



# Protokoły kontroli glikemii – zbyt wiele możliwości

**Paweł Nadziakiewicz**

**Śląskie Centrum Chorób Serca w Zabrze**

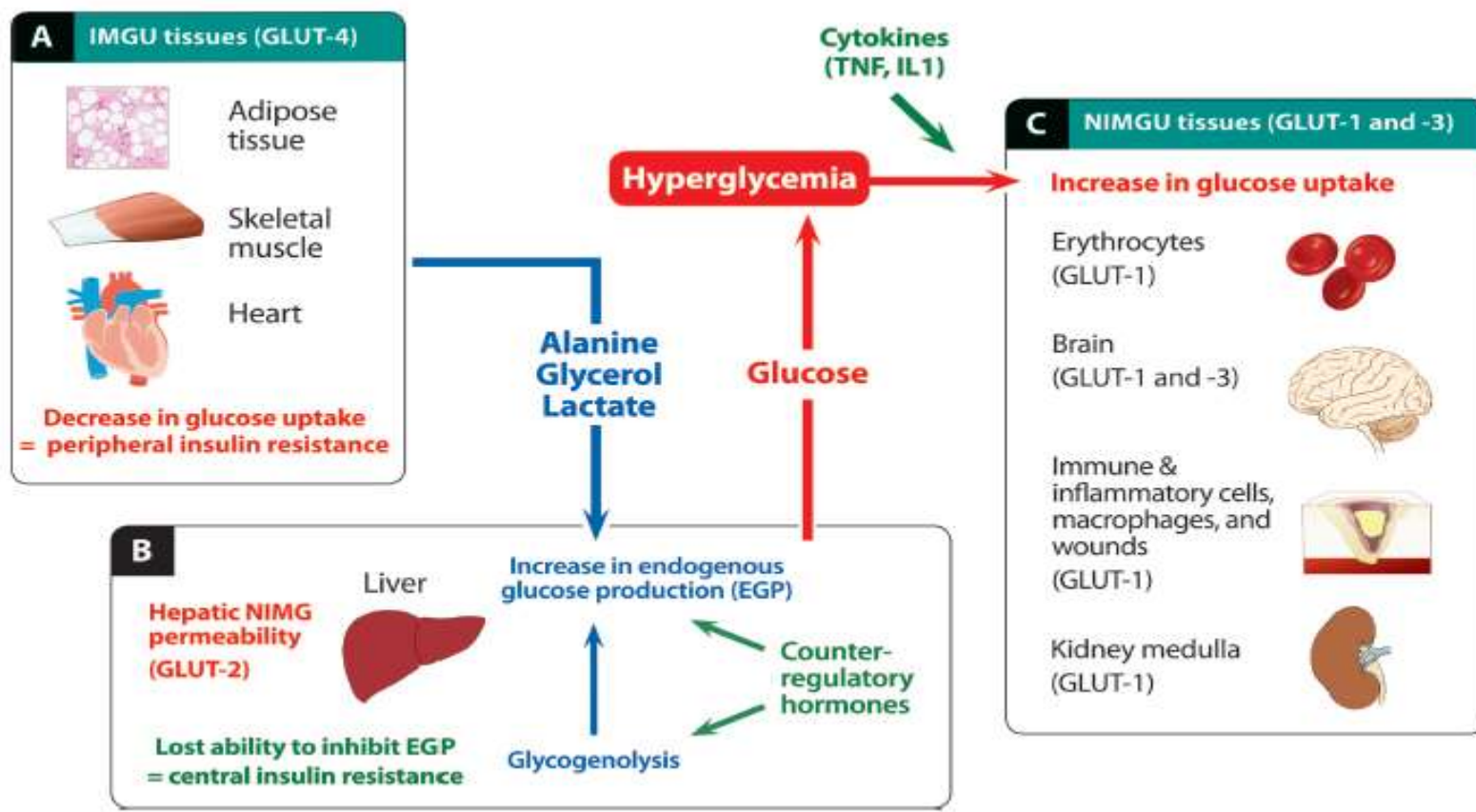
# FAKTY

## Hiperglikemia stresowa:

- wydzielanie hormonów o działaniu przeciwnym do insuliny-adrenaliny, glukagonu, kortyzolu, hormonu wzrostu,
- zwiększenie katabolizmu, wątrobowej glukoneogenezy i lipolizy
- wzrost stężenie glukozy, kwasów tłuszczowych, ciał ketonowych

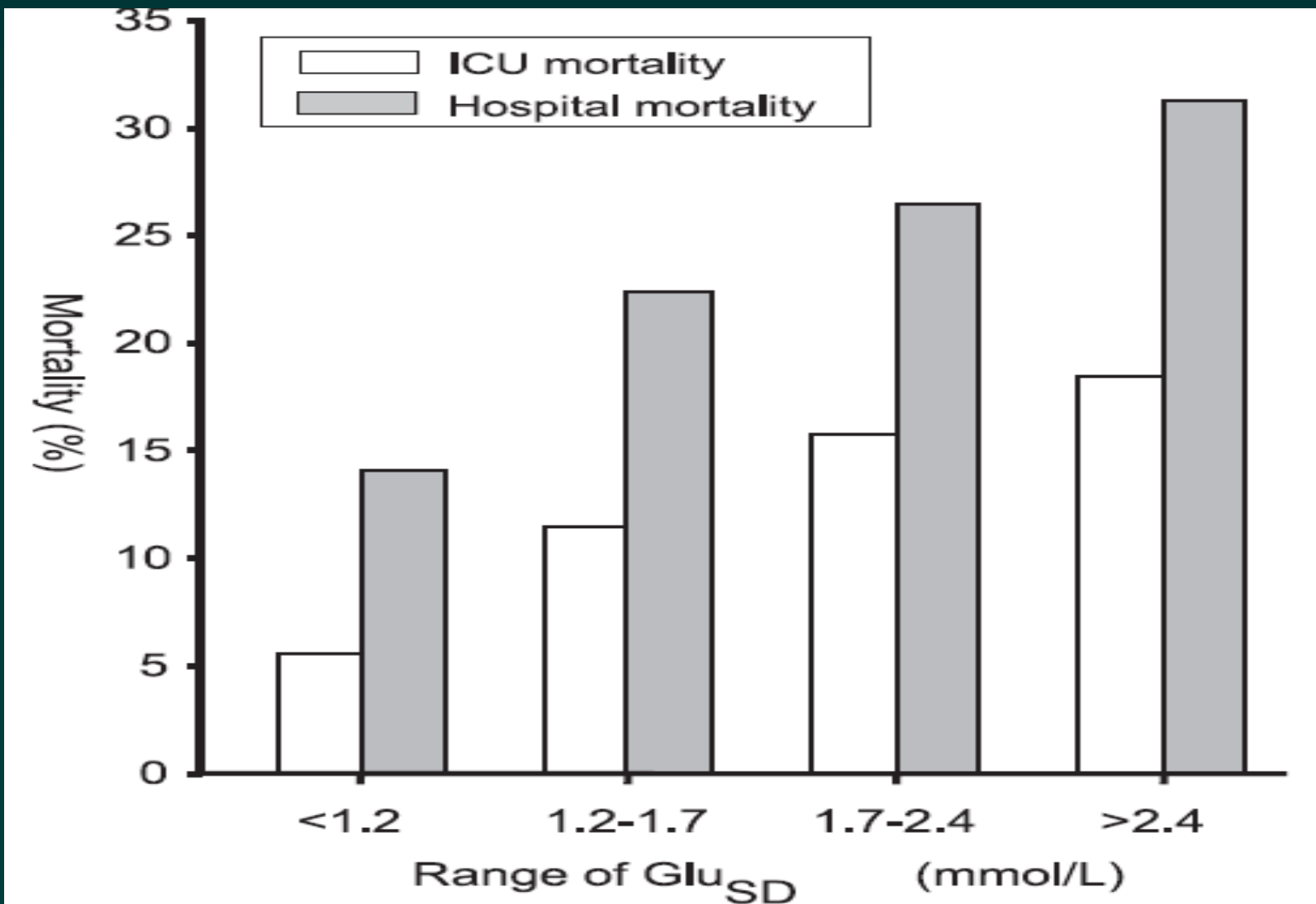
- McCowen KC. Stress-induced hyperglycaemia. Crit Care Clin 2001;17:

# Hiperglikemia stresowa



**Fig. 1.** Schematic representation of stress hyperglycemia. (A) In stress conditions, tissues that absorb glucose under the influence of insulin (insulin-mediated glucose uptake [IMGU]) become resistant to the effects of insulin (peripheral insulin resistance). Consequently, glucose is diverted away from IMGU tissues, and neoglucogenic substrates (*i.e.*, alanine, glycerol, and lactate) are released and used by the liver to produce glucose. (B) In the liver, endogenous glucose production is fueled by glycogenolysis and neoglucogenesis, both stimulated by the counterregulatory hormones and less inhibitable by circulating glucose (central insulin resistance). (C) The resulting hyperglycemia finally leads to increased non-insulin-mediated glucose uptake (NIMGU) tissues, under the influence of proinflammatory cytokines. EGP = endogenous glucose production; GLUT = glucose transporters; IL = interleukin; TNF = tumor necrosis factor.

# Wahania stężenia glukozy



**FIGURE 3.** Relationship between mortality and variability of blood glucose control in critically ill patients. The  $Glu_{SD}$  during ICU stay was used as a marker of variability of blood glucose control.  $Glu_{SD}$  = SD of blood glucose concentration. (Reprinted with permission from Egi et al.<sup>54</sup>)

# Kontrola glikemii po CABG

- Materiał 2467 chorych z cukrzycą operowanych w jednym ośrodku
- Grupa badana: 1447 chorych leczonych dożylnym wlewem insuliny z zamiarem obniżenia stężenia glukozy < 200 mg/dl
- Grupa kontrolna: 968 chorych leczonych podskórną podażą insuliny
- Wyniki: Zmniejszenie częstości występowania infekcji rany i mostka z 2% do 0,8%

# Kontrola glikemii u krytycznie chorych

Kontrola glikemii przyczyniła się do zmniejszenia śmiertelności u krytycznie chorych.

- Materiał: 1548 chorych przyjętych do OIT, 62% po zabiegach kardiochirurgicznych
- Grupa badana: utrzymanie 80 – 110 mg%
- Grupa kontrolna: nie przekraczać 180–200 mg%
- Wyniki: zmniejszenie śmiertelności z 8,0% do 4,6% (p=0.04)



# Kontrola glikemii po CABG

Kontrola glikemii przyczyniła się do zmniejszenia śmiertelności:

- Materiał: 3554 chorych z cukrzycą, operowanych w jednym ośrodku
- Grupa badana: wlew insuliny z zamiarem osiągnięcia glikemii  $< 100\text{mg}\%$  (Portland protocol)
- Grupa kontrolna (historyczna!): wstrzyknięcia insuliny i glikemia  $< 180\text{ mg}\%$
- Wyniki: zmniejszenie śmiertelności z 5,3% do 2,5% ( $p < 0.0001$ )

# Kontrola glikemii po CABG

- Materiał 814 chorych operowanych w SCCS w Zabrze, 29,4% z cukrzycą
- Kontrola glikemii: wlew insuliny wg zmodyfikowanego protokołu Portland
- Cel: ocena wpływu krążenia pozaustrojowego na kontrolę glikemii we wczesnym okresie pooperacyjnym



# Kontrola glikemii po CABG

Difficult glycemia control	OR	95%CL	p
female gender	2.36	1.65 - 3.36	< 0.001
presence of diabetes	2.22	1.60 - 3.07	< 0.001
cardiopulmonary bypass	1.81	1.29 - 2.56	<0.001

**Glikemia > 11 mmol/l**

# NICE-SUGAR Study

Randomizowane wieloośrodkowe badanie:

- Grupa IIT – intensywne leczenie insuliną z założonym stężeniem 4,4 – 6,1 mmol/l glukozy
- Grupa kontrolna – 7,8 – 10,0 mmol/l

Wyniki:

1. Zwiększona 90-dniowa śmiertelność w grupie badanej
2. Zwiększona częstość hipoglikemii w grupie badanej

# Najważniejsze badania kliniczne

**TABLE 1.** Major Differences between the Seven Major Interventional Studies Evaluating Glycemic Control in ICUs

	Van den Berghe <i>et al.</i> <sup>2</sup>	Van den Berghe <i>et al.</i> <sup>3</sup>	NICE-SUGAR <sup>8</sup>	Preiser <i>et al.</i> <sup>7</sup>	Brunkhorst <i>et al.</i> <sup>6</sup>	De La Rosa <i>et al.</i> <sup>5</sup>	Arabi <i>et al.</i> <sup>4</sup>	
Number of eligible patients	1,562	2,110	7,294	1,108	600	812	780	
Number of patients included	1,548	1,200	6,022	1,101	488	504	523	
Percentage of medical patients	0	100	62.9	40.4	46.9	48.8	83.2	
Percentage of surgical / postoperative admissions	96.0	0	37.1	56.1	NA	17.2	16.8	
Mean admission APACHE II score	9.0	23.0	21.1	15.0	20.2	15.6	22.8	
Percentage of calories given intravenously	87.0	87.0	29.5	27.0	66.0	7.0	7.9	
Target control (mM)	10.1-11.1	10.1-11.1	7.8-10.0	7.8-10.0	10.1-11.1	10.1-11.1	10.1-11.1	
Target IIT (mM)	4.4-6.1	4.4-6.1	4.4-6.1	4.4-6.1	4.4-6.1	4.4-6.1	4.4-6.1	
BG values reached [mM - mean (SD) or median (IQR 25-75)]	Control	8.5+/-1.8	8.5+/-1.7	8.1+/-1.4	7.7+/-1.9	8.4+/-1.8	8.2 (6.8-10)	9.5+/-1.9
	IIT	5.7+/-1.1	6.1+/-1.6	6.6+/-1.4	6.1+/-2.0	6.2+/-1.0	6.5 (5.6-7.8)	6.4+/-1.0

# Najważniejsze badania kliniczne

**TABLE 1.** Major Differences between the Seven Major Interventional Studies Evaluating Glycemic Control in ICUs

		Van den Berghe <i>et al.</i> <sup>2</sup>	Van den Berghe <i>et al.</i> <sup>3</sup>	NICE-SUGAR <sup>8</sup>	Preiser <i>et al.</i> <sup>7</sup>	Brunkhorst <i>et al.</i> <sup>6</sup>	De La Rosa <i>et al.</i> <sup>5</sup>	Arabi <i>et al.</i> <sup>4</sup>
Mortality rate (%)		8.0	26.8	24.9	15.3	35.4	31.2	17.1
Hypoglycemia rate (%)	Control	0.8	3.1	0.5	2.7	4.1	1.7	3.1
	IIT	5.0	18.7	6.8	8.7	17.0	8.5	28.6
Mean amount of insulin infused (U/day)	Control	33	10	17	10	5	12	31
	IIT	71	59	50	43	32	52	71
Percentage of patients treated with insulin	Control	39	70	69	66	74	47	75
	IIT	99	98	97	96	98	97	99
Percentage of patients with preexisting diabetes		13	17	20	18	30	12	40

APACHE II = Acute Physiology and Chronic Health; ICU = intensive care unit; IIT = intensive insulin therapy; IQR = interquartile range; NA = not analyzed; NICE-SUGAR = Normoglycaemia in Intensive Care Evaluation Survival Using Glucose Algorithm Regulation.

# POOPERAČNÍ GLYKÉMIE:

## SROVNÁNÍ INZULÍNOVÝCH PROTOKOLŮ v

### RÁMCI EVROPSKÉ MULTICENTRICKÉ STUDIE CLINICIP



Bláha J<sup>1</sup>, Matias M<sup>1</sup>, Rubeš D<sup>1</sup>, Cordingley J<sup>2</sup>, Pieber T<sup>3</sup>, Haluzík M<sup>4</sup>


<sup>1</sup>KARIM 1.LF UK a VFN Praha; <sup>2</sup>Royal Brompton Hospital, London; <sup>3</sup>Medizinische Universität Graz; <sup>4</sup>III.interní klinika 1.LF UK a VFN Praha



# CLINIPIP

CLOSED LOOP INSULIN INFUSION for CRITICALLY ILL PATIENTS



Royal Brompton & Harefield   
NHS Trust



TEST	RESULT	ACTION
<b>Measure glucose on entry to ICU</b>	BG >11.1 mmol/l ?	Start insulin 2-4 IU/h
	BG 11.1 - 6.1 mmol/l ?	Start insulin 1-2 IU/h
	BG <6.1 mmol/l ?	Don't start insulin but continue BG monitoring every 4 h
<b>Measure glucose every 1-2 h until normal range</b>	BG >7.8 mmol/l?	Increase insulin dose by 1-2 IU/h
	BG 5.1 - 7.8 mmol/l ?	Increase insulin dose by 0.5-1 IU/h
	BG approaching normal range ?	Adjust insulin dose by 0.1-0.5 IU/h
<b>Measure glucose every 4 h</b>	BG approaching normal range ?	Adjust insulin dose by 0.1-0.5 IU/h
	BG normal ?	Insulin dose unchanged
	BG falling steeply ?	Reduce insulin dose by half and check more frequently
	BG 3.3 - 4.4 mmol/l ?	Reduce insulin dose and check BG within 1 h
	BG 2.2 - 3.3 mmol/l ?	Stop insulin infusion, assure adequate baseline glucose intake and check BG within 1 h
	BG <2.2 mmol/l ?	Stop insulin infusion, assure adequate baseline glucose intake, administer glucose per 10 g IV boluses and check BG within 1 h





## Guidelines for the application of insulin at MUG:

1. Application of insulin
  - a. Insulin infusion for all insulin dependent diabetic patients and TX-patients
  - b. Insulin bolus for all other patients
2. Preparation of insulin infusion
  - a. Standard concentration is 100IU insulin in 50ml Voluven
  - b. Solution is stable for at the most 24h
3. Determination of glucose concentration
  - a. Measurement using laboratory analyser or Reflo-Check
  - b. Measurement in undiluted arterial blood or capillary blood
  - c. Frequency of measurement:
    - i. First measurement at admission
    - ii. At least six measurements per day or 1-2 hourly if requested from treating physician
    - iii. 60 minutes after each intervention (change of infusion rate or bolus)
    - iv. 60 minutes after stop of glucose infusion or nutrition
4. Glucose target value
  - a. ICU: 80-110mg/dl (below 120 mg/dl)
  - b. General ward: <200 mg/dl
5. Insulin Dosing Scheme
  - a. Insulin Infusion
    - i. BG >220                      8IE/h
    - ii. 150 < BG < 220              6IE/h
    - iii. 120 < BG < 150              4IE/h
    - iv. 60 < BG < 80                Insulin Stop
    - v. BG < 60                        Insulin Stop + 10g Glucose (20%) intravenous
  - b. Insulin Bolus
    - i. BG > 220                      8IE
    - ii. 150 < BG < 220              6IE
    - iii. 120 < BG < 150              4IE

# INZULÍNŮVÝ PROTOKOL

1. Cílová glykémie je 4,5-6,5 mmol/l.
2. Před zahájením infuze inzulínu zkontroluj kalémii, 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 hodin.
6. Při zastavení parenterální nebo enterální výživy zastav inzulín (není-li určeno jinak)



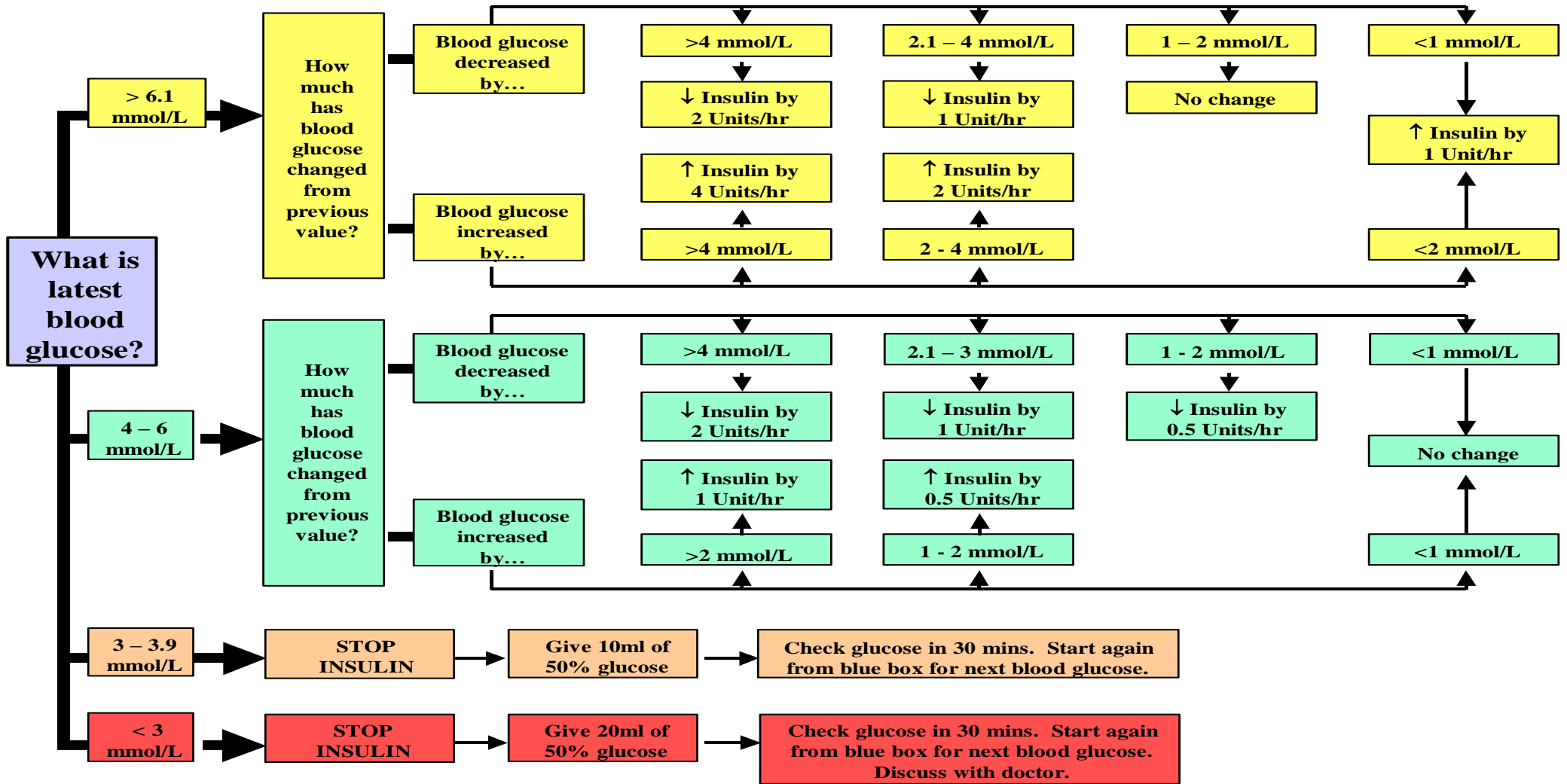
## ZÁKLADNÍ STARTOVACÍ DÁVKA:

GLYKÉMIE (mmol/l)	Bolus iv. 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 hodiny po začátku infuze inzulínu zkontroluj glykémii a dle ní:

GLYKÉMIE	INTERVENCE	KONTROLA GLYKÉMIE ZA
< 3.5	Stop inzulín, podej G40% 40 ml iv. - zavolej lékaře! Inzulín na 1 ml/h při glykémii přesr 6mmol/l	1 hod
3.6 – 4.5	Stop inzulín a zavolej lékaře!	1 hod
4.6 – 5.0	Sniž rychlost o 1 ml/h	2 hod
5.1 – 5.9	Ponech stejnou rychlost, pokud je glykémie stabilní i následující 2 měření, další kontrola glykémie za <b>4 hodiny</b>	2 hod
6.0 – 6.9	Zvyš rychlost o 0,5 ml/h	2 hod
7.0 – 7.9	Zvyš rychlost o 1 ml/h	2 hod
8.0 – 9.9	Zvyš rychlost o 2 ml/h	2 hod
10.0 – 12.9	Bolus 5 IU, zvyš rychlost o 3 ml/h	1 hod
13.0 – 15.9	Bolus 5 IU, zvyš rychlost o 4 ml/h	1 hod
16.0 – 19.9	Bolus 10 IU, zvyš rychlost o 5 ml/h	1 hod
>20.0	Bolus 15 IU, zvyš rychlost o 5 ml/h	1 hod

**Klesne-li glykémie v následujícím měření o >8 mmol/l, zpomal rychlost na polovinu a zavolej lékaře**



# Śląskie Centrum Chorób Serca

- **przed 1995** – podskórne i frakcjonowane dawki insuliny
- **1995 - 2003** - „*sliding scale protocol*” zaadaptowany z Glenfield Hospital, Leicester, UK
- **2003 - nadal** - „*Portland protocol*”, zaadaptowany z pracy: Furnary AP et al.\*

\*Furnary AP et al. Journal of Thorac Cardiovasc Surg 2003, 125, 1007.

# Śląskie Centrum Chorób Serca

<b>Stężenie glukozy</b>	<b>Przepływ insuliny</b>
<b>6 mmol/l</b>	<b>1 j/h</b>
<b>7 mmol/l</b>	<b>1 j/h</b>
<b>8 mmol/l</b>	<b>3 j/h</b>
<b>9 mmol/l</b>	<b>3 j/h</b>
<b>10 mmol/l</b>	<b>5 j/h</b>
<b>12,5 mmol/l</b>	<b>6 j/h</b>
<b>15 mmol/l</b>	<b>8 j/h</b>

# Zmodyfikowany protokół Portland

1. Stężenie glukozy powinno wynosić pomiędzy 120 mg% a 170 mg %. Oparty jest na wlewie insuliny 50 j./50 ml wg skali.
2. Glikemię oznaczamy
  - co 30 min. jeżeli poziom glikemii jest powyżej 200 mg%, lub poniżej 70 mg%
  - co 1 godzinę, jeżeli poziom glikemii jest pomiędzy 70 a 200 mg% i zmienił się o ponad 40 mg% w stosunku do ostatniego pomiaru,
  - co 2 godziny w pozostałych przypadkach z cukrzycą,
  - co 4 godziny w pozostałych przypadkach bez cukrzycy

# Tabela dawkowania

Poziom glikemii	Przepływ wlewu	Bolus
<80	0	0
80 - 119	0	0
120 - 179	1	0
180 - 239	2	0
240 - 299	3,5	4
300 - 360	5	8
>360	6,5	12



# Zmodyfikowany protokół Portland

Jeżeli poziom glikemii wynosi  $<70$  mg% należy podać 20 ml 40% glukozy dożylnie.

Jeżeli pomimo pracy pompy z insuliną poziom glikemii w kolejnym pomiarze nie obniża się, należy postępować wg następującego schematu:

- a) 80 – 150 mg% – nie zmieniać przepływu,
- b) 150 – 200 mg% - zwiększyć przepływ o 0,5 ml/h,
- c)  $>200$  mg% - zwiększyć przepływ o 1 ml/h.

Jeżeli pomimo trzykrotnego zwiększania przepływu pompy poziom glikemii w dalszym ciągu nie obniża się, należy podwoić prędkość wlewu insuliny.

Chory z cukrzycą powinien po zjedzeniu posiłku otrzymać dożylnie bolus 6 j. insuliny (lub 3 j. jeżeli posiłek był niepełny).

# KONTROLA GLIKEMII

## Mayo Clinic ITU

### Grupa A

- zakładane stężenie glikemii 4,5 = 7,2 mmol/l (80 – 130 mg%)
- Ilość chorych – 44 ogólny OIT i 164 chirurgiczny OIT

### Grupa B

- zakładane stężenie glikemii 6,1 = 8,3 mmol/l (110 – 150 mg%)
- Ilość chorych – 44 ogólny OIT i 167 chirurgiczny OIT

### Ocena :

#### Hipoglikemia

- Poważna < 2,2 mmol/l (40mg%)
- Średnia 2,2 < 3,3 mmol/l ( 40 – 60 mg%)

# KONTROLA GLIKEMII

## Mayo Clinic ITU

Wynik A –

- średnia glikemia 119 mg% (6,6 mmol/l)
- Hipoglikemia 1,4 % poważna i 7,7% średnia

Wynik B –

- średnia glikemia 132 mg% (7,3 mmol/l)
- Hipoglikemia 0 % poważna i 0,5% średnia

Wnioski

Zastosowanie protokołu B zapobiegło incydentom hipoglikemii bez pogorszenia kontroli stężenia glukozy u chorych. Może to potencjalnie wpływać na wynik leczenia

# Postępowanie w SCCS

Celem leczenia jest utrzymanie glikemii w przedziale:

**6,7 – 9,5 mmol/l**  
**(120-170 mg%)**

# Współczesne zalecenia ADA

## *Kontrola glikemii w okresie pooperacyjnym*

- (1) minimalizowanie pooperacyjnej odporności na insulinę poprzez normotermię i unikanie krwawienia oraz podanie przed operacją płynów zawierających 50 – 100 g glukozy.
- (2) Unikanie glikemii powyżej 10 mmol/l (180 mg%) po zabiegach sercowo-naczyniowych, u chorych z powikłaniami i u chorych otyłych.
- (3) Podanie wlewu insuliny w połączeniu z monitorowaniem stężenia co 30 – 60 min

# Współczesne zalecenia ADA

## *Hipoglikemia*

- (1) 2.2 mmol/l glukozy (40 mg%) jest uznawane za granicę istotnej hipoglikemii. Wczesne wykrycie i korekcja jest kluczowa nawet przy braku objawów
- (2) Krew tętnicza lub żylna są bardziej wiarygodne. Próbki pobrane z kapilar często mają zawyżone stężenia glukozy

# Współczesne zalecenia ADA

## *Podaż węglowodanów*

- (1) Hiperglikemię można zmniejszyć poprzez ograniczenie podaży roztworów glukozy u krytycznie chorych
- (2) Podaż insuliny można zakończyć kiedy chory zacznie przyjmować pokarmy drogą doustną przy zachowanym monitorowaniu. Podaż energii u chorego w OIT musi zawierać 25 kcal/kg/d zgodnie ze standardem
- (3) Optymalna podaż węglowodanów nie jest ustalona - powinna ona być zgodna z chorobą podstawową i okresem leczenia.



# Współczesne zalecenia ADA

## *Monitorowanie glikemii*

- Stężenie glikemii powinno być oznaczane w laboratorium lub w aparacie do gazometrii (nie za pomocą testów paskowych)
- Najwyższą wartość ma próbka tętnicza, później żylna, a najmniejszą próbka kapilarna
- Specyfikacja i dokładność urządzeń jest bardzo istotna

# Współczesne zalecenia ADA

Celem leczenia jest utrzymanie glikemii w przedziale:

**8,0 – 10,0 mmol/l**  
**(144 - 180 mg%)**

# Podsumowanie

- nie ma uniwersalnego protokołu kontroli glikemii
- przedział pożądaney glikemii - wskazany bardziej liberalny u chorych „medycznych”, bardziej restrykcyjny u chorych „chirurgicznych”
- ciągły pomiar glikemii lub/i jakakolwiek forma wspomaganía decyzji byłaby pomocna