



# Inzulinska rezistenca v perioperativnem obdobju – temelj večdisciplinarnih pobud za pospešeno okrevanje po posegu v srčnožilni kirurgiji

Insulin resistance as a perioperative consideration and basis for enhanced recovery after cardiovascular surgery

Špela Volčanšek,<sup>1</sup> Juš Kšela<sup>2</sup>

## Izvelek

Inzulinska rezistenca oziroma stanje zmanjšane biološkega odziva na fiziološke ravni inzulina je ključni dejavnik tveganja za srčnožilne bolezni, zato je pogosto prisotna pri bolnikih v srčnožilni kirurgiji. Vnetni procesi, poškodba tkiva in hormonski odziv v perioperativnem obdobju dodatno prispevajo k inzulinski rezistenci, ki vodi v različne biokemične spremembe. Le-te negativno vplivajo na delovanje organov, na zaplete po operaciji in na okrevanje po njej. Inzulinska rezistenca se kaže kot širok nabor kliničnih stanj, ki se postopno razvijajo od hiperinzulinemije do motene tolerance za glukozo in končno hiperglikemije, ko se normoglikemija ne more več vzdrževati kljub povečanemu izločanju inzulina. Priporočila različnih strokovnih združenj glede ciljnih vrednosti krvnega sladkorja v perioperativnem obdobju niso enoznačna. Prelomne raziskave so sprva dokazale, da strog glikemični nadzor vodi do boljših izidov, vendar je pojavnost hipoglikemij pomemben varnostni zadržek. Zato se v danes uveljavljenih protokolih za perioperativno odmerjanje inzulina cilja na vrednosti glikemije med 7,8 in 10 mmol/l. Hkrati pa je nejasno, ali na obolevnost in smrtnost vpliva stopnja hiperglikemije ali že zgolj prisotnost sladkorne bolezni oziroma sama inzulinska rezistenca. Procesom inzulinske rezistence v perioperativnem obdobju se lahko izognemo z minimalno invazivnim kirurškim pristopom, ustrezno anestezijo ter analgezijo in skrajšanjem obdobja stradanja. Prispevek obravnava patofiziologijo in klinične posledice odpornosti na inzulin oziroma hiperglikemije ter opiše perioperativne strategije za zmanjševanje inzulinske rezistence, izbiro najbolj primerne načina zdravljenja in pristope za hitrejše okrevanje po posegu na srcu in po kompleksnih operacijah aorte.

<sup>1</sup> Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in bolezni presnove, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

<sup>2</sup> Klinični oddelek za kirurgijo srca in ožilja, Kirurška klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

**Korespondenca / Correspondence:** Špela Volčanšek, e: [spela.volcansek@kclj.si](mailto:spela.volcansek@kclj.si)

**Ključne besede:** sladkorna bolezen; perioperativna hiperglikemija; inzulinsko zdravljenje; srčnožilne in velike žilne operacije; kirurgija s pospešenim okrevanjem

**Key words:** diabetes mellitus; perioperative hyperglycaemia; insulin therapy; cardiovascular and major vascular surgery; enhanced recovery after surgery

**Prispelo / Received:** 24. 9. 2020 | **Sprejeto / Accepted:** 10. 12. 2020

**Citirajte kot/Cite as:** Volčanšek Š, Kšela J. Inzulinska rezistenca v perioperativnem obdobju – temelj večdisciplinarnih pobud za pospešeno okrevanje po posegu v srčnožilni kirurgiji. Zdrav Vestn. 2021;90(7–8):443–53. DOI: <https://doi.org/10.6016/ZdravVestn.3164>



Avtorske pravice (c) 2021 Zdravniški Vestnik. To delo je licencirano pod Creative Commons Priznanje avtorstva-Nekomercialno 4.0 mednarodno licenco.

## Abstract

Insulin resistance, the state of reduced biological response to physiological levels of insulin, is a key risk factor for cardiovascular disease. Consequently, it frequently occurs in patients undergoing cardiovascular surgery. Inflammatory processes, tissue damage, and hormonal response in the perioperative period further contribute to insulin resistance, leading to various biochemical changes. These negatively affect organ functioning, postoperative complications and recovery after surgery. Insulin resistance manifests itself as a wide range of clinical conditions that gradually progress from hyperinsulinaemia to impaired glucose tolerance and finally overt hyperglycaemia; when normoglycaemia is no longer maintained despite increasing insulin secretion. The recommendations of various professional associations regarding target values of blood glucose in the perioperative period are not unequivocal. Breakthrough research has initially shown that strict glycaemic control leads to better outcomes, but the incidence of hypoglycaemia is an important safety consideration. Current protocols for perioperative insulin administration target glycaemic values between 7.8 and 10 mmol/L (140 to 180 mg/dL). Whether morbidity and mortality are affected by the degree of hyperglycaemia or the mere presence of diabetes or insulin resistance itself, remains to be elucidated. Insulin resistance in the perioperative period can be avoided with a minimally invasive surgical approach, optimal choice of anaesthesia and analgesia and with shortened periods of starvation. The present manuscript discusses the pathophysiology and clinical consequences of insulin resistance or hyperglycaemia, and describes perioperative strategies to reduce insulin resistance, selecting the best treatment options for enhanced recovery after cardiac and complex aortic surgery.

## 1 Uvod

O perioperativni hiperglikemiji poročajo pri 20–40 % splošnih kirurških bolnikov in pri kar 80 % bolnikov po operaciji na srčnožilnem sistemu (1,2). Pred, med in po kirurškem posegu prihaja namreč do sprememb v presnovi, vključno s spodbujeno tvorbo in moteno porabo glukoze, kar vodi do visokih ravni krvnega sladkorja v tem obdobju. Velik del tega presnovnega procesa je mogoče razložiti z nevroendokrinimi spremembami, do katerih prihaja v okviru kirurškega posega. Le-te zavrejo izločanje inzulina in/ali preprečijo njegovo periferno delovanje, kar poimenujemo s pojmom inzulinska rezistenca (3-6). Obseg odpornosti na inzulin in presnovni odziv na kirurški poseg sta povezana s trajanjem operacije ter njeno invazivnostjo. Odvisen je od obsega poškodbe tkiv, kar kaže na to, da je inzulinska odpornost označevalec kirurškega stresa (4). Neodvisno od medoperativnega stresa zaradi poškodbe tkiva tudi izguba krvi neposredno vpliva na pooperativno odpornost proti inzulinu (5). Telesna nedejavnost po operaciji vpliva na slabši privzem glukoze v skeletnih mišicah. Kalorično in beljakovinsko neustrezna prehrana v perioperativnem obdobju lahko povzroči negativno ravnovesje dušika, kar vpliva na presnovno okolje in dvig inzulinske rezistence (4). Med srčnožilnim kirurškim posegom se odpornost na inzulin in hiperglikemija pojavita dodatno tudi kot posledica sproščanja vnetnih citokinov ob uporabi zunajtelesnega krvnega obtoka, sproščanja stresnih hormonov zaradi kardioplegičnega zastoja srca ali celo cirkulacijskega zastoja, zmerne ali globoke hipotermije ter iatrogene uporabe heparina in kateholaminov (4,5).

Na tak način torej stres akutne ali kronične osnovne bolezni in hkrati bolj ali manj agresivni in nefiziološki kirurški poseg povzročita prehodno, vendar popravljivo inzulinsko rezistenco, ki traja do 21 dni po operaciji (7).

Znano je, da pri bolnikih s sladkorno boleznijo ravni HbA1c napovedujejo občutljivost za inzulin med operacijo in obolevnost in smrtnost v srčnožilni kirurgiji. Tudi sama medoperativna odpornost na inzulin je pomembno povezana s povečanim tveganjem za zaplete, neodvisno od urejenosti sladkorne bolezni pri bolniku (8,9).

V prispevku opisani perioperativni mehanizmi so značilni za operacije na srcu (z uporabo zunajtelesnega krvnega obtoka ali brez njega) in kompleksne operacije velikih žil (kot na primer posegi na torakalni in abdominalni aorti, ki prav tako lahko potekajo ob uporabi zunajtelesnega krvnega obtoka ali brez njega), ne pa tudi za manj kompleksne žilne posege (manjši posegi na infrarenalni trebušni aorti ali posegi na perifernem arterijskem sistemu), saj sta kirurška poškodba in stresni odgovor organizma na takšne operacije bistveno manjša.

## 2 Inzulinska rezistenca in metabolizem glukoze med kirurškim posegom

Inzulinsko rezistenco opredelimo kot zmanjšan biološki učinek inzulina. S pojavom inzulinske rezistence se normoglikemija doseže s povečanjem izločanja inzulina iz celic beta trebušne slinavke, kar ima za posledico hiperinzulinemijo (6). To stanje je v splošni populaciji



**Slika 1:** Grafični povzetek ozadja, vzrokov in posledic inzulinske rezistence v perioperativnem obdobju.

Legenda: TNF  $\alpha$  – faktor nekroze tumorja alfa; IL-6 – interleukin-6.

pogosto predvsem v sklopu presnovnega sindroma in sladkorne bolezni tipa 2, nastopi pa tudi pri določenih fizioloških stanjih, kot je recimo nosečnost ali stradanje (4). Inzulinska rezistenca se kaže kot širok nabor kliničnih stanj, ki se postopoma razvijajo od hiperinzulinemije do motene tolerance za glukozo in sčasoma do hiperglikemije, ko se normoglikemija ne more več vzdrževati kljub povečanemu izločanju inzulina. Motene so inzulinske signalne poti, poleg tega pa sta pospešeni tudi peroksidacija lipidov in dotok prostih maščobnih kislin. Presnovni posledici hiperinzulinemije – glukotoksičnost in lipotoksičnost – delujeta v sinergiji pri ohranjanju patološke odpornosti na inzulin (4,6). Inzulinska rezistenca je provnetno stanje, v katerem se pospešeno odvija ateroskleroza in razvija endotelna disfunkcija. Označuje jo čezmerna ekspresija vnetnih beljakovin – faktorja nekroze tumorja alfa (TNF  $\alpha$ ), adipokina, interleukina-6 (IL-6), C-reaktivnega proteina (CRP) – in zmanjšanje adiponektina (1,4,6).

Prehodno se inzulinska rezistenca lahko razvije tudi ob kirurški ali nekirurški poškodbi oziroma v stanjih kritične bolezni (3-5). Med opisanimi mehanizmi sta predvsem povečano izločanje hipofiznih hormonov in aktiviranje simpatičnega živčnega sistema (5). Z delovanjem stresnih hormonov in hkrati vnetnih citokinov so pogojene spremembe v skeletni mišici, jetrih in maščobnem tkivu.

Perioperativna inzulinska rezistenca je pretežno zunajjetrni pojav, ker prizadene predvsem skeletno mišico. Zanj je značilno zmanjšanje perifernega privzema glukoze s povečanjem tvorbe endogene glukoze v mišicah.

Inzulin olajša vstop glukoze v tkiva, občutljiva na inzulin, npr. v mišično in maščobno tkivo, s povečanjem števila transporterjev GLUT-4. Ti receptorji so shranjeni v znotrajceličnih veziklih, zato z inzulinom posredovano aktiviranje fosfoinozitol-3-kinaze povzroči zlivanje veziklov s celično membrano, kar ima za posledico vstavitve transporterja v celično membrano in večji privzem glukoze v celico in kasnejšo sintezo glikogena v skeletni mišici. Zvišane ravni prostih maščobnih kislin in vnetnih beljakovin (recimo TNF  $\alpha$ ) onemogočajo izgradnjo in translokacijo GLUT-4 (1,4-6). Skeletne mišice vsebujejo tudi subpopulacijo transporterjev GLUT-4, ki med telesno vadbo povečajo vnos glukoze, in sicer neodvisno od inzulina. Zato imobilizacija povzroči slabši privzem glukoze (5). Neaktivne mišične celice izločajo hkrati tudi manj protivnetno delujočih miokinov, peptidov, ki jih sicer med telesno vadbo sproščajo mišične celice. Le-ti delujejo v glukozni homeostazi, predvsem kot nasprotno delujoči provnetnim adipokinom (10).

Presnovni procesi v jetrih se strogo neuroendokrino uravnavajo. Simpatični sistem stimulira jetrno glukoneogenezo, medtem ko inzulin spodbuja glikolizo in lipogenezo, a zavira glukoneogenezo. Med daljšim postom je jetrna glukoneogeneza glavni vir endogene tvorbe glukoze. Post tudi spodbuja lipolizo v maščobnem tkivu in tvorbo ketonskih teles v jetrih (4,5).

Spremembe normalnih presnovnih vzorcev v perioperativnem obdobju sprožijo glukoneogenezo, glikogenolizo, proteolizo, lipolizo in ketogenezo, kar lahko vodi v hiperglikemijo in ketozo, kot to prikazuje Slika 1 (1,5,7).

### 3 Vpliv inzulinske rezistence in hiperglikemije na izide v srčnožilni kirurgiji

Danes obstaja kar nekaj razlag o vplivih hiperglikemije na obolevnost in smrtnost. Poleg tega pa tudi ni povsem pojasnjeno, ali na pojav perioperativnih zapletov pomembno vpliva prisotnost sladkorne bolezni oziroma stopnja hiperglikemije, ali pa je bolj pomembna prisotnost same inzulinske rezistence (7,9,11).

#### 3.1 Inzulinska rezistenca v perioperativnem obdobju

V eni redkih raziskav, ki so jo opravili Sato in sodelavci, so s tehniko zlatega standarda (*angl.* clamp – hiperinzulinemični normoglikemični zažem) dokumentirali inzulinsko občutljivost med operacijo na srcu, tako pri sladkornih bolnikih kot pri bolnikih brez znane sladkorne bolezni, in opazovali pojav inzulinske rezistence ter beležili pogostosti večjih (smrtnost, akutni miokardni infarkt, možganska kap, akutna ledvična okvara in okužba – sepsa, pljučnica, globoka okužba prsnice) in manjših zapletov po posegu ter trajanje bolnišničnega zdravljenja. Dokazali so, da se z zmanjšanjem občutljivosti na inzulin incidenca večjih zapletov pomembno poveča, neodvisno od tega, ali bolnik ima sladkorno bolezen ali ne. Pri sladkornih bolnikih so beležili negativno korelacijo ( $r = -0,527$ ;  $P < 0,001$ ) med glikiranim hemoglobinom (HbA1c) in občutljivostjo za inzulin med operacijo. Bolniki s slabo urejeno sladkorno boleznijo so imeli statistično pomembno pogostejše večje zaplete in okužbe. Prejeli so več krvnih pripravkov in več časa preživeli na oddelku za intenzivno nego in v bolnišnici kot bolniki z boljšo urejenostjo glikemije (9).

#### 3.2 Hiperglikemija pred operacijo – dolgoročna urejenost sladkorne bolezni

Raven glikiranega hemoglobina HbA1c je ne glede na prisotnost sladkorne bolezni merilo glikemičnega nadzora. Povišan HbA1c je neodvisen dejavnik tveganja za razvoj koronarne bolezni in možganske kapi (13,14). Podatki iz literature kažejo, da je pri kandidatih za premostitveni poseg na koronarnih arterijah (*angl.* Coronary artery bypass grafting, CABG), ki imajo znano sladkorno bolezen, HbA1c v 25–50 % nad ciljnim vrednostmi (15,16). V splošni populaciji obstaja tudi velik delež oseb z neodkrito sladkorno boleznijo. Zato ni presenetljivo, da ima vsaj 10 % bolnikov pred srčnožilnimi kirurškimi posegi prisotno nezdravljeno sladkorno bolezen (17).

Raziskovanje pomena HbA1c na izide po operaciji je sicer prineslo različne zaključke. Vedno več je literature, ki dokazuje, da dolgoročni nadzor glukoze v krvi pred operacijo vpliva na kratkoročne rezultate bolnikov po operaciji v srčnožilni kirurgiji. HbA1c je namreč neodvisni napovednik kratkoročne smrtnosti pri bolnikih po premostitvenem posegu na koronarnih žilah (18). Visok izhodiščni HbA1c pri bolnikih, pri katerih se opravijo operacije na srcu, napoveduje večjo verjetnost za miokardni infarkt, okužbe, akutno ledvično okvaro, večjo porabo krvnih pripravkov in daljši čas hospitalizacije ob operaciji. Opisanih je več dihalnih zapletov in dehiscenc prsnice (16,18). Pregledni članek o vlogi HbA1c pri napovedovanju obolevnosti in smrti po CABG je preučil 11 raziskav, objavljenih do leta 2013, ki vključujejo tako kirurške bolnike s sladkorno boleznijo kot tudi bolnike brez sladkorne bolezni in tudi mešane kohorte (8). Večina v članek vključenih raziskav dokazuje napovedno vrednost HbA1c za dolgoročni izid. Zanimivo pa je, da nekatere od vključenih raziskav razlik v obolevnosti in smrtnosti glede na raven HbA1c niso dokazale, kar je po vsej verjetnosti posledica zasnove posamezne raziskave in zastavljene meje HbA1c. Ena od nedavno objavljenih raziskav, ki je natančno opredelila urejenost glikemije pred operacijo in tudi prilagodila rezultate glede na druge vplive, je rezultat dela Robicha s sodelavci (19). Vključevala je več kot 6.000 bolnikov po premostitvenem posegu na koronarnem žilju, pri katerih so uporabili predoperativni HbA1c za napoved kratkoročnega in dolgoročnega preživetja po CABG. Opredelili so štiri skupine bolnikov in njihovo tveganje glede na delež HbA1c: osebe s HbA1c, manjšim od 5,7 %, 5,7–6,4 %, 6,5–8,0 % in s HbA1c nad 8 %. Višje vrednosti HbA1c niso bile povezane z večjo smrtnostjo ali obolevnostjo v bolnišnici, medtem ko je bilo dolgoročno preživetje bistveno slabše pri bolnikih z višjimi deleži HbA1c. Tveganje za smrt se je povečalo za 13 % za vsako povečanje HbA1c za eno odstotno točko (prilagojeno razmerje tveganj, 1,13;  $p < 0,001$ ). Zaključki te študije jasno kažejo, da predhodna glikemična kontrola, ocenjena s HbA1c, napoveduje dolgoročno preživetje, višje ravni pa so povezane s slabšim izidom (19).

Tveganje za zaplete, tako kratkoročne kot dolgoročne, je torej večje za bolnike s prej slabo urejeno sladkorno boleznijo, vendar glede na razpoložljive dokaze ni dovolj enoznačnih odgovorov, da bi bolniki v tej kategoriji morali odložiti operacijo, preden ne dosežejo ciljnih vrednosti HbA1c (16). Pri vrednosti HbA1c nad 8,6 % je sicer do 4-krat večje tveganje za smrt po CABG (8), kar dokazuje, da bi izboljšanje urejenosti glikemije pred operacijo lahko izboljšalo izide operacije. Izdelava

dokončnih zaključkov pa je težavna, ker med raziskavami obstajajo pomembne razlike glede na obdobje opazovanja, populacijo vključenih bolnikov in izhodiščne načine zdravljenja sladkorne bolezni. Predvsem pa lahko v oskrbi po posegu nastopijo spremembe v vodenju sladkorne bolezni glede na izhodiščno raven HbA1c z namenom izboljšati nadzor glukoze, ki lahko naknadno vplivajo na dolgoročno preživetje.

## 4 Urejanje glikemije pred, med in po operaciji

Hiperglikemija, hipoglikemija in glikemična variabilnost dokazano škodujejo (1), zato je natančno spremljanje glikemije bistvenega pomena. Protokole, ki se uporabljajo za doseganje želenih ciljev serumnske glukoze, je treba individualizirati in prilagoditi ustanovi, v kateri se izvajajo (1,20). Večino peroralnih zdravil za nadzor glikemije je potrebno pred operacijo ukiniti. Zdravljenje z metforminom pred operacijo prekinemo zaradi možnega poslabšanja filtracijske sposobnosti ledvic, ki se lahko pojavi v obdobju ob operaciji (npr. zmanjšana perfuzija ledvic ob hemodinamski nestabilnosti ali dehidracija ob obdobjih stradanja), kar poveča tveganje za nastanek metforminske laktacidoze (21). Inzulinski sekretagogi, predvsem sulfonilsečnine (glibenklamid, glimepirid in glipizid), spodbujajo izločanje inzulina in lahko pri teščem bolniku sprožijo hipoglikemijo (22). Agonisti glukagonu podobnega peptida-1 (GLP-1) (eksenatid, liraglutid, dulaglutid, semaglutid) se ukinejo na dan operacije (ali v tednu pred njo), saj upočasnijo motiliteto želodca in lahko v fazah okrevanja upočasnijo ponovno vzpostavitev pravilnega delovanja prebavil. Zaviralci dipeptidil peptidaze-4 (DPP-4) (sitagliptin, linagliptin) delujejo preko glukozno odvisnega mehanizma, zato lahko zdravljenje s temi zdravili načeloma nadaljujemo; ker pa znižujejo raven glikemije po obrokih, njihovi učinki v teščem stanju ne bodo pomembni. Za rutinsko bolnišnično uporabo ni mogoče priporočiti zaviralcev natrij-glukoznega prenašalca 2 (SGLT-2 inhibitorji), dokler se ne dokaže varnost in učinkovitost teh zdravil. FDA opozarja na možno evglikemično diabetično ketoacidozo ob uporabi inhibitorjev SGLT-2. Zato se uporaba prekine med akutnimi boleznimi, kadar so prisotna ketonska telesa, ter med dolgotrajnim postom in kirurškimi posegi. Za zdravljenje vztrajne hiperglikemije nad 10,0 mmol/l se svetuje zdravljenje z inzulinom, tudi pri bolnikih, ki so bili doslej zdravljeni s peroralnimi antihiperglikemiki (1,22).

Inzulin z dolgim (glargin, detemir) ali zelo dolgim (degludec) delovanjem lahko bolnik prejme tudi na dan

pred predvideno operacijo. Svetuje pa se za pribl. 20 % nižji odmerek, da do jutra ne povzroči hipoglikemije. Kratkodelujoči inzulinski analogi imajo krajši čas delovanja kot humani inzulini, vendar zaradi preprečevanja kopičenja inzulina ob subkutanem vnosu pri teščajih stanjih preidemo na intravensko dodajanje (20). Pri bolnikih, zdravljenih z inzulinom, so potrebne pogoste meritve glukoze za zagotavljanje glikemije v ciljnem območju. Poleg tega je potrebno vsakih 4–6 ur pri vsakem teščem bolniku nadzorovati serumsko raven glukoze in visoke ravni zniževati z morebitnimi dodatnimi odmerki inzulina (23). Nižjo potrebo po inzulinu pričakujemo pri osebah, ki imajo okrnjeno filtracijsko sposobnost ledvic ali so starejši od 70 let. Pri osebah z BMI nad 35 kg/m<sup>2</sup> ali domačim celodnevni odmerkom inzulina nad 80 enot oziroma po uvedbi kortikosteroida, pa pričakujemo veliko potrebo po inzulinu med bolnišnično obravnavo (1).

Bolniki s sladkorno boleznijo tipa 1 potrebujejo pred in med operacijo nadomeščanje inzulina (0,2 – 0,3 enote/kg/dan) (23). Stres kirurškega posega poveča verjetnost za diabetično ketoacidozo. Zvečer pred predvidenim posegom je potrebno znižati odmerek bazalnega inzulina na 80 %, s čimer preprečimo jutranjo hipoglikemijo. Enako načelo velja za osebe s sladkorno boleznijo tipa 1, zdravljene z inzulinom črpalko, ki bi lahko načeloma nadaljevale z nadomeščanjem inzulina med operacijo. V primeru, da je infuzijski set inzulinske črpalke (in senzorski sistem) moteč zaradi bližine polja operacije, lahko anesteziolog preide na intravensko dovajanje inzulina v enakem urnem odmerku, kot ga bolnik sicer uporablja (1).

V večini primerov je inzulin najprimernejše zdravilo za zdravljenje hiperglikemije v bolnišnici (1,23). V določenih kliničnih okoliščinah pa je možno nadaljevanje zdravljenja z zdravili, ki so bila uvedena pred operacijo, vključno s peroralnimi antihiperglikemičnimi zdravili. V skladu s klinično presojo v kombinaciji s stalnim ocenjevanjem bolnikovega kliničnega stanja in nihanj glikemije, resnostjo bolezni, prehranskim statusom ali z novo uvedenimi zdravili, ki lahko vplivajo na raven glukoze (npr. glukokortikoidi), je po operaciji možno ponovno uvesti peroralno zdravljenje (20), če niso nastopile morebitne kontraindikacije. Odločitev je individualna. Peroralno zdravljenje naj se uvede vsaj 1–2 dni pred načrtovanim odpustom, kar omogoče pravočasen posvet z diabetologom in morebitno optimizacijo zdravljenja pred odpustom. Posvet z diabetologom se priporoča še posebej v primeru, da je bil nadzor nad glikemijo pred operacijo slab, na kar nas opozori visok delež HbA1c.



## 4.1 Kritično bolne osebe s sladkorno boleznijo

V okolju intenzivne nege in terapije se je izkazalo, da je neprekinjena intravenska infuzija inzulina najboljše metoda za doseganje glikemičnih ciljev. Intravenske infuzije inzulina je treba odmerjati na podlagi pogostih (urnih) meritev glukoze v krvi, ki omogočajo prilagoditve hitrosti infuzije, upoštevajoč stanje bolnika, glikemična nihanja in celodnevni odmerek inzulina. Uporaba inzulina po načelu drsne lestvice pa se močno odsvetuje (20,24).

## 4.2 Nekritično bolne osebe s sladkorno boleznijo

Režim odmerjanja bazalnega in bolusnega inzulina (v vlogi prandialnega in korekcijskih odmerkov) je najprimernejše zdravljenje za bolnike, ki imajo nepredvidljiv vnos hrane oziroma daljša stanja stradanja. Če se bolnik prehranjuje sam, je treba odmerke kratkododelujočega inzulina uskladiti z obroki. V takšnih primerih je treba opraviti meritev glukoze pred obroki. Pri izračunu odmerkov nam je lahko v pomoč celodnevni odmerek inzulina v času infundiranja, ki ga razdelimo na bazalni odmerek in bolusne odmerke, oziroma tudi predhodni bolnikovi odmerki, če je imel že pred bolnišnično obravnavo uvedeno inzulinsko zdravljenje. Ob prehodu iz intravenskega dodajanja inzulina na bazalni subkutan je smiselno ukiniti infuzijo 2 uri po odmerku dolgodelujočega inzulina (1). Če je peroralni vnos slab, je varnejše odmerjanje kratkododelujočega inzulina takoj po zaužitem obroku glede na količino zaužite hrane. Če se bolnik hrani s kontinuirano parenteralno prehrano, naj temu sledi tudi kontinuirana intravenska infuzija inzulina. Inzulinske mešanice se zaradi možnosti pogostejših hipoglikemij ne priporočajo za rutinsko bolnišnično uporabo (1,20).

## 5 Glikemični cilji v perioperativnem obdobju

Čeprav obstaja soglasje stroke, da je treba odpraviti izrazito perioperativno hiperglikemijo, še vedno niso določene optimalne ciljne ravni glukoze v serumu, ki zmanjšujejo tako perioperativne zaplete kot možnost hipoglikemije (25). Prelomna raziskava, ki jo je opravila van der Berghe s sodelavci (26) leta 2001, je priporočila stroge glikemične cilje za perioperativni nadzor sladkorne bolezni. Temu je sledilo več randomiziranih kliničnih raziskav z različnimi kohortami bolnikov, ki so podprle intenzivni perioperativni nadzor glukoze

(27). Leta 2004 pa so Lazar in sodelavci dokazali, da je vzdrževanje serumske glukoze med 6,7 in 10 mmol/l med srčnožilnimi operacijami varnejše, strožji režim pa ne prispeva k izboljšanju rezultatov (28). Optimalni ciljni razpon vsebnosti glukoze v krvi pri kritično bolnih bolnikih pa zaenkrat ostaja nejasen. V mednarodni randomizirani raziskavi NICE-SUGAR, ki je vključevala več kot 6.000 bolnikov, so ugotovili, da intenzivni nadzor serumske ravni glukoze povečuje smrtnost v enotah intenzivne terapije. Manj strogi cilji serumske ravni glukoze v krvi (pod 10,0 mmol na liter) imajo za posledico nižjo smrtnost kot strogi cilji (4,5 – 6,0 mmol na liter); razmerje tveganj je znašalo 1,14;  $p=0,02$ . V skupini z intenzivnim nadzorom so poročali o hipoglikemijah pri 6,8 % bolnikov v primerjavi z 0,5 % v kontrolni skupini. V številu dni mehanskega predihavanja, trajanju zdravljenja na oddelku intenzivne terapije ali v celokupnem trajanju bolnišničnega zdravljenja ni bilo razlik med skupinama (11). Raziskava, ki jo je opravil Desai s sodelavci, je pokazala, da je vzdrževanje serumske ravni glukoze v krvi po CABG v liberalnem območju vodilo do podobnih rezultatov v primerjavi s strogim ciljnim območjem (29).

Združenje ameriških torakalnih kirurgov (*angl.* The Society of Thoracic Surgeons, STS) priporoča ciljno območje glukoze v krvi 6,7 – 10 mmol/l za bolnike po CABG in vzdrževanje ravni glukoze v serumu  $\leq 10$  mmol/l za vsaj 24 ur po kirurškem posegu na srcu (30). Združenje za ambulantno anestezijo (*angl.* The Society for Ambulatory Anesthesia, SAMBA) priporoča medoperativne ravni glukoze v krvi  $< 10$  mmol/l (31). Ameriško združenje kliničnih endokrinologov (*angl.* The American Association of Clinical Endocrinologists, AACE) in Ameriška zveza za diabetes (*angl.* American Diabetes Association, ADA) priporočata ciljno raven glukoze med 7,7–10 mmol/l pri kritično bolnih posameznikih (32). Zadnje smernice ADA za večino kritično bolnih priporočajo ciljno območje glukoze 7,8–10,0 mmol/l (20). Za izbrane bolnike so primerni tudi strožji cilji,  $< 7,8$  mmol/l, če je to mogoče doseči brez pomembnega tveganja za nastop hipoglikemije. Nasprotno pa so lahko višje vrednosti glukoze sprejemljive pri akutno bolnih bolnikih s slabo napovedjo izida, pri bolnikih z napredovalimi sočasnimi boleznimi in v bolnišničnih ustanovah, kjer pogosto spremljanje serumske ravni glukoze ali natančen nadzor ni izvedljiv (20). Pri paliativni oskrbi je glavni cilj zdravljenja preprečevanje morebitnih hipoglikemij in daljšega porasta glikemije nad prag glukozurije, torej nad 15 mmol/l, ki povzroča simptome. S takšnim pristopom stremimo k izboljšanju kakovosti življenja in ne k preprečevanju kroničnih zapletov (23).

## 6 Celostna obravnava bolnika s sladkorno boleznijo v srčnožilni kirurgiji

Velike randomizirane raziskave, ki so tehtale prednosti kirurških posegov in perkutanih koronarnih posegov v primerjavi z optimalnim zdravljenjem z zdravili so opredelile podskupine bolnikov, ki imajo večjo korist od kirurške revaskularizacije (33). To so bolniki z večžilno koronarno boleznijo in boleznijo leve glavne koronarne arterije, disfunkcijo levega prekata ali sladkorno boleznijo (34). Pri odločitvi o najučinkovitejšem terapevtskem pristopu pri bolnikih s sladkorno boleznijo nas vodijo ključne spremenljivke: obseg in anatomija sprememb na koronarnih arterijah (ocenjene z ocenjevalno lestvico SYNTAX), kirurško tveganje, ocena točkovnikov tveganja EuroSCORE II ali STS score ter izkušnje kirurga (35). Vendar so ti bolniki raznoliki glede tveganj in koristi, povezanih s premostitvenim posegom na koronarnih žilah. Optimalno zdravljenje z zdravili ostaja temelj oskrbe srčnožilnih bolezni pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2, bodisi kot primarna ali sekundarna preventiva (34). Vključitev kliničnih značilnosti bolnika v uveljavljeno anatomsko oceno resnosti SŽB lahko ponudi bolj zanesljivo oceno tveganja za bolnike s kompleksno večžilno koronarno boleznijo (36). To velja zlasti za populacijo z visokim srčnožilnim tveganjem, ki vključuje vse bolnike s sladkorno boleznijo. Mednarodne smernice narekujejo potrebo po lokalni multidisciplinarni skupini, ki jo sestavljajo neinvazivni kardiolog, interventni kardiolog in srčni kirurg, ki odločijo o najboljšem načinu zdravljenja za bolnika, vendar je odločitev o načinu zdravljenja težavna. Na pozne rezultate pri bolnikih, ki sprva preživijo CABG, manj vplivajo tradicionalni izračuni zgodnje smrtnosti (kot npr. EuroSCORE). Dolgoročno preživetje je vse bolj povezano z morebitno prisotnostjo kroničnih bolezni, kot je sladkorna bolezen. Kajti sladkorna bolezen je sistemska bolezen z difuznimi aterosklerotičnimi učinki na koronarne žile. Gre za značilno manjši premer žil in daljše aterosklerotične lehe, kar ne vpliva zgolj na strategijo revaskularizacije, temveč tudi na življenjsko dobo presadka (37).

Vpliv intenzivnega nadzora glikemije na makrovaskularne zaplete je glede na podatke več raziskav manj prepričljiv kot vpliv na mikrovaskularne zaplete (38). Zato glukocentrični pogled na oskrbo bolnika s sladkorno boleznijo nadomešča poudarek na izbiri antihiperglikemikov. Različni razredi zdravil za zdravljenje

hiperglikemije so povezani z različnimi učinki na srčnožilno tveganje. Insulin in sulfonilsečnine so glede tveganja za SŽB nevtralni, njihovi pomembni neželeni učinki pa vključujejo povečanje telesne mase in hipoglikemijo (39). Zaviralci SGLT-2 so prva zdravila, za katera so bile dokazane jasne koristi za srčnožilno tveganje (40). Tudi nekateri od agonistov GLP-1 so v raziskavah zmanjšali pojavnost glavnih srčnožilnih dogodkov (*angl.* major adverse cardiovascular events, MACE) (39).

### 6.1 Proaktivni pristop k inzulinski rezistenci v srčni kirurgiji – ERAS, kirurgija s pospešenim okrevanjem

Princip kirurgije s pospešenim okrevanjem (*angl.* enhanced recovery after surgery, ERAS) je večdisciplinarna pobuda za izboljšanje oskrbe v celotnem perioperativnem obdobju. V 90. letih 20. stoletja je ERAS uvedla skupina kirurgov v želji po izboljšanju perioperativne oskrbe svojih bolnikov. S področja kirurgije trebušne votline se je princip preselil že na vsa področja, tudi na srčno kirurgijo (41). Kirurgija s pospešenim okrevanjem (KsPO), ki temelji na protokolih za perioperativno oskrbo, zasnovanih na dokazih, lahko privede do izboljšanja kliničnih rezultatov, zmanjšanja zapletov in zmanjšanja stroškov tudi zaradi pomembnega skrajšanja hospitalizacije in zgodnejše vrnitve v običajno življenje (42). KsPO kot model perioperativne obravnave bolnika, pri katerem z optimizacijo procesov zdravljenja vplivamo na hitrost bolnikovega okrevanja, uporabljamo tudi v Sloveniji (43,44).

#### *ERAS v srčni kirurgiji ali CARDIAC ERAS*

Smernice ERAS-Cardiac temeljijo na dokazih v srčni kirurgiji. Uporabnost principov ERAS v žilni kirurgiji je omejena, ciljanih smernic za uporabo v žilni kirurgiji pa ni, ker so obstoječi dokazi v literaturi nezadostni in nizke kakovosti. Medtem ko redke objave opisujejo uporabo poti ERAS pri operacijah prsne in trebušne aorte, pa so opisi poti ERAS pri operacijah na perifernem arterijskem sistemu nezadostni in slabe kakovosti. Pri endovaskularnih operacijah pa takšnih opisov zaenkrat sploh še ni (45). Izvedba poti ERAS pri oskrbi bolnikov po kompleksnih operacijah na prsni in trebušni aorti (lahko potekajo z uporabo zunajtelesnega krvnega obtoka ali brez njega) se približa poti, ki velja za operacije na srcu (t.i. ERAS-Cardiac).

### 6.1.1 Določitev hemoglobina A1c za oceno tveganja po principih Cardiac ERAS pred operacijo

Na podlagi dokazov, ki kažejo na napovedno vrednost HbA1c za izide po večjih kirurških posegih, smernice ERAS-Cardiac priporočajo meritve HbA1c za pomoč pri oceni tveganja pred operacijo. Smernice narekujejo pregled vseh sladkornih bolnikov pred operacijo in uvedbo ukrepov za izboljšanje glikemičnega nadzora, s katerimi bi dosegli raven HbA1c, nižjo od 7 % (41).

### 6.1.2 Stanje teščosti pred operacijo

Nekatere raziskave kažejo, da lahko uživanje ogljikohidratnega polimera (npr. do 2 uri pred operacijo) zmanjša inzulinsko rezistenco po operaciji (46). S tem se izognemo s stradanjem povezanim katabolnim procesom. Pričakuje se izboljšanje občutljivosti za delovanje inzulina in s tem manjše tveganje za hiperglikemijo po operaciji (47). Spodbujanje k uživanju bistrte tekočine 2–4 ure pred operacijo je pomemben sestavni del vseh protokolov ERAS (41). Vendar pa metaanalize niso pokazale zmanjšanja zapletov ali skrajšanja trajanja hospitalizacije, ko so bolnike, ki so pred operacijo uživali pripravke z ogljikovimi hidrati, primerjali s tistimi, ki so prejeli placebo (48). Pri bolnikih po opravljenem kirurškem posegu na srčnožilnem sistemu niso izvedli večjih raziskav s tega področja oskrbe pred operacijo. Manjša raziskava, ki jo je opravil Breuer s sodelavci, je pokazala, da je bil peroralni napitek z ogljikovimi hidrati, zaužit 2 uri pred operacijo, varen in da ni prišlo do zapletov med operacijo in po njej. Pri bolnikih, pri katerih so operacijo izvedli ob uporabi zunajtelesnega krvnega obtoka, so ob uporabi protokola ERAS-Cardiac beležili manjšo potrebo po inotropni podpori med operacijo (49).

### 6.1.3 Infuzija inzulina

Smernice ERAS-Cardiac svetujejo zdravljenje hiperglikemije do ciljne ravni glukoze 8,8–10 mmol/l z infuzijo inzulina, pri čemer težimo k preprečevanju hipoglikemij po operaciji. Zaradi pomanjkanja kliničnih raziskav s področja srčnožilne kirurgije so raven priporočila določili z IIa (41).

### 6.1.4 Izbor anestezije

Splošna anestezija je pogosteje povezana s hiperglikemijo in z višjimi koncentracijami kateholaminov, kortizola in glukagona kot lokalna ali epiduralna anestezija. Hlapni anestetiki zavirajo izločanje inzulina in povečajo tvorbo glukoze v jetrih (1,41).

### 6.1.5 Uspešnost in uresničevanje načel ERAS v srčni kirurgiji

Začetni rezultati študij ERAS-Cardiac, ki vključujejo srčnožilne kirurške bolnike, so pri posameznikih pokazali podobne koristi kot pri drugih kirurških bolnikih, vključno z izboljšanjem nadzora perioperativne bolečine (za 25–60 % zmanjšano uporabo opioidov), izboljšanjem zgodnje rehabilitacije, s hitrejšim preходом na oralno prehrano, skrajšanjem oskrbe na oddelkih intenzivne nege (za 4–20 ur) in skrajšanjem celokupne hospitalizacije (za 1–4 dni). Klinično pomembni so tudi dokazi, da naj bi spoštovanje protokola ERAS pri srčnožilnih kirurških bolnikih zmanjšalo pojavnost perioperativne atrijske fibrilacije za 8–14 % (50).

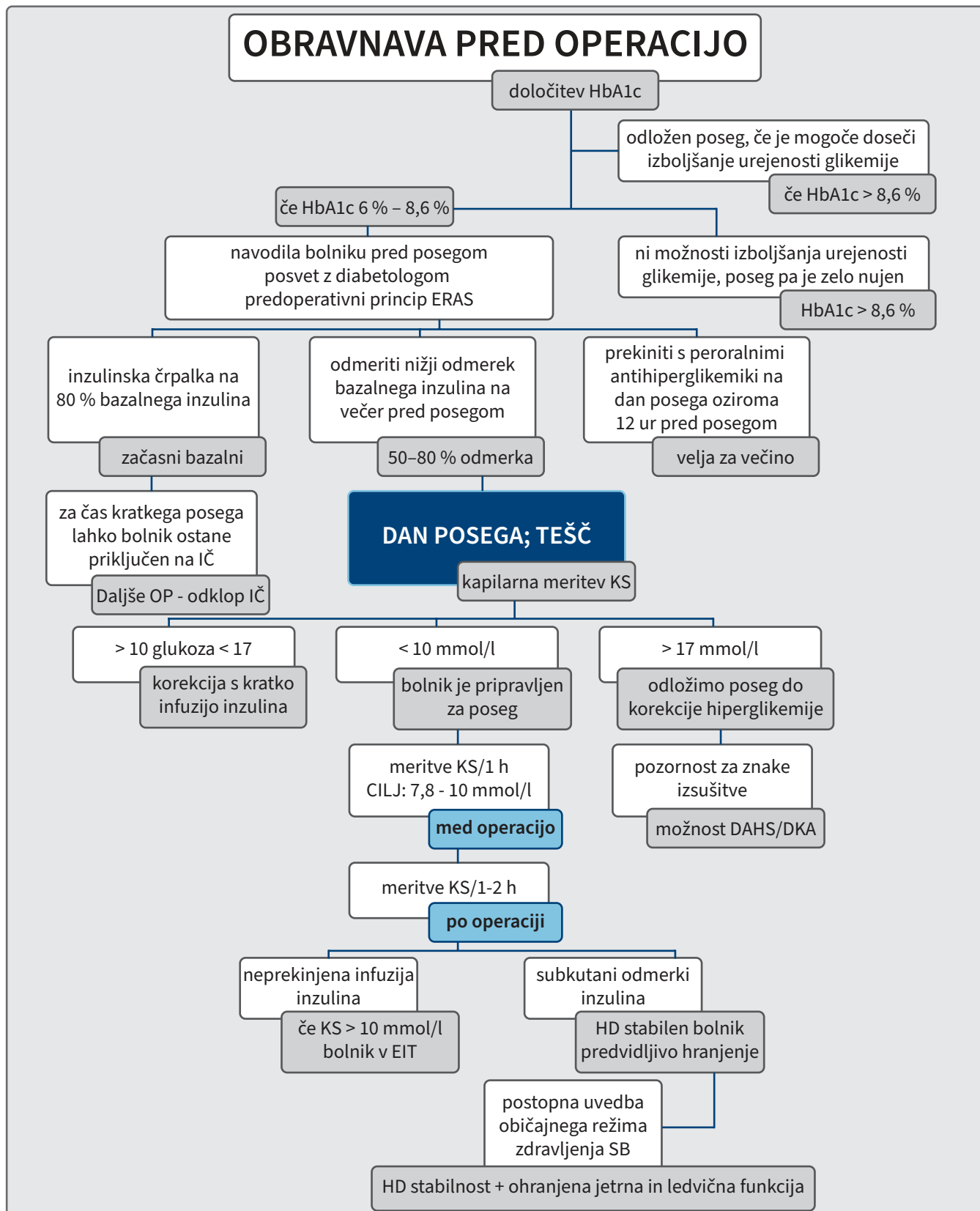
## 7 Zaključek

Obstaja vrsta dokazov, da perioperativna inzulinska rezistenca, ki se na področju srčnožilne kirurgije pojavlja pri kar 80 % bolnikov, pomembno vpliva na pojav kratkoročnih in dolgoročnih zapletov ter na smrtnost po operacijah na srcu in večjih žilah. Čeprav se zdravljenje bolnikov s perioperativno hiperglikemijo vedno vodi individualno, pa so se do danes nakopičila spoznanja, da sledenje protokolom perioperativne obravnave bolnika (npr. protokol ERAS), ki so plod večdisciplinarnih pristopov in vključujejo vse srčnožilne kirurške bolnike, vodi do izboljšanja rezultatov kirurškega zdravljenja posameznikov. Zato bi bilo smiselno in nujno, da se klinična perioperativna obravnava srčnožilnih kirurških bolnikov enotno prilagodi najnovejšim dognanjem in novim večdisciplinarnim protokolom (Slika 2).

### Izjava o navzkrižju interesov

Avtorji nimamo navzkrižja interesov.





**Slika 2:** Algoritem ukrepanja pri predoperativni in medoperativni obravnavi oseb s sladkorno boleznijo ali brez znane sladkorne boleznijo v načrtovanju in poteku posega v srčnožilni kirurgiji. Povzeto po (1,8,22–24,41).

Legenda: KS – krvni sladkor; SB2 – sladkorna bolezen tipa 2; SB1 – sladkorna bolezen tipa 1; EIT – enota intenzivne terapije; IČ – inzulinska črpalka; OH – ogljikovi hidrati; ERAS – Enhanced Recovery After Surgery; HbA1c – glikirani hemoglobin.

## Literatura

- Duggan EW, Carlson K, Umpierrez GE. Perioperative Hyperglycemia Management: an Update. *Anesthesiology*. 2017;126(3):547-60. DOI: [10.1097/ALN.0000000000001515](https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000001515) PMID: 28121636
- Umpierrez G, Cardona S, Pasquel F, Jacobs S, Peng L, Unigwe M, et al. Randomized Controlled Trial of Intensive Versus Conservative Glucose Control in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Graft Surgery: GLUCO-CABG Trial. *Diabetes Care*. 2015;38(9):1665-72. DOI: [10.2337/dc15-0303](https://doi.org/10.2337/dc15-0303) PMID: 26180108
- Thorell A, Nygren J, Ljungqvist O. Insulin resistance: a marker of surgical stress. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 1999;2(1):69-78. DOI: [10.1097/00075197-199901000-00012](https://doi.org/10.1097/00075197-199901000-00012) PMID: 10453333
- Bagry HS, Raghavendran S, Carli F, Warner DS, Warner MA. Metabolic syndrome and insulin resistance: perioperative considerations. *Anesthesiology*. 2008;108(3):506-23. DOI: [10.1097/ALN.0b013e3181649314](https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e3181649314) PMID: 18292688
- Desborough JP. The stress response to trauma and surgery. *Br J Anaesth*. 2000;85(1):109-17. DOI: [10.1093/bja/85.1.109](https://doi.org/10.1093/bja/85.1.109) PMID: 10927999
- Petersen KF, Shulman GI. Etiology of insulin resistance. *Am J Med*. 2006;119(5):S10-6. DOI: [10.1016/j.amjmed.2006.01.009](https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2006.01.009) PMID: 16563942
- Ljungqvist O. Insulin resistance and outcomes in surgery. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(9):4217-9. DOI: [10.1210/jc.2010-1525](https://doi.org/10.1210/jc.2010-1525) PMID: 20823470
- Tennyson C, Lee R, Attia R. Is there a role for HbA1c in predicting mortality and morbidity outcomes after coronary artery bypass graft surgery? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2013;17(6):1000-8. DOI: [10.1093/icvts/ivt351](https://doi.org/10.1093/icvts/ivt351) PMID: 24021615
- Sato H, Carvalho G, Sato T, Lattermann R, Matsukawa T, Schrickler T. The association of preoperative glycemic control, intraoperative insulin sensitivity, and outcomes after cardiac surgery. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(9):4338-44. DOI: [10.1210/jc.2010-0135](https://doi.org/10.1210/jc.2010-0135) PMID: 20631016
- Volčanšek Š, Pfeifer M. Metabolic benefits of physical activity. *Zdrav Vestn*. 2014;83(9):603-15.
- Finfer S, Chittock DR, Su SY, Blair D, Foster D, Dhingra V, et al.; NICE-SUGAR Study Investigators. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2009;360(13):1283-97. DOI: [10.1056/NEJMoa0810625](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0810625) PMID: 19318384
- Lebovitz HE. Insulin resistance: definition and consequences. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2001;109:S135-48. DOI: [10.1055/s-2001-18576](https://doi.org/10.1055/s-2001-18576) PMID: 11460565
- Selvin E, Steffes MW, Zhu H, Matsushita K, Wagenknecht L, Pankow J, et al. Glycated hemoglobin, diabetes, and cardiovascular risk in nondiabetic adults. *N Engl J Med*. 2010;362(9):800-11. DOI: [10.1056/NEJMoa0908359](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0908359) PMID: 20200384
- Martín-Timón I, Sevillano-Collantes C, Segura-Galindo A, Del Cañizo-Gómez FJ. Type 2 diabetes and cardiovascular disease: have all risk factors the same strength? *World J Diabetes*. 2014;5(4):444-70. DOI: [10.4239/wjcd.v5.i4.444](https://doi.org/10.4239/wjcd.v5.i4.444) PMID: 25126392
- Engoren M, Habib RH, Zacharias A, Schwann TA, Riordan CJ, Durham SJ, et al. The prevalence of elevated hemoglobin A1c in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *J Cardiothorac Surg*. 2008;3(1):63. DOI: [10.1186/1749-8090-3-63](https://doi.org/10.1186/1749-8090-3-63) PMID: 19025628
- Knapik P, Cieśla D, Filipiak K, Knapik M, Zembala M. Prevalence and clinical significance of elevated preoperative glycosylated hemoglobin in diabetic patients scheduled for coronary artery surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2011;39(4):484-9. DOI: [10.1016/j.ejcts.2010.07.037](https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2010.07.037) PMID: 21087870
- Umpierrez GE, Isaacs SD, Bazargan N, You X, Thaler LM, Kitabchi AE. Hyperglycemia: an independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(3):978-82. DOI: [10.1210/jcem.87.3.8341](https://doi.org/10.1210/jcem.87.3.8341) PMID: 11889147
- Halkos ME, Puskas JD, Lattouf OM, Kilgo P, Kerendi F, Song HK, et al. Elevated preoperative hemoglobin A1c level is predictive of adverse events after coronary artery bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2008;136(3):631-40. DOI: [10.1016/j.jtcvs.2008.02.091](https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2008.02.091) PMID: 18805264
- Robich MP, Iribarne A, Leavitt BJ, Malenka DJ, Quinn RD, Olmstead EM, et al.; Northern New England Cardiovascular Disease Study Group. Intensity of Glycemic Control Affects Long-Term Survival After Coronary Artery Bypass Graft Surgery. *Ann Thorac Surg*. 2019;107(2):477-84. DOI: [10.1016/j.athoracsur.2018.07.078](https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2018.07.078) PMID: 30273572
- Association AD; American Diabetes Association. 15. Diabetes Care in the Hospital: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care*. 2019;42:S173-81. DOI: [10.2337/dc19-S015](https://doi.org/10.2337/dc19-S015) PMID: 30559241
- Janič M, Volčanšek Š, Lunder M, Janež A. Metformin: od mehanizmov delovanja do napredne klinične uporabe. *Zdrav Vestn*. 2017;86(3-4):138-57.
- Sudhakaran S, Surani SR. Guidelines for Perioperative Management of the Diabetic Patient. *Surg Res Pract*. 2015;2015:284063. DOI: [10.1155/2015/284063](https://doi.org/10.1155/2015/284063) PMID: 26078998
- Speech Sound Disorders – Articulation and Phonology. Rockville: American Speech-Language-Hearing Association; 2021 [cited 2017 Jun 30]. Available from: <http://endodiab.si/priporocila/smernice-za-vodenje-sladkorne-bolezni/>.
- Lipshutz AK, Gropper MA, Warner DS, Warner MA. Perioperative glycemic control: an evidence-based review. *Anesthesiology*. 2009;110(2):408-21. DOI: [10.1097/ALN.0b013e3181948a80](https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e3181948a80) PMID: 19194167
- Thiessen S, Vanhorebeek I, Van den Bergh G. Glycemic control and outcome related to cardiopulmonary bypass. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2015;29(2):177-87. DOI: [10.1016/j.bpa.2015.03.003](https://doi.org/10.1016/j.bpa.2015.03.003) PMID: 26060029
- van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2001;345(19):1359-67. DOI: [10.1056/NEJMoa011300](https://doi.org/10.1056/NEJMoa011300) PMID: 11794168
- Maerz LL, Akhtar S. Perioperative glycemic management in 2011: paradigm shifts. *Curr Opin Crit Care*. 2011;17(4):370-5. DOI: [10.1097/MCC.0b013e328348beb7](https://doi.org/10.1097/MCC.0b013e328348beb7) PMID: 21734491
- Lazar HL, Chipkin SR, Fitzgerald CA, Bao Y, Cabral H, Apstein CS. Tight glycemic control in diabetic coronary artery bypass graft patients improves perioperative outcomes and decreases recurrent ischemic events. *Circulation*. 2004;109(12):1497-502. DOI: [10.1161/01.CIR.0000121747.71054.79](https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000121747.71054.79) PMID: 15006999
- Desai SP, Henry LL, Holmes SD, Hunt SL, Martin CT, Hebsur S, et al. Strict versus liberal target range for perioperative glucose in patients undergoing coronary artery bypass grafting: a prospective randomized controlled trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012;143(2):318-25. DOI: [10.1016/j.jtcvs.2011.10.070](https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2011.10.070) PMID: 22137804
- Lazar HL, McDonnell M, Chipkin SR, Furnary AP, Engelman RM, Sadhu AR, et al.; Society of Thoracic Surgeons Blood Glucose Guideline Task Force. The Society of Thoracic Surgeons practice guideline series: blood glucose management during adult cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*. 2009;87(2):663-9. DOI: [10.1016/j.athoracsur.2008.11.011](https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2008.11.011) PMID: 19161815
- Joshi GP, Chung F, Vann MA, Ahmad S, Gan TJ, Goulson DT, et al.; Society for Ambulatory Anesthesia. Society for Ambulatory Anesthesia consensus statement on perioperative blood glucose management in diabetic patients undergoing ambulatory surgery. *Anesth Analg*. 2010;111(6):1378-87. DOI: [10.1213/ANE.0b013e3181f9c288](https://doi.org/10.1213/ANE.0b013e3181f9c288) PMID: 20889933
- Moghissi ES, Korytkowski MT, DiNardo M, Einhorn D, Hellman R, Hirsch IB, et al.; American Diabetes Association. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. *Endocr Pract*. 2009;15(4):353-69. DOI: [10.4158/EP09102.RA](https://doi.org/10.4158/EP09102.RA) PMID: 19454396

33. Farkouh ME, Domanski M, Sleeper LA, Siami FS, Dangas G, Mack M, et al.; FREEDOM Trial Investigators. Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. *N Engl J Med.* 2012;367(25):2375-84. DOI: [10.1056/NEJMoa1211585](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1211585) PMID: [23121323](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23121323/)
34. Arnold SV, Bhatt DL, Barsness GW, Beatty AL, Deedwania PC, Inzucchi SE, et al.; American Heart Association Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health and Council on Clinical Cardiology. Clinical Management of Stable Coronary Artery Disease in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2020;141(19):e779-806. DOI: [10.1161/CIR.0000000000000766](https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000766) PMID: [32279539](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32279539/)
35. Metzler B, Winkler B; B. M. SYNTAX, STS and EuroSCORE - how good are they for risk estimation in atherosclerotic heart disease? *Thromb Haemost.* 2012;108(6):1065-71. PMID: [22187025](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22187025/)
36. Krone RJ, Althouse AD, Tamis-Holland J, Venkitachalam L, Campos A, Forker A, et al.; BARI 2D Study Group. Appropriate revascularization in stable angina: lessons from the BARI 2D trial. *Can J Cardiol.* 2014;30(12):1595-601. DOI: [10.1016/j.cjca.2014.07.748](https://doi.org/10.1016/j.cjca.2014.07.748) PMID: [25475464](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25475464/)
37. Perry A, Chung MJ, Novak E, Krone R, Brown DL. Development of a risk score to identify patients with type 2 diabetes mellitus and multivessel coronary artery disease who can defer bypass surgery. *Diagn Progn Res.* 2019;3(1):3. DOI: [10.1186/s41512-019-0048-7](https://doi.org/10.1186/s41512-019-0048-7) PMID: [31093573](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31093573/)
38. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet.* 1998;352(9131):837-53. DOI: [10.1016/S0140-6736\(98\)07019-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)07019-6) PMID: [9742976](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9742976/)
39. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia.* 2018;61(12):2461-98. DOI: [10.1007/s00125-018-4729-5](https://doi.org/10.1007/s00125-018-4729-5) PMID: [30288571](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30288571/)
40. Lunder M, Janič M, Šabovič M, Janež A. Zaviralci SGLT-2. *Zdrav Vestn.* 2018;87(9-10):493-506. DOI: [10.6016/ZdravVestn.2705](https://doi.org/10.6016/ZdravVestn.2705)
41. Engelman DT, Ben Ali W, Williams JB, Perrault LP, Reddy VS, Arora RC, et al. Guidelines for Perioperative Care in Cardiac Surgery: Enhanced Recovery After Surgery Society Recommendations. *JAMA Surg.* 2019;154(8):755-66. DOI: [10.1001/jamasurg.2019.1153](https://doi.org/10.1001/jamasurg.2019.1153) PMID: [31054241](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31054241/)
42. Salenger R, Morton-Bailey V, Grant M, Gregory A, Williams JB, Engelman DT. Cardiac ERAS: A Guide to Team Building and Successful Implementation. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2020;32(2):187-96. DOI: [10.1053/j.semtcvs.2020.02.029](https://doi.org/10.1053/j.semtcvs.2020.02.029) PMID: [32120008](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32120008/)
43. Rems M, Jurekovič V, Pauletič PS. Enhanced recovery after surgery in patients with colorectal cancer in Slovenia 2012. *Zdrav Vestn.* 2014;83(2):115-26.
44. Silvester T, Kacijan B. Kirurgija s pospešenim okrevanjem pri endoprotetiki kolka in kolena. *Zdrav Vestn.* 2019;88(5-6):225-34. DOI: [10.6016/ZdravVestn.2691](https://doi.org/10.6016/ZdravVestn.2691)
45. McGinagle KL, Eldrup-Jorgensen J, McCall R, Freeman NL, Pascarella L, Farber MA, et al. A systematic review of enhanced recovery after surgery for vascular operations. *J Vasc Surg.* 2019;70(2):629-640.e1. DOI: [10.1016/j.jvs.2019.01.050](https://doi.org/10.1016/j.jvs.2019.01.050) PMID: [30922754](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30922754/)
46. Smith MD, McCall J, Plank L, Herbison GP, Soop M, Nygren J. Preoperative carbohydrate treatment for enhancing recovery after elective surgery. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2014(8):CD009161. DOI: [10.1002/14651858.CD009161.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD009161.pub2) PMID: [25121931](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25121931/)
47. Li L, Wang Z, Ying X, Tian J, Sun T, Yi K, et al. Preoperative carbohydrate loading for elective surgery: a systematic review and meta-analysis. *Surg Today.* 2012;42(7):613-24. DOI: [10.1007/s00595-012-0188-7](https://doi.org/10.1007/s00595-012-0188-7) PMID: [22581289](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22581289/)
48. Awad S, Varadhan KK, Ljungqvist O, Lobo DN. A meta-analysis of randomised controlled trials on preoperative oral carbohydrate treatment in elective surgery. *Clin Nutr.* 2013;32(1):34-44. DOI: [10.1016/j.clnu.2012.10.011](https://doi.org/10.1016/j.clnu.2012.10.011) PMID: [23200124](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23200124/)
49. Breuer JP, von Dossow V, von Heymann C, Griesbach M, von Schickfus M, Mackh E, et al. Preoperative oral carbohydrate administration to ASA III-IV patients undergoing elective cardiac surgery. *Anesth Analg.* 2006;103(5):1099-108. DOI: [10.1213/01.ane.0000237415.18715.1d](https://doi.org/10.1213/01.ane.0000237415.18715.1d) PMID: [17056939](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17056939/)
50. Baxter R, Squiers J, Conner W, Kent M, Fann J, Lobdell K, et al. Enhanced Recovery After Surgery: A Narrative Review of its Application in Cardiac Surgery. *Ann Thorac Surg.* 2019;109(6):1937-44. DOI: [10.1016/j.athoracsur.2019.11.008](https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2019.11.008) PMID: [31877291](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31877291/)