

การควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดในผู้ป่วยวิกฤต

รังสรรค์ ภูรยานนทชัย¹

Glycemic control in critically ill patients

Bhurayanontachai R.

Critical Care Unit, Department of Internal Medicine,

Faculty of Medicine, Prince of Songkla University, Hat Yai, Songkhla, 90110, Thailand

Songkla Med J 2006;24(4):333-345

Abstract:

Stress hyperglycemia is commonly found in critically ill patients. Although the exact pathogenesis of the raised of blood sugar remains unclear, many clinicians believe that the combination of increased gluconeogenesis, glycogenolysis and insulin resistance may play a role. Also, an exact definition of stress hyperglycemia has not been established. However, stress hyperglycemia associated with the worst intensive care and hospital treatment outcomes has been reported in many clinical studies.

Previously, many clinicians had commenced glycaemic control when blood sugar rose above 200 mg/dl. This level of blood sugar had been accepted for commencing of glycaemic control for years to avoid a medical complication that would otherwise occur, particularly in the postoperative period. Nevertheless, the method of glycaemic control remained controversial.

Recently, intensive glycaemic control has resulted in better outcome in critical care settings, even though the level of glycaemic control was not consistent between studies. All studies have applied the intensive insulin infusion protocol for continuously controlling blood glucose not only in postoperative patients but also in medically ill patients. This review will discuss the pathogenesis of stress hyperglycemia, the impact of hyperglycemia in critical care settings and methods of glycaemic control based on current clinical studies.

Key words: stress hyperglycemia, hyperglycemia, intensive insulin treatment, glycaemic control, critically ill

¹พ.บ., ว. (อายุรศาสตร์ทั่วไป) หน่วยเวชบำบัดวิกฤต ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

อ.หาดใหญ่ จ.สงขลา 90110

รับต้นฉบับวันที่ 14 ธันวาคม 2548 รับลงตีพิมพ์วันที่ 17 พฤษภาคม 2549

บทคัดย่อ:

ระดับน้ำตาลในเลือดสูงเป็นภาวะที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยวิกฤต ซึ่งมีผลทำให้ผลการดูแลรักษาไม่ดี ปัจจุบันนี้ยังไม่พบนิยามที่ชัดเจนของภาวะระดับน้ำตาลในเลือดสูงในผู้ป่วยวิกฤต รวมทั้งสาเหตุระดับน้ำตาลในเลือดสูงยังไม่ทราบอย่างแน่นอนแต่คาดว่าน่าจะเป็นผลของกระบวนการสร้างกลูโคสในเลือดที่เพิ่มขึ้น ร่วมกับการต้านอินซูลินของอวัยวะส่วนปลาย อย่างไรก็ตาม พบว่าระดับน้ำตาลในเลือดที่สูงขึ้นมีผลกระทบต่อผลการรักษาของผู้ป่วยเป็นอย่างยิ่ง

จากการศึกษาในอดีตนิยมที่จะควบคุมให้ระดับน้ำตาลในเลือดของผู้ป่วยวิกฤตให้ต่ำกว่า 200 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร เนื่องจากเชื่อว่าระดับน้ำตาลในเลือดดังกล่าวมีผลทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนเกิดขึ้น โดยเฉพาะอย่างยิ่งในช่วงหลังการผ่าตัด แต่อย่างไรก็ตามไม่มีการศึกษายืนยันถึงประโยชน์ในการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดให้ต่ำกว่า 200 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตรอย่างชัดเจน

จากการศึกษาที่ผ่านมาในช่วงหลังพบว่าการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดให้อยู่ในเกณฑ์ปกติสามารถทำให้ผลการรักษาผู้ป่วยดีขึ้นได้ ทั้งในผู้ป่วยหลังผ่าตัด และผู้ป่วยอายุรกรรมโรคต่างๆ แต่อย่างไรก็ตามยังเป็นที่ถกเถียงถึงระดับน้ำตาลในเลือดที่เหมาะสมในการเริ่มการควบคุม และกระบวนการและวิธีการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือด

บทความนี้จะกล่าวถึงสาเหตุของระดับน้ำตาลในเลือดสูงในผู้ป่วยวิกฤต ผลกระทบของระดับน้ำตาลในเลือดต่อโรคต่างๆ และวิธีการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดในผู้ป่วยวิกฤต ตามหลักฐาน และข้อมูลที่มีอยู่ในปัจจุบัน

คำสำคัญ: ระดับน้ำตาลในเลือดสูงเฉียบพลัน, ระดับน้ำตาลในเลือดสูง, การควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดอย่างเข้มงวด, การควบคุมระดับน้ำตาลในเลือด, ผู้ป่วยวิกฤต

บทนำ

การตอบสนองประการหนึ่งของร่างกายต่อภาวะวิกฤตคือระดับน้ำตาลในเลือดสูงเฉียบพลัน (stress hyperglycemia) ทั้งนี้เพื่อให้เพียงพอต่อความต้องการของอวัยวะต่างๆ ที่สำคัญของร่างกาย แต่การที่มีระดับน้ำตาลในเลือดสูงเกินไปอาจก่อให้เกิดโทษต่อร่างกายเช่นเดียวกัน¹ ปัญหาที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยวิกฤต คือระดับน้ำตาลในเลือดสูงจนควบคุมได้ยาก และวิธีการที่เหมาะสมในการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือด บทความนี้จะกล่าวถึงสาเหตุของการเพิ่มขึ้นของระดับน้ำตาลในเลือดในผู้ป่วยวิกฤต ผลกระทบของการเพิ่มขึ้นของระดับน้ำตาลในเลือดในผู้ป่วยวิกฤต และวิธีการที่เหมาะสมในการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือด

สาเหตุของการเพิ่มขึ้นของระดับน้ำตาลในเลือดในผู้ป่วยวิกฤต

1. ผลรวมของ stress hormones ต่างๆ

เมื่อผู้ป่วยอยู่ในภาวะวิกฤตหรือภาวะเครียด จะมีการกระตุ้นการทำงานของสารต่างๆ อาทิ cytokines, ฮอร์โมนที่ตอบสนองต่อภาวะเครียด (stress hormones) เช่น catecholamine (adrenaline, noradrenaline), glucagon, cortisol และ growth hormone เป็นต้น (ตารางที่ 1) การหลั่งของฮอร์โมนต่างๆ ที่กล่าว

มานั้นจะทำให้เกิดกระบวนการสร้างกลูโคส (gluconeogenesis) เพิ่มขึ้นจากการย่อยสลาย glycogen ที่สะสมอยู่ในร่างกาย (glycogenolysis) จึงมีผลทำให้ระดับน้ำตาลในเลือดสูงขึ้นอย่างเฉียบพลัน² และหากผู้ป่วยมีภาวะเครียดอยู่นานระดับน้ำตาลในเลือดก็จะสูงอยู่ได้นานเช่นเดียวกัน³

ตามปกติแล้วเมื่อระดับน้ำตาลในเลือดสูงขึ้น ร่างกายจะหลั่งอินซูลินจากตับอ่อนเพิ่มขึ้นเพื่อที่จะนำน้ำตาลที่ร่างกายสร้างขึ้นนั้นไปใช้โดยเฉพาะในกล้ามเนื้อและตับ แต่อย่างไรก็ตาม พบว่าการเพิ่มขึ้นของ stress hormones บางชนิด เช่น adrenaline จะมีผลยับยั้งการหลั่งของอินซูลินได้ ส่งผลให้ระดับของอินซูลินไม่เพียงพอที่จะควบคุมระดับน้ำตาลในเลือด² นอกจากนี้มีการศึกษาพบว่าเมื่อนำผู้ป่วยมาทำการฉีด cortisol, adrenaline และ glucagon โดยเสมือนว่าผู้ป่วยมีภาวะเครียดเกิดขึ้น ผู้ป่วยเหล่านี้ร้อยละ 60-80 จะมีระดับน้ำตาลในเลือดสูงขึ้น และระดับอินซูลินในเลือดก็เพิ่มขึ้นในขนาดสูงเช่นเดียวกัน โดยมีการเพิ่มขึ้นของระดับอินซูลินสูงกว่าปกติถึง 3 เท่า⁴⁻⁵ ดังนั้นการที่มีระดับน้ำตาลในเลือดสูงขึ้นในผู้ป่วยวิกฤตนั้นอาจจะไม่ได้เป็นผลมาจากการเพิ่มขึ้นของการสร้างกลูโคสเพียงอย่างเดียว น่าจะมีผลมาจากการทำงานของอินซูลินที่ผิดปกติไปร่วมด้วย ทั้งในด้านปริมาณของอินซูลินที่ไม่เพียงพอ และการเปลี่ยนแปลงของ insulin receptors⁶

ตารางที่ 1 แสดงผลของฮอร์โมนต่อระดับน้ำตาลในเลือด

ฮอร์โมน	ผลของฮอร์โมนต่อระดับน้ำตาลในเลือด
Adrenaline (Epinephrine)	การเพิ่มขึ้นของกระบวนการ gluconeogenesis การเพิ่มขึ้นของกระบวนการ glycogenolysis ในกล้ามเนื้อลาย และตับ การเพิ่มขึ้นของกระบวนการ lipolysis และการเพิ่มขึ้นของ free fatty acid การกีดการหลั่งของอินซูลินในเลือด การเพิ่มขึ้นของการต้านอินซูลิน
Glucagon	การเพิ่มขึ้นของกระบวนการ gluconeogenesis การเพิ่มขึ้นของกระบวนการ glycogenolysis ในตับ การเพิ่มขึ้นของการต้านอินซูลิน
Cortisol	การเพิ่มขึ้นของกระบวนการ gluconeogenesis การเพิ่มขึ้นของกระบวนการ lipolysis การเพิ่มขึ้นของการต้านอินซูลิน
Growth hormone	การเพิ่มขึ้นของกระบวนการ gluconeogenesis การเพิ่มขึ้นของกระบวนการ lipolysis การเพิ่มขึ้นของการต้านอินซูลิน
Noradrenaline (Norepinephrine)	การเพิ่มขึ้นของกระบวนการ gluconeogenesis การเพิ่มขึ้นของกระบวนการ lipolysis

2. ผลของ cytokines ต่าง ๆ

นอกจากกระบวนการสร้างกลูโคสเพิ่มขึ้นแล้ว การเพิ่มขึ้นของ cytokines ชนิดต่างๆ โดยเฉพาะอย่างยิ่ง tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-1 (IL-1) และ interleukin-6 (IL-6) จะมีผลทำให้เกิดการต้านอินซูลิน (insulin resistance) ของกล้ามเนื้อ และตับได้ TNF- α จะมีผลทำให้เกิดการต้านอินซูลินทั้งในตับ และกล้ามเนื้อลาย โดยกระบวนการเปลี่ยนแปลงของ insulin receptor⁷ นอกจากผลของ cytokines แล้ว stress hormones เช่น adrenaline หรือ glucagon มีผลทำให้เกิดการต้านอินซูลินได้อีกด้วย²

3. ผลของยา สารน้ำ และโภชนาบำบัดในหออภิบาลผู้ป่วยหนัก

ปัจจัยอื่นที่มีผลทำให้ระดับน้ำตาลในเลือดสูงชันที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยวิกฤตอีกประการหนึ่งคือ การใช้ยา โดยเฉพาะอย่างยิ่ง vasopressor และ inotropes ชนิดต่างๆ เพื่อควบคุมการไหลเวียนของโลหิต เช่น adrenaline, noradrenalin และ dopamine เป็นต้น จะทำให้กระบวนการ gluconeogenesis เพิ่มขึ้นเช่นกัน⁸⁻⁹ นอกจากยาในกลุ่มนี้แล้วยาบางประเภทที่ใช้บ่อยในผู้ป่วยวิกฤต อาทิ immunosuppressive agents อันได้แก่ corticosteroid, cyclosporine และ tacrolimus ก็จะมีผลทำให้ระดับน้ำตาลในเลือดเพิ่มขึ้นได้โดยกระบวนการ gluconeogenesis ร่วมกับการต้านอินซูลิน¹⁰

การให้โภชนาบำบัดทางทางเดินอาหาร (enteral nutrition) หรือทางหลอดเลือดดำ (parenteral nutrition) ก็จะมีผลทำให้มีระดับน้ำตาลในเลือดสูงชันได้เช่นกัน โดยเฉพาะอย่างยิ่ง การให้อาหารทางหลอดเลือดดำที่มีอัตราการให้คาร์โบไฮเดรตหรือกลูโคสมากกว่า 4 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัวหนึ่งกิโลกรัมต่อวัน จะมีผลทำให้ระดับน้ำตาลในเลือดสูงชันได้อย่างมากในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของระดับน้ำตาลในเลือดมาก่อน และยังพบว่าในผู้ป่วยที่ไม่เป็นเบาหวานจะมีระดับน้ำตาลในเลือดสูงชันได้ประมาณร้อยละ 50¹¹ ในผู้ป่วย sepsis พบว่าระดับ glucose oxidation จะลดลงตามความรุนแรงของ sepsis ที่เพิ่มขึ้น¹² ดังนั้นจึงมีผลทำให้ร่างกายไม่สามารถนำกลูโคสไปใช้ได้จึงมีผลทำให้ระดับน้ำตาลในเลือดสูงชัน

สารละลายที่อาจจะมีผลต่อระดับน้ำตาลในเลือดในผู้ป่วยวิกฤต ได้แก่ สารละลายที่ใช้ในการล้างไต ที่จะมีกลูโคสเป็นส่วนประกอบในปริมาณมาก¹³⁻¹⁴ และยานำสลบบางชนิดก็จะมีผลต่อกระบวนการ metabolism ของกลูโคส และอาจจะมีผลต่อการต้านอินซูลิน¹⁵⁻¹⁶ ได้อีกด้วย

4. ผลจากตัวผู้ป่วยเอง

ระดับน้ำตาลในเลือดที่สูงชันเป็นปัจจัยหนึ่งที่ทำให้เกิดการต้านอินซูลินอีกด้วย ซึ่งอาจจะเกิดจาก cellular glucose overloads หรือกระทบต่อกระบวนการ oxidative phosphorylation ของกลูโคส หรืออาจจะเรียกรวมกันว่า glucose toxicity¹⁷

กระบวนการดังกล่าวนี้สามารถลดความรุนแรงได้โดยเริ่มควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดให้เหมาะสมก่อนที่จะมีระดับน้ำตาลในเลือดสูงมากเกินไป

นอกจากปัจจัยภายนอกที่มีผลต่อระดับน้ำตาลในเลือดในผู้ป่วยวิกฤตแล้วนั้น ปัจจัยของผู้ป่วยเองก็มีความสัมพันธ์กับระดับน้ำตาลในเลือดที่สูงขึ้นในภาวะเครียดด้วยเช่นกัน กล่าวคือ ในผู้ป่วยที่มีเบาหวานอยู่แล้วระดับน้ำตาลในเลือดจะสูงขึ้น และควบคุมได้ยากกว่าปกติหากมีภาวะเครียดเกิดขึ้น สำหรับผู้ป่วยที่ไม่เป็นเบาหวานมาก่อน และเกิด stress hyperglycemia¹⁸ มีการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่มีระดับ glycosylated hemoglobin (HbA1c) สูงจะมีโอกาสที่จะมีระดับน้ำตาลในเลือดสูงกว่าผู้ที่มีระดับ HbA1c ต่ำ และผู้ป่วยที่มีระดับน้ำตาลสูงขึ้นเหล่านี้จะมีความรุนแรงของโรค และอัตราการเสียชีวิตสูงกว่าผู้ป่วยที่เป็นเบาหวาน หรือผู้ป่วยที่มีระดับน้ำตาลในเลือดปกติ

5. ผลจากการต้านอินซูลิน

ในส่วนการต้านอินซูลิน (insulin resistance) พบว่าจะมีความสัมพันธ์กับความรุนแรง และระยะเวลาของภาวะเครียดที่เกิดขึ้น กล่าวคือ ในผู้ป่วยที่มีภาวะเครียดอย่างรุนแรง หรือมีภาวะเครียดที่อยู่ยาวนานจะมีการต้านอินซูลินที่นาน และรุนแรงกว่าผู้ป่วยที่มีภาวะเครียดน้อย และระยะเวลาสั้น มีการศึกษาในผู้ป่วยที่เกิดอุบัติเหตุที่เกิดจากความร้อน หรือไฟไหม้อย่างรุนแรง พบว่าผู้ป่วยเหล่านี้มีระดับน้ำตาลในเลือดสูงขึ้นกว่าปกติ แม้ว่ายังคงมีระดับอินซูลินในเลือดสูงกว่าปกติจนถึง 3 สัปดาห์ หลังจากได้รับการบาดเจ็บ ซึ่งบ่งบอกว่าระดับน้ำตาลในเลือดสูงนั้นเป็นผลมากจากการต้านอินซูลิน¹⁹

สรุปได้ว่าผู้ป่วยวิกฤต หรือผู้ป่วยที่มีภาวะเครียดนั้นจะมีระดับน้ำตาลในเลือดสูงกว่าปกติได้ทั้งจากกระบวนการเพิ่มขึ้นของ gluconeogenesis และการต้านอินซูลิน โดยดูเหมือนว่ากระบวนการที่สำคัญจะเกิดจากการต้านอินซูลิน ทั้งนี้การเพิ่มขึ้นของระดับน้ำตาลในเลือดของผู้ป่วยเหล่านี้สามารถเกิดได้ทั้งในผู้ป่วยที่มีเบาหวาน หรือไม่เบาหวานมาก่อนก็ได้

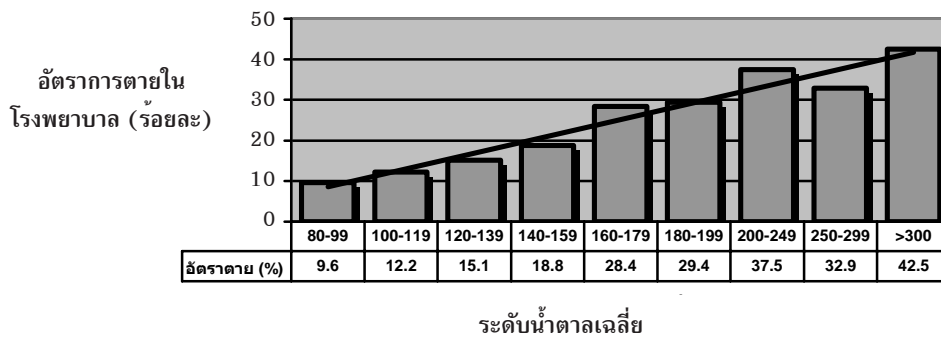
ผลกระทบของระดับน้ำตาลในเลือดสูงต่อผู้ป่วยวิกฤต

จากที่กล่าวมาข้างต้นแล้วว่าผู้ป่วยวิกฤตจะมีระดับน้ำตาลในเลือดสูงขึ้นได้จากทั้งกระบวนการ gluconeogenesis และ insulin resistance อย่างไรก็ตาม พบว่ายังไม่มีการนิยามระดับน้ำตาลในเลือดสูงในผู้ป่วยกลุ่มนี้อย่างชัดเจน ไม่เหมือนกับการวินิจฉัยผู้ป่วยเบาหวานที่มีการนิยามอย่างชัดเจนคือ ผู้ป่วยที่มีระดับ fasting plasma glucose มากกว่า 126 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร หรือมีระดับ random plasma glucose มากกว่า 200 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร²⁰ แต่ในผู้ป่วยวิกฤตยังไม่มีการนิยามที่ชัดเจน

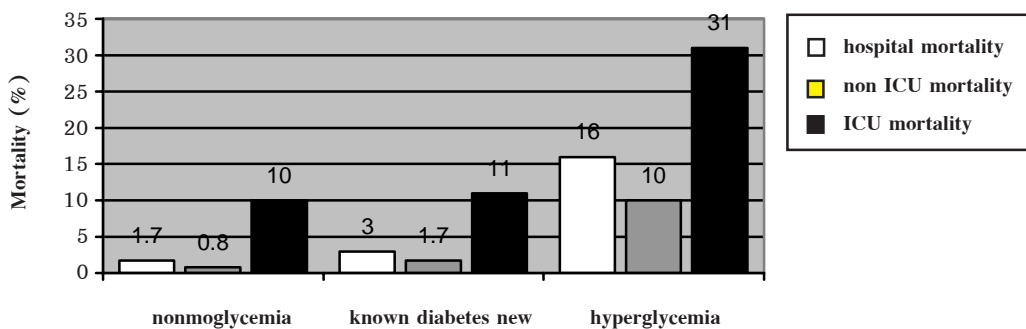
ในการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดในผู้ป่วยวิกฤตใช้ระดับน้ำตาลในเลือดแบบ random plasma glucose ที่มากกว่า 200 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตรเช่นเดียวกับการวินิจฉัยเบาหวานตามมาตรฐาน²¹ เนื่องจากระดับน้ำตาลในเลือดดังกล่าวมีความสัมพันธ์กับภาวะแทรกซ้อนที่อาจจะเกิดขึ้นได้โดยเฉพาะในผู้ป่วยหลังผ่าตัด²² อย่างไรก็ตาม ในปัจจุบันมีผู้ให้นิยามระดับน้ำตาลในเลือดสูงในผู้ป่วยวิกฤตที่อาจจะมีโอกาสเสี่ยงต่อภาวะแทรกซ้อนขึ้นไว้มากมายหลายระดับ แต่ที่นิยมใช้ ได้แก่ random plasma glucose มากกว่า 110 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตรตามการศึกษาของ Van den Burghie²³ และระดับ random plasma glucose มากกว่า 140 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตรตามการศึกษาของ Krinsley²⁴ เป็นต้น

แม้ว่ายังไม่มีการนิยามที่แน่นอนแต่การศึกษาต่างๆ พบว่าระดับน้ำตาลในเลือดที่สูงขึ้นในผู้ป่วยวิกฤตมีความสัมพันธ์กับภาวะแทรกซ้อน และอัตราการตายของผู้ป่วย Krinsley ได้ทำการศึกษาแบบย้อนหลังเพื่อหาความสัมพันธ์ของระดับน้ำตาลในเลือดของผู้ป่วยวิกฤตกับอัตราการตายในโรงพยาบาลของผู้ป่วยจำนวนทั้งสิ้น 1,826 รายที่ได้รับการรักษาในหออภิบาลผู้ป่วยแบบผสม พบว่าระดับน้ำตาลเฉลี่ยในเลือดที่สูงขึ้นจะมีความสัมพันธ์กับอัตราการตายที่เพิ่มขึ้น (แผนภูมิที่ 1) และยังพบว่าระดับน้ำตาลในผู้ป่วยที่เสียชีวิตมีระดับที่สูงกว่าทั้งระดับน้ำตาลเริ่มต้น ระดับน้ำตาลเฉลี่ย และระดับน้ำตาลที่สูงที่สุดอย่างมีนัยสำคัญในผู้ป่วยทุกกลุ่มโรค นอกจากนี้ระดับน้ำตาลในเลือดยังมีความสัมพันธ์กับความรุนแรงของโรคที่แบ่งตามระบบ APACHE II อีกด้วย²⁵

Umpierrez และคณะ²⁶ ได้ทำการศึกษาถึงระดับน้ำตาลในเลือดกับอัตราการตายของผู้ป่วยในโรงพยาบาลโดยนิยามระดับน้ำตาลในเลือดสูงว่ามีระดับน้ำตาลในเลือดสูงกว่า 200 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร พบว่ามีผู้ป่วยที่มีระดับน้ำตาลในเลือดสูงเข้าเกณฑ์ผิดปกตร้อยละ 38 โดยเป็นผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นเบาหวานร้อยละ 12 และผู้ป่วยกลุ่มนี้จะมีความรุนแรงของโรคสูงกว่าต้องการได้รับการรักษาในหออภิบาลหอผู้ป่วยหนักมากกว่า รวมถึงมีอัตราการตายในหออภิบาลผู้ป่วยหนัก และในโรงพยาบาลสูงกว่าผู้ป่วยกลุ่มอื่นๆ (แผนภูมิที่ 2) เมื่อวิเคราะห์ด้วย multivariate odds ratio พบว่าผู้ป่วยที่เพิ่งตรวจพบว่าระดับน้ำตาลในเลือดสูงจะมีอัตราการตายประมาณ 18 เท่าของผู้ป่วยที่มีระดับน้ำตาลในเลือดปกติเมื่อแรกเข้ารับรักษาในโรงพยาบาล และประมาณ 2.7 เท่าของผู้ป่วยที่เป็นเบาหวานมาก่อน จากการศึกษาสามารถสรุปได้ว่าผู้ป่วยที่ระดับน้ำตาลในเลือดสูงเมื่อแรกเข้ารับรักษาในโรงพยาบาลจะมีอัตราการตายสูงกว่ากลุ่มอื่นๆ โดยที่ระดับน้ำตาลในเลือดที่สูงนั้นมีความสัมพันธ์กับความรุนแรงของโรคอีกด้วย



แผนภูมิที่ 1 แสดงความสัมพันธ์ของระดับน้ำตาลเฉลี่ยในเลือดกับการตายในโรงพยาบาลตามการศึกษาของ Krinsley²⁵



แผนภูมิที่ 2 แสดงผลการศึกษาของ Umpierrez และคณะ²⁶

จากการศึกษาแบบ meta-analysis และการศึกษาแบบ prospective ของ Bolk และคณะ พบว่าผู้ป่วยที่มีกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลัน (acute myocardial infarction) และมีระดับน้ำตาลในเลือดสูงกว่า 110 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ไม่ว่าจะ เป็นเบาหวานหรือไม่ก็ตามจะมีอัตราการตายในโรงพยาบาล และอัตราการเกิดหัวใจวายเลือดคั่ง (congestive heart failure) สูงกว่าผู้ที่มีระดับน้ำตาลปกติ²⁷⁻²⁸

ในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดหัวใจ และมีระดับน้ำตาลในเลือดสูง โดยเฉพาะในสองวันแรกหลังการผ่าตัดพบว่า มีอัตราการติดเชื้อ แผลผ่าตัด การติดเชื้อในส่วนอื่น และอัตราการตายสูงกว่าผู้ป่วยที่มีระดับน้ำตาลปกติ²⁹⁻³⁰ สำหรับผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองเฉียบพลันพบว่า หากมีระดับน้ำตาลในเลือดสูงหรือเป็นเบาหวาน จะมีความพิการมากกว่าผู้ป่วยที่มีระดับน้ำตาลเป็นปกติ จากการศึกษาแบบ meta-analysis พบว่าผู้ป่วยหลอดเลือดสมองชนิด ischemia ที่ไม่ได้เป็นเบาหวาน และมีระดับน้ำตาลเฉลี่ยในเลือด 110-126 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร จะมีอัตราการตายในโรงพยาบาลเพิ่มขึ้น³¹ Kiers และคณะ³² พบว่าผู้ป่วยหลอดเลือดสมองที่ไม่ได้เป็นเบาหวาน แต่มีระดับน้ำตาลเฉลี่ยขณะอยู่ในโรงพยาบาล 121-

144 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร จะมีโอกาสฟื้นตัวจากโรคหลอดเลือดสมองน้อยที่สุด และผู้ป่วยหลอดเลือดสมองที่เป็นเบาหวาน หรือเพิ่งได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นเบาหวานเมื่ออยู่ในโรงพยาบาลจะมีความรุนแรงของโรคมากกว่า และมีอัตราการตายสูงกว่า

นอกจากที่กล่าวมาข้างต้นพบว่าระดับน้ำตาลในเลือดสูงจะมีผลทำให้การทำงานของเม็ดเลือดขาวชนิด neutrophil เสื่อมลง การบีบตัวของกระเพาะอาหารลดลง tone ของหลอดเลือดส่วนปลายลดลง มีการกระตุ้นให้เกิดการอักเสบของร่างกายมากกว่าปกติ และทำให้เกิดการแข็งตัวของเลือดผิดปกติได้³³

สรุปได้ว่าระดับน้ำตาลในเลือดสูงในผู้ป่วยวิกฤต จะมีผลทำให้ผู้ป่วยมีความพิการ และอัตราการตายสูงขึ้น การควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดให้อยู่ในเกณฑ์ที่เหมาะสมน่าที่จะลดอัตราการตายของผู้ป่วยได้

ผลของอินซูลินนอกจากการลดระดับน้ำตาลในเลือด

เป็นที่ทราบกันดีอยู่แล้วว่าหน้าที่ของอินซูลินคือ การลดระดับน้ำตาลในเลือดโดยการนำกลูโคสเข้าสู่เซลล์ต่างๆ ของ

ร่างกาย และยังมีหน้าที่ในการสร้าง glycogen ในตับ และกลายเนื้อลาย ผลอื่น ๆ ที่เกี่ยวกับกระบวนการทางเมตาบอลิกคือ การช่วยในการสร้างโปรตีนของกล้ามเนื้อ³⁴ (muscle protein synthesis) และยับยั้งกระบวนการสลายไขมัน³⁵ (lipolysis) ในร่างกาย นอกจากผลทางเมตาบอลิก อินซูลินยังมีผลต่อระบบการแข็งตัวของเลือดด้วย ในผู้ป่วยที่มีภาวะเครียดจะเกิดการตอบสนองของร่างกายด้วยกระบวนการอักเสบ (inflammatory responses) และการแข็งตัวของเลือดที่ผิดปกติ (procoagulation)

อินซูลินมีผลทำให้เกิดการสมดุลของกระบวนการแข็งตัวของเลือด โดยสามารถที่จะลดระดับของ plasminogen activator inhibitor-I (PAI-I) และทำให้ระดับ antithrombin-III (AT-III) เพิ่มขึ้นจึงมีผลทำให้ระบบการแข็งตัวของเลือดอยู่ในภาวะสมดุล³⁶ อย่างไรก็ตามพบว่าการศึกษาที่มีการให้อินซูลินเพื่อหวังผลดังกล่าว ยังมีข้อสรุปที่ไม่ตรงกัน แต่อย่างไรก็ตามการศึกษาส่วนใหญ่พบว่า การให้อินซูลินสามารถช่วยทำให้ระบบการแข็งตัวของเลือดเป็นปกติได้เพียงในระยะแรก หรือประมาณ 48 ชั่วโมงแรกหลังจากการให้อินซูลิน³⁷⁻³⁸ และส่วนผลของการให้อินซูลินนานกว่านั้น ยังไม่สามารถหาข้อสรุปได้

ผลของอินซูลินที่มีการศึกษาอย่างกว้างขวางอีกประการหนึ่ง คือ ผลต่อการตอบสนองต่อการอักเสบของร่างกาย (inflammatory responses) จากการศึกษาของ Hansen และคณะ³⁹ เกี่ยวกับผลของอินซูลินต่อการตอบสนองการอักเสบในผู้ป่วยวิกฤต โดยใช้การวัดระดับ C-reactive protein (CRP) เป็นตัวชี้วัด พบว่า การให้อินซูลินเพื่อควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดอย่างเข้มงวดนั้น สามารถที่จะลดระดับ CRP ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้จากการศึกษาอื่น ๆ พบว่าอินซูลินสามารถยับยั้งการกระตุ้น nuclear factor-kappa B (NF-kB) receptor ที่เชื่อว่าเป็นปัจจัยหลักที่กระตุ้นให้เกิดการอักเสบในร่างกาย และยังสามารถยับยั้งการสร้าง free radicals ต่างๆ ได้อีกด้วย⁴⁰ จากที่กล่าวมาในช่วงต้นแล้วว่า ระดับน้ำตาลในเลือดที่สูงขึ้นจะมีผลกระตุ้นการหลั่ง TNF- α ซึ่งมีผลทำให้เกิดการอักเสบในร่างกายได้ พบว่าการให้อินซูลินสามารถที่จะลดการสร้าง และยับยั้งการทำงานของ TNF- α ส่งผลให้อัตราการเกิด multiorgan failure syndrome ลดลงได้อีกด้วย⁴¹⁻⁴²

ดังนั้นจะเห็นได้ว่านอกจากผลในการลดระดับน้ำตาลในเลือดแล้ว อินซูลินยังมีผลในการควบคุมการอักเสบในร่างกายได้อีกด้วย จึงมีผู้ให้ความสนใจในการใช้อินซูลินในการป้องกันและรักษาการอักเสบที่เกิดขึ้นไม่ว่าในช่วงหลังผ่าตัด การเกิดการติดเชื้อ หรือการเกิดการบาดเจ็บทางสมอง หรือโรคหลอดเลือดสมอง โดยนิยมที่จะผสมอินซูลินกับสารละลายโปแตสเซียมในสารละลายที่มีกลูโคสเป็นส่วนประกอบ หรือเรียกว่า glucose-insulin-potassium solution (GIK solution) เพื่อป้องกันระดับน้ำตาล

และโปแตสเซียมในเลือดต่ำลงจากผลของอินซูลิน ผลการให้สารละลายดังกล่าวจะกล่าวถึงในลำดับต่อไป

อย่างไรก็ตาม มีผู้ทำการศึกษาเพื่อหาคำตอบว่าจริง ๆ แล้ว ผลการลดการอักเสบ และลดอัตราการตายในผู้ป่วยนั้นเป็นผลจากการให้อินซูลิน หรือการลดระดับน้ำตาลในเลือด พบว่าผลที่เห็นได้เด่นชัดในการลดการอักเสบ และอัตราการตายนั้นเป็นผลของการลดระดับน้ำตาลในเลือดมากกว่าปริมาณการให้อินซูลิน²³ จากการศึกษาของ Finney และคณะ⁴³ พบว่าปริมาณของอินซูลินที่ใช้ในผู้ป่วยวิกฤตมีความสัมพันธ์กับอัตราการตายของผู้ป่วยอีกด้วย ดังนั้นอาจจะพอสรุปได้ว่า การใช้อินซูลินเพียงอย่างเดียว อาจจะไม่ใช่ว่าปัจจัยที่ช่วยควบคุม และลดการอักเสบของร่างกาย จำเป็นที่จะต้องควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดให้เหมาะสมอีกด้วย

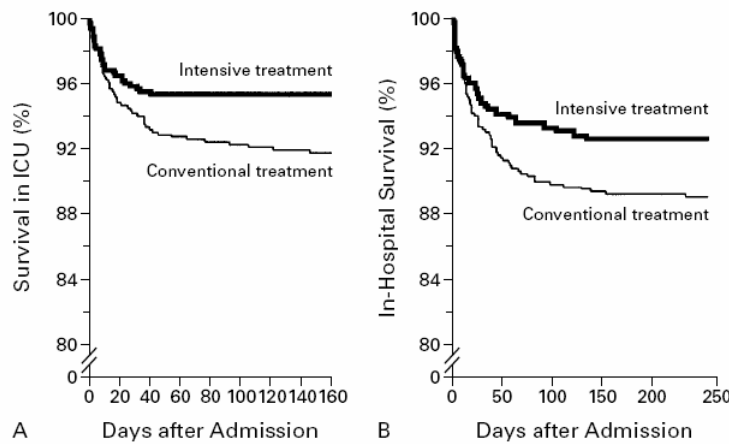
ผลของการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดในผู้ป่วยวิกฤต (critically ill)

ผู้ป่วยวิกฤตนั้นจะมีการล้มเหลวของอวัยวะที่สำคัญต่างๆ ในร่างกายอย่างเฉียบพลันจนมีโอกาเสี่ยงต่อการเสียชีวิต การรักษาที่เหมาะสมจะทำให้การทำงานของอวัยวะนั้นกลับมาเป็นปกติ และสามารถลดอัตราการตายของผู้ป่วยได้ นอกจากการรักษาที่เฉพาะเจาะจงต่อสาเหตุที่เกิดขึ้น การควบคุมรักษาความผิดปกติ หรือภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นนั้นก็ทำให้ความสำเร็จในการรักษาเพิ่มขึ้นเช่นเดียวกัน

การควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดเป็นกระบวนการหนึ่งที่สามารถจะช่วยลดอัตราการพิการ และบาดเจ็บของผู้ป่วยกลุ่มเหล่านี้ได้ ปัจจุบันมีการศึกษาที่สำคัญที่กล่าวถึงผลการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดอย่างเข้มงวดกับอัตราการตายของผู้ป่วยคือ Van den Burghe และคณะ²³ ได้ทำการศึกษาถึงผลการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดอย่างเข้มงวด (intensive insulin therapy) ในผู้ป่วยหลังการผ่าตัดหัวใจที่มี APACHE II เฉลี่ยประมาณ 9 โดยควบคุมระดับน้ำตาลให้อยู่ระหว่าง 80-110 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ด้วยการให้อินซูลินหยดทางหลอดเลือดดำเปรียบเทียบกับ การควบคุมให้ระดับน้ำตาลให้อยู่ระหว่าง 180-200 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร โดยมีผู้ป่วยจำนวนทั้งสิ้น 1,548 ราย พบว่าผู้ป่วยที่ควบคุมระดับน้ำตาลอย่างเข้มงวดจะมีอัตราการตายในหออภิบาล และในโรงพยาบาลต่ำกว่า (รูปที่ 1) โดยสามารถจะลดอัตราการตายในหออภิบาลลงได้ถึงร้อยละ 42 ซึ่งจะเห็นอย่างชัดเจนหากผู้ป่วยได้รับการรักษาในหออภิบาลนานกว่า 5 วัน และลดอัตราการตายในโรงพยาบาลได้ประมาณร้อยละ 34 นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วยที่ควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดอย่างเข้มงวดจะมีอัตราการเกิดไตวายเฉียบพลัน, critically ill polyneuropathy, sepsis,

ระยะเวลาการใช้เครื่องช่วยหายใจ และการได้รับเลือดต่ำกว่า อีกกลุ่ม (แผนภูมิที่ 3) จากการวิเคราะห์แบบ post hoc analysis พบว่าหากควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดให้ต่ำกว่า 150 มิลลิกรัม ต่อเดซิลิตร จะให้ผลการศึกษาในทำนองเดียวกัน นอกจากนี้ Van den Burghe ยังได้ทำการศึกษาต่อไปอีกพบว่าการควบคุมระดับ น้ำตาลในเลือดให้อยู่ในเกณฑ์ปกติมีความสำคัญในการลดอัตราการ พิการ และอัตราการตายในหออภิบาลมากกว่าปริมาณอินซูลิน ที่ให้เพียงอย่างเดียว ผลแทรกซ้อนที่สำคัญของกลุ่ม intensive

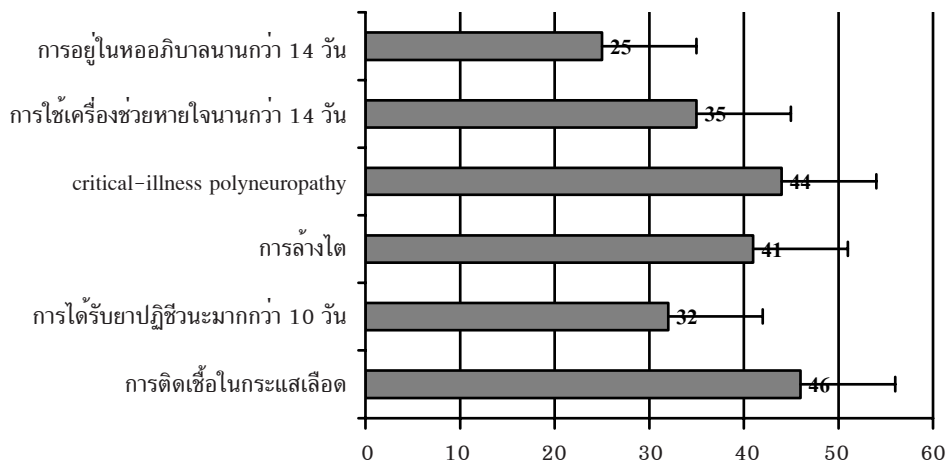
insulin therapy คือ ระดับน้ำตาลในเลือดต่ำกว่า 40 มิลลิกรัม ต่อเดซิลิตร ซึ่งพบประมาณร้อยละ 5 และมีผู้ป่วย 2 รายที่มีความผิดปกติของความรู้สึกตัว อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยในการศึกษา ครั้งนี้มีระดับความรุนแรงของโรคค่อนข้างต่ำ และส่วนใหญ่ เป็นผู้ป่วยหลังผ่าตัด ดังนั้นอาจจะไม่สามารถนำมาสรุปได้ในผู้ป่วย วิกฤตซึ่งความจริงมีโรคหลากหลาย และมีความรุนแรงของโรค สูงกว่าได้



รูปที่ 1 แสดงผลการศึกษาของ Van den Burghe และคณะ²³

Kaplan-Meier curves แสดงอัตราการรอดชีวิตสะสมของผู้ป่วยที่ได้รับการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดอย่างเข้มงวด (intensive treatment) กับการควบคุมระดับน้ำตาลแบบปกติ (conventional treatment)

ภาพ A แสดงอัตราการรอดชีวิตสะสมในหออภิบาลผู้ป่วยหนัก จะเห็นว่ากลุ่ม intensive insulin therapy จะมีอัตราการรอดชีวิตสูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ภาพ B แสดงอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยในโรงพยาบาลซึ่งก็มีผลทำนองเดียวกัน



แผนภูมิที่ 3 แสดง relative risk reduction ของ intensive insulin therapy²³

Krinsley²⁴ ทำการศึกษาในหออภิบาลผู้ป่วยซึ่งมีทั้งผู้ป่วยหลังผ่าตัด ผู้ป่วยอายุรกรรมทั่วไป และผู้ป่วยอายุรกรรมโรคหัวใจ จำนวนประมาณ 800 ราย โดยการใช้ insulin infusion protocol เพื่อควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดให้ต่ำกว่า 140 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยในจำนวนใกล้เคียงกันก่อนที่จะมีการใช้ protocol พบว่าหลังจากการเริ่ม protocol ในหออภิบาลผู้ป่วย ผู้ป่วยมีระดับน้ำตาลในเลือดลดลงอย่างชัดเจน และสามารถที่จะลดอัตราการตาย ระยะเวลาการอยู่ในหออภิบาล และการเกิด organ dysfunction ได้อย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับก่อนการเริ่มใช้ protocol

ด้านการใช้สารละลาย GIK นั้นมีการศึกษาในผู้ป่วย sepsis ที่เริ่มมีอาการของอวัยวะต่างๆ พบว่าการให้สารละลาย GIK สามารถทำให้การไหลเวียนเลือดดีขึ้น ปริมาณปัสสาวะมากขึ้น แต่ไม่พบว่ามีผลต่ออัตราการตายของผู้ป่วยแต่อย่างใด⁴⁴⁻⁴⁵ การศึกษาที่นำสารละลาย GIK มาใช้นั้นไม่ได้ระบุถึงระดับน้ำตาลในเลือดที่ต้องการควบคุมไว้ จึงไม่สามารถสรุปได้ว่าผลต่อการไหลเวียนเลือดที่ดีขึ้นนั้นเป็นผลจากระดับน้ำตาลในเลือดที่ลดลงหรือจากปริมาณการให้อินซูลิน นอกจากนี้การศึกษาแบบ meta-analysis ของ Pittas พบว่า การใช้อินซูลินในการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดเพียงอย่างเดียวสามารถลดอัตราการตายของผู้ป่วยอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ไม่สามารถแสดงให้เห็นว่าการใช้สารละลาย GIK ช่วยในการลดอัตราการตาย⁴⁶

การควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดอย่างเข้มงวดให้เกิดผลสำเร็จเป็นกระบวนการที่ต้องอาศัยความร่วมมือจากบุคลากรทางการแพทย์หลายฝ่าย จากการศึกษาของ Goldberg และคณะ⁴⁷ พบว่าการใช้ protocol ในการให้อินซูลินหยุดทางหลอดเลือดโดยอาศัยเจ้าหน้าที่พยาบาลในการควบคุม และปรับระดับอินซูลินสามารถที่จะทำให้เกิดประสิทธิภาพสูง และมีความปลอดภัยอย่างยิ่งในการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดอย่างเข้มงวด ซึ่งผลการศึกษาสอดคล้องกับ Van den Burghie และคณะ²³ และ Krinsley²⁴ ที่ชี้ให้เห็นว่าการใช้ protocol ในการปรับอินซูลินไม่ได้ทำให้บุคลากรที่ดูแลผู้ป่วยต้องปฏิบัติหน้าที่เพิ่มขึ้น หรือต้องการจำนวนบุคลากรในหออภิบาลเพิ่มขึ้นแต่อย่างใด

ดังนั้นสรุปได้ว่าการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดอย่างเข้มงวดด้วยสารละลายอินซูลินหยุดทางหลอดเลือดตลอดเวลาสามารถลดอัตราการตายและอัตราการตายของผู้ป่วยในหออภิบาลลงได้ ไม่ว่าจะเป็นผู้ป่วยศัลยกรรมหลังผ่าตัด ผู้ป่วยอายุรกรรมทั่วไป และผู้ป่วยอายุรกรรมโรคหัวใจ การควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดอย่างเข้มงวดจะมีผลโดยตรงต่อการลดลงของอัตราการตายของผู้ป่วยมากกว่าปริมาณของอินซูลินที่ให้ อย่างไรก็ตาม

การพิจารณาเพื่อควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดอย่างเข้มงวด จะต้องมีการเฝ้าระวังภาวะระดับน้ำตาลในเลือดต่ำที่เป็นผลข้างเคียงโดยตรงกับการหยุดสารละลายอินซูลินทางหลอดเลือด นอกจากนี้การใช้ protocol ในการปรับอินซูลินโดยให้เจ้าหน้าที่พยาบาลเป็นผู้รับสามารถจะทำให้การควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดประสบความสำเร็จมากขึ้น โดยไม่ได้เป็นการเพิ่มภาระงานแต่อย่างใด³

ผลของการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดในผู้ป่วยโรคกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลัน (acute myocardial infarction)

ระดับน้ำตาลในเลือดที่สูงจะมีผลเสียต่อกล้ามเนื้อหัวใจจากการมี oxidative stress และการเพิ่มขึ้นของระดับ superoxide ในเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจ² ผลรวมดังกล่าวจะทำให้การบีบตัวของกล้ามเนื้อหัวใจเสื่อมลง หากว่าผู้ป่วยมีกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลันร่วมด้วยก็จะยิ่งทำให้ขนาดของกล้ามเนื้อหัวใจตายมีขนาดใหญ่ขึ้น มีการศึกษาเกี่ยวกับระดับน้ำตาลในเลือดสูงกับอัตราการตายของผู้ป่วย Capes และคณะ²⁷, Bolk และคณะ²⁸ และ Norhammar และคณะ⁴⁸ พบว่าระดับน้ำตาลในเลือดสูงจะทำให้อัตราการตายของผู้ป่วยกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลันสูงขึ้น นอกจากนี้พบว่าระดับน้ำตาลในเลือดเมื่อแรกเข้ารับรักษาในโรงพยาบาลของผู้ป่วยที่ไม่ได้เป็นเบาหวานมีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตายซ้ำ (re-infarct), ภาวะหัวใจวายเลือดคั่ง (congestive heart failure) และอุบัติการณ์ของภาวะหัวใจ และหลอดเลือด (cardiovascular events) ต่าง ๆ⁴⁸

จาก systematic review ของ Capes และคณะ²⁷ พบว่าผู้ป่วยกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันที่ไม่ได้เป็นเบาหวานแต่มีระดับน้ำตาลในเลือดสูงกว่า 8.1 มิลลิโมลต่อลิตร หรือประมาณ 145 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตรเมื่อแรกรับเข้าโรงพยาบาลจะมีโอกาสเสี่ยงต่อการเสียชีวิตประมาณ 3.9 เท่าของผู้ป่วยที่มีระดับน้ำตาลในเลือดต่ำกว่าเกณฑ์ดังกล่าว นอกจากนี้การควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดให้ต่ำกว่า 11 มิลลิโมลต่อลิตร หรือ 198 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตรทำให้การรักษาได้ผลดีขึ้น

Malmberg และคณะ⁴⁹ ได้ทำการศึกษาที่เรียกว่า Diabetes and Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI) โดยทำการศึกษาผู้ป่วยกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลันที่มีระดับน้ำตาลในเลือดสูงกว่า 200 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ทั้งที่เป็นเบาหวาน และไม่เป็นเบาหวาน โดยใช้สารละลายกลูโคส 5% ผสมกับอินซูลินหยุดทางหลอดเลือดดำในการจะควบคุมระดับน้ำตาลให้อยู่ระหว่าง 126-200 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตรเป็นระยะ

เวลาอย่างน้อย 24 ชั่วโมงแล้วจึงเปลี่ยนเป็นการฉีดอินซูลินเข้าใต้ผิวหนังต่ออีกเป็นระยะเวลาทั้งสิ้น 3 เดือน พบว่ากลุ่มที่ได้รับอินซูลินสามารถจะลดโอกาสเสี่ยงที่จะเสียชีวิตที่ระยะเวลา 1 ปีได้ประมาณร้อยละ 29 โดยจะเห็นผลชัดเจนในกลุ่มผู้ป่วยเบาหวานที่ไม่ได้รับการรักษาด้วยอินซูลินมาก่อน อย่างไรก็ตาม พบว่าอัตราการตายในโรงพยาบาล (in-hospital mortality) และที่ 3 เดือนหลังการรักษา ไม่มีความแตกต่างกัน

ข้อบกพร่องที่พบในการศึกษานี้คือผู้ป่วยที่ได้รับอินซูลินจะมีระดับน้ำตาลเฉลี่ยในโรงพยาบาลประมาณ 180 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ซึ่งค่อนข้างสูงเมื่อเทียบกับการศึกษาในช่วงหลัง จนอาจจะไม่สามารถบอกถึงประโยชน์ในระยะสั้นในโรงพยาบาล แต่เมื่อติดตามการศึกษาไปพบว่าสามารถควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดได้ดีขึ้นหลังจากออกจากโรงพยาบาลจึงเป็นประโยชน์ในระยะยาวของการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือด ดังนั้นในระยะที่อยู่ในโรงพยาบาล การควบคุมน้ำตาลให้เข้มงวดกว่าการศึกษา DIGAMI น่าจะสามารถลดอัตราการตายได้เช่นเดียวกันกับการศึกษาในผู้ป่วยวิกฤต

ส่วนการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดด้วยสารละลาย GIK นั้น พบว่าผลการศึกษายังคงขัดแย้งกันอย่างมากในด้านการลดอัตราการตาย และอัตราพิการของผู้ป่วย การศึกษาส่วนใหญ่มีจำนวนประชากรค่อนข้างน้อย และยังคงควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดได้ไม่ค่อยดีนัก⁵⁰⁻⁵⁷ จากการศึกษาแบบ meta-analysis ของ Pittas พบว่าการใช้สารละลาย GIK ในการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดนั้นมีผลทำให้อัตราการตายของผู้ป่วยลดลง แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ⁴⁶

สรุปได้ว่าระดับน้ำตาลในเลือดสูงมีผลทำให้บริเวณของกล้ามเนื้อหัวใจตายมีขนาดใหญ่ขึ้น และส่งผลไปถึงอัตราการตายที่เพิ่มขึ้น การควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดให้เหมาะสมหรือให้อยู่ในเกณฑ์ปกติน่าจะลดอัตราการตายของผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้ แต่จากการศึกษาที่มีอยู่ในปัจจุบันยังไม่พบระดับของน้ำตาลในเลือดที่เหมาะสมที่จะเห็นประโยชน์ในการลดอัตราการตายของผู้ป่วยกล้ามเนื้อหัวใจ ตายเฉียบพลัน นอกจากนี้วิธีการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดยังไม่เป็นมาตรฐานเดียวกันในแต่ละการศึกษา แม้ว่าการศึกษาส่วนใหญ่จะใช้การหยดอินซูลินทางหลอดเลือดก็ตาม ดังนั้นจากข้อมูลที่มีอยู่ในปัจจุบันที่ยังไม่มีการศึกษาที่ดีเพียงพอและอ้างอิงการศึกษาของ Krinsley²⁴ แม้ว่าจะเป็นการศึกษาแบบย้อนหลังในข้างต้นที่มีผู้ป่วยโรคหัวใจในการศึกษานี้ประมาณร้อยละ 20 ผู้เขียนเห็นว่าในผู้ป่วยกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลันอาจจะควบคุมให้ระดับน้ำตาลในเลือดต่ำกว่า 140 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร เพื่อที่จะช่วยลดอัตราการพิการ และการเสียชีวิตในกลุ่มเหล่านี้

ผลของการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองเฉียบพลัน (acute stroke)

ผู้ป่วยหลอดเลือดสมองเฉียบพลันเป็นผู้ป่วยอีกกลุ่มหนึ่งที่พบได้บ่อยในหออภิบาลผู้ป่วย จากการศึกษาในสัตว์ทดลอง และในมนุษย์ พบว่าระดับน้ำตาลในเลือดสูงส่งผลทำให้ภาวะสมองขาดเลือดเฉียบพลัน และทำให้ผลการรักษาผู้ป่วยไม่ดีขึ้น⁵⁸ ระดับน้ำตาลในเลือดสูงในขณะแรกเข้ารับรักษาในโรงพยาบาล มีผลทำให้ผู้ป่วยมีความผิดปกติของระบบประสาทสูงขึ้น และมีอัตราการตายเพิ่มขึ้นประมาณ 3 เท่าของผู้ป่วยที่ระดับน้ำตาลในเลือดปกติ⁵⁹ นอกจากนี้ยังพบว่าระดับน้ำตาลในเลือดสูงในขณะแรกเข้ารับรักษาจะทำให้ขนาดของบริเวณสมองขาดเลือดมีขนาดใหญ่ขึ้นอีกด้วย⁵⁹⁻⁶¹

ในผู้ป่วยที่มีเลือดออกในสมองนั้นพบว่า ระดับน้ำตาลในเลือดสูงในผู้ป่วยที่ไม่ได้เป็นเบาหวานมาก่อนมีความสัมพันธ์กับอัตราการตายของผู้ป่วย⁶² และพบว่าในผู้ป่วยที่มี ischemic stroke ที่ได้รับ recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA) ในการรักษาผู้ป่วยที่มีระดับน้ำตาลในเลือดสูงกว่า 200 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร จะมีโอกาสเกิด hemorrhagic transformation ประมาณร้อยละ 25 ซึ่งสูงกว่าผู้ป่วยที่มีระดับน้ำตาลในเลือดต่ำกว่า ซึ่งมีโอกาสเกิด hemorrhagic transformation เพียงประมาณร้อยละ 9 เท่านั้น⁶³

อย่างไรก็ตาม ระดับน้ำตาลในเลือดที่ต่ำเกินไปก็จะมีผลทำให้ภาวะสมองขาดเลือด หรือเลือดออกในสมองเฉียบพลันได้เช่นกัน ดังนั้นจึงเป็นปัญหาอย่างยิ่งในผู้ป่วยกลุ่มนี้ในการควบคุมระดับน้ำตาล มีผู้ทำการศึกษาผลของสารละลาย GIK ต่ออัตราการตายในผู้ป่วยหลอดเลือดสมองจำนวน 53 ราย พบว่าในกลุ่มที่ได้รับ GIK มีระดับน้ำตาลในเลือดต่ำกว่าอีกกลุ่มเพียงเล็กน้อย และไม่พบว่าการให้สารละลาย GIK ดังกล่าวจะช่วยลดอัตราการตายในผู้ป่วยหลอดเลือดสมองได้⁶⁴

จากการศึกษาของ Krinsley²⁴ ที่กล่าวมาข้างต้นมีผู้ป่วยที่มีความผิดปกติทางระบบประสาทอย่างเฉียบพลันประมาณร้อยละ 10 พบว่าการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดอย่างเข้มงวดให้ต่ำกว่า 140 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร จะช่วยลดอัตราการตายของผู้ป่วยในกลุ่มนี้ได้ร้อยละ 60 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ดังนั้น พอสรุปได้ว่าการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดอย่างเข้มงวดในผู้ป่วยหลอดเลือดสมองยังคงให้ผลการรักษาที่ไม่แน่นอน กล่าวคือไม่สามารถลดอัตราการตายได้ แต่อย่างไรก็ตามยังมีการศึกษาค่อนข้างน้อย ยังคงต้องรอการศึกษาที่มีจำนวนผู้ป่วยมาก และมีระเบียบวิธีการศึกษาที่ดีกว่านี้ ผู้เขียนเห็นว่าในขณะนี้ควรที่จะควบคุมให้ระดับน้ำตาลเฉลี่ยของผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองเฉียบพลันให้อยู่ต่ำกว่า 140 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร จนกว่าจะมีผลการศึกษาเป็นอย่างอื่นในอนาคต

สรุป

ระดับน้ำตาลในเลือดสูงอย่างเฉียบพลัน (stress hyperglycemia) ในผู้ป่วยวิกฤต เป็นภาวะที่พบได้บ่อยซึ่งเป็นผลจากกระบวนการ gluconeogenesis ที่เพิ่มขึ้น และการต้านอินซูลิน (insulin resistance) การที่มีระดับน้ำตาลในเลือดสูงเช่นนี้มีผลทำให้อัตราการตายของผู้ป่วยสูงขึ้นทั้งในผู้ป่วยวิกฤต ผู้ป่วยหลอดเลือดหัวใจ และผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองเฉียบพลัน ดังนั้นจากผลการศึกษาที่มีอยู่ในปัจจุบันการควบคุมระดับน้ำตาลให้อยู่ในเกณฑ์ปกติสามารถที่จะทำให้ผลการรักษาของผู้ป่วยดีขึ้น

การควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดด้วยการหยดอินซูลินทางหลอดเลือดดำการใช้ protocol ในการปรับอินซูลิน และความร่วมมือของเจ้าหน้าที่พยาบาลที่ดูแลผู้ป่วยเพื่อควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดสามารถที่จะลดอัตราการตายของผู้ป่วย การล้มเหลวของอวัยวะต่างๆ และระยะเวลาการอยู่ในโรงพยาบาลลดลงได้อีกด้วย แต่ผลข้างเคียงที่จำเป็นจะต้องระมัดระวังอย่างมากคือระดับน้ำตาลในเลือดต่ำจึงควรที่จะเฝ้าระวังอย่างใกล้ชิด อย่างไรก็ตาม ควรมีการศึกษาเพิ่มเติมเพื่อยืนยันประโยชน์ดังกล่าวให้ชัดเจนอีกครั้งหนึ่ง

เอกสารอ้างอิง

1. Mizock BA. Alterations in fuel metabolism in critical illness: hyperglycaemia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2001;15:533-51.
2. Lewis KS, Kane-Gill SL, Bobek MB, Dasta JF. Intensive insulin therapy for critically ill patients. *Ann Pharmacother* 2004;38:1243-51.
3. Jahoor F Herndon DN, Wolfe RR. Role of insulin and glucagons in the response of glucose and alanine kinetics in burn injured patients. *J Clin Invest* 1986;78:807-14.
4. Gelfand RA, Matthews DE, Bier DM, Sherwin RS. Role of counterregulatory hormones in the catabolic response to stress. *J Clin Invest* 1984;74:2238-48.
5. Shamoon H, Hendler R, Sherwin RS. Synergistic interactions among anti-insulin hormones in the pathogenesis of stress hyperglycemia in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1981;52:1235-41.
6. McGuinness OP, Fugiwara T, Murrell S, Bracy D, Neal

- D, O'Connor D, et al. Impact of chronic stress hormone infusion on hepatic carbohydrate metabolism in the conscious dogs. *Am J Physiol* 1993;265:E314-22.
7. Hotamisligil GS, Spiegelman BM. Tumor necrotic factor alpha: a key component of the obesity-diabetes link. *Diabetes* 1994;43:1271-8.
8. Sherwin RS, Sacca L. Effect of epinephrine on glucose metabolism in human: contribution of liver. *Am J Physiol* 1984;247:E157-65.
9. Connelly CC, Steiner KE, Stevenson RW, Neal DW, Williams PE, Alberti KG, et al. Regulation of lipolysis and ketogenesis by norepinephrine in conscious dogs. *Am J Physiol* 1991;261:E466-72.
10. Montori VM, Basu A, Erwin PJ, Velosa JA, Gabriel SE, Kudva YC. Posttransplantation diabetes: a systematic review of the literature. *Diabetes Care* 2002;25:583-93.
11. Kwoun MO, Ling PR, Lydon E, Imrich A, Qu Z, Palombo J, et al. Immunologic effects of acute hyperglycemia in nondiabetic rats. *J Parenter Enteral Nutr* 1997;21:91-5.
12. Stoner HB, Little RA, Frayn KN, Elebute AE, Tresadern J, Gross E. The effect of sepsis on carbohydrate and fat oxidation. *Br J Surg* 1983;70:32-5.
13. Frankenfield DC, Reynolds HN, Badellino NM, Wiles CE. Glucose dynamics during continuous hemodiafiltration and total parenteral nutrition. *Intensive Care Med* 1995;21:1016-22.
14. Manji S, Shikora S, McMahon M, Blackburn GL, Bistrian BR. Peritoneal dialysis for acute renal failure: overfeeding resulting from dextrose absorbed during dialysis. *Crit Care Med* 1990;18:29-31.
15. Enquist A, Brandt MR, Fernandes A, Kehlet H. The blocking effect of epidural analgesia on the adrenocortical and hyperglycemic responses to surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1977;21:330-5.
16. Lattermann R, Schrickler T, Watcher U, Georgieff M, Goertz A. Understanding the mechanisms by which isoflurane modifies the hyperglycemic response to surgery. *Anesth Analg* 2001;93:121-7.

17. Van den Burghe G. How does blood glucose control with insulin save lives in intensive care? *J Clin Invest* 2004; 114:1187-95.
18. Cely CM, Arora P, Quartin AA, Kett DH, Schein RMH. Relationship of baseline glucose homeostasis to hyperglycemia during medical critical illness. *Chest* 2004; 126:879-87.
19. Carter EA. Insulin resistance in burns and trauma. *Nutr Rev* 1998;56:S170-6.
20. American diabetes association: clinical practice recommendations 2001. *Diabetes Care* 2005;28(Suppl): 54-87.
21. Golden SH, Peart-Vigilance C, Kao WH, Brancati FL. Perioperative glycemic control and the risk of infectious complications in a cohort of adult with diabetes. *Diabetes Care* 1999;22:1408-14.
22. 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 procedure. *Ann Thorac Surg* 1999;67: 352-60.
23. Van den Burghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 2001;345: 1359-67.
24. Krinsley JS. Effect of an intensive glucose management protocol on the mortality of critically ill adult patients. *Mayo Clin Proc* 2004;79:992-1000.
25. Krinsley JS. Association between hyperglycemia and increased hospital mortality in a heterogeneous population of critically ill patients. *Mayo Clin Proc* 2003;78: 1471-78.
26. 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;87:978-82.
27. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Gerstein HC. Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview. *Lancet* 2000;355:773-8.
28. Bolk J, Van der Ploeg T, Cornel JH, Arnold AE, Sepers J, Umans VA. Impaired glucose metabolism predicts mortality after a myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2001; 79:207-14.
29. Furnary AP, Zerr KJ, Grunkemeier GL, Heller AC. Hyperglycemia: a predictor of mortality following CABG in diabetics. *Circulation* 1999;100(Suppl):591.
30. Zerr KJ, Furnary AP, Grunkermeier GL, Bookin S, Kanhere V, Starr A. Glucose control lowers the risk of wound infection in diabetics after open heart operations. *Ann Thorac Surg* 1997;63:356-61.
31. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Pathak P, Gerstein HC. Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in non-diabetic and diabetic patients; a systematic overview. *Stroke* 2001;32:2426-32.
32. Kiers L, Davis SM, Larkins R, Hopper J, Tress B, Rossiter SC, et al. Stroke topography and outcome in relation to hyperglycaemia and diabetes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55:263-70.
33. Chittock D, Henderson W, Dhingra V, Ronco J. Glycemic control in the critically ill-How sweet it is. *Critical Care Round* [homepage on the Internet]. 2003 Jul [cited 2005 Nov 1]; 4(6):[about 6 p.] Available from: http://www.criticalcarerounds.ca/crus/critcree_070803.pdf
34. Sakurai Y, Aarsland A, Herndon DN, Chinkes DL, Pierre E, Nguyen TT, et al. Stimulation of muscle protein synthesis by long-term insulin infusion in severely burned patients. *Ann Surg* 1995;222:283-97.
35. Aarsland A, Chinkes DL, Wolfe RR, Barrow RE, Nelson SO, Pierre E, et al. Beta-blockade lowers peripheral lipolysis in burn patients receiving growth hormone. Rate of hepatic very low density lipoprotein triglyceride secretion remains unchanged. *Ann Surg* 1996;223:777-89.
36. Landin K, Tengborn L, Chmielewska J, von Schenck H, Smith U. The acute effect of insulin on tissue plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor in man. *Thromb Haemost* 1991;65:130-3.
37. Fendri S, Roussel B, Lormeau B, Tribout B, Lalau JD. Insulin sensitivity, insulin action, and fibrinolysis acti-

- ity in nondiabetic and diabetic obese subjects. *Metabolism* 1998;47:1372-5.
38. Vuorinen-Markkola H, Puhakainen I, Yki-Jarvinen H. No evidence for short-term regulation of plasminogen activator inhibitor activity by insulin in man. *Thromb Haemost* 1992;67:117-20.
39. Hansen TK, Thiel S, Wouters PJ, Christiansen JS, Van den Berghe G. Intensive insulin therapy exerts anti-inflammatory effects in critically ill patients and counteracts the adverse effect of low mannose-binding lectin levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:1082-8.
40. Das UN. Current advances in sepsis and septic shock with particular emphasis on the role of insulin. *Med Sci Monit* 2003;9(Suppl):181-92.
41. Satomi N, Sakuri A, Haranaka K. Relationship of hypoglycemia to tumor necrotic factor production and anti-tumor activity: role of glucose, insulin, and macrophages. *J Natl Cancer Inst* 1985;74:1255-60.
42. Das UN. Is insulin an anti-inflammatory molecule? *Nutrition* 2001;17:409-13.
43. Finney SJ, Zekveld C, Elia A, Evans TW. Glucose control and mortality in critically ill patients. *JAMA* 2003;290:2041-7.
44. Bronsveld W, Van den BS GC, Thijs LG. Use of glucose-insulin-potassium (GIK) in human septic shock. *Crit Care Med* 1985;13:566-70.
45. Kobayashi H, Yoshika T, Maemura K, Ohashi N, Sawada Y, Sugimoto T. Hemodynamic and diuretic effects of GIK (glucose-insulin-potassium) treatment on extensive burn patients. *J Trauma Injury Infect Crit Care* 1983;23:116-22.
46. Pittas AG, Siegel R, Lau J. Insulin therapy for critically ill hospitalized patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2004;164:2005-11.
47. Goldberg PA, Siegel MD, Sherwin RS, Halickman JJ, Lee M, Bailey VA, et al. Implementation of a safe and effective insulin infusion protocol in a medical intensive care unit. *Diabetes Care* 2004;27:461-7.
48. Norhammar AM, Ryden L, Malmberg K. Admission plasma glucose: independent risk factor for long-term prognosis after myocardial infarction even in nondiabetic patients. *Diabetes Care* 1999;22:1827-31.
49. Malmberg K, Ryden L, Efendic S, Herlitz J, Nicol P, Waldenstrom A, et al. Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI study): effect on mortality at 1 year. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:57-65.
50. Chaudhuri A, Janicke D, Wilson MF, Tripathy D, Garg R, Bandyopadhyay A, et al. Anti-inflammatory and profibrinolytic effect of insulin in acute ST-segment-elevation myocardial infarction. *Circulation* 2004;109:849-54.
51. Sundell J, Knuuti J. Insulin and myocardial blood flow. *Cardiovasc Res* 2003;57:312-9.
52. Sievers J, Lindh J, Johanson BW, Karnell J. Acute myocardial infarction treated by glucose-insulin-potassium (GIK) infusion. *Cardiology* 1966;49:239-47.
53. Pentacost BL, Mayne NM, Lamb P. Controlled trial of intravenous glucose, potassium, and insulin in acute myocardial infarction. *Lancet* 1968;1:946-8.
54. Fath-Ordoubadi F, Beatt KJ. Glucose-insulin-potassium therapy for treatment of acute myocardial infarction: an overview of randomized placebo-controlled trials. *Circulation* 1997;96:1152-6.
55. Diaz R, Paolasso E, Piegas LS, Tajer CD, Morena MG, Corvalan R, et al. Metabolic modulation of acute myocardial infarction. The ECLA (Estudios Cardiologicos Latinoamerica) Collaborative Group. *Circulation* 1998;98:2227-34.
56. Apstein CS. The benefits of glucose-insulin-potassium for acute myocardial infarctions (and some concerns). *J Am Coll Cardiol* 2003;42:792-5.
57. Castro PF, Larrain G, Baeza R, Corbalan R, Nazzari C, Greig DP, et al. Effects of glucose-insulin-potassium solution on myocardial salvage and left ventricular function after primary angioplasty. *Crit Care Med* 2003;31:2152-5.
58. O'Neil PA, Devies I, Fullarton KJ, Bennett D. Stress hormone and blood glucose response following acute stroke in the elderly. *Stroke* 1991;22:842-7.

59. Chew W, Kucharczyk J, Moseley M, Derugin N, Norman D. Hyperglycemia augments ischemic brain injury: in vivo MR imaging/spectroscopic study with nicardipine in cats with occluded middle cerebral arteries. *Am J Neuroradiol* 1991;12:603-9.
60. DeCourten-Meyers GM, Kleinholz M, Wagner KR, Myers RE. Normoglycemia (not hypoglycemia) optimizes outcome from middle cerebral artery occlusion. *J Cereb Blood Flow Metab* 1994;14:227-36.
61. Prado R, Ginsberg MD, Dietrich WD, Watson BD, Busto R. Hyperglycemia increases infarct size in collaterally perfused but not end-arterial vascular territories. *J Cereb Blood Flow Metab* 1988;8:186-92.
62. Woo J, Lam CW, Kay R, Wong AH, Teoh R, Nicholls MG. The influence of hyperglycemia and diabetes mellitus on immediate and 3-month morbidity and mortality after acute stroke. *Arch Neurol* 1990;47:1174-7.
63. Demchuk AM, Morgenstern LB, Krieger DW, Chi TL, Hu W, Wein TH, et al. Serum glucose level and diabetes predict tissue plasminogen activator-related intracerebral hemorrhage in acute ischemic stroke. *Stroke* 1999;30:34-9.
64. Scott JF, Robinson GM, French JM, O'Connell JE, Alberti KG, Gray CS. Glucose potassium insulin infusions in the treatment of acute stroke patients with mild to moderate hyperglycemia: the Glucose Insulin Stroke Trial (GIST). *Stroke* 1999;30:793-9.