

Kontrola glykemie u kriticky nemocných je oprávněná a účinná

J. Rybka

Diabetologické centrum Interní kliniky IPVZ a Krajské nemocnice T. Bati, a.s., Zlín, přednosta doc. MUDr. Čestmír Čihálik, CSc.

Souhrn: Ke vzniku hyperglykemie a inzulinoresistence dochází u naprosté většiny těžkých akutních onemocnění nebo zranění. Hlavní příčinou hyperglykemie u kriticky nemocných je uvolnění kontraregulačních stresových hormonů a prozánětlivých cytokinů, dále zvýšená produkce glukózy a snížená utilizace glukózy. Hyperglykemie hraje významnou roli v ovlivnění kaskády zánětlivých cytokinů, ale taktéž zvyšuje oxidační stres. V minulosti byla stresová hyperglykemie považována za evolučně protektivní, přirozenou adaptační reakci organismu na aktuální ohrožení, která umožňuje zvýšený vstup glukózy do buněk non-inzulindependentních tkání, a zlepšuje tak šanci na přežití. V současnosti však tento stav inzulínové rezistence, glukózové intolerance a hyperglykemie nazýváme „stresový diabetes“ nebo „diabetes of injury“ – diabetes z poškození. Od dob průlomové „Leuvenské“ studie, která přinesla výrazné snížení morbidity i mortality kriticky chirurgicky nemocných, se při striktní kontrole glykemie soustřeďuje zejména v prostředí jednotek intenzivní péče na léčbu hyperglykemie. Přestože rozsáhlá observační data ukazují konzistentní, téměř lineární vztah mezi koncentracemi krevní glukózy zaznamenanými u hospitalizovaných pacientů a výskytem nepříznivých klinických výsledků, objevily se zvláště pochybnosti týkající se univerzality kontroly a její bezpečnosti a úskalí vyplývajících z hypoglykemie. Do prostředí této kontroverzní diskuze vstoupila nyní poslední mezinárodní klinická studie NICE-SUGAR, na jejíž post hoc analýzách se pracuje. Navzdory rozporům je nepochybné, že uvážlivá kontrola glykemie u kriticky nemocných je oprávněná. Při realizaci kontroly glykemie zůstává největším problémem aplikační režim inzulínu – vlastní inzulínový protokol. Pokud se týká cílů, je nutno brát v úvahu, že nejlepší pozitivní účinky na výsledky můžeme očekávat u určitých podskupin pacientů s kritickým onemocněním, což je předmětem dalšího studia. Další zefektivnění dosažení optimálních rozmezí glykemie u kriticky nemocných nám umožní vytvoření a zavedení počítačových algoritmů, které velmi zjednoduší a zdokonalí kontinuální monitorování glykemie. Je však nepochybně zapotřebí zlepšit technologii monitorování a kvalitu biosenzorů, aby intervence vedoucí ke snížení hladiny glykemie za použití moderních protokolů byly bezpečné a účinné. Příslibem budoucnosti jsou automatické uzavřené systémy.

Klíčová slova: hyperglykemie – těsná kontrola glykemie – inzulínoterapie – kriticky nemocný pacient – JIP

Glycaemia control in critically ill patients is justified and effective

Summary: Hyperglycemia and insulin resistance develop in the majority of severe acute illness and/or injury. One of the main causes of hyperglycemia in critically ill patients is the release of counterregulatory stress hormones and proinflammatory cytokines, in addition to increased production of glucose along with its decreased utilization. Hyperglycemia plays an important role not only in influencing the cascade of inflammatory cytokines, but it also increases oxidative stress. In the past, stress hyperglycemia was thought to be an evolutionary protective, natural adaptive response of the body to current threat, which allows increased entry of glucose into the cells of non-insulin-tissues, thus improving chances for survival. At present, however, this state of insulin resistance, glucose intolerance and hyperglycemia is called “stress diabetes” or “diabetes of injury”. Ever since the time of the breakthrough “Leuven” study, which brought significant reduction in morbidity and mortality in surgical critically ill patients with tight glycemic control, hospitals, particularly their intensive care units, have focused on the treatment of hyperglycemia. Although extensive observational data have shown a consistent, almost linear relationship between blood glucose concentrations seen in hospitalized patients and the incidence of adverse clinical results, there have been particular doubts concerning the universality of control, its safety, and pitfalls resulting from hypoglycemia. This controversial debate is currently enriched by the recent international trial – the NICE-SUGAR, whose post-hoc analyses are currently underway. Despite the controversy there is no doubt that the deliberate control of blood glucose control in critically ill patients is justified. It is the insulin application regimen – the insulin protocol per se – that remains the biggest problem in the implementation of glycemic control. Regarding targets, it is necessary to take into account that the best positive effects on outcomes can be anticipated in certain subgroups of critically ill patients, which is currently the subject of further study. Continued streamlining, achieving optimal blood glucose ranges in critically ill patients will allow us to develop and apply computer algorithms that greatly simplify and improve continuous monitoring of blood glucose. Procedures seeking optimal intensive control in critically ill patients are accepted in intensive care units. However, it is undoubtedly necessary to improve monitoring techniques and the quality of biosensors in order to ensure the safety and effectiveness of interventions aimed at reducing blood glucose levels while using advanced protocols. Automatic closed systems are a promise for the future.

Key words: hyperglycemia – tight blood glucose control – insulin therapy – critically ill patient – ICU

Úvod

Úvodem je nutno zdůraznit, že ke vzniku hyperglykemie a inzulinoresistence dochází u naprosté většiny těž-

kých akutních onemocnění nebo zranění. Hyperglykemie kriticky nemocných je definována jako zvýšení hodnot nad fyziologickou mez v akutní fázi

těžkých onemocnění, a to jak u dosud zdravých jedinců, tak u diabetiků. Jednou z hlavních příčin hyperglykemie u kriticky nemocných je uvolnění kon-

Tab. 1. Souhrnné údaje o vybraných randomizovaných řízených studiích intenzivní léčby inzulinem u kriticky nemocných (> 200 randomizovaných pacientů)^a. Podle [39].

Studie	N	Lokace	Cílová BG [mg/dl (mmol/l)]		Dosažená BG [mg/dl (mmol/l)] ^b		Primární výsledek	Konečný výsledek (%)		ARR (%) ^c	RRR (%) ^c	Procento pravděpo- dobnosti (95% CI)
			Intenzivní	Konvenční	Intenzivní	Konvenční		Intenzivní	Konvenční			
DIGAMI [63], 1995	620	CCU (AMI)	126–196 (7–10,9)	obvyklá péče	173 (9,6)	211 (11,7)	1letá mortalita	18,6	26,1	7,5	29 ^d	NR
Van den Berghe et al [14], 2001	1 548	SICU	80–110 (4,4–6,1)	180–200 (10–11)	103 (5,7)	153 (8,5)	JIP mortalita	4,6	8,0	3,4	42	0,58 (0,38–0,78) ^d
DIGAMI [9], 2005	1 253	CCU (AMI)	126–180 (7–10) (skupiny 1 a 2)	obvyklá péče (skupina 3)	164 (9,1)	180 (10)	2letá mortalita	skupina 1, 23,4; skupina 2, 21,2	skupina 3, 17,9	— ^e	— ^e	NR
Van den Berghe et al [15], 2006	1 200	MICU	80–110 (4,4–6,1)	180–200 (10–11)	111 (6,2)	153 (8,5)	nemocniční mortalita	37,3	40,0	2,7	7,0	0,94 (0,84–1,06) ^e
HI-5 [64], 2006	240	CCU (AMI)	72–180 (4–10)	obvyklá péče < 288	149 (8,3)	162 (9)	6měsíční mortalita	7,9	6,1	–1,8 ^e	–30 ^e	NR
GluControl [119], 2007 ^f	1 101	JIP	80–110 (4,4–6,1)	140–180 (7,8–10)	118 (6,5)	144 (8)	JIP mortalita	16,7	15,2	–1,5	–10	1,10 (0,84–1,44) ^e
Gandhi et al [86], 2007	399	operační sál	80–110 (4,4–6,1)	< 200 (< 11)	114 (6,3)	157 (8,7)	kombinace ^g	44	46	2	4,3	1,0 (0,8–1,2) ^e
WISEP [13], 2008	537 ^h	JIP	80–110 (4,4–6,1)	180–200 (10–11)	112 (6,2)	151 (8,4)	28denní mortalita	24,7	26,0	1,3	5,0	0,89 (0,58–1,38) ^{e,i}
De La Rosa et al [88], 2008 ^f	504	SICU MICU	80–110 (4,4–6,1)	180–200 (10–11)	117 (6,5)	148 (8,2)	28denní mortalita	36,6	32,4	–4,2 ^e	–13 ^e	NR
NICE-SUGAR [89], 2009	6 104	JIP	81–108 (4,5–6)	≤ 180 (≤ 10)	115 (6,4)	145 (8,0)	3měsíční mortalita	27,5	24,9	–2,6	–10–6	1,14 (1,02–1,28) ^d

^aARR – absolute risk reduction, CCU – coronary care unit, GIK – glucose-insulin-potassium, MICU – medical ICU, NR – not reported, RRR – relative risk reduction, SICU – surgical ICU, ^bprůměrné ranní koncentrace glukózy v krvi (s výjimkou GluControl, která uváděla průměrné celkové koncentrace glukózy v krvi), ^cintenzivní skupina vs konvenční skupina, ^d $P < 0,05$, ^enikoli signifikantní ($p > 0,05$), ^fprezentováno jen jako abstrakt, ^gkombinace úmrtí, sternální infekce, prolongovaná ventilace, srdeční arytmie, cévní mozkové příhody, selhání ledvin po 30 dnech, ^hpouze pacienti se sepsí, ⁱosobní sdělení

traregulačních stresových hormonů (katecholaminů, kortizolu, glukagonu, růstového hormonu) a prozánětlivých cytokinů (TNF- α , IL-6 a dalších), což má za následek snížení inzulinové senzitivity v důsledku endokrinního antiinzulinového efektu. Dále stojí za rozvojem hyperglykemie na jedné straně zvýšená produkce glukózy, díky zvýšené jaterní glukoneogenezi a glukoneolýze, nebo změna glukózové exkrece a zvýšená renální tubulární resorpce, na straně druhé snížená utilizace glukózy kvůli nedostatečné sekreci inzulinu a snížené senzitivitě. Hyperglykemie hraje významnou roli nejen v ovlivnění kaskády zánětlivých cytokinů, ale vede k tvorbě volných kyslíko-

vých radikálů a zvyšuje oxidační stres. V minulosti byla stresová hyperglykemie považována za evolučně protektivní, přirozenou adaptační reakci organismu na aktuální ohrožení, která umožňuje zvýšený vstup glukózy do buněk non-inzulindependentních tkání, a zlepšuje tak šanci na přežití. V současnosti však tento stav inzulinové rezistence, glukózové intolerance a hyperglykemie nazýváme „stresový diabetes“ nebo „diabetes of injury“ – diabetes z poškození [1,2].

Hyperglykemie u hospitalizovaných nemocných s akutními stavy je běžná, i když frekvence není známa. Nejčastěji se však objevuje u nemocných přijatých na jednotky intenzivní péče [3]. Hyper-

glykemie, zvláště klinicky významná hyperglykemie, je spojována s vyšší morbiditou a mortalitou u různých skupin pacientů přijatých na JIP [4–6]. Ačkoliv téma kontroly glykemie je středobodem zájmu intenzivistů již několik let a jsou známy jak etiologie, tak mechanismy vzniku hyperglykemie v kritických stavech a bylo shromážděno mnoho důkazů o negativním vlivu hyperglykemie na organismus jako celek i na jednotlivé orgány a tkáně, nepanuje v názoru na celkovou závažnost stresové hyperglykemie shoda a není ujednocena ani vlastní realizace kontroly glykemie [7,8,90]. Nejednotné jsou i závěry studií efektu přísné metabolické kontroly [9–15] a různí se i sys-

tematické vyhodnocení a metaanalýzy věnující se kontrole glykemie u kriticky nemocných [16,17] (tab. 1).

Největším argumentem odpůrců přísné kontroly, která odpovídá téměř normálním hranicím glykemie, je riziko těžkých hypoglykemií [16] a hypoglykemie je pak důvodem, proč se mnozí autoři ve svých pracích chovají velmi zdrženlivě k přijetí konceptu normoglykemie u pacientů vyžadujících intenzivní péči [18,19] nehledě k tomu, že mnozí vyhodnocují i náročnost dosažení normoglykemie z různých hledisek [20]. Z těchto důvodů se mnozí klinici chovají velmi rezervovaně. Proběhla řada studií, které vyhodnocovaly riziko dosažení normoglykemie u pacientů vyžadujících intenzivní péči. V minulém roce byla publikována studie NICE-SUGAR (Normoglycemia in Intensive Care Evaluation-Survival Using Glucose Algorithm Regulation) [21]. Přestože byla v této a v některých předchozích studiích prokázána vyšší mortalita ve skupině s těsnou kontrolou glykemie (TGC), zastánci těsné kontroly glykemie argumentují, že je nutno specifikovat, které skupiny intenzivních pacientů z kontroly glykemie profitují a jak těsná má u nich kontrola glykemie být [7]. Nicméně u kriticky nemocných léčených na jednotkách intenzivní péče je těsná kontrola glykemie mnohými autory i profesionálními organizacemi pro praxi doporučována a bezesporu má své opodstatnění. V moderních pracích je kladen důraz na pružnou korekci dynamických změn hyperglykemie u kriticky nemocných, tzn. adekvátní kontrolu glykemie. Důraz je kladen na vlastní inzulinový protokol – aplikační režim inzulinu, zajištění častého kontrolního měření glykemie – technologii monitorování. Ústředním tématem je doporučení optimálního glykemického rozmezí, přičemž se zdá, že se jeho hodnoty budou pro jednotlivé skupiny kriticky nemocných lišit (nejvíce z těsné kompenzace glykemie profitují kardiocirurgičtí pacienti). Doporučení jsou koncipována v tom smyslu, aby nebyl pacient vystaven riziku hypo-

glykemie, zvláště klinicky závažné hypoglykemie. Tematické těsné kontroly glykemie u kriticky nemocných pacientů byl věnován i samostatný blok přednášek na letošním kongresu Americké diabetické asociace [22–24]. Byla diskutována i studie NICE-SUGAR. Z přednášek autorů i z diskuze vyplynulo doporučení s mírně vyšším cílovým rozmezím glykemie pro pacienty s kritickým onemocněním léčené na jednotkách intenzivní péče 140–180 mg/dl (7,7–10,0 mmol/l), při které byla sice zaznamenána nízká frekvence hypoglykemií pod 70 mg/dl (3,9 mmol/l), avšak žádná klinicky těžká hypoglykemie. Toto rozmezí bylo závěrem doporučeno pro praxi jako efektivní a bezpečné, pokud se týká těžších hypoglykemických příhod.

Úskalím intenzivní kontroly glykemie jsou hypoglykemické příhody. Při realizaci kontroly glykemie zůstává největším problémem aplikační režim inzulinu – vlastní inzulinový protokol. Bylo vypracováno mnoho protokolů, zlepšováním standardizace protokolů a jejich pečlivým prováděním lze adekvátní kontrolu kriticky nemocných zajistit.

Patofyziologický podklad

Patofyziologickým podkladem hyperglykemie je zhoršená odpověď tkání na stimulaci inzulinem – inzulinová rezistence. Její příčinou je interference signalizační kaskády inzulinu působením kontraregulačních hormonů a systémovým zánětem, resp. působením cytokinů. Většina z těchto působků vede k serinové fosforylaci, a tím k inhibici inzulinreceptorového substrátu.

V prvních asi 12–24 hod od inzultu je míra rezistence k inzulinu úměrná míře vyplavení katecholaminů [25]. Zdrojem cirkulující glukózy je zejména jaterní glykogenolýza [26]. V této fázi je významná i suprese sekrece inzulinu a snížené vychytávání glukózy i hypoperfuze zejména svalů.

Od 2. do asi 7.–10. dne se na poruše metabolismu glukózy podílí i parenterální přívod glukózy a v hypermetabolické fázi je zvýšený celotělový obrat glukózy.

Tab. 2. Účinky stresových hormonů na metabolismus glukózy. Podle [1].

Katecholaminy

- ↑ jaterní glukoneogeneze
- ↑ jaterní a svalová glykogenolýza
- ↑ lipolýza
- ↑ sekrece inzulinu

Glukagon

- ↑ jaterní glukoneogeneze
- ↑ jaterní glykogenolýza

Glukokortikoidy, růstový hormon

- ↑ jaterní glukoneogeneze
- ↑ lipolýza
- ↑ inzulinorezistence kosterního svalstva

V prolongované fázi kritického onemocnění (asi po týdnu) se na metabolických změnách podílí generalizovaná adenohipofyzární suprese, úbytek svalové hmoty a sekundární orgánové poškození [27]. Na změnách poruchy metabolismu glukózy se podílí:

- vliv parenterálního přívodu substrátu: při parenterálním přívodu energetických substrátů chybí stimulační vliv střevních inzulinotropních peptidů, je dosahováno nižších inzulinemií a zvyšuje se podíl glukózy odsunutý z cirkulace mechanismy nezávislými na inzulinu. Právě játra jsou u kriticky nemocných místem nejhůře ovlivnitelné inzulinové rezistence [28].
- centrální inzulinová rezistence: hlavním faktorem zodpovědným za hyperglykemie u kriticky nemocných je deregulace výdeje glukózy játry [29]. Po vyčerpání zásob glykogenu je hlavním zdrojem glukózy glukoneogeneze. Za hlavní příčinu jaterní inzulinorezistence je považována stresová hyperglukagonemie [30].
- periferní inzulinová rezistence: clamповé studie prokázaly u kriticky nemocných sníženou kapacitu neoxidativního metabolismu glukózy – zejména syntézy glykogenu ve svalu. Zvýšený obrat glukózy je způsoben zvýšeným vychytáváním ve tkáních konstitutivně na inzulinu nezávislých [31] (tab. 2).

Prozánětlivé cytokiny ovlivňují homeostázu glukózy jednak nepřímo stimulací sekrece protiregulačních hormonů, jednak přímo ovlivněním funkce inzulinových receptorů.

Hyperglykemie indukuje nejen zvýšení intracelulárního NF-κB (Nuclear Factor κB), ale i zvýšení AP-1 (activator protein-1) a EGR-1 (Early Growth Response-1). Aktivuje tak všechny tři klíčové protiinflamatorní transkripční faktory.

Vlivem prozánětlivých cytokinů dochází k interferenci s intracelulární signální kaskádou v hepatocytech. Nebyla však prokázána blokáda dvou základních větví této kaskády IRS-1 – PI3K (insulin receptor substrate – fosfatidylinositol-3-kináza) a MAPK (mitogeny aktivovaná proteinkináza), nýbrž negativní vliv na inzulinovou kaskádu u kriticky nemocných mají SOCS-1 a -3 (suppressors of cytokine signaling), jejich tvorba je stimulovaná interleukinem-6 a podílí se na degradaci IRS-1 a -2 (insulin receptor substrate), a tím je zablokován další přenos vzruchů v kaskádě [32,33].

Dále je u těchto nemocných (kriticky nemocných pacientů) snížen inzulinem stimulovaný vstup glukózy zprostředkovaný GLUT-4 transportéry. Naopak vstup glukózy do některých tkání může být zvýšen, např. do CNS, se všemi negativními důsledky [34]. Dále byla prokázána u kriticky nemocných koncentrace IGFB-1 (insulin like growth), který váže účinky růstového hormonu IGF-1. Jeho hladina koreluje se zvýšeným mortalitním rizikem [35].

Zvýšená hladina rovněž indukuje tvorbu reaktivních forem kyslíku. Je současně snížena dostupnost NO díky zvýšené hladině superoxidových radikálů a to vyvolává prokonstrikční, proagregační a protrombotický efekt.

Hyperglykemie tak navozuje prostředí oxidativního stresu, zánětu, vazokonstrikce, destičkové hyperagregace a trombózy. Proinflamatorní a protrombotický efekt glukózy je přitom velmi výrazný [36–38].

Již 75 g glukózy per os nastartuje výrazný oxidativní stres a zánětlivé změny

na buněčné i molekulární úrovni, dokonce i bez výraznější hyperglykemie [39].

Inzulin potlačuje 3 hlavní proinflamatorní transkripční faktory (NF-κB, AP-1, EGR-1) [36–38]. Benefit infuze inzulinu a udržení normoglykemie byly již prokázány u chirurgických [39,40] (především kardiochirurgických) pacientů, ale i na nechirurgických JIP [41,42]. Inzulin má řadu pozitivních metabolických efektů, o to významnější u pacientů na JIP: protizánětlivý, antioxidační, antitrombotický, profibronolytický, vazodilatační a antiapoptotický účinek. Významná je rovněž prevence endoteliální dysfunkce [39].

Do procesu hyperglykemie u kriticky nemocných zasahují další, v současnosti studované mechanismy, které nepochybně přispějí k efektivnějšímu a bezpečnějšímu vedení intenzivní inzulinoterapie u specifických skupin kriticky nemocných.

Důsledky hyperglykemie

Již první Leuvenská studie ukázala, že právě snížení glykemie a udržování normoglykemie bylo spojeno s protektivním efektem intenzivní inzulinoterapie (IIT) na morbiditu a mortalitu. Závěr, že hyperglykemie má řadu významných nežádoucích účinků, byl podpořen i studiemi na zvířecích modelech [43]. Závažné jsou poruchy imunity [44], hyperglykemie má vliv i na nervový systém a kardiovaskulární aparát.

Vliv hyperglykemie na imunitní systém a vznik infekčních – zánětlivých komplikací u kriticky nemocných

U kriticky nemocných byla již prokázána celá plejáda funkčních abnormalit imunokompetentních buněk, která je přímo úměrná stupni hyperglykemie. Hyperglykemie je nezávislým prediktorem vzniku raných infekcí, vyšší je i výskyt pneumonií a infekcí močového traktu [44]. Příčinou častých septických stavů u kriticky nemocných bývá generalizace infekcí urogenitálního traktu, plicních infekcí (gramnegativní

mikroby), generalizaci stafylokokových infekcí, poškození měkkých tkání, endokarditida a další. Sepse je důsledkem poruch imunitní povahy, systémových změn ve sféře endokrinní i metabolické odezvou SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome), která již v prvních dnech po přijetí na JIP u těchto kriticky nemocných pacientů vyústí při selhání adaptačních mechanismů a dysregulaci zánětlivých odpovědí do obrazu syndromu multiorgánového selhání – MODS (Multiorgan Distress Syndrome). U kriticky nemocných se také častěji setkáváme s nozokomiální infekcí.

Vliv hyperglykemie na koagulační systém

Koagulace je nepříznivě ovlivněna hyperglykemií, a to jak na úrovni poruchy koagulační kaskády, tak na úrovni trombocytů. Zvýšená hladina PAI-1 (inhibitor aktivátoru plazminogenu-1) a tkáňového faktoru vedou k protrombotickému stavu (PAI je významným inhibitorem fibrinolýzy). Byla rovněž prokázána zvýšená aktivace destiček, zvýšená vazba na fibrinogen, zvýšená tvorba tromboxanu A₂, kalcia a další změny, které všechny vedou ke zvýšení prokoagulačního stavu [45–47].

Kardiovaskulární změny při hyperglykémii

Je známo, že hyperglykemie v rozmezí 6,1–8,0 mmol/l u kriticky nemocných je spojena s téměř 4násobně vyšším rizikem úmrtí než u zcela normoglykemických pacientů. Riziko hyperglykemie je stejně nepříznivé u kardiovaskulárních onemocnění: prevalence výskytu hyperglykemie u pacientů s infarktem myokardu (IM) je udávána až 70 % a u pacientů s cévní mozkovou příhodou (CMP) v rozsahu 10–40 %. Procesy vedoucí k endotelové dysfunkci, která je základní poruchou patofyziologie kardiovaskulárních abnormalit, je nejen porucha antitrombotických funkcí, ale i porucha antioxidačních schopností endotelu – zvýšená permeabilita cévní stěny, zvýšená antiad-

hezivita a porucha vazodilatace při poruše tvorby oxidu dusnatého (NO). K endoteliální dysfunkci přispívají i zvýšené hladiny volných mastných kyselin, což se děje cestou inhibice aktivity endoteliální syntázy. Při oxidaci mastných kyselin jsou i vyšší nároky na spotřebu kyslíku, což je pro hypoxický myokard velmi nevýhodné. Bylo prokázáno, že koncentrace volných mastných kyselin je snižena při podávání infuze glukózy, inzulinu a kalia (GIK) [48,49].

Již krátkodobá hyperglykemie způsobuje elektrickou nestabilitu myokardu, vzestup systolického i diastolického tlaku, vzestup srdeční frekvence, elevaci katecholaminů a zvýšený lokální oxidační stres. Ovlivňuje negativně kontraktilitu a energetický metabolismus kardiomyocytů [1,48]. Hyperglykemie zvětšuje rozsah myokardiální nekrózy, redukuje koronární kolaterální průtok, zhoršuje ischemicko-reperfúzní postižení i ischemický preconditioning [50].

Hyperglykemie a nervový systém

Hyperglykemie má významný vliv na nervový systém z příčin, které jsou již popsány u KV onemocnění. Tyto změny vedou ke snížení cerebrálního i krevního průtoku, což způsobuje vaskulární endoteliální poškození [48,51]. Hyperglykemie zvětšuje rozsah ischemického poškození mozku a způsobuje závažnější klinické následky. Hyperglykemie vede k metabolickému posunu směrem k anaerobní glykogenolýze, k elevaci koncentrací laktátu, k závažné acidóze se všemi negativními důsledky. Navíc dochází ke zvýšené propustnosti hematoencefalické bariéry. Hyperglykemie jednoznačně také působí na progresi polyneuropatie a myopatie. Vyšší hodnota glykemie u náhlých cévních mozkových příhod je spojována nejen s větším rozsahem mozkového infarktu, ale vede také k hemoragické transformaci mozkového infarktu. U pacientů s těžkým kraniocerebrálním traumatem je glykemie vyšší než 11,1 mmol/l spojena se závažnějšími klinickými následky [1]. U pacientů se subarachnoidálním krvácením byla hyperglykemie spo-

jena s poruchou kognice a deficit v celkové neurologické funkci po 3 měsících [52]. V nedávné rozsáhlé studii u neurologických nemocných byla hyperglykemie prokázána jako jednoznačně negativní prediktivní faktor mortality i morbidity u náhlých ischemických příhod [51].

Studie významu kontroly glykemie u kriticky nemocných

Existuje dostatek důkazů, které spojují hyperglykémii u kriticky nemocných (s diabetem nebo bez diabetu) se špatnými výsledky. Rozsáhlá observační data ukazují konzistentní, téměř lineární vztah mezi koncentracemi krevní glukózy zaznamenanými u hospitalizovaných pacientů a výskytem nepříznivých klinických výsledků. Stále však není jasné, zda glykemie působí jako mediátor těchto nepříznivých výsledků nebo pouze jako marker přítomnosti závažných kontraregulačních reakcí.

Greet van den Berghe již v první studii striktní kontroly u kriticky nemocných na chirurgické JIP v roce 2001 prokázala významné snížení letality i morbidity při intenzivní inzulinoterapii udržující glykémii v rozmezí 4,4–6,1 mmol/l. (V té době se doporučovala inzulinoterapie těchto nemocných až při 12,0 mmol/l a přerušovala se při hladině 10,0 mmol/l). Studie prokázala snížení mortality o 42 %, a to na 4,6 % oproti pacientům léčeným konvenčním režimem s mortalitou 8 %. Rovněž došlo k výraznému snížení další morbidity pacientů [53]. Obhájci konceptu intenzivní kontroly glykemie se opírají především o základní studii van den Berghe z roku 2001 [54], Furmanky z roku 2003 [55], Finney také z roku 2003 [56]. Všechny tyto studie se opírají o výsledky z chirurgických JIP, resp. kardiochirurgických, s výjimkou Krinsley, kde se jednalo jak o interní, tak chirurgické pacienty [57]. Rovněž tak druhá studie van den Berghe et al proběhla u kriticky nemocných na interní JIP [58]. V této studii však došlo pouze k významnému snížení mortality, nikoliv však morbidity. Byl zana-

menán nižší počet pacientů s renálním selháním, rychlejší odvykání od umělé plicní ventilace, zkrátala se doba pobytu na JIP a celková hospitalizace. Celkově byla mortalita dokonce mírně vyšší, avšak u pacientů s pobytem delším než 3 dny na JIP byla mortalita snížena z 52,5 % na 43 %, tedy zhruba o 20 %. U těchto pacientů se snížil i výskyt komplikací [59].

Intenzivisté na chirurgických JIP se kloní ponejvíce ke striktní kontrole glykemie, na interních JIP převládá benevolentnější stanovisko. Nejpodrobněji z interních onemocnění byla studována tato otázka u pacientů s akutním infarktem myokardu (AIM): metaanalýza studií u pacientů s AIM bez předchozí anamnézy diabetes mellitus prokázala 3,9násobné zvýšení rizika úmrtí při vstupní glykémii > 8,8 mmol/l v porovnání s normoglykemickými jedinci [60]. I když riziko AIM vzrůstá se závažností hyperglykemie [61], snížení glykemie samo o sobě, a ne nutné užití inzulinu, je spojeno s lepšími výsledky. Několik studií se pokusilo reprodukovat příznivé výsledky pozorované u časně implementace léčby inzulinem uváděné z první studie Diabetes and Insulin – Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction [62]. Multicentrická studie DIGAMI 2 [63], ani HI-5 – Hyperglycemia Intensive Insulin Infusion in Infarction neprokázala pokles úmrtnosti při takové intervenci, avšak byl snížen výskyt významného srdečního selhání a opětového infarktu po 3 měsících u intenzivně léčené skupiny [64]. Studie CREATE-ECLA [87], která testovala u 20 201 pacientů účinnost Sodi-Pallaresova roztoku (glukóza – inzulin – draslík), nezjistila žádné snížení úmrtnosti a samotné podávání GIK infuzí bez kontroly glykemie se nejeví z tohoto hlediska smysluplným [65]. Epidemiologická data analýzy studie DIGAMI 2 jednoznačně svědčí pro to, že hladina glukózy je nezávislým prediktorem dlouhodobé mortality [9].

V roce 2004 tyto důkazy vedly k tomu, že American College of Endocrinology (ACE) a Americká asociace

Tab. 3. Nejčastější příčiny hypoglykemie u kriticky nemocných pacientů léčených intenzivní inzulinovou terapií. Podle [1].

Změny v inzulinové rezistenci

- odeznění účinku léků zvyšujících inzulinovou rezistenci (katecholaminy, kortikoidy apod.)
- pokles inzulinové rezistence v důsledku ústupu „stresové“ reakce

Změna v rychlosti přívodu výživy

- zpomalení či zastavení výživy bez dostatečného snížení dávky inzulinu
- vynechání či vrácení porce jídla

Metabolické příčiny

- jaterní selhání
- porucha glukoregulačních mechanismů u sepsy

Iatrogenní poškození

- selhání algoritmu pro těsnou kontrolu glykemie
- nesprávný odhad dávky inzulinu
- nesprávné nastavení infuzní pumpy

klinické endokrinologie (AACE) ve spolupráci s American Diabetes Association (ADA) a dalšími zdravotnickými organizacemi vypracovaly doporučení pro léčbu hospitalizační hyperglykemie [66]. V roce 2005 ADA připojila doporučení pro léčbu hyperglykemie v nemocnici ke svým výročním Standardům zdravotní péče [67]. Doporučení AACE a ADA obecně podpořila přísnou kontrolu glykemie na jednotkách intenzivní péče. Pro pacienty ve všeobecných a chirurgických jednotkách, kde z randomizovaných řízených studií doklady týkající se terapeutických cílů chyběly, byly obhajovány glykemické cíle podobné těm, které byly doporučeny pro ambulantní pacienty [39,66,67].

Přestože je hyperglykemie spojena s nežádoucími výsledky péče o pacienty, intervence s cílem normalizovat glykémii přinesly i **rozporuplné výsledky**. Především panují rozdílné názory na cílovou hodnotu glykemie, která je nutná a ještě bezpečná k dosažení příznivého průběhu onemocnění kriticky nemocných, snížení letality a morbidit. Závěry těchto studií posilují zvláště obavy z některých ne-

gativních důsledků hypoglykemie (zejména u pacientů v bezvědomí, která může mít i fatální důsledky v podobě hypoglykemického kómatu), v extrémním případě s ireverzibilním poškozením mozku nebo kardiovaskulárním poškozením na základě arytmií [59,68–71] (tab. 3).

Zvláště znepokojivé byly výsledky nedávno uveřejněných studií [68], ve kterých se udává výskyt hypoglykemie mezi 5 a 17%. Z těchto důvodů byla např. přerušena studie VISEP, ve které byl zaznamenán vysoký výskyt hypoglykemií – 17% u pacientů s těžkou sepsí. Ze stejných důvodů byla zastavena i studie GLUCONTROL [40]. Na základě těchto a dalších studií [69,70] považuje AACE a ADA v konsenzu z minulého roku hypoglykémii za nezávislý rizikový faktor mortality u hospitalizovaných nemocných [39]. Je však nutno podotknout, že nelze používat závěry těchto studií jako jednoznačný argument proti snaze o udržování normoglykemie u kriticky nemocných. V tomto smyslu byl často diskutován design těchto studií, komplikovaný model, obtížná interpretace výsledků zúčastněných center, příliš heterogenní skupina nemocných, ale především nedostatečné zvládnutí inzulinového protokolu a nejasnosti ohledně konkrétních glykemických cílů a prostředků k jejich dosažení.

Rozřešení se očekávalo od silně randomizované mezinárodní studie NICE-SUGAR (Normoglycaemia in Intensive Care Evaluation-Survival Using Glucose Algorithm Regulation) [58], která porovnávala u celkem 6 104 pacientů hospitalizovaných na JIP intenzivní a konvenční kontrolu glykemie zahrnující nitrožilní aplikaci inzulinu k dosažení glykemie v rozmezí 4,5–6,0 mmol/l nebo v intervalu 8,0–10,0 mmol/l. Její výsledky kontrastovaly se závěry předchozích studií a ukázaly absolutní nárůst v 90denní mortalitě pozorovaný u intenzivní kontroly glykemie (27,5% vs 24,9% u konvenčních kontrol). Ve skupině pacientů s intenzivní kontrolou glykemie se vy-

skytlo také více případů těžké hypoglykemie než u skupiny s konvenční terapií. Koncept této studie je postaven jako protipól Leuenské studie. Nedo- statkem této multicentrické studie je absence signifikantních rozdílů v délce hospitalizace či v délce pobytu na JIP nebo ve výskytu orgánových dysfunkcí mezi oběma skupinami, a to i přes vyšší mortalitu ve skupině s intenzivní kontrolou. U této multicentrické studie podle některých kritiků nejsou dostatečně prezentovány rozdíly v pacient- ských populacích ani v terapeutickém přístupu personálu. Ve studii převládala enterální nutrice, v Leuenské studii byly obvyklé parenterální hyperali- mentace. Rovněž se liší terapeutické přístupy korekce glykemie v obou stu- diích. Z těchto důvodů vyžaduje stu- die další post hoc analýzy. Nejdůleži- tější přínos z této studie je, že kohorta sledovaných pacientů nevykazuje pří- datný benefit z redukce glykemie pod koncentrace z intervalu přibližně 8,0–10,0 mmol/l. Ze závěrů studie NICE-SUGAR se však nedá vyvodit, že bychom měli ustoupit od doposud v praxi široce přijímaných zásad kont- roly glykemie na jednotkách intenzivní péče. Tato studie však nesporně při- spěla ke studiu určení skupin pacientů, u kterých striktní kontrola glykemie ne- vykazuje potřebný benefit, i k otázce optimální cílové hodnoty v konceptu intenzivní inzulinoterapie [21].

Obecně lze říci, že srovnání pozi- tivních výsledků uváděných v původ- ních studiích je obtížné s výsledky uvá- děnými ve studiích z posledních let, protože jsou často způsobeny rozdíly v měření, vykazování hodnot glykemi- cké variability, nutriční podpoře a ji- ných faktorech [69–72]. Jako příklad lze uvést studii Griess et al [73], který v komentáři k 26 studiím zahrnujícím 13 500 pacientů uvádí, jak obtížné je srovnávat jednotlivé studie a vyvozovat závěry z těchto metaanalýz. Především uvádí, že je obtížné srovnávat jedno- livé typy pacientů s různými koincidu- jícími chorobami, základní chorobou a komplikacemi v průběhu onemoc-

nění, logistiku zavedenou na různých JIP, různé přístupy na chirurgických a interních JIP, kdy na chirurgických JIP je zvykem ihned zajistit centrální žílu pro kontinuální infuzi s inzulinem a i monitorace glukózy a kalia se provádí z arteriálního odběru (vyhneme se arytmiím při hypokalemii). Liší se i zvyklosti frekvence odběru glykemií, na některých JIP se měří glykemie pomocí glukometru, jinde jsou používány moderní technické sofistikované metody, proto se dosáhne pak i přesnějších výsledků. Ani cíle optimálního rozmezí glykemií nejsou stejné. Liší se zkušenosti jednotlivých ošetřovacích týmů a i v současnosti se používají nejrozličnější protokoly. Při nežádoucí variabilitě vysoké fluktuace glykemie se může dosáhnout nižší průměrné glykemie. Na chirurgických JIP jde o pacienty, kteří jsou přijati mnohdy z plného zdraví. V těžkém kritickém stavu na interní JIP jsou často přijímáni pacienti s chronickými chorobami, s akutní dekompenzací, kteří jsou později hospitalizováni, takže na hyperglykémii mohou být lépe adaptováni.

V kontextu s intenzivní inzulinoterapií je důležité včasné rozpoznání a léčba i mírné hypoglykemie, která může zabránit zhoršení stavu a vést k závažnějším příhodám s možnými nepříznivými následky [74]. Negativní efekt krátkodobé hypoglykemie nebyl sice prokázán, ale klinické zkušenosti s intenzivní inzulinoterapií svědčí pro to, že včasná korekce hypoglykemie, rychlá reperfúze glukózou při závažnější hypoglykémii a rychlém návratu k normoglykémii nebo přestřelení do hyperglykemie dramaticky zvyšuje oxidativní stres buněk a smrt neuronů [75]. U pacientů s inzultem CNS při hypoglykémii dochází k poškození na glukóze plně dependentních neuronálních buněk [76].

Specifickou skupinou, u které byla prokázána vysoká frekvence hypoglykemií, byli pacienti s multiorgánovým selháním na podkladě septického stavu. Na experimentálních modelech bylo prokázáno, že pomocí bakteriálních endotoxinů – lipopolysacharidů

(LPS) jako modelu sepse bylo ukázáno, že krátce po jeho infuzi je zvýšená citlivost k inzulínu zvýšením odsunu glukózy do tkání a snížením endogenní produkce glukózy. LPS je součástí stěny gramnegativních bakterií, je přítomen v oběhu až u 3/4 pacientů v sepsi – gramnegativní sepsi – a vzestup jeho sérové koncentrace je asociován se septickým šokem a mortalitou. Logickým úsudkem na základě výše uvedených dat je třeba velké opatrnosti v dosažení normoglykemie v časně fázi sepse, abychom předešli hypoglykémii [13,77,78].

Variabilita glykemie, která souvisí s problematikou hypoglykemie, jak prokázali ve studii Egi et al [65], ale jak bylo prokázáno i v jiných studiích [79–81], je nezávislý prediktor mortality u kriticky nemocných.

Zatím však vše svědčí pro to, že většina příhod, především hypoglykemie, která znehodnocuje výhody z přísné kontroly glykemie [59,68], jsou zapříčiněny nedodržáním protokolu a dalšími faktory, které lze již v současnosti a nejbližší budoucnosti odstranit. Hypoglykemické příhody jsou však zřídka spojeny s mortalitou; toto zjištění naznačuje, že těžká hypoglykemie může být známkou vážnějšího primárního základního onemocnění. Spíše tedy identifikuje rizikové pacienty, než aby se jednalo o rizikový faktor jako takový [48,59,68,70].

Optimální rozmezí těsné kontroly glykemie u kriticky nemocných

Téma těsné kontroly glykemie patří v současnosti k nejdiskutovanějším tématům, přičemž, jak vyplývá z výsledků studií, hodnoty optimálního glykemického rozmezí se budou lišit pro jednotlivé skupiny kriticky nemocných a je nutno respektovat možnosti daného pracoviště. AACE a ADA ve svém prohlášení z roku 2009 uznávají důležitost kontroly glykemie a doporučují přiměřené dosažitelné a bezpečné glykemické cíle za použití protokolů a postupů, které umožní systémová zlepšení potřebná pro usnadnění im-

plementace konceptu intenzivní inzulinoterapie u kriticky nemocných [39].

Zásadní otázkou je volba nejvhodnějších optimálních glykemických cílů. Většinově je přijímán radikální názor striktní kontroly glykemie, který odpovídá anebo se blíží cílové hladině 4,4–6,1 mmol/l (u pacientů s pobytem na JIP delším než 3 dny, což neplatí pro pacienty se závažným postižením CNS, kraniotraumaty aj.). Menšina autorů hájí benevolentnější horní hranici, která se pohybuje okolo 7,0–8,0 mmol/l. Současná doporučení optimálních cílových hodnot se však značně liší podle jednotlivých odborných společností a podle druhu a závažnosti onemocnění. Kardiologové posunují horní hranici glykemie na 6,6 mmol/l, protože při vyšší hyperglykémii byla prokázána zvýšená mortalita nemocných s akutním infarktem myokardu [82]. V jiných kardiologických pracích je doporučováno za optimální rozmezí glykemie mezi 5,5 a 7,0 mmol/l, jiní opatrnější doporučují rozmezí horní hranice glykemie mezi 7,0 a 10,9 mmol/l [83]. American College of Endocrinology ve svém doporučení (2004) uvádí hodnoty < 6,1 mmol/l, recentní intenzivistické doporučení v rámci Surviving Sepsis Campaign 2 (2008) je < 8,3 mmol/l a American Diabetology Association (2008) doporučuje, aby s intenzivní inzulinoterapií bylo započato u kriticky nemocných na JIP u glykemického prahu 10,0 mmol/l, jakmile je terapie zahájena, navrhuje zachování hladiny mezi 7,8 a 10,0 mmol/l, přičemž většinu benefitů lze očekávat, pokud je dosaženo glykemií na dolní hranici tohoto rozmezí [39]. V tomto konsenzu, aby se předešlo dalším problémům intenzivní inzulinoterapie (vysoké nároky na personál, zátěž pacienta aj.), prosazuje používání protokolů pro těsnou kontrolu glykemie s prokázanou bezpečností a účinností, což vede k nízké míře výskytu hypoglykemie.

Nelze přesně určit, které skupiny pacientů jsou nejvhodnější pro intenzivní inzulinoterapii a více nebo méně přísnou kontrolu glykemie. Analýzy řady

studií svědčí pro to, že **cílenou skupinou pro intenzivní kontrolu glykemie jsou:**

- nediabetici, či doposud nediagnostikovaní diabetici, kteří na vysokou a náhle vzniklou hyperglykémii nejsou nijak adaptováni [64]. Jistě z ITT profitují chirurgičtí pacienti, a to především po kardiokirurgických výkonech;
- pacienti s pobytem na JIP 3 a více dnů, které nelze již tak snadno identifikovat [41];
- pozitivní efekt z normoglykemie platí i pro pacienty na interní JIP s primárními kardiovaskulárními, respiračními, gastrointestinálními či onkologickými onemocněními, u kterých nás však empirie vede k opatrnějším optimálním cílovým hodnotám glykemie (5–8 mmol/l).
- IIT snižuje prokazatelně výskyt komplikací spojených s kritickým stavem:
 - polyneuropatií, infekcí a akutním renálním selháním,
 - chrání centrální i periferní nervový systém před sekundárními inzulty a zlepšuje rehabilitaci pacientů s poraněním CNS či po cévní mozkové příhodě [48].

Zajištění kontroly glykemie kriticky nemocných na JIP

Dosažení cílových hodnot glykemie u kritických nemocných je vzhledem k extrémní variabilitě glykemie u těchto nemocných značně složité. Pro adekvátní kontrolu glykemie je nutná kontinuální nitrožilní infuze inzulínu lineárním dávkovačem, doplněná event. o bolusové podání inzulínu intravenózně při výraznější hyperglykémii. Největším problémem je aplikační režim inzulínu – inzulínový protokol [48]. Na počátku byly tzv. „ad hoc“ protokoly, kdy základním rozhodujícím parametrem byla aktuální glykemie. Záleželo nejvíce na zkušenosti a intuici lékaře. Později byly používány na JIP protokoly nebo nomogramy, původně byly používány velmi často „sliding scale“ – „klouzavé“ protokoly, které byly založeny na fixní rychlosti

infuze pro dané rozmezí glykemie. Jejich efektivita byla nízká především pro absenci dostatečné reakce na rezistentní hyperglykémii a dynamické změny inzulínové senzitivity. Od těch bylo prakticky upuštěno a přešlo se na dynamické protokoly, které tento problém řeší tím, že ke každému rozmezí glykemie je přiřazena změna rychlosti inzulínové infuze (např. při glykémii mezi 6,0 a 8,0 mmol/l se rychlost zvyšuje o 1 IU oproti předchozí hodině, pro rozmezí 8,0–10,0 mmol/l

o 2 IU apod.). Pro 1. hodinu bývá užívána tzv. startovací dávka inzulínu pro dané rozmezí glykemie, přičemž vysoké hodnoty glykemie (obvykle nad 10 mmol/l) jsou zpravidla snižovány dodatečnými bolusy inzulínu. Interval mezi měřeními glykemie je rovněž dán protokolem a zpravidla se pohybuje od 1 do 4 hod v závislosti na hodnotě glykemie a její stabilitě. Součástí protokolu je i protokol pro podávání výživy a infuze glukózy pro podávání kontinuální umělé výživy [48,84].

Vzor

Standardní protokol pro kontrolu glykemie intenzivní inzulínoterapií se používá na jednotce pooperační intenzivní péče (KARIM) Kliniky kardiovaskulární chirurgie VFH v Praze. V tomto protokolu jsou uvedeny instrukce a bezpečnostní pravidla, protokol využívá bolusového podávání inzulínu s kontinuální inzulínovou infuzí:

1. Cílová glykemie je 4,5–6,5 mmol/l.
2. Před zahájením infuze inzulínu zkontroluj kalemii, jestliže $K^+ < 4$ mmol/l, konzultuj lékaře.
3. Před spuštěním inzulínu zkontroluj ostatní infuze na inzulín.
4. Standardní ředění inzulínu je 50 IU v 50 ml FR.
5. Před zahájením infuze inzulínu zkontroluj, zda pacient nedostal s.c. bolus inzulínu nebo p.o. antidiabetika během posledních 12 hod.
6. Při zastavení parenterální nebo enterální výživy zastav inzulín (není-li určeno jinak).

Základní startovací dávka

Glykemie (mmol/l)	Bolus i.v. inzulínu (IU)	Rychlost inzulínu (ml/h)
6,5–7,9	0	1
8–9,9	5	1
10–12,9	7	2
13–15,9	10	3
16–19,9	13	4
20 a více	15	5

2 hod po začátku infuze inzulínu zkontroluj glykémii a dle ní

Glykemie	Intervence	Kontrola glykemie za
< 3,5	Stop inzulín, podej G 40% 40 ml i.v. – zavolej lékaře! Inzulín na 1 ml/hod při glykémii přes 6 mmol/l.	1 hod
3,6–4,5	Stop inzulín a zavolej lékaře!	1 hod
4,6–5,0	Sniž rychlost o 1 ml/hod.	2 hod
5,1–5,9	Ponech stejnou rychlost, pokud je glykemie stabilní i následující 2 měření, další kontroly glykemie za 4 hod.	2 hod
6,0–6,9	Zvyš rychlost o 0,5 ml/hod.	2 hod
7,0–7,9	Zvyš rychlost o 1 ml/hod.	2 hod
8,0–9,9	Zvyš rychlost o 2 ml/hod.	2 hod
10,0–12,9	Bolus 5 IU, zvyš rychlost o 3 ml/hod.	1 hod
13,0–15,9	Bolus 5 IU, zvyš rychlost o 4 ml/hod.	1 hod
16,0–19,9	Bolus 10 IU, zvyš rychlost o 5 ml/hod.	1 hod
> 20,0	Bolus 15 IU, zvyš rychlost o 5 ml/hod.	1 hod
Klesne-li glykemie v následujícím měření o > 8 mmol/l, zpomal rychlost na polovinu a zavolej lékaře.		

V nedávné minulosti byly pak zavedeny do praxe počítačové algoritmy, které zjednodušují a zrychlují orientaci v protokolu, snižují riziko lidského faktoru. Nejmodernější z nich jsou založeny na predikci změn glykémie pracující s hodnotami posledních měření glykémie, zohledňují vývoj inzulinové rezistence, umožňují kalkulovat s příjmem parenterální a enterální výživy a adaptivně měnit rozhodovací interval [1,48,84,85]. S těmito nejmodernějšími protokoly kontroly glykémie u kriticky nemocných spolu s využitím nejmodernějších možností kontinuálního měření glykémie byly publikovány u nás i v zahraničí zkušenosti českých autorů J. Bláhy, M. Haluzíka, R. Hovorky, P. Kopeckého, J. Křemene, M. Mráze, Š. Svačiny, M. Matyáše a dalších [91,92]. Vývoj směřuje k plně automatickému uzavřenému („closed loop“) systému samostatně dávkujícímu potřebné množství inzulinu na základě aktuální glykémie, jak bylo také prezentováno v některých sděleních na letošním kongresu ADA.

Navzdory rozporům by bylo vážnou chybou dospět k závěru, že uvážlivá kontrola glykémie u kriticky nemocných a u hospitalizovaných pacientů i mimo jednotky intenzivní péče obecně není oprávněná. Především na základě velkého počtu studií, zvláště na JIP – zejména chirurgických, je nepochybně prokázáno, že nekontrolovaná hyperglykémie je jasně spojena se špatnými výsledky. Dále, i když těžké hypoglykemické příhody jsou pozorovány u vysokého počtu nejen chirurgicky kriticky nemocných pacientů léčených intenzifikovanou inzulinoterapií s protokoly cílenými na rozmezí glykémie 4,4–6,1 mmol/l, lze toto riziko pravděpodobně minimalizovat zmírněním cílů, zlepšováním standardizace protokolů a jejich pečlivým prováděním, zejména pak hlavní pozitivní účinky na výsledky můžeme odvodit u určitých podskupin pacientů s kritickým onemocněním z většího cílového rozpětí glykémie, než jsou striktní cílové hodnoty ve srovnání s nekontrolovanou hyperglykemií.

Literatura

1. Roubíček T, Křemen J, Bláha J et al. Hyperglykémie a její normalizace intenzifikovanou inzulinovou terapií u kriticky nemocných pacientů. In: Haluzík M (ed). *Trendy soudobé diabetologie*, sv. 12. Praha: Galén 2008; 13–30.
2. Bláha J. Kontrola glykémie v intenzivní péči – ne jestli, ale jak. *Anest Intenziv Med* 2009; 19: 128–130.
3. Inzucchi SE. Clinical practice. Management of hyperglycemia in the hospital setting. *N Engl J Med* 2006; 355: 1903–1911.
4. Capes SE, Hunt D, Malmberg K et al. Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in nondiabetic and diabetic patients: a systematic overview. *Stroke* 2001; 32: 2426–2432.
5. Gale SC, Sicoutris C, Reilly PM et al. Poor glycemic control is associated with increased mortality in critically ill trauma patients. *Am Surg* 2007; 73: 454–460.
6. Krinsley JS. Association between hyperglycemia and increased hospital mortality in a heterogeneous population of critically ill patients. *Mayo Clin Proc* 2003; 78: 1471–1478.
7. Blaha J, Křemen M, Grus T et al. Evaluation of the subcutaneous route for glucose monitoring in patients undergoing deep hypothermia. *Intensive Care Med* 2007; 33 (Suppl 2): S263.
8. Bláha J, Kopecký P. Hyperglykémie v intenzivní péči. *Postgrad Med* 2009; 11: 371–378.
9. Malmberg K, Rydén L, Wedel H et al. Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): effects on mortality and morbidity. *Eur Heart J* 2005; 26: 650–661.
10. Patel A, MacMahon S, Chalmers J et al. ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2560–2572.
11. Duckworth W, Abraira C, Moritz T et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009; 360: 129–139.
12. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP et al. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2545–2559.
13. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos H et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med* 2008; 358: 125–139.
14. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med* 2006; 354: 449–461.
15. Radke PW, Schunkert H. Glucose-lowering therapy after myocardial infarction:

more questions than answers. *Eur Heart J* 2008; 29: 141–143.

16. Wiener RS, Wiener DC, Larson RJ. Benefits and risk of tight glucose control in critically ill adults: a meta-analysis. *JAMA* 2008; 300: 933–944.
17. Langley J, Adams G. Insulin-based regimens decrease mortality rates in critically ill patients: a systematic review. *Diabetes Metab Res Rev* 2007; 23: 184–192.
18. Shulman R, Finney SJ, O'Sullivan C et al. Tight glycaemic control: a prospective observational study of a computerised decision-supported intensive insulin therapy protocol. *Crit Care* 2007; 11: R75.
19. Chase JG, Shaw GM. Is there more to glycaemic control than meets the eye? *Crit Care* 2007; 11: 160.
20. Aragon D. Evaluation of nursing work effort and perceptions about blood glucose testing in tight glycaemic control. *Am J Crit Care* 2006; 15: 370–377.
21. Finfer S, Chittock DR, Su SY et al. NICE-SUGAR Study Investigators. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009; 360: 1283–1297.
22. Lovig KO, Horowitz L, Lipska K et al. Discontinuation of Anti-Hyperglycemic Therapy after AMI: Medical Necessity or Medical Error? Abstract Book 70 th Scientific Sessions. June 25–29, 2010. Orlando, 842-P, A229.
23. Oakley XI, Donihi AC, Korytkowski MT. Clinical Therapeutics/New Technology-Pharmacologic Treatment of Diabetes or its Complications. 140–180 mg/dl IV Insulin Infusion Protocol in Critically Ill Patients, Abstract Book 70 th Scientific Sessions. June 25–29, 2010. Orlando, 2103-PO, A552.
24. Corbin AE, Carmical D, Bass C et al. Hospital Discharge Instructions for the Hyperglycemic Patient: How Much Does the Patient Remember? Abstract Book 70 th Scientific Sessions. June 25–29, 2010. Orlando, 1047 P, A281
25. Frayn KN, Little RA, Maycock PF et al. The relationship of plasma catecholamines to acute metabolic and hormonal responses to injury in man. *Circ Shock* 1985; 16: 229–240.
26. Virkamäki A, Yki-Järvinen H. Mechanisms of insulin resistance during acute endotoxemia. *Endocrinology* 1994; 134: 2072–2078.
27. Van den Berghe G, de Zegher F, Bouillon R. Clinical review 95: Acute and prolonged critical illness as different neuroendocrine paradigms. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 1827–1834.
28. Carlson GL. Hunterian Lecture: Insulin resistance in human sepsis: implications for the nutritional and metabolic care of

- the critically ill surgical patient. *Ann R Coll Surg Engl* 2004; 86: 75–81.
29. Mizock BA. Alterations in fuel metabolism in critical illness: hyperglycaemia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2001; 15: 533–551.
30. Marik PE, Raghavan M. Stress-hyperglycemia, insulin and immunomodulation in sepsis. *Intensive Care Med* 2004; 30: 748–756.
31. Lang CH. Neural regulation of the enhanced uptake of glucose in skeletal muscle after endotoxin. *Am J Physiol* 1995; 269: R437–R444.
32. Senn JJ, Klover PJ, Nowak IA et al. Suppressor of cytokine signaling-3 (SOCS-3), a potential, mediator of interleukin-6-dependent insulin resistance in hepatocytes. *J Biol Chem* 2003; 278: 13740–13746.
33. Rui L, Yuan M, Frantz D et al. SOCS-1 and SOCS-3 block insulin signaling by ubiquitin-mediated degradation of IRS1 and IRS2. *J Biol Chem* 2002; 277: 42394–42398.
34. Van den Berghe G. How does blood glucose control with insulin save lives in intensive care? *J Clin Invest* 2004; 114: 1187–1195.
35. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F et al. A paradoxical gender dissociation within the growth hormone/insulin-like growth factor I axis during protracted critical illness. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 183–192.
36. Krinsley JS. Effect of an intensive glucose management protocol on the mortality of critically ill adult patients. *Mayo Clin Proc* 2004; 79: 992–1000.
37. Pittas AG, Siegel RD, Lau J. Insulin therapy for critically ill hospitalized patients: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Arch Intern Med* 2004; 164: 2005–2011.
38. Ishihara M, Kojima S, Sakamoto T et al. Acute hyperglycemia is associated with adverse outcome after acute myocardial infarction in the coronary intervention era. *Am Heart J* 2005; 150: 814–820.
39. Moghissi ES, Korytkowski MT, DiNardo M et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. *Diabetes Care* 2009; 32: 1119–1131.
40. Devos P, Preiser JC, Melot C et al. Impact of tight glucose control by intensive insulin therapy on ICU mortality and the rate of hypoglycaemia: final results of the CluControl study. *Intensive Care Med* 2007; 33: Abstract S189.
41. Clement S, Braithwaite SS, Magee MF et al. Management of diabetes and hyperglycemia in hospitals. *Diabetes Care* 2004; 27: 553–591.
42. Finfer S, Delaney A. Tight glycemic control in critically ill adults. *JAMA* 2008; 300: 963–965.
43. Krinsley JS. Glycemic control, diabetic status, and mortality in a heterogeneous population of critically ill patients before and during the era of intensive glycemic management: six and one-half years experience at a university-affiliated community hospital. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 18: 317–325.
44. Butler SO, Btaichwe IF, Alaniz C. Relationship between hyperglycemia and infection in critically ill patients. *Pharmacotherapy* 2005; 25: 963–976.
46. Roubíček T, Křemen J, Haluzík M. Hyperglykémie a její normalizace intenzifikovanou inzulínovou terapií u kriticky nemocných pacientů. In: Haluzík M (ed). *Trendy soudobé diabetologie*. Praha: Galén, 2008.
47. Roubíček T, Křemen J, Bošanská L. Hyperglykémie a inzulínová rezistence u kriticky nemocných: příčiny, důsledky a možnosti léčebného ovlivnění – review. *DMEV* 2007; 10: 27–33.
48. Adámková R, Janoušek S, Tomášek A et al. Vstupní hladiny sérové glykémie jako rizikový faktor u pacientů s akutním infarktem myokardu. *Kardiolog Rev* 2007; 9: 99–103.
49. Schetz M, Vanhorebeek I, Wouters PJ et al. Tight blood glucose control is renoprotective in critically ill patients. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 571–578.
50. Verma S, Maitland A, Weisel RD et al. Hyperglycemia exaggerates ischemia-reperfusion-induced cardiomyocyte injury: reversal with endothelin antagonism. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 123: 1120–1124.
51. O'Connell JE, Hildreth AJ, Gray CS. The glycemia in acute stroke study. *Stroke* 2009; 40: e511.
52. Shinn S, Britt RC, Reed SF et al. Early glucose normalization does not improve outcome in the critically ill trauma population. *Am Surg* 2007; 73: 769–772.
53. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2001; 345: 1359–1367.
54. Van den Berghe G, Mesotten D, Vanhorebeek I. Intensive insulin therapy in the intensive care unit. *CMAJ* 2009; 180: 799–800.
55. Furnary AP, Gao G, Grunkemeier GL et al. Continuous insulin infusion reduces mortality in patients with diabetes undergoing coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 125: 1007–1021.
56. Finney SJ, Zekveld C, Elia A et al. Glucose control and mortality in critically ill patients. *JAMA* 2003; 290: 2041–2047.
57. Blaha J, Kopecký P, Matias M et al. Comparison of three protocols for tight glycemic control in cardiac surgery patients. *Diabetes Care* 2009; 32: 757–761.
58. Činčura J. Kontrola glykémie na JIP – jak moc ji přeháníme? *Medical Tribune* 2009; 10: A1, A5.
59. Krinsley JS, Grover A. Severe hypoglycemia in critically ill patients: risk factors and outcomes. *Crit Care Med* 2007; 35: 2262–2267.
60. Capes SE, Hunt D, Malmberg K et al. Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview. *Lancet* 2000; 355: 773–778.
61. Wong VW, Ross DL, Park K et al. Hyperglycemia: still an important predictor of adverse outcomes following AMI in the reperfusion era. *Diabetes Res Clin Pract* 2004; 64: 85–91.
62. Malmberg K, Rydén L, Efendic S et al. Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI study): effects on mortality at 1 year. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 57–65.
63. Malmberg K. Prospective randomized study of intensive insulin-treatment on long-term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. DIGAMI Study Group. *BMJ* 1997; 314: 1512–1515.
64. Cheung NW, Wong VW, McLean M. The hyperglycemia: intensive insulin infusion in infarction (HI-5) study: a randomized controlled trial of insulin infusion therapy for myocardial infarction. *Diabetes Care* 2006; 29: 765–770.
65. Mehta SR, Yusuf S, Díaz R et al. Effect of glucose-insulin-potassium infusion on mortality in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the CREATE-ECLA randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 293: 437–446.
66. Garber AJ, Moghissi ES, Bransome ED Jr et al. American College of Endocrinology position statement on inpatient diabetes and metabolic control. *Endocr Pract* 2004; 10: 77–82.
67. American Diabetes Association. Standards of medicine care in diabetes (Position Statement). *Diabetes Care* 2005; 28 (Suppl 1): S4–S36.
68. Finfer S, Chittock DR, Su SY et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009; 360: 1283–1297.
69. Wiener RS, Wiener DC, Larson RJ. Benefits and risk of tight glucose control in critically ill adults: a meta-analysis. *JAMA* 2008; 300: 933–944.
70. Wilson M, Weinreb J, Hoo GW. Intensive insulin therapy in critical care: a review of 12 protocols. *Diabetes Care* 2007; 30: 1005–1011.

71. Griesdale DE, de Souza RJ, van Dam RM et al. Intensive insulin therapy and mortality among critically ill patients: a meta-analysis including NICE-SUGAR study data. *CMAJ* 2009; 180: 799–800.
72. Inzucchi SE, Siegel MD. Glucose control in the ICU-how tight is too tight? *N Engl J Med* 2009; 360: 1346–1349.
73. Griesdale DE, de Souza RJ, van DAM RM et al. Intensive insulin therapy and mortality among critically ill patients: a meta-analysis including NICE-SUGAR study data. *CMAJ* 2009; 180: 821–827.
74. DiNardo MM, Noschese M, Korytkowski MT et al. The medical emergency team and rapid response system: finding, treating, and preventing hypoglycemia. *Jt Comm J Qual Patient Saf* 2006; 32: 591–595.
75. Suh SW, Gum ET, Hamby AM et al. Hypoglycemic neuronal death is triggered by glucose reperfusion and activation of neuronal NADPH oxidase. *J Clin Invest* 2007; 117: 910–918.
76. Schlenk F, Nagel A, Graetz D et al. Hyperglycemia and cerebral glucose in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Intensive Care Med* 2008; 34: 1200–1207.
77. Balasubramanyam A. Intensive glycaemic control in the intensive care unit: promises and pitfalls. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 416–417.
78. Van der Crabben SN, Blümer RM, Stegenga ME et al. Early endotoxemia increases peripheral and hepatic insulin sensitivity in healthy humans. *J Clin Endocrinol Metab* 200; 94: 463–468.
79. Hammer MJ, Casper C, Gooley TA et al. The contribution of malglycemia to mortality among allogeneic hematopoietic cell transplant recipients. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009; 15: 344–351.
80. Palacio A, Smiley D, Ceron M et al. Prevalence and clinical outcome of inpatient hyperglycemia in a community pediatric hospital. *J Hosp Med* 2008; 3: 212–217.
81. Egi M, Bellomo R, Stachowski E et al. Variability of blood glucose concentration and short-term mortality in critically ill patients. *Anesthesiology* 2006; 105: 244–252.
82. Svensson AM, McGuire DK, Abrahamsson P et al. Association between hyper- and hypoglycaemia and 2 year all-cause mortality risk in diabetic patients with acute coronary events. *Eur Heart J* 2005; 26: 1255–1261.
83. Rybka J. Akutní koronární syndromy terapie hyperglykémie. *Kardiolog Rev* 2007; 9: 104–108.
84. Mráz M. Intenzivní inzulinová terapie u kriticky nemocných pacientů. *Medical Tribune* 2009; 1: 11–30.
85. Blaha J, Kopecky P, Matias M et al. Comparison of free protocols for tight glycaemic control in cardiac surgery patients. *Diabetes Care* 2009; 32: 757–761.
86. Gandhi GY, Nuttall GA, Abel MD et al. Intensive intraoperative insulin therapy versus conventional glucose management during cardiac surgery: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007; 146: 233–243.
87. Mehta SR, Yusuf S, Díaz R et al. CREATE-ECLA Trial Group Investigators. Effect of glucose-insulin-potassium infusion on mortality in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the CREATE-ECLA randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 293: 437–446.
88. De La Rosa GD, Donado JH, Restrepo AH et al. Strict glycaemic control in patients hospitalized in a mixed medical and surgical intensive care unit: a randomized clinical trial. *Crit Care* 2009; 12: R120.
89. Finfer S, Chittock DR, Su SY et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009; 360: 1283–1297.
90. Van den Berghe G, Wilmer A, Milants I et al. Intensive insulin therapy in mixed medical/surgical intensive care units: benefit versus harm. *Diabetes* 2006; 55: 3151–3159.
91. Křemen J, Mráz M, Roubíček T et al. Hyperglykémie v intenzivní péči u kardiologických pacientů. Postgraduální medicína – mimořádná příloha. *Srdce a diabetes* 2009; 48–54.
92. Blaha J et al. Relationship Between Glucose Concentrations in Subcutaneous ISF and Blood in Critically Ill Patients. *Intensive Care Med* 2005; 31 (Suppl 1): S205.

prof. MUDr. Jaroslav Rybka, DrSc.
www.bnzlin.cz
e-mail: rybka@bnzlin.cz

Doručeno do redakce: 23. 7. 2010

www.zdravky.cz