

## ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ REVIEW

# Μυοπάθεια και νευροπάθεια της μονάδας εντατικής θεραπείας

Η εμφάνιση της μυοπάθειας (CIM) και της νευροπάθειας (CIP) της μονάδας εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ) έχει γίνει τις τελευταίες δεκαετίες αποτέλεσμα της αλματώδους ανάπτυξης της ιατρικής τεχνολογίας, η οποία είναι εκείνη που επέτρεψε διεθνώς την ανάπτυξη των ΜΕΘ. Συνήθως η CIM και η CIP συνυπάρχουν, οπότε και αποτελούν την πολυνευρομυοπάθεια της ΜΕΘ (CIPNM), η οποία χαρακτηρίζεται από παράταση του χρόνου παραμονής του ασθενούς στη ΜΕΘ, δυσκολία απεξάρτησής του από τη μηχανική αναπνοή και αυξημένη θνητότητα, ενώ όσοι ασθενείς επιβιώνουν χρειάζονται μεγάλο χρόνο αποκατάστασης και έχουν χαμηλή ποιότητα ζωής. Οι σημαντικότεροι παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη της νευρομυϊκής αδυναμίας είναι η σήψη και το σύνδρομο συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης, η υπεργλυκαιμία, η παρατεταμένη ακινησία του ασθενούς, η χορήγηση ορισμένων φαρμακευτικών ουσιών και η πολυοργανική ανεπάρκεια. Η συχνότητα ανάπτυξης της κυμαίνεται από 49–84%, εξαρτώμενη από τη βαρύτητα των ασθενών και από την εμφάνιση ή όχι σήψης και πολυοργανικής ανεπάρκειας. Στην παρούσα ανασκόπηση γίνεται προσπάθεια επισήμανσης της σημασίας που έχει η εν λόγω διαταραχή, μέσα από την παρουσίαση των επιδημιολογικών της δεδομένων και της περιγραφής των κυριότερων παραγόντων κινδύνου που οδηγούν στην ανάπτυξή της.

### 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η μυοπάθεια (CIM) και η νευροπάθεια της μονάδας εντατικής θεραπείας (CIP) είναι συχνές και σημαντικές επιπλοκές που εμφανίζονται κατά την παραμονή του ασθενούς στη μονάδα εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ) και καθυστερούν τον απογαλακτισμό του από τη μηχανική αναπνευστική υποστήριξη, οδηγούν στην αύξηση του χρόνου παραμονής στη ΜΕΘ, θέτουν σε κίνδυνο την αποκατάστασή του και πιθανόν οδηγούν σε μόνιμες λειτουργικές βλάβες και μειωμένη ποιότητα ζωής.<sup>1</sup>

Η μυοπάθεια και η πολυνευροπάθεια της ΜΕΘ μπορεί να εμφανίζονται κάθε φορά ως ξεχωριστές παθολογικές οντότητες ή και να συνυπάρχουν ως μικτή διαταραχή, αποτελώντας την πολυνευρομυοπάθεια της ΜΕΘ (CIPNM). Η διαφορική διάγνωση ανάμεσα στις δύο παθολογικές οντότητες είναι εξαιρετικά δύσκολη, και ως εκ τούτου απαιτείται η διενέργεια ηλεκτρονευρομυογραφήματος, καθώς και νευρικής αλλά και μυϊκής βιοψίας.

Η κλινική εικόνα των ασθενών διαφέρει εξαρτώμενη από την υποκείμενη νόσο. Η CIM χαρακτηρίζεται συχνότερα από αδυναμία των εγγύς σε σχέση με τους περιφερικούς

μυς, διατήρηση της περιφερικής αισθητικότητας και μυϊκή ατροφία, ο βαθμός της οποίας εξαρτάται από τη χρονική διάρκεια της νόσου. Η CIP χαρακτηρίζεται από μεγαλύτερη αδυναμία των περιφερικών σε σχέση με τους εγγύς μυς και αισθητηριακές αλλαγές με αξονική εκφύλιση των αισθητικών και των κινητικών νευρικών ινών. Η CIPNM χαρακτηρίζεται από συνδυασμό κεντρικής και περιφερικής μυϊκής αδυναμίας, περιφερική αισθητηριακή απώλεια και ποικίλου βαθμού ατροφία των μυών.<sup>2</sup> Τυπικά, είναι γενικευμένα, συμμετρική μυϊκή αδυναμία που επηρεάζει τα άκρα και τους αναπνευστικούς μυς, ενώ η προσβολή των οφθαλμοκινητικών μυών και των μυών του προσώπου είναι πολύ σπάνια.<sup>3</sup> Ο μυϊκός τόνος είναι σχεδόν πάντα μειωμένος και τα εν τω βάθει τεύνητα αντανακλαστικά μπορεί να είναι μειωμένα ή φυσιολογικά.

Η ηλεκτροφυσιολογική εξέταση αναδεικνύει μείωση του εύρους και αυξημένη διάρκεια των σύνθετων μυϊκών δυναμικών ενεργειών σε χρονικό διάστημα 7 ημερών από την έναρξη της CIPNM. Η μελέτη της αισθητικής αγωγιμότητας ενδέχεται να δείξει μειωμένο εύρος στα σύνθετα νευρικά δυναμικά, γεγονός που επιβεβαιώνει την παρουσία της πολυνευροπάθειας, αν και σε μερικές περιπτώσεις

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2022, 39(1):31–38  
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2022, 39(1):31–38

### A. Κεφαλικός

Γενική Κλινική «Ιπποκράτειο Ίδρυμα  
Αγρινίου», Αγρίνιο

Intensive care unit myopathy  
and neuropathy

Abstract at the end of the article

### Λέξεις ευρετηρίου

Μονάδα εντατικής θεραπείας  
Παράγοντες κινδύνου  
Πολυνευρομυοπάθεια της ΜΕΘ  
Σήψη

Υποβλήθηκε 3.3.2021  
Εγκρίθηκε 10.4.2021

το εύρος των δυναμικών μπορεί να είναι φυσιολογικό. Σημαντικό είναι το γεγονός ότι τα αισθητικά δυναμικά ενδέχεται να είναι σε κάποιες περιπτώσεις μειωμένα εξ αιτίας οιδήματος στα άκρα.<sup>4</sup> Επειδή στους ασθενείς της ΜΕΘ τα οίδημα είναι τυπικά πολύ συχνότερα στα κάτω άκρα, η εύρεση μειωμένου εύρους δυναμικών στα άνω άκρα είναι περισσότερο αντιπροσωπευτική πολυνευροπάθειας. Τέλος, χαρακτηριστικά σημεία αξονικής βλάβης, όπως τα ινιδικά δυναμικά και τα θετικά κύματα, είναι συχνότερα στα κάτω άκρα, ενώ αυτόματη μυϊκή δραστηριότητα μπορεί να καταγραφεί 2–5 ημέρες μετά την έναρξη της σήψης.<sup>5</sup>

Στις αρχές του 1980 περιγράφηκε για πρώτη φορά στη διεθνή βιβλιογραφία η CIPNM ως μια πολύ σπάνια επιπλοκή της σήψης και της πολυοργανικής ανεπάρκειας.<sup>6</sup> Ωστόσο, η πρώτη λεπτομερής αναφορά για τη CIPNM έγινε το 1984, χαρακτηρίζοντάς την ως μια σοβαρή νόσο στην οποία προσβάλλονται οι κινητικοί και οι αισθητικοί νευρώνες, με αποτέλεσμα τη δυσκολία απεξάρτησης του ασθενούς από τη μηχανική αναπνοή.<sup>7</sup>

Τα επόμενα έτη χρησιμοποιήθηκαν και άλλοι όροι, όπως *prolonged neuromuscular blockade*, *thick filament myopathy*, *critical care myopathy*, *acute necrotizing myopathy of intensive care*, *acute quadriplegic myopathy*, *ICU acquired paresis* και *acute corticosteroid and pancuronium associated myopathy*. Τα τελευταία έτη έχουν επικρατήσει διεθνώς και χρησιμοποιούνται συχνότερα οι όροι *critical illness myopathy and polyneuropathy*, καθώς και *ICU acquired weakness (ICUaw)*.

Παρά τη σχετικά πλούσια γνώση για τη CIPNM, μεγάλο ποσοστό ασθενών δεν μπορούν να διαγνωστούν.<sup>8</sup> Σε αυτό συμβάλλουν τόσο η μέτρια έως πολύ περιορισμένη κατανόηση των παθοφυσιολογικών μηχανισμών της πάθησης, όσο και οι πολλοί παράγοντες κινδύνου που οδηγούν στην ανάπτυξή της, οι περισσότεροι από τους οποίους δεν μπορούν να αποφευχθούν μέσα στο περιβάλλον της ΜΕΘ. Οι στρατηγικές πρόληψης και αντιμετώπισης της CIPNM σχετίζονται με την αποφυγή, στο μέτρο του δυνατού, όλων των επιβαρυντικών παραγόντων που μπορεί να οδηγήσουν στη νευρομυϊκή αδυναμία.<sup>9,10</sup>

## 2. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

Η επίπτωση της CIPNM είναι δύσκολο να υπολογιστεί, κυρίως λόγω της ανομοιογένειας στα κριτήρια επιλογής των ασθενών, της επιλεγόμενης κάθε φορά ορολογίας, των διαγνωστικών κριτηρίων της μυοπάθειας και της νευροπάθειας, καθώς και της χρονικής στιγμής που τίθεται η διάγνωση.<sup>11</sup> Ποσοστό >62% των ασθενών που εμφανίζουν

αδυναμία απογαλακτισμού από τον αναπνευστήρα πάσχουν από κάποια μορφή νευρομυϊκής αδυναμίας. Είναι γενικά αποδεκτό ότι η CIPNM εμφανίζεται συνήθως μετά την 8η ημέρα παραμονής του ασθενούς στη ΜΕΘ. Οι ασθενείς που θα παραμείνουν στη ΜΕΘ για 7 ημέρες ή περισσότερο θα αναπτύξουν CIPNM σε ποσοστό 49–84%.<sup>8–10</sup> Οι ασθενείς που λαμβάνουν μηχανική υποστήριξη για χρονικό διάστημα 4–7 ημερών έχουν 25–33% κίνδυνο ανάπτυξης CIPNM, ο οποίος μπορεί να ανέλθει στο 58% αν η παραμονή τους αυξηθεί >10 ημέρες, ανεξάρτητα από την εφαρμογή ή όχι μηχανικής αναπνευστικής υποστήριξης.<sup>8,9</sup> Σε ασθενείς με πολυοργανική ανεπάρκεια και σήψη ή σύνδρομο συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης (SIRS, *systemic inflammatory response syndrome*) η συχνότητα της CIPNM είναι ακόμη υψηλότερη και φθάνει το 68–100%.<sup>12,13</sup> Η πολυνευρομυοπάθεια και η απώλεια μυϊκής μάζας παρατείνουν την ανάγκη για μηχανικό αερισμό.<sup>14,15</sup> Ακόμη, το σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS, *acute respiratory distress syndrome*) μπορεί να οδηγήσει στην ανάπτυξη CIP/CIM σε ποσοστό 34–60% των περιπτώσεων.<sup>16,17</sup>

Η CIM εμφανίζεται στο 1/3 τουλάχιστον των ασθενών που λαμβάνουν θεραπεία για οξύ σοβαρό επεισόδιο άσθματος (*status asthmaticus*),<sup>18</sup> σε ποσοστό 7% περίπου των ασθενών που έχουν υποβληθεί σε ορθοτοπική μεταμόσχευση ήπατος,<sup>19</sup> στο 38% όλων των βαρέων ασθενών της ΜΕΘ<sup>20</sup> και στο 68% όλων των ασθενών που νοσηλεύονται στη ΜΕΘ για τουλάχιστον 7 ημέρες.<sup>21</sup> Η υψηλή βαθμολογία στις προγνωστικές κλίμακες APACHE III (*Acute Physiologic and Chronic Health Evaluation*) και SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*) σχετίζεται με τη CIPNM, γεγονός που σημαίνει ότι όσο πιο βαριά είναι ο ασθενής τόσο μεγαλύτερο κίνδυνο διατρέχει να αναπτύξει CIPNM.<sup>12,22,23</sup> Τέλος, περίπου το 1,7% των παιδιατρικών ασθενών που νοσηλεύονται στη ΜΕΘ θα εμφανίσουν CIPNM.<sup>24</sup>

## 3. ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΤΗΣ ΠΟΛΥΝΕΥΡΟΜΥΟΠΑΘΕΙΑΣ ΤΗΣ ΜΟΝΑΔΑΣ ΕΝΤΑΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Πολλοί παράγοντες κινδύνου έχουν αναφερθεί ότι συνδέονται με την εμφάνιση της CIPNM. Σε αυτούς περιλαμβάνονται η χορήγηση ή η συγχορήγηση νευρομυϊκών αποκλειστών,<sup>8</sup> ινοτρόπων,<sup>25</sup> αμινογλυκοσιδών<sup>23,26</sup> και κορτικοστεροειδών,<sup>22</sup> η ηλικία,<sup>27</sup> το γυναικείο φύλο,<sup>22,28</sup> η παρατεταμένη ακινησία,<sup>29</sup> η διάρκεια παραμονής στη ΜΕΘ,<sup>25,30</sup> η υπεργλυκαιμία<sup>22,23,25,30–32</sup> και οι μεταβολές στην ωσμωτικότητα.<sup>8</sup> Μελέτες αναφέρουν την ηλικία, την παρατεταμένη υπεργλυκαιμία για διάστημα τουλάχιστον 3 ημερών και τη μηχανική αναπνευστική υποστήριξη για >5 ημέρες ως ανεξάρτητους παράγοντες για την ανάπτυξη της

CIPNM.<sup>31</sup> Ακόμη, η σήψη,<sup>28,33</sup> η συστηματική φλεγμονώδης αντίδραση (SIRS)<sup>12,20</sup> και η πολυοργανική ανεπάρκεια<sup>22</sup> (MOF, multiple organ failure) συνιστούν ενδεχομένως τους σημαντικότερους παράγοντες κινδύνου, οι οποίοι μέσω των παθοφυσιολογικών αλλαγών που επιφέρουν οδηγούν στη διαδικασία έναρξης της νευρομυϊκής διαταραχής.

Η χρήση των κορτικοστεροειδών έχει έως τώρα αντικρουόμενα αποτελέσματα. Πολλές μελέτες αναφέρουν ότι μπορεί να οδηγήσει στην εμφάνιση CIM, ιδιαίτερα όταν συγχρησιμοποιούνται με νευρομυϊκούς αποκλειστές.<sup>34</sup> Σε πειραματόζωα που είχαν αναπτύξει απονεύρωση και είχαν λάβει θεραπεία με κορτικοστεροειδή παρατηρήθηκαν μυϊκές αλλοιώσεις παραπλήσιες με εκείνες ασθενών της ΜΕΘ. Υπάρχουν ενδείξεις ότι οι ασθενείς που λαμβάνουν κορτικοστεροειδή είναι «ευάλωτοι» στην ανάπτυξη ιστολογικών αλλοιώσεων που συνδέονται με μυοπάθεια, συμπεριλαμβανομένων της μυϊκής αδυναμίας τύπου 2 (ταχεία συστολής) και της εκτεταμένης λύσης των νηματίων μυοσίνης. Η εν λόγω λύση των νηματίων αποτελεί κοινό χαρακτηριστικό σε ασθενείς με υποξία και οξέωση. Μερικές προοπτικές μελέτες έδειξαν ότι η συγχρήγηση κορτικοστεροειδών<sup>15,35</sup> και η παρατεταμένη χορήγηση νευρομυϊκών αποκλειστών<sup>8,35</sup> πιθανόν να οδηγήσουν στην ανάπτυξη της CIPNM. Ωστόσο, άλλες προοπτικές μελέτες δεν επιβεβαιώνουν μια τέτοια συσχέτιση των κορτικοστεροειδών<sup>16,23,36,37</sup> και των νευρομυϊκών αποκλειστών<sup>35,37</sup> με τη CIPNM. Σε μια μελέτη, μάλιστα, υποστηρίζεται η άποψη ότι η χορήγηση κορτικοστεροειδών δρα προστατευτικά έναντι της εμφάνισης της CIP/CIM.<sup>8</sup>

Τα προηγούμενα ερευνητικά δεδομένα καταδεικνύουν ότι η συσχέτιση της χορήγησης κορτικοστεροειδών και νευρομυϊκών αποκλειστών –πολύ δε περισσότερο η συγχρήγηση αυτών– με την ανάπτυξη της CIPNM είναι αρκετά πολύπλοκη, εξαρτώμενη και από άλλους παράγοντες όπως είναι η δόση και η χρονική στιγμή χορήγησης του φαρμάκου σε σχέση με την πορεία ανάπτυξης της νευρομυϊκής διαταραχής, καθώς και από την αποτελεσματικότητα του γλυκαιμικού ελέγχου.<sup>8</sup>

Αντιφατικά αποτελέσματα προκύπτουν και για την πιθανή επίδραση των αμινογλυκοσιδών στην πρόκληση της CIPNM. Μερικές μελέτες υποστηρίζουν ότι οι αμινογλυκοσίδες συνιστούν ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη της διαταραχής,<sup>23,26</sup> ενώ άλλες όχι.<sup>8,16,22,25,30,31</sup> Αυτό οφείλεται εν μέρει στο γεγονός ότι η χορήγηση των εν λόγω ουσιών είχε συνδεθεί παλαιότερα με την ανεπάρκεια μετάδοσης νευρικών ώσεων κατά μήκος της νευρομυϊκής σύναψης λόγω της νευροτοξικότητας που προκαλούσαν.<sup>38</sup> Ωστόσο, νεότερα επιστημονικά δεδομένα δεν υποστηρίζουν πλέον αυτή την άποψη.<sup>8,12</sup> Τρεις ανεξάρτητες μελέτες

ανέδειξαν την ύπαρξη σχέσης ανάμεσα στη χορήγηση αντιβιοτικών και στην πιθανότητα ανάπτυξης CIPNM.<sup>39–41</sup>

Η κολιστίνη, ένα αντιβιοτικό με ισχυρή βακτηριοκτόνο δράση και με εκτεταμένη χρήση στο περιβάλλον της ΜΕΘ λόγω της ικανότητάς της να καταπολεμά πολυανθεκτικά παθογόνα όπως το *Acinetobacter baumannii*, έχει αναφερθεί ότι αποτελεί έναν από τους κυριότερους παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη της CIPNM.<sup>42</sup>

Η σήψη, κατά κύριο λόγο από Gram(-) παθογόνα,<sup>36</sup> η βακτηραιμία,<sup>23</sup> το SIRS και η πολυοργανική ανεπάρκεια φαίνεται ότι διαδραματίζουν κεντρικό ρόλο στην ανάπτυξη της CIPNM. Η σήψη έχει αποδειχθεί σε πολλές προοπτικές μελέτες ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση της CIPNM<sup>23,28,43,44</sup> και θεωρήθηκε ως βασική αιτία για την πρόκληση της CIP, ιδιαίτερα τις πρώτες ημέρες της νοσηλείας,<sup>5,45</sup> ενώ η συχνότητά της ήταν ιδιαίτερα υψηλή σε ασθενείς που ανέπτυξαν τη διαταραχή.<sup>46,47</sup> Οι ασθενείς που εισάγονται στη ΜΕΘ με σήψη ή SIRS παρουσιάζουν χαρακτηριστικά ηλεκτρομυογραφικά ευρήματα σύνθετων μυϊκών δυναμικών ενέργειας (CMAPs, compound muscle action potentials) και μη φυσιολογική νευρική αγωγιμότητα σε πρώιμα στάδια, και είναι πολύ πιθανό να εμφανίσουν επίκτητη νευρομυϊκή δυσλειτουργία και αυξημένη ενδο-νοσοκομειακή θνητότητα.<sup>48</sup>

Ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός με τον οποίο δρα η σήψη πιθανόν αφορά στην πρόκληση μιας σύνθετης διαταραχής στη μικροκυκλοφορία, η οποία οδηγεί στη διαταραχή της αιμάτωσης των περιφερικών νευραξόνων και, συγκεκριμένα, προκαλεί αύξηση στη μικροαγγειακή διαπερατότητα και αυτή, με τη σειρά της, σοβαρά ενεργειακά ελλείμματα και περιφερική αξονική εκφύλιση.<sup>49</sup> Η αυξημένη διαπερατότητα αίματος και τοξινών στους περιφερικούς νευράξονες οδηγεί στην απ' ευθείας βλάβη τους.<sup>30</sup> Αυτή η κατάσταση προκαλεί αύξηση του αριθμού των υποδοχέων κορτικοστεροειδών των μυϊκών κυττάρων, η οποία οδηγεί στην ευαισθητοποίησή τους και στην επιδείνωση της μυϊκής βλάβης.<sup>34</sup>

Ο ρόλος που διαδραματίζει η ηλικία και το φύλο στην ανάπτυξη της CIPNM δεν είναι σαφής. Πολλές μελέτες υποστηρίζουν ότι η μεγάλη ηλικία του ασθενούς<sup>12,22,33</sup> και το γυναικείο φύλο<sup>22,28</sup> αποτελούν ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση της πολυνευρομυοπάθειας. Αντίθετα, μια μελέτη υποστηρίζει ότι οι άνδρες αναπτύσσουν τη βλάβη δύο φορές συχνότερα από τις γυναίκες.<sup>50</sup>

Σε μια προοπτική μελέτη, η παρατεταμένη υπασβεστιαμία υποστηρίζεται ότι συνιστά ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη της CIPNM.<sup>28</sup> Στη συγκεκριμένη



μελέτη, 101 από τους 126 συνολικά σηπτικούς ασθενείς παρουσίασαν παρατεταμένη υπασβεστιαμία (χρονικής διάρκειας τουλάχιστον 36 ωρών), η οποία προηγείτο πάντα της ηλεκτροφυσιολογικής διάγνωσης της CIPNM. Από τους συνολικά 40 ασθενείς της μελέτης με CIPNM οι 37 εμφάνισαν παρατεταμένη υπασβεστιαμία, από τους οποίους 33 ανέπτυξαν και σηπτικό shock. Όλες οι περιπτώσεις υπασβεστιαμίας παρατηρήθηκαν λίγες ημέρες πριν από την εμφάνιση της βλάβης.<sup>28</sup>

Στην πλειονότητα των μελετών αναγνωρίζεται ότι η παρατεταμένη ακινησία αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα για την ανάπτυξη της CIPNM.<sup>51,52</sup> Η μικροαγγειακή δυσλειτουργία που παρατηρείται στη σοβαρή σήψη οφείλεται στην παρατεταμένη ακινησία του ασθενούς.<sup>53,54</sup> Η σήψη και οι φλεγμονώδεις διεργασίες στους ασθενείς της ΜΕΘ ίσως να αποδιοργανώνουν τους μηχανισμούς σύνθεσης και καταβολισμού των μυών, οδηγώντας τελικά σε μεγαλύτερη απώλεια μυϊκής μάζας. Η ακινησία αυξάνει επίσης την παραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών, με αποτέλεσμα την περαιτέρω απώλεια μυϊκής μάζας.<sup>55,56</sup> Η απώλεια μυϊκής μάζας αρχίζει άμεσα και εξελίσσεται με ταχείς ρυθμούς μέσα στο περιβάλλον της ΜΕΘ, και υποστηρίζεται σε μια μελέτη ότι μπορεί να φθάσει μέχρι και το 40% της συνολικής μυϊκής μάζας στις πρώτες 7 ημέρες παραμονής του ασθενούς στη ΜΕΘ ή, σε μια άλλη, μέχρι το 30% της συνολικής μυϊκής μάζας στις 10 πρώτες ημέρες της εισαγωγής του.<sup>57,58</sup>

Η υπεργλυκαιμία υποστηρίζεται ότι αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη της CIPNM.<sup>8,30</sup> Μια μελέτη αναφέρει ότι ο αυστηρός γλυκαιμικός έλεγχος οδήγησε σε μείωση της συχνότητας εμφάνισης της νευρομυϊκής νόσου.<sup>32</sup> Αυτό εν μέρει αποδίδεται στο γεγονός ότι η ινσουλίνη έχει ορισμένα ευεργετικά αποτελέσματα, όπως είναι η αντιφλεγμονώδης δράση και η προστασία του ενδοθελίου, ενώ δρα και νευροπροστατευτικά. Η χορήγηση ινσουλίνης διατηρεί το κεντρικό και το περιφερικό νευρικό σύστημα ασφαλές, με αποτέλεσμα τη μείωση του χρόνου παραμονής και την ταχύτερη ανάρρωση των ασθενών μετά την έξοδο από τη ΜΕΘ.<sup>13</sup> Επομένως, η έλλειψη της ινσουλίνης και η επακόλουθη παρατεταμένη υπεργλυκαιμία οδηγούν σε εκφυλιστικές βλάβες των περιφερικών νευρών.

Σε δύο τυχαίοποιημένες μελέτες,<sup>25,31</sup> όπου εξετάστηκε η πιθανή σχέση των υψηλών επιπέδων της γλυκόζης με την ανάπτυξη της CIPNM, αποδείχθηκε ηλεκτροφυσιολογικά ότι η χορήγηση ινσουλίνης μείωσε σημαντικά τη συχνότητα εμφάνισης της CIP/CIM στους ασθενείς της ΜΕΘ και, συγκεκριμένα, κατά 25–49% στους ασθενείς της μετεγχειρητικής ΜΕΘ και κατά 39–51% στους ασθενείς της παθολογικής ΜΕΘ. Σημαντικότερη μείωση καταγράφηκε και στις απαιτήσεις των ασθενών για παρατεταμένο μηχανικό αερισμό (για διάστημα τουλάχιστον 2 εβδομάδων) και στις

δύο υποομάδες. Αντίστοιχα ήταν τα αποτελέσματα μελέτης ασθενών σε παιδιατρική ΜΕΘ, σύμφωνα με την οποία ο έλεγχος των επιπέδων γλυκόζης οδήγησε στη μείωση της συχνότητας εμφάνισης της πολυνευρομυοπάθειας, της διάρκειας της απαιτούμενης μηχανικής υποστήριξης και του χρόνου παραμονής στη ΜΕΘ.<sup>59</sup>

Ωστόσο, δύο μελέτες υποστηρίζουν την άποψη ότι ο αυστηρός γλυκαιμικός έλεγχος συνοδεύεται από υψηλό κίνδυνο υπογλυκαιμίας, χωρίς όμως να μειώνει τη θνητότητα των ασθενών της ΜΕΘ.<sup>60,61</sup>

Η παρεντερική διατροφή συνιστά σημαντικό παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη της νευρομυϊκής νόσου. Μια μελέτη την αναγνωρίζει ως ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη της πολυνευρομυοπάθειας,<sup>62</sup> ενώ άλλη υποστηρίζει ότι αποφεύγοντας την παρεντερική διατροφή κατά τη διάρκεια της πρώτης εβδομάδας νοσηλείας του ασθενούς στη ΜΕΘ μειώνεται η συχνότητα εμφάνισης της νευρομυϊκής αδυναμίας.<sup>35</sup>

Γενικά, η χορήγηση παρεντερικών διαλυμάτων με επαρκή θρεπτικά συστατικά για την κάλυψη των θρεπτικών αναγκών του ασθενούς θα μπορούσε να δράσει ως ανασταλτικός παράγοντας έναρξης της καταβολικής διαδικασίας των μυών.<sup>5</sup> Τα παρεντερικά διαλύματα με υψηλές συγκεντρώσεις πολυακόρεστων λιπαρών οξέων έχουν αναφερθεί ως πιθανοί παράγοντες που συμβάλλουν στη διαδικασία καταβολισμού των μυών σε αυτούς τους ασθενείς.<sup>63</sup> Ως συμπέρασμα, θα μπορούσε κάποιος να υποστηρίξει ότι η αποφυγή της πρώιμης παρεντερικής διατροφής δρα προστατευτικά, όπως δείχνουν μελέτες μυϊκών βιοψιών.<sup>35,64</sup> Αυτή η βραδεία έναρξη της παρεντερικής διατροφής επιτρέπει την ενεργοποίηση του μηχανισμού της αυτοφαγίας, ο οποίος είναι ζωτικής σημασίας για τη διατήρηση της ποιότητας των μυϊκών ινών και την αποφυγή των λειτουργικών διαταραχών των μιτοχονδρίων.<sup>65</sup>

Ακόμη, ενώ η καταστολή χρησιμοποιείται εκτεταμένα μέσα στο περιβάλλον της ΜΕΘ, οι απόψεις για το αν αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη της CIPNM διίστανται. Για τις περισσότερες μελέτες, η παρατεταμένη καταστολή πιθανόν δεν συνδέεται άμεσα με την εμφάνιση της CIPNM. Ωστόσο, σύμφωνα με κάποιες άλλες, συνιστά αδιαμφισβήτητο παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη της νευρομυϊκής αδυναμίας,<sup>66,67</sup> ενώ υποστηρίζεται και η άποψη ότι η ελαχιστοποίηση της χορηγούμενης καταστολής οδηγεί σε μείωση του χρόνου της μηχανικής αναπνευστικής υποστήριξης και της παραμονής στη ΜΕΘ, όπως και του χρόνου της ενδοσκομομειακής παραμονής του ασθενούς.<sup>68</sup> Η παρατεταμένη καταστολή πιστεύεται ότι έχει πιο ισχυρή επίδραση στη διαδικασία πρόκλησης μυϊκής αδυναμίας και ατροφίας, σε σχέση με την απλή ακινησία ενός μη κατεσταλμένου ασθενούς.<sup>69</sup>

Το 2009, η Cochrane Collaborative Study ανέφερε ότι «μέχρι τώρα, ο μόνος τρόπος για να ελεγχθεί η συχνότητα της CIPNM και της CIP είναι ο περιορισμός των παραγόντων κινδύνου που οδηγούν στην ανάπτυξή τους. Η εν λόγω προσέγγιση περιλαμβάνει μια επιθετική πολιτική αντιμετώπισης της σήψης και την αποφυγή ή τον περιορισμό της χρήσης των κορτικοστεροειδών, καθώς και τη διατήρηση της δόσης των νευρομυϊκών αποκλειστών σε όσο το δυνατόν χαμηλότερα επίπεδα και για όσο το δυνατόν μικρότερο χρονικό διάστημα».<sup>70</sup>

Τέλος, στη βιβλιογραφία αναφέρονται και άλλοι παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη της CIPNM, όπως είναι η νεφρική ανεπάρκεια<sup>8</sup> και η αιμοκάθαρση,<sup>8</sup> η συνολική διάρκεια παραμονής στη ΜΕΘ<sup>13,57</sup> και η χρονική διάρκεια της πολυοργανικής ανεπάρκειας σε δύο ή περισσότερα όργανα.<sup>26</sup> Ακόμη, τα χαμηλά επίπεδα της λευκωματίνης του πλάσματος,<sup>57</sup> το νευρολογικό έλλειμμα (με τιμή στην κλίμακα Γλασκώβης –Glasgow Coma Scale– GCS <10),<sup>8</sup> η υπερωσμωτικότητα<sup>8</sup> και τα αυξημένα επίπεδα ουρίας<sup>45</sup> (πίν. 1).

#### 4. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η CIPNM είναι μια νευρομυϊκή πάθηση που εμφανίζεται αποκλειστικά στο περιβάλλον της ΜΕΘ, είτε ως νευροπάθεια, είτε ως μυοπάθεια, είτε ως μικτή διαταραχή, σε συχνότητα που κυμαίνεται από 49–84%, εξαρτώμενη και από άλλες παραμέτρους όπως η σήψη και η πολυοργανική ανεπάρκεια. Χαρακτηρίζεται από γενικευμένη μυϊκή αδυναμία που συνοδεύεται από δυσκολία απογαλακτισμού του ασθενούς από τη μηχανική αναπνευστική υποστήριξη, καθώς και από αυξημένη θνητότητα.

Οι παράγοντες κινδύνου που εμπλέκονται στην πρόκληση της CIPNM είναι αρκετοί, με κυρίαρχη θέση να κατέχει η σήψη και το σύνδρομο συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης, που οδηγούν σε μια σειρά σημαντικών παθοφυσιολογικών μεταβολών στην τριχοειδική κυκλοφορία υπεύθυνων για την έναρξη εκφυλιστικών διαδικασιών. Η σήψη, σε συνδυασμό με την παρατεταμένη κατάκλιση, την παρατεταμένη καταστολή, την υπεργλυκαιμία και τη συνήθη χορήγηση κορτικοστεροειδών και μυοχαλαρωτικών, οδηγεί στην εγκατάσταση της βλάβης.

**Πίνακας 1.** Οι πιθανοί παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη της CIPNM.

---

Γυναικείο φύλο <sup>22,28</sup>
Μεγάλη ηλικία <sup>27</sup>
Υπεργλυκαιμία <sup>22,23,25,30–32</sup>
Σήψη <sup>28,33</sup>
SIRS <sup>12,20</sup>
Βακτηριαμία <sup>23</sup>
Παρατεταμένη κατάκλιση <sup>29,51,52</sup>
Νευρομυϊκοί αποκλειστές <sup>8</sup>
Κορτικοστεροειδή <sup>22</sup>
Αμινογλυκοσίδες <sup>23,26</sup>
Ινότροπα <sup>25</sup>
Καταστολή <sup>66,67</sup>
Νεφρική ανεπάρκεια <sup>8</sup>
Αιμοκάθαρση <sup>8</sup>
Παρατεταμένη υπασβεστιαμία <sup>28</sup>
MOF <sup>22</sup>
Χαμηλά επίπεδα λευκωματίνης πλάσματος <sup>57</sup>
Νευρολογικό έλλειμμα (GCS <10) <sup>8</sup>
Υπερωσμωτικότητα <sup>8</sup>
Αυξημένα επίπεδα ουρίας <sup>45</sup>
Διάρκεια παραμονής στη ΜΕΘ <sup>13,57</sup>
Παρεντερική διατροφή <sup>62</sup>
Βαρύτητα της νόσου <sup>12,20</sup>
Συνδυασμός των προηγούμενων παραγόντων <sup>71</sup>

---

CIPNM: Πολυνευρομυοπάθεια της ΜΕΘ, SIRS: Systematic inflammatory response syndrome (σύνδρομο συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης), MOF: Multiple organ failure (πολυοργανική ανεπάρκεια), GCS: Glasgow Coma Scale (κλίμακα Γλασκώβης), ΜΕΘ: Μονάδα εντατικής θεραπείας

Για τον περιορισμό της συχνότητας της CIPNM σκόπιμη είναι η αποφυγή όλων εκείνων των παραγόντων που οδηγούν στην εμφάνισή της, με την επιθετική αντιμετώπιση της σήψης καθώς και την περιορισμένη χρήση των κορτικοστεροειδών και των νευρομυϊκών αποκλειστών. Η πρακτική αυτή, όπως και η πρώιμη κινητοποίηση του ασθενούς, μπορεί να οδηγήσουν –ελλείψει άλλης καθιερωμένης θεραπευτικής προσέγγισης– σε μείωση της συχνότητας της CIPNM και στην ταχύτερη και λειτουργικά πιο ολοκληρωμένη ανάρρωση των ασθενών.

## ABSTRACT

### Intensive care unit myopathy and neuropathy

A. ΚΕΦΑΛΙΑΚΟΣ

"Ippokrateio" General Clinic, Agrinio, Greece

*Archives of Hellenic Medicine* 2022, 39(1):31–38

In patients hospitalized in the intensive care unit (ICU), critical illness myopathy (CIM) and neuropathy (CIP) have become evident in recent decades, as the rapid growth of medical technology has allowed the development of ICUs on a global scale. CIM and CIP usually coexist, and together they constitute ICU, or critical illness, polyneuromyopathy (CIPNM), which is characterized by the prolonged stay of a patient in an ICU, with dependency on mechanical ventilation and increased mortality, while even those who survive need a long time to recover, and have poor quality of life. The main risk factors for the development of neuromuscular failure are sepsis and systemic inflammatory response syndrome (SIRS), hyperglycemia, prolonged immobility, the administration of certain drugs and multiple organ failure. The frequency of its development ranges from 49% to 84%, depending on the severity of the condition of the patient and the development of sepsis and multiple organ failure. This is a review of current epidemiological data and the main risk factors that lead to the development of CIPNM.

**Key words:** Critical illness polyneuromyopathy (CIPNM), Intensive care unit (ICU), Risk factors, Sepsis

### Βιβλιογραφία

- HUND E. Critical illness polyneuropathy. *Curr Opin Neurol* 2001, 14:649–653
- SHEPHERD S, BATRA A, LERNER DP. Review of critical illness myopathy and neuropathy. *Neurohospitalist* 2017, 7:41–48
- PIVA S, FAGONI N, LATRONICO N. Intensive care unit-acquired weakness: Unanswered questions and targets for future research. *F1000Res* 2019, 8:F1000
- ZIFKO UA, ZIPKO HT, BOLTON CF. Clinical and electrophysiological findings in critical illness polyneuropathy. *J Neurol Sci* 1998, 159:186–193
- BOLTON CF, LAVERTY DA, BROWN JD, WITT NJ, HAHN AF, SIBBALD WJ. Critically ill polyneuropathy: Electrophysiological studies and differentiation from Guillain-Barré syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986, 49:563–573
- BOLTON CF. The discovery of critical illness polyneuropathy: A memoir. *Can J Neurol Sci* 2010, 37:431–438
- BOLTON CF, GILBERT JJ, HAHN AF, SIBBALD WJ. Polyneuropathy in critically ill patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984, 47:1223–1231
- GARNACHO-MONTERO J, MADRAZO-OSUNA J, GARCÍA-GARMENDIA JL, ORTIZ-LEYBA C, JIMÉNEZ-JIMÉNEZ FJ, BARRERO-ALMODÓVAR A ET AL. Critical illness polyneuropathy: Risk factors and clinical consequences. A cohort study in septic patients. *Intensive Care Med* 2001, 27:1288–1296
- GEROVASILIS V, STEFANIDIS K, VITZILAIOS K, KARATZANOS E, POLITIS P, KORONEOS A ET AL. Electrical muscle stimulation preserves the muscle mass of critically ill patients: A randomized study. *Crit Care* 2009, 13:R161
- GRIFFITHS RD, HALL JB. Exploring intensive care unit-acquired weakness. *Crit Care Med* 2009, 37(Suppl 10):S295
- KHILNANI GC, BANSAL R. Neuromuscular weakness in critically ill. *J Assoc Physicians India* 2004, 52:131–136
- DE LETTER MA, SCHMITZ PI, VISSER LH, VERHEUL FA, SCHELLENS RL, OP DE COUL DA ET AL. Risk factors for the development of polyneuropathy and myopathy in critically ill patients. *Crit Care Med* 2001, 29:2281–2286
- TENNILÄ A, SALMI T, PETTILÄ V, ROINE RO, VARPULA T, TAKKUNEN O. Early signs of critical illness polyneuropathy in ICU patients with systemic inflammatory response syndrome or sepsis. *Intensive Care Med* 2000, 26:1360–1363
- ZOCHODNE DW, BOLTON CF, WELLS GA, GILBERT JJ, HAHN AF, BROWN JD ET AL. Critical illness polyneuropathy: A complication of sepsis and multiple organ failure. *Brain* 1987, 110:819–841
- WEBB AR, SHAPIRO MJ, SINGER M, SUTER PM. In: Webb AR, Shapiro MJ, Singer M, Suter PM (eds) *Oxford textbook of critical care*. Oxford University Press, Oxford, 1999:490–495
- BERCKER S, WEBER-CARSTENS S, DEJA M, GRIMM C, WOLF S, BEHSE F ET AL. Critical illness polyneuropathy and myopathy in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2005, 33:711–715
- HOUGH CL, STEINBERG KP, THOMPSON BT, RUBENFELD GD, HUDSON LD. Intensive care unit-acquired neuromyopathy and corticosteroids in survivors of persistent ARDS. *Intensive Care Med* 2009, 35:63–68
- DOUGLASS JA, TUXEN DV, HORNE M, SCHEINKESTEL CD, WEINMANN M, CZARNY D ET AL. Myopathy in severe asthma. *Am Rev Respir Dis* 1992, 146:517–519
- CAMPPELLONE JV, LACOMIS D, KRAMER DJ, VAN COTT AC, GIULIANI MJ. Acute myopathy after liver transplantation. *Neurology* 1998, 50:46–53
- BEDNÁŘÍK J, VONDRACEK P, DUSEK L, MORAVCOVA E, CUNDRLE I. Risk factors for critical illness polyneuromyopathy. *J Neurol*

- 2005, 252:343–351
21. COAKLEY JH, NAGENDRAN K, YARWOOD GD, HONAVAR M, HINDS CJ. Patterns of neurophysiological abnormality in prolonged critical illness. *Intensive Care Med* 1998, 24:801–807
  22. DE JONGHE B, SHARSHAR T, LEFAUCHEUR JP, AUTHIER FJ, DURAND-ZALESKI I, BOUSSARSAR M ET AL. Paresis acquired in the intensive care unit: A prospective multicenter study. *JAMA* 2002, 288:2859–2867
  23. NANAS S, KRITIKOS K, ANGELOPOULOS E, SIAFAKA A, TSIKRIKI S, PORIAZI M ET AL. Predisposing factors for critical illness polyneuropathy in a multidisciplinary intensive care unit. *Acta Neurol Scand* 2008, 118:175–181
  24. BANWELL BL, MILDNER RJ, HASSALL AC, BECKER LE, VAJSAR J, SHEMIE SD. Muscle weakness in critically ill children. *Neurology* 2003, 61:1779–1782
  25. VAN DEN BERGHE G, SCHOONHEYDT K, BECX P, BRUYNINCKX F, WOUTERS PJ. Insulin therapy protects the central and peripheral nervous system of intensive care patients. *Neurology* 2005, 64:1348–1353
  26. LEIJTEN FS, HARINCK-DE WEERD JE, POORTVLIET DC, DE WEERD AW. The role of polyneuropathy in motor convalescence after prolonged mechanical ventilation. *JAMA* 1995, 274:1221–1225
  27. DRUSCHKY A, HERKERT M, RADESPIEL-TRÖGER M, DRUSCHKY K, HUND E, BECKER CM ET AL. Critical illness polyneuropathy: Clinical findings and cell culture assay of neurotoxicity assessed by a prospective study. *Intensive Care Med* 2001, 27:686–693
  28. ANASTASOPOULOS D, KEFALIAKOS A, MICHALOPOULOS A. Is plasma calcium concentration implicated in the development of critical illness polyneuropathy and myopathy? *Crit Care* 2011, 15:R247
  29. LACOMIS D. Neuromuscular disorders in critically ill patients: Review and update. *J Clin Neuromuscul Dis* 2011, 12:197–218
  30. WITT NJ, ZOCHODNE DW, BOLTON CF, GRAND'MAISON F, WELLS G, YOUNG GB ET AL. Peripheral nerve function in sepsis and multiple organ failure. *Chest* 1991, 99:176–184
  31. HERMANS G, WILMER A, MEERSEMAN W, MILANTS I, WOUTERS PJ, BOBBAERS H ET AL. Impact of intensive insulin therapy on neuromuscular complications and ventilator dependency in the medical intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med* 2007, 175:480–489
  32. VAN DEN BERGHE G, WOUTERS P, WEEKERS F, VERWAEST C, BRUYNINCKX F, SCHETZ M ET AL. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2001, 345:1359–1367
  33. HERMANS G, CASAER MP, CLERCKX B, GÜIZA F, VANHULLEBUSCH T, DERDE S ET AL. Effect of tolerating macronutrient deficit on the development of intensive-care unit acquired weakness: A sub-analysis of the EPaNIC trial. *Lancet Respir Med* 2013, 1:621–629
  34. HERMANS G, DE JONGHE B, BRUYNINCKX F, VAN DEN BERGHE G. Clinical review: Critical illness polyneuropathy and myopathy. *Crit Care* 2008, 12:238
  35. FAN E, DOWDY DW, COLANTUONI E, MENDEZ-TELLEZ PA, SEVRANSKY JE, SHANHOLTZ C ET AL. Physical complications in acute lung injury survivors: A two-year longitudinal prospective study. *Crit Care Med* 2014, 42:849–859
  36. PATEL BK, POHLMAN AS, HALL JB, KRESS JP. Impact of early mobilization on glycemic control and ICU-acquired weakness in critically ill patients who are mechanically ventilated. *Chest* 2014, 146:583–589
  37. PAPAZIAN L, FOREL JM, GACQUIN A, PENOT-RAGON C, PERRIN G, LOUNDOU A ET AL. Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2010, 363:1107–1116
  38. SOKOLL MD, GERGIS SD. Antibiotics and neuromuscular function. *Anesthesiology* 1981, 55:148–159
  39. YANG T, LI Z, JIANG L, XI X. Corticosteroid use and intensive care unit-acquired weakness: A systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2018, 22:187
  40. THIELE RI, JAKOB H, HUND E, TANTZKY S, KELLER S, KAMLER M ET AL. Sepsis and catecholamine support are the major risk factors for critical illness polyneuropathy after open heart surgery. *Thorac Cardiovasc Surg* 2000, 48:145–150
  41. THIELE RI, JAKOB H, HUND E, GENZWUERKER H, HEROLD U, SCHWEIGER P ET AL. Critical illness polyneuropathy: A new iatrogenically induced syndrome after cardiac surgery? *Eur J Cardiothorac Surg* 1997, 12:826–835
  42. MAFFIULETTI N, ROIG M, KARATZANOS E, NANAS S. Neuromuscular electrical stimulation for preventing skeletal-muscle weakness and wasting in critically ill patients: A systematic review. *BMC Med* 2013, 11:137
  43. CHAN Q, NG K, VANDERVORD J. Critical illness polyneuropathy in patients with major burn injuries. *Eplasty* 2010, 10:e68
  44. AHLBECK K, FREDRIKSSON K, ROOYACKERS O, MÅBÄCK G, REMAHL S, ANSVED T ET AL. Signs of critical illness polyneuropathy and myopathy can be seen early in the ICU course. *Acta Anaesthesiol Scand* 2009, 53:717–723
  45. ZOCHODNE DW, BOLTON CF, WELLS GA, GILBERT JJ, HAHN AF, BROWN JD ET AL. Critical illness polyneuropathy. A complication of sepsis and multiple organ failure. *Brain* 1987, 110:819–841
  46. BEREK K, MARGREITER J, WILLEIT J, BEREK A, SCHMUTZHARD E, MUTZ NJ. Polyneuropathies in critically ill patients: A prospective evaluation. *Intensive Care Med* 1996, 22:849–855
  47. HUND E, GENZWÜRKER H, BÖHRER H, JAKOB H, THIELE R, HACKE W. Predominant involvement of motor fibres in patients with critical illness polyneuropathy. *Br J Anaesth* 1997, 78:274–278
  48. GOODMAN BP, HARPER CM, BOON AJ. Prolonged compound muscle action potential duration in critical illness myopathy. *Muscle Nerve* 2009, 40:1040–1042
  49. BOLTON CF. Critical illness polyneuropathy. In: Thomas PK, Asbury A (eds) *Peripheral nerve disorders* – 2. Butterworth-Heinemann, Oxford, 1995:262
  50. VISSER LH. Critical illness polyneuropathy and myopathy: Clinical features, risk factors and prognosis. *Eur J Neurol* 2006, 13:1203–1212
  51. TRUONG AD, FAN E, BROWER RG, NEEDHAM DM. Bench-to bedside review: Mobilizing patients in the intensive care unit – from pathophysiology to clinical trials. *Crit Care* 2009, 13:216
  52. FAN E, ZANNI JM, DENNISON CR, LEPRE SJ, NEEDHAM DM. Critical illness neuromyopathy and muscle weakness in patients in the intensive care unit. *AACN Adv Crit Care* 2008, 20:243–253
  53. RENNIE MJ. Anabolic resistance in critically ill patients. *Crit Care Med* 2009, 37(Suppl 10):S398–S399
  54. HAMBURG NM, McMACKIN CJ, HUANG AL, SHENOUDA SM, WIDLANSKY ME, SCHULZ E ET AL. Physical inactivity rapidly induces in-



- ulin resistance and microvascular dysfunction in healthy volunteers. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007, 27:2650–2656
55. WINKELMAN C. Bed rest in health and critical illness: A body systems approach. *AACN Adv Crit Care* 2009, 20:254–266
  56. PUTHUCHEARY Z, MONTGOMERY H, MOXHAM J, HARRIDGE S, HART N. Structure to function: muscle failure in critically ill patients. *J Physiol* 2010, 588:4641–4648
  57. BOLTON CF. Neuromuscular manifestations of critical illness. *Muscle Nerve* 2005, 32:140–163
  58. PUTHUCHEARY ZA, RAWAL J, McPHAIL M, CONNOLLY B, RATNAYAKE G, CHAN P ET AL. Acute skeletal muscle wasting in critical illness. *JAMA* 2013, 310:1591–1600
  59. BILAN N, SADEGVAND S, RANJBARS. Therapeutic effect of insulin in reducing critical illness; polyneuropathy and myopathy in the pediatric intensive care unit. *Iran J Child Neurol* 2012, 6:9–13
  60. WIENER RS, WIENER DC, LARSON RJ. Benefits and risks of tight glucose control in critically ill adults: A meta-analysis. *JAMA* 2008, 300:933–944
  61. GRIESDALE DEG, DE SOUZA RJ, VAN DAM RM, HEYLAND DK, COOK DJ, MALHOTRA A ET AL. Intensive insulin therapy and mortality among critically ill patients: A meta-analysis including NICE-SUGAR study data. *CMAJ* 2009, 180:821–827
  62. STEVENS RD, DOWDY DW, MICHAELS RK, MENDEZ-TELLEZ PA, PRONOVOST PJ, NEEDHAM DM. Neuromuscular dysfunction acquired in critical illness: A systematic review. *Intensive Care Med* 2007, 33:1876–1891
  63. WALDHAUSEN E, MINGERS B, LIPPERS P, KESER G. Critical illness polyneuropathy due to parenteral nutrition. *Intensive Care Med* 1997, 23:922–923
  64. FRIEDRICH O, REID MB, VAN DEN BERGHE G, VANHOREBEEK I, HERMANS G, RICH MM ET AL. The sick and the weak: Neuropathies/myopathies in the critically ill. *Physiol Rev* 2015, 95:1025–1109
  65. MASIERO E, AGATEA L, MAMMUCARI C, BLAAUW B, LORO E, KOMATSU M ET AL. Autophagy is required to maintain muscle mass. *Cell Metab* 2009, 10:507–515
  66. ABDELMALIK PA, RAKOCEVIC G. Propofol as a risk factor for ICU-acquired weakness in septic patients with acute respiratory failure. *Can J Neurol Sci* 2017, 44:295–303
  67. ΣΙΔΗΡΑΣ Γ, ΓΕΡΟΒΑΣΙΛΗ Β, ΠΑΤΣΑΚΗ Ε, ΡΟΥΤΣΗ Χ, ΣΤΡΑΝΤΖΑΛΗΣ Γ, ΝΑΝΑΣ Σ. Μυϊκή αδυναμία της μονάδας εντατικής θεραπείας (ICUaW). *Αρχ Έλλ Ιατρ* 2016, 33:151–164
  68. YDEMANN M, EDDELIEN HS, LAURITSEN AØ. Treatment of critical illness polyneuropathy and/or myopathy – a systematic review. *Dan Med J* 2012, 59:A4511
  69. VANHOREBEEK I, LATRONICO N, VAN DEN BERGHE G. ICU-acquired weakness. *Intensive Care Med* 2020, 46:637–653
  70. HERMANS G, DE JONGHE B, BRUYNINCKX F, VAN DEN BERGHE G. Interventions for preventing critical illness polyneuropathy and critical illness myopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2009, 1:CD006832
  71. HUND E. Myopathy in critically ill patients. *Crit Care Med* 1999, 27:2544–2547
- Corresponding author:*  
K. Kefaliakos, 11 Kyprou street, 301 00 Agrinio, Greece  
e-mail: antoniskefal@gmail.com