ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

HELLENIC REPUBLIC
UNIVERSITY OF CRETE
SCHOOL OF MEDICINE

Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών
ΕΠΕΙΓΟΥΣΑ ΚΑΙ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΠΑΙΔΩΝ ΕΦΗΒΩΝ ΚΑΙ ΝΕΩΝ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Μεταβλητότητα της γλυκόζης στην οξεία φάση της βαριάς νόσου παιδιατρικών ασθενών ΜΕΘ

Μαρία Μπιλιράκη

Ειδικευόμενη Παιδιατρικής

ΑΜ: 1130100

Ηράκλειο, Φεβρουάριος 2023

UNIVERSITY OF CRETE - SCHOOL OF MEDICINE

POSTGRADUATE STUDY PROGRAM

Master of Science

EMERGENCY AND INTENSIVE CARE IN CHILDREN ADOLESCENTS AND YOUNG ADULTS

DIPLOMA THESIS

Glucose variability in critically ill children

Maria Biliraki

Pediatric Resident

ID number: 1130100

Heraklion, February 2023

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ

Μπριασούλης Γεώργιος, Ομότιμος Καθηγητής Εντατικής Θεραπείας Παίδων, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Κρήτης

Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή

Μπριασούλης Γεώργιος, Ομότιμος Καθηγητής Εντατικής Θεραπείας Παίδων, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Κρήτης

Ηλία Σταυρούλα, Επίκουρη Καθηγήτρια Εντατικής Θεραπείας Παίδων, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Κρήτης

Μαρία Βενυχάκη, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Κλινικής Χημείας, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Κρήτης

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή

Μπριασούλης Γεώργιος, Ομότιμος Καθηγητής Εντατικής Θεραπείας Παίδων, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Κρήτης

Ηλία Σταυρούλα, Επίκουρη Καθηγήτρια Εντατικής Θεραπείας Παίδων, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Κρήτης

Μαρία Βενυχάκη, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Κλινικής Χημείας, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Κρήτης

ΠΡΟΛΟΓΟΣ – ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Για την πραγματοποίηση και την ολοκλήρωση αυτής της διπλωματικής εργασίας, υποστηρίχθηκα σημαντικά και θα ήθελα να ευχαριστήσω:

Τον κύριο Μπριασούλη Γεώργιο, ομότιμο καθηγητή Εντατικής Θεραπείας Παίδων και επιβλέποντα αυτής της εργασίας, για την ουσιαστική του βοήθεια, την πολύτιμη επιστημονική καθοδήγηση και συμβουλευτική που παρείχε καθόλη τη διάρκεια της μελέτης.

Θα ήθελα επίσης να εκφράσω τις ευχαριστίες μου στην επίκουρη καθηγήτρια Εντατικής Θεραπείας Παίδων του Πανεπιστημίου Κρήτης και Διευθύντρια της ΜΕΘ Παίδων ΠαΓΝΗ, κα Ηλία Σταυρούλα για την πολύτιμη καθοδήγηση και σημαντική βοήθεια καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης, καθώς και για την άδεια που μου παραχώρησε για την εκπόνηση της μελέτης στον χώρο της ΜΕΘ Παίδων.

Ευχαριστώ πολύ Μαρία Βενυχάκη, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Κλινικής Χημείας, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Κρήτης, μέλος της Τριμελούς Επιτροπής αξιολόγησης της παρούσας εργασίας.

Τέλος θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένειά μου για την στήριξη που μου προσέφερε.

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

Πίνακας περιεχομένων

ΠΡΟΛΟΓΟΣ – ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ **7**

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ **9**

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ **13**

ΠΕΡΙΛΗΨΗ **15**

ABSTRACT **19**

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ **23**

1.1 ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΤΗΣ ΓΛΥΚΟΖΗΣ 23

1.2 Η ΣΗΜΑΣΙΑ ΔΙΑΤΗΡΗΣΗΣ ΣΤΑΘΕΡΩΝ ΕΠΙΠΕΔΩΝ ΓΛΥΚΟΖΗΣ 25

1.3 Η ΜΕΤΑΒΛΗΤΟΤΗΤΑ ΤΗΣ ΓΛΥΚΟΖΗΣ 26

1.4 ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΟΥ STRESS ΜΕ ΤΗ ΜΕΤΑΒΛΗΤΟΤΗΤΑ ΤΗΣ ΓΛΥΚΟΖΗΣ 27

1.5 ΑΝΤΙΣΤΑΣΗ ΣΤΗΝ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ 28

1.6 ΚΛΙΝΙΚΗ ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΗΣ ΜΕΤΑΒΛΗΤΟΤΗΤΑΣ ΤΗΣ ΓΛΥΚΟΖΗΣ 29

1.7 ΔΕΙΚΤΕΣ ΜΕΤΑΒΛΗΤΟΤΗΤΑΣ ΤΗΣ ΓΛΥΚΟΖΗΣ 30

1.7.1 Σταθερή απόκλιση *30*

1.7.2 Συντελεστής μεταβλητότητας *30*

1.7.3 Δείκτης υπογλυκαιμικής αστάθειας *30*

1.7.4 Μέση απόλυτη γλυκόζη *31*

1.7.5 Δείκτης απόλυτης μεταβολής ποσοστού *31*

2. ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ 35

3. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ 37

3.1 Υλικο μελετης 37

3.2 Στοιχεια της μελετης 37

3.3 Υπολογισμος των δεικτων μεταβλητοτητας της γλυκοζης 38

3.4 Ηθικη και Δεοντολογια της ερευνας 40

3.5 Στατιστικη Μεθοδολογια 41

4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ 43

4.1 Δημογραφικα - κλινικα χαρακτηριστικα 43

4.2 Ενδοφλεβια υγρα – εντερικη σιτιση 45

4.3 Ισοζυγιο υγρων 46

4.4 Ειδη IV διαλυματων 47

4.5 Εργαστηριακα 48

4.6 Μετρησεις γλυκοζης αιματος 49

4.7 Κλινικες – εργαστηριακες συσχετισεις 50

4.8 Δεικτες μεταβλητοτητας της γλυκοζης 52

4.8.1 Συσχετίσεις δεικτών μεταβλητότητας 52

4.8.2 Δείκτες μεταβλητότητας γλυκόζης και έκβαση 53

4.9 Προβλεπτικη ικανοτητα δεικτων μεταβλητοτητας γλυκοζης 54

5. ΣΥΖΗΤΗΣΗ 57

6. ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΜΕΛΕΤΗΣ 61

7. ΜΕΛΛΟΝ, ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ ΕΞΕΛΙΞΗΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ 63

8. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ 65

9. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ 67

10. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑΤΑ 71

10.1 Φορμα Καταγραφης Ασθενων 71

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

ΕΛΛΗΝΙΚΕΣ ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

ΜΕΘ	Μονάδα Εντατικής Θεραπείας
ΜΕΘΠ.	Μονάδα Εντατικής Θεραπείας Παίδων
ΠΑΓΝΗ	Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου
ΟΒΙ	Οξεοβασική Ισορροπία
ENGLISH ABBREVIATIONS	
MAG	Mean Absolute Glucose
GLI	Glucose Lability Index
SD	Standard Deviation
CV	Coefficient of Variation
ACACP	Absolute Change of Percentage
PELOD-2	Pediatric Logistic Organ Dysfunction- 2
GV	Glucose Variability
ICU	Intensive Care Unit
PICU	Pediatric Intensive Care Unit
ATP	Adenosine Triphosphate
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment
BMI	Body Mass Index
IV	Intravenous
RL	Ringer's Lactate
N/S	Normal Saline
DW5%	Dextrose

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Η διατήρηση σταθερών των επιπέδων γλυκόζης καθημερινά παίζει καθοριστικό ρόλο για τη σωστή λειτουργία του οργανισμού. Το stress κατά τη διάρκεια σοβαρής νόσου διαταράσσει την ομοιόσταση της γλυκόζης και συνοδεύεται από σημαντική διακύμανση των επιπέδων της διαχρονικά. Η μεταβλητότητα αυτή της γλυκόζης είναι μια δυναμική κατάσταση κατά την οποία τα επίπεδα γλυκόζης κυμαίνονται ανάμεσα σε υψηλές και χαμηλές τιμές όπως είναι ο ρυθμός, η συχνότητα και το μέγεθος των μεταβολών. Η μεταβλητότητα της γλυκόζης έχει συσχετισθεί με αυξημένη θνητότητα και αυξημένη παραμονή στη ΜΕΘ από μελέτες που έχουν διεξαχθεί σε ενήλικες ασθενείς. Έχουν γίνει ελάχιστες μελέτες σε παιδιατρικούς ασθενείς οι οποίες να σχετίζουν την μεταβλητότητα της γλυκόζης στην οξεία φάση βαριάς νόσου με δείκτες βαρύτητάς και έκβασης.

Σκοπός: Ο σκοπός της μελέτης είναι να εκτιμηθεί η ικανότητα πρόγνωσης των δεικτών της μεταβλητότητας της γλυκόζης (MAG, GLI, SD, CV, ACACP) σε παιδιά που νοσηλεύονται στη ΜΕΘ Παίδων (ΜΕΘΠ) τις πρώτες 72 ώρες νοσηλείας. Επιπλέον, η μελέτη μας αποσκοπεί να συγκρίνει τη διακύμανση της μεταβλητότητας της γλυκόζης μεταξύ των δεικτών, να τη συσχετίσει με κλινικά χαρακτηριστικά, δείκτες βαρύτητας και έκβασης καθώς και να αναδείξει παράγοντες κινδύνου σε όμοιες ομάδες ασθενών.

Μεθοδολογία: Η μελέτη διεξήχθη στην ΜΕΘΠ του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ηρακλείου. Τα στοιχεία συλλέχθηκαν αναδρομικά από τους ιατρικούς φακέλους ασθενών που νοσηλεύτηκαν το διάστημα Νοέμβριος 2018 έως Ιούνιος 2022. Χρησιμοποιήθηκε φόρμα καταγραφής δεδομένων η οποία περιλάμβανε δημογραφικά στοιχεία, κλινικές πληροφορίες , εργαστηριακές εξετάσεις και καταγραφή μετρήσεων γλυκόζης των πρώτων 72 ωρών νοσηλείας. Υπολογίστηκαν οι δείκτες βαρύτητας της μεταβλητότητας της γλυκόζης καθώς υπολογίστηκε και το σκορ βαρύτητας PELOD-2. Κριτήρια αποκλεισμού από τη μελέτη ήταν η παραμονή στη ΜΕΘΠ λιγότερο από 72 ώρες.

Αποτελέσματα: Στην μελέτη συμπεριλήφθηκαν 140 ασθενείς εκ των οποίων οι 87 (62,1%) ήταν αγόρια. Τα παθολογικά αίτια αποτελούσαν την πλειοψηφία των εισαγωγών και οι περισσότερες ήταν επείγουσες. Στα συνολικά ενδοφλέβια υγρά παρατηρήθηκε αύξηση κατά το 2^{ο} 24ωρο νοσηλείας και σημαντική μείωση το 3^{ο} 24ωρο ιδιαίτερα στους ασθενείς που επιβίωσαν. Οι συνολικές ημερήσιες θερμίδες της εντερικής σίτισης αυξήθηκαν κυρίως

το 2^{ο} και 3^{ο} 24ωρο νοσηλείας σε όσους επιβίωσαν αλλά και συνολικά. Θετικό ισοζύγιο υγρών παρατηρήθηκε και τις τρείς ημέρες νοσηλείας των ασθενών. Παρατηρήθηκε ποικιλία στα είδη των IV υγρών που χορηγήθηκαν στους ασθενείς, καθώς καθημερινά γινόταν χρήση τουλάχιστον δύο διαφορετικών διαλυμάτων. Πραγματοποιήθηκε μέτρηση της γλυκόζης τουλάχιστον 16 φορές σε διάστημα 72 ωρών. Οι μέσες τιμές της γλυκόζης ήταν αισθητά μειωμένες τη 2^{η} και 3η ημέρα σε όσους επιβίωσαν και στο σύνολο των ασθενών. Οι μέγιστες τιμές της γλυκόζης ήταν την 3^{η} ημέρα ιδιαίτερα υψηλές στους ασθενείς που πέθαναν (177±46.3 vs. 137±43.9 mg/dl, p=0,007), ενώ μειωμένες στο σύνολο των ασθενών και σε όσους επιβίωσαν κατά τη 2^{η} και 3^{η} ημέρα νοσηλείας. Οι ελάχιστες τιμές της γλυκόζης βρέθηκαν αισθητά μειωμένες τη 2^{η} και 3^{η} ημέρα σε όσους επιβίωσαν και συνολικά. Οι μέσες τιμές της γλυκόζης το 1^{ο} και 3^{ο} 24ωρο συσχετίστηκαν σημαντικά με τα επίπεδα του γαλακτικού της εισόδου, αντίθετα και τα τρία 24ωρα συσχετίστηκαν με την κρεατινίνη αίματος (r=0,25, p=0,003), το pH (r=-0,42, p<0,001), και το BE (r=-0,41, p<0,001).. Σημαντική συσχέτιση παρατηρήθηκε μεταξύ του MAG με το pH (r=-0,33, p<0,001), η SD με το BE (r=-0,41, p<0,001) και η GLI με το γαλακτικό (r=0,46, p<0,001). Ο δείκτης ACACP έχει συσχετισθεί με τις κατώτερες τιμές της γλυκόζης. Οι δείκτες μεταβλητότητας της γλυκόζης MAG, SD, CV, GLI παρουσίασαν ισχυρή συσχέτιση μεταξύ τους (p<0.001), ενώ το ACACP έδειξε κυρίως συσχέτιση με το GLI (r=0,54, p<0,001) και τον MAG (r=0,23, p=0,007). Στην ομάδα ασθενών που πέθαναν καταγράφηκαν μεγαλύτερες τιμές στους δείκτες μεταβλητότητας της γλυκόζης MAG, SD, CV και GLI. Οι δείκτες MAG (ROC 0,730 (0,58-0,88), p=0,023), CV (ROC 0,725 (0,55-0,908), p=0,026), SD (ROC 0,729 (0,55-0,91), p=0,024) και PELOD-2 (ROC 0,83 (0,69-0,97), p=0,001) έδειξαν ισχυρή προβλεπτική ικανότητα για την κακή έκβαση της νόσου, ενώ ο ACACP δεν είχε σημαντική προβλεπτική ικανότητα.

Συμπεράσματα: Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης έδειξαν ότι οι δείκτες μεταβλητότητας της γλυκόζης έχουν ισχυρή προγνωστική ικανότητα ώστε να προβλέπουν την κακή έκβαση της νόσου σε παιδιατρικούς ασθενείς ΜΕΘ τις πρώτες 72 ώρες νοσηλείας. Συγκεκριμένα, τρείς από τους πέντε δείκτες μεταβλητότητας της γλυκόζης, οι MAG, CV και SD είχαν τη μεγαλύτερη τη μεγαλύτερη ικανότητα πρόβλεψης καθώς και ο δείκτης PELOD-2 είχε ισχυρή ικανότητα να προβλέπει τη βαρύτητα της νόσου. Επιπλέον οι δείκτες μεταβλητότητας της γλυκόζης κατέγραψαν υψηλότερες τιμές στους ασθενείς που πέθαναν και συσχετίστηκαν με κλινικο- εργαστηριακά χαρακτηριστικά , όπως η οξέωση και το γαλακτικό οξύ. Τέλος, όλοι

οι δείκτες μεταβλητότητας συσχετίστηκαν με τις μέσες και τις ανώτερες τιμές γλυκόζης με εξαίρεση το ACACP που συσχετίστηκε με τις κατώτερες τιμές γλυκόζης.

ABSTRACT

Background: The maintenance of glucose levels plays a determinant role in the proper function of the human organism. Stress during a critical illness has been found to derange glucose homeostasis leading to Glucose Variability (GV). Glucose Variability represents the fluctuation of glucose levels over time and refers to a non-stationary state in which glucose levels fluctuate between high and low values such as speed, magnitude, and frequency. The GV has been associated with increased mortality and prolonged stay in the ICU in studies that took place in adult patients. Few studies have been done in pediatric patients that correlate the GV in critical illness with the severity of illness and outcome.

Objective: The aim of this study is to determine the prognostic ability of GV indicators (MAG, GLI, SD, CV, ACACP) in pediatric patients that were hospitalized in the Pediatric Intensive Care Unit (PICU) for the first 72 hours. Furthermore, our study intends to compare the GV between the glucose variability indexes and to correlate them with clinical characteristics, the severity of illness scores, and outcome as well as to estimate risk factors in patients' sub cohorts.

Methods: The study was conducted in the University Hospital of Heraklion PICU. Data were collected retrospectively from medical records of patients admitted between November 2018 – June 2022. A data collection form was used containing demographic and clinical information, laboratory examinations and documentation of glucose levels of the first 72 hours of hospitalization. Severity factors of GV were calculated as well as the PELOD-2 score was also calculated. Exclusion criteria from the study were hospitalization less than 72 hours

Results: The study included 140 patients of which 87 (62.1%) were boys. Pathological causes made up most admissions and most were urgent. An increase was observed in intravenous fluids during the 2nd day of hospitalization and a significant decrease in the 3rd day especially in the patients who survived, on the contrary, the total daily calories of enteral feeding were increased mainly in the 2nd and 3rd days of hospitalization in those who survived but also overall. Positive fluid balance was observed on all three days of the patients' hospitalization. A variety was observed in the types of IV fluids administered to patients, as at least two different solutions were used daily. Glucose was measured at least 16 times during a 72-hour period. Mean glucose values were markedly reduced on days 2 and 3 in survivors and all patients. The maximum glucose values were on the 3rd day particularly high in the patients

who died (177±46.3 vs. 137±43.9 mg/dl, p=0,007), while decreased on the 2nd and 3rd day of hospitalization in all patients and in those who survived. The minimum glucose values were found to be markedly reduced on days 2 and 3 in survivors and overall. Mean glucose values in the 1st and 3rd days were significantly correlated with the lactate levels at entry, whereas all three 24h were correlated with blood creatinine (r=0,25, p=0,003), pH (r=-0,42, p<0,001), and BE (r=-0,41, p<0,001).. A significant correlation was observed between MAG with pH (r=-0,33, p<0,001), SD with BE (r=-0,41, p<0,001) and GLI with lactate (r=0,46, p<0,001). The ACACP index has been associated with lower glucose values. The glucose variability indexes MAG, SD, CV, GLI showed strong correlation with each other (p<0.001), while ACACP mainly showed correlation only with GLI (r=0,54, p<0,001) and MAG (r=0,23, p=0,007). In patients who died, higher values were recorded in the MAG, SD, CV and GLI glucose variability indexes. MAG (ROC 0,730 (0,58-0,88), p=0,023), CV (ROC 0,725 (0,55-0,908), p=0,026), SD (ROC 0,729 (0,55-0,91), p=0,024) indexes and PELOD-2 (ROC 0,83 (0,69-0,97), p=0,001) showed strong predictive ability for poor disease outcome, while ACACP had no significant predictive ability.

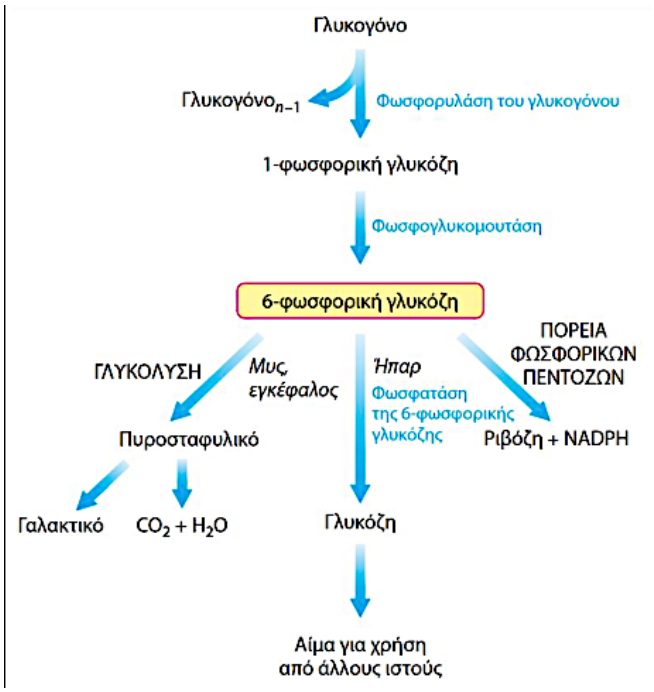
Conclusion: The results of the present study showed that indexes of glucose variability have a strong prognostic ability to predict poor disease outcome in pediatric ICU patients in the first 72 hours of hospitalization. Three out of the five indexes of glucose variability, MAG, CV and SD had the greatest predictive ability and the PELOD-2 index had a strong ability to predict disease severity. In addition, glucose variability indices recorded higher values in patients who died and were associated with clinical-laboratory characteristics, such as acidosis and increased lactate levels. Finally, all variability indices were associated with mean and upper glucose values except ACACP, which was associated with the lowest glucose values.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Εισαγωγή

1.1 Μεταβολισμός της γλυκόζης

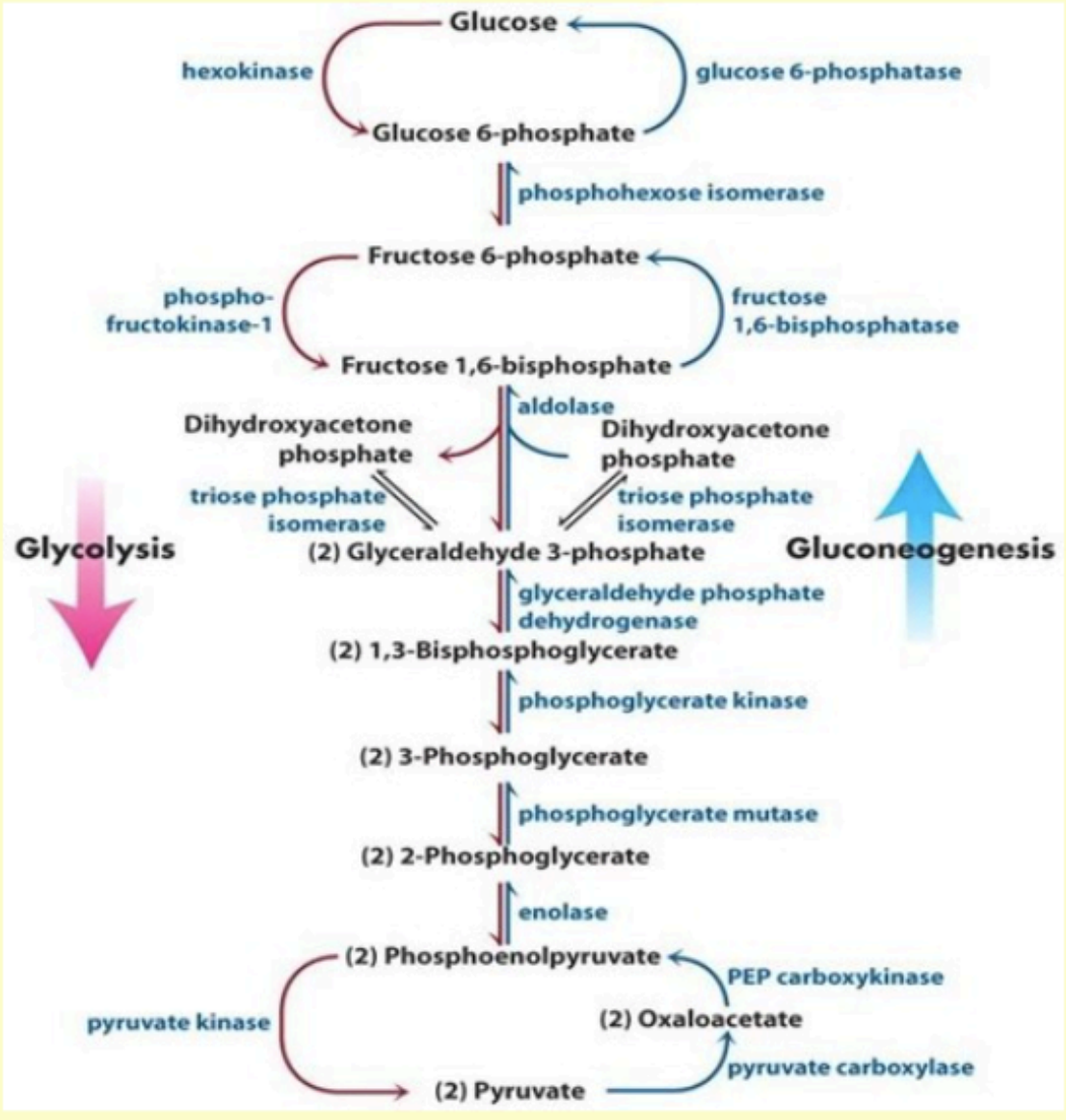
Η γλυκόζη είναι ένας μονοσακχαρίτης ο οποίος στον ανθρώπινο οργανισμό προέρχεται από τρείς πηγές: την εντερική απορρόφηση ακολουθώντας την πέψη των διατροφικών υδατανθράκων, την γλυκογονόλυση και την γλυκονεογένεση (1). Συγκεκριμένα η γλυκογονόλυση είναι η διαδικασία διάσπασης του γλυκογόνου (Εικόνα 1) το οποίο αποτελεί την πολυμερισμένη μορφή αποθήκευσης της γλυκόζης (1).



Εικόνα 1. Η διαδικασία της γλυκογονόλυσης (2).

Γλυκονεογένεση ονομάζεται η σύνθεση της γλυκόζης από μη υδατανθρακικές πρόδρομες ενώσεις όπως είναι το γαλακτικό, τα αμινοξέα και σε μικρότερο βαθμό η γλυκερόλη. Το κύριο όργανο της γλυκονεογένεσης είναι το ήπαρ, ενώ ένα μικρό μέρος της λαμβάνει χώρα και στους νεφρούς. Η διαδικασία αυτή τόσο στο ήπαρ όσο και στους νεφρούς βοηθά στη διατήρηση της συγκέντρωσης της γλυκόζης στο αίμα ώστε ο εγκέφαλος και οι μύες να αντλούν αρκετή γλυκόζη μέσω της γλυκονεογένεσης για να ικανοποιούν τις μεταβολικές ανάγκες τους (1,2). Εφόσον καλυφθούν οι κύριοι τρόποι παραγωγής της γλυκόζης ακολουθεί η κύρια διεργασία διάσπασης της γλυκόζης, η γλυκόλυση.

Με τον όρο γλυκόλυση εννοούμε την αλληλουχία των αντι**δ**ράσεων, η οποία μετατρέπει τη γλυκόζη σε πυροσταφυλικό με ταυτόχρονη παραγωγή ATP **(2).**Η γλυκόλυση δεν είναι μια απλή αντιστροφή της γλυκονεογένεσης, αλλά είναι δύο διαφορετικές διεργασίες που ρυθμίζονται αντίρροπα (Εικόνα 2). Η γλυκόλυση είναι μια διαδικασία η οποία συμβαίνει στο ήπαρ και περιλαμβάνει σύνολο ενζύμων, τα οποία βοηθούν στον καταβολισμό της γλυκόζης στα κύτταρα (3).



Εικόνα 2. Η διαδικασία της γλυκονεογένεσης και της γλυκόλυσης (2)**.**

1.2 Η σημασία διατήρησης σταθερών επιπέδων γλυκόζης

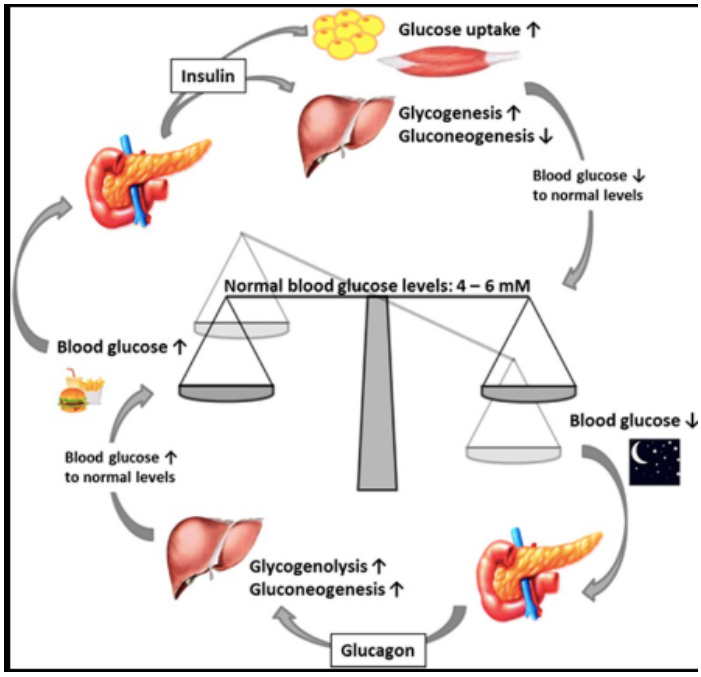
Η διατήρηση των επιπέδων της γλυκόζης είναι σημαντική διότι ο εγκέφαλος χρησιμοποιεί τη γλυκόζη ως βασικό καύσιμο, ενώ τα ερυθροκύτταρα χρησιμοποιούν ως καύσιμο μόνο τη γλυκόζη (2). Η διαδικασία της διατήρησης των επιπέδων της γλυκόζης σταθερά ονομάζεται ομοιόσταση της γλυκόζης (4). Πιο συγκεκριμένα το πάγκρεας κατέχει ρόλο κλειδί στην ομοιόσταση της γλυκόζης καθώς εκκρίνει δύο ορμόνες **:** την ινσουλίνη και τη γλυκαγόνη. Οι ορμόνες αυτές δρουν αντίθετα**.**

Η ινσουλίνη προάγει τη γλυκογένεση **(**διαδικασία σύνθεσης γλυκογόνου**)**, τη λιπογένεση και τη παραγωγή πρωτεϊνών. Έτσι, αυτό την καθιστά ως αναβολική ορμόνη σε αντίθεση με τη γλυκαγόνη που έχει καταβολική δράση (5,6). Ωστόσο, η ινσουλίνη ρυθμίζει την ομοιόσταση της γλυκόζης μειώνοντας την ηπατική παραγωγή γλυκόζης μέσω μείωσης της γλυκογένεσης και της γλυκογενόλυσης. Επιπλέον, προάγει τη διαδικασία της γλυκογένεσης στο ήπαρ και στους μύες και αυξάνει το ρυθμό κατανάλωσης της γλυκόζης ιδιαίτερα στους ραβδωτούς μύες και στα λιποκύτταρα (5).

Αντίθετα, η γλυκαγόνη ενεργοποιεί την σύνθεση και την έκκριση της γλυκόζης από το ήπαρ ώστε να σταθεροποιηθούν τα επίπεδα της γλυκόζης στο αίμα. Η γλυκαγόνη επίσης διεγείρει τη διαδικασία της γλυκονεογένεσης και της γλυκογενόλυσης και μειώνει την παραγωγή της γλυκόζης και την διαδικασία γλυκόλυσης (5). Τέλος**,** τα υψηλά επίπεδα γλυκόζης προκαλούν την έκκριση ινσουλίνης από τα β-κύτταρα του παγκρέατος, τα οποία επιτρέπουν τόσο στους μύες όσο και σε άλλα κύτταρα να χρησιμοποιήσουν την γλυκόζη ως πηγή ενέργειας ή να την αποθηκεύσουν ως γλυκογόνο στο ήπαρ (7).

Σε χαμηλά επίπεδα γλυκόζης**,** τα α-κύτταρα του παγκρέατος εκκρίνουν περισσότερη γλυκαγόνη η οποία είναι υπεύθυνη για τη διατήρηση των επιπέδων γλυκόζης σε σταθερά επίπεδα σε περιόδους αυξημένων αναγκών, αυξάνοντας τα επίπεδα της γλυκόζης στο αίμα και ενεργοποιώντας τη διαδικασία της γλυκογενόλυσης στο ήπαρ (Εικόνα 3) (4,6). Εκτός από το πάγκρεας, σημαντικό ρόλο στην ομοιόσταση της γλυκόζης έχει και το ήπαρ, το οποίο

διατηρεί ισορροπία μεταξύ της κατανάλωσης και της αποθήκευσης γλυκόζης μέσω της γλυκογενόλυσης και της γλυκονεογένεσης (5).



Εικόνα 3. Παγκρεατική ρύθμιση της ομοιόστασης της γλυκόζης (6)

1.3 Η μεταβλητότητα της γλυκόζης

Η μεταβλητότητα της γλυκόζης ορίζεται ως η διακύμανση των επιπέδων της γλυκόζης διαχρονικά και αναφέρεται σε μια δυναμική κατάσταση κατά την οποία τα επίπεδα της γλυκόζης κυμαίνονται ανάμεσα σε υψηλές και χαμηλές τιμές όπως είναι ο ρυθμός, η συχνότητα και το μέγεθος (8).

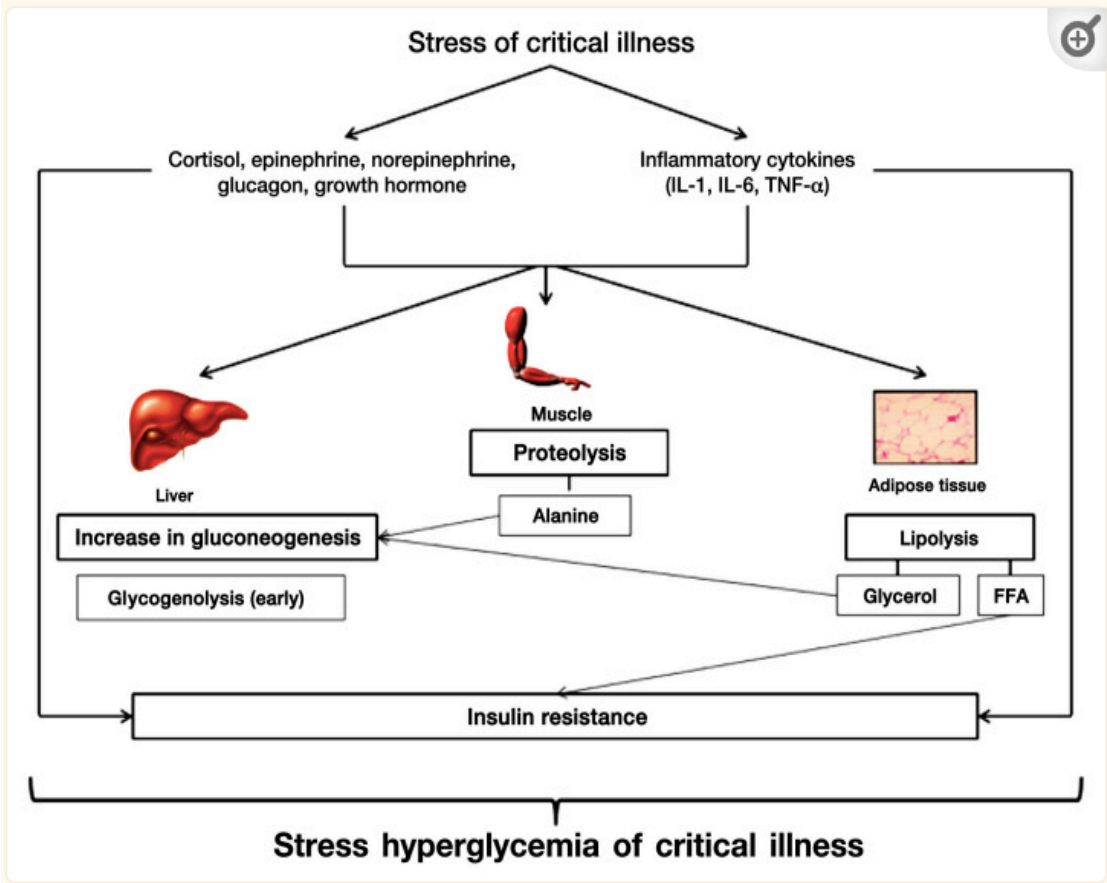
Στα παιδιά η υπογλυκαιμία ορίζεται ως η συγκέντρωση της γλυκόζης κάτω από 55-60 mg/dl και στα νεογνά κάτω από 35-45 mg/dl, ενώ υπεργλυκαιμία ορίζεται η γλυκόζη του αίματος μεγαλύτερη από 126 mg/dl σε νηστεία και μεγαλύτερη από 200 mg/dl δύο ώρες μετά το γεύμα (9).

1.4 Συσχέτιση του stress με τη μεταβλητότητα της γλυκόζης

Φυσιολογικά ο ισορροπημένος συνδυασμός μεταξύ γλυκογενόλυσης και γλυκονεογένεσης διατηρεί επαρκείς συγκεντρώσεις γλυκόζης αίματος ανάμεσα στα γεύματα. Μετά από ένα γεύμα, οι αυξημένες συγκεντρώσεις της γλυκόζης αίματος έχουν ως αποτέλεσμα την απελευθέρωση της ινσουλίνης με καταστολή της γλυκονεογένεσης και αυξημένη παραγωγή γλυκογόνου (10). Όμως, σε συνθήκες stress, οι αυξημένες συγκεντρώσεις των αντιρυθμιστικών ορμονών και των προφλεγμονωδών κυτοκινών μεσολαβούν αρχικά στην ταχεία γλυκογονόλυση και γλυκονεογένεση, με αποτέλεσμα τις αυξημένες συγκεντρώσεις της γλυκόζης του αίματος (10).

Έτσι, τα αποθέματα του γλυκογόνου εξαντλούνται σε κατάσταση μη σίτισης, με τη γλυκογονόλυση να συμβάλλει στην περιορισμένη παραγωγή γλυκόζης. Ωστόσο, η ηπατική γλυκονεογένεση παραμένει, με αποτέλεσμα την αυξημένη παραγωγή γλυκόζης και τη δημιουργία της υπεργλυκαιμίας του stress (10). Επιπλέον, η αύξηση των κατεχολαμινών κατά τη διάρκεια σοβαρής ασθένειας οδηγεί σε αυξημένα επίπεδα γλυκογόνου έτσι ώστε η γλυκονεογένεση να διατηρείται ακόμα και στην παρουσία αυξημένων επιπέδων γλυκόζης (10).

Η συνολική επίδραση της υπεργλυκαιμίας του stress σε σοβαρές ασθένειες είναι να αυξάνει τη συγκέντρωση της γλυκόζης του αίματος και να παρέχει μια έτοιμη πηγή καυσίμου για τα ζωτικά όργανα στο σώμα σε μια περίοδο αυξημένης μεταβολικής ζήτησης (Εικόνα 4) (10).



Εικόνα 4. Παθοφυσιολογία της υπεργλυκαιμίας του stress στην σοβαρή ασθένεια (10).

1.5 Αντίσταση στην ινσουλίνη

Ένας επιπλέον επιβαρυντικός παράγοντας για την υπεργλυκαιμία είναι η αντίσταση στην ινσουλίνη. Συγκεκριμένα, η αντίσταση στην ινσουλίνη ορίζεται ως η μειωμένη βιολογική απόκριση στη διέγερση της ινσουλίνης των ιστών στόχων, κυρίως του ήπατος, των μυών και του λιπώδους ιστού. Επιπλέον, η αντίσταση στην ινσουλίνη διαταράσσει τη διαθεσιμότητα της γλυκόζης, γεγονός το οποίο έχει σαν αποτέλεσμα την αύξηση της παραγωγής της ινσουλίνης στα β -κύτταρα και υπερινουλιναιμία (11).

Τα αυξημένα επίπεδα της ενδογενούς ινσουλίνης, η οποία είναι μια αναβολική ορμόνη, η οποία συσχετίζεται με την αντίσταση στην ινσουλίνη, έχει ως συνέπεια την αύξηση του σωματικού βάρους το οποίο με τη σειρά του επιτείνει την αντίσταση στην ινσουλίνη (11).

Αυτός ο κύκλος συνεχίζεται μέχρι τα β -κύτταρα του παγκρέατος να μην μπορούν να αποκριθούν στις ανάγκες της ινσουλίνης οι οποίες δημιουργούνται από την αντίσταση στην ινσουλίνη, με τελικό αποτέλεσμα την ανάπτυξη υπεργλυκαιμίας (11).

1.6 Κλινική σημασία της μεταβλητότητας της γλυκόζης

Σε πρόσφατες μελέτες έχει γίνει συσχέτιση της μεταβλητότητας της γλυκόζης με αναπνευστικά νοσήματα, όπως το άσθμα και η πνευμονία, καρδιαγγειακά και νευρολογικά προβλήματα, μεταβολικές διαταραχές ακόμα και με το τραύμα και τη σήψη. Αυτά αποτελούν κύριους λόγους εισαγωγής των παιδιών στη ΜΕΘ παίδων (8). Σύμφωνα με έρευνα που είχε διεξαχθεί το 2006 σε ενήλικες ασθενείς σε κρίσιμη κατάσταση βρέθηκε ότι η μεταβλητότητα της γλυκόζης σχετίζεται τόσο με τη θνησιμότητα στη ΜΕΘ όσο και με τη θνησιμότητα στο νοσοκομείο (12). Επίσης, την ίδια χρονική περίοδο σε έρευνα που έλαβε χώρα σε παιδιατρικούς ασθενείς διαπιστώθηκε ότι η μεταβλητότητα της γλυκόζης συνδέεται με αυξημένη παραμονή στη ΜΕΘ καθώς και αυξημένη θνησιμότητα (13). Σε άλλη μελέτη που έγινε σε 170 βαρέως πάσχοντα παιδιά φάνηκε ότι η μεταβλητότητα της γλυκόζης συνδέεται με πολυοργανική δυσλειτουργία (14).

Η σήψη στους ενήλικες διαγιγνώσκεται χρησιμοποιώντας ως κριτήριο ένα SOFA score μεγαλύτερο ή ίσο με 2 και την παρουσία λοίμωξης ή πιθανής λοίμωξης. Σε έρευνα που έγινε φάνηκε ότι οι ασθενείς με σοβαρή υπεργλυκαιμία και χαμηλή μεταβλητότητα της γλυκόζης κατά τη νοσηλεία στη ΜΕΘ είχαν υψηλότερη θνητότητα από όλες τις αιτίες στη ΜΕΘ ανεξάρτητα αν είχαν διαβήτη ή όχι, υποδεικνύοντας ότι η επίμονη υπεργλυκαιμία αποτελούσε σημαντικό παράγοντα κίνδυνου για θάνατο στη ΜΕΘ σε σηπτικούς ασθενείς (15,16).

Σύμφωνα με πολλές μελέτες, έχει γίνει γνωστό ότι η ύπαρξη μικρό- και μάκρο-αγγειακών επιπλοκών του διαβήτη έχει αποδοθεί στην υπεργλυκαιμία και στη δυσγλυκαιμία αλλά και στη μεταβλητότητα της γλυκόζης. Επίσης υπάρχει σημαντική σύνδεση μεταξύ της μεταβλητότητάς της γλυκόζης και της αυξημένης πιθανότητας για υπεργλυκαιμία (17). Μάλιστα, με βάση μελέτες που έχουν διεξαχθεί σε ενήλικους έχει παρατηρηθεί ότι η μεταβλητότητα της γλυκόζης ειδικά όταν συνδέεται με σοβαρή υπογλυκαιμία μπορεί να είναι

επιβλαβής τόσο σε ανθρώπους με διαβήτη όσο και σε εκείνους χωρίς που νοσηλεύονται στη ΜΕΘ (17). Η μεταβλητότητα της γλυκόζης έχει θεωρηθεί ότι είναι καθοριστικός παράγοντας για την εμφάνιση αγγειακής βλάβης. Τέλος, η μεταβλητότητα της γλυκόζης έχει συνδεθεί με την διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 1 και 2 (17).

1.7 Δείκτες μεταβλητότητας της γλυκόζης

Η μεταβλητότητα της γλυκόζης έχει συνδεθεί με πέντε δείκτες, οι οποίοι είναι οι εξής: Σταθερή απόκλιση (Standard Deviation (SD)), συντελεστής μεταβλητότητας (Coefficient of Variation (CV)), δείκτης υπογλυκαιμικής αστάθειας (Glycemic Lability Index (GLI)), μέση απόλυτη γλυκόζη (Mean Absolute Glucose (MAG)) και δείκτης απόλυτης μεταβολής ποσοστού (Absolute Change of Percentage (ACACP))(16,18).

1.7.1 Σταθερή απόκλιση

Σταθερή απόκλιση (SD) ορίζεται ως ο ρυθμός και το μέγεθος της αλλαγής στα μεσοδιαστήματα μεταξύ των μετρήσεων της γλυκόζης. Σύμφωνα με μελέτες βρέθηκε ότι η SD είναι ο καλύτερος προγνωστικός δείκτης για τη θνησιμότητα σε ασθενείς ενήλικους που νοσηλευτήκαν στη ΜΕΘ, καθώς και ότι η SD έγινε συσχετιζόταν με τη γλυκαιμία, την ηλικία και τη σοβαρότητα της κατάστασης των ασθενών με διαβήτη (19).

1.7.2 Συντελεστής μεταβλητότητας

Ο **συντελεστής μεταβλητότητας (CV)** δίνει την έκταση της μεταβλητότητας ως προς τη μέση τιμή (λόγος SD/mean). Ο CV με βάση μια μελέτη που έγινε φάνηκε ότι είναι ανεξάρτητος δείκτης πρόβλεψης που σχετίζεται με την υπογλυκαιμία σε σχέση με τη SD (19,20).

1.7.3 Δείκτης υπογλυκαιμικής αστάθειας

Δείκτης υπογλυκαιμικής αστάθειας (GLI) υπολογίζεται ως η τετραγωνισμένη διαφορά μεταξύ διαδοχικών μετρήσεων της γλυκόζης ανά μονάδα του πραγματικού χρόνου μεταξύ των δειγμάτων. Σύμφωνα με μελέτη του 2020, ο GLI έχει συσχετιστεί με την θνησιμότητα στην ΜΕΘ παιδιατρικών ασθενών σε μεγαλύτερο βαθμό συγκριτικά με τους

άλλους δείκτες. Επίσης, ο GLI υπερέχει σε σχέση με τους άλλους δείκτες ως προς την ανάδειξή της μεταβλητότητας της γλυκόζης (21).

1.7.4 Μέση απόλυτη γλυκόζη

Μέση απόλυτη γλυκόζη (MAG) ορίζεται ως το μέσο των απολύτων τιμών οποιασδήποτε τιμής γλυκόζης, η οποία είναι μεγαλύτερη από 1 SD από το συνολικό σετ των τιμών της γλυκόζης. Συγκεκριμένα έχει γίνει συσχέτιση του MAG με την υπεργλυκαιμία καθώς και με την θνησιμότητα στη ΜΕΘΠ αλλά και με την μεταβλητότητα της γλυκόζης. Η MAG έχει αποδειχθεί ότι είναι ο καλύτερος προγνωστικός δείκτης μεταβλητότητας της γλυκόζης σε παιδιατρικούς ασθενείς (18).

1.7.5 Δείκτης απόλυτης μεταβολής ποσοστού

Τέλος, ο **δείκτης απόλυτης μεταβολής ποσοστού (ACACP)** υπολογίζει τη μέση τιμή των ποσοστών διαδοχικών απόλυτων μεταβολών. Ο ACACP αποτελεί σύμφωνα με μελέτες ένας από τους πέντε δείκτες που σχετίζονται με τη μεταβλητότητα της γλυκόζης.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

2. ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Κύριος σκοπός της παρούσας έρευνας είναι η εκτίμηση της προγνωστικής ικανότητας των δεικτών της μεταβλητότητας της γλυκόζης MAG, CV/SD, GLI, και ACACP σε παιδιατρικούς ασθενείς ΜΕΘ τις πρώτες 72 ώρες νοσηλείας.

Δευτερεύοντες στόχοι της μελέτης είναι

- η συγκριτική καταγραφή διακύμανσης της γλυκόζης μεταξύ των δεικτών
- η συσχέτιση της με κλινικά χαρακτηριστικά, δείκτες βαρύτητας και έκβαση
- η ανάδειξη παραγόντων κινδύνου σε ομοιογενείς ομάδες ασθενών (σήψη, τραύμα)

3. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

3.1 Υλικό μελέτης

Η παρούσα εργασία αποτελεί αναδρομική μελέτη ασθενών που νοσηλευθήκαν στην Μονάδα Εντατικής Θεραπείας Παίδων ΠαΓΝΗ κατά την περίοδο Νοέμβριος 2018 έως Ιούνιο 2022. Τα δεδομένα έχουν συλλεχθεί και καταγραφεί μέσω ανασκόπησης ηλεκτρονικών και φυσικών ιατρικών φακέλων. Ο υπό μελέτη πληθυσμός αποτελείται από παιδιά όλων των ηλικιακών ομάδων, τα οποία εισήχθησαν στη ΜΕΘΠ και νοσηλευτήκαν για περισσότερες από 72 ώρες. Κριτήρια αποκλεισμού από τη μελέτη θεωρήθηκαν η παραμονή στη ΜΕΘΠ για λιγότερο από 72 ώρες.

3.2 Στοιχεία της μελέτης

Για την υλοποίηση της μελέτης καταγράφηκαν :

- Δημογραφικά στοιχεία: φύλο, βάρος σώματος, ύψος, BMI, ημερομηνία γέννησης, ημερομηνία εισαγωγής στο νοσοκομείο, ημερομηνία εισαγωγής στη ΜΕΘΠ, ημερομηνία εξόδου από το νοσοκομείο , ημερομηνία εξόδου από ΜΕΘΠ, z-score του BMI.
- Κλινικά στοιχεία : αιτία εισαγωγής, παρουσία λοίμωξης κατά την εισαγωγή, συννοσηρότητες, έκβαση (επιβίωση/θάνατος), ημέρες παραμονής στη ΜΕΘΠ, ημέρες παραμονής στο νοσοκομείο, είδος εισαγωγής (παθολογικό/ χειρουργικό, επείγουσα/ προγραμματισμένη), ανάγκη αναπνευστικής υποστήριξης, διάρκεια αυτής, σκορ βαρύτητας PELOD-2, είδος ενδοφλέβιων διαλυμάτων (ισότονο, υπότονο, υπέρτονο), είδος θεραπείας (ινσουλίνη/ κορτιζόνη/ αγγειοδραστικοί παράγοντες)
- Υπολογιζόμενες μετρήσεις (πρώτων 72 ωρών): μετρήσεις γλυκόζης των πρώτων 72 ωρών, αριθμός συνολικών μετρήσεων στο ίδιο διάστημα, δείκτες μεταβλητότητας της γλυκόζης (MAG, SD, GLI, ACACP, CV), ανώτερα και

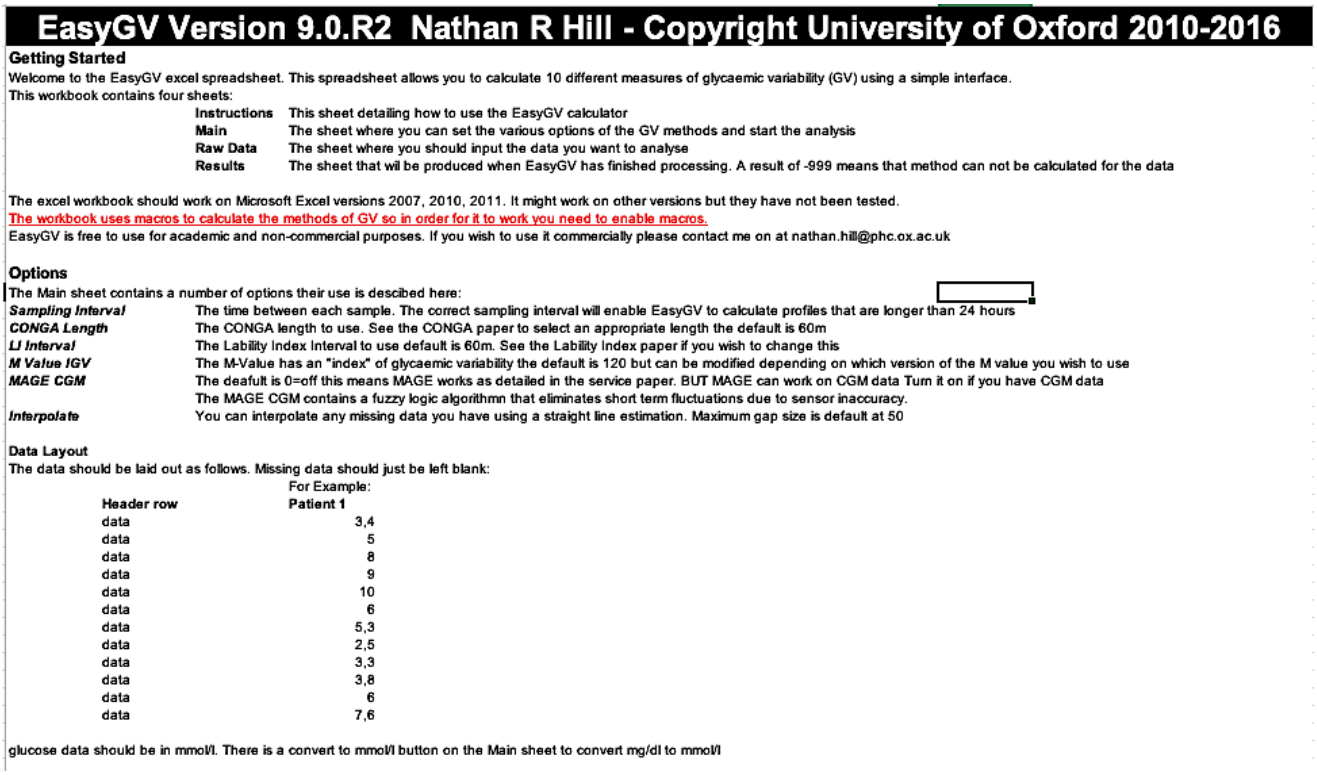
κατώτερα επίπεδα γλυκόζης, ποσότητα ενδοφλεβίων διαλυμάτων(ml/kg), σύνολο θερμίδων ανά ημέρα, ισοζύγιο υγρών ανά ημέρα.

- Εργαστηριακές μετρήσεις : OBI εισαγωγής, Na αίματος, K αίματος, Ουρία αίματος, Κρεατινή αίματος (εισαγωγής)

PELOD-2 (Pediatric Logistic Organ Dysfunction-2 score) είναι ένα χρήσιμο εργαλείο στις μονάδες εντατικής θεραπείας παίδων προκειμένου να αξιολογηθεί η βαρύτητα ενός παιδιατρικού ασθενή καθώς αποτελεί ένα δείκτη πρόγνωσης της θνητότητας. Για το συγκεκριμένο score αξιολογούνται πέντε συστήματα οργάνων και δέκα παράμετροι.(22)

3.3 Υπολογισμός των δεικτών μεταβλητότητάς της γλυκόζης

Ο υπολογισμός των δεικτών μεταβλητότητάς της γλυκόζης έγινε με τη χρήση του ενσωματωμένου software **EasyGV** (Εικόνα 5).



EasyGV Version 9.0.R2 Nathan R Hill - Copyright University of Oxford 2010-2016

Getting Started

Welcome to the EasyGV excel spreadsheet. This spreadsheet allows you to calculate 10 different measures of glycaemic variability (GV) using a simple interface.
This workbook contains four sheets:

Instructions	This sheet detailing how to use the EasyGV calculator
Main	The sheet where you can set the various options of the GV methods and start the analysis
Raw Data	The sheet where you should input the data you want to analyse
Results	The sheet that wil be produced when EasyGV has finished processing. A result of -999 means that method can not be calculated for the data

The excel workbook should work on Microsoft Excel versions 2007, 2010, 2011. It might work on other versions but they have not been tested.
The workbook uses macros to calculate the methods of GV so in order for it to work you need to enable macros.
EasyGV is free to use for academic and non-commercial purposes. If you wish to use it commercially please contact me on at nathan.hill@phc.ox.ac.uk

Options

The Main sheet contains a number of options their use is descibed here:

Sampling Interval	The time between each sample. The correct sampling interval will enable EasyGV to calculate profiles that are longer than 24 hours
CONGA Length	The CONGA length to use. See the CONGA paper to select an appropriate length the default is 60m
LI Interval	The Lability Index Interval to use default is 60m. See the Lability Index paper if you wish to change this
M Value IGV	The M-Value has an "index" of glycaemic variability the default is 120 but can be modified depending on which version of the M value you wish to use
MAGE CGM	The deafult is 0=off this means MAGE works as detailed in the service paper. BUT MAGE can work on CGM data Turn it on if you have CGM data The MAGE CGM contains a fuzzy logic algorithmn that eliminates short term fluctuations due to sensor inaccuracy.
Interpolate	You can interpolate any missing data you have using a straight line estimation. Maximum gap size is default at 50

Data Layout

The data should be laid out as follows. Missing data should just be left blank:

	For Example:
Header row	**Patient 1**
data	3,4
data	5
data	8
data	9
data	10
data	6
data	5,3
data	2,5
data	3,3
data	3,8
data	6
data	7,6

glucose data should be in mmol/l. There is a convert to mmol/l button on the Main sheet to convert mg/dl to mmol/l

Εικόνα 5. Εφαρμογή EasyGV Version 9.0.R2(23)

Πρόκειται για ένα εύχρηστο εργαλείο, το οποίο χρησιμοποιείται για την μέτρηση της μεταβλητότητας της γλυκόζης μέσω υπολογισμού συγκεκριμένων δεικτών. (23) Οι δείκτες που χρησιμοποιήθηκαν στην παρούσα μελέτη είναι το MAG, GLI, SD, CV και ACACP, οι οποίοι υπολογίζονται ως εξής:

- **MAG** : υπολογίζει το σύνολο των διαφορών μεταξύ των τιμών των γλυκοζών διαιρεμένο με το συνολικό χρόνο μετρημένο σε ώρες (24,25) (Εικόνα 6).

$$\mathrm{MAG} = \frac{\sum_{n=1}^{N-1} (G_n - G_{n+1})}{T},$$

Εικόνα 6. Τύπος υπολογισμού του MAG (25)

- **GLI**: χρησιμοποιεί τρείς τιμές της γλυκόζης για να υπολογίσει το δείκτη αστάθειας και έπειτα μεταβαίνει στις τρείς επόμενες τιμές της γλυκόζης. Ουσιαστικά το GLI είναι ο μέσος όρος αυτών των τιμών (24,25) (Εικόνα 7).

$$\mathrm{LI} = \sum_{n=1}^{N-1} \frac{(G_n - G_{n+1})^2}{(t_{n+1} - t_n)}$$

Εικόνα 7. Τύπος υπολογισμού του GLI.(25)

- **SD**: υπολογίζεται ως η τετραγωνική ρίζα του μέσου όρου των τετραγωνικών διαφορών μεταξύ των εκάστοτε τιμών της γλυκόζης και το μέσου όρου αυτών (16).

- **CV**: δίνει την έκταση της μεταβλητότητας της γλυκόζης ως προς τη μέση τιμή (λόγος SD/mean) (19,20).

- **ACACP**: υπολογίζει τη μέση τιμή των ποσοστών διαδοχικών απόλυτων μεταβολών, χρησιμοποιώντας τον παρακάτω τύπο.

  ACACP = 1/(ni-1) ∗ Σ |Xi − Xi − 1|/Xi), %](18)

3.4 Ηθική και Δεοντολογία της έρευνας

Για την απόκτηση της έγκρισης της επιτροπής ηθικής και έρευνας του νοσοκομείου πραγματοποιήθηκαν τα κάτωθι:

- Κατάθεση αίτησης στην διευθύντρια της ΜΕΘΠ, για την παραχώρηση άδειας πρόσβασης σε δεδομένα ασθενών της κλινικής. Η αίτηση εγκρίθηκε εγγράφως.

- Κατάθεση αίτησης προς το επιστημονικό συμβούλιο του νοσοκομείου συνοδευόμενη από το πρωτόκολλο της μελέτης για έγκριση από την αρμόδια επιτροπή. Η μελέτη έλαβε έγκριση από το επιστημονικό συμβούλιο του νοσοκομείου με αριθμό πρωτοκόλλου 14403/23-09-2022.

Κατά τη διάρκεια της μελέτης δεν ελήφθη κανένα φυσικό ή ηλεκτρονικό έγγραφο αυτούσιο από τους φακέλους των ασθενών συλλογή των δεδομένων ήταν ανώνυμη και καταγράφηκε ωστόσο ο μοναδικός για κάθε ασθενή αριθμός μητρώου για λόγους αντιστοίχισης. Λόγω της αναδρομικής φύσης της μελέτης δεν απαιτήθηκε έγγραφή συναίνεση του ασθενή.

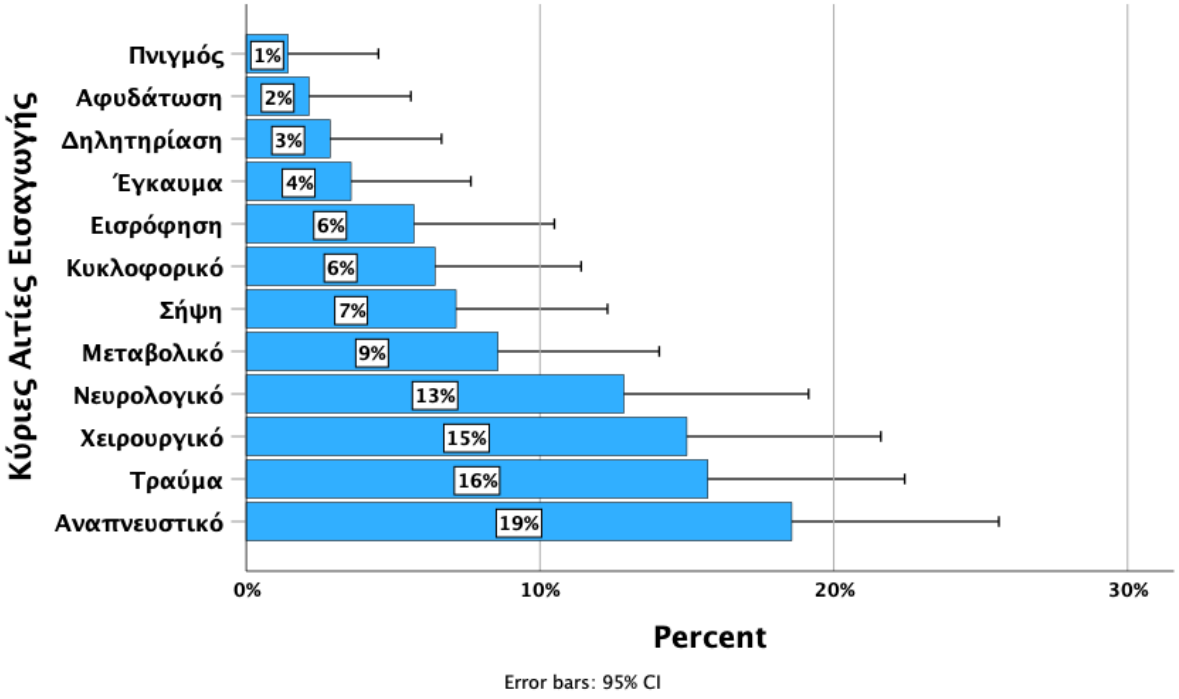
3.5 Στατιστική Μεθοδολογία

Πραγματοποιήθηκε καταγραφή δεδομένων σε βάση δεδομένων Microsoft Excel. Η ανάλυση των δεδομένων έγινε με χρήση του στατιστικού πακέτου SPSS 29. Οι ποσοτικές μεταβλητές με κανονική κατανομή περιγράφονται με τη μέση τιμή και σταθερή απόκλιση (mean ± Standard Deviation) και οι μη κανονικής κατανομής με τη διάμεση τιμή και διατεταρτημοριακό εύρος (median, IQR 25-75%). Οι απόλυτες (n) και σχετικές (%) συχνότητες χρησιμοποιούνται για την περιγραφή των ποιοτικών μεταβλητών. Για τη σύγκριση ποσοτικών μεταβλητών χρησιμοποιήθηκαν δοκιμασίες t-test και ANOVA (παραμετρικές), Mann-Whitney και Kruskal-Wallis (μη παραμετρικές), ενώ για ποιοτικές μεταβλητές ή δοκιμασία x^2 διορθωμένη κατά Fisher (Fisher exact test). Ο δείκτης συσχέτισης Pearson χρησιμοποιήθηκε για να ερευνήσει το βαθμό επίδρασης αλλαγών μιας μεταβλητής σε μία άλλη. Μη παραμετρικός προσημικός βαθμολογικός έλεγχος για πολλαπλές μετρήσεις (k related samples, Friedman test) χρησιμοποιήθηκε για τη σύγκριση επαναληπτικών μετρήσεων ασθενών (Wilcoxon signed-rank test). Αναλύσεις ROC χρησιμοποιήθηκαν για την ανάδειξη της προβλεπτικής ικανότητας της θνητότητας των δεικτών μεταβλητότητάς της γλυκόζης. Το επίπεδο της στατιστικής σημαντικότητας σε όλες τις περιπτώσεις ορίστηκε σε τιμή κριτηρίου p μικρότερη του 0.05.

4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

4.1 Δημογραφικά - κλινικά χαρακτηριστικά

Στην αναδρομική αυτή μελέτη κοορτής συμπεριλήφθηκαν 140 ασθενείς οι οποίοι νοσηλεύθηκαν στη ΜΕΘ παίδων του ΠΑΓΝΗ από τον Νοέμβριο του 2018 έως τον Ιούνιο του 2022. Από τους ασθενείς που εισήχθησαν στη μελέτη, οι 87 (62,1%) ήταν αγόρια και 53 (37,9%) κορίτσια, με μέση ηλικία 7,5±5,7 έτη, μέσο βάρος σώματος 27,9±20,9 κιλά, ύψος 114,3±39,1 cm, και διάμεση διάρκεια νοσηλείας 7,0 (4-15) ημέρες. Οι εισαγωγές αφορούσαν στην πλειοψηφία τους παθολογικά αίτια (58,1%) και ήταν επείγουσες εισαγωγές (93,6%). Οι συχνότερες αιτίες εισαγωγής των ασθενών στη ΜΕΘ ήταν η αναπνευστική ανεπάρκεια (n=26, 18,6%), το σοβαρό τραύμα (n=22, 15,7%) και χειρουργικά περιστατικά (n=21, 15,0%) (Εικόνα 8). Αναλυτικά, τα δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά τους παρουσιάζονται στον Πίνακα 1.



Εικόνα 8. Κατανομή κύριων αιτίων εισόδου ασθενών στη ΜΕΘ.

Πίνακας 1. Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά ασθενών.

Χαρακτηριστικά Ασθενών	**Συχνότητα ή μέση τιμή**
Συμμετέχοντες, n (%)	140 (100)
Φύλο θήλυ, n (%)	
Άρρεν	87 (62,1)
Θήλυ	53 (37,9)
Ηλικία (έτη), mean±SD	18,9±12,9
BMI (kg/m^2), mean±SD	29.8±5.5
z-BMI (kg/m^2), median (IQR)	-0.14 (-0.33 – 0.04)
Συννοσηρότητες, n (%)	44 (31,4)
Χαρακτηρισμός περιστατικού, n (%)	
Παθολογικό	79 (58,1)
Χειρουργικό	57 (40,7)
Είδος εισαγωγής, n (%)	
Επείγουσα	131 (93,6)
Προγραμματισμένη	9 (6,4)
Θεραπευτικές παρεμβάσεις, n (%)	
Ενδοφλέβια διαλύματα	140 (100,0)
Θρέψη	105 (76,1)
Μηχανικός αερισμός	112 (80,0)
Αγγειοδραστικοί παράγοντες	95 (67,9)
Κορτικοστεροειδή	46 (32,9)
Ινσουλίνη	8 (5,8)
Κορτικοστεροειδή	46 (32,9)
Διάρκεια νοσηλείας στη ΜΕΘ, median (IQR)	8 (4–16)
Διάρκεια νοσηλείας στο Νοσοκομείο, median (IQR)	17 (11–25,7)
Έκβαση, n (%)	
Ίαση, n (%)	129 (92,1)
Θάνατος, n (%)	11 (7,9)

4.2 Ενδοφλέβια υγρά – εντερική σίτιση

Οι συνολικές ημερήσιες ποσότητες χορηγημένων υγρών τις 3 πρώτες ημέρες νοσηλείας δεν διέφεραν σημαντικά μεταξύ των ασθενών που έζησαν και πέθαναν. Επίσης δεν διέφεραν μεταξύ των ομάδων τα ημερήσια ισοζύγια IV υγρών και οι συνολικές ημερήσιες θερμίδες εντερικής σίτισης (Πίνακας 2).

Πίνακας 2. Ενδοφλέβια υγρά, ισοζύγιο υγρών και εντερική σίτιση.

Ημερήσια δεδομένα	Σύνολο	Επιβιώσαντες	Αποβιώσαντες	p-value
Συμμετέχοντες, n (%)	140 (100)	129 (92,1)	11 (7,9)	
IV υγρά D1, ml/D, mean±SD	1272±843	1260±849	1410±789	0,574
IV υγρά D2, ml/D, mean±SD	1466±864	1453±851	1609±1036	0,567
IV υγρά D3, ml/D, mean±SD	1256±757	1230±755 *	1580±746	0,160
Ισοζύγιο υγρών D1, ml/D, mean±SD	475±580	457±584	697±503	0,189
Ισοζύγιο υγρών D2, ml/D, mean±SD	455±845	439±828	638±1055	0,458
Ισοζύγιο υγρών D3, ml/D, mean±SD	78,2±699	60,5±679 *	307±930	0,285
Εντερική σίτιση D1, kCal/D, mean±SD	230±307	231±311	202±000	0,927
Εντερική σίτιση D2, kCal/D, mean±SD	326±229	335±233	189±35,9	0,170
Εντερική σίτιση D3, kCal/D, mean±SD	403±239	411±241 *	267±163	0,151

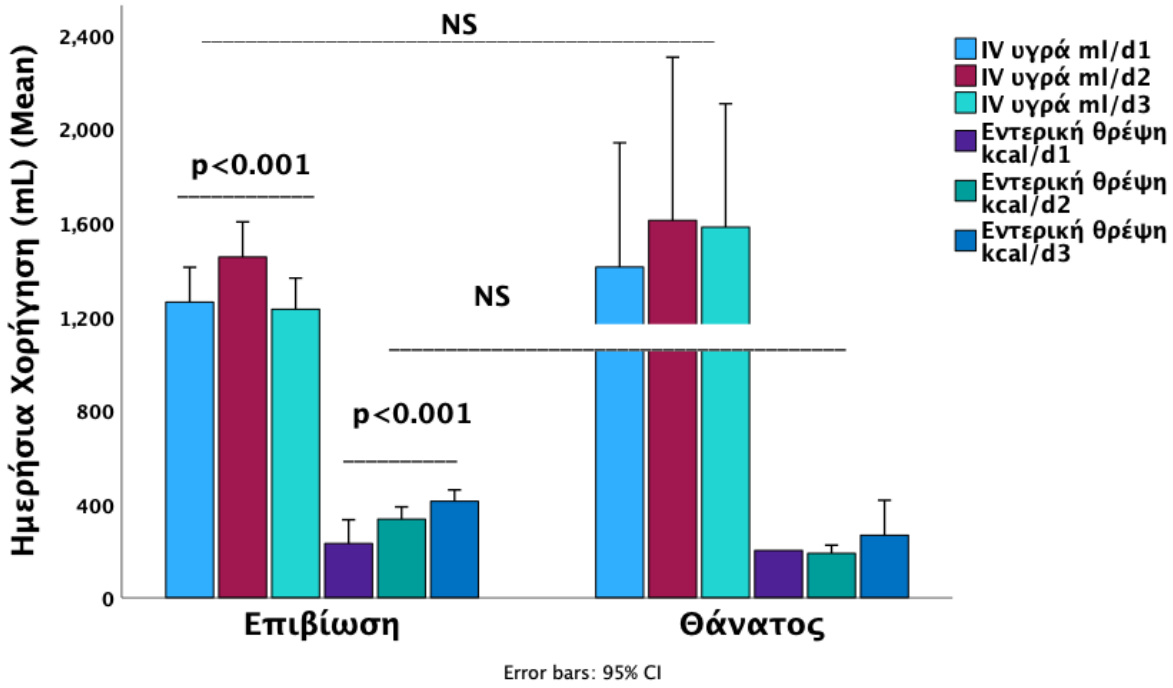
* p<0,001 (k related samples, Friedman test).

Τα συνολικά ενδοφλέβια υγρά που χορηγήθηκαν στους ασθενείς το 1ο 24ώρο αυξήθηκαν το 2ο 24ώρο νοσηλείας για να μειωθούν σημαντικά το 3ο 24ώρο (p<0,001) (Πίνακας 2). Η μείωση ήταν σημαντική στην ομάδα των ασθενών οι οποίοι επιβίωσαν (p<0,001) όχι όμως στους ασθενείς που πέθαναν (Εικόνα 9).

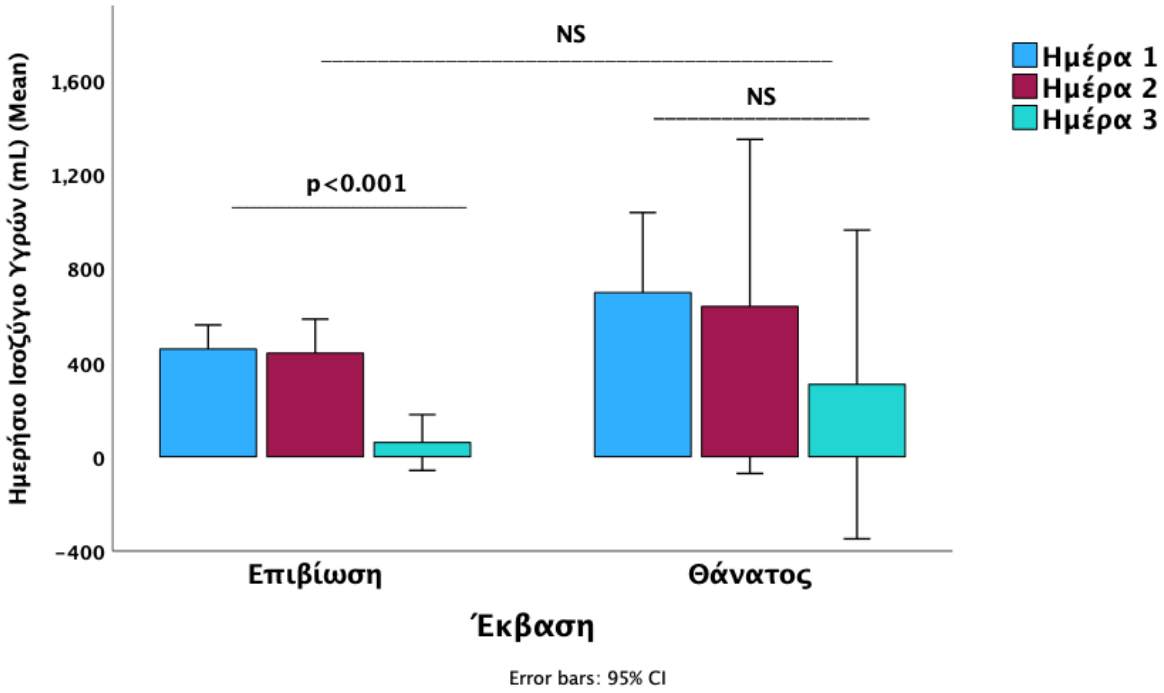
Οι συνολικές ημερήσιες θερμίδες της εντερικής σίτισης που χορηγήθηκαν στους ασθενείς το 1ο 24ώρο αυξήθηκαν το 2ο και 3ο 24ώρο νοσηλείας στο σύνολο των ασθενών (p<0,001) (Πίνακας 2). Η αύξηση ήταν σημαντική στην ομάδα των ασθενών οι οποίοι επιβίωσαν (p<0,001) όχι όμως στους ασθενείς που πέθαναν (Εικόνα 9).

4.3 Ισοζύγιο υγρών

Το ισοζύγιο υγρών παρέμεινε θετικό και τις 3 ημέρες, μειούμενο όμως σε ποσότητα από την 1η έως την 3η ημέρα νοσηλείας (k related samples, Friedman test) στο σύνολο των ασθενών (p<0,001) και στους επιβιώσαντες (Πίνακας 2). Η διαφορά αυτή εντούτοις δεν ήταν στατιστικά σημαντική μεταξύ των ασθενών που δεν επιβίωσαν (Εικόνα 10).



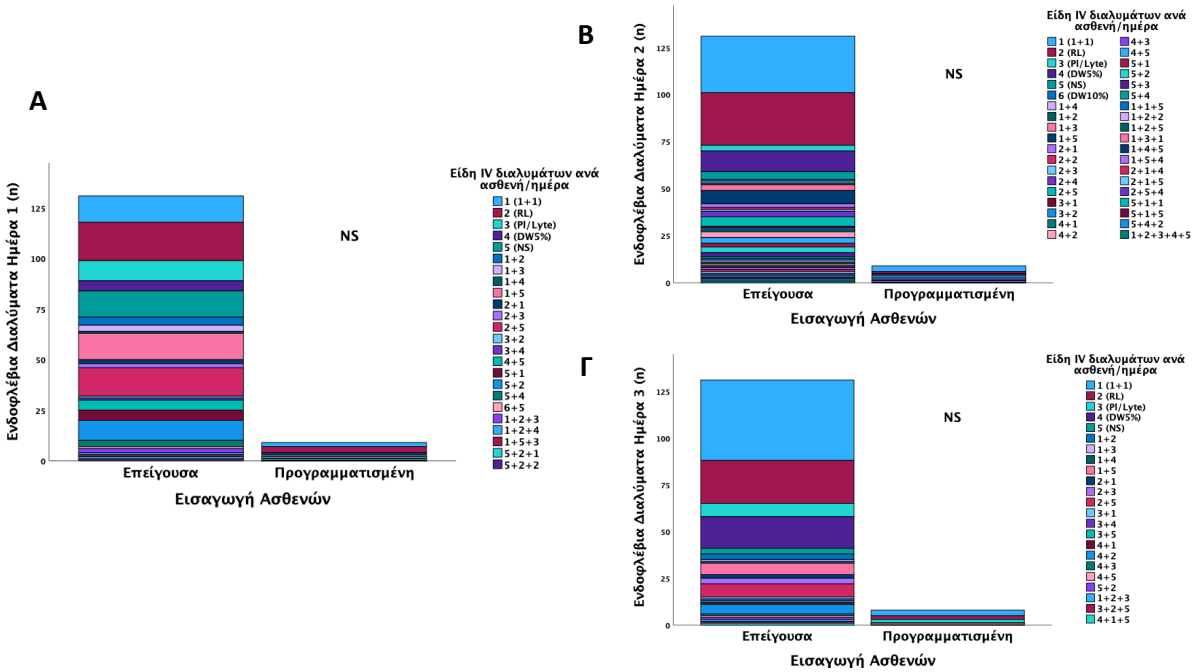
Εικόνα 9. Συνολική ημερήσια χορήγηση IV υγρών και θερμίδων εντερικής σίτισης τις πρώτες 3 ημέρες νοσηλείας στη ΜΕΘ συγκριτικά στις δύο ομάδες έκβασης.



Εικόνα 10. Συγκριτικό ημερήσιο ισοζύγιο υγρών τις 3 πρώτες ημέρες νοσηλείες σε ασθενείς ΜΕΘ ταξινομημένες ανάλογα με την έκβαση των ασθενών.

4.4 Είδη IV διαλυμάτων

Τα είδη IV διαλυμάτων τα οποία χορηγήθηκαν στους ασθενείς τις 3 πρώτες ημέρες κυμαίνονταν ευρέως περιλαμβάνοντας στην πλειοψηφία τους 2 τουλάχιστον διαφορετικά διαλύματα ημερησίως. Τα διαλύματα χορηγήθηκαν όχι μόνο για κάλυψη ημερησίων αναγκών σε υγρά, αλλά επίσης στο ίδιο 24ώρο για φορτίσεις υγρών (fluid challenge), διάλυση ηλεκτρολυτών, διορθώσεις μεταβολικών διαταραχών, διαλύσεις φαρμάκων, συνεχή έγχυση αγγειοδραστικών ουσιών, συνεχή έγχυση κατασταλτικών και αναλγητικών φαρμάκων, ειδικές θεραπείες νοσημάτων και άλλες αιτίες. Η ποικιλία των χορηγούμενων διαλυμάτων δεν διέφερε μεταξύ ασθενών οι οποίοι εισήχθησαν ως επείγοντα ή προγραμματισμένα περιστατικά και τις 3 ημέρες καταγραφής. Την πρώτη ημέρα συχνότερα χορηγήθηκαν διαλύματα RL και NS, ακολουθήσουν διάφοροι συνδυασμοί και ο ορός 1+1 ή το PlasmaLyte. Τις επόμενες 2 ημέρες κυριάρχησαν οι οροί 1+1, RL και DW5% **(Εικόνα 11).**



Εικόνα 11. Ημερήσια κατανομή διαφορετικών τύπων IV διαλυμάτων ή συνδυασμού τους τα οποία χορηγήθηκαν σε ασθενείς που εισήχθησαν στη ΜΕΘ ως επείγοντα περιστατικά ή προγραμματισμένα. **Α)** τη 1η ημέρα νοσηλείας, **Β)** 2η ημέρα, **Γ)** 3η ημέρα.

4.5 Εργαστηριακά

Τα αποτελέσματα των εργαστηριακών εξετάσεων κατά την είσοδο των ασθενών στη ΜΕΘ παρουσιάζονται στον Πίνακα 3. Ασθενείς που δεν επιβίωσαν είχαν ενδείξεις μεταβολικής οξέωσης και υψηλότερες τιμές ουρίας (p=0,023) και γαλακτικού οξέος (p=0,045) συγκριτικά με επιβιώσαντες ασθενείς.

Πίνακας 3. Αποτελέσματα εργαστηριακών εξετάσεων των ασθενών κατά την είσοδό τους στη ΜΕΘ.

Εργαστηριακός έλεγχος εισαγωγής	Σύνολο	Επιβιώσαντες	Αποβιώσαντες	p-value
Συμμετέχοντες, n (%)	140 (100)	129 (92,1)	11 (7,9)	
K (mEq/L), mean±SD	4,05±0,6	4,06±0,6	3,9±0,7	0,586
Na (mEq/L), mean±SD	137±5,4	137±5,1	137±8,4	0,990
Ουρία (mg/dl), mean±SD	28,6±27,7	27,0±17,5	46,7±79,6	**0,023**
Κρεατινίνη (mg/dl), mean±SD	0,59±0,42	0,58±0,37	0,81±0,80	0,076
pH, mean±SD	7,35±0,10	7,35±0,11	7,30±0,15	0,179
pO_2 (mmHg), mean±SD	148±70,6	149±69,4	146±88,8	0,898
pCO_2 (mmHg), mean±SD	41,9±26,8	42,3±27,8	38,1±10,9	0,625
HCO_3 (mEq/L), mean±SD	23,3±26,1	23,7±27,1	18,9±7,2	0,563
FiO_2 (%), mean±SD	0,83±2,9	0,86±2,9	0,49±0,2	0,735
BE (mEq/L), mean±SD	-3,9±6,0	-3,6±5,7	-6,6±8,3	0,108
Lactate (mg/dl), mean±SD	1,8±2,6	1,8±2,4	3,4±3,4	**0,045**

** p<0,001 D1 or D2 vs. D3 (k related samples, Friedman test).*

4.6 Μετρήσεις γλυκόζης αίματος

Οι μετρήσεις της γλυκόζης αίματος ήταν συχνές κατά τη διάρκεια της νοσηλείας των παιδιών στη ΜΕΘ και έφθαναν κατά μέσο όρο τις 16 σε διάστημα 72 ωρών. Οι μέσες τιμές δεν διέφεραν μεταξύ των ασθενών που έζησαν ή πέθαναν τις ημέρες 1-3. Διαχρονικά, οι μέσες τιμές της δεύτερης και τρίτης ημέρας ήταν σημαντικά μειωμένες στο σύνολο των ασθενών και στους ασθενείς οι οποίοι επιβίωσαν (p<0,001) αλλά δεν διέφεραν μεταξύ των ασθενών που δεν επιβίωσαν (Πίνακας 4).

Οι μέγιστες τιμές γλυκόζης δεν διέφεραν μεταξύ των ασθενών που έζησαν ή πέθαναν τις ημέρες 1 και 2 αλλά ήταν σημαντικά υψηλότερες μεταξύ των ασθενών που πέθαναν την ημέρα 3 (177±46.3 vs. 137±43.9 mg/dl, p=0,007). Διαχρονικά, οι μέγιστες τιμές της δεύτερης και τρίτης ημέρας ήταν σημαντικά μειωμένες στο σύνολο των ασθενών και στους ασθενείς

οι οποίοι επιβίωσαν (p<0,001) αλλά δεν διέφεραν μεταξύ των ασθενών που δεν επιβίωσαν (Πίνακας 4).

Οι ελάχιστες τιμές γλυκόζης δεν διέφεραν μεταξύ των ασθενών που έζησαν ή πέθαναν τις ημέρες 1 -3. Διαχρονικά, οι ελάχιστες τιμές της δεύτερης και τρίτης ημέρας ήταν σημαντικά μειωμένες στο σύνολο των ασθενών και στους ασθενείς οι οποίοι επιβίωσαν (p<0,001) αλλά δεν διέφεραν μεταξύ των ασθενών που δεν επιβίωσαν (Πίνακας 4).

Πίνακας 4. Μετρήσεις γλυκόζης αίματος των ασθενών τις πρώτες 72 ώρες νοσηλείας στη ΜΕΘ.

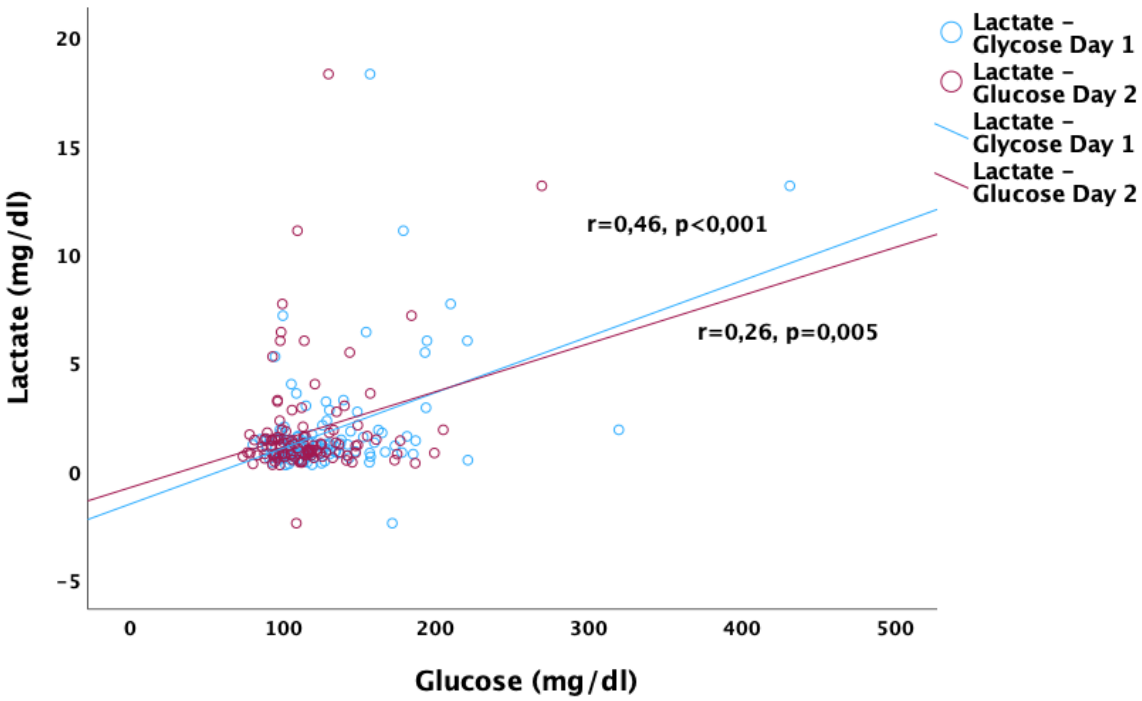
Επίπεδα γλυκόζης (mg/dl)	**Σύνολο**	**Επιβιώσαντες**	**Αποβιώσαντες**	**p-value**
Συμμετέχοντες, n (%)	140 (100)	129 (92,1)	11 (7,9)	
Μετρήσεις γλυκόζης αίματος D1-D3 (n), mean±SD	15.9±4.0	15.8±4.1	17.5±3.3	0,186
Γλυκόζη D1, mean±SD	134±49.5	133±48.2	155±61.8	0,150
Γλυκόζη D2, mean±SD	118±30.9 *	118±31.5 *	118±25.7	0,972
Γλυκόζη D3, mean±SD	117±32.2 *	115±32.2 *	133±28.7	0,095
Γλυκόζη max D1, mean±SD	168±76.6	167±77.4	179±69.6	0,610
Γλυκόζη max D2, mean±SD	147±59.2 *	147±60.3 *	154±46.2	0,686
Γλυκόζη max D3, mean±SD	140±45.2 *	137±43.9 *	177±46.3	**0,007** #
Γλυκόζη min D1, mean±SD	105±32.5	106±32.5	97±23.4	0,401
Γλυκόζη min D2, mean±SD	96±23.3 *	96±23.3 *	87±21.9	0,217
Γλυκόζη min D3, mean±SD	97±22.5 *	98±22.9 *	91.3±15.4	0,376

** p<0,001 D1 or D2 vs. D3 (k related samples, Friedman test), # ANOVA test.*

4.7 Κλινικές – εργαστηριακές συσχετίσεις

Οι μέσες τιμές γλυκόζης της 1ης (r=0,46, p<0,001) και 2ης ημέρας (r=0,26, p=0,005) νοσηλείας συσχετίζονταν σημαντικά με τα επίπεδα γαλακτικού της εισόδου του ασθενούς στη ΜΕΘ (Εικόνα 12). Οι μέσες τιμές των 3 ημερών συσχετίζονταν επίσης σημαντικά με την

κρεατινίνη αίματος (r=0,25, p=0,003), το pH (r=-0,42, p<0,001), και το BE (r=-0,41, p<0,001). Ίδιες, αλλά κυμαινόμενης σημαντικότητας συσχετίσεις, παρουσίασαν και οι ανώτερες και κατώτερες τιμές γλυκόζης των 3 ημερών, ιδιαίτερα οι μέγιστες της 3ης ημέρας.



Εικόνα 12. Συσχέτιση μέσων τιμών επιπέδων γλυκόζης την 1η και 2η ημέρα νοσηλείας με τα επίπεδα γαλακτικού οξέος κατά την είσοδό των ασθενών στη ΜΕΘ.

Οι μέσες, ανώτερες και κατώτερες τιμές γλυκόζης δεν συσχετίσθηκαν σημαντικά με άλλα δημογραφικά (ηλικία, z-BMI scores) κλινικά (PELOD-2, διάρκεια νοσηλείας, μηχανικού αερισμού, θεραπείας με αγγειοδραστικά, FiO_2) ή εργαστηριακά δεδομένα (Ουρία, ηλεκτρολύτες, PaO_2, $PaCO_2$, HCO_3).

Σε ανάλυση συσχετίσεων με τις παραμέτρους των χορηγηθέντων υγρών, οι μέσες τιμές γλυκόζης συσχετίσθηκαν ασθενώς με το είδος των υγρών τη 2η (r=0,28, p=0,001) και 3η ημέρα (r=0,17, p=0,043), όχι όμως με την ημερησία ποσότητα υγρών, θερμίδων, ή το ισοζύγιο των υγρών. Παρόμοια, η μέγιστη τιμή γλυκόζης τη 2η ημέρα (r=0,22, p=0,011) και η ελάχιστη την 3η ημέρα (r=0,24, p=0,005) συσχετίσθηκαν μόνο με το είδος των υγρών, όχι όμως με την ημερησία ποσότητα υγρών, θερμίδων, ή το ισοζύγιο των υγρών.

4.8 Δείκτες μεταβλητότητας της γλυκόζης

4.8.1 Συσχετίσεις δεικτών μεταβλητότητας

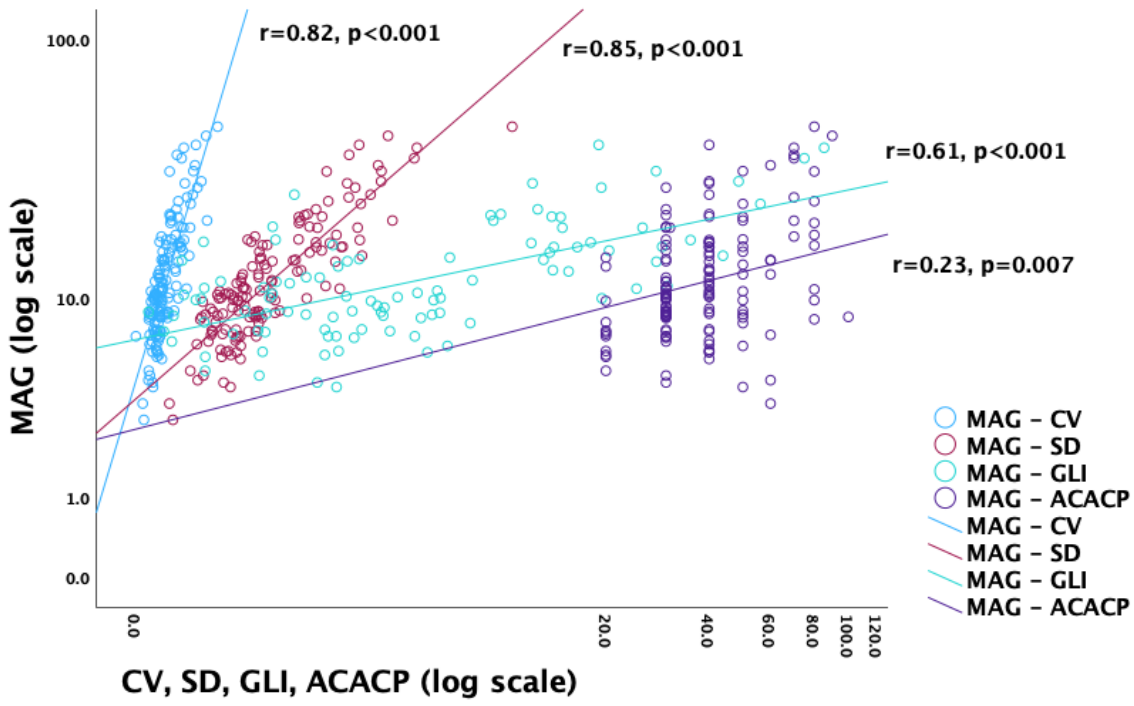
Σημαντική συσχέτιση παρουσίασαν οι δείκτες μεταβλητότητας γλυκόζης με κλινικές – εργαστηριακές παραμέτρους, όπως ο MAG με το pH (r=-0,33, p<0,001), η SD με το BE (r=-0,41, p<0,001) και ο GLI με το γαλακτικό (r=0,46, p<0,001). Οι δείκτες μεταβλητότητας επίσης συσχετίσθηκαν σημαντικά με τις μέσες και ανώτερες τιμές γλυκόζης, και ασταθέστερα με τις κατώτερες τιμές γλυκόζης (Πίνακας 5). Σε αντίθεση με τους άλλους δείκτες, ο δείκτης ACACP συσχετίσθηκε ισχυρότερα με τις κατώτερες παρά τις ανώτερες ή μέσες τιμές γλυκόζης.

Οι δείκτες μεταβλητότητας δεν σχετίσθηκαν με το είδος, την ποσότητα ή το ισοζύγιο των υγρών, ή με άλλους κλινικούς ή εργαστηριακούς δείκτες πλην μιας οριακής θετικής συσχέτισης με το PELOD-2 (MAG: r=0,21, p=0,012).

Πίνακας 5. Συσχετίσεις δεικτών μεταβλητότητας γλυκόζης με παραμέτρους μετρήσεων γλυκόζης τις 3 πρώτες ημέρες νοσηλείας στη ΜΕΘ.

Γλυκόζη αίματος	MAG	CV	SD	GLI	ACACP
Μέση τιμή D1	**r=0,61, p<0,001**	**r=0,54, p<0,001**	**r=0,77, p<0,001**	**r=0,76, p<0,001**	**r=0,25, p=0,003**
Μέση τιμή D2	**r=0,60, p<0,001**	**r=0,38, p<0,001**	**r=0,64, p<0,001**	**r=0,58, p<0,001**	**r=0,25, p=0,003**
Μέση τιμή D3	**r=0,41, p<0,001**	**r=0,21, p=0,011**	**r=0,39, p<0,001**	r=0,16, p=0,113	r=0,09, p=0,439
Ανώτερη τιμή D1	**r=0,67, p<0,001**	**r=0,65, p<0,001**	**r=0,81, p<0,001**	**r=0,72, p<0,001**	**r=0,39, p<0,001**
Ανώτερη τιμή D2	**r=0,71, p<0,001**	**r=0,56, p<0,001**	**r=0,77, p<0,001**	**r=0,72, p<0,001**	**r=0,38, p<0,001**
Ανώτερη τιμή D3	**r=0,51, p<0,001**	**r=0,32, p<0,001**	**r=0,43, p<0,001**	r=0,14, p<0,162	r=0,16, p=0,069
Κατώτερη τιμή D1	**r=0,26, p=0,002**	**r=0,19, p=0,027**	**r=0,42, p<0,001**	**r=0,49, p<0,001**	**r=0,49, p<0,001**
Κατώτερη τιμή D2	**r=0,26, p=0,002**	r=0,04, p=0,646	**r=0,31, p<0,001**	**r=0,36, p<0,001**	**r=0,44, p<0,001**
Κατώτερη τιμή D3	r=0,08, p=0,344	r=-0,02, p=0,815	r=0,14, p<0,112	r=0,07, p<0,512	**r=0,23, p=0,009**

Οι δείκτες μεταβλητότητας γλυκόζης MAG, CV, SD, GLI παρουσίασαν ισχυρή μεταξύ τους συσχέτιση με εξαίρεση τον ACACP που κυρίως συσχετίσθηκε με τον GLI (r=0,54, p<0,001) και τον MAG (r=0,23, p=0,007) (Εικόνα 13).



Εικόνα 13. Συσχέτιση του δείκτη μεταβλητότητας της γλυκόζης MAG με τους δείκτες μεταβλητότητας CV, SD, GLI και ACACP.

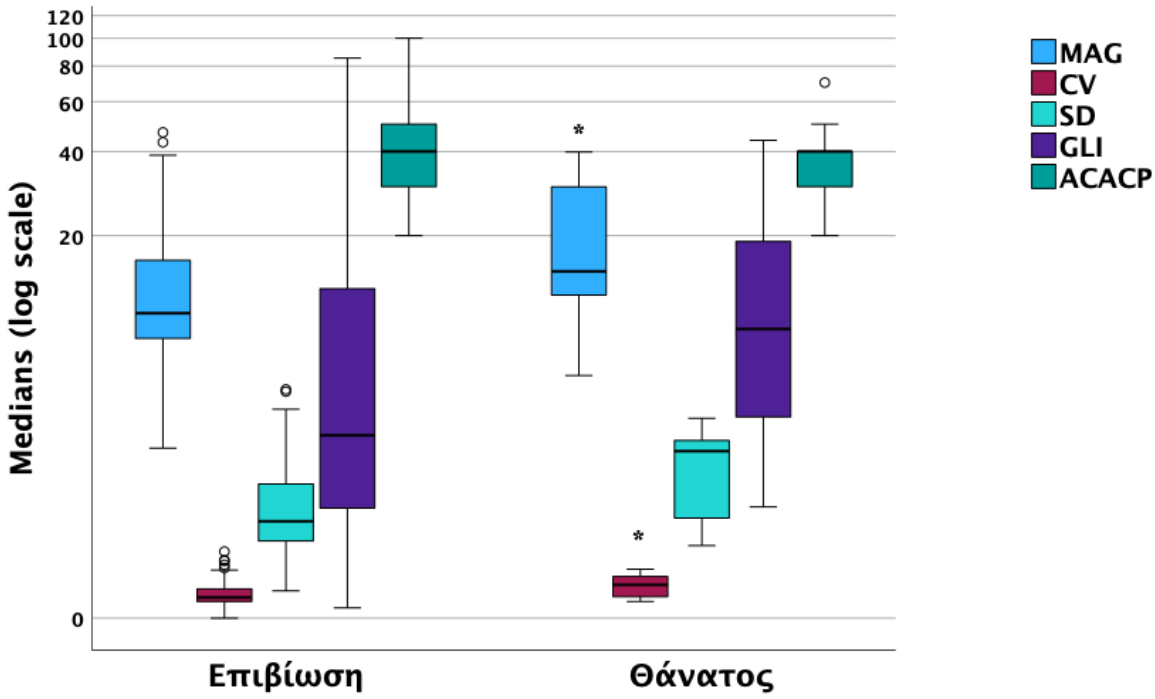
Πίνακας 6. Συγκριτικά αποτελέσματα των πέντε δεικτών που σχετίζονται με τη μεταβλητότητα της γλυκόζης στις ομάδες ασθενών που επιβίωσαν και αποβίωσαν.

Glucose variability	Σύνολο	Επιβιώσαντες	Αποβιώσαντες	p-value
Συμμετέχοντες, n (%)	140 (100)	129 (92,1)	11 (7,9)	
MAG, mean±SD	13,5±8,3	12,9±7,8	20,0±11,8	**0,007**
CV, mean±SD	0,22±0,1	0,21±0,1	0,29±0,1	**0,029**
SD, mean±SD	1,60±1,3	1,54±1,2	2,2±1,1	0,075
GLI, mean±SD	13,7±42,0	13,7±44,1	13,8±13,4	0,995
ACACP, mean±SD	43,9±24,3	44,3±25,0	39,1±13,0	0,500

4.8.2 Δείκτες μεταβλητότητας γλυκόζης και έκβαση

Οι δείκτες μεταβλητότητας γλυκόζης MAG, CV, SD, GLI κατέγραψαν υψηλότερες τιμές στην ομάδα ασθενών που πέθαναν συγκριτικά με τους επιβιώσαντες ασθενείς. Οι μέσες και διάμεσες τιμές του ACACP κυμάνθηκαν σε χαμηλότερα επίπεδα σε ασθενείς που πέθαναν (Πίνακας 6).

Σημαντικά διέφεραν μεταξύ των ομάδων έκβασης οι τιμές των MAG (p=0,007) και CV (p=0,029) με τη SD να προσεγγίζει επίσης τη στατιστική σημαντικότητα (Εικόνα 14).



Εικόνα 14. Σύγκριση των 5 εργαλείων εκτίμησης της glucose variability μεταξύ των δύο ομάδων έκβασης βάσει των τιμών γλυκόζης των πρώτων 3 ημερών νοσηλείας στη ΜΕΘ. Οι οριζόντιες γραμμές αντιπροσωπεύουν διάμεσες τιμές και τα άκρα των ορθογωνίων τις 25η και 75η ΕΘ (IQR). Με ανοικτούς κύκλους σημειώνονται υπερβολικές τιμές (outliers). Με αστερίσκο σημειώνονται στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων (p=0,05).

4.9 Προβλεπτική ικανότητα δεικτών μεταβλητότητας γλυκόζης

Σε μια ανάλυση ROC κλινικών χαρακτηριστικών των ασθενών, είδους και ισοζυγίου υγρών και δεικτών μεταβλητότητας της γλυκόζης, τα οποία θα μπορούσαν να προβλέψουν κακή έκβαση της νόσου, ισχυρή προβλεπτική ικανότητα είχαν οι δείκτες εκτίμησης της μεταβλητότητας της γλυκόζης MAG (ROC 0,730 (0,58-0,88), p=0,023), CV (ROC 0,725 (0,55-0,908), p=0,026), SD (ROC 0,729 (0,55-0,91), p=0,024) και η εκτίμηση βαρύτητας νόσου κατά PELOD-2 (ROC 0,83 (0,69-0,97), p=0,001) (Πίνακας 7).

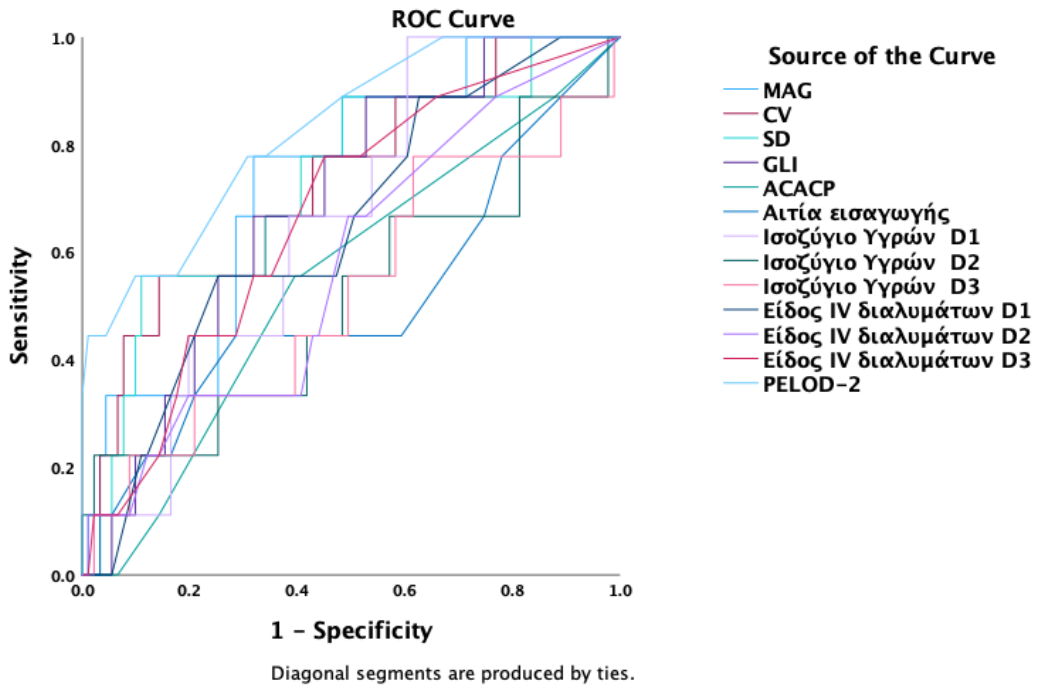
Πίνακας 7. Ανάλυση ROC σημαντικής προβλεπτικής ικανότητας δημογραφικών και κλινικών

Area Under the Curve					
Test Result Variable(s)	Area	Std. Error	Asymptotic Sig.	Asymptotic 95% Confidence Interval	
				Lower Bound	Upper Bound
MAG	0.730	0.078	0.023	0.576	0.884
CV	0.725	0.089	0.026	0.550	0.900
SD	0.729	0.089	0.024	0.554	0.904
GLI	0.687	0.079	0.064	0.533	0.841
ACACP	0.550	0.098	0.621	0.359	0.741
Αιτία εισαγωγής	0.507	0.114	0.947	0.283	0.731
Ισοζύγιο Υγρών Ημέρα 1	0.661	0.076	0.113	0.511	0.810
Ισοζύγιο Υγρών Ημέρα 2	0.516	0.113	0.871	0.295	0.738
Ισοζύγιο Υγρών Ημέρα 3	0.524	0.109	0.814	0.309	0.738
Είδος IV διαλυμάτων Ημέρα 1	0.646	0.090	0.150	0.470	0.822
Είδος IV διαλυμάτων Ημέρα 2	0.576	0.097	0.455	0.386	0.765
Είδος IV διαλυμάτων Ημέρα 3	0.668	0.088	0.098	0.496	0.840
PELOD-2	0.828	0.071	0.001	0.689	0.966

Ο δείκτης μεταβλητότητας GLI τις πρώτες 72 ώρες νοσηλείας παρουσίασε οριακή σημαντικότητα στην πρόβλεψη θνητότητας (p=0,064) ενώ ο δείκτης ACACP δεν είχε προβλεπτική ικανότητα στο δείγμα της μελέτης.

Άλλοι παράμετροι όπως η αιτία εισαγωγής, ένα θετικό ισοζύγιο υγρών ή το είδος των IV διαλυμάτων της 1ης, 2ης ή 3ης ημέρας δεν είχαν σημαντική προβλεπτική ικανότητα μιας κακής έκβασης των ασθενών (Εικόνα 15).

Πρόσθετα κλινικά και δημογραφικά χαρακτηριστικά καθώς και διάφοροι εργαστηριακοί παράμετροι παρακολούθησης των ασθενών δεν παρουσίασαν κάποια συσχέτιση με την πρόγνωση της νόσου και δεν εισήλθαν στην ανάλυση.



Εικόνα 15. Ανάλυση ROC προβλεπτικής ικανότητας θνητότητας των δεικτών μεταβλητότητας της γλυκόζης και κλινικών παραμέτρων των ασθενών.

5. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η παρούσα έρευνα αποτελεί την πρώτη μελέτη που πραγματοποιείται στην Ελλάδα σε παιδιατρικούς ασθενείς που νοσηλεύονται σε ΜΕΘΠ. Από τα αποτελέσματα της έρευνας αναδείχθηκε τόσο η σημασία της μεταβλητότητας της γλυκόζης όσο και η ικανότητα των δεικτών μεταβλητότητας της να προβλέπουν την έκβαση.

Από την ανάλυση του πληθυσμού της μελέτης αναδείχθηκε ότι οι κύριοι λόγοι εισαγωγής στην ΜΕΘΠ αποτελούσαν η αναπνευστική ανεπάρκεια, το σοβαρό τραύμα και τα χειρουργικά περιστατικά. Παρόμοια στο μεγαλύτερο ποσοστό, σύμφωνα με μελέτη που διεξήχθη σε 780 παιδιατρικούς ασθενείς στην Κίνα, οι κύριες αιτίες ήταν ασθένειες του αναπνευστικού (κυρίως σοβαρή πνευμονία και άσθμα), το τραύμα και νευρολογικές ασθένειες. (18)

Σε προηγούμενη μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε 37 ενήλικους ασθενείς που νοσηλεύονται στην ΜΕΘ, γινόταν μέτρηση των επιπέδων της γλυκόζης του αίματος 4 φορές την ημέρα. Αν η τιμή της γλυκόζης ήταν < 200 mg/dl τις δύο πρώτες ημέρες νοσηλείας, τότε γινόταν μέτρηση 2 φορές την ημέρα, ενώ αν ήταν > 200 mg/dl σε 4 διαδοχικές μετρήσεις παρά τη χορήγηση ινσουλίνης γινόταν μέτρηση 8 φορές την ημέρα (19). Σε αντίθεση με την παρούσα διατριβή που πραγματοποιήθηκε καταγραφή των επιπέδων της γλυκόζης 5-7 φορές ανά ημέρα και κατά μέσο όρο 16 φορές μέσα σε 72 ώρες. Επιπροσθέτως, πρωτοτυπία της παρούσας μελέτης αποτελεί η σύγκριση των μέσων όρων και των μέγιστων και ελάχιστων τιμών της γλυκόζης μεταξύ διαδοχικών ημερών νοσηλείας και ανά ομάδας έκβασης. Δείχθηκε ότι σε ασθενείς οι οποίοι δεν επιβίωσαν, οι μέγιστες τιμές της γλυκόζης ήταν σημαντικά υψηλότερες κατά τη διάρκεια της τρίτης ημέρας παραμονής στην ΜΕΘΠ, ενώ στους επιβιώσαντες και στο σύνολο των ασθενών ήταν αισθητά μειωμένες την δεύτερη και τρίτη ημέρα. Αντιθέτως, σε άλλη μελέτη που έγινε σε 780 παιδιατρικούς ασθενείς στην Κίνα έγινε σύγκριση των διαφορών στις μετρήσεις της γλυκόζης μεταξύ όσων επιβίωσαν και όσων πέθαναν, όπου διαπιστώθηκε ότι οι συνολικές μετρήσεις των γλυκοζών ήταν αισθητά μειωμένες σε όσους επιβίωσαν σε σχέση με όσους απεβίωσαν (18).

Αξιοσημείωτο είναι ότι για πρώτη φορά έγινε συσχέτιση των δεικτών μεταβλητότητας όμως γλυκόζης με κλινικές-εργαστηριακές παραμέτρους, όπου αναδείχθηκε ότι το MAG σχετίζεται με το pH, η SD με το BE και ο GLI με το γαλακτικό. Επιπροσθέτως, οι

δείκτες μεταβλητότητας της γλυκόζης, κυρίως οι MAG, GLI, SD και CV εμφάνισαν σημαντική συσχέτιση μεταξύ τους, όμως εξαιρείται το ACACP καθώς έχει παρουσιάσει συσχέτιση με το MAG και το GLI. Οι συσχετίσεις αυτές δεν έχουν παρατηρηθεί στην διαθέσιμη μέχρι τώρα βιβλιογραφία.

Σύμφωνα με τη μελέτη μας, βρέθηκε ότι οι δείκτες μεταβλητότητας της γλυκόζης, κυρίως οι MAG, CV, SD, GLI παρουσίασαν υψηλότερες τιμές στους μη επιβιώσαντες σε σχέση με τους επιβιώσαντες. Αντίθετα, σε άλλη μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε ενήλικους ασθενείς που νοσηλεύονται στη ΜΕΘ διαπιστώθηκε ότι η μέση τιμή της SD της γλυκαιμίας κατά τη διάρκεια παραμονής στη ΜΕΘ ήταν σημαντικά αυξημένη στους ασθενείς με ιστορικό διαβήτη σε σχέση με όσους δεν είχαν, κάτι παρόμοιο παρατηρήθηκε και στη μέση τιμή του CV (19). Επιπλέον, σε μελέτη που έγινε σε 1094 παιδιατρικούς ασθενείς που νοσηλεύονταν σε ΜΕΘΠ βρέθηκε ότι η αυξημένη μεταβλητότητα της γλυκόζης σχετίζεται τόσο με τη θνητότητα όσο και με την αυξημένη παραμονή στη ΜΕΘΠ. Ανάλογα αποτελέσματα παρατηρήθηκαν και σε άλλες δύο μελέτες σε παιδιατρικούς ασθενείς (13,18,26,27). Ακόμα, οι MAG, SD και CV εμφάνισαν ισχυρή προβλεπτική ικανότητα για την κακή έκβαση της νόσου. Το GLI διαπιστώθηκε ότι έχει οριακή σημαντικότητα για την πρόβλεψη του θανάτου στην παρούσα μελέτη. Αντίθετα, σύμφωνα με μελέτη που έγινε σε 410 παιδιατρικούς ασθενείς που νοσηλεύονταν σε ΜΕΘΠ βρέθηκε ότι το GLI υπερέχει σε σχέση με τους άλλους δείκτες ως προς την ανάδειξη της μεταβλητότητας της γλυκόζης και έχει μεγαλύτερη προγνωστική ικανότητα της θνητότητας σε σχέση με τα SD, CV και MAG (21). Όμως σε άλλη μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε 780 παιδιατρικούς ασθενείς διαπιστώθηκε ότι ο MAG είναι ο καλύτερος προγνωστικός δείκτης μεταβλητότητας της γλυκόζης σε σχέση με τη SD καθώς και ότι οι δείκτες GLI, SD και MAG έχουν μέτρια ικανότητα πρόβλεψης της θνητότητας (8), αλλά το MAG θεωρείται ο καλύτερος δείκτης πρόβλεψης της θνητότητας σε σχέση με τη SD (28).Το ACACP δεν έχει καμία προγνωστική ικανότητα σύμφωνα με το δείγμα της μελέτης μας. Η SD σύμφωνα με μελέτη που έγινε σε 37 ενήλικες ασθενείς που νοσηλεύονται στη ΜΕΘ είναι ο καλύτερος προγνωστικός δείκτης για τη θνησιμότητα σε σχέση με τους άλλους δείκτες μεταβλητότητας της γλυκόζης (19). Το εύρημα αυτό συμβαδίζει και με τα δικά μας ευρήματα στα οποία η SD παρουσιάζει ισοδύναμη προβλεπτική ικανότητα με τις MAG και CV (AUROC 0,73). Επιπροσθέτως, σε άλλη μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε ασθενείς με σήψη που νοσηλεύονται στη ΜΕΘ διαπιστώθηκε ότι τα υψηλά ποσοστά μεταβλητότητας της γλυκόζης σχετίζονται με αυξημένη θνητότητα σε αυτούς τους ασθενείς (15)

Επιπλέον, σε μελέτη που έγινε σε 1062 ενήλικες ασθενείς παρατηρήθηκε ότι η ηλικία επηρεάζει τη συσχέτιση μεταξύ της μεταβλητότητας της γλυκόζης και της θνητότητας και διαπιστώθηκε ότι όσο αυξάνεται η ηλικία τόσο η συσχέτιση αύτη γίνεται πιο ασθενής (29). Τέλος, σε μελέτη που έγινε σε 170 παιδιατρικούς ασθενείς παρατηρήθηκε ότι η μεταβλητότητα της γλυκόζης συσχετίζεται με της πολυοργανική δυσλειτουργία, το οποίο βρέθηκε και σε παρόμοια μελέτη που διενεργήθηκε σε 258 παιδιατρικούς ασθενείς (14,30).

6. ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΜΕΛΕΤΗΣ

Η παρούσα μελέτη είναι αναδρομική και βασίστηκε στην καταγραφή δεδομένων από ηλεκτρονικούς ιατρικούς φακέλους ασθενών οπότε υπήρξαν κάποιοι περιορισμοί που πρέπει να αναφερθούν.

Το δείγμα των ασθενών είναι μικρό. Θα χρειασθεί μελέτη μεγαλύτερης χρονικής περιόδου και ιδανικά πολυκεντρική ώστε τα αποτελέσματα αυτά να επιβεβαιωθούν και η ισχύς τους να μπορεί να γενικευθεί.

Λόγω της αναδρομικής φύσης της μελέτης είναι πιθανόν κάποιας δεδομένα να έχουν διαφύγει ή να μην είχαν καταγραφεί.

7. ΜΕΛΛΟΝ, ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ ΕΞΕΛΙΞΗΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Η παρούσα μελέτη αναδεικνύει τη σημασία της μεταβλητότητας της γλυκόζης καθώς τουλάχιστον τρεις δείκτες μεταβλητότητας της γλυκόζης αποδείχτηκε ότι είναι ικανοί να προβλέπουν την έκβαση της νόσου των ασθενών που νοσηλεύονται στη ΜΕΘΠ. Όμως η μεταβολή των επιπέδων της γλυκόζης του αίματος εξαρτάται από πολλούς παράγοντες όπως τα ενδοφλέβια διαλύματα, εντερική θρέψη και άλλα, για αυτό είναι αναγκαία η διεξαγωγή παρόμοιων ερευνών και σε άλλες ΜΕΘΠ της Ελλάδας.

Ο σχεδιασμός μιας πρόδρομης πολυκεντρικής μελέτης σε διαφορετικές μονάδες και πληθυσμούς ασθενών στο μέλλον θα μπορούσε να αναδείξει καλύτερα παράγοντες που είναι πιθανόν να επηρεάζουν την προβλεπτική απόδοση των δεικτών μεταβλητότητας της γλυκόζης οι οποίοι έχουν μελετηθεί στην παρούσα έρευνα.

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον θα είχε να εφαρμοστεί το ίδιο πρωτόκολλο σε ειδικές κατηγορίες της ΜΕΘΠ, όπως αυτή των καρκινοπαθών ή ασθενών με σήψη ώστε να αναδείξει πιθανές συσχετίσεις με άλλους δείκτες έκβασης της νόσου.

8. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Συμπερασματικά, από τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης είναι σαφές ότι οι δείκτες μεταβλητότητας της γλυκόζης έχουν ισχυρή προγνωστική ικανότητα ώστε να προβλέπουν την κακή έκβαση της νόσου σε παιδιατρικούς ασθενείς ΜΕΘ τις πρώτες 72 ώρες νοσηλείας. Συγκεκριμένα, τρείς από τους πέντε δείκτες μεταβλητότητας της γλυκόζης, οι MAG, CV και SD είχαν τη μεγαλύτερη τη μεγαλύτερη ικανότητα πρόβλεψης μιας κακής έκβασης.

Οι δείκτες μεταβλητότητας της γλυκόζης καταγράφουν υψηλότερες τιμές σε ασθενείς που πεθαίνουν και συσχετίζονται με κλινικο- εργαστηριακά χαρακτηριστικά, όπως η οξέωση και τα επίπεδα του γαλακτικού οξέος.

Οι δείκτες μεταβλητότητας της γλυκόζης MAG, GLI, SD και CV συσχετίζονται μεταξύ τους και με τις μέσες και τις ανώτερες τιμές γλυκόζης, όμως το ACACP συσχετίζεται με τις κατώτερες τιμές γλυκόζης.

9. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Glucose Metabolism - an overview | ScienceDirect Topics [Διαδίκτυο]. [παρατίθεται 8 Οκτώβριος 2022]. Διαθέσιμο στο: https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/glucose-metabolism

2. biochemistry-stryer-5th-ed.pdf [Διαδίκτυο]. [παρατίθεται 8 Οκτώβριος 2022]. Διαθέσιμο στο: https://biokamikazi.files.wordpress.com/2013/10/biochemistry-stryer-5th-ed.pdf

3. Nakrani MN, Wineland RH, Anjum F. Physiology, Glucose Metabolism. Στο: StatPearls [Διαδίκτυο]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [παρατίθεται 8 Οκτώβριος 2022]. Διαθέσιμο στο: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560599/

4. Szablewski L. Glucose Homeostasis Mechanism and Defects. Στο: Diabet Dam Treat. 2011.

5. Glucose Homeostasis | IntechOpen [Διαδίκτυο]. [παρατίθεται 8 Οκτώβριος 2022]. Διαθέσιμο στο: https://www.intechopen.com/chapters/53844

6. Pancreatic regulation of glucose homeostasis | Experimental & Molecular Medicine [Διαδίκτυο]. [παρατίθεται 8 Οκτώβριος 2022]. Διαθέσιμο στο: https://www.nature.com/articles/emm20166

7. Figure 1: General overview of the glucose homeostasis mechanism under... [Διαδίκτυο]. ResearchGate. [παρατίθεται 8 Οκτώβριος 2022]. Διαθέσιμο στο: https://www.researchgate.net/figure/General-overview-of-the-glucose-homeostasis-mechanism-under-normal-and-diabetic_fig4_248396183

8. Dong M, Liu W, Luo Y, Li J, Huang B, Zou Y, κ.ά. Glycemic Variability Is Independently Associated With Poor Prognosis in Five Pediatric ICU Centers in Southwest China. Front Nutr. 23 Φεβρουάριος 2022;9:757982.

9. Kliegman R, Behrman RE, Nelson WE, επιμελητές. Nelson textbook of pediatrics. Edition 20. Phialdelphia, PA: Elsevier; 2016. 2 σ.

10. Srinivasan V. Stress Hyperglycemia in Pediatric Critical Illness: The Intensive Care Unit Adds to the Stress! J Diabetes Sci Technol. 1 Ιανουάριος 2012;6(1):37–47.

11. Freeman AM, Pennings N. Insulin Resistance [Διαδίκτυο]. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; 2022 [παρατίθεται 8 Οκτώβριος 2022]. Διαθέσιμο στο: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507839/

12. Variability of Blood Glucose Concentration and Short-term Mortality in Critically Ill Patients | Anesthesiology | American Society of Anesthesiologists [Διαδίκτυο]. [παρατίθεται 8 Οκτώβριος 2022]. Διαθέσιμο στο: https://pubs.asahq.org/anesthesiology/article/105/2/244/6695/Variability-of-Blood-Glucose-Concentration-and

13. Wintergerst KA, Buckingham B, Gandrud L, Wong BJ, Kache S, Wilson DM. Association of hypoglycemia, hyperglycemia, and glucose variability with morbidity and death in the pediatric intensive care unit. Pediatrics. Ιούλιος 2006;118(1):173–9.

14. Bhutia TD, Lodha R, Kabra SK. Abnormalities in glucose homeostasis in critically ill children. Pediatr Crit Care Med. Ιανουάριος 2013;14(1):e16-25.

15. Lu Z, Tao G, Sun X, Zhang Y, Jiang M, Liu Y, κ.ά. Association of Blood Glucose Level and Glycemic Variability With Mortality in Sepsis Patients During ICU Hospitalization. Front Public Health. 2022;10:857368.

16. Ali NA, O'Brien JM, Dungan K, Phillips G, Marsh CB, Lemeshow S, κ.ά. Glucose variability and mortality in patients with sepsis. Crit Care Med. Αύγουστος 2008;36(8):2316–21.

17. Suh S, Kim JH. Glycemic Variability: How Do We Measure It and Why Is It Important? Diabetes Metab J. Αύγουστος 2015;39(4):273–82.

18. Dong M, Liu W, Luo Y, Li J, Huang B, Zou Y, κ.ά. Glycemic Variability Is Independently Associated With Poor Prognosis in Five Pediatric ICU Centers in Southwest China. Front Nutr. 2022;9:757982.

19. Kapłan C, Kalemba A, Krok M, Krzych Ł. Effect of Treatment and Nutrition on

Glycemic Variability in Critically Ill Patients. Int J Environ Res Public Health. 13 Απρίλιος 2022;19(8):4717.

20. Rodbard D. Hypo- and hyperglycemia in relation to the mean, standard deviation, coefficient of variation, and nature of the glucose distribution. Diabetes Technol Ther. Οκτώβριος 2012;14(10):868–76.

21. Du Y, Liu C, Li J, Dang H, Zhou F, Sun Y, κ.ά. Glycemic Variability: An Independent Predictor of Mortality and the Impact of Age in Pediatric Intensive Care Unit. Front Pediatr. 2020;8:403.

22. Paediatric Logistic Organ Dysfunction 2 Score Calculator / Professional Resources / Education - European Society of Paediatric Neonatal Intensive Care - ESPNIC [Διαδίκτυο]. [παρατίθεται 15 Ιανουάριος 2023]. Διαθέσιμο στο: https://www.espnic.eu/calcolatori/Paediatric%20Logistic%20Organ%20Dysfunction%202%20Score%20Calculator%20_%20Professional%20Resources%20_%20Education%20-%20European%20Society%20of%20Paediatric%20Neonatal%20Intensive%20Care%20-%20ESPNIC_files.htm

23. EasyGV — Nuffield Department of Primary Care Health Sciences, University of Oxford [Διαδίκτυο]. [παρατίθεται 15 Ιανουάριος 2023]. Διαθέσιμο στο: https://www.phc.ox.ac.uk/research/resources/easygv

24. Moscardó V, Giménez M, Oliver N, Hill NR. Updated Software for Automated Assessment of Glucose Variability and Quality of Glycemic Control in Diabetes. Diabetes Technol Ther. 1 Οκτώβριος 2020;22(10):701–8.

25. Hill NR, Oliver NS, Choudhary P, Levy JC, Hindmarsh P, Matthews DR. Normal Reference Range for Mean Tissue Glucose and Glycemic Variability Derived from Continuous Glucose Monitoring for Subjects Without Diabetes in Different Ethnic Groups. Diabetes Technol Ther. Σεπτέμβριος 2011;13(9):921–8.

26. Rake AJ, Srinivasan V, Nadkarni V, Kaptan R, Newth CJL. Glucose variability and survival in critically ill children: allostasis or harm? Pediatr Crit Care Med. Νοέμβριος 2010;11(6):707–12.

27. Hirshberg E, Larsen G, Van Duker H. Alterations in glucose homeostasis in the pediatric intensive care unit: Hyperglycemia and glucose variability are associated with increased mortality and morbidity. Pediatr Crit Care Med. Ιούλιος 2008;9(4):361–6.

28. Hermanides J, Vriesendorp TM, Bosman RJ, Zandstra DF, Hoekstra JB, Devries JH. Glucose variability is associated with intensive care unit mortality. Crit Care Med. Μάρτιος 2010;38(3):838–42.

29. L L, Y L, C G, N Z. Age moderates the relationships between obesity, glucose variability, and intensive care unit mortality: a retrospective cohort study. Journal of intensive care [Διαδίκτυο]. 26 Οκτώβριος 2021 [παρατίθεται 11 Ιούνιος 2022];9(1). Διαθέσιμο στο: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34702376/

30. Km N, B P, A B, R L, A A, Rk S, κ.ά. Blood Glucose Variability and Outcomes in Critically Ill Children. Indian journal of critical care medicine : peer-reviewed, official publication of Indian Society of Critical Care Medicine [Διαδίκτυο]. Μάρτιος 2017 [παρατίθεται 11 Ιούνιος 2022];21(3). Διαθέσιμο στο: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28400681/

10. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑΤΑ

10.1 Φόρμα Καταγραφής Ασθενών

<u>Τίτλος Διπλωματικής Εργασίας</u>: Η μεταβλητότητα της Γλυκόζης στην οξεία φάση της βαριάς νόσου παιδιατρικών ασθενών ΜΕΘ. Για την διεξαγωγή της διπλωματικής εργασίας θα καταγράφουν τα παρακάτω δεδομένα :

1. Ονοματεπώνυμο Κρυπτογραφημένο : Αριθμός Μητρώου Critis

2. Φύλο:
a. Άρρεν
b. Θήλυ

3. Ηλικία:
   a) Ημερομηνία Γέννησης
   b) Ημερομηνία Εισαγωγής

4. Βάρος (σε kg):

5. BMI:

6. Ύψος (σε cm) :

7. Συννοσηρότητες:

   a) Ναι
   b) Όχι

   Αν ναι ποια νοσηρότητα κωδικοποίησε

   (Καρδιοπάθεια=1, Πνευμονοπάθεια=2, Επιληψία=3, Μεταβολικό νόσημα=4, Σακχαρώδης Διαβήτης I=5, Κακοήθεια=6, κλπ. ανάλογα με τα ευρήματα

8. Είδος Εισαγωγής: α) παθολογικό β) χειρουργικό

9. Εισαγωγή a) προγραμματισμένη b) επείγουσα

10. Κύριες Αιτίες Εισαγωγής:
    a) Αναπνευστική ανεπάρκεια
    b) Καρδιαγγειακό και κυκλοφορική ανεπάρκεια
    c) Νευρολογική ανεπάρκεια (σπασμοί, κώμα κλπ)
    d) Τραύμα – πολυτραυματίας
    e) Νεφρική Ανεπάρκεια
    f) Σοβαρές Μεταβολικές και αιματολογικές Διαταραχές
    g) Σήψη – σηπτικό σοκ

11. Παρουσία Λοίμωξης κατά την εισαγωγή :

    a) Ναι
    b) Όχι

    Αν ναι ποια λοίμωξη κωδικοποίησε

    (Σήψη/σηπτικό σοκ=1, Μηνιγγίτιδα/Εγκεφαλίτιδα=2, Πνευμονία=3, Βρογχιολίτιδα=4, Ουρολοίμωξη=5, κλπ.

12. Κλινικοί Δείκτες βαρύτητας νόσου: PELOD, PRISM II, PIM3, pediatric SOFA

13. Τελική διάγνωση:

14. Διάρκεια Νοσηλείας στη ΜΕΘ Παιδων :
    a) Ημερομηνία Εισόδου
    b) Ημερομηνία Εξόδου
    c) Ημέρες

15. Διάρκεια Νοσηλείας στο Νοσοκομείο :
    a) Ημερομηνία Εισόδου
    b) Ημερομηνία Εξόδου
    c) Ημέρες

16. Μέτρηση Γλυκόζης Αίματος:
    a) 1ο 24ωρο: 1η 2η 3η 4η 5η 6η 7η
    b) 2ο 24ωρο: 1η 2η 3η 4η 5η 6η 7η
    c) 3ο 24ωρο: 1η 2η 3η 4η 5η 6η 7η

17. Αριθμός μετρήσεων γλυκόζης (συνολικός) σε 72ωρες:

18. Κάλιο Αίματος (κατά την εισαγωγή)

19. Νάτριο Αίματος(κατά την εισαγωγη):

20. Ουρία Αίματο(κατά την εισαγωγη):

21. Κρεατινίνη Αίματος (κατά την εισαγωγη):
22. Οξεοβασική pH, pCO2, pO2, FiO2, HCO3, BE, Lactate (εισαγωγής)

23. Επίπεδα Γλυκόζης Αίματος:
    a. Ανώτερα Επίπεδα : 1ο 24ωρο: 2ο 24ωρο: 3ο 24ωρο:
    b. Κατώτερα Επίπεδα : 1ο 24ωρο : 2ο 24ωρο: 3ο 24ωρο:

24. Ενδοφλέβια Διαλύματα :
    a. Ναι
    b. Όχι

25. Είδος ενδοφλεβίων διαλυμάτων:

    a) Ισότονα διαλύματα όταν Na 135-154 mEq/Lt
    b) Υπότονα διαλύματα όταν Na 0-77 mEq/Lt
    c) Υπέρτονα διαλύματα όταν Na >154 mEq/Lt

26. Ποσότητα Ενδοφλεβίων διαλυμάτων (ml/kg) :

27. Θρέψη :
    a. Εντερική:
        Τύπος εντερικής σίτισης:
        ΣΥΝΟΛΟ ΘΕΡΜΙΔΩΝ Αυτόματος υπολογισμός (kCal/kg/d) ΕΣ:
        ΣΥΝΟΛΙΚΟΙ ΥΔΑΤΑΝΘΡΑΚΕΣ Ε.Σ (g/kg/d):

    b. Παρεντερική:
        Τύπος παρεντερικής σίτισης:
        ΣΥΝΟΛΟ ΘΕΡΜΙΔΩΝ Αυτόματος υπολογισμός (kCal/kg/d) ΠΣ:
        ΣΥΝΟΛΙΚΟΙ ΥΔΑΤΑΝΘΡΑΚΕΣ ΠΣ (g/kg/d):

28. Θεραπεία:
    a) Ινσουλίνη: ναι/οχι
    b) Κορτιζόνη: ναι/όχι Είδος κορτιζόνης (σε mg)
    c) Αγγειοδραστικοί Παράγοντες: ναι/όχι, διάρκεια (ημέρες)

29. Μηχανική Υποστήριξη Αναπνοής:
    a) Ναι
    b) Όχι
        Αν ναι διάρκεια σε ημέρες

30. Ισοζύγιο Υγρών :
    a) $1^{η}$ ημέρα
    b) $2^{η}$ ημέρα
    c) $3^{η}$ ημέρα

31. Έκβαση :

    a) Επιβίωση
    b) Θάνατος

[76]