم الثالث، 34 مريضاً (11.3%) في اليوم الرابع، و 39 مريضاً (13%) في اليوم الخامس إلى النظام العلاجي للداء السكري المتبع قبل القبول في المشفى. أُعيد من بين هؤلاء المرضى 4 مرضى (1.3%) في اليوم الرابع، و15 مريضاً (5%) في اليوم الخامس إلى خوافض السكر الفموية.

ثانياً: دراسة العلاقات:

1- وفقاً لتطور النتائج السلبية:

ظهرت النتائج السلبية لدى 23 مريضاً (7.7%) حيث تطور احتشاء العضلة القلبية بعد العمل الجراحي لدى 7 مرضى (2.3%)، وتطور حادث وعائي دماغي لدى 6 مرضى (2%)، ولم يتطور عند أي مريض إنتان جرح خلال فترة الاستشفاء، وقد حدثت الوفاة لدى 8 مرضى (2.7%).

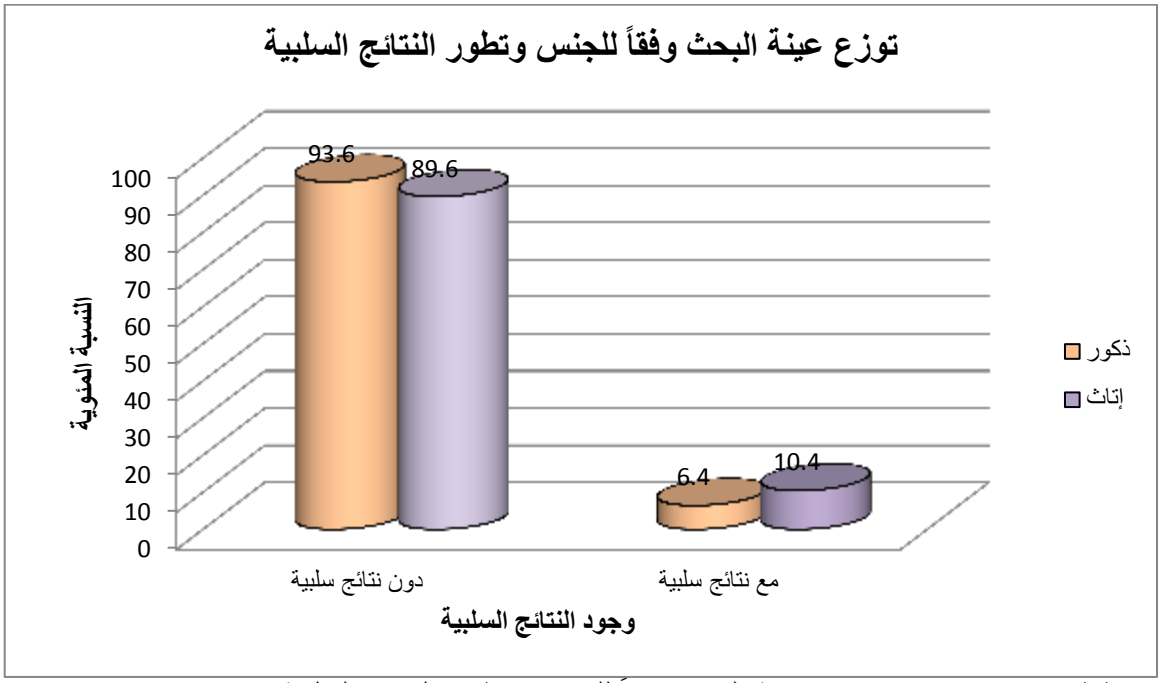
جدول رقم (4) يوضح النسبة المئوية لتطور كل نتيجة من النتائج السلبية:

نوع النتيجة السلبية	العدد	النسبة المئوية
احتشاء عضلة قلبية	9	3
حادث وعائي دماغي	6	2
إنتان جرح	0	0
وفاة	8	2.7
العدد الكلي	23	7.7

- **نتائج الاستقصاء عن بعض خصائص مرضى عينة البحث:**
  - **توزع عينة البحث حسب الجنس وفقاً لتطور النتائج السلبية:**

جدول رقم (5) يبين النسبة المئوية لتوزع عينة البحث حسب الجنس وفقاً لتطور النتائج السلبية

الجنس	العدد الكلي	دون نتائج سلبية		مع نتائج سلبية	
		العدد	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية
ذكور	204	191	91.6	13	6.4
إناث	96	86	89.6	10	10.4



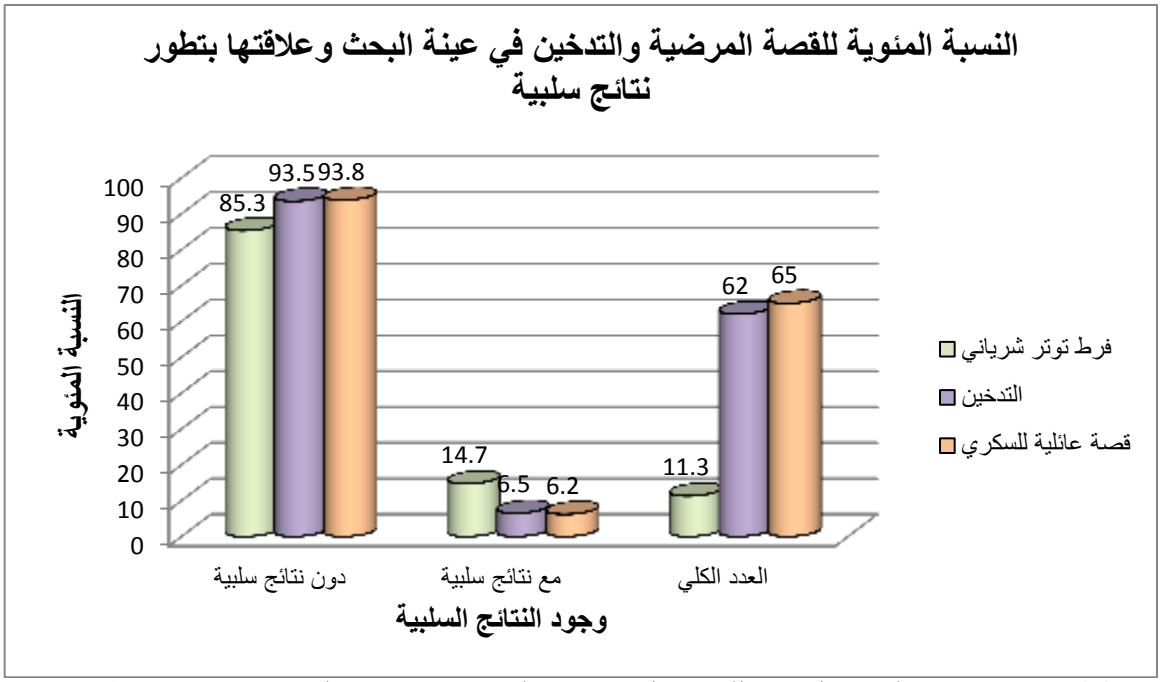
مخطط رقم (3) يوضح توزع عينة البحث وفقاً للجنس وتطور النتائج السلبية

❖ **دراسة العلاقة بين العوامل القاعدية قبل العمل الجراحي (القصة المرضية، قصة واختلاطات الداء السكري، الأدوية، نمط العمل الجراحي، التحاليل المخبرية) في عينة البحث وتطور النتائج السلبية:**

❖ **العلاقة بين القصة المرضية والتدخين وتطور نتائج سلبية:**

جدول رقم (6) يبين العلاقة بين القصة المرضية والتدخين في عينة البحث وتطور نتائج سلبية

القصة المرضية	العدد الكلي	النسبة المئوية	دون نتائج سلبية		مع نتائج سلبية	
			العدد	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية
فرط توتر شرياني	34	11.3	29	85.3	5	14.7
التدخين	186	62	174	93.5	12	6.5
قصة عائلية للسكري	195	65	183	93.8	12	6.2

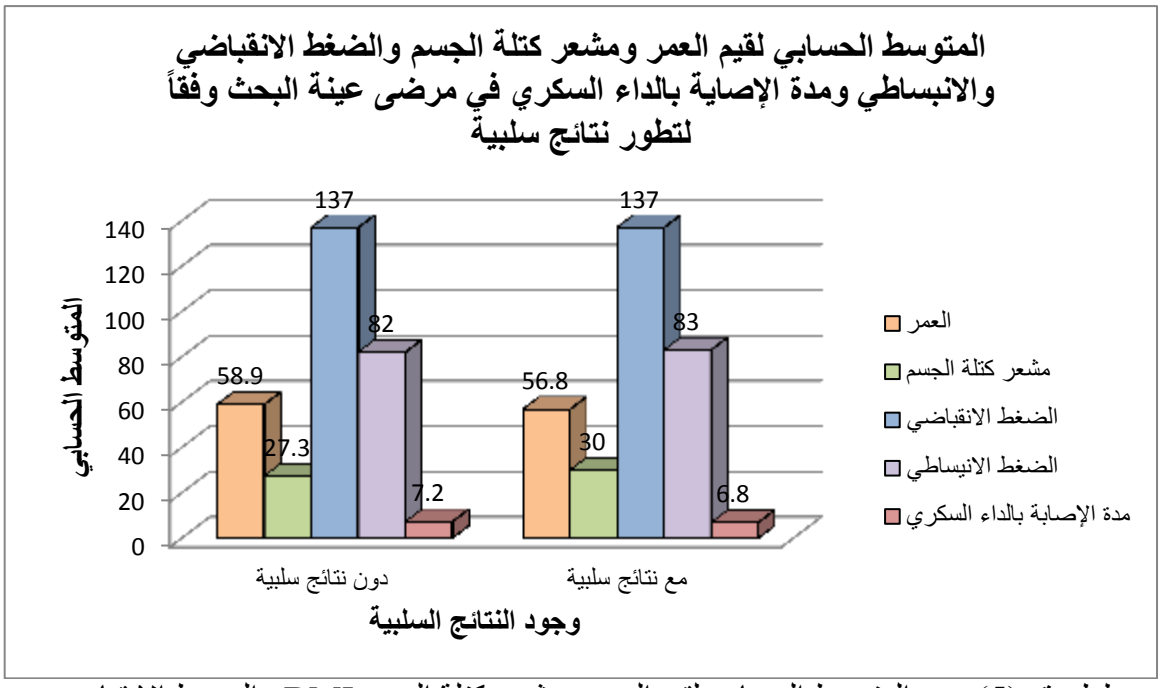


مخطط رقم (4) يبين النسبة المئوية للقصة المرضية والتدخين في عينة البحث وعلاقتها بتطور نتائج سلبية

❖ **المتوسط الحسابي لقيم العمر، مشعر كتلة الجسم BMI، الضغط الانقباضي والانبساطي، ومدة الإصابة بالداء السكري في مرضى عينة البحث وفقاً لتطور نتائج سلبية:**

جدول رقم (7) يبين المتوسط الحسابي لقيم العمر، مشعر كتلة الجسم BMI، الضغط الانقباضي والانبساطي، ومدة الإصابة بالداء السكري في مرضى عينة البحث وفقاً لتطور نتائج سلبية:

	دون نتائج سلبية					مع نتائج سلبية				
	العدد الكلي	الحد الأدنى	الحد الأعلى	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري	العدد الكلي	الحد الأدنى	الحد الأعلى	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري
العمر (سنوات)	277	39	73	58.9	7.9	23	45	64	56.8	5.4
مشعر كتلة الجسم (كغ/م^2)	277	21	54	27.3	3.5	23	23	54	30	7.9
الضغط الانقباضي	277	100	190	137	17	23	110	160	137	13
الضغط الانبساطي	277	50	110	82	13	23	50	110	83	11
مدة الإصابة بالداء السكري (سنوات)	277	0	50	7.2	8	23	0	21	6.8	6.3

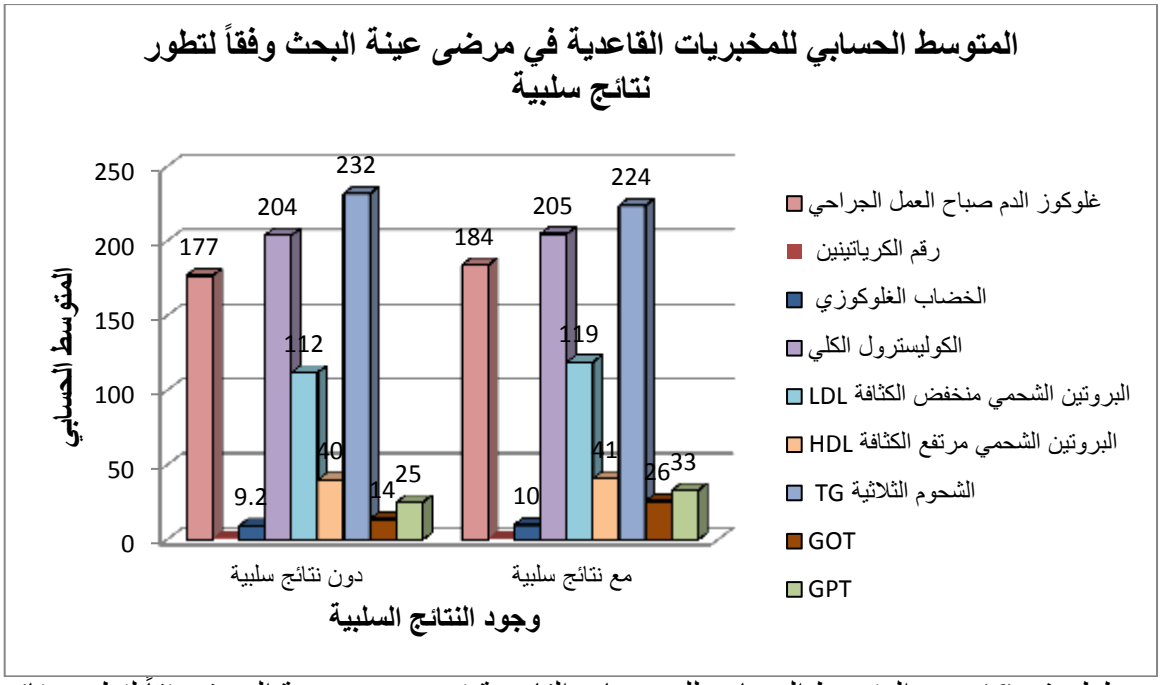


مخطط رقم (5) يبين المتوسط الحسابي لقيم العمر ومشعر كتلة الجسم BMI والضغط الانقباضي والانبساطي ومدة الإصابة بالداء السكري في مرضى عينة البحث وفقاً لتطور نتائج سلبية

❖ **المتوسط الحسابي للمخبريات القاعدية في مرضى عينة البحث وفقاً لتطور نتائج سلبية:**

جدول رقم (8) يبين المتوسط الحسابي للمخبريات القاعدية في مرضى عينة البحث وفقاً لتطور نتائج سلبية:

	دون نتائج سلبية					مع نتائج سلبية				
	العدد الكلي	الحد الأدنى	الحد الأعلى	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري	العدد الكلي	الحد الأدنى	الحد الأعلى	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري
غلوكوز الدم صباح العمل الجراحي (ملغ/دل)	277	74	569	177	81	23	92	290	184	60
رقم الكرياتينين (ملغ/دل)	277	0.6	3.7	1.3	0.4	23	0.8	1.5	1.2	0.2
الخضاب الغلوكوزي (%)	277	6.1	13.3	9.2	1.7	23	6.8	12.7	10	1.9
الكوليسترول الكلي	277	116	280	204	31	23	155	250	205	30
البروتين الشحمي منخفض الكثافة LDL (ملغ/دل)	277	50	154	112	27	23	64	150	119	22
البروتين الشحمي مرتفع الكثافة HDL (ملغ/دل)	277	21	57	40	9	23	22	56	41	11
الشحوم الثلاثية TG (ملغ/دل)	277	54	537	232	87	23	54	537	224	90
GOT (ملغ/دل)	277	2	200	14	21	23	3	200	26	48
GPT (ملغ/دل)	277	3	100	25	12	23	8	100	33	23

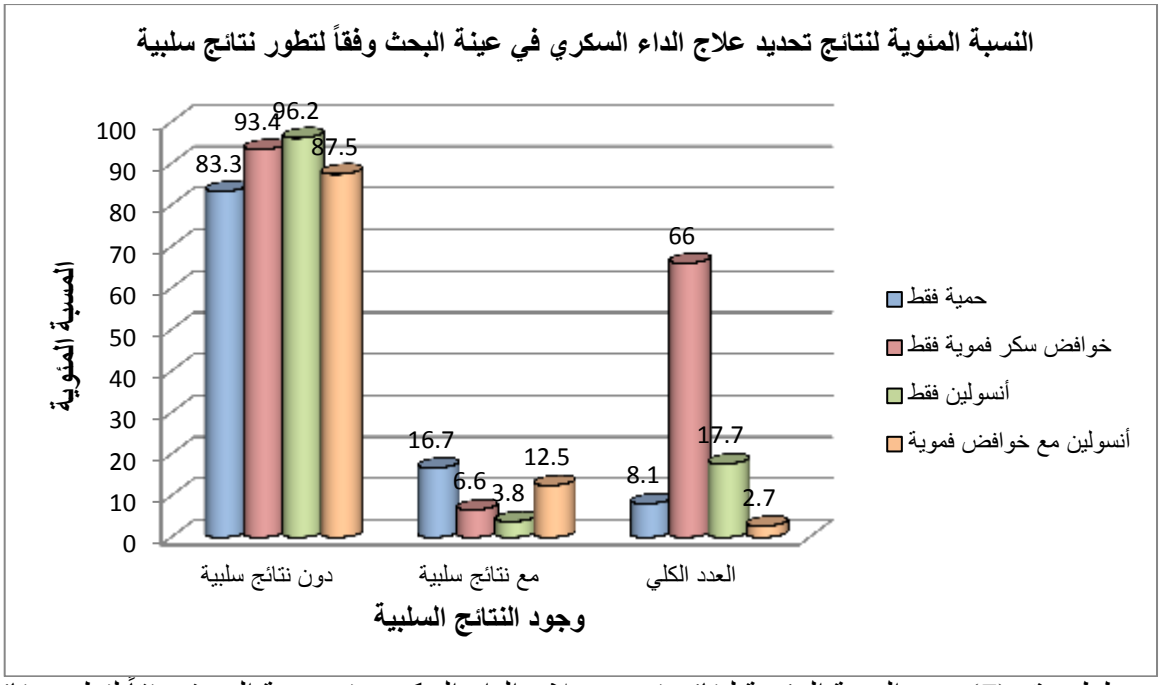


مخطط رقم (6) يبين المتوسط الحسابي للمخبريات القاعدية في مرضى عينة البحث وفقاً لتطور نتائج سلبية

❖ العلاقة بين علاج الداء السكري وتطور نتائج سلبية في عينة البحث:

جدول رقم (9) يبين نتائج تحديد علاج الداء السكري في عينة البحث وفقاً لتطور نتائج سلبية

			دون نتائج سلبية		مع نتائج سلبية	
علاج الداء السكري	العدد الكلي	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية
حمية فقط	24	8.1	20	83.3	4	16.7
خوافض سكر فموية فقط	198	66	185	93.4	13	6.6
أنسولين فقط	53	17.7	51	96.2	2	3.8
أنسولين مع خوافض فموية	8	2.7	7	87.5	1	12.5

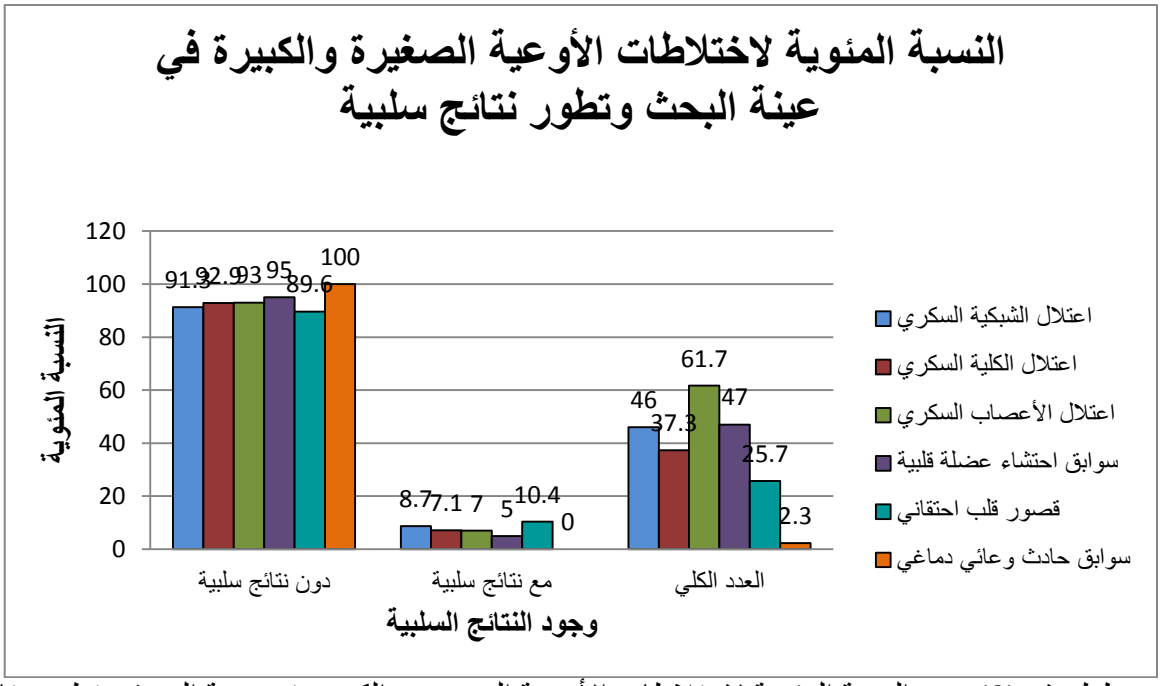


مخطط رقم (7) يبين النسبة المئوية لنتائج تحديد علاج الداء السكري في عينة البحث وفقاً لتطور نتائج سلبية

❖ علاقة اختلاطات الأوعية الصغيرة والكبيرة في عينة البحث وتطور نتائج سلبية:

جدول رقم (10) يبين علاقة اختلاطات الأوعية الصغيرة والكبيرة في عينة البحث وتطور نتائج سلبية

نمط الاعتلال الوعائي		العدد الكلي	النسبة المئوية	دون نتائج سلبية		مع نتائج سلبية	
				العدد	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية
اعتلال الأوعية الصغيرة	اعتلال الشبكية السكري	138	46	126	91.3	12	8.7
	اعتلال الكلية السكري	112	37.3	104	92.9	8	7.1
	اعتلال الأعصاب السكري	185	61.7	172	93	13	7
اعتلال الأوعية الكبيرة	سوابق احتشاء عضلة قلبية	141	47	134	95	7	5
	قصور قلب احتقاني	77	25.7	69	89.6	8	10.4
	سوابق حادث وعائي دماغي	7	2.3	7	100	0	0

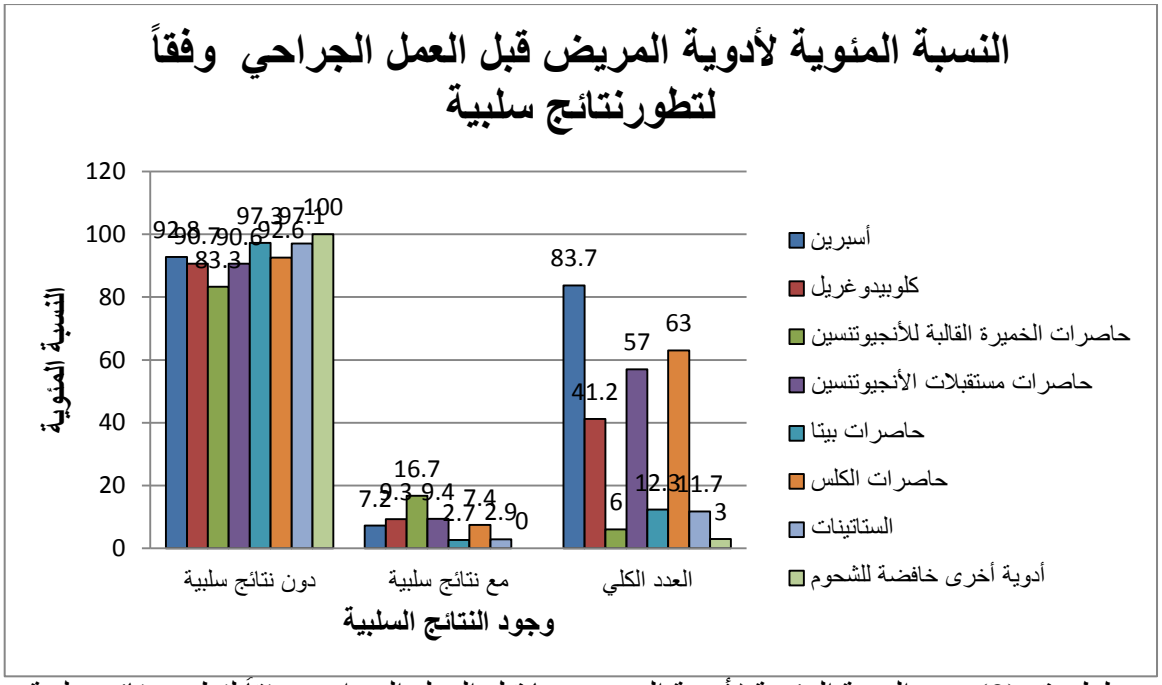


مخطط رقم (8) يبين النسبة المئوية لاختلاطات الأوعية الصغيرة والكبيرة في عينة البحث وتطور نتائج سلبية

❖ **علاقة أدوية المريض ما قبل العمل الجراحي بتطور نتائج سلبية:**

جدول رقم (11) يبين النسبة المئوية لأدوية المريض قبل العمل الجراحي وفقاً لتطورنتائج سلبية:

	العدد الكلي	النسبة المئوية	دون نتائج سلبية		مع نتائج سلبية	
			العدد	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية
أسبرين	251	83.7	233	92.8	18	7.2
كلوبيدوغريل	108	41.2	98	90.7	10	9.3
وارفارين	18	6	15	83.3	3	16.7
حاصرات الخميرة القالبة للأنجيوتنسين	171	57	155	90.6	16	9.4
حاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين	37	12.3	36	97.3	1	2.7
حاصرات بيتا	189	63	175	92.6	14	7.4
حاصرات الكلس	35	11.7	34	97.1	1	2.9
الستاتينات	210	70	194	92.4	16	7.6
أدوية أخرى خافضة للشحوم	9	3	9	100	0	0

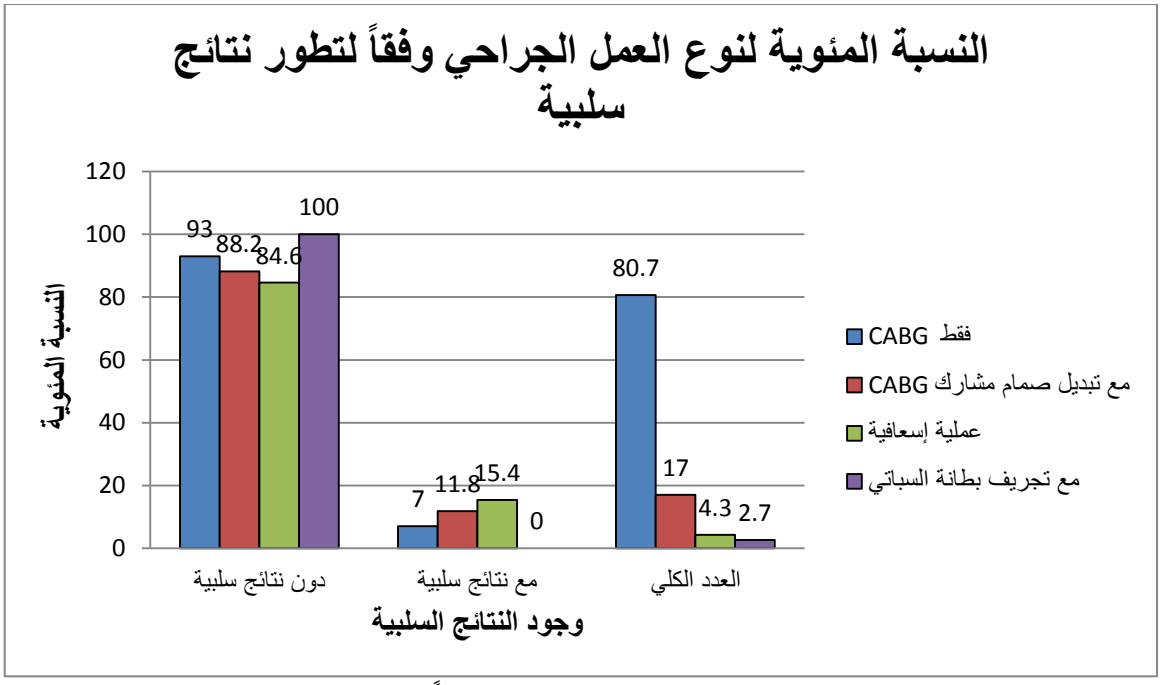


مخطط رقم (9) يبين النسبة المئوية لأدوية المريض ما قبل العمل الجراحي وفقاً لتطور نتائج سلبية

- **دراسة العلاقة فيما بين مختلف العوامل الجراحية بالخاصة (نوع العمل الجراحي، نوع المجازة المستعملة، مدة العمل الجراحي) وتطور نتائج سلبية:**
- **النسبة المئوية لنوع العمل الجراحي وفقاً لتطور نتائج سلبية:**

جدول رقم (12) يبين النسبة المئوية لنوع العمل الجراحي وفقاً لتطور نتائج سلبية

	العدد الكلي	النسبة المئوية	دون نتائج سلبية		مع نتائج سلبية	
			العدد	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية
CABG فقط	242	80.7	225	93	17	7
CABG مع تبديل صمام مشارك	51	17	45	88.2	6	11.8
عملية إسعافية	13	4.3	11	84.6	2	15.4
مع تجريف بطانة السباتي	8	2.7	8	100	0	0



مخطط رقم (10) يبين النسبة المئوية لنوع العمل الجراحي وفقاً لتطور نتائج سلبية

❖ **نتائج تحديد العلاقة بين نوع المجازات المستعملة واستخدام بالون الأبهر المضاد للنبضان وفقاً لتطور نتائج سلبية:**

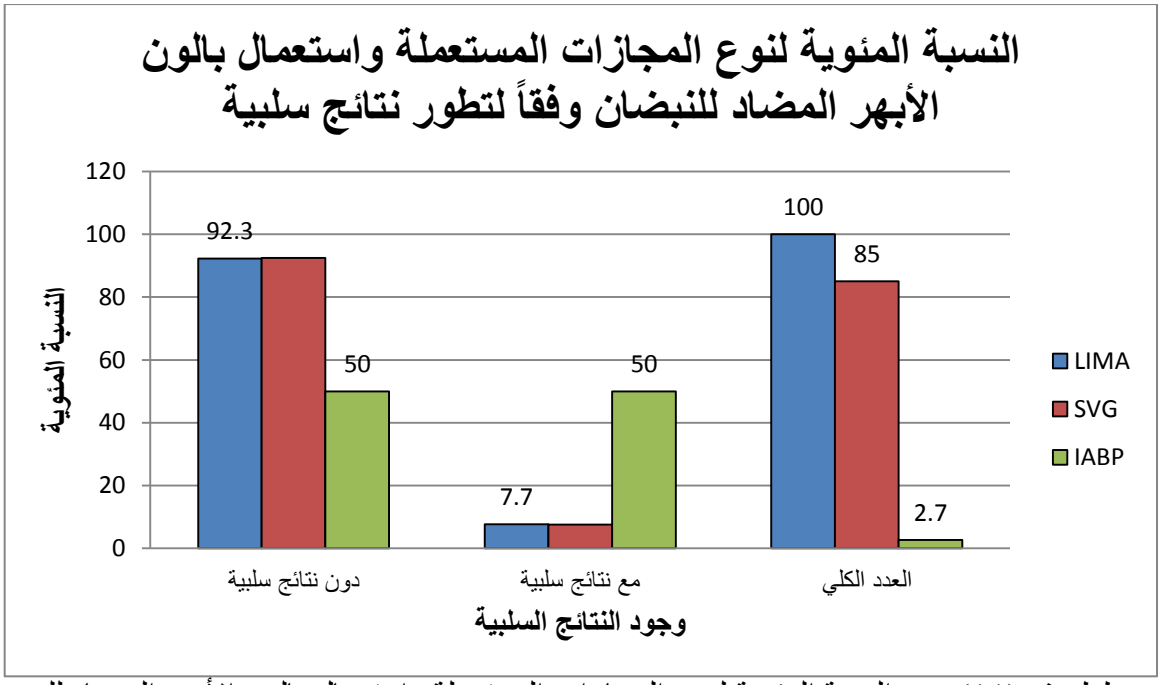
جدول رقم (13) يبين النسبة المئوية لنوع المجازات المستعملة واستخدام بالون الأبهر المضاد للنبضان وفقاً لتطور نتائج سلبية

	العدد الكلي	النسبة المئوية	دون نتائج سلبية		مع نتائج سلبية	
			العدد	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية
LIMA	300	100	277	92.3	23	7.7
SVG	255	85	236	92.5	19	7.5
IABP	8	2.7	4	50	4	50

LIMA: Left Internal Mammary artery الشريان الثدي الباطن الأيسر

SVG: Saphenous Venous Graft: مجازة من الوريد الصافن

IABP: Intra Aortic Balloon Pump: البالون المضاد للنبضان ضمن الشريان الأبهر

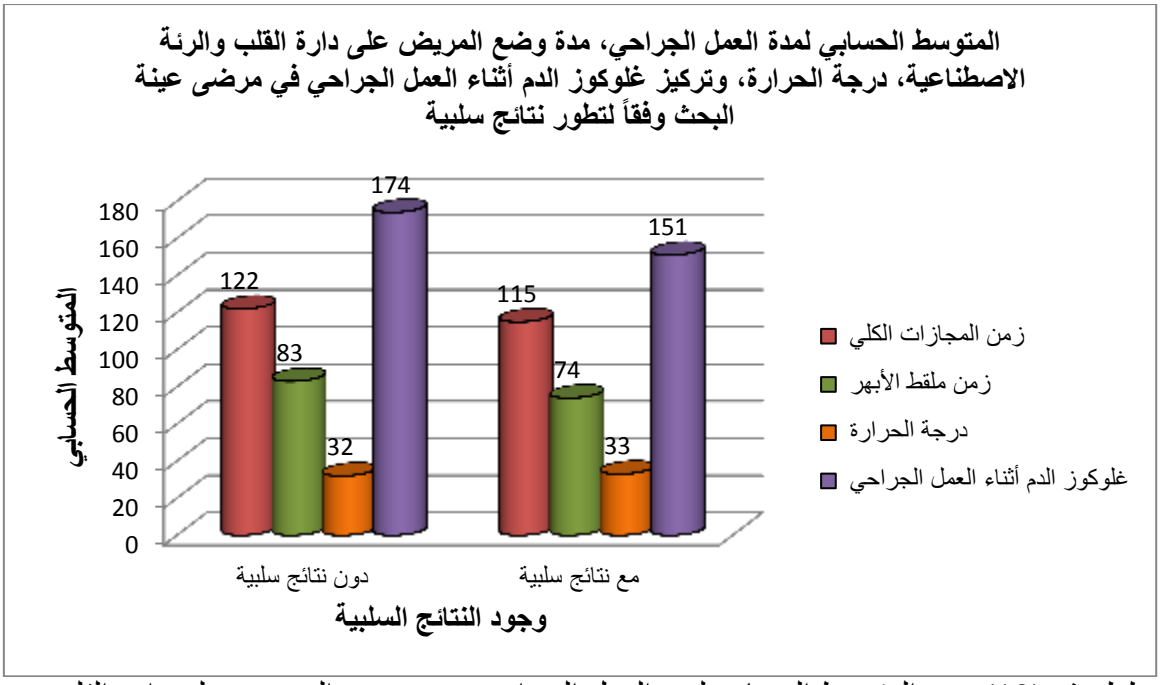


مخطط رقم (11) يبين النسبة المئوية لنوع المجازات المستعملة واستعمال بالون الأبهر المضاد للنبضان وفقاً لتطور نتائج سلبية

❖ **المتوسط الحسابي لمدة العمل الجراحي، مدة وضع المريض على دارة القلب والرئة الاصطناعية، درجة الحرارة، وتركيز غلوكوز الدم أثناء العمل الجراحي في مرضى عينة البحث وفقاً لتطور نتائج سلبية:**

جدول رقم (14) يبين المتوسط الحسابي لمدة العمل الجراحي، مدة وضع المريض على دارة القلب والرئة الاصطناعية، درجة الحرارة، وتركيز غلوكوز الدم أثناء العمل الجراحي في مرضى عينة البحث وفقاً لتطور نتائج سلبية

	دون نتائج سلبية					مع نتائج سلبية				
	العدد الكلي	الحد الأدنى	الحد الأعلى	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري	العدد الكلي	الحد الأدنى	الحد الأعلى	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري
زمن المجازات الكلي (دقيقة)	277	60	170	122	28	23	60	166	115	37
زمن ملقط الأبهر (دقيقة)	277	31	133	83	22	23	38	123	74	24
درجة الحرارة (سيلسيوس)	277	30	37	32	1.6	23	31	37	33	1.8
غلوكوز الدم أثناء العمل الجراحي (ملغ/دل)	86	116	270	174	37	6	122	173	151	20



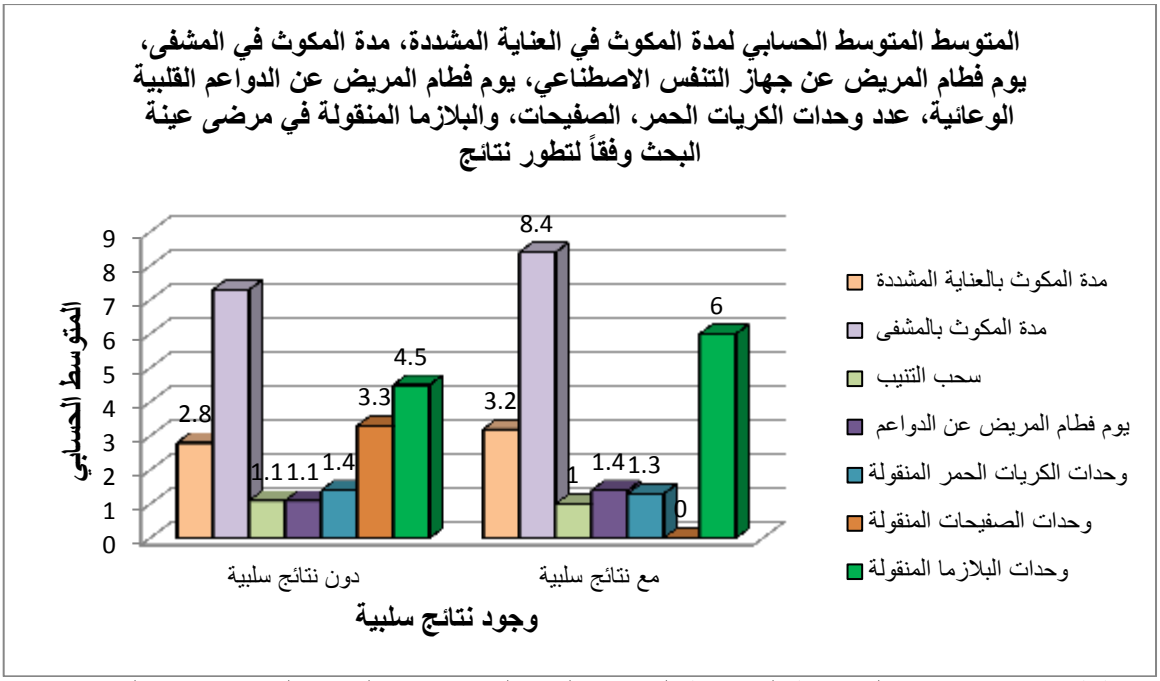
مخطط رقم (12) يبين المتوسط الحسابي لمدة العمل الجراحي، مدة وضع المريض على دارة القلب والرئة الاصطناعية، درجة الحرارة، وتركيز غلوكوز الدم أثناء العمل الجراحي في مرضى عينة البحث وفقاً لتطور نتائج سلبية

- **دراسة العلاقة فيما بين مختلف العوامل بعد العمل الجراحي (المكوث بالعناية المشددة، المكوث بالمشفى، فطام المريض عن جهاز التنفس الاصطناعي، فطام المريض عن الدواعم القلبية الوعائية، ونقل مشتقات الدم) وفقاً لتطور نتائج سلبية:**

- **المتوسط الحسابي لمدة المكوث في العناية المشددة، مدة المكوث في المشفى، يوم فطام المريض عن جهاز التنفس الاصطناعي، يوم فطام المريض عن الدواعم القلبية الوعائية، عدد وحدات الكريات الحمر، الصفيحات، والبلازما المنقولة في مرضى عينة البحث وفقاً لتطور نتائج سلبية:**

جدول رقم (15) يبين المتوسط المتوسط الحسابي لمدة المكوث في العناية المشددة، مدة المكوث في المشفى، يوم فطام المريض عن جهاز التنفس الاصطناعي، يوم فطام المريض عن الدواعم القلبية الوعائية، عدد وحدات الكريات الحمر، الصفيحات، والبلازما المنقولة في مرضى عينة البحث وفقاً لتطور نتائج سلبية

	دون نتائج سلبية					مع نتائج سلبية				
	العدد الكلي	الحد الأدنى	الحد الأعلى	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري	العدد الكلي	الحد الأدنى	الحد الأعلى	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري
مدة المكوث بالعناية المشددة (يوم)	152	1	5	2.8	0.78	16	1	13	3.2	2.7
مدة المكوث بالمشفى (يوم)	277	3	24	7.3	3.2	23	4	24	8.4	4.7
سحب التنيب (يوم)	118	1	2	1.1	0.3	10	1	1	1	0
يوم فطام المريض عن الدواعم (يوم)	115	1	4	1.1	0.5	10	1	4	1.4	0.9
وحدات الكريات الحمر المنقولة (وحدة)	57	1	4	1.4	0.8	8	1	3	1.3	0.7
وحدات الصفيحات المنقولة (وحدة)	6	2	6	3.3	1.5	0	-	-	-	-
وحدات البلازما المنقولة (وحدة)	2	4	5	4.5	0.7	1	6	6	6	-



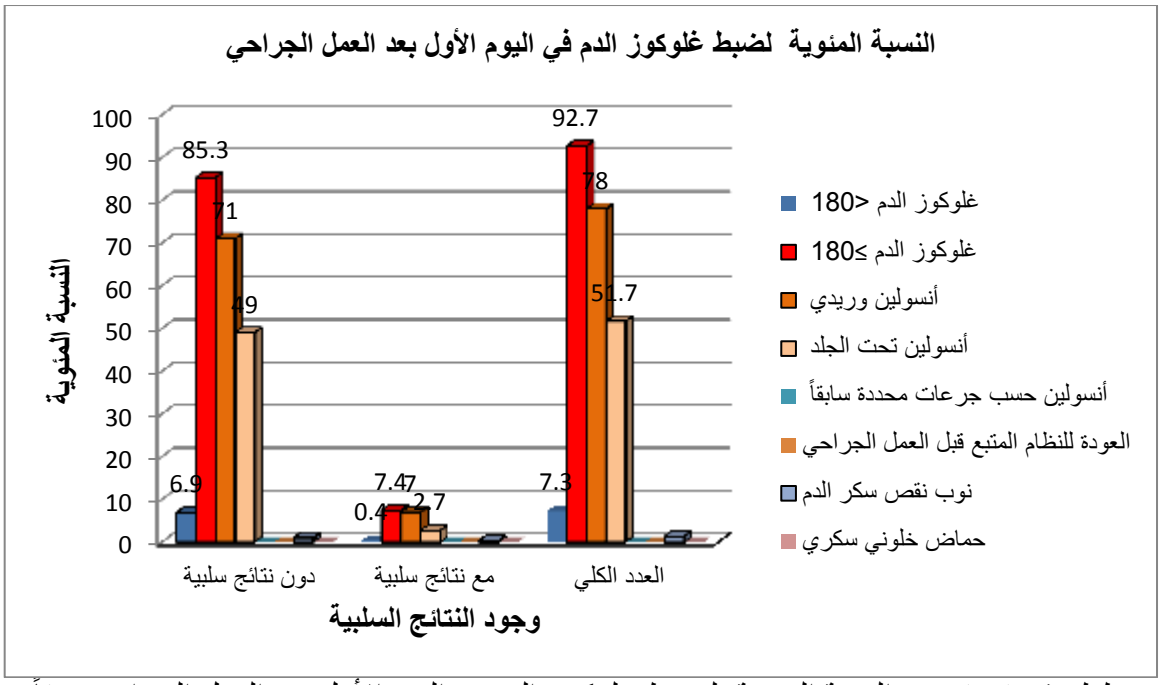
مخطط رقم (13) يبين المتوسط المتوسط الحسابي لمدة المكوث في العناية المشددة، مدة المكوث في المشفى، يوم فطام المريض عن جهاز التنفس الاصطناعي، يوم فطام المريض عن الدواعم القلبية الوعائية، عدد وحدات الكريات الحمر، الصفيحات، والبلازما المنقولة في مرضى عينة البحث وفقاً لتطور نتائج سلبية

- **دراسة العلاقة بين مستويات غلوكوز الدم في الأيام الخمسة من المتابعة وتدبير غلوكوز الدم وفقاً لتطور نتائج سلبية:**
- **نتائج تحديد ضبط غلوكوز الدم في اليوم الأول بعد العمل الجراحي وفقاً لتطور نتائج سلبية في عينة البحث:**

جدول رقم (16) يبين النسبة المئوية لضبط غلوكوز الدم في اليوم الأول بعد العمل الجراحي وفقاً لتطور نتائج سلبية

1	العدد الكلي	النسبة المئوية	دون نتائج سلبية		مع نتائج سلبية	
			العدد	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية
غلوكوز الدم 180> (ملغ/دل)	22	7.3	21	95.5	1	4.5
غلوكوز الدم 180≤ (ملغ/دل)	278	92.7	256	92.1	22	7.9
أنسولين وريدي (وحدة)	234	78	213	91	21	9
أنسولين تحت الجلد (وحدة)	155	51.7	147	94.8	8	5.2
أنسولين حسب	0	0	0	0	0	0

جرعات محددة سابقاً (وحدة)						
العودة للنظام المتبع قبل العمل الجراحي	0	0	0	0	0	0
نوب نقص سكر الدم	4	1.3	3	75	1	25
حماض خلوني سكري	0	0	0	0	0	0

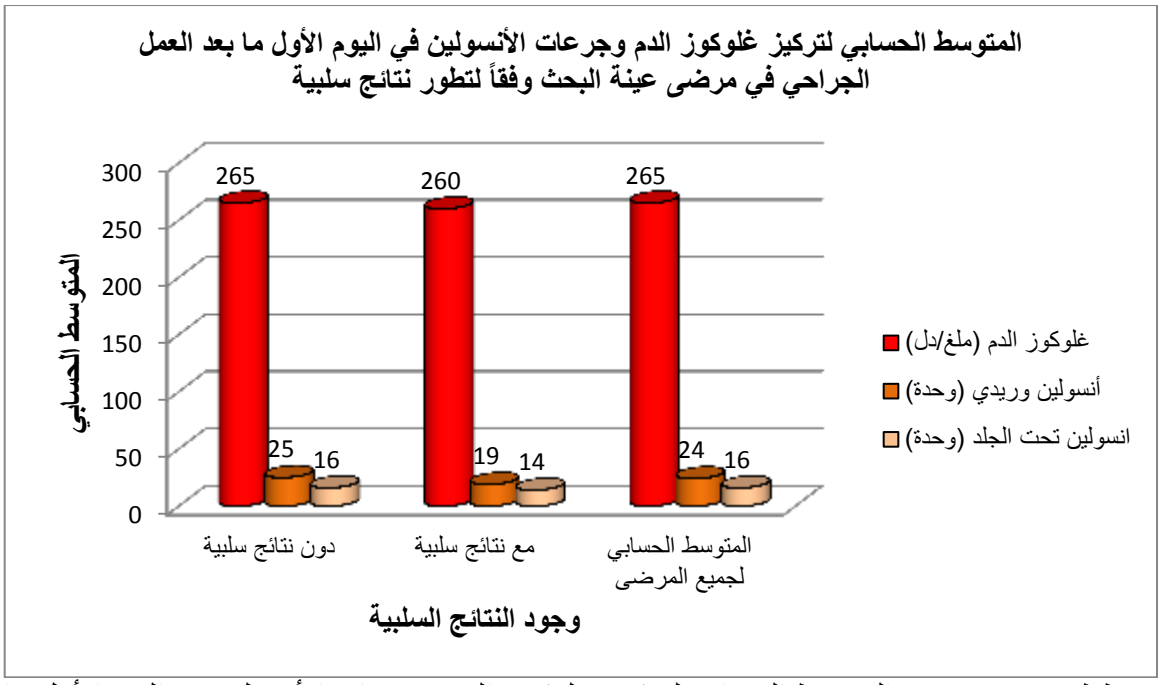


مخطط رقم (14) يبين النسبة المئوية لضبط غلوكوز الدم في اليوم الأول بعد العمل الجراحي وفقاً لتطور نتائج سلبية

❖ **المتوسط الحسابي لتركيز غلوكوز الدم وجرعات الأنسولين في اليوم الأول بعد العمل الجراحي في مرضى عينة البحث وفقاً لتطور نتائج سلبية:**

جدول رقم (17) يبين المتوسط الحسابي لتركيز غلوكوز الدم وجرعات الأنسولين في اليوم الأول بعد العمل الجراحي في مرضى عينة البحث وفقاً لتطور نتائج سلبية

1	دون نتائج سلبية					مع نتائج سلبية				
	العدد الكلي	الحد الأدنى	الحد الأعلى	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري	العدد الكلي	الحد الأدنى	الحد الأعلى	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري
غلوكوز الدم (ملغ/دل)	277	130	420	265	68	23	140	418	260	63
أنسولين وريدي (وحدة)	213	3	80	25	16	21	5	60	19	14
انسولين تحت الجلد (وحدة)	147	4	55	16	10	8	4	20	14	7

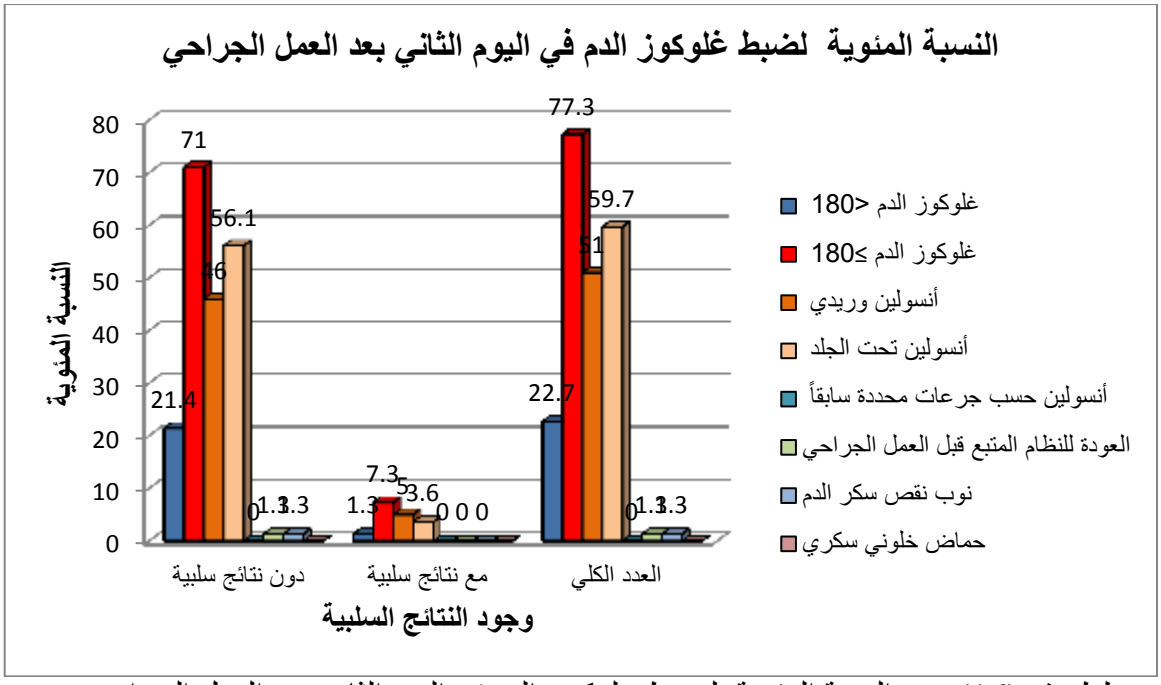


مخطط رقم (15) يبين المتوسط الحسابي لتركيز غلوكوز الدم وجرعات الأنسولين في اليوم الأول ما بعد العمل الجراحي في مرضى عينة البحث وفقاً لتطور نتائج سلبية

❖ **نتائج تحديد ضبط غلوكوز الدم في اليوم الثاني بعد العمل الجراحي وفقاً لتطور نتائج سلبية في عينة البحث:**

جدول رقم (18) يبين النسبة المئوية لضبط غلوكوز الدم في اليوم الثاني بعد العمل الجراحي وفقاً لتطور نتائج سلبية

2	العدد الكلي	النسبة المئوية	دون نتائج سلبية		مع نتائج سلبية	
			العدد	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية
غلوكوز الدم <180 (ملغ/دل)	68	22.7	64	94.1	4	5.9
غلوكوز الدم ≥180 (ملغ/دل)	232	77.3	213	91.8	19	8.2
أنسولين وريدي (وحدة)	153	51	138	90.2	15	9.8
أنسولين تحت الجلد (وحدة)	179	59.7	168	93.9	11	6.1
أنسولين حسب جرعات محددة سابقاً (وحدة)	0	0	0	0	0	0
العودة للنظام المتبع قبل العمل الجراحي	4	1.3	4	100	0	0
نوب نقص سكر الدم	4	1.3	4	100	0	0
حماض خلوني سكري	0	0	0	0	0	0

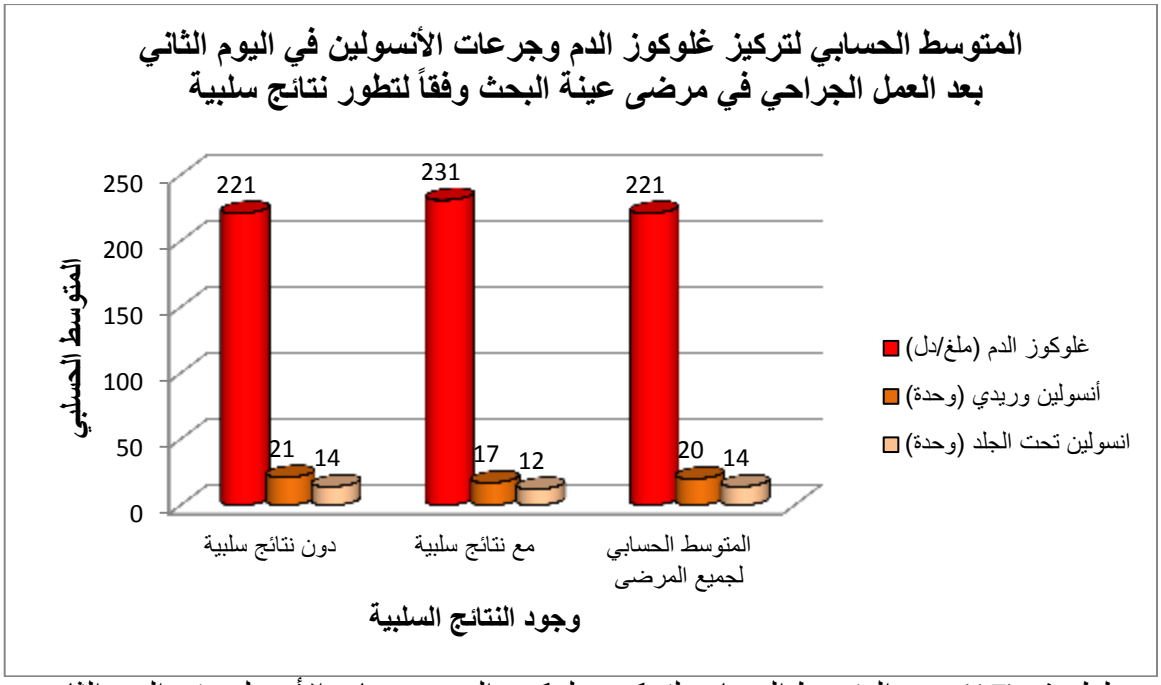


مخطط رقم (16) يبين النسبة المئوية لضبط غلوكوز الدم في اليوم الثاني بعد العمل الجراحي

❖ **المتوسط الحسابي لتركيز غلوكوز الدم وجرعات الأنسولين في اليوم الثاني بعد العمل الجراحي في مرضى عينة البحث وفقاً لتطور نتائج سلبية:**

جدول رقم (19) يبين المتوسط الحسابي لتركيز غلوكوز الدم وجرعات الأنسولين في اليوم الثاني بعد العمل الجراحي في مرضى عينة البحث وفقاً لتطور نتائج سلبية

2	دون نتائج سلبية					مع نتائج سلبية				
	العدد الكلي	الحد الأدنى	الحد الأعلى	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري	العدد الكلي	الحد الأدنى	الحد الأعلى	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري
غلوكوز الدم (ملغ/دل)	277	99	411	221	60	23	120	316	231	57
أنسولين وريدي (وحدة)	139	4	60	21	14	15	5	50	17	11
انسولين تحت الجلد (وحدة)	168	2	45	14	8	11	3	20	12	6



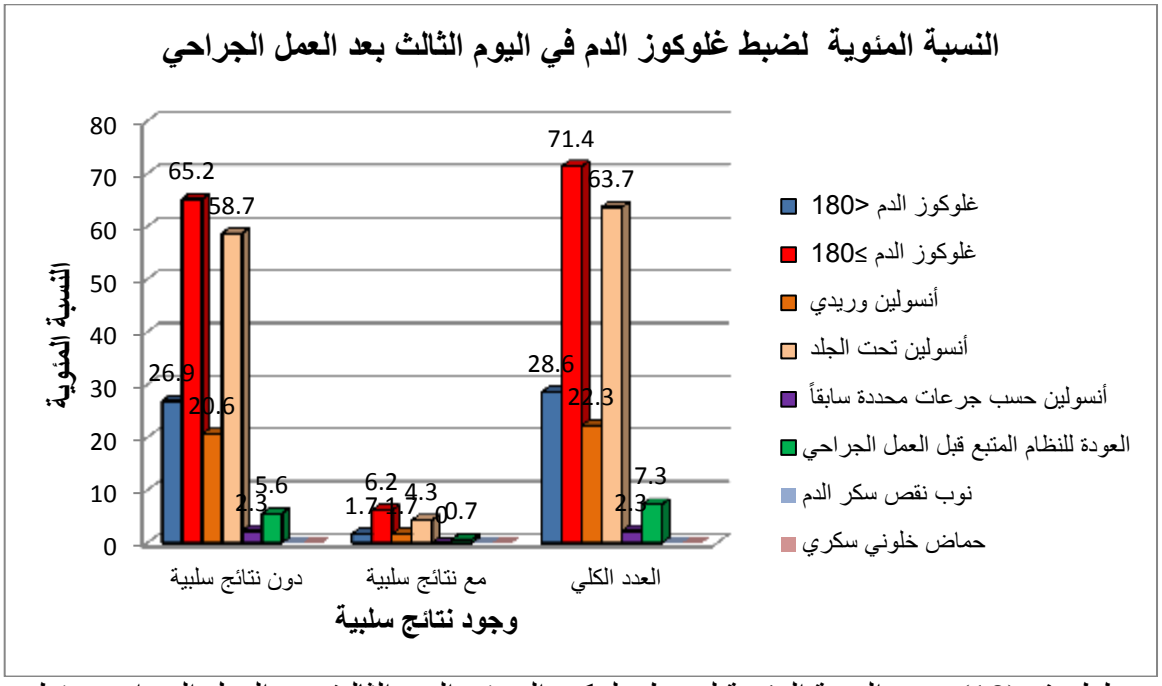
مخطط رقم (17) يبين المتوسط الحسابي لتركيز غلوكوز الدم وجرعات الأنسولين في اليوم الثاني بعد العمل الجراحي في مرضى عينة البحث وفقاً لتطور نتائج سلبية

❖ نتائج تحديد ضبط غلوكوز الدم في اليوم الثالث بعد العمل الجراحي وفقاً لتطور نتائج سلبية في عينة البحث:

جدول رقم (20) يبين النسبة المئوية لضبط غلوكوز الدم في اليوم الثالث بعد العمل الجراحي وفقاً لتطور نتائج سلبية

3	العدد الكلي	النسبة المئوية	دون نتائج سلبية		مع نتائج سلبية	
			العدد	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية
غلوكوز الدم 180> (ملغ/دل)	83	28.6	78	94	5	6
غلوكوز الدم 180≤ (ملغ/دل)	207	71.4	189	91.3	18	8.7
أنسولين وريدي (وحدة)	67	22.3	62	92.5	5	7.5
أنسولين تحت الجلد (وحدة)	191	63.7	176	92.1	15	7.9
أنسولين حسب جرعات محددة سابقاً (وحدة)	7	2.3	7	100	0	0

العودة للنظام المتبع قبل العمل الجراحي	22	7.3	20	90.9	2	9.1
نوب نقص سكر الدم	0	0	0	0	0	0
حماض خلوني سكري	0	0	0	0	0	0

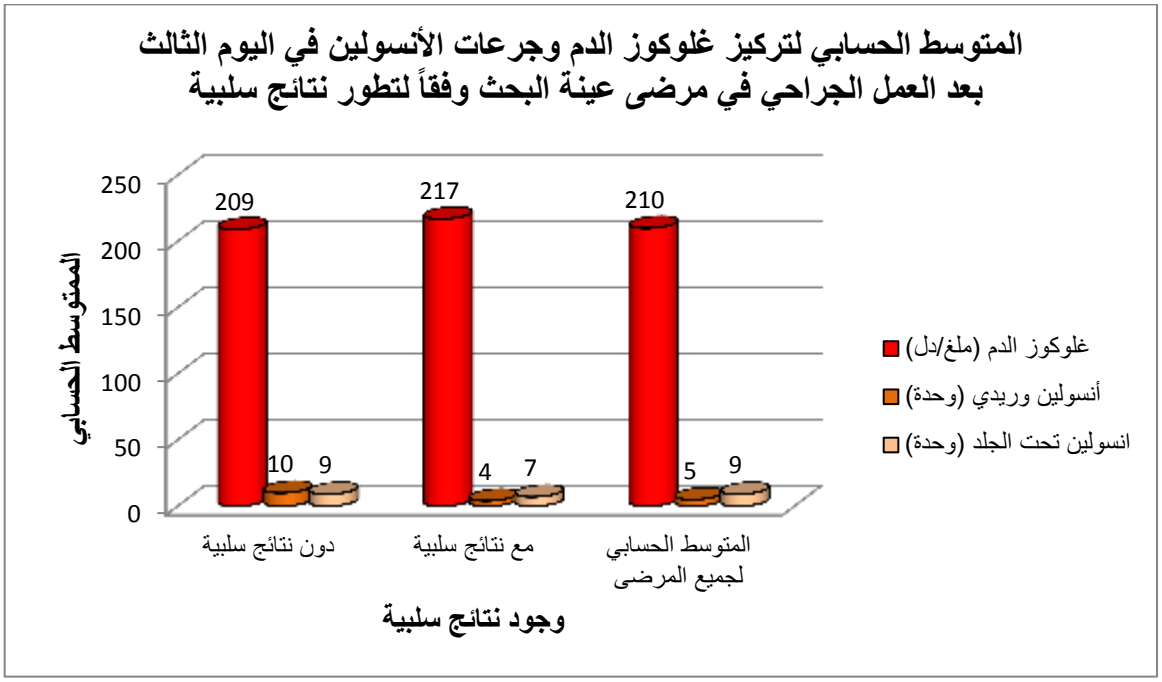


مخطط رقم (18) يبين النسبة المئوية لضبط غلوكوزالدم في اليوم الثالث بعد العمل الجراحي وتطور نتائج سلبية

❖ **المتوسط الحسابي لتركيز غلوكوز الدم وجرعات الأنسولين في اليوم الثالث بعد العمل الجراحي في مرضى عينة البحث وفقاً لتطور نتائج سلبية:**

جدول رقم (21) يبين المتوسط الحسابي لتركيز غلوكوز الدم وجرعات الأنسولين في اليوم الثالث بعد العمل الجراحي في مرضى عينة البحث وفقاً لتطور نتائج سلبية

	دون نتائج سلبية					مع نتائج سلبية				
	العدد الكلي	الحد الأدنى	الحد الأعلى	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري	العدد الكلي	الحد الأدنى	الحد الأعلى	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري
غلوكوز الدم (ملغ/دل)	271	112	380	209	52	23	130	290	217	44
أنسولين وريدي (وحدة)	277	4	55	10	11	23	3	36	4	9
انسولين تحت الجلد (وحدة)	277	3	40	9	10	23	2	40	7	10

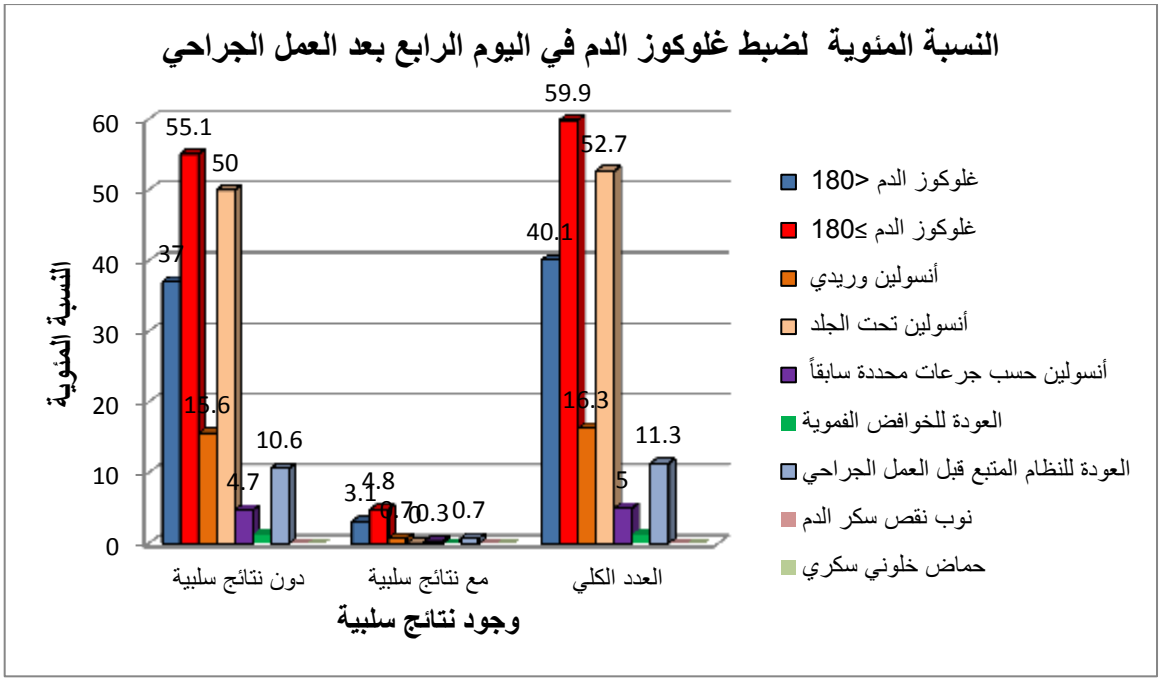


مخطط رقم (19) يبين المتوسط الحسابي لتركيز غلوكوز الدم وجرعات الأنسولين في اليوم الثالث بعد العمل الجراحي في مرضى عينة البحث وفقاً لتطور نتائج سلبية

❖ **نتائج تحديد ضبط غلوكوز الدم في اليوم الرابع بعد العمل الجراحي وفقاً لتطور نتائج سلبية في عينة البحث:**

جدول رقم (22) يبين النسبة المئوية لنتائج تحديد ضبط غلوكوز الدم في اليوم الرابع بعد العمل الجراحي وفقاً لتطور نتائج سلبية في عينة البحث

4	العدد الكلي	النسبة المئوية	دون نتائج سلبية		مع نتائج سلبية	
			العدد	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية
غلوكوز الدم <180 (ملغ/دل)	118	40.1	109	92.4	9	7.6
غلوكوز الدم ≥180 (ملغ/دل)	176	59.9	162	92	14	8
أنسولين وريدي (وحدة)	49	16.3	47	95.9	2	4.1
أنسولين تحت الجلد (وحدة)	158	52.7	150	94.9	8	5.1
أنسولين حسب جرعات محددة سابقاً (وحدة)	15	5	14	93.3	1	6.7
العودة لخوافض السكر الفموية	4	1.3	4	100	0	0
العودة للنظام المتبع قبل العمل الجراحي	34	11.3	32	94.1	2	5.9
نوب نقص سكر الدم	0	0	0	0	0	0
حماض خلوني سكري	0	0	0	0	0	0

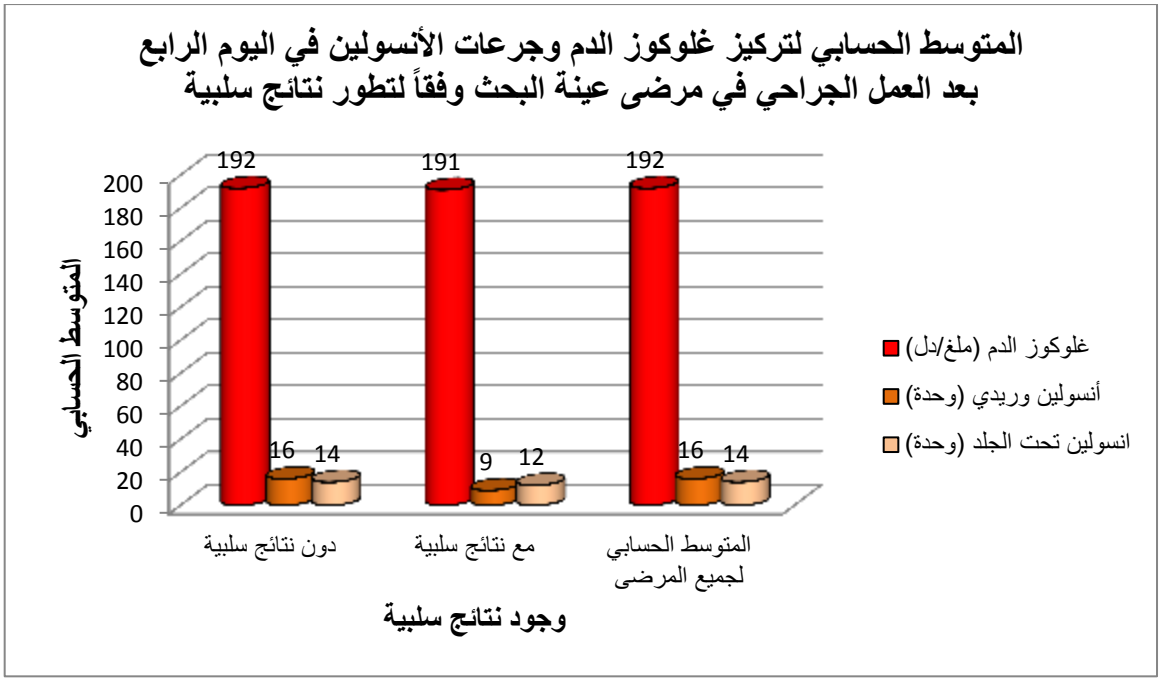


مخطط رقم (20) يبين النسبة المئوية لضبط غلوكوز الدم في اليوم الرابع بعد العمل الجراحي

❖ **المتوسط الحسابي لتركيز غلوكوز الدم وجرعات الأنسولين في اليوم الرابع بعد العمل الجراحي في مرضى عينة البحث وفقاً لتطور نتائج سلبية:**

جدول رقم (23) يبين المتوسط الحسابي لتركيز غلوكوز الدم وجرعات الأنسولين في اليوم الرابع بعد العمل الجراحي في مرضى عينة البحث وفقاً لتطور نتائج سلبية

4	دون نتائج سلبية					مع نتائج سلبية				
	العدد الكلي	الحد الأدنى	الحد الأعلى	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري	العدد الكلي	الحد الأدنى	الحد الأعلى	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري
غلوكوز الدم (ملغ/دل)	271	97	310	192	46	23	100	310	191	50
أنسولين وريدي (وحدة)	49	5	40	16	10	2	5	12	9	5
انسولين تحت الجلد (وحدة)	152	3	64	14	13	8	4	40	12	13



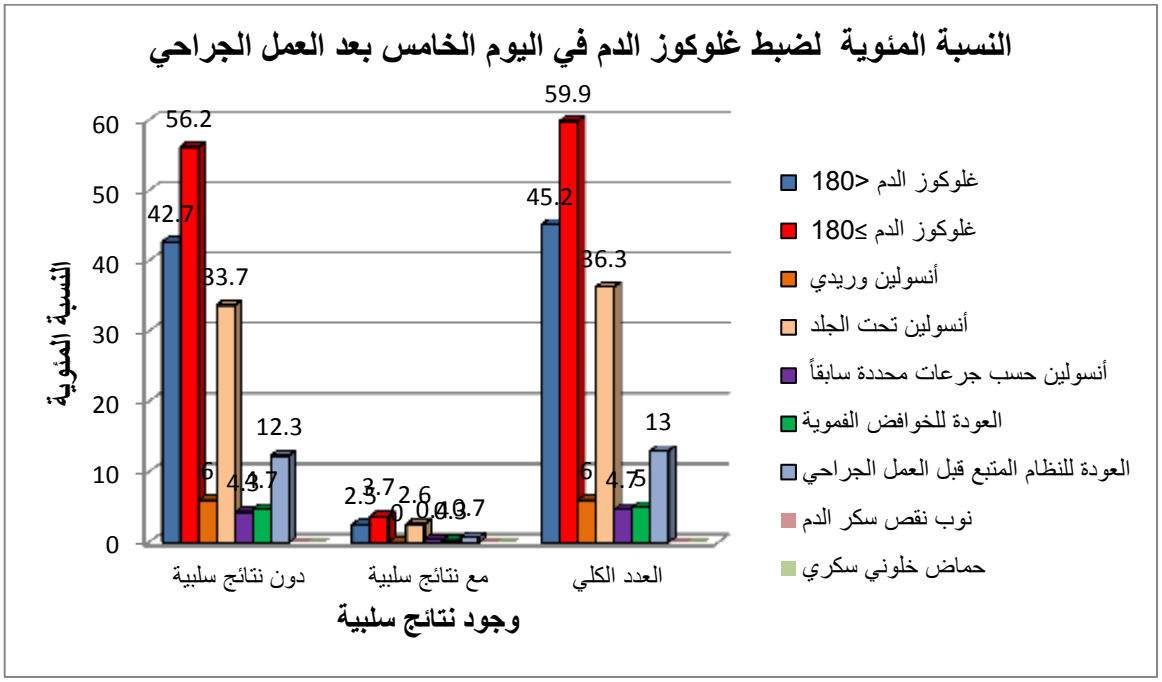
مخطط رقم (21) يبين المتوسط الحسابي لتركيز غلوكوز الدم وجرعات الأنسولين في اليوم الرابع بعد العمل الجراحي في مرضى عينة البحث وفقاً لتطور نتائج سلبية

❖ نتائج تحديد ضبط غلوكوز الدم في اليوم الخامس بعد العمل الجراحي وفقاً لتطور نتائج سلبية في عينة البحث:

جدول رقم (24) يبين النسبة المئوية لنتائج تحديد ضبط غلوكوز الدم في اليوم الخامس بعد العمل الجراحي وفقاً لتطور نتائج سلبية في عينة البحث

5	العدد الكلي	النسبة المئوية	دون نتائج سلبية		مع نتائج سلبية	
			العدد	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية
غلوكوز الدم 180> ملغ/دل	109	45.2	103	94.5	6	5.5
غلوكوز الدم 180≤ ملغ/دل	132	54.8	124	93.9	8	6.1
أنسولين وريدي	18	6	18	100	0	0
أنسولين تحت الجلد	109	36.3	101	92.7	8	7.3
أنسولين حسب جرعات محددة سابقاً	14	4.7	13	92.9	1	7.1
العودة لخوافض	15	5	14	93.3	1	6.7

السكر الفموية						
العودة للنظام المتبع قبل العمل الجراحي	39	13	37	94.9	2	5.1
نوب نقص سكر الدم	0	0	0	0	0	0
حماض خلوني سكري	0	0	0	0	0	0



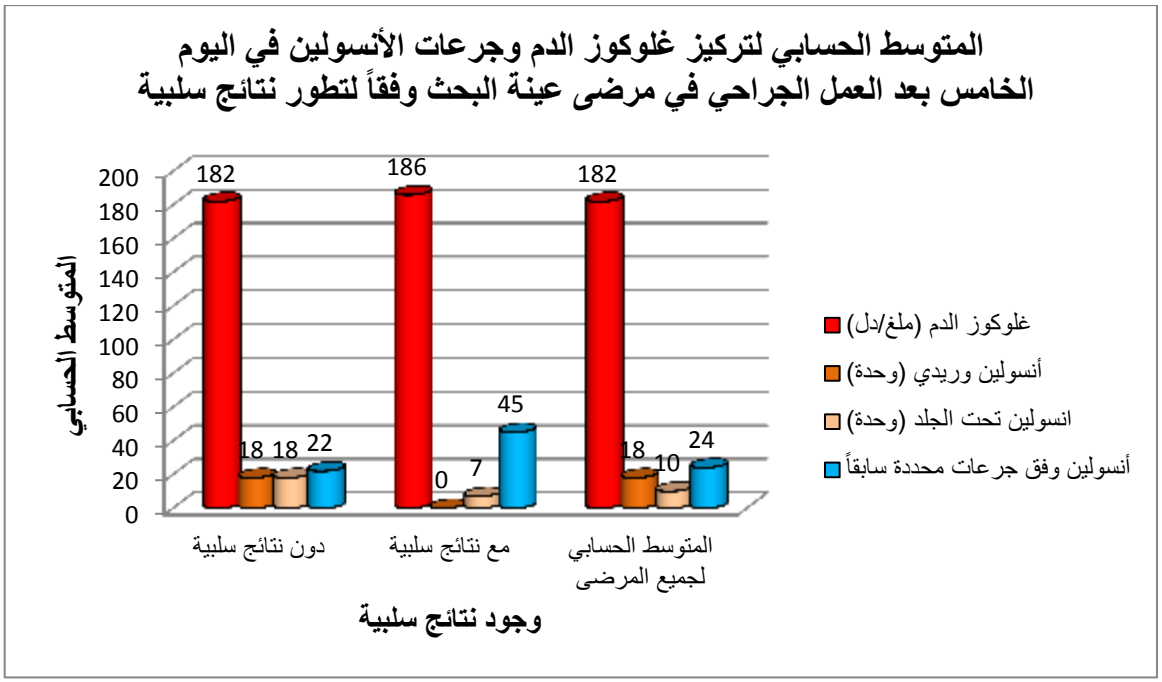
مخطط رقم (22) يبين النسبة المئوية لضبط غلوكوز الدم في اليوم الخامس بعد العمل الجراحي

❖ **المتوسط الحسابي لتركيز غلوكوز الدم وجرعات الأنسولين في اليوم الخامس بعد العمل الجراحي في مرضى عينة البحث وفقاً لتطور نتائج سلبية:**

جدول رقم (25) يبين المتوسط الحسابي لتركيز غلوكوز الدم وجرعات الأنسولين في اليوم الخامس بعد العمل الجراحي في مرضى عينة البحث وفقاً لتطور نتائج سلبية

	دون نتائج سلبية					مع نتائج سلبية				
	العدد الكلي	الحد الأدنى	الحد الأعلى	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري	العدد الكلي	الحد الأدنى	الحد الأعلى	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري
غلوكوز الدم	231	101	300	182	43	14	125	256	186	42
أنسولين وريدي	18	10	45	18	13	0	-	-	-	-
انسولين	100	3	45	18	13	8	3	12	7	3

تحت الجلد										
أنسولين حسب جرعات محددة سابقاً	14	10	40	22	8	1	45	45	45	-



مخطط رقم (23) يبين المتوسط الحسابي لتركيز غلوكوز الدم وجرعات الأنسولين في اليوم الخامس بعد العمل الجراحي في مرضى عينة البحث وفقاً لتطور نتائج سلبية

- **دراسة تأثير مختلف العوامل السابقة (العوامل القاعدية، مستويات غلوكوز الدم في الأيام 2-5 من العمل الجراحي) على تطور نتائج سلبية:**

تم إجراء اختبار Binary Logistic Regression لدراسة تأثير مختلف العوامل القاعدية قبل العمل الجراحي، العوامل أثناء العمل الجراحي، والعوامل بعد العمل الجراحي في عينة البحث وفقاً لتطور نتائج سلبية كما يلي:

- **نتائج اختبار Binary Logistic Regression :**

جدول رقم (26) يبين نتائج اختبار Binary Logistic Regression لدراسة تأثير مختلف العوامل السابقة الذكر على تطور نتائج سلبية

	قيمة B	الحطأ المعياري S.E	Wald	درجة الحرية df	مستوى الدلالة	مستوى الأهمية Sig.	Exp. (B)
مشعر كتلة الجسم	56.030	76659	.000	1	.999	**لا يوجد تأثير ذو دلالة إحصائية**	1.746
مدة الإصابة بالداء السكري	1,071	7188.5	.000	1	1	**لا يوجد تأثير ذو دلالة إحصائية**	2.919
إسعافية العمل الجراحي	424.520	1346651	.000	1	1	**لا يوجد تأثير ذو دلالة إحصائية**	2.327
غلوكوز الدم القاعدي	7.013	3995.4	.000	1	.999	**لا يوجد تأثير ذو دلالة إحصائية**	1110.93
الخضاب الغلوكوزي	24.415	1536.6	.000	1	.987	**لا يوجد تأثير ذو دلالة إحصائية**	4.01
زمن المجازات الإكليلية	-3.309	10421.8	.000	1	1	**لا يوجد تأثير ذو دلالة إحصائية**	.037
غلوكوز الدم أثناء الجراحة	-21.113	766.262	.000	1	.978	**لا يوجد تأثير ذو دلالة إحصائية**	.000
مدة المكوث بالعناية المشددة	-404.86	775082	.000	1	1	**لا يوجد تأثير ذو دلالة إحصائية**	.000
متوسط غلوكوز الدم في اليوم الأول ما بعد الجراحة	-7.081	3210.06	.000	1	.998	**لا يوجد تأثير ذو دلالة إحصائية**	.001

يلاحظ في الجدول رقم (26) أن قيمة مستوى الأهمية (.Sig) لكل عامل أكبر بكثير من 0.05 أي أنه عند مستوى الثقة 95% لا يوجد تأثير ذي دلالة إحصائية لأي من المتغيرات المدروسة على معدل تطور النتائج السلبية.بعد التحكم بالعوامل المحدثة للخلط confounding factor، (أيضاً تم الحصول على نتائج مشابهة بالنسبة لتأثير متوسط غلوكوز الدم من اليوم 2-5).

تم دراسة العلاقة بين مشعر كتلة الجسم، متوسط غلوكوز الدم في اليوم الأول، وتطور النتائج السلبية باستخدام اختبار ستيودنت للعينات المستقلة

المتغير المدروس النتائج السلبية						
	قيمة t المحسوبة	درجات الحرية	الفرق بين المتوسطين	الخطأ المعياري للفرق	قيمة مستوى الدلالة	دلالة الفروق
مشعر كتلة الجسم	-1.668	298	-2.772	.1.663	.109	لا توجد فروق دالة
متوسط غلوكوز الدم في اليوم الأول	.389	26.396	5.36	13.173	.700	لا توجد فروق دالة

يُلاحظ أن قيمة مستوى الدلالة أكبر من القيمة 0.05 أي أنه عند مستوى الثقة 95% لا توجد فروق ذات دلالة إحصائية في مشعر كتلة الجسم وغلوكوز الدم في اليوم الأول من العمل الجراحي بين مجموعة المرضى الذين تطور لديهم نتائج سلبية ومجموعة المرضى الذين لم تتطور عندهم نتائج سلبية.

- **دراسة العلاقة بين متوسط سكر الدم في الأيام 2-5 من العمل الجراحي و النتائج السلبية في عينة البحث:**

استخدم اختبار Mann-Whitney U لدراسة دلالة الفروق في متوسط أرقام غلوكوز الدم بين مجموعة المرضى الذين تطور لديهم نتائج سلبية ومجموعة المرضى الذين لم تتطور لديهم نتائج سلبية في عينة البحث كما يلي:

جدول رقم (28) يبين اختبار Mann-Whitney U لدراسة دلالة الفروق في متوسط أرقام غلوكوز الدم بين مجموعة المرضى الذين تطور لديهم نتائج سلبية ومجموعة المرضى الذين لم تتطور لديهم نتائج سلبية في عينة البحث

المتغير المدروس= ظهور النتائج السلبية				
	Mann-Whitney U	قيمة Z	قيمة مستوى الدلالة	دلالة الفروق
متوسط غلوكوز الدم في اليوم الثاني بعد الجراحة	2803.5	-.956	.398	لاتوجد فروق دالة
متوسط غلوكوز الدم في اليوم الثالث بعد الجراحة	2753.5	-.928	.354	لا توجد فروق دالة
متوسط غلوكوز الدم في اليوم الرابع بعد الجراحة	3042.5	-.189	.850	لا توجد فروق دالة
متوسط غلوكوز الدم في اليوم الخامس بعد الجراحة	1522	-.369	.712	لا توجد فروق دالة

يُلاحظ في الجدول رقم (28) أن قيمة مستوى الدلالة لمتوسط غلوكوز الدم في كل يوم من الأيام 2-5 بعد العمل الجراحي أكبر بكثير من القيمة 0.05، أي أنه عند مستوى الثقة 95% لاتوجد فروق ذات دلالة إحصائية ما بين متوسط غلوكوز الدم لدى المرضى الذين تطور لديهم النتائج السلبية وما بين المرضى الذين لم يتطور عندهم النتائج السلبية في كل يوم من الأيام 2-5 بعد العمل الجراحي.

II- وفقاً لضبط غلوكوز الدم في اليوم الأول من العمل الجراحي:

- **دراسة العلاقة بين ضبط غلوكوز الدم في اليوم الأول من العمل الجراحي و النتائج السلبية في عينة البحث:**

جدول رقم (29) يوضح النسبة المئوية لضبط غلوكوز الدم في اليوم الأول من العمل الجراحي بتطور النتائج السلبية

	العدد الكلي	النسبة المئوية	غلوكوز الدم <180 ملغ/دل		غلوكوز الدم ≥180 ملغ/دل	
			العدد	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية
دون نتائج سلبية	277	92.3	21	95.5	256	92.1
مع نتائج سلبية	23	7.7	1	4.5	22	7.9

تم استخدام اختبار كاي مربع لدراسة العلاقة بين ضبط غلوكوز الدم في اليوم الأول من العمل الجراحي وتطور النتائج السلبية

جدول رقم (30) يبين اختبار كاي مربع لدراسة العلاقة بين ضبط غلوكوز الدم في اليوم الأول من العمل الجراحي وتطور النتائج السلبية

المتغير المدروس= ضبط غلوكوز الدم في اليوم الأول من العمل الجراحي						
	عدد المرضى	قيمة كاي مربع	درجات الحرية	قيمة Cramer's V	قيمة مستوى الدلالة المقدرة	دلالة الفروق
تطورالنتائج السلبية	23	.327	1	.033	.568	لا توجد فروق دالة

يُلاحظ في الجدول رقم (30) أن قيمة مستوى الدلالة أكبر بكثير من القيمة 0.05، أي أنه عند مستوى الثقة 95% لا توجد فروق ذات دلالة إحصائية على تطور النتائج السلبية لدى المرضى الذين كان متوسط غلوكوز الدم لديهم ≥180 ملغ/دل مقارنة مع المرضى الذين كان متوسط غلوكوز الدم لديهم <180 ملغ/دل في اليوم الأول من العمل الجراحي عند المتابعة. أيضاً لم نجد فروقاً ذات أهمية إحصائية عند دراسة العلاقة بين ضبط غلوكوز الدم في الأيام 2-5 من العمل الجراحي وتطور نتائج سلبية.

- **دراسة تأثير مختلف العوامل القاعدية ما قبل العمل الجراحي (العمر، الجنس، مشعر كتلة الجسم، فرط التوتر الشرياني، التدخين، قصة عائلية للداء السكري، تاريخ علاج الداء السكري والاختلاطات، الأدوية)، العوامل الجراحية (نوع العمل الجراحي وإسعافيته، غلوكوز الدم أثناء العمل الجراحي، زمن المجازات الإكليلية)، العوامل بعد العمل الجراحي (متوسط مدة المكوث**

بالعناية المشددة، والمشفى، وتطور النتائج السلبية) على ضبط غلوكوز الدم في اليوم الأول من العمل الجراحي:

أجري اختبار الـBinary Logistic Regression لدراسة تأثير العوامل المذكورة أعلاه على ضبط غلوكوز الدم في اليوم الأول من العمل الجراحي:

جدول رقم (31) يبين نتائج اختبار Binary Logistic Regression لدراسة تأثير مختلف العوامل السابقة على ضبط غلوكوز الدم في اليوم الأول من العمل الجراحي

المتغير المدروس= ضبط غلوكوز الدم في اليوم الأول من العمل الجراحي							
	قيمة B	الحطأ المعياري S.E	Wald	درجة الحرية df	مستوى الدلالة	مستوى الأهمية Sig.	Exp. (B)
مشعر كتلة الجسم	-5.602	6450.2	.000	1	.999	لا يوجد تأثير ذو دلالة إحصائية	0.004
النتائج السلبية	1.105	3.781	5.952	1	.987	لا يوجد تأثير ذو دلالة إحصائية	2.145

يلاحظ في الجدول رقم (31) أن قيمة مستوى الأهمية (.Sig) لكل من مشعر كتلة الجسم، وتطور النتائج السلبية أكبر بكثير من 0.05. أي أنه عند مستوى الثقة 95% لا يوجد تأثير ذو دلالة إحصائية لكل عامل من العوامل السابقة بعد التحكم بالعوامل المحدثة للخلط After controlling for other variables ، أيضاً كانت قيمة مستوى الأهمية (.Sig) لكل من العمر، الجنس، مدة الإصابة بالداء السكري، زمن المجازات الأكليلية أكبر بكثير من القيمة 0.05، أي أنه عند مستوى الثقة 95% لا يوجد تأثير ذو دلالة إحصائية لكل من المتغيرات الأنفة الذكر على ضبط غلوكوز الدم في اليوم الأول من العمل الجراحي.

III- وفقاً لضبط غلوكوز الدم في الأيام الخمسة من المتابعة:

- **نتائج تحديد تطور النتائج السلبية وفقاً لضبط غلوكوز الدم في الأيام الخمسة من متابعة المرضى في عينة البحث:**

جدول رقم (32) يبين النسبة المئوية وتكرارات النتائج السلبية وفقاً لضبط غلوكوز الدم في الأيام الخمسة من متابعة المرضى في عينة البحث

	العدد الكلي	النسبة المئوية الكلية	متوسط غلوكوز الدم خلال فترة الاستشفاء <180 ملغ/دل		متوسط غلوكوز الدم خلال فترة الاستشفاء ≥180 ملغ/دل	
			العدد	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية
احتشاء العضلة القلبية	9	3	1	1.7	8	3.3
حادث وعائي دماغي	6	2	3	5	3	1.3
وفاة	8	2.7	0	0	8	3.3
النتائج السلبية الكلية	23	7.7	4	6.7	19	7.9

تم استخدام اختبار كاي مربع لدراسة تأثير تطور النتائج السلبية على ضبط غلوكوز الدم في الأيام الخمسة من متابعة مرضى عينة البحث

جدول رقم (33) يبين النسبة المئوية وتكرارات النتائج السلبية وفقاً لمتوسط غلوكوز الدم خلال فترة الاستشفاء

	متوسط غلوكوز الدم خلال فترة الاستشفاء >180 ملغ/دل		متوسط غلوكوز الدم خلال فترة الاستشفاء ≤180 ملغ/دل	
	العدد	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية
دون نتائج سلبية	56	93.3	221	92.1
مع نتائج سلبية	4	6.7	19	7.9
العدد الكلي للمرضى	60	%20	240	%80

جدول رقم (34) يبين اختبار كاي مربع لدراسة تأثيرتطور النتائج السلبية على ضبط غلوكوز الدم في الأيام الخمسة من متابعة مرضى عينة البحث

المتغير المدروس= ضبط غلوكوز الدم في الأيام الخمسة من متابعة مرضى عينة البحث						
	عدد المرضى	قيمة كاي مربع	درجات الحرية	قيمة Cramer's V	قيمة مستوى الدلالة المقدرة	دلالة الفروق
تطورالنتائج السلبية	23	.106	1	.019	.745	لا توجد فروق دالة

يُلاحظ في الجدول رقم (34) أن قيمة مستوى الدلالة أكبر بكثير من القيمة 0.05، أي أنه عند مستوى الثقة 95% لا توجد فروق ذات دلالة إحصائية بتطور النتائج السلبية لدى المرضى الذين كان متوسط غلوكوز الدم لديهم ≤180 ملغ/دل مقارنة مع المرضى الذين كان متوسط غلوكوز الدم لديهم >180 ملغ/دل خلال الأيام الخمسة من متابعة مرضى عينة البحث.

- **دراسة العلاقة ما بين العوامل القاعدية ما قبل العمل الجراحي وضبط غلوكوز الدم في الأيام الخمسة من المتابعة:**

أجري اختبار الـBinary Logistic Regression لدراسة تأثير العوامل المذكورة أعلاه على ضبط غلوكوز الدم في الأيام الخمسة من متابعة مرضى عينة البحث:

جدول رقم (35) يبين نتائج اختبار Binary Logistic Regression لدراسة تأثير مختلف العوامل السابقة على ضبط غلوكوز الدم في الأيام الخمسة من متابعة مرضى عينة البحث

المتغير المدروس= ضبط غلوكوز الدم في الأيام الخمسة من متابعة مرضى عينة البحث							
	قيمة B	الخطأ المعياري S.E	Wald	درجة الحرية df	مستوى الدلالة	مستوى الأهمية Sig.	Exp. (B)
العمر	.242	.134	3.258	1	.071	**لايوجد تأثير ذو دلالة إحصائية**	1.274
مشعر كتلة الجسم	-.102	.222	.211	1	.646	**لايوجد تأثير ذو دلالة إحصائية**	.903
غلوكوز الدم القاعدي	.025	.019	1.719	1	.190	**لايوجد تأثير ذو دلالة**	1.025

صباح الجراحة						**إحصائية**	
مدة المكوث بالعناية المشددة	1.440	1.161	1.539	1	.215	**لايوجد تأثير ذو دلالة إحصائية**	4.222
مدة المكوث بالمشفى	.064	.194	.108	1	.742	**لايوجد تأثير ذو دلالة إحصائية**	1.066
تطور النتائج السلبية	-16.173	6325.7	.000	1	.998	**لايوجد تأثير ذو دلالة إحصائية**	.000

يلاحظ في الجدول رقم (35) أن قيمة مستوى الأهمية (.Sig) لكل من العمر، مشعر كتلة الجسم، غلوكوز الدم القاعدي صباح العمل الجراحي، مدة المكوث بالمشفى، مدة المكوث بالعناية المشددة أكبر بكثير من القيمة 0.05، أي أنه عند مستوى الثقة 95% لا يوجد تأثير ذو دلالة إحصائية لكل من المتغيرات الأنفة الذكر على ضبط غلوكوز الدم في الأيام الخمسة من متابعة مرضى عينة البحث. كما كانت النتيجة مماثلة عند دراسة كل من الجنس، مدة الإصابة بالداء السكري، وجود اختلاطات الداء السكري، إسعافية العمل الجراحي، وزمن المجازات الإكليلية.

ولدراسة العلاقة بين العوامل القاعدية خاصة المتغيرات الرقمية على ضبط غلوكوز الدم في الأيام الخمسة من متابعة مرضى عينة البحث تم استخدام اختبار Mann-Whitney U

جدول رقم (36) يبين اختبار Mann-Whitney U لدراسة العلاقة بين العوامل القاعدية (المتغيرات الرقمية) على ضبط غلوكوز الدم في الأيام الخمسة من متابعة مرضى عينة البحث

ضبط غلوكوز الدم في في الأيام الخمسة من العمل الجراحي						
	العمر	**مشعر كتلة الجسم**	**غلوكوز الدم القاعدي صباح العمل الجراحي**	**الخضاب الغلوكوزي**	**غلوكوز الدم أثناء الجراحة**	**الأنسولين الوريدي خلال الاستشفاء**
Mann-Whitney U	2691	2497.5	2743.5	2941	155	2807
قيمة مستوى الدلالة	.215	.085	.269	.540	.103	.169
دلالة الفروق	**لا توجد فروق دالة**	**لا توجد فروق دالة**	**لا توجد فروق دالة**	**لا توجد فروق دالة**	**لا توجد فروق دالة**	**لا توجد فروق دالة**

يُلاحظ في الجدول رقم (36) إن قيمة مستوى الدلالة أكبر بكثير من 0.05، أي أنه عند مستوى الثقة 95% لا توجد فروق ذات دلالة إحصائية في العمر، مشعر كتلة الجسم، غلوكوز الدم القاعدي صباح العمل الجراحي، الخضاب الغلوكوزي، غلوكوز الدم أثناء الجراحة، الأنسولين الوريدي خلال الاستشفاء ما بين مجموعة مرضى عينة البحث الذين كان متوسط غلوكوز الدم لديهم <180 ملغ/دل، وبين

مجموعة مرضى عينة البحث الذين كان متوسط غلوكوز الدم لديهم ≤180 ملغ/دل خلال الأيام الخمسة من المتابعة.

تلخيص ما سبق:
تم اختيار عينة البحث من المرضى المقبولين في شعبة الجراحة القلبية في مشفى الأسد الجامعي ومشفى جراحة القلب الجامعي في دمشق، حيث بلغ عدد المرضى المدروسين 300 مريضاً مصاباً بالداء السكري- النمط الثاني أو تم تشخيصه حديثاً، كما بلغ عدد مرضى عينة البحث حسب الجنس 204 (68%) من الذكور و96 (32%) من الإناث.

كان متوسط الإصابة بالداء السكري- النمط الثاني 7.2 سنة ، متوسط الخضاب الغلوكوزي 9.2%، متوسط غلوكوز الدم صباح العمل الجراحي 178 ملغ/دل، متوسط المكوث بالعناية المشددة 2.8 يوم، متوسط المكوث في المشفى 7.4 أيام، ومتوسط المدة الزمنية التي تطورت خلالها النتائج السلبية 3.7 يوم. كانت نسبة المرضى الذين شُخصوا حديثاً بالداء السكري 3.4%، وكان متوسط المدة الزمنية التي تمت فيها إعادة المرضى إلى النظام العلاجي المتبع قبل القبول 3 أيام.

تمت مراقبة قيم غلوكوز الدم لخمسة أيام بعد العمل الجراحي، كما تم تسجيل تطور النتائج السلبية (احتشاء عضلة قلبية أو حادث وعائي دماغي أو إنتان الجرح أو الوفاة) بغية تحري وجود تأثير ضبط غلوكوز الدم حول العمل الجراحي على تطور النتائج السلبية السابقة.

تم إجراء استشارة غدية لدى 48% من المرضى عند القبول لتدبير فرط غلوكوز الدم أثناء فترة الاستشفاء، حيث كان ضبط غلوكوز الدم غير مثالي عند العديد من هؤلاء المرضى. ومن الممكن تفسير ذلك بحدوث هفوات في التدبير العلاجي عند تحويل المريض من الانسولين الوريدي إلى الأنسولين تحت الجلد، عدم التنسيق بين مواعيد الوجبات و حقن الأنسولين، وعدم إعادة الاستشارة الغدية أثناء الاستشفاء

حدثت النتائج السلبية لدى 7.7% من مجموع مرضى الدراسة، حيث عانى 3% من احتشاء عضلة قلبية، 2% من حادث وعائي دماغي، وحصلت الوفاة عند 2.7% من هؤلاء المرضى. لم يتطور إنتان الجرح عند أي مريض خلال الأيام الخمسة الأولى من المتابعة. لم تحدث وفيات أثناء العمل الجراحي أو خلال الأربع وعشرون ساعة الأولى من العمل الجراحي.

لم يكن لمتوسط تركيز غلوكوز الدم في اليوم الأول من العمل الجراحي تأثير على تطور النتائج السلبية بمستوى دلالة (P=0.7). لم يكن هناك فرق هام إحصائياً في تدبير فرط غلوكوز الدم قبل القبول في المشفى وخلال فترة الاستشفاء (سواء تم استعمال الأنسولين الوريدي، تحت الجلد أو حسب نظام الـ Sliding scale) بين مجموعتي المرضى مع/أو بدون تطور نتائج سلبية (P=.133). كما لم يكن هناك فرق هام إحصائياً في معدلات تطور نوب نقص السكر بين مجموعتي المرضى مع أو بدون تطور نتائج سلبية. تم التوصل إلى هذه النتائج بعد التحكم بالعوامل المحدثة للخلط (controlling for confounding factors)، كوجود اختلاطات الأوعية الكبيرة والصغيرة الناجمة عن الداء السكري ونوعية علاج الداء السكري وضبطه، إضافة للعوامل الإنذارية لعملية زرع المجازات الإكليلية بالخاصة.

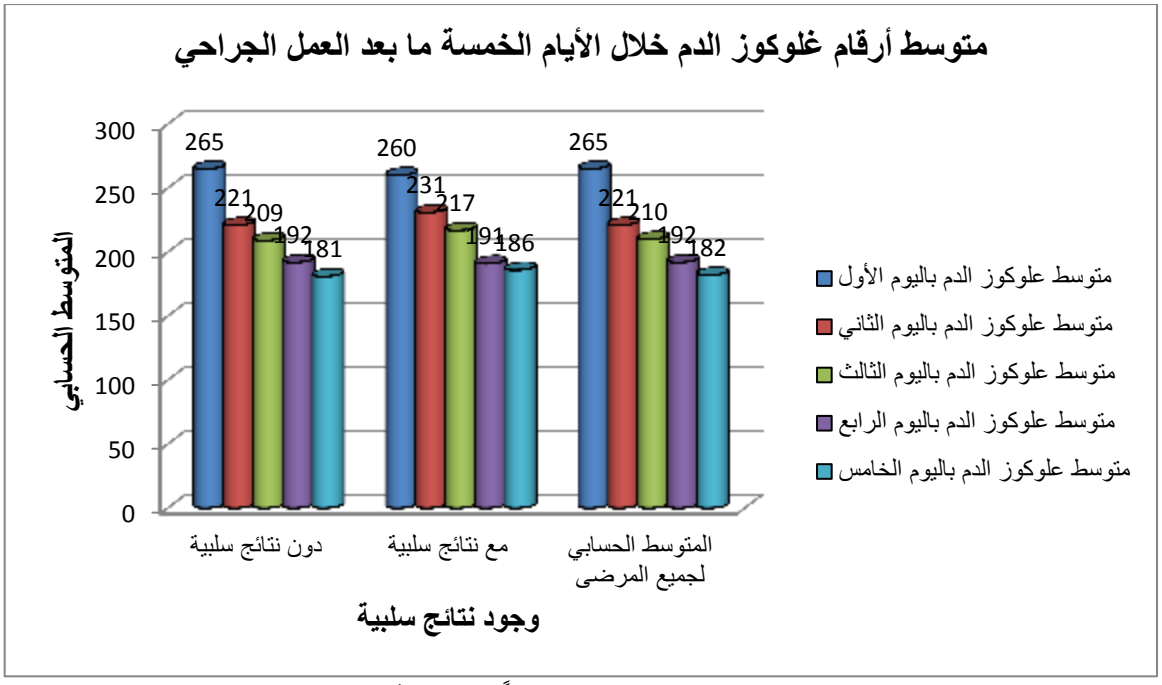
لم نجد في دراستنا هذه فرقاً هاماً إحصائياً لمعدل تطور النتائج السلبية عند المرضى ذوي الضبط الأقل لغلوكوز الدم في اليوم الأول من العمل الجراحي (المرضى ذوو متوسط غلوكوز الدم ≤180 ملغ/دل)،

مقارنة مع المرضى ذوي الضبط الجيد (المرضى ذوو متوسط غلوكوز الدم <180 ملغ/دل) بمستوى دلالة (P=.987)، لم يكن لمشعر كتلة الجسم تأثيرهام إحصائياً على ضبط غلوكوز الدم في اليوم الأول من العمل الجراحي (P=.999)، رغم كون متوسط غلوكوز الدم أعلى عند الذين لديهم مشعر كتلة جسم أكبر. لم نتمكن من خلال هذه الدراسة من تحديد تأثير كل من العمر، الجنس، مدة الإصابة بالداء السكري بما في ذلك الداء السكري المكتشف أثناء الاستشفاء، الخضاب الغلوكوزي، قيمة غلوكوز الدم القاعدي صباح العمل الجراحي، إسعافية العمل الجراحي، زمن المجازات الإكليلية، وعلاج فرط غلوكوز الدم بعد العمل الجراحي (انسولين وريدي، تحت الجلد حسب جرعات محددة سابقاً، أو تحت الجلد حسب الـsliding scale) على ضبط غلوكوز الدم في اليوم الأول من العمل الجراحي.

لم نجد من خلال متابعة المرضى لخمسة أيام أي تأثير ذي أهمية إحصائية لضبط غلوكوز الدم في الأيام (2-5) على معدل تطور النتائج السلبية.

لم يكن لكل من العمر (P=.215)، مشعر كتلة الجسم (P=.085)، غلوكوز الدم القاعدي صباح العمل الجراحي (P=.269)، ومدة المكوث في العناية المشددة (P=.792) أي تأثير على ضبط غلوكوز الدم في الأيام الخمسة من متابعة مرضى عينة البحث. كذلك لم يكن لكل من الجنس، مدة العمل الجراحي، علاج فرط غلوكوز الدم (سواء بالأنسولين الوريدي أو تحت الجلد)، وتطور النتائج السلبية أي تأثير على ضبط غلوكوز الدم في الأيام الخمسة من متابعة مرضى عينة البحث.

عولج 241 مريضاً من أصل 300 مريض بالأنسولين الوريدي (متوسط جرعة الأنسولين 12.3 وحدة) خلال فترة الاستشفاء، وكان ضبط غلوكوز الدم سيئاً بشكل عام في الـ 24 ساعة الأولى بعد العمل الجراحي، حيث كان متوسط غلوكوز الدم ≤180 ملغ/دل لدى 278 مريضاً (92.7%). تحسن ضبط غلوكوز الدم تدريجياً خلال الأيام الخمسة بعد العمل الجراحي دون وجود تأثير هام إحصائياً على معدل تطور النتائج السلبية.



مخطط رقم (24) يبين تحسن ضبط غلوكوز الدم تدريجياً خلال الأيام الخمسة لدى مرضى عينة البحث.

المناقشة:

لدى مراجعة الدراسات العالمية، بينت دراسة Finlay et al المجراة في كندا أن كلاً من ارتفاع متوسط غلوكوز الدم في اليوم الأول بعد إجراء عملية زرع المجازات الإكليلية وزمن إجراء المجازات الإكليلية كانا العاملين اللذين ترافقا مع ارتفاع نسبة تطور النتائج السلبية، وبشكل خاص الحوادث الوعائية الدماغية والاختلاطات الإنتانية. كما كان لدى المرضى الذين تطورت لديهم نتائج سلبية مشعر كتلة جسم أكبر، بينما بينت دراستنا الحالية عدم ترافق متوسط غلوكوز الدم في اليوم الأول بعد العمل الجراحي ومشعر كتلة الجسم بتطور نتائج سلبية. كما لم تتم ملاحظة تأثير إسعافية العمل الجراحي ومدة العمل الجراحي على كل من المتغيرات المدروسة [213].

إن إسعافية العمل الجراحي كان العامل الوحيد الذي له علاقة بالضبط السكري في دراسة Finlay et al، بينما لم نجد بدراستنا الحالية أي علاقة تربط بين كلّ من العمر، مشعر كتلة الجسم، وغلوكوز الدم القاعدي صباح العمل الجراحي و الضبط السكري خلال فترة الاستشفاء. كذلك لم يكن هناك أي تأثير لإسعافية العمل الجراحي على ضبط غلوكوز الدم، ومن الممكن أن يعود السبب في ذلك إلى العدد القليل من المرضى الذين خضعوا لعملية زرع المجازات الإكليلية إسعافياً في الدراسة الحالية (13 مريضاً من أصل 300 مريض، بنسبة 4.3%)، مقارنة مع 130 مريضاً من أصل 291 (45%) في الدراسة الكندية.

جدول رقم (37) يبين مقارنة الدراسة الحالية مع الدراسات العالمية فيما يخص تأثير ضبط غلوكوز الدم على المراضة والوفيات لدى مرضى العناية المشددة الجراحية

نوع الدراسة وتاريخها	حجم العينة	نسبة المرضى المصابين بالداء السكري	غلوكوز الدم الهدف	طريقة معايرة الغلوكوز	الوفيات	النتائج السلبية الأخرى
Van den berghe et al, 2001 (185)	1548	13%	TG: 80-110 CG: 180-200	عينات دم شريانية	**ضمن العناية المشددة:** TG: 4.6% CG: 8% RR, 0.42 **ضمن المشفى:** TG: 7.2% CG: 10.9% RR, 0.66	**التحال الدموي:** TG: 4.8% CG: 8.2% P= .007 **الإنتان:** TG: 4.2% CG: 7.8% P=.0003
Grey and Perdrizet, 2004 (214)	61	15%	TG: 80-120 CG: 180-220	-	**الوفيات ضمن المشفى:** TG: 7% CG: 11.1% RR, 0.53	**الإنتان:** TG: 12.5% CG: 47.5%
Arabi, 2008 (215)	88	-	TG: 80-110 CG: 180-200	عينات شريانية وشعرية	**الوفيات ضمن العناية المشددة:** TG: 7% CG: 11.1% RR, 1.07	-
Kirdemir et al, 2008 (216)	200	100	TG: 100-150 CG: <200	-	**الوفيات ضمن العناية المشددة:** TG: 2% CG: 5% P=.044	**الإنتان:** TG: 1% CG: 12% **التحال الدموي:** TG: 2% CG: 2% **حادث وعائي دماغي:** TG: 2% CG: 3% P=1.00
Bilotta et al, 2009 (217)	483	-	TG: 80-110 CG: 180-200	عينات دم شريانية	**الوفيات بعد 6 أشهر:** TG: 74% CG: 72% P=.82	**الإنتان:** TG: 2.9% CG: 3.3% **Long-term disability:** TG: 40.2% CG: 41.1% P=.98
NICE-SUGAR study, 2009 (218)	2232	-	TG: 80-108 CG: <180	عينات دم شريانية	**الوفيات بعد 90 يوم:** TG: 24.5% CG: 19.8%	-

	RR, 1.31					
Finlay et al[213]	**الوفيات خلال خمسة أيام أثناء القبول:** Q1: 18% Q2: 21% Q3: 30% Q4: 36% p<.0001	-	Q1: 85-180 Q2: 181-200 Q3: 201-220 Q4:≥ 221	291	300	**احتشاء العضلة القلبية:** 3% **حادث وعائي دماغي:** 2% Q4: OR: 2.5 **إنتان:** 22% Q4: OR: 2.5 p<.0001
الدراسة الحالية	**الوفيات خلال الأيام الخمسة من المتابعة:** <180: 0% ≥180: 2.9%	عينات دم شريانية	<180 and ≥180	300	300	**احتشاء عضلة قلبية:** <180: 0% ≥180: 2.3% **حادث وعائي دماغي:** <180: 0.17% ≥180: 0.83% إنتان: <180:0% ≥180:0% .700

TG: Treatment Group: المجموعة التي تلقت العلاج

CG: Comparison Group: المجموعة المقارنة

Q: Quartiles

الخلاصة:

لم نجد أي تأثير لضبط غلوكوز الدم في اليوم الأول من العمل الجراحي على تطور النتائج السلبية (P=.987)، كما لم يكن لزمن زرع المجازات الإكليلية تأثير على تطور النتائج السلبية (P=0.248). ليس هناك أي تأثير لإسعافية العمل الجراحي على تطور النتائج السلبية (P=1). لم نجد أي تأثير لأي عامل من العوامل الخاصة بفترة ما قبل العمل الجراحي (العمر، الجنس، مشعر كتلة الجسم، مدة الإصابة بالداء السكري-النمط الثاني، علاج الداء السكري، اختلاطات الداء السكري، الخضاب الغلوكوزي، غلوكوز الدم صباح العمل الجراحي)، العوامل الجراحية بالذات (زمن زرع المجازات الإكليلية، غلوكوز الدم أثناء العمل الجراحي)، والعوامل ما بعد العمل الجراحي (مدة المكوث في العناية المشددة، مدة المكوث في المشفى، نوع الأنسولين المستعمل، وتطور النتائج السلبية) على ضبط غلوكوز الدم خلال الأيام الخمسة من المتابعة.

التوصيات والمقترحات:

1. ضبط غلوكوز الدم أثناء الاستشفاء ما بين 140-180 ملغ/دل حسب التوصيات العالمية الحالية، وعلاج فرط غلوكوز الدم بالأنسولين الوريدي و/أو تحت الجلد من خلال إيجاد نظام علاجي موحد يأخذ بعين الاعتبار نوع العمل الجراحي وخصوصيته وتوقيت الإجراء الجراحي والفترة ما بعد العمل الجراحي.
2. مراقبة مستمرة لغلوكوز الدم.
3. محاولة وضع استراتيجية ملائمة للتقليل من نوب نقص غلوكوز الدم.
4. وضع بروتوكول موحد لتحويل المريض إلى العلاج بالأنسولين تحت الجلد بعد استخدام التسريب الوريدي للأنسولين، خصوصاً بعد تخرج المريض من العناية المشددة.
5. دراسة احتمالية إعادة المريض بعد إعطاء الأنسولين إلى النظام العلاجي بخوافض السكرالفموية المتبع قبل القبول.
6. وضع خطة لضبط غلوكوز الدم عند تخرج المريض من المشفى، وضرورة المتابعة مع أخصائي بعلاج الداء السكري.
7. تصميم دراسة تداخلية على نطاق أوسع تشمل المرضى المقبولين في الشعب الجراحية والداخلية لمعرفة درجة ضبط الغلوكوز الواجب اتباعها أثناء الاستشفاء ولكي نحصل على حجم عينة أكبر نستطيع من خلال النتائج التي نحصل عليها تعميم هذه النتائج وإدخالها بالممارسة العملية.

محددات الدراسة:

1. عدم وجود نظام موحد لتدبيرفرط غلوكوز الدم لدى المرضى المقبولين لإجراء عملية زرع المجازات الإكليلية CABG.
2. قد تعكس مستويات غلوكوز الدم غير المثالية في اليوم الأول من العمل الجراحي هفوة في تدبير فرط غلوكوز الدم بعد العمل الجراحي.

3. لم تتم دراسة التفاوتات في مستوى غلوكوز الدم أثناء فترة الاستشفاء حيث بينت العديد من الدراسات إسهام تفاوتات مستوى غلوكوز الدم بالمراضة والوفيات ما حول العمل الجراحي.
4. لم يتم إثبات وجود علاقة ما بين ضبط غلوكوز الدم والمراضة والوفيات، لكنه وبسبب كون الدراسة رقابية لا يمكن دراسة المسببات فيها، فضلاً عن أن الدراسة الرقابية بحد ذاتها عرضة للتحيز Bias.
5. وجوب متابعة المرضى لفترة زمنية أطول، خصوصاً فيما يتعلق بمراقبة تطور الاختلاطات الإنتانية.
6. عدم التمكن من دراسة العلاقة بين شدة الإصابة الإكليلية وضبط غلوكوز الدم أوالنتائج السلبية outcomes بسبب عدم توفر معلومات وافية فيما يخص تصوير الشرايين الإكليلية الظليل، ما أرغمنا الاعتماد على زمن وضع المريض غلى دارة القلب والرئة الصنعية كمشعر لشدة الإصابة الإكليلية.

نهاية البحث

المراجع

1. Brener SJ, Lytle BW, Casserly IP, Schneider JP, Topol EJ, Lauer MS. Propensity analysis of long-term survival after surgical or percutaneous revascularization in patients with multivessel coronary artery disease and high-risk features. Circulation 2004;109:2290—5.

2. Hlatky MA, Boothroyd DB, Bravata DM, Boersma E, Booth J, Brooks MM, Carrié D, Clayton TC, Danchin N, Flather M, Hamm CW, Hueb WA, Kähler J, Kelsey SF, King SB, et al. Coronary artery bypass surgery compared with percutaneous coronary interventions for multivessel disease: a collaborative analysis of individual patient data from ten randomised trials. Lancet 2009;373:1190—7.

3. Szabó Z, Håkanson E, Svedjeholm R. Early postoperative outcome and medium-term survival in 540 diabetic and 2239 nondiabetic patients undergoing coronary artery bypass grafting. Ann Thorac Surg 2002;74:712—9.

4. Carson JL, Scholz PM, Chen AY, Peterson ED, Gold J, Schneider SH. Diabetes mellitus increases short-term mortality and morbidity in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. J Am Coll Cardiol 2002;40:418—23.

5. Doenst T, Wijeysundera D, Karkouti K, Zechner C, Maganti M, Rao V, Borger MA. Hyperglycemia during cardiopulmonary bypass is an independent risk factor for mortality in patients undergoing cardiac surgery. J Thorac Cardiovasc Surg 2005;130:1144.

6. Furnary AP, Zerr KJ, Grunkemeier GL, Starr A. Continuous intravenous insulin infusion reduces the incidence of deep sternal wound infection in diabetic patients after cardiac surgical procedures. Ann Thorac Surg 1999;67:352—60.

7. Furnary AP, Gao G, Grunkemeier GL, Wu Y, Zerr KJ, Bookin SO, Floten HS, Starr A. Continuous insulin infusion reduces mortality in patients with diabetes undergoing coronary artery bypass grafting. J Thorac Cardiovasc Surg 2003;125:1007—21.

8. Mellitus., Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 1997;20:1183–1197

9. Zimmet P, Alberti KG, Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. Nature. 2001;414:782-787.

10. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. Diabetes Res Clin Pract. 2010;87:4-14

11. World health organization. Diabetes fact sheet, March 2013

12. Clement S, Braithwaite SS, Magee MF, Ahmann A, Smith EP, Schafer RG, Hirsch IB American Diabetes Association Diabetes in Hospitals Writing Committee. Management of diabetes and hyperglycemia in hospitals. Diabetes Care. 2004;27(2):553-91.

13. Meduri GU, Marik PE, Annane D. Prolonged glucocorticoid treatment in acute respiratory distress syndrome: evidence supporting effectiveness and safety. Crit Care Med. 2009;37(5):1800-3.

14. Jeevanandam M, Young DH, Schiller WR. Glucose turnover, oxidation, and indices of recycling in severely traumatized patients. J Trauma. 1990; 30:582–89. [PubMed: 2342143]

15. McGuinness OP, Fugiwara T, Murrell S, et al. Impact of chronic stress hormone infusion on hepatic carbohydrate metabolism in the conscious dog. Am J Physiol. 1993; 265:314–22.

16. Lang CH, Bagby GJ, Blakesley HL, Spitzer JJ. Importance of hyperglucagonemia in eliciting the sepsis-induced increase in glucose production. Circ Shock. 1989; 29:181–91. [PubMed: 2574079]

17. McGuinness OP, Shau V, Benson EM, et al. Role of epinephrine and norepinephrine in the metabolic response to stress hormone infusion in the conscious dog. Am J Physiol. 1997; 273:674–81.

18. Fujiwara T, Cherrington AD, Neal DN, McGuinness OP. Role of cortisol in the metabolic response to stress hormone infusion in the conscious dog. Metabolism. 1996; 45:571–78. [PubMed: 8622599]

19. Blumberg D, Hochwald S, Burt M, Donner D, Brennan MF. Tumor necrosis factor alpha stimulates gluconeogenesis from alanine in vivo. J Surg Oncol. 1995; 59:220–24. [PubMed:7630167]

20. Lang CH, Dobrescu C, Mészáros K. Insulin-mediated glucose uptake by individual tissues during sepsis. Metabolism. 1990; 39:1096–107. [PubMed: 2215256]

21. Dresner A, Laurent D, Marcucci M, et al. Effects of free fatty acids on glucose transport and IRS-1-associated phosphatidylinositol 3-kinase activity. J Clin Invest. 1999; 103:253–59. [PubMed: 9916137]

22. Kelley DE, Mokan M, Simoneau JA, Mandarino LJ. Interaction between glucose and free fatty acid metabolism in human skeletal muscle. J Clin Invest. 1993; 92:91–98. [PubMed: 8326021]

23. J. Skyler, Diabetic complications: the importance of glucose control. Endocrinol Metab Clin North Am. 1996;25:243-254.

24. Krolewski AS, Laffel LM, Krolewski M, et al. Glycosylated hemoglobin and the risk of microalbuminuria in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med. 1995;332:1251-1255.

25. The absence of a glycemic threshold for the development of long-term complications: the perspective of the Diabetes Control and Complications Trial. Diabetes. 1996; 45:1289-1298.

26. Wagenknecht LE, D'Agostino Jr RB, Haffner SM, et al. Impaired glucose tolerance, type 2 diabetes, and carotid wall thickness: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. Diabetes Care. 1998;21: 1812-1818.

27. Goldberg RB, Mellies MJ, Sacks FM, et al. Cardiovascular events and their reduction with pravastatin in diabetic and glucose-intolerant myocardial infarction survivors with average cholesterol levels: subgroup analyses in the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) trial. The Care Investigators.

28. SM., Haffner The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) subgroup analysis of diabetic subjects: implications for the prevention of coronary heart disease. Diabetes Care. 1997;20:469-471.

29. Ebara T, Conde K, Kako Y, et al. Delayed catabolism of apoB-48 lipoproteins due to decreased heparan sulfate proteoglycan production in diabetic mice. J Clin Invest. 2000;105:1807-1818.

30. HN., Ginsberg Insulin resistance and cardiovascular disease. J Clin Invest. 2000;106:453-458.

31. Granger CB, Califf RM, Young S. Outcome of patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction treated with thrombolytic agents. The Thrombolysis and

Angioplasty in Myocardial Infarction (TAMI) Study Group. J Am Coll Cardiol. 1993;21:920-925.

32. Fuller JH, Shipley MJ, Rose G, et al. Coronary-heart-disease risk and impaired glucose tolerance: the Whitehall study. Lancet. 1980;1: 1373-1376.

33. Rosengren A, Welin L, Tsipogianni A, et al. Impact of cardiovascular risk factors on coronary heart disease and mortality among middle aged diabetic men: a general population study. BMJ. 1989;299: 1127-1131.

34. Lehto S, Ronnemma T, Pyorala K, Laakso M. Poor glycemic control predicts coronary heart disease events in patients with type I diabetes without nephropathy. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1999;19: 1014-1019.

35. HC., Gerstein Is glucose a continuous risk factor for cardiovascular mortality? Diabetes Care. 1999;22:659-660.

36. Gall MA, Borch-Johnsen K, Hougaard P, et al. Albuminuria and poor glycemic control predict mortality in NIDDM. Diabetes. 1995;44: 1303-1309.

37. Kuusisto J, Mykkanen L, Pyorala K, et al. NIDDM and its metabolic control predict coronary heart disease in elderly subjects. Diabetes. 1994;43:960-967.

38. Salomaa V, Riley W, Kark JD, et al. Non-insulin-dependent diabetes mellitus and fasting glucose and insulin concentrations are associated with arterial stiffness indexes: the ARIC Study. Atherosclerosis Risk in Communities Study. Circulation. 1995;91:1432-1443.

39. Laakso M, Kuusisto J. Epidemiological evidence for the association of hyperglycaemia and atherosclerotic vascular disease in non-insulindependent diabetes mellitus. Ann Med. 1996;28:415-418.

40. Bonora, E, Kiechl S, Willeit J, et al. Prevalence of insulin resistance in metabolic disorders: the Bruneck study. Diabetes. 1998;47:1643-1649.

41. Bonora, E, Kiechl S, Willeit J, et al. Prevalence of insulin resistance in metabolic disorders: the Bruneck study. Diabetes. 1998;47:1643-1649.

42. Hanley AJ, Williams K, Stern MP, et al. Homeostasis model assessment of IR in relation to the incidence of cardiovascular disease: the San Antonio Heart Study. Diabetes Care. 2002;25:1177-1184.

43. Du XD, Edelstein D, Obici S, et al. Insulin resistance reduces arterial prostacyclin synthase and eNOS activities by increasing endothelial fatty acid oxidation. J Clin Invest. 2006;116:1071-1080.

44. King G, Brownlee M. The cellular and molecular mechanisms of diabetic complications. Endocrinol Metab Clin North Am. 1996;2:255-270.

45. Hsueh WA, Law RE. Cardiovascular risk continuum: implications of insulin resistance and diabetes. Am J Med. 1998;105:4S-14S.

46. Li H, Forstermann U. Nitric oxide in the pathogenesis of vascular disease. J Pathol. 2000;190:244-254.

47. Banskota NK, Taub R, Zellner K, King GL. L Insulin, insulin-like growth factor I and platelet-derived growth factor interact additively in the induction of the protooncogene c-myc and cellular proliferation in cultured bovine aortic smooth muscle cells. Mol Endocrinol. 1989;8:1183-1190.

48. MW., Stolar Atherosclerosis in diabetes: the role of hyperinsulinemia. Metabolism. 1988;7(suppl 1):1-9.

49. Jiang ZY, Lin YW, Clemont A, et al. Characterization of selective resistance to insulin signaling in the vasculature of obese Zucker (fa/fa) rats. J Clin Invest. 1999;104:447-457.

50. Akbari CM, Saouaf R, Barnhill DF, et al. Endothelium-dependent vasodilatation is impaired in both microcirculation and macrocirculation during acute hyperglycemia J Vasc Surg. 1998;28:687-694.

51. Williams SB, Goldfine AB, Timimi FK, et al. Acute hyperglycemia attenuates endothelium-dependent vasodilation in humans in vivo. Circulation. 1998;97:1695-1701.

52. Du XL, Edelstein D, Rossetti L, et al. Hyperglycemia-induced mitochondrial superoxide overproduction activates the hexosaminepathway and induces plasminogen activator inhibitor-1expression by increasing Sp1 glycosylation. Proc Natl Acad Sci USA. 2000;97: 12222-12226.

53. Du XL, Edelstein D, Dimmler S, et al. Hyperglycemia inhibits endothelial nitric oxide synthase activity by altering its post-translational modification at the akt site of the eNOS protein. J Clin Invest. 2001;108:1341-1348

54. Yamagishi S, Edelstein D, Du XD, et al. Hyperglycemia potentiates platelet-derived growth factor induced proliferation of smooth musclecells through mitochondrial superoxide overproduction. Diabetes. 2001;50:1491-1494.

55. Sassy-Prigent C, Heudes D, Mandet C, et al. Early glomerular macrophage recruitment in streptozotocin-induced diabetic rats. Diabetes. 2000;49:466-475.

56. Gilcrease MZ, Hoover RL. Examination of monocyte adherence to endothelium under hyperglycemic conditions. Am J Pathol. 1991; 139:1089-1097.

57. Ceriello A, Falleti E, Motz E. Hyperglycemia-induced circulating ICAM-1 increased in diabetes mellitus: the possible role of oxidative stress. Horm Metab Res. 1998;30:146-149.

58. Du XD, Edelstein D, Obici S, et al. Insulin resistance reduces arterial prostacyclin synthase and eNOS activities by increasing endothelial fatty acid oxidation. J Clin Invest. 2006;116:1071-1080.

59. Cagliero E, Maiello M, Boeri D, et al. Increased expression of basement membrane components in human endothelial cells cultured in high glucose. J Clin Invest. 1988;82:735-738.

60. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, et al, Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes.

61. Riddle MC, Ambrosius WT, Brillon DJ, et al, Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Investigators. Epidemiologic relationships between A1C and all-cause mortality during a median 3.4-year follow-up of glycemic treatment in the ACCORD trial. Diabetes Care. 2010;33:983-990.

62. Brown MS, Goldstein JL. Selective versus total insulin resistance: a pathogenic paradox (Review). Cell Metab. 2008;7:95-96.

63. Li S, Brown MS, Goldstein JL. Bifurcation of insulin signaling pathway in rat liver: mTORC1 required for stimulation of lipogenesis, but not inhibition of gluconeogenesis. Proc Natl Acad Sci U S A. 2010;107:3441-3446.

64. Schulman IH, Zhou MS. Vascular insulin resistance: a potential link between cardiovascular and metabolic diseases (Review). Curr Hypertens Rep. 2009;11:48-55.

65. Tepper OM, Galiano RD, Capla JM, et al. Human endothelial progenitor cells from type II diabetics exhibit impaired proliferation, adhesion, and incorporation into vascular structures. Circulation. 2002; 106:2781-2786.

66. Gu K, Cowie CC, Harris MI. Diabetes and decline in heart disease mortality in US adults. JAMA. 1999;281:1291-1297.

67. Scott J, Huskisson EC. Graphic representation of pain. Pain. 1976;2:175-186.

68. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, et al. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Diabetes Care. 1993;16:434-444.

69. Haffner SM, Lehto S, Ronnemaa 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;339:229-234.

70. Malmberg K, Yusuf S, Gerstein HC, et al. Impact of diabetes on longterm prognosis in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. Circulation. 2000;102:1014-1019.

71. Mukamal KJ, Nesto RW, Cohen MC, et al. Impact of diabetes on longterm survival after acute myocardial infarction. Diabetes Care. 2001;24:1422-1427.

72. Lee CD, Folsom AR, Pankow JS, et al. Cardiovascular events in diabetic and nondiabetic adults with or without a history of myocardial infarction. Circulation. 2004;109:855-860.

73. Krolewski AS, Warram JH, Rand LI, et al. Epidemiologic approach to the etiology of type I diabetes mellitus and its complications. N Engl J Med. 1987;317:1390-1398.

74. Wilson PW, Kannel WB, Silbershatz H, et al. Clustering of metabolic factors and coronary heart disease. Arch Intern Med. 1999;159: 1104-1109

75. Haffner SM, Mykkanen L, Festa A, et al Insulin-resistant prediabetic subjects have more atherogenic risk factors than insulin-sensitive prediabetic subjects. Circulation. 2000;101:975-980

76. RC., Turner The UK Prospective Diabetes Study: a review. Diabetes Care. 1998;21(suppl 3):C35-C38.

77. Gaede P, Vedel P, Larsen N, et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2003;348:383-393.

78. Andersson DK, Svardsudd K. Long-term glycemic control relates to mortality in type II diabetes. Diabetes Care. 1995;18:1534-1543.

79. Wei M, Gaskill SP, Haffner SM, et al. Effects of diabetes and level of glycemia on all-cause and cardiovascular mortality. The San Antonio Heart Study. Diabetes Care. 1998;21:1167-1172.

80. Brunner EJ, Shipley MJ, Witte DR, et al. Relation between blood glucose and coronary mortality over 33 years in the Whitehall study. Diabetes Care. 2006;29:26-31.

81. DECODE Study Group. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetic Asociation diagnostic criteria. Lancet.1999; 354:617-621.

82. PC., Deedwania The deadly quartet revisited. Am J Med. 1998;105:1S-3S.

83. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive bloodglucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet. 1998; 352:837-853.

84. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med. 1993; 329:977-986.

85. Abraira C, Colwell J, Nuttall F, et al. Cardiovascular events and correlates in the Veterans Affairs Diabetes Feasibility Trial. Veterans Affairs Cooperative Study on Glycemic Control and Complications in Type II Diabetes. Arch Intern Med. 1997;157:181-18

86. Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. N Eng J Med. 2005; 353:2643-2653.

87. Howard G, O'Leary DH, Zaccaro D, et al. Insulin sensitivity and atherosclerosis. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS) Investigators. Circulation. 1996;93:1809-1817

88. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJA, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial in macroVascular Events): a randomized controlled trial. Lancet. 2005;366: 1279-1289.

89. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial in macroVascular Events): a randomized controlled trial. Lancet. 2005;366: 1279-1289.

90. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. N Engl J Med.2008; 358:2545-2559.

91. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2009; 360:129-139.

92. Group., The ADVANCE Collaborative Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med.2008;358:2560-2572.

93. Nesto RW, Zarich S. Acute myocardial infarction in diabetes mellitus: lessons learned from ACE inhibition. Circulation. 1998;97:12-15.

94. Jacoby RM, Nesto RW. Acute myocardial infarction in the diabetic patient: pathophysiology, clinical course and prognosis. J Am CollCardiol. 1992;20:736-744.

95. Iwasaka T, Takahashi N, Nakamura S, et al. Residual left ventricular pump function after acute myocardial infarction in NIDDM patients. Diabetes Care. 1992;15:1522-1526.

96. Bernardi L, Ricordi L, Lazzari P, et al. Impaired circadian modulationof sympathovagal activity in diabetes: a possible explanation for altered temporal onset of cardiovascular disease. Circulation. 1992;86:1443-1452.

97. Zarich S, Waxman S, Freeman RT, et al. Effect of autonomic nervous system dysfunction on the circadian pattern of myocardial ischemia in diabetes mellitus. J Am Coll Cardiol. 1994;24:956-962.

98. Muller JE, Tofler GH, Stone PH. Circadian variation and triggers of onset of acute cardiovascular disease. Circulation. 1989;79:733-743.

99. Imperatore G, Riccardi G, Iovine C, et al. Plasma fibrinogen—a new factor of the metabolic syndrome: a population-based study. Diabetes Care. 1998;21:649-654.

100. Sobel BE, Woodcock-Mitchell J, Schneider DJ, et al. Increased plasminogen activator inhibitor type 1 in coronary artery atherectomy specimens from type 2 diabetic compared with nondiabetic patients: a potential factor predisposing to thrombosis and its persistence. Circulation. 1998;97:2213-2221.

101. Meigs JB, Mittleman MA, Nathan DM, et al. Hyperinsulinemia, hyperglycemia, and impaired hemostasis. The Framingham Offspring Study. JAMA. 2000;283:221-228.

102. Woodfield SL, Lundergan CF, Reiner JS, et al. Angiographic findings and outcome in diabetic patients treated with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: the GUSTO-I experience. J Am Coll Cardiol. 1996;28:1661-1669.

103. Mak KH, Moliterno DJ, Granger CB, et al. Influence of diabetes mellitus on clinical outcome in the thrombolytic era of acute myocardial infarction. GUSTO-I Investigators. Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries.

104. Sun D, Nguyen N, DeGrado T, et al. Ischemia-induced translocation of the insulin-responsive glucose transporter GLUT4 in the plasma membrane of cardiac myocytes. Circulation. 1994;89:793-798.

105. Oliver M, Opie H. Effects of glucose and fatty acids on myocardial ischaemia and arrhythmias. Lancet. 1994;343:155-158.

106. Oates PJ, Mylari BL. Aldose reductase inhibitors: therapeutic implications for diabetic complications. Exp Opin Invest Drugs. 1999;8:1-25.

107. Bellodi G, Manicardi V, Malavasi V, et al. Hyperglycemia and prognosis of acute myocardial infarction in patients without diabetes mellitus. Am J Cardiol. 1989;64:885-888.

108. Oswald GA, Smith CC, Betteridge DJ, et al. Determinants and importance of stress hyperglycaemia in non-diabetic patients with myocardial infarction. BMJ. 1986;293:917-922.

109. Fava S, Aquilina O, Azzopardi J, et al. The prognostic value of blood glucose in diabetic patients with acute myocardial infarction. Diabetes Med. 1996;13:80-83.

110. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, et al. Stress hyperglycemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview. Lancet. 2000;355:773-778.

111. Malmberg K, Ryden L, Efendic S, et al. Randomized trial of insulin glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI study): effects on mortality at 1 year. J Am Coll Cardiol. 1995;26

112. 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;26:650-661.

113. The CREATE-ECLA Trial Group Investigators. Effect of glucose-insulinpotassium infusion on mortality in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction. JAMA. 2005; 293:437-446.

114. Garratt KN, Brady PA, Hassinger NL, et al. Sulfonylurea drugs increase early mortality in patients with diabetes mellitus after direct angioplastyfor acute myocardial infarction. J Am Coll Cardiol.1999;33:119-124.

115. leveland Jr JC, Meldrum DR, Cain BS, et al. Oral sulfonylurea hypoglycemic agents prevent ischemic preconditioning in human myocardium: two paradoxes revisited. Circulation. 1997;96:29-32.

116. Katsuda Y, Egashira K, Ueno H, et al. Glibenclamide, a selective inhibitor of ATP-sensitive K+ channels, attenuates metabolic coronary vasodilatation induced by pacing tachycardia in dogs. Circulation. 1995;92:511-517.

117. Davis III CA, Sherman AJ, Yaroshenko Y, et al. Coronary vascular responsiveness to adenosine is impaired additively by blockade of nitric oxide synthesis and a sulfonylurea. Am J Cardiol. 1998;31: 816-822.

118. Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) Investigators. Comparison of coronary bypass surgery with angioplasty in patients with multivessel disease. N Engl J Med. 1996; 335:217-225.

119. Lincoff AM, Califf RM, Moliterno DJ, et al. Complementary clinical benefits of coronary artery stenting and blockade of platelet glycoprotein IIb/IIIa receptors. Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibition in Stenting Investigators. N Engl J Med. 1999;341:319-327.

120. Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP. Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham study. Am J Cardiol. 1974;34:29-34.

121. Aronson D, Rayfield E, Cheseboro J. Mechanisms determining course and outcome of diabetic patients who have had acute myocardial infarction. Ann Intern Med. 1997;126:296-306.

122. Zuanetti G, Latini R, Maggioni A, et al. Effect of the ACE-inhibitor lisinopril on mortality in diabetic patients with acute myocardial infarction: the data from the GISSI-3 study. Circulation. 1997; 96:4239-4245

123. Cabin H, Roberts W. Quantitative comparison of extent of coronary narrowing and size of healed myocardial infarct in 33 necropsy patients with clinically recognized and in 28 with clinically unrecognized (“silent”) previous acute myocardial infarction. Am J Cardiol. 1982;50

124. Zola BE, Vinik AI. Effects of autonomic neuropathy associated with diabetes mellitus on cardiovascular function. Coron Artery Dis. 1992;3:33-41.

125. Van Hoeven KH, Factor SM. A comparison of the pathological spectrum of hypertensive, diabetic, and hypertensive-diabetic heartdisease. Circulation. 1990;82:848-855.

126. Kawaguchi M, Techigawara M, Ishihata T, et al. A comparison of ultrastructuralchanges on endomyocardial biopsy specimens obtained from patients with diabetes mellitus with and without hypertension. Heart Vessels. 1997;12:267-274.

127. Nahser P, Brown R, Oskarsson H, et al. Maximal coronary flow reserve and metabolic coronary vasodilation in patients with diabetes mellitus. Circulation. 1995;91:635-640.

128. Depre C, Vanoverschelde JL, Taegtmeyer H. Glucose for the heart. Circulation. 1999;99:578-588.

129. Azzarelli A, Dini F, Cristofani R, et al. NIDDM as unfavorable factor to the postinfarction ventricular function in the elderly: echocardiography study. Coron Artery Dis. 1995;6:629-634.

130. Korup E, Dalsgaard D, Nyvad O, et al. Comparison of degrees of left ventricular dilation within three hours and up to six days after onset of first acute myocardial infarction. Am J Cardiol. 1997;80: 449-453.

131. Thourani V, Weintraub W, Stein B, Gebhart SS, Craver JM, Jones EL, Guyton RA: Influence of diabetes mellitus on early and late outcome after coronary artery bypass grafting. Ann Thorac Surg 67:1045–1052, 1999

132. Brandt, MR, Kehlet, H, Faber, O, Binder, C. C-peptide and insulin during blockade of the hyperglycemic response to surgery by epidural analgesia. Clin Endocrinol 1979; 6:167.

133. Kennedy DJ, Butterworth JF 4th. Clinical review 57: Endocrine function during and after cardiopulmonary bypass: recent observations. J Clin Endocrinol Metab 1994; 78:997.

134. Canadian Diabetes Association 2008 Clinical Practice Guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada. Can J Diabetes, 2008; 32:S71.

135. Moghissi ES, Korytkowski MT, DiNardo M, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. Diabetes Care 2009; 32:1119.

136. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2013. Diabetes Care 2013; 1:S11., 36 Suppl

137. Joshi GP, Chung F, Vann MA, et al. Society for Ambulatory Anesthesia consensus statement on perioperative blood glucose management in diabetic patients undergoing ambulatory surgery. Anesth Analg 2010; 111:1378.

138. Garratt KN, Brady PA, Hassinger NL, Grill DE, Terzic A, Holmes DR. Sulfonylurea drugs increase early mortality in patients with diabetes mellitus after direct angioplasty for acute myocardial infarction.

139. Tomai F, Crea F, Gaspardone A, et al. Ischemic preconditioning during coronary angioplasty is prevented by glibenclamide, a selective ATP-sensitive K+ channel blocker.

140. Gu W, Pagel PS, Warltier DC, Kersten JR. Modifying cardiovascular risk in diabetes mellitus.

141. Bailey CJ, Turner RC. Drug therapy: Metformin. N Engl J Med. 1996; 334(9):574–9. [PubMed:8569826]

142. Mears SC, Lipsett PA, Brager MD, Riley LH. Metformin-associated lactic acidosis after elective cervical spine fusion. Spine. 2002; 27:E482–E4. [PubMed: 12436007]

143. Mercker SK, Maier C, Neumann G, Wulf H. Lactic acidosis as a serious perioperative complication of antidiabetic biguanide medication with metformin. Anesthesiology. 1997; 87(4): 1003–5. [PubMed: 9357911]

144. Duncan AI, Koch CG, Xu M, et al. Recent metformin ingestion does not increase in-hospital morbidity or mortality after cardiac surgery. Anesthesia Analgesia. 2007; 104(1):42–50. [PubMed:17179241]

145. Hirsch IB, McGill JB. Role of insulin in management of surgical patients with diabetes mellitus. Diabetes Care 1990; 13:980.

146. BJ., Hoogwerf Perioperative management of diabetes mellitus: how should we act on the limited evidence? Cleve Clin J Med 2006; 73 Suppl 1:S95.

147. Van den Berghe G, Wilmer A, Milants I, et al. Intensive insulin therapy in mixed medical/surgical intensive care units: benefit versus harm, Diabetes, 2006, 55; 3151

148. Rady MY, Johnson DJ, Patel BM, Larson JS, Helmers RA. Influence of individual characteristics on outcome of glycemic control in intensive care unit patients with or without diabetes mellitus. Mayo Clinic Proceedings. 2005; 80(12):1558–67. [PubMed: 1634264

149. JS., Krinsley Glycemic control, diabetic status, and mortality in a heterogeneous population of critically ill patients before and during the era of intensive glycemic management: six and one-half years experience at a university-

affiliated community hosp Seminars in Thoracic Cardiovascular Surgery. 2006; 18(4):317–25. [PubMed: 17395028]

150. Van den Berghe G, Wilmer A, Milants I, et al. Intensive insulin therapy in mixed medical/surgical intensive care units: benefit versus harm. Diabetes 2006; 55:3151.

151. Egi M, Bellomo R, Stachowski E, et al. Blood glucose concentration and outcome of critical illness: the impact of diabetes. Critical Care Medicine. 2008; 36(8):2249–55. [PubMed:18664780]

152. Lehot JJ, Piriz H, Villard J, Cohen R, Guidollet J. Glucose homeostasisComparison between hypothermic and normothermic cardiopulmonary bypass. Chest. 1992; 102(1):106–11. [PubMed:1623737]

153. Carvalho G, Moore A, Qizilbash B, Lachapelle K, Schricker T. Maintenance of normoglycemia during cardiac surgery. Anesthesia Analgesia. 2004; 99(2):319–24. [PubMed: 15271698]

154. Lee KU, Lee HK, Koh CS, Min HK. Artificial induction of intravascular lipolysis by lipid-heparin infusion leads to insulin resistance in man. Diabetologia. 1988; 31(5):285–90. [PubMed: 3294068]

155. Werb MR, Zinman B, Teasdale SJ, Goldman BS, Scully HE, Marliss EB. Hormonal and metabolic responses during coronary artery bypass surgery: role of infused glucose. J Clinical Endocrinol Metabol. 1989; 69(5):1010–8.

156. G, Van den Berghe Does tight blood glucose control during cardiac surgery improve patient outcomes? Ann Intern Med. 2007; 146(4):307–8. [PubMed: 17310055]

157. Doenst T, Wijeysundera D, Karkouti K, et al. Hyperglycemia during cardiopulmonary bypass is an independent risk factor for mortality in patients undergoing cardiac surgery. J Thoracic & Cardiovascular Surgery. 2005; 130(4):1144–50.

158. Outtara A, Lecomte P, Le Manach Y, et al. Poor intraoperative blood glucose control is associated with a worsened hospital outcome after cardiac surgery in diabetic patients. Anesthesiology. 2005; 103(4):687–94. [PubMed: 16192760]

159. Duncan AE, Abd-Elsayed A, Maheshwari A, Xu M, Soltesz E, Koch CG. Role of intraoperative and postoperative blood glucose concentrations in predicting outcomes after cardiac surgery. Anesthesiology. 2010; 112(4):860–71. [PubMed: 20216389]

160. Gandhi GY, Nuttall GA, Abel MD, et al. Intraoperative hyperglycemia and perioperative outcomes in cardiac surgery patients. Mayo Clinic Proceedings. 2005; 80(7):862–6. [PubMed: 16007890]

161. Korvald C, Elvenes OP, Myrmel T. Myocardial substrate metabolism influences left ventricular energetics in vivo. Am J Physiol- Heart Circulatory Physiol. 2000; 278(4):H1345–51.

162. Stanley WC, Chandler MP. Energy metabolism in the normal and failing heart: potential for therapeutic interventions. Heart Failure Rev. 2002; 7(2):115–30.

163. Opie LH, Owen P, Riemersma RA. Relative rates of oxidation of glucose and free fatty acids by ischaemic and non-ischaemic myocardium after coronary artery ligation in the dog. Eur J Clinical Investigation. 1973; 3(5):419–35.

164. Fath-Ordoubadi F, Beatt KJ. Glucose-Insulin-Potassium Therapy for Treatment of Acute Myocardial Infarction: An Overview of Randomized Placebo-Controlled Trials. Circulation. 1997; 96(4):1152–6. [PubMed: 9286943]

165. Depre C, Vanoverschelde JL, Taegtmeyer H. Glucose for the heart. Circulation. 1999; 99(4):578–88. [PubMed: 9927407]

166. Langouche L, Vanhorebeek I, Vlasselaers D, et al. Intensive insulin therapy protects the endothelium of critically ill patients. J Clinical Investigation. 2005; 115(8):2277–86. see comment.

167. Dandona P, Mohanty P, Chaudhuri A, Garg R, Aljada A. Insulin infusion in acute illness. J Clinical Investigation. 2005; 115(8):2069–72.

168. Collet JP, Montalescot G, Vicaut E, et al. Acute release of plasminogen activator inhibitor-1 in ST segment elevation myocardial infarction predicts mortality. Circulation. 2003; 108(4):391–4. [PubMed: 12860898]

169. Marfella R, Siniscalchi M, Esposito K, et al. Effects of stress hyperglycemia on acute myocardial infarction: role of inflammatory immune process in functional cardiac outcome. Diabetes Care. 2003; 26(11):3129–35. [PubMed: 14578250]

170. Coggins M, Lindner J, Rattigan S, et al. Physiologic hyperinsulinemia enhances human skeletal muscle perfusion by capillary recruitment. Diabetes. 2001; 50(12):2682–90. [PubMed: 11723050]

171. Laine H, Nuutila P, Luotolahti M, et al. Insulin-induced increment of coronary flow reserve is not abolished by dexamethasone in healthy young men. J Clinical Endocrinol Metabol. 2000; 85(5):1868–73.

172. Gao F, Gao E, Yue TL Nitric oxide mediates the antiapoptotic effect of insulin in myocardial ischemia-reperfusion: the roles of PI3-kinase, Akt, and endothelial nitric oxide synthase phosphorylation. Circulation. 2002; 105(12):1497–502. [PubMed: 11914261]

173. Myocardial substrate metabolism influences left ventricular energetics in vivo. Am J Physiol- Heart Circulatory Physiol. 2000; 278(4):H1345–51.

174. Hutter JF, Schweickhardt C, Piper HM, Spieckermann PG. Inhibition of fatty acid oxidation and decrease of oxygen consumption of working rat heart by 4-bromocrotonic acid. J Mole Cellular Cardiol. 1984; 16(1):105–8.

175. Kjekshus JK, Mjos OD. Effect of free fatty acids on myocardial function and metabolism in the ischemic dog heart. J Clinical Investigation. 1972; 51(7):1767–76.

176. de Leiris J, Opie LH. Effect of substrates and of coronary artery ligation on mechanical performance and on release of lactate dehydrogenase and creatine phosphokinase in isolated working rat hearts. Cardiovascular Res. 1978; 12(10):585–96.

177. Fath-Ordoubadi F, Beatt KJ. Glucose-Insulin-Potassium Therapy for Treatment of Acute Myocardial Infarction: An Overview of Randomized Placebo-Controlled Trials. Circulation. 1997; 96(4):1152–6. [PubMed: 9286943]

178. K., Malmberg Prospective randomised study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. DIGAMI (Diabetes Mellitus,Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) Study Group. BMJ. 19

179. Bothe W, Olschewski M, Beyersdorf F, Doenst T. Glucose-insulin-potassium in cardiac surgery: a meta-analysis. Ann Thoracic Surgery. 2004; 78(5):1650–7.

180. Mehta SR, Yusuf S, Diaz R, et al. Effect of glucose-insulin-potassium infusion on mortality in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the CREATE-ECLA randomized controlled trial. JAMA. 2005; 293(4):437–46. [PubMed: 15671428]

181. 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(7):650–61. [PubMed: 15728645]

182. Bruemmer-Smith S, Avidan MS, Harris B, et al. Glucose, insulin and potassium for heart protection during cardiac surgery. Br J Anaesthesia. 2002; 88(4):489–95.

183. Furnary AP, Zerr KJ, Grunkemeier GL, Starr A. Continuous intravenous insulin infusion reduces the incidence of deep sternal wound infection in diabetic patients after cardiac surgical procedures Ann Thorac Surg, 1999; 67:352–362

184. Furnary AP, Gao G, Grunkemeier GL, et al. Continuous insulin infusion reduces mortality in patients with diabetes undergoing coronary artery bypass grafting. J Thorac Cardiovasc Surg. 2003; 125:1007–21. [PubMed: 12771873]

185. van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. N Engl J Med 2001; 345:1359.

186. Qaseem A, Humphrey LL, Chou R, Snow V, Shekelle P. Use of intensive insulin therapy for the management of glycemic control in hospitalized patients: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. Ann Intern Med. 2011; 154(4):260–7.

187. JS., Krinsley Association between hyperglycemia and increased hospital mortality in a heterogeneous population of critically ill patients. Mayo Clinic Proceedings. 2003; 78(12):1471–8. see comment. [PubMed: 14661676]

188. Garber AJ, Moghissi ES, Bransome ED Jr. et al. American College of Endocrinology position statement on inpatient diabetes and metabolic control. Endocrine Practice. 2004; 10(Suppl 2):4–9. [PubMed: 15251633]

189. Intensive Care Med. 2009; 35(10): A prospective randomised multi-centre controlled trial on tight glucose control by intensive insulin therapy in adult intensive care units: the Glucontrol study. Intensive Care Med. 2009; 35(10):1738–48. [PubMed 19636533]

190. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. New England J Med. 2008; 358(2):125–39. [PubMed: 18184958]

191. Wiener RS, Wiener DC, Larson RJ. Benefits and risks of tight glucose control in critically ill adults: a meta-analysis. JAMA. 2008; 300(8):933–44. [PubMed: 18728267]

192. New Eng J Med. 2009; 360(13):1283–97. [PubMed: 19318384] Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. New Eng J Med. 2009; 360(13):1283–97. [PubMed: 19318384]

193. Duncan AE, Abd-Elsayed A, Maheshwari A, Xu M, Soltesz E, Koch CG. Role of intraoperative and postoperative blood glucose concentrations in predicting outcomes after cardiac surgery.

194. Monnier L, Mas E, Ginet C, et al. Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. JAMA. 2006; 295(14):1681–7. [PubMed: 16609090]

195. Egi M, Rinaldo B, Stachowski E, French C, Hart G. Variability of blood glucose concentration and short-term mortality in critically ill patients. Anesthesiology. 2006; 105(2):244–52. [PubMed: 16871057]

196. Bagshaw SM, Bellomo R, Jacka MJ, Egi M, Hart GK, George C. The impact of early hypoglycemia and blood glucose variability on outcome in critical illness. Critical Care. 2009; 13:R91. [PubMed: 19534781]

197. JS., Krinsley Glycemic variability: a strong independent predictor of mortality in critically ill patients., Critical Care Medicine. 2008; 36(11):3008–13. [PubMed: 18824908]

198. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. New Eng J Med. 2006; 354(5):449–61. [PubMed: 16452557]

199. Kansagara D, Fu R, Freeman M, Wolf F, Helfand M. Intensive insulin therapy in hospitalized patients: a systematic review. Ann Intern Med. 2011; 154(4):268–82. [PubMed: 21320942]

200. Gandhi GY, Nuttall GA, Abel MD, et al. Intensive intraoperative insulin therapy versus conventional glucose management during cardiac surgery: a randomized trial. Ann Internal Med. 2007; 146(4):233–43. [PubMed: 17310047]

201. Krinsley JS, Grover A. Severe hypoglycemia in critically ill patients: Risk factors and outcomes. Crit Care Med. 2007; 35(10):2262–7. [PubMed: 17717490]

202. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. New England J Med. 2008; 358(2):125–39. [PubMed: 18184958]

203. van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. N Engl J Med 2001; 345:1359.

204. Furnary AP, Wu YX, Bookin SO. Effect of hyperglycemia and continuous intravenous insulin infusions on outcomes of cardiac surgical procedures: The Portland diabetic project. Endocr Pract. 2004; 10(Suppl 2):21–33. [PubMed: 15251637]

205. Lazar HL, McDonnell M, Chipkin SR, et al. The Society of Thoracic Surgeons practice guideline series: Blood glucose management during adult cardiac surgery. Ann Thorac Surg. 2009; 87(2): 663–9. [PubMed: 19161815]

206. Meijering S, Corstjens AM, Tulleken JE, Meertens JH, Zijlstra JG, Ligtenberg JJ. Towards a feasible algorithm for tight glycaemic control in critically ill patients: a systematic review of the literature. Crit Care. 2006; 10(1):R19. [PubMed: 16469124]

207. Meijering S, Corstjens AM, Tulleken JE, Meertens JH, Zijlstra JG, Ligtenberg JJ. Towards a feasible algorithm for tight glyca Severe hypoglycemia in critically ill patients: Risk factors and outcomes. Crit Care Med. 2007; 35(10):2262–7. [PubMed: 17717490]

208. Meijering S, Corstjens AM, Tulleken JE, Meertens JH, Zijlstra JG, Ligtenberg JJ. Towards a feasible algorithm for tight glyca Severe hypoglycemia in critically ill patients: Risk factors and outcomes. Crit Care Med. 2007; 35(10):2262–7. [PubMed: 17717490]

209. Diabetes Care: standards of medical care in Diabetes, American Diabetes Association. January 2011 vol.34 no. Supplement 1 S11-S61

210. American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia Defining and reporting Hypoglycemia in diabetes. Diabetes Care 2005;28;1245-1249

211. Carrier M, Pellerin M, Perrault LP, Solymoss BC, Pelletier LC: Troponin levels in patients with myocardial infarction after coronary artery bypass grafting. Ann Thorac Surg 69:435–440, 2000
212. Horan TC, Gaynes RP, Martone WJ, Jarvis WR, Emori TG: CDC Definitions of nosocomial surgical site infections, 1992: a modification of CDC definitions of surgical wound infections. Infect Control Hosp Epidemiol 13:606–608, 1992
213. Finlay A. McAlister, Amad H, Man J, Tandon P, Bistritz L. Diabetes and Coronary Artery Bypass Surgery: An examination of perioperative glycemic control and outcomes, Diabetes Care 26:1518–1524, 2003
214. Grey NJ, Perdrizet GA. ؞Grey NJ, Perdrizet GA. Reduction of nosocomial infections in the surgical intensive-care unit by strict glycemic control. Endocr Pract. 2004;10 Suppl 2:46-52
215. Arabi YM, Dabbagh OC, Tamim HM, Al-Shimemeri AA, Memish ZA, Haddad SH, et al. Intensive versus conventional insulin therapy: a randomized controlled trial in medical and surgical critically ill patients. Crit Care Med.2008;36:3190-7.
216. Kirdemir P, Yildirim V, Kiris I, Gulmen S, Kuralay E, Ib Does continuous insulin therapy reduce postoperative supraventricular tachycardia inincidence after coronary artery bypass operations in diabetic patients? J Cardiothorac Vasc Anesth. 2008;22:383-7.
217. Bilotta F, Caramia R, Paoloni FP, Delfini R, Rosa G. Safety and efficacy of intensive insulin therapy in critical neurosurgical patients. Anesthesiology. 2009;110:611-9.
218. Finfer S, Chittock DR, Su SY, Blair D, Foster D, Dhingra V, et al NICESUGAR Study Investigators. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. N Engl J Med. 2009;360:1283-97.