

Anesteziolog a nové technologie a trendy v kontrole glukózové homeostázy*

Poljaková Iveta^{1,2}

¹Ústav fyziologie Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci

²Středomoravská nemocniční a. s., Nemocnice Přerov

Souhrn

Přehledový článek se věnuje novým možnostem v kontrole metabolismu glukózy v podmínkách perioperativní a intenzivní péče. Zahrnuje použití kontinuálního monitorování glukózy, vývoj automatického glukostatu a intervence ke snížení perioperativní hyperglykémie.

Klíčová slova: kontrola glykémie – kontinuální monitorování glykémie – perioperativní péče – stresová hyperglykémie – diabetes mellitus – chirurgie

Abstract

The anaesthetist and new trends and technologies in glucose homeostasis

The review article describes current advances in the control of impaired glucose metabolism in the perioperative and intensive care setting. It includes the use of continuous glucose monitoring systems, the development of closed-loop glycaemic control devices and discusses the measures for perioperative hyperglycaemia reduction.

Keywords: glucose control – continuous glucose monitoring – perioperative care – stress-induced hyperglycaemia – diabetes mellitus – surgery

Anest. intenziv. Med., 23, 2012, č. 4, s. 188–196

Úvod

Chirurgická intervence aktivuje stresovou endokrinní osu – uvolňují se „katabolické“ hormony kontraregulační k účinku inzulínu (adrenalin, noradrenalin, kortizol, glukagon) a zároveň klesá vylučování inzulínu. Zvyšuje se lipolýza, glukoneogeneze v játrech a dochází k fenoménu známému jako stresová hyperglykémie (stress-induced hyperglycaemia, SIH).

Diabetici jsou v této situaci vulnerabilní nejen z důvodu narušených mechanismů kontroly glykémie, ale také kvůli preexistující cévní a imunitní dysfunkci.

Diabetes mellitus postihuje v ČR přibližně 800 000 lidí a jeho výskyt stále roste.

Opakovaně bylo potvrzeno, že rozkolísání vnitřního prostředí při nedostatečné kontrole glykémie je faktorem, který u nich přispívá k vyššímu výskytu pooperačních infekcí i cévních komplikací. Rizikem je dlouhodobější perzistující hyperglykémie i výrazná variabilita glykémie [1–3]. K tomu, aby jejich pooperační prognóza byla srovnatelná s nediabetickou populací, potřebujeme nové technologie umožňující personalizovaný přístup v kontrole glukózové homeostázy.

Po letech diskusí (studie Leuvenská, GLUControl, NICE-SUGAR, VISEP, SPRINT) se odborná veřejnost shodla na konsenzu, že pooperační komplikace lze redukovat „liberální“ kontrolou glykémie. Ta by měla být udržována v cílovém rozmezí od 4,4 do 10 mmol/l, přičemž spíše než nebezpečné výkyvy glykémie při snaze o příliš těsnou kompenzaci je tolerována ojedinělá hyperglykémie do 11 mmol/l. Trendem je nastolit glykemickou stabilitu v rámci denního biorytmu glykémie.

V běžné praxi u diabetiků operovaných v ČR však splňuje tato kritéria pouze malá část z nich – v naší vlastní studii za použití CGMS [4] byla v pásmu euglykémie po dobu tří perioperativních dní jen 4 z 20 provedených měření, přičemž polovina sledovaných pacientů běžně překračovala glykémie 15 mmol/l.

Při kontrole glykémie jsme prozatím odkázáni na izolované intermitentní manuální odběry. Ty jsou pracné, zatěžují pacienty a poskytují pouze bodovou, nikoliv kompletní informaci o glykemickém profilu operovaného diabetika. To nám znemožňuje udržet pacienty bezpečně v doporučeném glykemickém rozmezí a jako menší zlo jsou tolerovány hyperglykemické epizody.

Kdy dojde k tomu, abychom tak, jak jsme zvyklí per-

*Přehledový článek s využitím zkušeností z vlastní studie a materiálů z 5. mezinárodní konference Advanced Technologies and Treatments for Diabetes, Barcelona 8.–11. 2. 2012.

operačně sledovat on line hemodynamické a ventilační parametry, zapnuli na monitoru „metabolický“ modul? Nejbližší k realizaci je právě monitorování glykémie.

Subkutánní minimálně invazivní senzory ke kontinuálnímu měření glykémie (Minimally invasive subcutaneous glucose sensing)

Senzory schopné kontinuálně měřit glykémii v intersticiální tekutině, tzv. Real Time Continuous Glucose Monitoring systems (RT-CGMS) se již od roku 1999 používají v ambulantním self-monitoringu diabetiků.

V ČR jsou používány zatím dva typy senzorů – Guardian® REAL-Time CGMS firmy Medtronic a dále Dexcom TM Seven® Plus firmy DexCom. Zavádějí se na dobu ne delší než jeden týden.

Oba systémy využívají miniaturní podkožní elektrodu. K jejímu umístění je možné použít prakticky kterékoliv místo, kde zavedený senzor nevadí a nehrozí jeho dislokace. Většinou se zavádí v oblasti břicha vpravo či vlevo od pupku, používá se i rameno. Samotný výkon zavedení elektrody hodnotili pacienti zahrnutí v naší studii [4] jako méně bolestivý, než je běžná injekce inzulínu. Detekce glukózy probíhá na enzymatickém podkladě. Senzor firmy Medtronic využívá glukooxygenázovou reakci, i když možné jsou i jiné technologie [5, 6]. Při reakci s glukózou dochází úměrně její koncentraci ke vzniku elektrického proudu, který je registrován a převáděn na vysílač – transmitter, připojený k senzoru. Měření se provádí po 10 sekundách, průměr z těchto hodnot je vysílán každých pět minut do monitoru, který může být buďto samostatný (obr. 1), či integrovaný do inzulínové pumpy, popř. se může jednat i o systém zaslepený, kdy se data ze senzoru stáhnou až po ukončení monitorování. Se senzorem přelepeným náplastí se lze sprchovat i koupat. Transmitter má omezený dosah – zhruba 2,5 m, pro-



Obr. 1. Zavedený senzor s transmitterem přelepený náplastí, monitor Guardian® REAL-Time CGMS firmy Medtronic (foto autorka)

to je třeba monitor udržet v blízkosti těla. Monitor je zařízení velikosti menšího mobilního telefonu, zachycený signál se v něm zpracuje a přepočítá na koncentraci glukózy v krvi. Tento algoritmus bere v úvahu prostřednictvím kalibrační hodnoty aktuální fyziologii daného pacienta. Dvakrát denně je nutno monitor kalibrovat externím vložením hodnoty glykémie změřené dostupným spolehlivým analyzátozem.

Na displeji monitoru můžeme sledovat aktuální glykémii i historickou křivku jejího vývoje. Je možné nastavit alarmy upozorňující nejen na aktuální krajní hodnoty glykémie, ale také na trend směřující k těmto extrémům. Data lze stáhnout do PC a vyhodnotit statistickým softwarem. Je možno hodnotit reakci glykémie na přívod inzulínu, medikaci, chirurgickou intervenci (operace v anestezii, bolestivý převaz), jídlo a fyzickou aktivitu – tyto i jiné údaje lze průběžně do monitoru či pumpy zadávat.

Dalšími komerčně dostupnými subkutánními senzory na světovém trhu jsou FreeStyle Navigator® System firmy Abbott, a GlucoMen Day firmy Menarini (jako jediný založený na mikrodialýze). Přesnost všech těchto nejznámějších miniinvazivních glukózových senzorů se sice v určitých situacích poněkud liší [7, 8], ale klinicky je poměrně srovnatelná.

Spolehlivý biosenzor glukózy je základním kamenem pro vývoj tzv. closed-loop systems – tedy zcela uzavřené smyčky, technologie umělého pankreatu. Firmy své výrobky proto stále zdokonalují ve snaze vyvinout co nejpřesnější „high performance“ senzory, pracující neomylně za jakýchkoliv fyziologických i patologických situací. Nově vyvíjená generace bude zřejmě využívat fluorescenci, která eliminuje rušivé vlivy kyslíkových radikálů z reakce kolem implantátu. Na zvířecích modelech jsou testovány implantabilní senzory schopné dlouhodobého výkonu.

Neinvazivní CGMS

Za zmínku stojí i vývoj neinvazivních, transdermálních senzorů. Tyto zatím nedosahují dostatečné přesnosti, aby byly schváleny ke klinickému použití – potýkají se zejména s variabilním odporem kožní bariéry. K překonání tohoto handikepu některé systémy používají tzv. multitechnologii – měří více parametrů současně včetně kožní teploty a tím částečně eliminují chybu měření. Kalibrace je u nich nezbytností.

Mívají formu náramku (GlucoWatch® biographer na principu iontoforézy), ušního klipu (GlucoTrack multi-senzor využívající ultrazvuk, elektromagnetické vlnění a termistor), nebo jsou připevněny páskem k tělu (C8 MediSensors na principu Ramanovy spektroskopie).

Bezpečnost subkutánních senzorů

Při zavedení senzoru je dosud jediným známým nežádoucím účinkem vznik reakce kolem cizího tělesa. Společná studie lékařských fakult v Olomouci

a v Košicích vyhodnotila vedlejší účinky 420 senzorů zavedených celkem po dobu 2537 dní. Za tuto dobu se vyskytla pouze jedna závažnější komplikace – týkala se senzoru atypicky zavedeného v nepříznivé lokalizaci na hýždí, kolem něhož se vytvořil absces s následnou nutností drenáže [9].

Subklinická tkáňová reakce se kolem elektrody vyskytuje běžně, tvorba biofilmu na povrchu membrány a vznik kyslíkových radikálů s postupujícím věkem senzoru může být příčinou nepřesností v měření [10].

Přesnost měření glykémie a CGMS

Obecně nejpresnější metodou měření glykémie jsou certifikované laboratorní analyzátory. V podmínkách intenzivní péče je dobrým standardem analyzátor krevních plynů. I tyto metody mají určitou míru neshody, a to zejména při nižších hodnotách glykémie. Glukometry, přestože v intenzivní péči u nás často používané, nejsou pro klinickou praxi považovány za dostatečně přesné [11–13].

Arbitrárně stanoveným měřítkem přesnosti jednotlivých biosenzorů glykémie je **Mean Absolute Relative Difference (MARD)**, což je míra průměrné odchylky hodnot naměřených senzorem ke standartu – krevnímu analyzátoru Yellow Springs Instruments – YSI. Čím nižší je hodnota MARD, tím je senzor přesnější. Další mírou přesnosti je modifikovaná Clarkova „chybová mřížka“ tzv. **Clarke glucose-error grid analysis**, která nejenže porovnává přesnost měření se standartem, ale také zohledňuje chybu měření CGMS s ohledem na závažnost případné navazující nesprávné nebo nedostatečné terapeutické intervence [14, 15]. Pro kontinuální měření glukózy se využívá modifikace této metody – **CG-EGA** [16].

První CGMS měly omezenou přesnost zejména v pásmu hypoglykémie, od té doby se však jejich spolehlivost významně zvýšila. Nejnovější, již komerčně dostupná generace senzorů firmy Medtronic (Enlite) dosahuje MARD 15,3 %. Konkurent DexCom vyvíjí senzor Dexcom Gen4 Sensor s MARD 12,3 %.

Pěkné přirovnání CGMS k laboratorním analyzátorům glykémie uvádí Rice [17]: „Hodnota z analyzátoru odpovídá přesnému statickému snímku (absolutní hodnota glykémie), zatímco kontinuální měření lze přirovnat k natáčení videokamerou (trend vývoje glykémie). Obraz na videofilmu, pokud ho zastavíme, je méně ostrý, ale film jako celek nám poskytuje přesnější vhled do probíhajícího děje než série snímků.“

Vzhledem k tomu, že senzory měří v jiném tělním kompartmentu než v krvi – totiž v intersticiu – musíme brát při interpretaci výsledků v úvahu tzv. time-lag, čili zpoždění do vyrovnání koncentrace glukózy mezi krví a intersticiem. Intersticiem se opoždí za hladinou v krvi při vzestupu glykémie o 15–20 minut, při poklesu do 5 minut, přičemž tato doba záleží na typu senzoru. Je však otázkou, zda hodnota v intersticiu není pro klinika vlastně více vypovídající – hypoglykémie v CNS se projeví až při nedostatku glukózy v inter-

sticiální tekutině. Hladina glukózy v intersticiu tedy může odrážet přesněji koncentraci glukózy v CNS než její hladina v krvi. Tuto teorii dosud nikdo neprozkoumal, bylo by ji možné posoudit paralelním měřením glukózy v CNS mikrodialyzačními senzory.

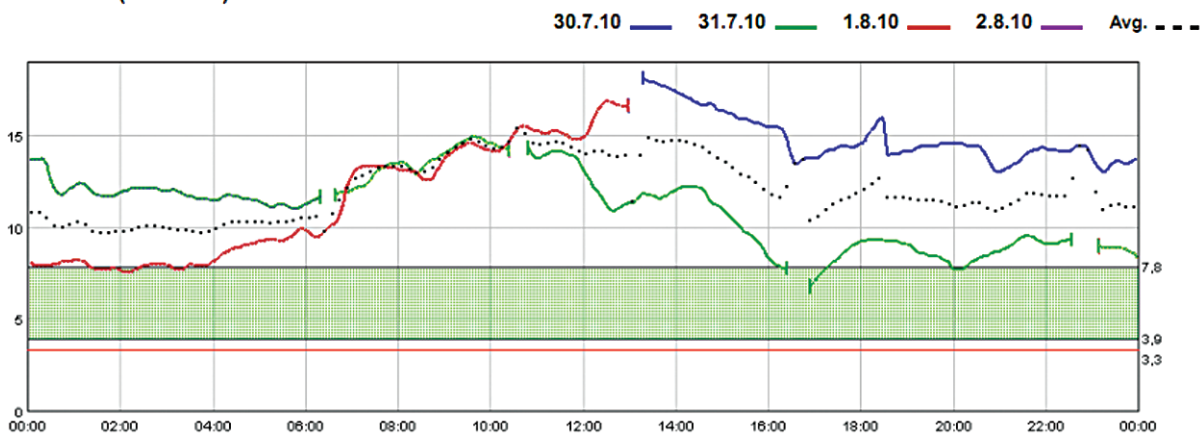
Klinická použitelnost subkutánních CGMS peroperačně

Průkopnicí v peroperačním používání CGMS je Hannah Piper z Children's Hospital v Bostonu (Harvard Medical School). V r. 2006 použila senzory Medtronic Minimed na 22 dětech do 3 let, které podstupovaly kardiokirurgický výkon. Získala 246 párových hodnot glykemií porovnávajících senzory s laboratorním analyzátozem. Zjistila, že použití senzorů je bezpečné (žádné krvácení ani reakce tkáně kolem senzoru) a že senzory dobře fungují i v podmínkách alterované perfuze podkoží při hypotermii, nutnosti inotropní podpory a otocích. Uzavřela, že jejich použití usnadňuje peroperační management glykémie [18].

V období od 1. 7. 2010 do 30. 6. 2011 jsme provedli 20 peroperativních měření senzory Guardian® REAL-Time CGMS firmy Medtronic u pacientů s DM II či poruchou glukózového metabolismu (IGT) v průběhu celkem 95 perioperativních dní [4]. Naše zkušenosti lze shrnout do následujících bodů:

- Senzor je nutno zavést minimálně dvě hodiny před plánovanou operací. Tyto dvě hodiny potřebuje k aklimatizaci v podkožní tkáni, pak teprve sám zvukovým signálem na monitoru zažádá o kalibraci a poté začne ukazovat hodnoty glykémie.
- Kalibrace je z hlediska přesnosti měření zásadní úkon. Je vhodné, aby na kontinuální monitorování dohlížel vyškolený SZP tým.
- Pro kalibraci je nutné zvolit dobu, kdy glykémie co nejméně kolísá (tj. před jídlem, nikoliv při infuzi glukózy, po injekci inzulínu atd.) a kdy je tedy co nejménší předpoklad nepoměru koncentrace glukózy mezi krevní plazmou a intersticiem. Samotný odběr glykémie musí být proveden bezchybně a její hodnota měřena na co nejspolehlivějším přístroji. Nejvhodnější pro intenzivní péči je analyzátor krevních plynů, pokud je dostupný. Lze jej sice nahradit glukometrem (pro ambulantní self-monitoring diabetiků je standartem), avšak při použití za peroperačních podmínek, kdy hodnoty glykémie mohou více kolísat a nároky na přesnost jsou vyšší, není tento postup zcela spolehlivý. Je zapotřebí alespoň vybrat osvědčený typ glukometru, který např. neinterferuje s hladinami hemoglobinu. Pokud zadáme kalibrační glykémii nepřesně, celé glukóзовé monitorování na dalších 12 hodin je tomu úměrně zkreslené. Pro zpřesnění je možno kalibrovat i v mezidobí mezi dvěma předepsanými kalibracemi [19].
- Je třeba počítat s tím, že senzory firmy Medtronic měří glykémii pouze v rozpětí 2,2–22,5 mmol/l.
- Jak již bylo řečeno, je monitor je nutné udržovat ve vzdálenosti maximálně 2,5 m od těla monitorova-

Sensor Data (mmol/L)



Duration Distribution (hh:mm)



Above 7,8	N/A	10:45	100%	21:35	96%	11:35	89%	N/A			43:55	95%
Within (3,9 - 7,8)	N/A	0:00	0%	0:55	4%	1:25	11%	N/A			2:20	5%
Below 3,9	N/A	0:00	0%	0:00	0%	0:00	0%	N/A			0:00	0%

	Thu 29 Jul	Fri 30 Jul	Sat 31 Jul	Sun 1 Aug	Mon 2 Aug	Average / Total
# Sensor Values	0	129	270	156	0	555
High SG (mmol/L)	N/A	18,1	15,0	16,9	N/A	18,1
Low SG (mmol/L)	N/A	13,0	6,8	7,5	N/A	6,8
Average SG (mmol/L)	N/A	14,8	11,1	11,3	N/A	12,0
Standard Dev.	N/A	1,3	2,0	3,1	N/A	2,7
MAD %	N/A	26,9	2,4	2,2	N/A	10,5
# Valid Calibrations	0	2	4	1	0	7

Obr. 2. Žena (1932), DM 2. typu na inzulínu

Dne 30. 7. 2011 provedena amputace dolní končetiny v Chopartově kloubu. Perzistentní perioperativní hyperglykémie.

ného pacienta. Telemetrické propojení se vzdáleným monitorem by bylo pro klinické využití v budoucnu rozhodně vhodné. Občasné výpadky signálu v monitorování jsou ve valné většině způsobeny nedodržením tohoto pravidla (obr. 2, 3).

- Při samotném měření na operačním sále jsme na rozdíl od předchozí uvedené práce [18] nezaznamenali žádnou interferenci s používanými elektrickými přístroji (např. elektrokauter) ani s anesteziologickou elektronikou.
- Péče o CGMS je poměrně snadná, vyžaduje krátkou edukaci ošetřujícího zdravotního personálu, který jsme vybavili stručným návodem k použití a SOS telefonním číslem. Bez problémů byla spolupráce se SZP na JIP (chirurgických i JIP interní). Na standardních odděleních byla reakce SZP individuální, ale spíše převládala obava z nové techniky, přičemž výhody CGMS zůstávaly do značné míry nevyužity. Tuto nevýhodu by odstranil vyčleněný mobilní SZP tým, který by prováděl supervizi CGM na standardních odděleních a průběžně jejich personál doškoloval.
- Nutno ještě podotknout, že je třeba dát pozor na případnou náhlou perioperační indikaci magnetické

rezonance ze strany chirurga a monitorování před tímto vyšetřením ukončit.

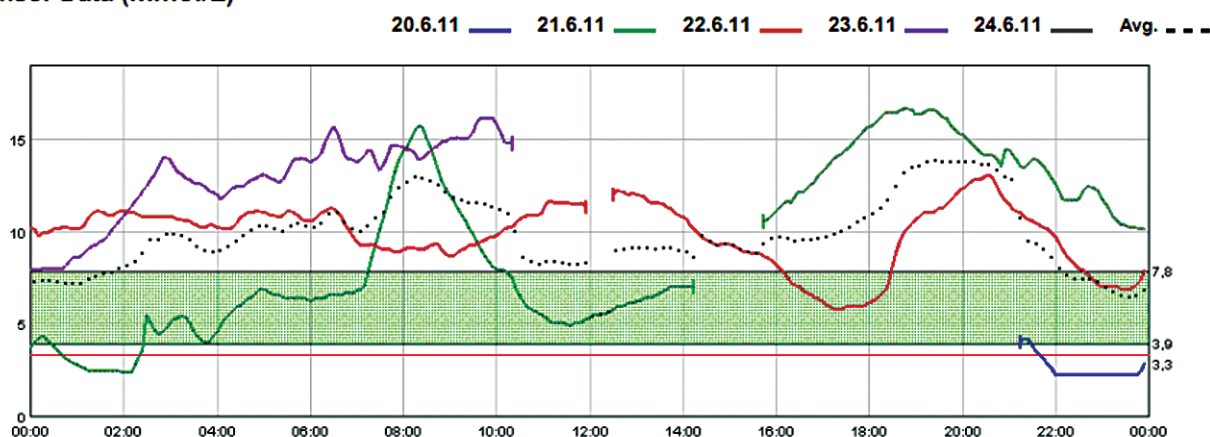
- Souhrnem, v současnosti perioperativní CGM může posloužit jako užitečné vodítko pohybu glykémie. Hodnota na displeji nemůže být sice jediným podkladem k léčebné intervenci – je třeba ji ověřit odběrem glykémie – ale je podstatné, že nám může zavčas avizovat nutnost tohoto odběru.

Použitelnost subkutánních CGM v intenzivní péči

Brzy od zavedení CGMS do klinické praxe byly tyto přístroje testovány v podmínkách intenzivní péče.

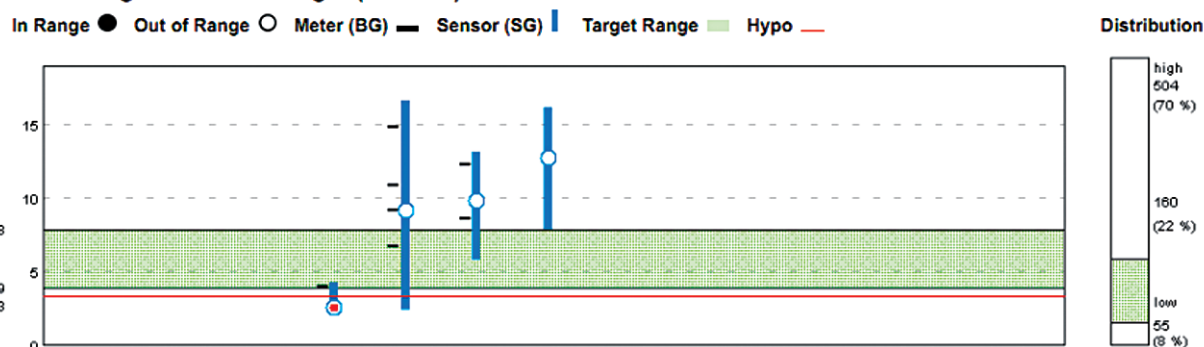
V roce 2004 Goldberg použil Medtronic MiniMed u 22 pacientů interní JIP po dobu 3 dní. 98,7 % hodnot bylo klinicky akceptovatelných podle Clarke Error Grid Analysis. Uzavřel, že se jedná o metodu omezující výkyvy glykémie na JIP, slibnou i pro vědecké účely [20]. V roce 2007 byl Medtronic MiniMed testován v intenzivní péči kardiaků a byl shledán vhodným pro usnadnění sesterského ošetřování [21]. Logtenberg r. 2009 shledává CGM bezpečným a vyhovujícím při-

Sensor Data (mmol/L)



	Mon 20 Jun	Tue 21 Jun	Wed 22 Jun	Thu 23 Jun	Fri 24 Jun	Average / Total
# Sensor Values	33	271	282	125	0	711
High SG (mmol/L)	4,2	16,7	13,1	16,2	N/A	16,7
Low SG (mmol/L)	2,2	2,3	5,8	7,9	N/A	2,2
Average SG (mmol/L)	2,6	9,1	9,8	12,8	N/A	9,7
Standard Dev.	0,6	4,3	1,7	2,3	N/A	3,7
MAD %	N/A	21,0	8,8	N/A	N/A	16,1
# Valid Calibrations	1	3	4	0	0	8

Glucose - High / Low / Average (mmol/L)



BG/SG Stats	Fri 17.6	Sat 18.6	Sun 19.6	Mon 20.6	Tue 21.6	Wed 22.6	Thu 23.6	Fri 24.6	Sat 25.6	Sun 26.6	Mon 27.6	Tue 28.6	Wed 29.6	Thu 30.6	Average or Total
Average	0,0	0,0	0,0	4,0/2,6	10,4/9,1	11,1/9,8	0,0/12,8	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	9,9/9,7
High	0,0	0,0	0,0	4,0/4,2	14,8/16,7	12,3/13,1	0,0/16,2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	14,8/16,7
Low	0,0	0,0	0,0	4,0/2,2	6,7/2,3	8,6/5,8	0,0/7,9	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	4,0/2,2
Standard Dev.	NA	NA	NA	NA/0,6	NA/4,3	NA/1,7	NA/2,3	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	3,2/3,7
# of Readings	0	0	0	1/33	4/271	3/282	0/125	0	0	0	0	0	0	0	8/711
#Hypo Excurs.	0	0	0	0/1	0/1	0/0	0/0	0	0	0	0	0	0	0	0/2

Obr. 3. Muž (1953), DM 2. typu na inzulínu

Dne 21. 6. 2011 proveden aortofemorální bypass s profundoplastikou (10.30–14.30 hod) v celkové anestezii, téhož dne reoperován – provedena endarterektomie a trombektomie (14.30–16.30 hod) v subarachnoidální anestezii. Přes den podány tři infuze s glukózou: glukóza 10% 500 ml s 4 j. Humulin R od 6.00 do 9.00 hod, glukóza 10% 500 ml s 20 j. Humulin R od 15.30 do 17.30 hod, glukóza 10% 500 ml s 20 j. Humulin R od 19.30 do 21.30 hod.

jatým standardům, ale podotýká, že drobné nepřesnosti brání jeho neomezenému použití v klinické praxi [22]. Další pracoviště využilo senzory k vyhodnocení rozsahu hyperglykémie u 20 kriticky nemocných nediatetických dětí [23]. Ukázalo se, podobně jako u naší studie [4], že rozsah hyperglykémie je při použití intermitentních odběrů podceňen. Scuffi [24] využívá výsledků CGM k výpočtu glykemické variability u kriticky nemocných v reálném čase. Samostatnou kapitolou je užití CGMS u nedonošených dětí a novorozenců diabetických matek. CGMS zde úspěšně odhalilo mnoho epizod hypoglykémie nerozpozna-

ných intermitentními odběry [25, 26], i když větší senzitivita CGMS v oblasti hypoglykémie by u této specifické skupiny byla přínosem (u použitých senzorů firmy Medtronic je omezena spodním limitem detekce glykémie 2,2 mmol/l).

V ČR se použitím CGMS v intenzivní péči zabývala A. Stoszková. Srovnávala mikrodialýzu a senzory RT-CGM Guardian, Medtronic s arteriální a smíšenou žilní glykemií. Její výsledky (Pearsonův korelační koeficient u obou metod blízký 0,7) nepodpořily použití senzorů u kriticky nemocných [27]. Na její stranu se přiklání i Ligtenberg, který zkoumal přesnost senzorů

Gold (Medtronic Minimed) a přestože 98,3 % hodnot se nacházelo v klinicky akceptabilních zónách podle EGA, kvůli 1,5 % hodnot, kde by mohlo dojít k nesprávné léčbě (šlo o 9 pacientů, 8 z nich bylo léčeno vazopresory) nedoporučuje subkutánní CGMS jako jedinou metodu ke kontrole glykémie za podmínek intenzivní péče [28].

Hodně citovaná Brunnerova práce [29] zahrnuje data ze dvou randomizovaných studií, celkem 174 pacientů intenzivní péče, kteří k udržení normoglykémie potřebovali inzulin. Byl použit systém RT-CGM Guardian, Medtronic a odebráno 2045 párových hodnot glykémie. Hodnoty získané pomocí CGMS byly srovnány s arteriální krví (analýzátor krevních plynů). Pearsonův korelační koeficient byl 0,92, s 92,9 % hodnot v mezích ISO standartu a 99,1 % hodnot v rozmezí přijatelně spolehlivém pro klinické použití. Výsledek práce vyzněl dle závěru autorů ve prospěch spolehlivosti tohoto typu CGMS u kriticky nemocných.

Studie Holzingerové [30] dospěla k závěru, že CGM (Medtronic) redukuje hypoglykemické epizody u kriticky nemocných, i když nezlepšuje kontrolu glykémie ve srovnání s intenzivní inzulinovou terapií řízenou algoritmem. Další zajímavá práce z téhož pracoviště [31] neprokázala žádný vliv oběhového selhání vyžadujícího podporu noradrenalinem během 72hodinového měření na přesnost měření téhož CGMS.

Lze shrnout, že se zdokonalování senzorů a za použití přesné techniky kalibrace se CGMS stává použitelným v monitorování kriticky nemocných. Se zvýšenou spolehlivostí senzorů a jejich nižší cenou lze v budoucnu předpokládat široký nástup této technologie.

Intravenózní senzory

Takzvané intravenous blood glucose monitoring system's – jsou invazivní systémy vyvíjené přímo pro účely intenzivní péče, pro pacienty se zajištěnou žilní linkou.

Firma Edwards Lifesciences Corporation, známá z oblasti hemodynamického monitorování, ve spolupráci s firmou DexCom vyvíjejí automatický intravenózní GMS použitelný pro jednotku intenzivní péče GLUCOCLEAR. Sestává z i. v. katétru obsahujícího elektrodu a senzor (opět na podkladě glukooxidázy reakce) a kalibrační i. v. infuze. Senzor vydává hodnoty každých 7,5 minut. Zatím je ve fázi klinických studií [32].

OptiScanner (OptiScan Biomedical) aspiruje každých 15 minut 3ml vzorek krve, po centrifugaci změří v 0,12 ml krve koncentraci glukózy v plazmě infračerveným senzorem a zbylou krev vrací do oběhu pacienta. Jiná zařízení rovněž aspirují vzorek krve a detekují glukózu na principu enzymatické reakce. Švédská firma CMA Microdialysis vyvíjí systém na principu mikrodialýzy využívající centrální venózní katétru. Zkoušejí se i jiné technologie [33–36].

Intravenózní senzory nejsou ovšem zatím v rutinním

klinickém použití a jejich rizikem je nutnost nitrožilního přístupu, možná interference s intravenózně podávanými roztoky a u některých i nutnost antikoagulace.

Umělý glukostat („artificial pancreas“, AP)

Vývoj technologie léčby diabetu spěje k vytvoření „closed loop“ („uzavřené smyčky“), tedy zařízení, které si bude samo dávkovat inzulin a dokáže jej titrovat na cílové hodnoty bez vnějšího zásahu člověka.

Novější inzulinové pumpy propojené se senzorem již disponují funkcí automatického zastavení přívodu inzulinu v případě hrozící hypoglykémie (tzv. LGS – „low-glucose suspend“ pumpy, v ČR je dostupná Paradigm® Veo™ firmy Medtronic). Jsou vynikající v prevenci nočních hypoglykemií a diabetici s nimi dosahují těsnější kompenzace, protože jsou jisti proti hypoglykémii.

Evropský projekt výzkumu umělého pankreatu AP@home má modulární strukturu. Jednotlivé výzkumné týmy řeší vymezené úkoly.

Idea umělého pankreatu obecně sestává ze tří úhelných kamenů – prvním z nich jsou výše popsané biosenzory glykémie, které se stále zdokonalují, miniaturizují a směřují k menší invazivitě. Druhým jsou zařízení dodávající inzulin, kde také dochází k miniaturizaci – vyvíjejí se již dokonce pumpy „náplastové“. Aby nebyly nutné dvě perforace kůže, jsou testovány dokonce „single port“ mikroperforační katétry, které simultánně měří i dodávají inzulin. Jsou také snahy o vývoj kanyly, která v sobě spojuje funkci senzoru i pumpy – reaguje totiž na koncentraci glukózy v intersticiu a podle ní mění svou propustnost pro inzulin (hydrogel s nanopóry) [37]. V podstatě však mezi oba koncové články, senzor a pumpu, musí být vložen inteligentní mechanismus schopný predikce vývoje glykémie a úpravy dávkování inzulinu.

Na algoritmus MPC (model predictive control) a jeho personalizaci se nyní soustředí mezinárodní vědecké úsilí. Kontrolovat glykémii přes den, při různorodé fyzické aktivitě a nahodilém příjmu smíšené potravy s různým výsledným glykemickým indexem, je výzvou pro informatiky [38]. Problém je v interindividuálních fyziologických rozdílech – vstřebávání potravy u mnohých diabetiků zpomaluje gastroparéza, vyskytují se u nich častěji také poruchy zevní sekrece pankreatu, mají různou citlivost k inzulinu a také jeho variabilní absorpci z podkoží. Vznikají aproximativní absorpční modely pro různá směsná jídla a behaviorální modely anticipace dalšího jídla. Překážkou je také časový posun mezi objevením se inzulinu v oběhu a detekcí snižující se glykémii monitorem.

Umělý pankreas se tedy zatím testuje hlavně „in silico“, tedy simulacemi na počítači. Probíhají testy na zvířecích modelech.

Je testován i umělý pankreas bihormonální (kromě inzulinu využívá i glukagon).

Dokončení vývoje umělého pankreatu pro běžné denní použití se předpokládá již v této nebo v další dekádě.

Automatický glukostat pro intenzivní péči

Kdy budeme moci v intenzivní či peroperační péči nastavit glykémii na „autopilota“?

Glukostat do podmínek intenzivní péče je konstrukčně snazší – větší rozměry zde nevadí, invazivní nitrožilní přístup je většinou zajištěn, pohyb pacienta minimalizován a dodané kalorie jsou kontrolovatelné.

Tato zařízení jsou vyvíjena již od r. 1977, kdy byl testován Biostator [39] a vzápětí po něm v Japonsku Nikkiso STG-22 Blood Glucose Controller [40]. Vývoj „umělého pankreatu“ pro intenzivní péči však byl relativně pomalý a podfinancovaný [41]. Snad nejvíce zkušeností s ním mají Japonci. Sedované a ventilované pacienty udrží v těsném rozmezí glykémie 4,44–8,33 mmol/l, bez hypoglykémie. Přístroj velikosti ventilátoru zatím není přenosný. Studií s jeho inovovaným prototypem byla publikována celá řada za podmínek perioperační medicíny, postoperativní sepse, resekce pankreatu aj. [42–46].

Roku 2003 byl učiněn pokus použít subkutánní senzor Medtronic Minimed pro uzavřenou smyčku kontroly krevního cukru [47].

Jako „otevřenou smyčku“ v podmínkách intenzivní péče lze uvést systém Glucomander v USA nebo u nás testovaný systém Space GlucoseControl firmy B. Braun Medical. Oba sestávají z perfuzoru a algoritmu, který na základě kumulativních naměřených hodnot glykémie, případně obsahu sacharidů v parenterální a enterální stravě, generuje doporučení dávkování inzulínu v následujícím časovém úseku. Konečné rozhodnutí je ale na ošetřujícím personálu a není užíváno kontinuální měření glykémie.

Nebezpečí nerozpoznané hypoglykémie v průběhu anestezie nebo ve spánku

Spekuluje se, že určité procento pooperačních „iktů“ nebo „tranzitorních ischemických atak CNS“ mohlo být zapříčiněno nerozpoznanými peroperačními hypoglykémii. Zde by mělo rutinní peroperační použití CGMS u rizikových pacientů velký preventivní účinek.

V našem souboru 20 měření [4] jsme jeho prostřednictvím žádnou peroperační hypoglykémii nezachytili, zřejmě rutinní předoperační „vykryvací infuze“ glukózy byly dostatečnou prevencí – ovšem za cenu, že kyvadlo glykémie rozkývaly na opačnou stranu (viz obr. 2, 3). Zaregistrovali jsme však hypoglykémii denní i noční v pooperačním období, které nebyly zachyceny běžnými intermitentními odběry (viz obr. 3).

Intenzivisté sloužící na RZP se setkávají se syndromem náhlé smrti ve spánku („Dead in bed“ syndrom). U pacientů vybavených CGMS, kteří zemřeli na tento syndrom, byly retrospektivním vyhodnocením křivky nalezeny hypoglykémie předcházející úmrtí. To vedlo k přehodnocení pohledu na etiologii tohoto syndromu, z kterého byly dosud obviňovány především náhlé srdeční arytmie. Zřejmě může být často pravou příčinou (a případným triggerem arytmie) nerozpoznaná noční hypoglykémie. Přitom večerní hodnoty glykémie nebývají pro výskyt nočních hypoglykemií prediktivní.

Co s pooperační inzulínovou rezistencí?

Lze ji snížit i jinak než zvýšenými dávkami inzulínu?

Rychlé a správné zvládnutí základního onemocnění, kontrola infekce, bolesti (i při převazech) a procesy podporující rychlé hojení neúčinněji přispívají k úpravě glukózové homeostázy.

Zajímavé by bylo srovnání různých druhů vedení anestezie na glukózový metabolismus [48].

Zamezení zbytečně dlouhému předoperačnímu lačnění a vhodná časná pooperační realimentace snad také snižují pooperační inzulínovou rezistenci [49, 50].

Ojedinelé práce hodnotily příznivý vliv různých medikamentů na stresovou hyperglykémii – byl zkoušen metformin a propranolol u spálenin [51], glukagon-like peptid-1 [52] a také sympatolytická premedikace klonidinem (antagonista alfa adrenergních receptorů), která mechanismem snížení cirkulujících katecholaminů nejen snižuje peroperační hypertenzi (u nás pozorování doc. Hesse), ale přispívá také k metabolické stabilitě [53].

Velmi nadějně jsou výsledky studie RABBIT s použitím bazálního inzulínu v peroperačním období [54].

K odstranění stresu patří i omezení psychické nepohody. Pečujeme-li o diabetika po amputaci končetiny, který se trápí tím, jak zvládne péči o nemocného na něm závislého partnera, nevystačíme si jen s technologií – bude zapotřebí sjednocené úsilí lékaře, psychologa či kněze, sociálního pracovníka, rehabilitační sestry i pacientovy rodiny.

Závěr

Diabetologie prodělává v současné době prudký vývoj. Účelem článku bylo seznámit anesteziology a intenzivisty se současnými možnostmi použití kontinuálního měření glykémie a souvisejícími technologiemi a postupy, jejichž cílem je bezpečné dodržení doporučeného rozmezí glykémie i u pacientů v dynamických podmínkách perioperačního období a intenzivní péče.

Literatura

1. **Bochicchio, G. V., Joshi, M., Bochicchio, K. M.** Early hyperglycemic control is important in critically injured trauma patients. *Journal of Trauma*, 2007, 63, 6, p. 1353–1359.
2. **Lipshutz, A. K. M., Gropper, M. A., Ramos, M.** Perioperative Glycemic Control: An Evidence-based Review. *Anesthesiol.*, 2009, 110, 2, p. 408–421.
3. **Ramos, M., Khalpey, Z., Lipsitz, S. et al.** Relationship of perioperative hyperglycemia and postoperative infections in patients who undergo general and vascular surgery. *Ann. Surg.*, 2008, 248, 4, p. 585–591.
4. **Poljaková, I., Chlup, R., Kalabus, S. et al.** Zkušenosti s perioperativním monitoringem glykémie. *Anest. intenziv. Med.*, 2011, 5, p. 286.
5. **Rice, M. J., Pitkin, A. D., Coursin, D. B.** Glucose measurement in the operating room: More complicated than it seems. *Anesth. Analg.*, 2010, 110, p. 1056–1065.
6. **Oliver, N. S., Toumazou, C., Cass, A. E. G. et al.** Glucose sensors: a review of current and emerging technology. *Diabet. Med.*, 2009, 26, 3, p. 197–210.
7. **Buckingham, B.** Clinical overview of continuous glucose monitoring. *J. Diabetes Sci. Technol.*, 2008, 2, 2, p. 300–306.
8. **Kovatchev, B., Anderson, S., Heinemann, L., Clarke, W.** Comparison of the Numerical and Clinical Accuracy of Four Continuous Glucose Monitors. *Diabetes Care*, 2008, 31, 6, p. 1160–1164.
9. **Chlup, R., Matušková, V., Jadviščoková, T. et al.** Riziko lokálních komplikací při dlouhodobém používání senzorů CGMS. Prezentováno na 44. diabetologických dnech v Luhačovicích 17.–19. 4. 2008.
10. **Klueh, U., Frayley, J., Qiao, Y. et al.** The role of macrophages in continuous glucose monitoring. *J. Diabetes Sci. Technol.*, 2007, 1, 5, p. 669–675.
11. **Desachy, A., Vuagnat, A. C., Ghazali, A. D. et al.** Accuracy of bedside glucometry in critically ill patients: Influence of clinical characteristics and perfusion index. *Mayo Clin. Proc.*, 2008, 83, p. 400–405.
12. **Kanji, S., Buffie, J., Hutton, B. et al.** Reliability of point-of-care testing for glucose measurement in critically ill adults. *Crit. Care Med.*, 2005, 33, 12, p. 2778–2785.
13. **Bláha, J.** Kontrola glykémie v intenzivní péči. Ne jestli, ale jak. *Anest. intenziv. Med.*, 2009, 19, 3, s. 128–130.
14. **Clarke, W. L., Kovatchev, B.** Continuous Glucose Sensors: Continuing Questions about Clinical Accuracy. *J. Diabetes Sci. Technol.*, 2007, 1, 5, p. 669–675.
15. **Kovatchev, B. P., Gonder-Frederick, L. A., Cox, D. J., Clarke, W. L.** Evaluating the accuracy of continuous glucose-monitoring sensors: Continuous glucose-error grid analysis illustrated by TheraSense Freestyle Navigator data. *Diabetes Care*, 2005, 28, 10, p. 2412–2417.
16. **Clarke, W., Kovatchev, B.** Statistical Tools to Analyze Continuous Glucose Monitor Data. *Diabetes Technol. Ther.*, 2009, 11, S1, p. 45–54.
17. **Rice, M. J., Coursin, D. B.** Continuous Measurement of Glucose: Facts and Challenges. *Anesthesiol.*, 2012, 116, 1, p. 199–204.
18. **Piper, H. G., Alexander, J. L., Shukla, A. et al.** Real-Time Continuous Glucose Monitoring in Pediatric Patients During and After Cardiac Surgery. *Pediatrics*, 2006, 118, 3, p. 1176–1184.
19. **Beauharnais, C. C., Nathan, D. M., Russell, S. J. et al.** Accuracy of the Abbott Freestyle Navigator continuous glucose monitor in ICU patients. Presented at Advanced Technologies and Treatments for Diabetes, 5th International Conference, Barcelona, 8.–11. 2. 2012.
20. **Goldberg, P. A., Siegel, M. D., Russell, R. R. et al.** Experience with the Continuous Glucose Monitoring System® in a Medical Intensive Care Unit. *Diabetes Technol. Ther.*, 2004, 6, 3, p. 339–347.
21. **Rowen, M., Schneider, D. J., Pratley, R. E. et al.** On rendering continuous glucose monitoring ready for prime time in the cardiac care unit. *Coron Artery Dis.*, 2007, 18, 5, p. 405–409.
22. **Logtenberg, S. J., Kleefstra, N., Snellen, F. et al.** Pre- and Postoperative Accuracy and Safety of a Real-Time Continuous Glucose Monitoring System in Cardiac Surgical Patients: A Randomized Pilot Study. *Diabetes Technol. Ther.*, 2009, 11, 1, 200, p. 31–37.
23. **Allen, H. F., Rake, A., Roy, M. et al.** Prospective detection of hyperglycemia in critically ill children using continuous glucose monitoring. *Pediatr. Crit. Care Med.*, 2008, 9, 2, p. 153–158.
24. **Scuffi, C., Lucarelli, F., Valgimigli, F.** Can real-time calculation of glycemic variability parameters represent a further means to improve patients management in intensive care units? Presented at Advanced Technologies and Treatments for Diabetes, 5th International Conference, Barcelona, 8.–11. 2. 2012.
25. **Harris, D. L., Battin, B. R., Weston, P. J. et al.** Continuous Glucose Monitoring in Newborn Babies at Risk of Hypoglycemia. *J. Pediatr.*, 2010, 157, 2, p. 198–202.
26. **Platas, I. I., Lluch, M. T., Alminana, N. P. et al.** Continuous glucose monitoring in infants of very low birth weight. *Neonatology*, 2009, 9, p. 217–223.
27. **Stoszková Vlková, A., Dostál, P., Musil, F. et al.** Hladina glukózy v krvi a ve tkáni u kriticky nemocných pacientů – srovnání odlišných metod stanovení intersticiální hladiny glukózy. *Anest. intenziv. Med.*, 2009, 3, s. 153–157.
28. **Ligtenberg, J. J., Borggreve, H. F., Sternerdink, A. et al.** Subcutaneous glucose measurements and glucose regulation (?). *Intensive Care Med.*, 2010, 36, p. 897–898.
29. **Brunner, R., Kitzberger, R., Miehsler, W. et al.** Accuracy and reliability of a subcutaneous continuous glucose-monitoring system in critically ill patients. *Crit. Care Med.*, 2011, 39, 4, p. 659–664.
30. **Holzinger, U., Warszawska, J., Kitzberger, R. et al.** Real-time continuous glucose monitoring in critically ill patients: A prospective randomized trial. *Diabetes Care*, 2010, 33, p. 467–472.
31. **Holzinger, U., Warszawska, J., Kitzberger, R. et al.** Impact of shock requiring norepinephrine on the accuracy and reliability of subcutaneous continuous glucose monitoring. *Intensive Care Med.*, 2009, 35, 8, p. 1383–1389.
32. **Bochicchio, G., Joseph, J., Magee, M.** Multicenter Evaluation of A First Generation Automated Blood Glucose Monitor in the or/ICU. *Crit. Care Med.*, 2011, 39, 12, p. 55.
33. **Skjaervold, N. K., Sollgard, E., Hjelme, D. R. et al.** Continuous Measurement of Blood Glucose: Validation of a New Intravascular Sensor. *Anesthesiol.*, 2011, 114, 1, p. 120–125.
34. **Jax, T., Heise, T., Nosek, L. et al.** Automated near-continuous glucose monitoring measured in plasma using mid-infrared spectroscopy. *J. Diabetes Sci. Technol.*, 2011, 5, p. 345–352.
35. **Torjman, M. C., Dalal, N., Goldberg, M. E.** Glucose Monitoring in Acute Care: Technologies on the Horizon. *J. Diabetes Sci. Technol.*, 2008, 2, 2, p. 178–181.
36. **Joseph, J. I., Hipszer, B., Mraovic, B. et al.** Challenges in Glycemic Control in Perioperative and Critically Ill Patients. Clinical Need for Continuous Glucose Monitoring in the Hospital. *J. Diabetes Sci. Technol.*, 2009, 3, 6, p. 1309–1318.
37. **Zhang, K., Wu, X. Y.** Modulated insulin permeation across a glucose-sensitive polymeric composite membrane. *Journal of Controlled Release*, 2002, 80, 1-3, p. 169–178.
38. **Hovorka, R.** Continuous glucose monitoring and closed-loop systems. *Diabet. Med.*, 2006, 23, 1, p. 1–12.
39. **Clemens, A. H., Chang, P. H., Myers, R. W.** The development of Biostator, a glucose controlled insulin infusion system (GCIS). *Horm. Metab. Res.*, 1977, Suppl. 7, p. 23–33.
40. **Yatabem, T., Yamazaki, R., Kitagawa, H. et al.** The evalua-

tion of the ability of closed-loop glycemic control device to maintain the blood glucose concentration in intensive care unit patients. *Crit. Care Med.*, 2011, 39, p. 575–578.

41. **Cobelli, C., Renard, E., Kovatchev, B.** Artificial Pancreas: Past, Present, Future. *Diabetes*, 2011, 60, 11, p. 2672–2682.
42. **Hanazaki, K., Maeda, H.** Tight perioperative glycemic control using an artificial endocrine pancreas. *Surg. Today*, 2010, 40, 1, p. 1–7.
43. **Hanazaki, K., Okabayashi, T.** What Should the Targeted Range of Blood Glucose Levels Be to Reduce the Incidence of Surgical Site Infection Following General Surgery? *Arch. Surg.*, 2011, 146, 3, p. 368–369.
44. **Tsukamoto, Z., Okabayashi, T.** Progressive artificial endocrine pancreas: The era of novel perioperative blood glucose control for surgery. *Surg. Today*, 2011, 41, 10, p. 1344–1351.
45. **Takahashi, G., Sato, N., Matsumoto, N. et al.** Preliminary Study on Glucose Control with an Artificial Pancreas in Postoperative Sepsis Patients. *Eur. Surg. Res.*, 2011, 47, 1, p. 32–38.
46. **Hanazaki, K., Maeda, H.** Relationship between perioperative glycemic control and postoperative infections. *World J. Gastroenterol.*, 2009, 15, 33, p. 4122–4125.
47. **Chee, F., Fernando, T., van Heerden, P. V.** Closed-loop glucose control in critically ill patients using continuous glucose monitoring system (CGMS) in real time. *IEEE Trans. Inf. Technol. Biomed.*, 2003, 7, p. 43–53.
48. **Anderson, R. E., Ehrenberg, J., Barr, G. et al.** Effects of thoracic epidural analgesia on glucose homeostasis after cardiac surgery in patients with and without diabetes mellitus. *Eur. J. Anaesthesiol.*, 2005, 22, 7, p. 524–529.
49. **Svantfeldt, M., Thorell, A., Nygren, J. et al.** Postoperative parenteral nutrition while proactively minimizing insulin resistance. *Nutrition*, 2006, 22, 5, p. 457–464.

50. **Lidder, P., Flanagan, D., Fleming, S., Russell, M. et al.** Combining enteral with parenteral nutrition to improve post-operative glucose control. *Br. J. Nutr.*, 2010, 103, 11, p. 1635–1641.
51. **Akçay, M. N., Akçay, G.** The effects of metformin and oral propranolol on insulin resistance in thermally injured patients. *The Pain Clinic*, 2005, 17, 2, p. 189–192.
52. **Meier, J. J., Weyhe, D., Michaely, M. et al.** Intravenous glucagon-like peptide 1 normalizes blood glucose after major surgery in patients with type 2 diabetes. *Crit. Care Med.*, 2004, 32, 3, p. 848–851.
53. **Belhoula, M., Ciébiéra, J. P., De La Chapelle, A. et al.** Clonidine premedication improves metabolic control in type 2 diabetic patients during ophthalmic surgery. *Br. J. Anaesth.*, 2003, 90, 4, p. 434–439.
54. **Umpierrez, G., Smiley, D., Zisman, A. et al.** Randomized Study of Basal-Bolus Insulin Therapy in the Inpatient Management of Patients With Type 2 Diabetes (RABBIT 2 Trial). *Diabetes Care*, 2007, 30, 9, p. 2181–2186.

Podpořeno grantem IGA UP LF 2010/009.

Do redakce došlo dne 4. 4. 2012.

Do tisku přijato dne 12. 6. 2012.

Adresa pro korespondenci:
MUDr. Iveta Poljaková
Ústav fyziologie LFU
Hněvotínská 3
775 15 Olomouc
e-mail: iveta.poljakova@seznam.

NOVÉ KNIHY



SLOVNÍK ČESKÝCH LÉKAŘŮ-SPISOVATELŮ

Svatopluk Káš

Praha: Galén, 2011, 301 s. – první vydání

ISBN: 978-80-7262-669-4

Cena: 300 Kč

Formát: 110x190 mm, vázané, černobíle

Slovník českých lékařů-spisovatelů zachycuje více než 500 jmen lékařů, kteří byli v nějaké formě literárně činní mimo svou medicínskou odbornost. Hlavní pozornost je věnována básníkům, prozaikům i dramatikům, autorům vědecko-fantastické literatury a dalších literárních žánrů. Nechybějí však ani autoři cestopisů, dětské či dobrodružné literatury, a zejména autoři oblíbených lékařských memoárů nebo prací z historie medicíny. U každého autora jsou uvedeny stručné biografické údaje a bibliografie jeho díla.

Objednávky zasílejte e-mailem nebo poštou: Nakladatelské a tiskové středisko ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2, fax: 224 266 226, e-mail: nts@cls.cz. Na objednávce laskavě uveďte i jméno časopisu, v němž jste se o knize dozvěděli.