

Diplomarbeit

**Hyperglykämie bei Intensivpatienten
– eine Literaturrecherche**

eingereicht von

Selina Sartori

Geb.Dat.: 20. 04. 1990

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor(in) der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Klinik für Anästhesie am LKH Graz

unter der Anleitung von

ao. Univ. Prof. Dr. Sonja Fruhwald

Ass. Dr. Christoph Pachler

Graz, im November 2013

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, im November 2013

Danksagungen

Hinter der Entstehung dieser Diplomarbeit stehen einige Menschen, denen ich an dieser Stelle meinen Dank aussprechen möchte. Sie alle haben mich einen kleinen oder größeren Teil oder sogar den ganzen Weg durch mein Studium begleitet, der nun zu Ende ist. Obwohl ich nicht jeden von Ihnen namentlich erwähnen kann, möchte ich mich an die Personen wenden, deren Unterstützung mir am stärksten im Gedächtnis geblieben ist und ohne die die Entstehung der folgenden Arbeit nicht in dieser Form möglich gewesen wäre.

Den größten Anteil am Erfolg meiner Diplomarbeit haben mit Sicherheit Frau Professor Fruhwald sowie mein Zweitbetreuer Dr. Pachler, die beide viel Mühe und Zeit geopfert haben, um mir während unserer Zusammenarbeit immer wieder den richtigen Weg zu zeigen und mir eine Vorstellung davon zu vermitteln, was es bedeutet, wissenschaftlich zu arbeiten.

Dank gebührt ebenfalls einigen guten Freunden, die mich computertechnisch sowie seelisch während meiner Arbeit unterstützt haben

Nachdem an dieser Stelle auch mein Studium zu Ende geht, ist es an der Zeit, auch meiner Mutter, Andrea Sartori, einmal schriftlich meinen tiefen Dank auszusprechen – und zwar für alles, was eine Mutter für ihre Tochter tut und was sich niemals in Worte fassen lässt.

Zusammenfassung

Hintergrund: Stressinduzierte Hyperglykämie ist ein Phänomen, mit dem sich Intensivmediziner täglich konfrontiert sehen. Sie ist Ausdruck einer schwerwiegenden Affektion des Stoffwechsels im Rahmen kritischer Erkrankungen. Während die Stresshyperglykämie an sich schon lange bekannt ist, hat sich ihre klinische Bedeutung grundlegend geändert. Zu Beginn wurde sie als essentielle Voraussetzung der Genesung gewertet, später als hinderlich für diese erachtet.

Methodik: Um zu Beginn dieser Diplomarbeit ein Verständnis dafür zu bekommen, wodurch es überhaupt bei kritischer Erkrankung zur Stresshyperglykämie kommt, galt es, die zugrundeliegenden Pathomechanismen in Erfahrung zu bringen. Außerdem stellte ich mir die Frage nach den Auswirkungen auf den Organismus sowie nach dem aktuellen klinischen Stellenwert. Die Literaturrecherche dazu fand in Pubmed statt, wobei als Suchbegriffe „hyperglycemia and critically ill“ und „intensive insulin therapy“ dienten.

Um der Frage nach der optimalen Therapie nachzugehen, habe ich besonders aussagekräftige Studien und Metaanalysen chronologisch aufgearbeitet.

Ergebnis: Das Konzept der Stressantwort, insbesondere der Hypothalamus-Hypophysenachse, gibt Aufschluss über die Entstehung der Stresshyperglykämie. Studien belegen, dass die Auswirkungen auf Immunsystem, Endothelien, Blutgerinnung und diverse Organsysteme von großer Relevanz sind. Die Frage nach der optimalen Therapie der Stresshyperglykämie war besonders anspruchsvoll, weil viele Studien veröffentlicht wurden, deren Ergebnisse sich widersprechen. Erste Studien zur Einstellung des Blutzuckers auf normoglykämische Werte zeigten signifikante Mortalitätssenkungen. Andere überraschten mit der konträren Aussage, dass die angestrebte Normoglykämie durch eine Häufung hypoglykämischer Episoden viel mehr Nachteile brachte.

Conclusion: Im Sinne der evidence-based-medicine ist vorerst nur das Anstreben eines Blutzuckerzielbereichs von 80 – 150 mg/dl zulässig. Jede Senkung auf niedrigere Werte geht mit erhöhter BZ-Variabilität und Hypoglykämiehäufigkeit sowie höherer Mortalität einher. Gelingt in der Zukunft die Etablierung kontinuierlicher BZ-Messmethoden, könnte dies jedoch eine erneute Änderung des Therapieregimes ermöglichen.

Abstract

background

Stress induced hyperglycemia is a phenomenon intensive care doctors face every day. It is an expression of a seriously affected metabolism in the setting of critical illness. While stress hyperglycemia has been well known for a long time, its image has profoundly changed. When it was first thought to be a premise, nowadays we see it as an obstacle to physical recovery.

methods

In order to understand, why stress induced hyperglycemia develops in the course of critical illness, it was necessary to find out about the underlying pathomechanisms. In addition I tried to get to the bottom of the consequences of hyperglycemia as well as its clinical impact. The research mainly took place in pubmed. The most efficient search items were “hyperglycemia and critically ill” and “intensive insulin therapy”. Trying to answer the question on the optimal therapy, I gave an overview of the most significant metaanalyses.

results

The concept of stress response, particularly the hypothalamo-pituitary axis explains the genesis of stress hyperglycemia. Studies attest clinically relevant effects of hyperglycemia on the immune system, endothelial structures, coagulation and organ function. Going into the matter of optimal therapy was difficult, because loads of published studies came to conflicting results. Early studies on normoglycemic target values of blood glucose showed significant reductions in mortality whereas in later studies these target values brought about a burst of hypoglycemic events and a rise in mortality.

conclusion

In terms of evidence-based medicine, for now target values between 80 and 150 mg/dl are to be pursued. Seeking lower values only leads to higher variability of blood glucose as well as higher frequency of hypoglycemia and higher mortality. If future development succeeds in establishing a method of continuous blood sugar measurement, this might, again, lead to a change in therapy.

Inhaltsverzeichnis

Eidesstattliche Erklärung	2
Danksagungen	3
Zusammenfassung	4
Abstract	5
Inhaltsverzeichnis	6
Glossar und Abkürzungen	9
Abbildungsverzeichnis	10
Tabellenverzeichnis	11
1 Einleitung	12
2 Kritische Krankheit – Stress und Stressantwort	14
3 Mechanismen der Hyperglykämie	15
3.1 Endogene Faktoren	15
3.1.1 Aktivierung des Hypothalamus	15
3.1.1.1 Hypothalamus-Hypophysenachse	15
3.1.1.2 Aktivierung des Sympathikus durch den Hypothalamus	16
3.1.2 Insulinresistenz führt zu verstärkter Glykogenolyse und hepatischer Gluconeogenese	17
3.1.3 Zytokinausschüttung	17
3.2 Exogene Faktoren	17
3.2.1 Medikamente	17
3.2.2 Immobilität	17
4 Risikofaktoren der Hyperglykämieentstehung	19
5 Auswirkungen der Hyperglykämie	20
5.1 Azidose	20
5.2 Immunkompetenz	20
5.3 Entzündung	20
5.4 Freie Fettsäuren (FFS)	20
5.5 Endotheliale Dysfunktion	20
5.6 Wundheilung	21
5.7 Thrombozytenfunktion	21
5.8 Gerinnung, Fibrinolyse und Lysetherapie	21
5.9 Zerebraler Insult	21

5.10 Kardiale Erkrankungen	21
5.11 Darmfunktion und allgemeine Organfunktion	22
6 Das Verständnis von Hyperglykämie über die Zeit.....	23
7 Auswirkungen der Hyperglykämie auf die Mortalität (Studienergebnisse).....	25
7.1 In welchem BZ-Bereich ist die Mortalität am geringsten?	25
7.2 Welche Auswirkungen zu welchem Zeitpunkt? Hyperglykämie intraoperativ / bei Aufnahme auf der ICU.....	26
8 Die Therapie der Hyperglykämie.....	28
8.1 Chronologische Darstellung der großen Landmark-Studien	28
8.1.1 Die Leuven1-Studie	28
8.1.2 Guidelines 2004.....	30
8.1.3 Die Leuven2-Studie	30
8.1.4 Gemeinsame Analyse der 1. und 2. Leuven-Studie	32
8.1.5 Guidelines 2008 / nach der Leuven2-Studie	32
8.1.6 VISEP und GLUCONTROL	32
8.1.7 Kohortenstudie von Treggiari et al. An über 10000 Patienten	34
8.1.8 NICE-SUGAR	34
8.2 Was sagen Metaanalysen?.....	37
8.2.1 Metaanalyse der wichtigen Studien bis 2008	37
8.2.2 Metaanalyse, welche die Daten der NICE-SUGAR-Studie inkludiert	38
8.2.3 Guidelines 2009.....	38
8.2.4 Metaanalyse 2010.....	39
8.2.5 Rezente Metaanalyse.....	39
8.2.6 Guidelines 2012.....	39
8.2.7 Guidelines 2012 für neurologische Intensivpatienten	39
8.3 Wer profitiert von einer strikten Blutzuckereinstellung?	41
9 Hypoglykämie: Die Gefahr der glykämischen Therapie.....	42
9.1 Risikofaktoren für die Entwicklung einer Hypoglykämie	42
9.2 Pathophysiologie.....	44
9.3 Symptome	45
9.4 Auswirkungen auf Mortalität und Morbidität.....	45
10 Divergierende Ergebnisse und ihre Ursachen.....	49
10.1 Die Besonderheit der Leuven1-Studie	51
11 Die Blutzucker-Variabilität.....	53
11.1 Maßzahlen der BZ-Variabilität	53

11.2 Risikofaktoren für hohe BZ-Variabilität.....	54
11.3 Pathophysiologie.....	54
11.4 Auswirkung der BZ-Variabilität auf Morbidität und Mortalität	55
11.5 BZ-Variabilität als mögliche Erklärung divergierender Studienergebnisse	56
11.6 Effekt der IIT auf die BZ-Variabilität	56
11.7 Wozu BZ-Variabilität überwachen?.....	56
11.8 Wozu BZ-Variabilität therapieren?.....	56
11.9 BZ-Variabilität als neues Therapieziel – Wie lässt sich die BZ-Variabilität senken?	57
11.10 BZ-Variabilität und Diabetes	57
12 Glykämische Therapie bei Patienten mit Diabetes mellitus.....	58
12.1 Auswirkungen der Stresshyperglykämie bei Diabetikern	58
12.2 IIT bei Diabetikern	59
12.3 Der Vorteil der Diabetiker	60
12.4 Der Nachteil der Diabetiker.....	60
13 Glykämische Therapie heute.....	61
13.1 Das optimale Insulinprotokoll	61
13.1.1 im Studiensetting	61
13.1.2 Hürden bei Implementierung eines intensiven Insulinprotokolls in der klinischen Praxis.....	62
13.1.3 In der Praxis.....	63
14 IIT sollte als State-of-the-art-Therapie angewandt werden – ein extremer Standpunkt.	64
15 Kurzer Ausblick in die Zukunft.	66
<u>16 Literaturverzeichnis.</u>	<u>67</u>

Glossar und Abkürzungen

ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
ADA	American Diabetes Association
BMI	Body-Mass-Index
BZ	Blutzucker
CRH	Corticotropin Releasing Hormone
DM	Diabetes mellitus
EKG	Elektrokardiogramm
EN	enterale Ernährung
FFS	freie Fettsäuren
GLI	Glycemic Liability Index
HPA-Achse	Hypothalamo-Pituitary axis, Hypothalamus-Hypophysen-Achse
ICAM-1	Intercellular Adhesion Molecule 1
ICU	Intensive Care Unit
IL-1	Interleukin-1
IL-6	Interleukin-6
IL-18	Interleukin-18
IIT	Intensive Insulintherapie
KIT	Konventionelle Insulintherapie
MOF	multiple organ failure (Multiorganversagen)
TNFalpha	Tumornekrosefaktor alpha
TPN	total parenteral nutrition (total parenterale Ernährung)

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Cortisol-Feedback-Mechanismus	16
Abbildung 2 Stressreaktionskaskaden	16
Abbildung 3 pathogenetische Faktoren der Hyperglykämie	18
Abbildung 4 Mortalität in Abhängigkeit vom mittleren BZ	26
Abbildung 5 Vgl. der Mortalitätsraten in der Leuven1-Studie	29
Abbildung 6 Vgl. der Überlebensraten in der Leuven2-Studie.....	31
Abbildung 7 Vgl. der Überlebensraten in der VISEP-Studie.....	33
Abbildung 8 Vgl. der Überlebensraten in der NICE-SUGAR-Studie.....	35
Abbildung 9 mittlere BZ-Werte in der NICE-SUGAR-Studie.....	36
Abbildung 10 IIT und Ernährungsregime	44
Abbildung 11 Pathophysiologie der Hypoglykämie.....	51
Abbildung 12 Vergleich der glykämischen Kontrolle zweier Patienten	54
Abbildung 13 Mortalität in Abhängigkeit von der BZ-Variabilität.....	55
Abbildung 14 Hyperglykämie, Diabetes und Mortalität	59

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Risikofaktoren der Hypoglykämie	42
Tabelle 2 Hypoglykämiehäufigkeiten in diversen Studien	47
Tabelle 3 Synopsis wichtiger Studien pro IIT	49
Tabelle 4 Synopsis wichtiger Studien contra IIT	49

1 Einleitung

Schwer kranke Patienten, zum Beispiel mit einem septischen Zustandsbild, nach Infarkt, Trauma oder ausgedehnter Verbrennung, kommen häufig in einen hypermetabolen Zustand. Dieser wird hervorgerufen durch erhöhte Spiegel stressinduzierter Hormone und Zytokine und ist charakterisiert durch eine Reihe von Veränderungen in Kohlenhydrat-, Protein- und Fettstoffwechsel.

Im Rahmen dieser Arbeit soll auf die stressinduzierte Hyperglykämie als beherrschendes Symptom der Veränderungen im Kohlenhydratstoffwechsel eingegangen werden.

Erstmals beschrieben wurde die Stresshyperglykämie 1942 von David Cuthbertson (1). Sie entwickelt sich spontan bei schwerer Erkrankung, hält im Durchschnitt 10 – 14 Tage an und ist einem dynamischen Prozess unterworfen, der vom Verlauf der Krankheit abhängt (1).

Die Stresshyperglykämie ist definiert als neu aufgetretener, über die Norm erhöhter Blutzucker (BZ), unabhängig davon ob ein Diabetes mellitus (DM) in der Vorgeschichte besteht oder nicht (2). Die Ursache liegt in den pathophysiologischen metabolischen Veränderungen, die mit kritischer Krankheit einhergehen. Daher korreliert die Ausprägung häufig mit der Schwere der bestehenden Krankheit (3).

Die Bedeutung der Stresshyperglykämie besteht in einer signifikanten Verschlechterung des Outcomes, besonders bei Patienten ohne vorbestehenden DM. In Kenntnis unterschiedlicher Studien kann man davon ausgehen, dass mindestens 75% aller schwer kranken Patienten auf der Intensivstation wenige Stunden nach Beginn der Erkrankung eine mehr oder weniger stark ausgeprägte Hyperglykämie entwickeln (4).

In den vergangenen Jahren hat sich das Verständnis der Hyperglykämie grundlegend geändert: während man anfangs davon ausging, dass die stressinduzierte Hyperglykämie essentiell sei, um ausreichend Substrat für den erhöhten Energiebedarf lebenswichtiger Organe zur Verfügung zu stellen, zeigten Studien von Van den Berghe, dass eine strikte Senkung auf normoglykämische Werte Morbidität und Mortalität verbessern kann (5-7). Diese Erkenntnis führte zu einer Wende im Hyperglykämie-Management. In vielen Intensivstationen (ICU) auf

der ganzen Welt begann man, normoglykämische BZ-Zielwerte anzustreben. Unter den nachfolgenden Studien gab es einige, welche erneut positive Auswirkungen einer intensivierten Insulintherapie (IIT) mit normoglykämischen BZ-Zielwerten auf das Outcome zeigen konnten (7-9). Andererseits wurden auch große, multizentrische Studien durchgeführt, die keine positiven, sondern oft sogar negative Auswirkungen zeigten (10-13). Die Datenlage ist somit widersprüchlich. In den Studien, welche keine positiven Auswirkungen zeigten, wurde als Grund für den fehlenden Benefit die erhöhte Inzidenz von Hypoglykämien angegeben. Diese ist einigen Studien zufolge mit erhöhter Mortalität assoziiert (siehe Tabelle 4). In der Unsicherheit, ob man mit normoglykämischen Zielwerten nicht mehr Schaden als Nutzen anrichtet, hat man sich in vielen Zentren entschlossen, wieder höhere Zielbereiche anzustreben, um die Gefahr einer Hypoglykämie zu minimieren.

Ziel dieser Diplomarbeit ist es, die Pathogenese und Auswirkungen der stressinduzierten Hyperglykämie auf den kranken Körper zusammenzufassen. Danach soll eine chronologisch geordnete Darstellung wichtiger Studien zeigen, wie sich das Verständnis der Hyperglykämie entwickelt hat, welche Komplikationen mit blutzuckersenkender Therapie einhergehen können und wie es zu den derzeitigen Therapieempfehlungen gekommen ist.

Die Diplomarbeit soll durch eine Gegenüberstellung von Studienergebnissen aufzeigen, dass folgende wichtige Fragen zur Blutzuckerkontrolle noch nicht ausreichend geklärt sind:

- Wie ist die tatsächliche Auswirkung der Blutzuckerkontrolle auf Morbidität und Mortalität?
- Bringt eine strikte Kontrolle mehr Schaden als Nutzen durch die Gefahr der Hypoglykämie?

Angesichts dieser offenen Fragen soll eine realistische Einschätzung der Validität der derzeitigen Empfehlung zur Insulintherapie bei kritisch kranken Patienten ermöglicht werden.

2. Kritische Krankheit – Stress und Stress-Antwort

Eine kritische Erkrankung - sei es ein Herzinfarkt, eine dekompensierte Herzinsuffizienz, eine Pulmonalarterienembolie, ein Trauma, ein Zustand nach ausgedehnter Operation, oder eine Sepsis – stellt für den Körper eine schwerwiegende Stressbelastung dar. Aber was genau ist Stress?

2.1 Stress

Der menschliche Körper strebt permanent einen Gleichgewichtszustand an, indem er versucht, physiologische Werte innerhalb einer gewissen Bandbreite zu halten. Stress ist eine tatsächliche, oder subjektiv wahrgenommene Bedrohung dieser Homöostase (14).

2.2 Stressantwort

1974 wurde von Hans Selye die Stressantwort als eine unspezifische Reaktion des Körpers auf unterschiedliche Ansprüche beschrieben (Stress without distress¹). Stress setzt im Gehirn eine Reihe von Reaktionen in Gang. Diese und die resultierenden körperlichen Veränderungen werden als Stressantwort bezeichnet. Sie wurde in der Evolution als schnelle Anpassungsmöglichkeit an Gefahrensituationen geformt. Dem Körper ermöglicht sie, mit solchen Situationen umzugehen und Höchstleistungen zu erbringen. Die Stressreaktion hat das Ziel, dadurch, die Überlebenswahrscheinlichkeit von Gefahrensituationen zu erhöhen. Aus diesem Grund bestand lange die Überzeugung, dass die Stresshyperglykämie der Genesung dient (5).

¹ Philadelphia: J. B. Lippincott Co., c1974

3. Mechanismen der Hyperglykämie

Während kritischer Krankheit kommt es im Rahmen der Stressantwort zu Veränderungen der Hormonspiegel und des neurohumoralen Milieus. Dies bewirkt Alterationen im Stoffwechsel welche mit einer Hyperglykämie einhergehen.

Folgende Faktoren tragen dazu bei:

3.1 Endogene Faktoren:

3.1.1 Aktivierung des Hypothalamus:

Die Thalamusaktivierung führt über mehrere Mechanismen (besonders wichtig: Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse) zur Ausschüttung blutzuckersteigernder Stresshormone und Anhebung des Blutzuckers.

3.1.1.1 Hypothalamus-Hypophysenachse:

Der Hypothalamus setzt Corticotropin-Releasing-Hormone (CRH) frei. CRH wird in zwei Formen freigesetzt: als Effektorhormon und als Neurotransmitter. Als Neurotransmitter gelangt es in den Cortex, wo es das stressinduzierte Verhalten reguliert. Als Hormon aktiviert CRH die Hypothalamus-Hypophysen-Achse, indem es die Hypophyse zur Freisetzung von Adrenocorticotropem Hormon (ACTH) anregt (14). ACTH wird in die Zirkulation abgegeben, gelangt in die Nebennierenrinden und stimuliert dort die Sekretion von Cortisol.

Wirkungen von Cortisol:

- auf den Stoffwechsel: Die Zellen werden angeregt, bevorzugt Fett und Proteine zur Energiegewinnung zu nutzen. Erhöhte Glykogenolyse und Gluconeogenese stellen Glukose als schnell verfügbare Energie bereit.
- auf die Entzündungsreaktion: Cortisol wirkt dadurch immunsupprimierend und unterdrückt eine überschießende Entzündungsreaktion.
- auf das Kreislaufsystem: Glucocorticoide bewirken die Aufrechterhaltung des Gefäßtonus und des intravasalen Volumens sowie eine erhöhte Vasopressorensensitivität. Es resultiert ein erhöhter Blutdruck.
- Negatives Feedback: Das Cortisol-vermittelte negative Feedback senkt CRH- und ACTH-Ausschüttung. Dieser Mechanismus verhindert eine überschießende Stressreaktion, welche dem Körper schaden würde (14).

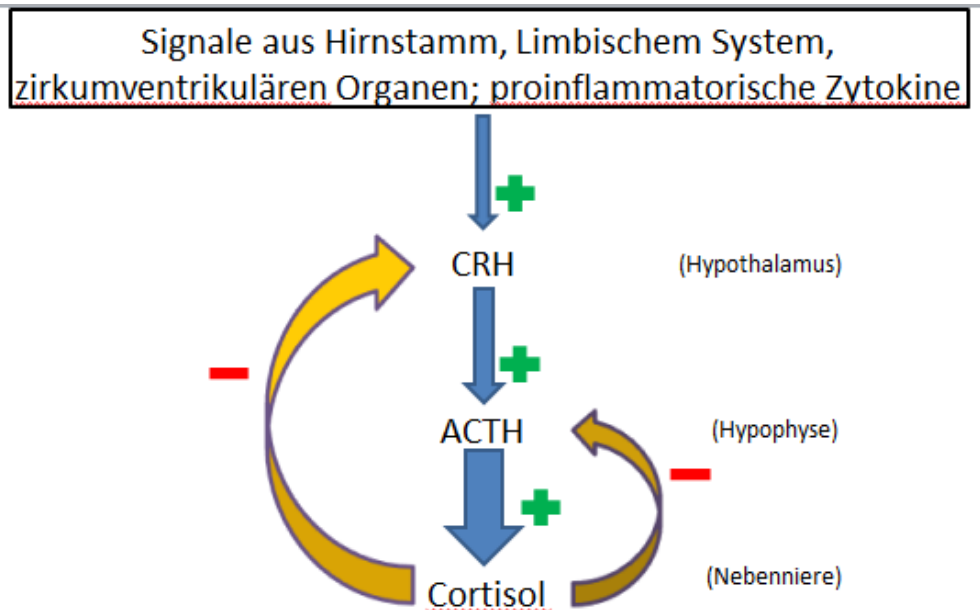


Abb 1.: Negativer Feedback-Mechanismus; Cortisol inhibiert seine eigene Freisetzung durch Senkung der CRH- und ACTH-Ausschüttung (modifiziert nach ²)

3.1.1.2 Aktivierung des Sympathikus durch den Hypothalamus

CRH aktiviert auch das sympathische Nervensystem. Es kommt zur Ausschüttung von Noradrenalin und Adrenalin. Stressbedingte vegetative Reaktionen sind Tachykardie, Tachypnoe, vermehrtes Schwitzen und Zittern.

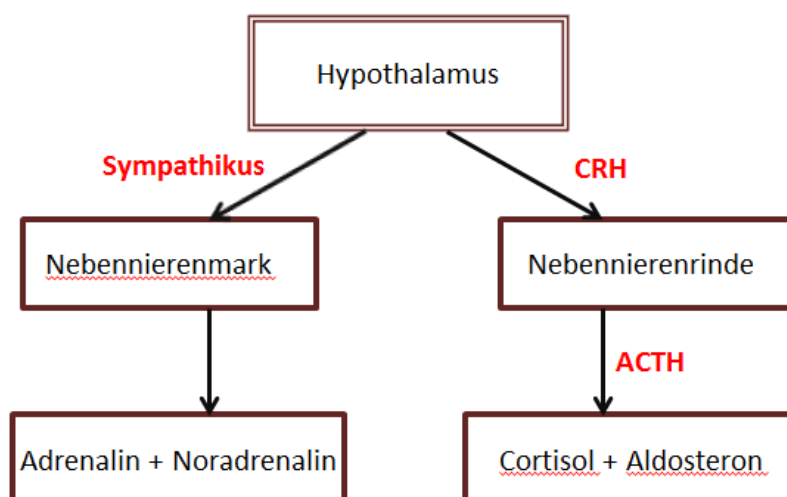


Abb 2.: wichtigste Reaktionskaskaden, die unter Stress vom Hypothalamus in Gang gesetzt werden

² <http://www.vivo.colostate.edu/hbooks/pathphys/endocrine/adrenal/gluco.html>

3.1.2 Insulinresistenz führt zu verstärkter Glykogenolyse und hepatischer Gluconeogenese.

Die Insulinresistenz ist ein vermindertes Ansprechen menschlicher Körperzellen auf Insulin. Sie kommt durch eine Störung in der Signalkaskade zustande (15). Je schwerer die Erkrankung, desto ausgeprägter ist auch die begleitende Insulinresistenz (16).

Fehlende Insulinwirkung - Folgen der Insulinresistenz:

- Insulin hemmt im Fettgewebe die Lipolyse. Fehlt es, so steigt der Spiegel freier Fettsäuren, was mit schlechtem klinischen Outcome kritisch kranker Patienten assoziiert ist (17).
- Da die hemmende Wirkung des Insulins auf die hepatische Gluconeogenese entfällt, läuft diese verstärkt ab (18).
- Durch den fehlenden anabolen Reiz fällt in Leber und Muskulatur die Glykogensynthese aus (18).

3.1.3 Zytokinausschüttung:

Die Ausschüttung proinflammatorischer Zytokine hebt den BZ (19). Diese Zytokine bewirken nämlich eine zusätzliche Aktivierung der Hypothalamus-Hypophysenachse und hepatischen Gluconeogenese (15).

3.2 Exogene Faktoren:

3.2.1 Medikamente

Iatrogene Zufuhr von Dextrose-haltigen Infusionen, Corticosteroiden und Sympathomimetika sowie inadäquate (vor allem parenterale) Ernährung wirken sich ungünstig auf den Kohlenhydratmetabolismus aus (20-22).

3.2.2 Immobilität

Immobilität alleine zeigt nach kurzer Zeit diabetogene Wirkung (23).

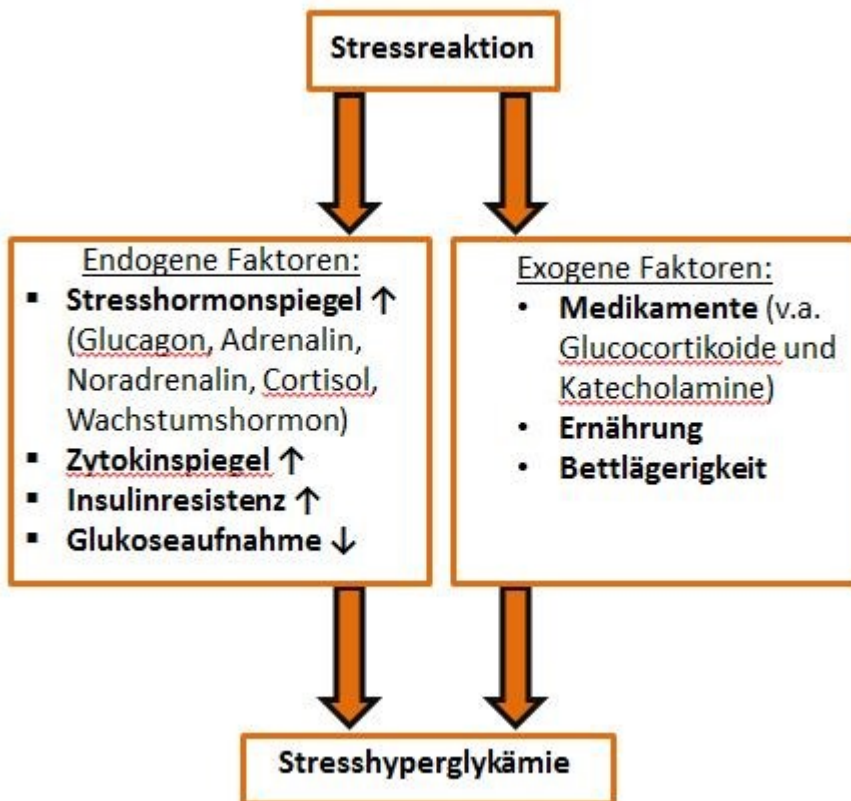


Abb 3.: Zusammenfassung der Faktoren, welche zu Stresshyperglykämie führen (modifiziert nach (23)).

4. Risikofaktoren der Hyperglykämie-Entstehung

Ein Hauptrisikofaktor für die Entwicklung einer Hyperglykämie ist die Schwere der Krankheit (24). Sie bestimmt das neurohormonale Milieu, welches zu übermäßiger hepatischer Glukoneogenese als wahrscheinlich wichtigste Ursache der Stresshyperglykämie führt (18).

Neben der Schwere der Erkrankung spielen noch viele weitere Faktoren eine Rolle, sodass Patienten mit ähnlicher Erkrankungsschwere nicht automatisch eine ähnlich stark ausgeprägte Stresshyperglykämie aufweisen (25).

Von Bedeutung sind besonders patientenbezogene Risikofaktoren:

Patienten, die eine Stress-Hyperglykämie ausbilden, sind älter und haben vor Erkrankungsbeginn eine höhere Herzfrequenz, sowie eine höhere Prävalenz von Hypertonie und Herzinsuffizienz (5). Sie sind häufiger männlich und haben einen höheren BMI (26).

Auch eine bekannte, gestörte Glukosetoleranz, Hypercholesterinämie und ein vorbestehender DM erhöhen die Wahrscheinlichkeit, eine Hyperglykämie zu entwickeln (18). Patienten mit vorbestehend schlechterem Gesundheitszustand haben also ein höheres Risiko.

In der Summe ist die Hyperglykämie wahrscheinlich bedingt durch die Interaktion patientenspezifischer Eigenschaften, und akutem Stress.

Risikofaktoren sind aber nicht nur beim Patienten, sondern auch in ärztlichen Maßnahmen zu suchen:

Bei Patienten, die sich schweren operativen Eingriffen unterziehen, hat neben anderen Maßnahmen die Wahl des Anästhesieverfahrens, oder der chirurgischen Intervention eine entscheidende Auswirkung auf die Entwicklung einer postoperativen Insulinresistenz und Hyperglykämie. Minimal invasive chirurgische Verfahren oder Regionalanästhesieverfahren führen zu einem geringeren Stressresponse und senken die die Hyperglykämieinzidenz (16).

5. Auswirkungen der Hyperglykämie

Über die folgenden Mechanismen kann Hyperglykämie zu Komplikationen führen:

5.1 Azidose

Die mit der Hyperglykämie einhergehende Insulinresistenz bewirkt eine verstärkte Lipolyse. Wie beim Diabetiker entwickelt sich eine Ketoazidose und der pH-Wert sinkt (12).

5.2 Immunkompetenz

Ein Plasmaglukosespiegel > 215 mg/dl beeinträchtigt die Immunkompetenz (27). Wie Studien zeigen, resultiert Die Hemmung der zellulären und humoralen Immunabwehr resultiert in einer erhöhten Infektionsrate (28).

5.3 Entzündung

Die Hyperglykämie unterhält und verstärkt entzündliche Reaktionen im Körper (29). Sie erhöht die Konzentration von Stresshormonen und proinflammatorischen Zytokinen (IL-1, IL-6, IL-18 und TNFalpha) (5). Umgekehrt verstärken auch Zytokine die Hyperglykämie, sodass sich ein Teufelskreis entwickelt. Eine Beherrschung der Hyperglykämie reduziert die inflammatorische Antwort des Organismus (18).

5.4 Freie Fettsäuren (FFS)

Die hohe Konzentration FFS im Plasma ist mit erhöhter Sympathikusaktivität, mit oxidativem Stress, Thrombosen, Inflammation, und Endotheldysfunktion assoziiert (25, 27, 29). Außerdem sagt man FFS die Induktion negativer kardialer Effekte wie Arrhythmien nach (17).

5.5 Endotheliale Dysfunktion

Hyperglykämie und Endotheldysfunktion stehen miteinander in enger, kausaler Beziehung (30). Die akute Hyperglykämie hat eine direkte toxische Wirkung auf Endothelzellen, weil die Glukose im Übermaß in die Zellen aufgenommen wird. Im Rahmen des oxidativen Stresses werden Adhäsionsmoleküle exprimiert und Entzündungszellen angelockt, die

endothelvermittelte Freisetzung von Stickstoffmonoxyd sinkt, und führt zu einer Verschlechterung der Mikrozirkulation (27, 31, 32).

5.6 Wundheilung

Hyperglykämie beeinträchtigt die Wundheilung (33).

5.7 Thrombozytenfunktion

Hyperglykämie führt zu Störung der Thrombozytenfunktion: Sie steigert die Plättchenaktivierung und Plättchenaggregation. Folge ist eine Hyperkoagulopathie mit erhöhter Rate thrombotischer Ereignisse (5).

5.8 Gerinnung, Fibrinolyse und Lysetherapie

Die plasmatische Gerinnung wird durch eine Hyperglykämie verstärkt und die Fibrinolyse beeinträchtigt. Somit kann eine Hyperglykämie den Erfolg einer Lyse verringern (25). Nach erfolgreicher Reperfusion erhöht sie den Reperfusionsschaden durch Verstärkung der metabolischen Azidose.

5.9 Zerebraler Insult

Bei ischämischem Insult bewirkt Hyperglykämie eine erhöhte Morbidität und Mortalität. Dies geschieht über eine Verschlechterung der ischämisch entstandene Azidose und über toxische Wirkungen auf die Blut-Hirn-Schranke mit folglich stärker ausgeprägtem Hirnödem (25).

5.10 Kardiale Erkrankungen

Hyperglykämie steigert Blutdruck und Herzfrequenz und beeinträchtigt die Vasodilatation. Das Herz wird dadurch belastet und die myokardiale Perfusion verschlechtert (34). Dies führt zu einer höheren Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse und zu einer schlechteren linksventrikulären Funktion nach Infarkt (5). Es steigt das Risiko für Rhythmusstörungen, cardiogenen Schock und Tod (35, 36).

5.11 Darmfunktion und allgemeine Organfunktion

Hyperglykämie hemmt die Darmmotilität, was zu einer Reihe von Problemen bei der Versorgung/Behandlung von Intensivpatienten führt (37). Auch andere Organfunktionen werden beeinträchtigt. Es steigt das Risiko eines MOF (38).

6. Das Verständnis von Hyperglykämie über die Zeit

„Hyperglykämie fördert die Genesung und ist daher erwünscht“

In der Vergangenheit wurde die Stresshyperglykämie als Versuch des Organismus, Energie von der Skelettmuskulatur zu lebensnotwendigen Organen (Hirn, Herz, Erythrozyten) und immunkompetenten Geweben (z. B. Milz) zu transferieren, und deren Funktion zu sichern, angesehen (5). Sie wäre so ein essentieller, der Genesung dienender Adaptationsmechanismus des Körpers. Allein prognostische Bedeutung wurde ihr zugemessen, weil nachgewiesen wurde, dass Ausmaß der Hyperglykämie, Schweregrad der Erkrankung und Prognose miteinander korrelieren. Hyperglykämie wurde als Indikator der Schwere einer Erkrankung, nicht jedoch als kausaler Faktor für schlechtes Outcome angenommen. Die Grenze, bis zu der Stresshyperglykämie toleriert wurde, zog man in den 90er-Jahren bei 200 mg/dl (39), weil eine Reihe von in vitro-Studien eine Verschlechterung der Neutrophilen-Funktion bei höheren BZ-Werten nachgewiesen hatte (40-42). Die Empfehlung, den BZ unter 200 mg/dl zu halten, war eine Expertenmeinung und stützte sich hauptsächlich auf die erwähnten in vitro Studien. Es gab zu dieser Zeit nur eine einzige klinische Studie, die die klinische Relevanz allzu hoher BZ-Werte belegte (43). Sie wies bei Diabetikern nach herzchirurgischen Eingriffen nach, dass die Rate von Wundinfektionen bei mittleren BZ-Werten > 250 mg/dl höher war, als bei Werten < 150 mg/dl.

„Hyperglykämie verschlechtert das Outcome und ist daher unerwünscht“

Die Obergrenze von 200 mg/dl galt, bis Studien von Van den Berghe zeigten, dass die IIT mit normoglykämischem BZ-Zielbereich einen Überlebensvorteil bringt (6, 7). In der Folge wurde diskutiert was genau für den Überlebensvorteil verantwortlich ist - die fehlende Hyperglykämie, das zugeführte Insulin, oder die Kombination von beidem.

Es folgten Studien, die zeigten, dass ein hyperglykämischer Krankheitsverlauf mit einer signifikant höheren Morbidität und Mortalität assoziiert ist, als ein normoglykämischer Krankheitsverlauf (44-49). Man kam deshalb zu dem Ergebnis, dass durch die fehlende Hyperglykämie die Prognose verbessert wurde (50).

Heute geht man davon aus, dass ein kurzfristiger hyperglykämischer Zustand, in der Frühphase kritischer Erkrankungen zwar einerseits zur verbesserten Versorgung insulinunabhängiger Organe mit Glukose und zur Deckung des gesteigerten Bedarfs der Leber für ihre Stoffwechsellleistungen führt, andererseits aber auch die unter Punkt 5 beschriebenen negativen Auswirkungen mit sich bringt. In der Folge muss eine persistierende Hyperglykämie auf jeden Fall korrigiert werden (5)

Daher ging man dazu über, mit verschiedenen Strategien und Protokollen den Blutzuckerspiegel therapeutisch zu senken. Unter anderem wurde versucht, die zelluläre Energieversorgung mittels einer modifizierten Glukose-Insulin-Kalium-Infusion zu verbessern und damit das Outcome positiv zu beeinflussen (51-53). Den einzig signifikanten Erfolg aber erbrachte nur die intensivierete Form der Insulintherapie, wie sie in den Studien von van den Berghe et al. angewendet worden war: eine kontinuierliche Insulininfusion mit normoglykämischen Zielwerten und häufigen BZ-Bestimmungen zur Vermeidung schwerer Hypoglykämien.

7. Auswirkungen der Hyperglykämie auf die Mortalität (Studienergebnisse)

Kritisch kranke Patienten mit Stresshyperglykämie haben eine höhere Mortalität als normoglykämie Patienten (35, 45, 46, 54-56). Schon mild hyperglykämische Werte sind mit einer schlechteren Prognose assoziiert (57). Mit steigendem Blutzucker nehmen Mortalität und Morbidität zu. Diese Assoziation ist zum Teil kausal, zum Teil besteht aber mit Sicherheit auch eine nicht-kausale Assoziation, weil Hyperglykämie ein Marker von Erkrankungsschwere ist.

7.1 In welchem BZ-Bereich ist die Mortalität am geringsten?

Zu dieser Frage gibt es unterschiedliche Studienergebnisse.

Laut Bagshaw et al. haben Patienten mit einem BZ zwischen 90 und 140 mg/dl das niedrigste Mortalitätsrisiko (47).

Einige andere Studien weisen darauf hin, dass die Gesamtmortalität bei BZ-Werten von 90-120 mg/dl am niedrigsten ist (8, 9, 48, 58, 59). Eine weitere Studie von Cheung et al. zeigt die niedrigste Mortalitätsrate bei 90 – 110 mg/dl (46).

Versucht man diese Aussagen auf einen gemeinsamen Nenner zu bringen, so fällt auf, dass sie in ihrer unteren Grenze bei 90 mg/dl übereinstimmen. Die obere Grenze differiert jedoch zwischen 110 und 140 mg/dl. Welcher Arbeit soll man nun vertrauen? Welcher Zielbereich ist der „Richtige“?

Da die meisten dieser Studien im Zeitraum 2008/09 veröffentlicht wurden, lässt sich kein zeitlicher Trend in Richtung einer höheren bzw. niedrigeren Grenze feststellen. Betrachtet man nun die Zahlen der untersuchten Patienten, so weist die retrospektive Kohortenstudie von Falciglia et al. mit 259.040 die bei weitem höchste Zahl an untersuchten Patienten auf. Sie besagt, dass Patienten mit einem mittleren BZ von 90 – 120 mg/dl die niedrigste Mortalität haben.

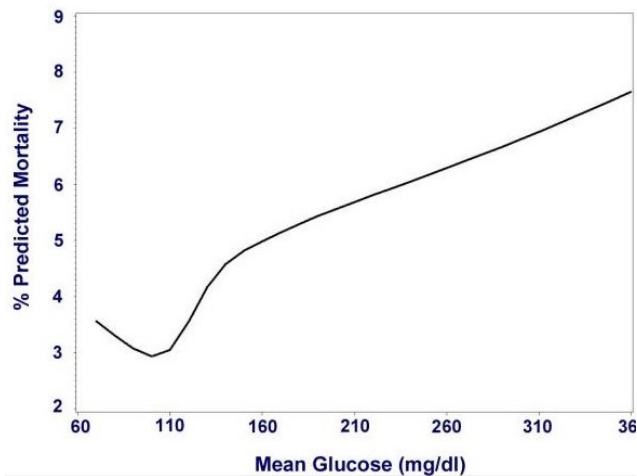


Abb 4: Der mittlere BZ-Spiegel ist als kontinuierliche Variable dargestellt. Das Mortalitätsrisiko steigt schon bei milder Hyperglykämie an (48)

Da es sich aber um eine retrospektive Studie handelt, kann nicht einfach davon ausgegangen werden, dass dies auch der Bereich ist, den man therapeutisch anstreben sollte. Dies bewiesen spätere prospektive Studien (10-13).

7.2 Welche Auswirkungen zu welchem Zeitpunkt? Hyperglykämie intraoperativ / bei Aufnahme auf der ICU

Tritt eine Stresshyperglykämie auf, stellt sich die Frage: zu welchem Zeitpunkt hat sie nennenswerte Auswirkungen auf Morbidität und Mortalität und ist somit behandlungsbedürftig?

Viel diskutiert wurde und wird die Relevanz der **intraoperativen Hyperglykämie**. Über deren Bedeutung für das Outcome liegen widersprüchliche Studienergebnisse vor: eine Studie konnten keine Verbesserung der Morbidität oder Mortalität durch intraoperative glykämische Kontrolle nachweisen (60). Gandhi et al. kommen sogar zu dem Ergebnis, dass niedrige BZ-Zielwerte während kardiochirurgischer Eingriffe tendenziell häufiger zum Auftreten von Schlaganfall und Tod führen (61). Einige andere Studien besagen jedoch, dass eine schlechte intraoperative glykämische Kontrolle sehr wohl negativen Einfluss auf die Morbidität und Mortalität kritisch kranker Patienten hat (16, 62-64).

Aus mehreren Gründen wird heutzutage bereits intraoperativ mit der Insulintherapie begonnen: Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2012, welche fünf wichtige Studien zu dem Thema zusammenfasste, konnte zwar keine signifikante Verbesserung der Mortalität, sehr wohl aber eine Senkung der Infektionsrate durch eine intraoperative BZ-Kontrolle nachweisen (65), Außerdem ist bekannt, dass schon kurzzeitige Hyperglykämie schadet (64, 66-68). Schwere Hypoglykämien treten bei guter intraoperativer Kontrolle offenbar nicht signifikant häufiger auf, als ohne intraoperative Kontrolle (65, 69). Schließlich ergibt sich bei guter intraoperativer glykämischer Kontrolle ein niedriger mittlerer BZ-Spiegel bei Ankunft auf der ICU (69). Dies ist von Bedeutung, weil ein erhöhter **Blutzuckerspiegel bei Eintreffen auf die Intensivstation** ein Prädiktor für die Mortalität der Patienten ist (70). Je höher der Wert, desto höher die Mortalität. Laut Van den Berghe ist diese Beziehung schon für Werte ab 110 mg/dl gültig (6).

8. Die Therapie der Hyperglykämie

8.1 chronologische Darstellung der großen Landmark-Studien

Aufgrund der Vorstellung von Hyperglykämie als einem vorteilhaften Adaptationsmechanismus des Körpers definierte man Stresshyperglykämie als Plasmaglukosespiegel über 180-200 mg/dl. Alles darunter wurde als physiologisch und der Genesung zuträglich erachtet. Im Jahr 2001 jedoch wurde im New England Journal of Medicine die LEUVEN1-Studie publiziert, eine Arbeit von van den Berghe et al., welche diese Definition grundlegend ändern sollte:

8.1.1 Die LEUVEN1-Studie (6):

Studienablauf:

Es handelte sich um eine prospektive, randomisierte, monozentrische Studie an chirurgischen Intensivpatienten. Der Großteil der eingeschlossenen Patienten befand sich in Betreuung nach einer Herzoperation. Zwei Therapiestrategien der Stresshyperglykämie wurden miteinander verglichen:

In der Studiengruppe strebte man mittels kontinuierlicher Insulininfusion einen BZ-Zielbereich von 80-110 mg/dL an. Dieser Ansatz, einen normoglykämischen BZ-Zielbereich anzustreben, war damals neu. Er wurde als **intensivierte Insulintherapie** bezeichnet und sollte die bis dahin geltende Vorstellung, hyperglykämische Werte seien bei kritischer Krankheit essentiell, auf die Probe stellen.

In der Vergleichsgruppe wurde konventionell mit einem BZ-Zielbereich von 180-200 mg/dl therapiert. Die Insulinapplikation wurde erst initiiert, wenn der BZ 215 mg/dl überstieg. Er wurde dann zwischen 180 und 200 mg/dl eingestellt. Diesen Therapieansatz bezeichnete man als **konventionelle Insulintherapie (KIT)**. Um eine optimale glykämische Therapie zu ermöglichen, gab es Studienärzte, welche nicht in die Behandlung der Patienten involviert, sondern ausschließlich mit der glykämischen Kontrolle beschäftigt waren.

Mortalität:

Zur allgemeinen Überraschung wurde festgestellt, dass mittels IIT die Mortalität signifikant gesenkt werden konnte. Die Spitalsmortalität wurde von 10,7% auf 7,2%

reduziert. Die stärkste Mortalitätsreduktion wurde in der Gruppe von Patienten verzeichnet, welche länger als 5 Tage auf der ICU waren.

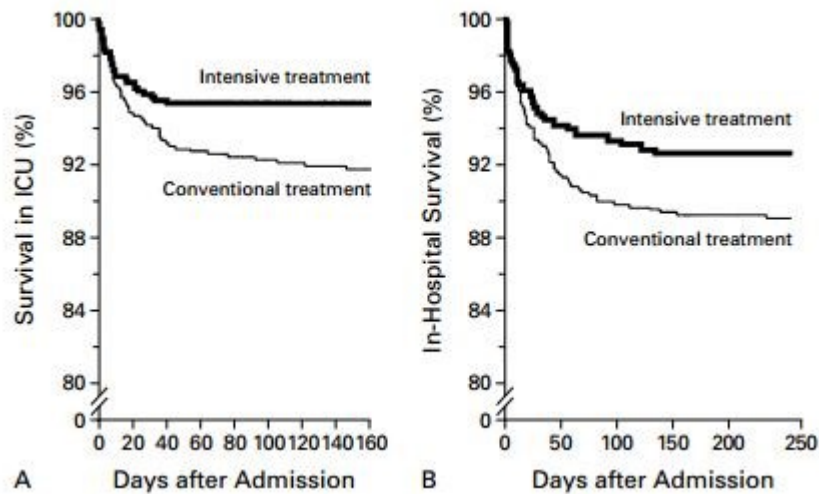


Abb 5: Im Diagramm A die Überlebensrate bis 160 Tage nach Beginn der Intensivtherapie, im Diagramm B die Überlebensrate bis 250 Tage nach Beginn der Intensivtherapie. Der Mortalitätsunterschied ist in beiden Fällen signifikant (7).

“Reproduced with permission from (scientific reference citation), Copyright Massachusetts Medical Society.

Morbidität:

Die Inzidenz von Infektionen, Septikämie, schwerer Niereninsuffizienz mit Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie oder Bluttransfusion, Critically-Ill-Polyneuropathy und Multiorganversagen war unter IIT geringer. Beatmete Patienten konnten früher erfolgreich vom Respirator entwöhnt werden. Unter den Patienten, welche mehr als 5 Tage auf der Intensivstation verbrachten, konnte die Aufenthaltsdauer durch IIT im Durchschnitt um 3 Tage verkürzt werden. Betrachtet man jedoch die Summe aller Patienten, so waren die Dauer des Intensivaufenthaltes sowie des Spitalsaufenthaltes unverändert.

Um eine signifikante Reduktion der Morbidität zu erreichen, war allerdings eine Glukosekonzentration <110 mg/dl notwendig. Bei höheren BZ-Zielwerten konnte kein Benefit erreicht werden.

Hypoglykämie:

Die Inzidenz von Hypoglykämien (< 40 mg/dl) betrug 5% im IIT-Arm vs. 0,7% im KIT-Arm, und war weder mit erhöhter Mortalität noch mit Komplikationen assoziiert. Damit war die Hypoglykämierate in der LEUVEN1-Studie niedriger, als in allen nachfolgenden Studien. Warum die Rate im Vergleich so gering war, lässt sich nicht mit Sicherheit sagen. Im Studienprotokoll lassen sich jedoch Hinweise finden: So

wurden die Patienten bereits ab Eintreffen auf der Intensivstation mit einer kontinuierlichen intravenösen Glukoseinfusion versorgt und ab dem folgenden Tag zum Großteil parenteral ernährt. Weitere mögliche Ursachen werden unter Punkt 10.1 besprochen.

Laut den Autoren ist schon ein moderat erhöhter BZ (110 - 150 mg/dl) mit einem schlechteren Outcome assoziiert. Das erhöhte Hypoglykämierisiko wird durch die Morbiditäts- und Mortalitätssenkung bei IIT bei Weitem überwogen.

8.1.2 Guidelines 2004:

Nach Publikation der LEUVEN1-Studie empfahl die Surviving Sepsis Campaign, bereits ab einem BZ von 110 mg/dl von Stresshyperglykämie zu sprechen und diese nicht nur bei chirurgischen, sondern bei sämtlichen Intensivpatienten zu therapieren (71).

Damit stieg formal die Inzidenz von Stresshyperglykämie sehr stark. Hatten im Rahmen der LEUVEN1-Studie nur 12% der Patienten einen BZ-Spiegel von über 200 mg/dl und litten damit nach der alten Definition unter Stresshyperglykämie, so waren es nach der neuen Definition 74,5%, die permanent einen BZ über 110 mg/dl hatten (4).

Empfohlen wurde, den BZ-Spiegel unter 150 mg/dl zu halten (72).

In vielen ICUs auf der ganzen Welt begann man aufgrund dieser Empfehlung durch mehrere internationale Organisationen, Stresshyperglykämie intensiv und mit niedrigen Zielwerten zu therapieren. So groß war die Euphorie über eine scheinbar einfache und kostengünstige Möglichkeit, die ICU-Mortalität in einem bedeutenden Ausmaß zu senken, dass darüber hinweggesehen wurde, dass die Evidenz für diesen neuen Therapieansatz auf eine single-center Studie begrenzt war.

8.1.3 Die LEUVEN2-Studie (7):

Im Jahr 2006 wurde wieder im New England Journal of Medicine die Folgestudie der Forschergruppe um van den Berghe veröffentlicht. In der ersten Studie hatte man eine deutliche Mortalitätssenkung in der Gruppe von Patienten beobachtet, welche an Sepsis oder beginnendem Multiorganversagen litten. Aus diesem Grund kam man zu der Annahme, dass auch Patienten auf internistischen Intensivstationen von einer IIT profitieren könnten.

Studienablauf:

Das Studiendesign deckte sich zu 100% mit dem der Vorgängerstudie, aber diesmal im Setting einer internistischen ICU.

Mortalität:

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Gesamtmortalität. Erst in der Subgruppenanalyse konnte eine signifikante Mortalitätsreduktion bei den Patienten nachgewiesen werden, deren ICU-Aufenthalt länger als drei Tage war. Bei Patienten, welche über einen kürzeren Zeitraum unter Intensivtherapie waren, nahm die Mortalität unter Intensivtherapie hingegen tendenziell zu (7).

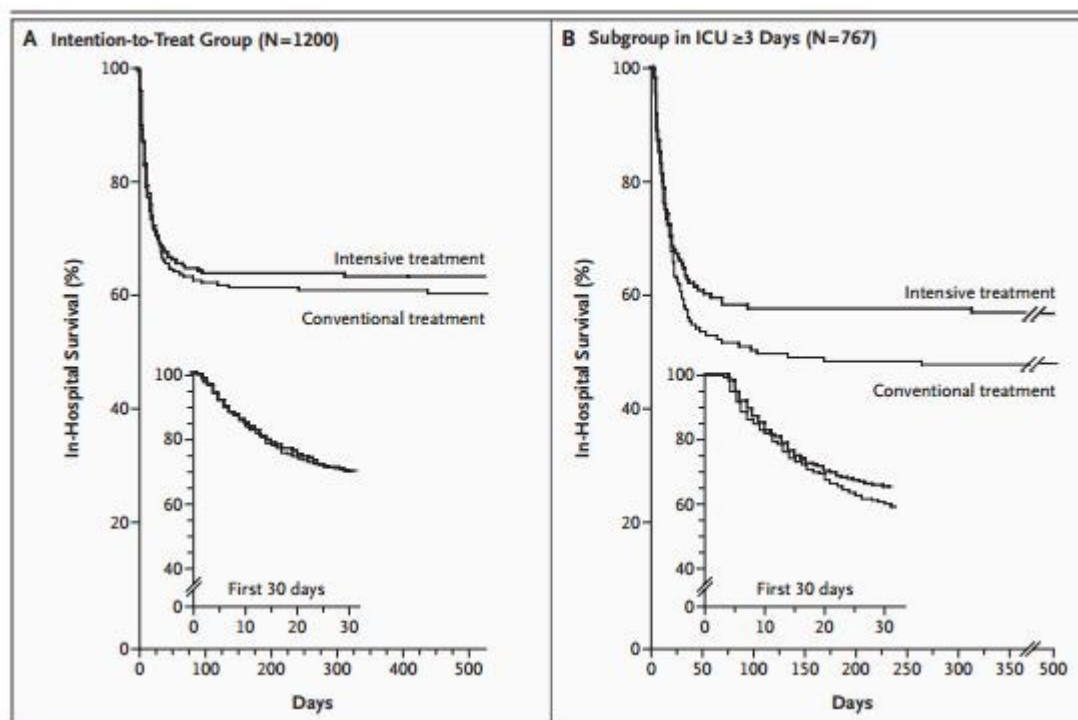


Abb 6: Im Diagramm A die Überlebensrate der gesamten Studienpopulation, im Diagramm B die Überlebensrate der Subpopulation, deren ICU-Aufenthalt drei Tage oder länger war (7).

“Reproduced with permission from (scientific reference citation), Copyright Massachusetts Medical Society.

Hypoglykämie:

Die Inzidenz hypoglykämischer Episoden (< 40 mg/dl) versechsfachte sich von 3,1% in der KIT-Gruppe auf 18,7% in der IIT-Gruppe. Im Gegensatz zur Vorgängerstudie war das Auftreten einer schweren Hypoglykämie in dieser Studie sehr wohl mit erhöhter Mortalität assoziiert, was zu einer Abschwächung des Überlebensvorteils bei IIT führte.

Dieses Ergebnis brachte Ernüchterung. Gab es in der LEUVEN1-Studie Limitationen, sodass ihre Ergebnisse nicht repräsentativ für den ICU-Alltag waren?

Oder beschränkten sich die positiven Auswirkungen der IIT einfach auf die Subgruppe chirurgischer Patienten? Wenn ja – wieso?

8.1.4 Gemeinsame Analyse der 1. und 2. Leuven-Studie:

Eine gemeinsame Analyse beider Leuven-Studien zeigte, dass IIT im gemischten Patientengut eine signifikante Reduktion von Morbidität und Mortalität bewirkte (7). Der Benefit der IIT für internistische Patienten war dabei geringer als der für chirurgische Patienten. Nur Patienten mit vorbestehendem DM II hatten durch IIT keine Überlebensvorteil. Die Untersucher der LEUVEN-Studie kamen daher zu dem Schluss, dass bei Nicht-Diabetikern BZ-Zielwerte unter 100 mg/dl für die Mortalitätsreduktion am effektivsten seien. Die Hypoglykämiegefahr, die mit der strikten BZ-Kontrolle einhergeht, war in der LEUVEN2-Studie höher, als in der Vorgängerstudie. Dies liegt wahrscheinlich daran, dass in der LEUVEN1-Studie der BZ in kürzeren Abständen bestimmt wurde, als in der LEUVEN2-Studie. So konnte man bei Absinken des BZ-Spiegels rechtzeitig eingreifen. Es zeigte sich zwar eine Assoziation von Hypoglykämie und Mortalität, aber im Gesamten wurde die Hypoglykämiegefahr als klinisch nicht relevant angesehen (73). Es war nämlich in beiden Studien zu keinem direkt mit der Hypoglykämie assoziierten Todesfall gekommen.

8.1.5 Guidelines 2008 / nach der LEUVEN2-Studie

2008 war man weiterhin der Meinung, der BZ-Spiegel sei trotz der höheren Hypoglykämierate unter 110 mg/dl zu halten (74).

8.1.6 VISEP und GLUCONTROL:

Im Jahr 2008 folgte in Deutschland die VISEP-Studie, eine prospektive, randomisierte, multizentrische Studie (10). Sie fand keine signifikante Mortalitätsverbesserung durch IIT (80 - 110 mg/dl) gegenüber KIT (180 - 200 mg/dl). Stattdessen zeigte sich im IIT-Arm eine erhöhte Rate von schweren Hypoglykämien, definiert als ein BZ < 40 mg/dl. Auch die Inzidenz schwerer Komplikationen war in der IIT-Gruppe erhöht (10,9% gegenüber 5,2%). Aus diesem Grund wurde die Studie vorzeitig abgebrochen.

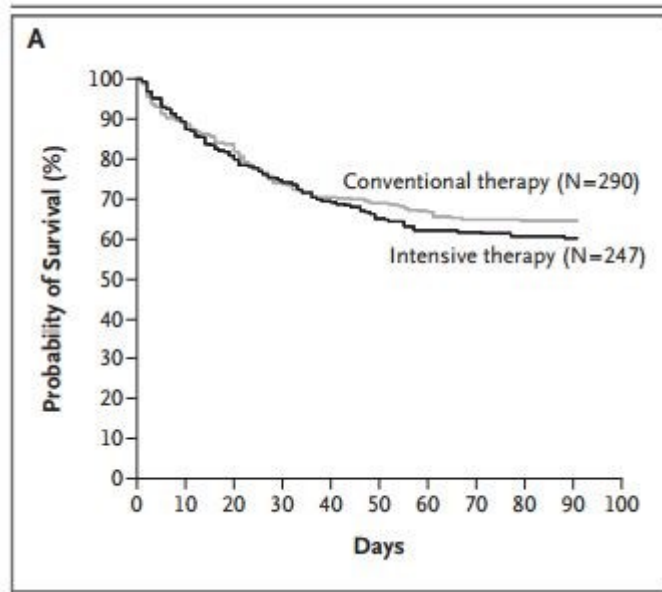


Abb 7: Vergleich der Überlebensraten bei IIT und KIT. Das Überleben bei KIT war tendenziell höher als bei IIT (10).

“Reproduced with permission from (scientific reference citation), Copyright Massachusetts Medical Society.

Ein Jahr später, 2009, fand in Europa eine weitere prospektive, randomisierte, multizentrische Studie mit dem Namen GLUCONTROL statt (11). Der BZ-Zielbereich der IIT-Gruppe lag erneut bei 80-110 mg/dl. Im Unterschied zur VISEP-Studie wurde auch in der KIT-Gruppe der BZ-Wert auf moderate 140-180 mg/dl gesenkt.

Auch die GLUCONTROL-Studie musste vorzeitig abgebrochen werden, weil die Inzidenz von Hypoglykämien in der IIT-Gruppe deutlich erhöht war, während sich bezüglich Mortalität kein signifikanter Unterschied zeigte.

In beiden Studien gelang es also nicht, den Überlebensvorteil, welcher in der LEUVEN1-Studie nachgewiesen worden war, zu bestätigen. Auch bezüglich Morbidität konnte kein Vorteil gezeigt werden. Stattdessen lieferten sie Besorgnis erregende Ergebnisse, dass die mit der IIT assoziierten Hypoglykämien schwerwiegende negative Auswirkungen haben könnten.

Der Abbruch der Studien bedeutet für diese, dass ihre Aussagekraft bezüglich Mortalitätssenkung deutlich eingeschränkt ist. Beide Studien haben daher nicht genug Aussagekraft, um einen Rückgang der Mortalität von 3% nachzuweisen, wie er in den Leuven-Studien gezeigt wurde.

8.1.7 Kohortenstudie von Treggiari et al. an über 10.000 Patienten (12):

Studienablauf:

Die Studie wurde in drei Zeitabschnitte geteilt, wobei im ersten Abschnitt der BZ-Zielbereich bei 120-180 mg/dl lag, im zweiten Abschnitt bei 80-130 mg/dl und im dritten Abschnitt bei 80-110 mg/dl.

Mortalität und Hypoglykämie:

Patienten, welche im Abschnitt 3 auf der ICU waren, hatten eine tendenziell höhere Mortalität, als im Abschnitt 1. Gleichzeitig war im Abschnitt 3 die Hypoglykämieinzidenz 4-mal so hoch, wie im Abschnitt 1.

8.1.8 NICE-SUGAR (13):

Nachdem große Landmark-Studien divergierende Ergebnisse geliefert hatten, wurde beschlossen, eine noch größere, randomisierte, prospektive, multizentrische Studie durchzuführen, um Klarheit zu schaffen. Dies war die NICE-SUGAR-Studie, an der sich Spitäler aus Neuseeland, Australien, Canada und den USA beteiligten. Insgesamt wurden 6104 Patienten eingeschlossen, eine Zahl, die die Patientenzahlen aller bisherigen Studien auf diesem Gebiet bei weitem überstieg. Nicht nur wegen der großen Patientenzahl, sondern auch wegen des langen follow-ups (90 Tage) ist die statistische Aussagekraft höher als die aller vorangegangenen Studien zu diesem Thema.

Studienablauf:

Patienten, die auf der ICU eintrafen, wurden, wenn davon auszugehen war, dass ihr Aufenthalt länger als 3 Tage betragen würde, innerhalb von 24 Stunden der IIT oder der KIT-Gruppe zugeordnet. In der KIT-Gruppe lag der BZ-Zielwert bei 144-180 mg/dl, in der IIT-Gruppe bei 81-108 mg/dl.

Als Insulinprotokoll wurde ein PC-gestützter Algorithmus verwendet. Die Patienten wurden überwiegend enteral entsprechend den Guidelines ernährt (75).

Mortalität:

Das Ergebnis zeigte im IIT Arm eine signifikant höhere 90-Tage-Mortalität von insgesamt 27,5% vs. 24,9% in der KIT Gruppe. Die Steigerung der Mortalitätsrate beruhte vornehmlich auf einer Steigerung kardiovaskulärer Todesfälle. Daher wurde vermutet, dass eine aggressive BZ-Senkung negative Auswirkungen auf das Herzkreislaufsystem haben könnte (76, 77).

Ein einziger Vorteil zeigte sich in der Subgruppe septischen Patienten auf chirurgischen ICUs. Bei ihnen konnte die Mortalität mittels IIT um 20% reduziert werden.

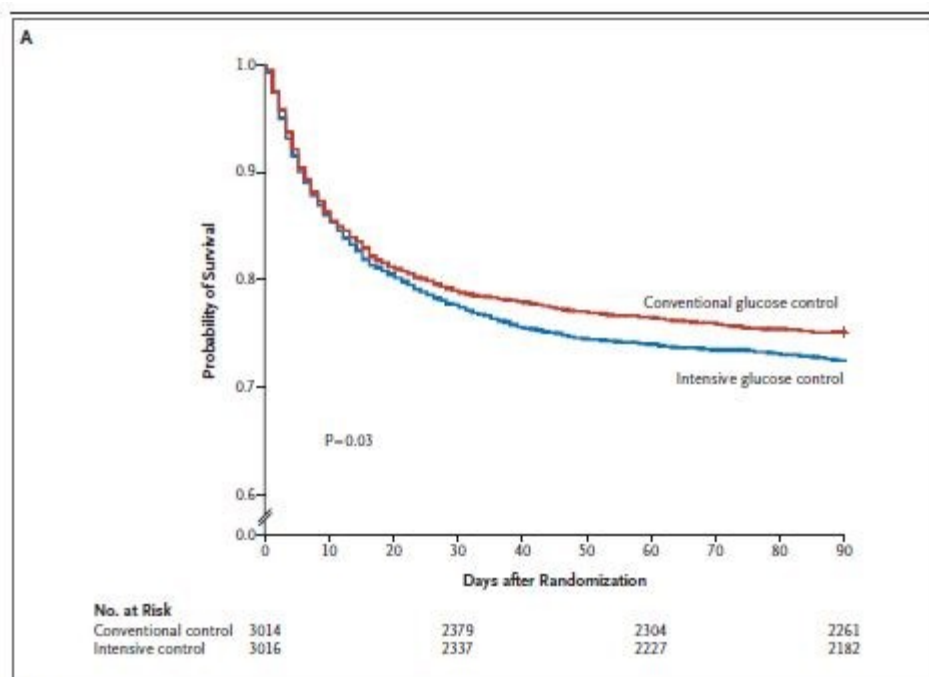


Abb 8: zeigt die Überlebenswahrscheinlichkeit der ersten 90 Tage nach Therapiebeginn. In der Konventionell therapierten Studiengruppe überlebten um 2,6% mehr Patienten diesen Zeitraum, als in der intensiv therapierten Studiengruppe (13).

“Reproduced with permission from (scientific reference citation), Copyright Massachusetts Medical Society.

Morbidität:

Bezüglich der Morbidität (Dauer des ICU- und Spitalsaufenthalts, Dauer der künstlichen Beatmung, Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie, Inzidenz von Infektionen) fand sich kein Benefit der IIT. Es gab keinen Unterschied zwischen den beiden Gruppen in der Inzidenz von Organversagen, der Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie, der Dauer des Intensivaufenthalts und der mechanischen Beatmung.

Hypoglykämie:

Die Rate an schweren Hypoglykämien (< 40 mg/dl) lag bei 6,8% im IIT-Arm und 0,5% im KIT-Arm. Damit war sie, verglichen mit anderen Studien, in beiden Studiengruppen relativ niedrig.

Limitationen:

Die beiden Studiengruppen zeigten zwar einen signifikanten Unterschied von 29 mg/dl im mittleren BZ, aber es gelang nicht, mittels intensiver Insulintherapie einen BZ-Mittelwert zu erreichen, der innerhalb des angestrebten Zielbereiches lag. Das Therapieziel wurde also nicht erreicht. Dennoch unterschied sich der mittlere BZ-Spiegel beider Studiengruppen signifikant.

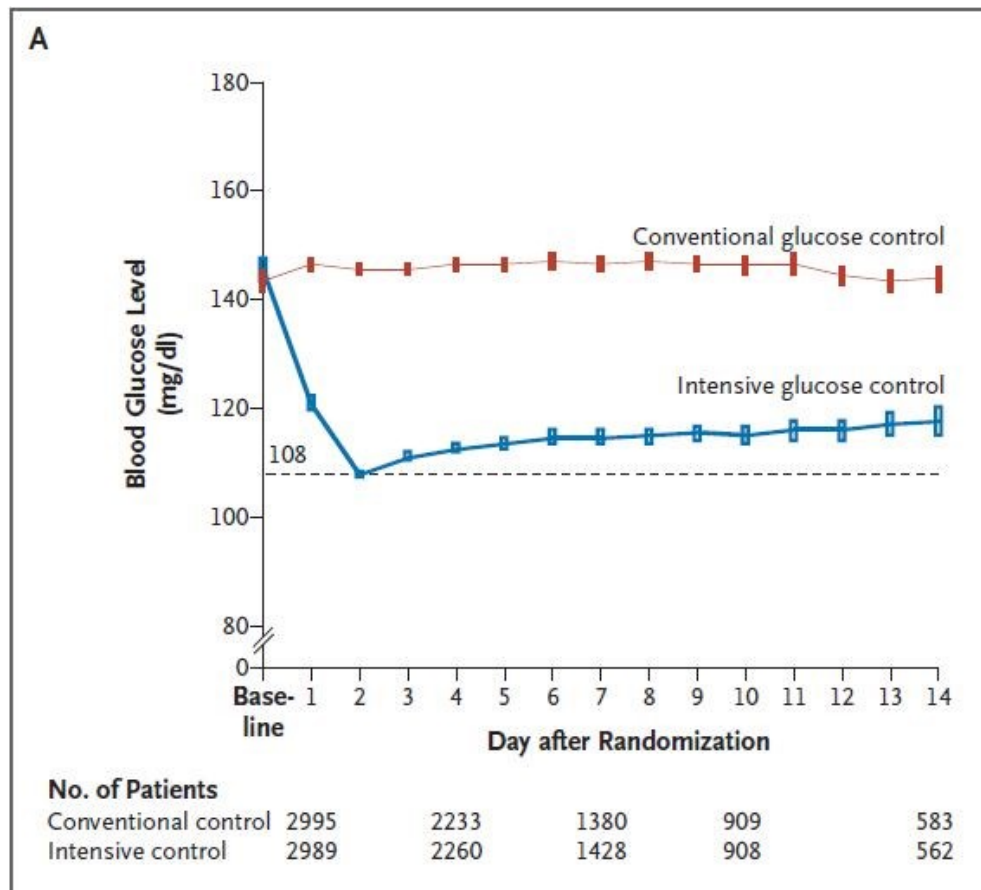


Abb 9.: zeigt die mittleren BZ-Spiegel unter konventioneller und intensiver glykämischer Kontrolle. Die strichlierte Linie bei 108 mg/dl gibt die obere Grenze des BZ-Zielbereichs bei intensiver Insulintherapie an. Der Unterschied der mittleren BZ-Werte beider Therapiestrategien ist zwar mit ca. 30 mg/dl signifikant, dennoch gelang es in der IIT-Gruppe nicht, den angestrebten Zielbereich zu erreichen (13).

Zusammenfassend bestätigte die NICE-SUGAR-Studie die Annahme, dass die Normoglykämie kritisch kranken Patienten keinen Vorteil gegenüber moderaten Zielwerten von 140 - 180 mg/dl bringt. Im Gegenteil, ein normoglykämischer

Zielbereich schadet den meisten Patienten mehr als er nutzt. Er ist mit einer tendenziell höheren Mortalität assoziiert. Die Autoren einigten sich, dass es nicht notwendig ist, BZ-Spiegel unter 140 mg/dl anzustreben und sogar gefährlich ist, BZ-Spiegel unter 110 mg/dl anzustreben. Sie konnten jedoch keine dezidierte Empfehlung geben, welcher BZ-Zielbereich als optimal anzusehen ist.

Subgruppenanalysen zeigten keinen signifikanten Unterschied im Therapieeffekt zwischen chirurgischen und internistischen Patienten bzw. zwischen Diabetikern und Nicht-Diabetikern. Trotzdem kann nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden, dass IIT für bestimmte Patientensubgruppen von Vorteil ist.

Die Studien VISEP, GLUCONTROL und NICE-SUGAR machen deutlich, dass eine Blutzuckereinstellung mit zu niedrigem Zielbereich insbesondere bei ungenügender Kontrolle nicht von Vorteil ist.

8.2 Was sagen Metaanalysen?

8.2.1 Metaanalyse der wichtigen Studien bis 2008 (78):

Die Metaanalyse von Wiener et al. hat die Daten der LEUVEN-Studien und der nachfolgenden Studien analysiert (78). Es wurden 29 randomisierte kontrollierte Studien erfasst und nach den BZ-Zielbereichen in zwei Kategorien, in eine sehr strikte (< 110 mg/dl) und eine moderate (< 111 - 150 mg/dl) Kontrolle, eingeteilt.. Stratifiziert wurde auch nach der Art der ICU in chirurgische, internistische und gemischte ICU.

Mortalität:

Weder für chirurgische, noch für internistische Patienten konnte eine signifikante Mortalitätsreduktion durch IIT nachgewiesen werden. Ebenso wurde kein signifikanter Mortalitätsunterschied zwischen sehr strikter und moderater glykämischer Kontrolle nachgewiesen.

Morbidität:

Die einzige signifikante Auswirkung der IIT auf die Morbidität war eine Senkung der Septikämieinzidenz (positive Blutkulturen) von 13,4% auf 10,9%. Diese Wirkung beschränkte sich jedoch auf chirurgische Patienten. Da die Reduktion der Septikämien nicht mit einer Mortalitätsreduktion assoziiert war, muss man annehmen, dass nur leichte Septikämieepisoden vermieden wurden (78).

Hypoglykämie:

IIT erhöhte das Risiko schwerer Hypoglykämien (< 40 mg/dl) im Durchschnitt auf das Fünffache. Je niedriger der Glukosezielbereich, umso häufiger kam es zu Hypoglykämien.

Damit spricht das Ergebnis dieser Metaanalyse klar gegen IIT.

8.2.2 Metaanalyse, welche die Daten der NICE-SUGAR-Studie inkludiert (79):

Griesdale et al. führte eine Metaanalyse durch, in welche Daten aus 26 Studien, unter anderem aus der NICE-SUGAR-Studie, inkludiert wurden (79). Die hohe Patientenzahl der NICE-SUGAR-Studie machte dabei fast die Hälfte aller einbezogenen Patienten aus.

.

Mortalität und Morbidität:

In der Analyse zeigte sich kein signifikanter Mortalitätsunterschied zwischen KIT und IIT bei internistischen Patienten. Eine Subgruppenanalyse weist jedoch darauf hin, dass IIT für chirurgische Patienten von Vorteil gegenüber KIT sein könnte. IIT scheint in dieser Subgruppe die Infektionsrate zu senken und das Überleben zu verbessern.

Hypoglykämie:

Das Risiko einer schweren Hypoglykämie bei IIT war 6-mal so hoch, wie bei KIT. IIT steigerte also das Hypoglykämierisiko, ohne die Mortalität zu senken.

8.2.3 Guidelines 2009:

Infolge dieser beiden Metaanalysen wurden die Guidelines zur glykämischen Kontrolle im Jahr 2009 reevaluiert und empfohlen von da an moderate BZ-Zielwerte:

American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) und American Diabetes Association (ADA) schlugen 2009 vor, einen BZ-Zielbereich von 140 - 180 mg/dl anzustreben, um ein besseres Outcome für Intensivpatienten zu erreichen (80).

8.2.4 Metaanalyse 2010 (4):

Mittlerer BZ-Spiegel bei IIT lag bei 112 mg/dl. In der Kontrollgruppe lag der mittlere BZ bei 151 mg/dl. Weder Gesamt mortalität, noch Morbidität konnten durch IIT gesenkt werden. IIT führt in bis zu 18% der behandelten Patienten zu schweren Hypoglykämien (4). Die Autoren schlossen daraus, dass IIT für Guideline konform ernährte Patienten eine Gefahr darstellt.

8.2.5 Rezente Metaanalyse (81):

22 Studien wurden eingeschlossen, welche konventionelle glykämische Kontrolle mit IIT (< 110 mg/dl) verglichen.

IIT führte zu keiner Reduktion der Mortalität. Als einziger Vorteil fand sich ein niedrigeres Sepsisrisiko unter chirurgischen Patienten. Die Hypoglykämierate (< 40 mg/dl) verfünffachte sich. Aufgrund des sehr bescheidenen Vorteils und der gleichzeitig stark erhöhten Hypoglykämierate wird IIT von den Autoren nicht empfohlen.

8.2.6 Guidelines 2012:

2012 gab die American Diabetes Association bei weiterhin unbekanntem optimalen BZ-Zielbereich folgende Empfehlung: „Der optimale Bereich scheint über normoglykämischen Werten zu liegen. Es ist daher eine moderate BZ-Senkung mit einem Zielbereich von unter 150 mg/dl anzustreben und der BZ nie über 180 mg/dl steigen zu lassen (82). Jacobi et al. konnten in einer Studie, in welcher sie diese Empfehlung anwendeten, eine geringe, aber signifikante Senkung der Spitalmortalität gegenüber einer Therapie mit höheren Zielwerten (< 180 mg/dl) erreichen (83).

8.2.7 Guidelines 2012 für neurologische Intensivpatienten:

Zur IIT bei neurologischen Intensivpatienten gibt es mehrere Studien, die uneinheitliche Ergebnisse geliefert haben:

- Eine Studie an Patienten nach Schädel-Hirn-Trauma zeigte, dass IIT die Gefahr einer Hypoglykämie und damit einhergehenden Neuroglykopenie (dies bezeichnet , den Glukosemangel im Nervengewebe, welcher eine Bewusstseinsstörung verursacht, z. B. Verwirrung, Sprachstörungen, Somnolenz, Koma, epileptische Anfälle) erhöht, was für das cerebrale Outcome von Nachteil ist (84).
- Die GIST-Studie (Glucose Insulin in Stroke Trial), in welcher hyperglykämische Patienten nach Eintreffen auf der neurologischen ICU einer 24-stündigen Placebo- oder Insulininfusionstherapie zugeführt wurden, zeigte keinen Mortalitätsunterschied nach 12 Wochen (85). IIT hatte also keinen Nutzen, sondern erhöhte lediglich das Hypoglykämierisiko.

Diese Ergebnisse sind jedoch kein Beweis für die Ineffektivität der glykämischen Kontrolle bei Schlaganfallpatienten, da der Unterschied im Blutzuckerspiegel beider Studiengruppen nur gering ausgeprägt war. Außerdem wurde die GIST-Studie vorzeitig abgebrochen, weil die Rekrutierung zu langsam verlief. Ihre Aussagekraft ist dadurch eingeschränkt.

- Eine Metaanalyse von 35 klinischen Studien zeigte eine Mortalitätsreduktion von 15% beim Vergleich von Insulingabe mit einer Kontrollgruppe (25). Eine Analyse der Subgruppen ergab für strenge glykämische Kontrolle sogar eine Mortalitätsreduktion von 29%.

Aufgrund dieser widersprüchlichen Ergebnisse zu den Auswirkungen der glykämischen Therapie bei neurologischen Intensivpatienten ist die Therapie umstritten. Allgemeine Übereinstimmung besteht darüber, dass Hyperglykämie mit einem schlechteren Outcome assoziiert ist, als Normoglykämie (86). Daher gilt die allgemeine Empfehlung 2012, einen BZ < 150 mg/dl anzustreben, auch für neurologische Intensivpatienten. Diese Empfehlung ist jedoch nur eine Expertenmeinung, weil es keine prospektive Studie gibt, die jemals gezeigt hat, dass die Mortalität dadurch reduziert wird.

8.3 Wer profitiert von einer strikten Blutzuckereinstellung?

Nach Darstellung der bisherigen wichtigsten und größten Studien sind einige Fragen immer noch ungeklärt:

Wer profitiert von IIT? Gibt es Subgruppen von Patienten, die von einer strikten glykämischen Kontrolle profitieren? Profitieren einige mehr, als andere? Bei welchen Patienten wirkt sich diese Therapie nachteilig aus?

Es scheint, als ob chirurgische Patienten eher von strikter BZ-Kontrolle profitieren, als internistische. Außerdem scheinen Patienten, deren Intensivaufenthalt länger als drei Tage dauert, einen Vorteil zu haben. Diabetiker profitieren womöglich überhaupt nicht von strenger glykämischer Kontrolle (87). Auch bei septischen Patienten konnte keine Verbesserung der Mortalität durch IIT erreicht werden (10). Um diese Beobachtungen mit Sicherheit bestätigen zu können, sind weitere Studien notwendig.

9. Hypoglykämie: Die Gefahr der glykämischen Therapie

Hypoglykämie wird in den meisten Studien im intensivmedizinischen Bereich als BZ < 40 mg/dl definiert. Dieser Wert liegt jedoch weit unter den 70 mg/dl, die von der ADA³ als Grenze zwischen Normo- und Hypoglykämie angegeben wird.

Bei einem BZ < 40 mg/dl spricht man von schwerer Hypoglykämie. In den meisten Studien wird nur dieser festgehalten, um sich bei der Erfassung hypoglykämischer Episoden auf solche zu beschränken, welche möglicherweise von klinischer Relevanz sind. Jedoch konnte auch nachgewiesen werden, dass moderate Hypoglykämien < 70 mg/dl ebenfalls für das Outcome relevant sind (88).

9.1 Risikofaktoren für die Entwicklung einer Hypoglykämie

Risikofaktor	Kommentar
Intensive Insulintherapie	Das Hypoglykämierisiko unterscheidet sich bei den einzelnen Insulinprotokollen. Besonders, wenn ein intensives Insulinprotokoll mit normoglykämischen BZ-Zielwerten zur Anwendung kommt, steigt das Risiko. Fehler in der Anwendung der Insulintherapie ist häufig die Nichtreduzierung der Insulindosis bei Unterbrechung der Nahrungszufuhr, bei Abnahme der körperlichen Stressreaktion oder bei Beendigung einer Corticosteroid- bzw. Vasokonstriktorentherapie. In diesem Zusammenhang stellt auch schlecht ausgebildetes Personal einen Risikofaktor dar. Je mehr Erfahrung die Pflege im Umgang mit einem

³ Statement der American Diabetes Association im Jahr 2008 in Diabetes Care

	Insulinprotokoll hat, umso geringer das Hypoglykämierisiko (89).
Dauer der Insulintherapie	Je länger mit intravenöser Insulininfusion behandelt wird, umso höher ist das Risiko.
Seltene BZ-Messungen	Häufigere Messungen können das Hypoglykämierisiko senken.
Lebererkrankung / Leberversagen	Bei eingeschränkter Leberfunktion ist die hepatische Gluconeogenese vermindert. Ein Leberversagen ist von so entscheidender Bedeutung, dass Glukose zugeführt werden muss, um überhaupt Normoglykämie aufrecht zu erhalten.
Niereninsuffizienz, Nierenversagen und Nierenersatztherapie	Insulin kann nicht mehr so schnell ausgeschieden werden, es kommt zur Akkumulation.
Sepsis	
Bereits stattgehabte Hypoglykämie	
Vorbestehender DM	Bei Diabetikern gestaltet sich die glykämische Therapie generell schwieriger.
hohe BZ-Variabilität	siehe Punkt 7.3
Künstliche Beatmung	Diese ist zwar selbst kein kausaler Faktor, aber die mit der künstlichen Beatmung einhergehende Sedierung kommt als ursächlicher Faktor in Frage (90).
Schwere der Erkrankung (APACHE-Score) und Dauer des ICU-Aufenthalts	In manchen Studien ist Hypoglykämie mit Krankheitsschwere assoziiert (90), in anderen nicht (73).
Weibliches Geschlecht	
Immundefizienz	
nicht-elektive Einweisung auf die ICU	

hohes Alter und geringes Gewicht	
Gastroparese bei insulinpflichtigen Diabetikern	

Tabelle 1: Risikofaktoren, eine Hypoglykämie zu entwickeln (47, 83, 90-92)

9.2 Pathophysiologie:

Eine akute Hypoglykämie stellt – wie jede kritische Erkrankung auch – eine ausgeprägte Stressbelastung dar, auf die der Körper mit der oben beschriebenen Stressantwort reagiert und den BZ-Spiegel wieder anzuheben versucht. Damit gehen hämodynamische (Zunahme der Herzarbeit, periphere Vasokonstriktion, Umverteilung des Blutflusses), hämatologische (Leukozytenaktivierung, Freisetzung von Entzündungsmediatoren) und rheologische Veränderungen (Aktivierung der Gerinnung, Zunahme der Plasmaviskosität) einher. Diese Veränderungen können bei kranken Menschen nennenswerte schädliche Auswirkungen haben: gehäuft kommt es zu gravierenden kardiovaskulären Ereignissen wie Insult oder Myokardinfarkt (93).

Im EKG kann Hypoglykämie zu QT-Verlängerungen führen. Ob dies reichen kann, um Arrhythmien auszulösen, ist fraglich (93).

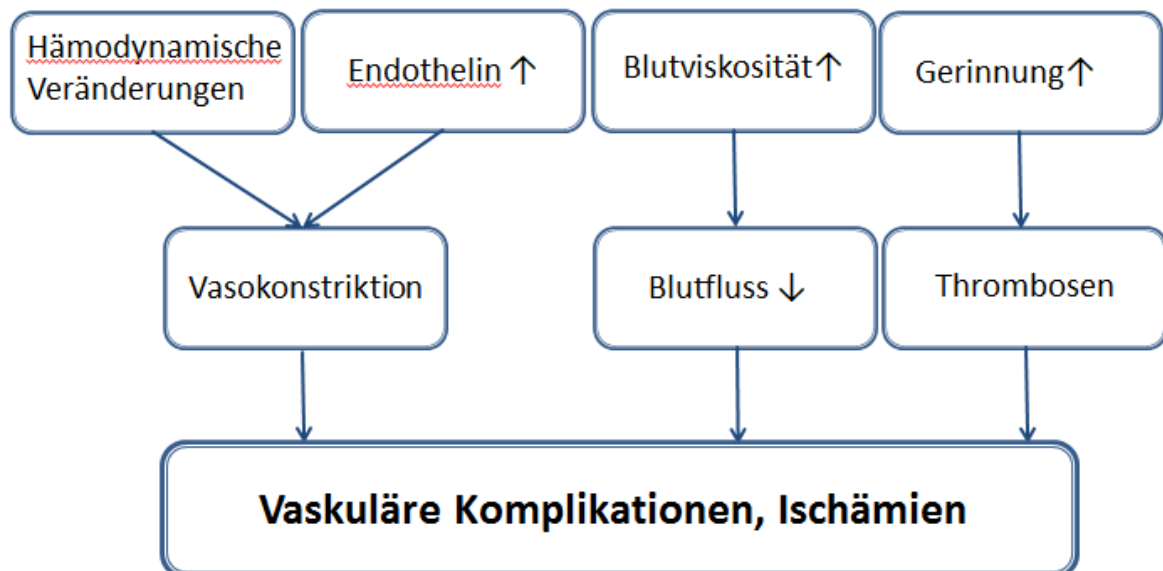


Abb 10.: Durch Hypoglykämie induzierte vaskuläre und rheologische Veränderungen. Eine verstärkte Endothelinausschüttung führt zu Vasokonstriktion und in der Folge zu Ischämien. Die Erhöhung der Blutviskosität wirkt sich nachteilig auf den Blutfluss aus, was ebenfalls Ischämien zur Folge haben kann. Außerdem aktiviert Hypoglykämie die Blutgerinnung, sodass die Wahrscheinlichkeit von Thrombosen steigt (modifiziert nach (93)).

Ziel der körperlichen Reaktionen auf Hypoglykämie ist - trotz aller nachteiligen Effekte - der Schutz sämtlicher nervaler Strukturen vor Neuroglykopenie. Denn Nerven sind auf Glukose als Energieträger angewiesen. Sie brauchen Zucker für ihre Funktion und ihr Überleben. Die vegetative Gegenregulation kann vor allem bei Diabetikern, deren Blutzuckerspiegel öfter vorübergehend absinkt, beeinträchtigt sein und versagen (93). Daher sind hypoglykämische Episoden für Diabetiker gefährlicher, als für Nicht-Diabetiker.

9.3 Symptome

Die vegetativen Symptome, die der Patient zeigt, sind vermehrtes Schwitzen, Tremor und Tachykardie. Kontraktilität und Schlagvolumen des Herzens steigen. Sinkt der Blutzucker auf extrem niedrige Werte (<40 mg/dl), so kommt es zu neurologischen Ausfällen, wie Sprachstörungen, Halbseitensymptomatik und Bewusstseinsstörung bis hin zu Enzephalopathie, generalisierten Anfällen und Bewusstlosigkeit (93). Sämtliche neurologische Ausfälle sind bei Patienten auf der Intensivstation oft schwer bis unmöglich zu identifizieren, weil das Bewusstsein häufig eingeschränkt und eine neurologische Untersuchung nur zum Teil möglich ist.

9.4 Auswirkungen auf Mortalität und Morbidität:

Dazu gibt es unterschiedliche Studienergebnisse:

Neben der LEUVEN1-Studie gibt es zwei weitere Studien, die, zu dem Ergebnis kamen, dass eine hypoglykämische Episode nicht mit schlechterem Outcome assoziiert ist (6, 94). Es sei jedoch darauf hingewiesen, dass die Zahlen der untersuchten Patienten bzw. die Hypoglykämieraten teilweise zu niedrig waren, um eine Assoziation von Hypoglykämie und Mortalität mit Sicherheit auszuschließen (6, 94). Die meisten anderen Studien sprechen für schwerwiegende Auswirkungen von Hypoglykämie auf Mortalität und Morbidität (11, 95, 96).

Hypoglykämie bei Intensivpatienten darf nicht unterschätzt werden. Sogar eine einzelne Episode einer schweren (< 40 mg/dl) oder auch nur moderaten (55-69 mg/dl) Hypoglykämie ist mit einer höheren Mortalität assoziiert. Je schwerer und je häufiger die Hypoglykämie und je länger die Episoden andauern, umso höher ist

das Mortalitätsrisiko (83). Bei zwei hypoglykämischen Episoden ist das Mortalitätsrisiko signifikant über dem Mortalitätsrisiko einer einzelnen hypoglykämischen Episode (47). In einer Studie von Krinsley et al. starben 55,9% der Patienten, die einmal eine hypoglykämische Episode durchgemacht hatten, während nur 39,5% der Patienten starben, die niemals eine solche Episode durchgemacht hatten (90).

Welche Auswirkung Hypoglykämie auf die Morbidität von Patienten hat, ist schwierig, zu quantifizieren. Sie führt zu neurologischen Symptomen, Krampfanfällen und Bewusstseinsverlust bis hin zum anhaltenden Hirnschaden. Diese Symptome können aber auch durch die Krankheit selbst verursacht sein, sodass sich später nicht sagen lässt, ob sie Folge der Hypoglykämie waren (83).

Beachtet man die erhöhte Mortalität, die mit Hypoglykämie assoziiert ist, so kann man sich vorstellen, dass erhebliche Kontroversen auftauchten, nachdem bewiesen war, dass IIT die Hypoglykämierate erhöht. Sie ist der limitierende Faktor, wenn es darum geht, den therapeutisch angestrebten BZ-Zielbereich auf normoglykämische Werte zu senken (93).

Es bleibt die Frage:

Wenn IIT einerseits die Vorteile eines normoglykämischen Zustandes und andererseits die Nachteile häufigerer Hypoglykämien mit sich bringt – was überwiegt?

Laut Krinsley et al. hätte zumindest in deren Studie die Hypoglykämiehäufigkeit viermal und die hypoglykämiebedingte Mortalitätssteigerung doppelt so hoch sein müssen, um den Mortalitätsbenefit der IIT aufzuheben. Es übersteigt der Benefit der IIT bei weitem die schädigenden Auswirkungen der höheren Hypoglykämiehäufigkeit (90).

Studie	Definition der Hypoglykämie	Hypoglykämierate	Assoziation mit Mortalität
Van den Berghe, 2001, N Engl J Med (6)	< 40 mg/dl	IIT: 5%; KIT: 0,7%	Nein
Van den Berghe, 2006, N Engl J Med (7)	< 40 mg/dl	IIT: 18,7%; KIT: 3,1%	Ja
Krinsley, 2007, Crit Care Med (90)	< 40 mg/dl	Hypoglykämierate steigt umso mehr, je niedriger die angestrebten Blutzuckerzielwerte sind	Ja, schon eine einzige Episode von schwerer Hypoglykämie ist mit erhöhter Mortalität assoziiert

Treggiari, 2008, Crit Care (12)	< 40 mg/dl	IIT: 2,2%; KIT: 1%	Ja
Krinsley, 2004, Mayo Clin Proc (8)	< 40 mg/dl	kein signifikanter Unterschied in der Rate schwerer Hypoglykämien zwischen IIT und KIT	Nein
Vriesendorp, 2006, Crit Care Med (94)	< 45 mg/dl	IIT: 6,9%; keine KIT-Gruppe	Nein
Preiser, 2009, Intensive Care Med (11)	< 40 mg/dl	IIT: 8,7%; KIT: 2,7%	Ja
Mendoza, 2005, Endocr Pract (96)	< 50 mg/dl	Es wurden nur Patienten einbezogen, die eine Hypoglykämie aufwiesen	Ja
Krinsley, 2007, Crit Care Med (90)	< 40 mg/dl	nicht untersucht	Ja
Arabi, 2009, Crit Care Med (97)	< 40 mg/dl	IIT: 25%; KIT: 12,5%	Ja
Finfer, 2009, N Engl J Med (13)	< 40 mg/dl	IIT: 6,8%; KIT: 0,5%	Ja
Bagshaw, 2009, Crit Care Med (47)	moderat: < 70 mg/dl schwer: < 40mg/dl	moderat: 6,2% schwer: 0,9% Es wurde kein Vgl. von Insulininfusionsprotokollen durchgeführt	Schon eine schwere Hypoglykämieepisode bewirkt, dass sich das Mortalitätsrisiko mehr als verdoppelt.
Marik, 2010, Chest (4)	< 40 mg/dl	IIT: 18%; KIT: 2,3%	Ja
Egi, 2010, Mayo Clin Proc (88)	Schwer: < 40 mg/dl moderat: < 70 mg/dl	Nicht untersucht	Ja, schon milde hypoglykämische Episoden führen zu einer signifikanten Erhöhung der Mortalität.
Meyfroidt, 2010, Crit Care Med (73)	< 40 mg/dl	IIT: 11%; KIT: 2%	Ja
Hermanides, 2010, Crit Care Med (98)	< 45 mg/dl	5,2% Es wurde kein Vgl. von Insulininfusionsprotokollen durchgeführt	Ja
Krinsley, 2011, Crit Care (99)	moderat: < 70 mg/dl schwer: < 40 mg/dl	moderat: 37% schwer: 6,7%	Ja
Jacobi, 2012, Crit Care Med (83)	< 70 mg/dl	Verfünffachte sich unter IIT	Ja
Lacherade, 2009, J Diab Sci Technol (100)	< 40 mg/dl	Verfünffachte sich unter IIT	Ja

Tabelle 2: Gegenüberstellung von Hypoglykämiehäufigkeiten in diversen Studien. Sie betragen unter intensivierter Insulintherapie zwischen 2,2 und 25%, unter konventioneller Insulintherapie zwischen 0,5 und 12,5%

Behandlung von Hypoglykämie:

Jacobi schlägt vor, BZ-Werte unter 70 mg/dl, bzw. unter 100 mg/dl bei neurologischen Patienten unverzüglich durch Abstellen der Insulinzufuhr und Applikation von Dextrose zu therapieren. Dabei sollte darauf geachtet werden, nicht übermäßig zu korrigieren, denn in einer Studie an Nagetieren konnte gezeigt

werden, dass ein möglicher hypoglykämisch bedingter Hirnschaden nicht von der Dauer der Hypoglykämie, sondern in erster Linie davon abhängig war, ob die Episode mittels intravenöser Dextrose-Zufuhr beendet wurde (101). Je höher die Dextrosedosis, umso ausgeprägter der Hirnschaden in dieser Studie.

10. Divergierende Ergebnisse und ihre Ursachen

Studien, welche positive Ergebnisse für IIT erbrachten:

Studie	Inkludierte Patientengruppe	BZ-Zielwerte der IIT-Gruppe	Hypoglykämie-Rate (< 40 mg/dl)	Ergebnis
van den Berghe, 2001, N Engl J Med (6)	60% der Patienten erhielten sich von einer Herzoperation, 40% waren allgemein chirurgische Patienten	80 - 110 mg/dl	IIT: 5%; KIT: 0,7%	Die Mortalität konnte mittels IIT von 8% auf 4,6% gesenkt werden.
van den Berghe, 2006, N Engl J Med (7)	Internistische Patienten	80 – 110 mg/dl	IIT: 18,7%; KIT: 3,1%	Nur für die Subgruppe von Patienten, deren ICU-Aufenthalt länger als drei Tage dauerte, konnte eine signifikante Mortalitätsreduktion gezeigt werden.
Reed, 2007, J Am Coll Surg (9)	Chirurgische Patienten und Traumapatienten	80 – 110 mg/dl	Genauere Zahlen nicht angegeben, die Steigerung der Hypoglykämierate durch IIT war aber gering.	Durch IIT konnte eine Verbesserung der Mortalität gezeigt werden.
Ramos, 2008, Ann Surg (102)	Chirurgische Patienten	4 Studiengruppen: <110; 110 – 150; 150 – 200; > 200 mg/dl	Keine schwere Hypoglykämie	Patienten der Gruppe <110 mg/dl hatten eine signifikant niedrigere Morbidität und Mortalität
Subramaniam, 2009, Anesthesiology (103)	Chirurgische Patienten	100 – 150 mg/dl	IIT: 8,8%; KIT: 4,1%	signifikante Morbiditäts- und Mortalitäts-senkung
Yang, 2009, Int J Nurs Stud (104)	Chirurgische Patienten	80 – 110 mg/dl	nicht angegeben	signifikante Morbiditäts-senkung
Gibson, 2009, Surgery (105)	Chirurgische Patienten	< 150 mg/dl	IIT: 6%; KIT: 27%	signifikante Morbiditäts- und Mortalitäts-senkung
Samokhvalov, 2012, IMAJ (54)	Chirurgische und internistische Patienten	< 110 mg/dl	IIT: 14,1%; KIT: 10,8%	Leichte Reduktion der Septikämieinzidenz

Tabelle 3: Darstellung wichtiger Studien, welche eine Reduktion der Morbidität oder Mortalität durch IIT nachgewiesen haben. Bis auf eine wurden alle Studien an chirurgischen Patienten durchgeführt. Die angestrebten BZ-Zielwerte in der IIT-Gruppe schwankten zwischen 80 – 110 mg/dl und < 150 mg/dl. Die Hypoglykämierate in der IIT-Gruppe war bis zu 15,6% höher, als in der KIT-Gruppe (7). Allein in der Studie von Gibson et al. war die Hypoglykämierate in der IIT-Gruppe geringer. Die Autoren weisen zwar darauf hin, dass dieses Ergebnis den Erwartungen widerspricht, können es aber nicht erklären.

Studien, welche keine positiven, oft sogar negative Ergebnisse für IIT erbrachten:

Studie	Inkludierte Patientengruppe	BZ-Zielwerte der IIT-Gruppe	Hypoglykämie-Rate (< 40 mg/dl)	Ergebnis
Gandhi, 2007, Ann Intern Med (61)	herzchirurgische Patienten	80 – 110 mg/dl	Nicht untersucht	In der IIT-Gruppe kam es zu mehr Todesfällen und ischämischen Insulten
Oksanen, 2007,	Patienten nach	72 - 108 mg/dl	IIT: 18%; KIT: 2%	Kein Mortalitätsvorteil,

Intensive Care Med (106)	Reanimation				höhere Hypoglykämieinzidenz
Brunkhorst, 2008, N Engl J Med (10)	Patienten mit schwerer Sepsis	80 – 110 mg/dl	IIT: 17%; KIT: 4,1%		Kein Mortalitäts- und Morbiditätsunterschied bei erhöhtem Hypoglykämierisiko
Arabi, 2009, Crit Care Med (97)	Internistische Patienten	60 – 110 mg/dl	IIT: 28,6%; KIT: 3,1%		Keine Morbiditäts- oder Mortalitätsverbesserung
Treggiari, 2008, Crit Care (12)	Chirurgische und internistische Patienten	80 – 110 mg/dl	IIT: 2,2%; KIT: 1%		IIT bewirkte eine tendenzielle Mortalitätssteigerung und Vervierfachung der Hypoglykämieinzidenz
Finfer, 2009, N Engl J Med (13)	Chirurgische und internistische Patienten	81 – 108 mg/dl	IIT: 6,8%; KIT: 0,5%		IIT führte zu einer tendenziell höheren Mortalität, als moderate Insulintherapie
Preiser, 2009, Intensive Care Med (11)	Chirurgische und internistische Patienten	80 – 110 mg/dl	IIT: 8,7%; KIT: 2,7%		Keine Mortalitätsenkung, Anstieg des Hypoglykämierisikos
Thiele, 2009, Anesthesiology (107)	Patienten nach subarachnoidaler Aneurysmablutung	90 – 120 mg/dl	keine Änderung der Rate schwerer Hypoglykämien (0,5%)		IIT hatte keinen Effekt auf die Spitalsmortalität
Annane, 2010, JAMA (108)	Patienten im septischen Schock	80 – 110 mg/dl	IIT: 28%; KIT: 17%		IIT führte nicht zur Verbesserung der Mortalität
Meyfroidt, 2010, Crit Care Med (73)	Chirurgische Patienten	80 – 110 mg/dl	IIT: 11%; KIT: 2%		Höhere Mortalität bei IIT als bei KIT

Tabelle 4: Darstellung wichtiger Studien, welche keine Reduktion der Morbidität oder Mortalität durch IIT nachgewiesen haben. Das untersuchte Patientengut bestand zu etwa gleichen Teilen aus chirurgischen und internistischen Patienten. Die obere BZ-Grenze lag meist bei 110 mg/dl. Die Rate schwerer Hypoglykämien stieg unter IIT um bis zu 25,5% an (97). In einer Studie blieb die Hypoglykämierate trotz Einführung von IIT konstant, aber auch die Mortalitätsrate war unverändert (107).

Wie aus den obigen Tabellen zu entnehmen ist, lieferten Studien zur IIT mehr oder weniger divergierende Ergebnisse. Ursachen dafür sind unterschiedliche Studienabläufe und verwendete Methoden (109):

- Adhärenz an das Insulinprotokoll
Die Ausbildung und Übung des Personals im Umgang mit dem jeweiligen BZ-Protokoll beeinflusst dessen Erfolg signifikant. Dies könnte zum Teil erklären, warum Singlecenter-Studien bessere Ergebnisse brachten. Dort wurde das Protokoll an einer größeren Anzahl von Patienten getestet und das Personal erlangte dadurch mehr Erfahrung. In der LEUVEN1-Studie wurden beispielsweise auf einer einzigen ICU 768 Patienten behandelt, während in der GLUCONTROL-Studie nur maximal 15 Patienten pro ICU mittels IIT behandelt wurden.
- Häufigkeit der BZ-Messung
- Art der BZ-Messung (arteriell, venös, kapillär)
Es ist bekannt, dass nicht alle Methoden bei Intensivpatienten adäquate Ergebnisse liefern (54). Eine schlechte periphere Zirkulation und Flüssigkeitsansammlungen im Gewebe schränken zum Beispiel die Aussagekraft einer BZ-Messung aus Kapillarblut ein. Standard sollte

daher die Entnahme entweder venöser oder arterieller Proben sein (wobei nicht gewechselt werden sollte). Sie liefert auch bei extrem hohem oder niedrigem Blutdruck und bei wechselnder Körpertemperatur akkurate Ergebnisse. Inadäquate Messungen führen zu falschen Insulindosierungen, großen BZ-Schwankungen und unentdeckten hypo- und hyperglykämischen Episoden (79).

- Insulininfusionsprotokolle
- Insulinapplikation (subkutan oder intravenös)

10.1 Die Besonderheit der Leuven1-Studie

Die einzige Studie, welche in allen Metaanalysen mit ihren Ergebnissen gravierend von den anderen abwich, war die LEUVEN1-Studie. Die Verwendung desselben Protokolls führte in nachfolgenden Studien zu unverträglich hohen Raten an Hypoglykämie. Es gibt einige Theorien, um dies zu erklären:

1) Wahrscheinlichste Ursache: Untypische klinische Praxis

Zwischen der LEUVEN1- und den nachfolgenden Studien gab es einen wesentlichen Unterschied in der Ernährung der Patienten. Die Ernährungsstrategie hat bedeutenden Einfluss auf den BZ-Haushalt. In der LEUVEN-Studie erfolgte großteils schon früh eine parenterale Ernährung mit hoher Energiezufuhr. Diese Ernährungsstrategie entspricht allerdings nicht den aktuellen Leitlinien und führt künstlich eine ausgeprägte Hyperglykämie herbei. Sie könnte eine Erklärung für die erhöhte Mortalität in der KIT-Gruppe und die abweichenden Ergebnissen der LEUVEN1-Studie sein. Diese untypische klinische Praxis schränkt die Aussagekraft der Studie stark ein. Betrachtet man alle Studien, so scheint IIT positive Effekte dann zu haben, wenn ein hoher Prozentsatz der Kalorien intravenös zugeführt wird. Sie hat dagegen negative Effekte, wenn der Patient leitliniengerecht enteral ernährt wird (4). Diese Ernährungsstrategie fand in den meisten nachfolgenden Studien Anwendung.

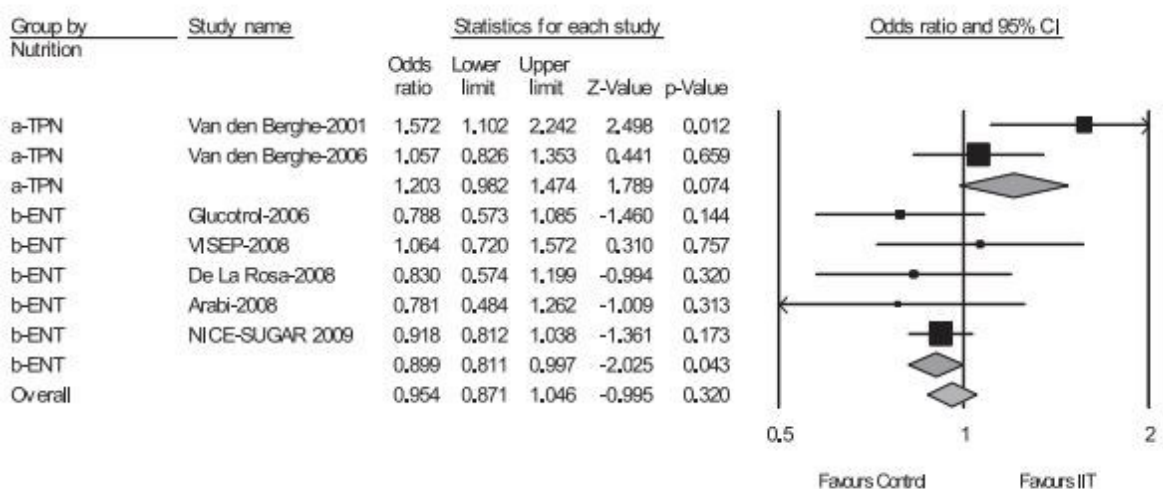


Abb 11: Auswirkungen der IIT auf die 28-Tage-Mortalität unter Berücksichtigung des Ernährungsregimes. A-TPN = totale parenterale Ernährung; b-EN = enterale Ernährung. Studien, in denen totale parenterale Ernährung angewendet wurde, zeigten eine Überlegenheit der IIT gegenüber

KIT. Studien, in denen enterale Ernährung zur Anwendung kam, zeigten hingegen eine Unterlegenheit der IIT gegenüber KIT (4).

2) Systematischer Fehler (bias)

Die allermeisten Patienten der LEUVEN1-Studie waren Patienten nach herzchirurgischen Eingriffen. Genau diese Patienten stellen möglicherweise die Subgruppe dar, welche tatsächlich von IIT profitiert. Andere Studien an chirurgischen Patienten konnten eine signifikante Mortalitätsreduktion nicht bestätigen. Sie untersuchten aber auch nicht dieselbe Subgruppe von Patienten (78).

3) Das unterschiedliche Verständnis von „usual care“.

Die Effekte der IIT wurden jeweils mit den Effekten von „usual care“ in einer Vergleichsgruppe verglichen. So wurde auch der Mortalitätsbenefit gegenüber dieser Vergleichsgruppe berechnet. Die Vergleichsgruppen jedoch wurden jedoch in den verschiedenen Studien mit verschiedenen BZ-Zielbereichen therapiert. Aus diesem Grund waren schon in den Vergleichsgruppen die Mortalitätsraten unterschiedlich hoch. In der LEUVEN1-Studie wurde in der Kontrollgruppe ein BZ-Zielbereich von 180-200 mg/dl angestrebt. Die meisten nachfolgenden Studien jedoch definierten für ihre Kontrollgruppen niedrigere BZ-Zielbereiche. Es ist gut möglich, dass IIT gegenüber einem BZ-Zielbereich von über 180 mg/dl schon einen Benefit bringt, gegenüber Zielwerten unter 180 mg/dl aber nicht mehr (79).

4) BZ-Variabilität

Sie könnte eine genauso große Bedeutung haben, wie der mittlere BZ-Wert selbst. So können zwei Studien mit dem gleichen mittleren BZ-Wert eine unterschiedliche BZ-Variabilität aufweisen und zu diskordanten Ergebnissen kommen. Eine niedrige BZ-Variabilität als Ursache für die guten Ergebnisse der Leuven1-Studie kann aber nicht nachgewiesen werden, weil sie nicht erfasst wurde (110).

11. Die Blutzucker-Variabilität

Zwei Patienten mit demselben BZ-Mittelwert können bei genauerer Betrachtung eine sehr unterschiedliche Qualität der glykämischen Kontrolle aufweisen. Der erste Patient hat zum Beispiel stark variierende BZ-Werte, beim anderen liegen sie nahe beieinander. Der erste Patient war möglicherweise sowohl hyper-, als auch hypoglykämischen toxischen BZ-Konzentrationen ausgesetzt, der andere nicht. Aus diesem Beispiel wird klar, dass das Verhalten des BZ-Spiegels durch seinen Mittelwert nur unzureichend charakterisierbar ist. Mindestens genauso wichtig sind nämlich seine Schwankungshäufigkeit und Schwankungsbreite – also seine Variabilität. Sie ist unabhängig von der Höhe des BZ (73).

11.1 Maßzahlen der BZ-Variabilität

Die Bestimmung der Variabilität ist abhängig davon, in welchem Abstand die BZ-Messungen durchgeführt werden. Je größer der Messabstand, umso eher wird die BZ-Variabilität unterschätzt. Es gibt keine einheitliche Definition der BZ-Variabilität und es besteht Uneinigkeit darüber, welcher Parameter die BZ-Variabilität am besten beschreibt (83):

➤ **Standardabweichung**

In einigen Studien war sie ein starker Prädiktor für Mortalität (110, 111).

Die Standardabweichung ist aber möglicherweise nicht der perfekte Parameter zur Bestimmung der BZ-Variabilität (98, 112). Er berücksichtigt nämlich nicht, in welcher Reihenfolge die einzelnen Messwerte aufgetreten sind. Zwei verschiedene Messabfolgen können dieselbe Standardabweichung haben, aber ganz unterschiedliche Grade glykämischer Kontrolle reflektieren: 180-170-140-120-100 versus 120-180-100-170-140. Im zweiten Beispiel änderte sich der BZ-Wert pro Zeiteinheit viel schneller. Dies ist mit höherem oxidativen Stress assoziiert (98).

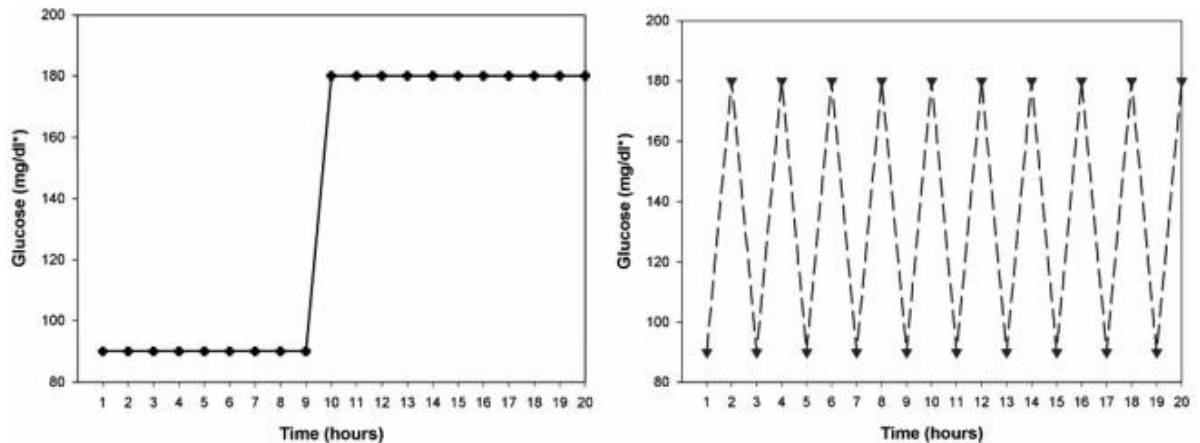


Abb 12.: Blutzuckerwerte von zwei Patienten im Zeitverlauf. Obwohl sich die glykämische Kontrolle stark unterscheidet, weisen beide Patienten dieselbe Standardabweichung vom Mittelwert auf. Ihre Angabe ist daher zur Beschreibung der glykämischen Kontrolle nicht ausreichend (98).

- **Variationskoeffizient**
- **mittlere tägliche Amplitude der BZ-Exkursionen**
- **der Glykämiebelastungsindex (glycemic liability index)**

Eine Studie, welche den GLI zur Beschreibung der BZ-Variabilität verwendete, zeigte eine äußerst starke Assoziation mit der Mortalität (113). Patienten mit einem erhöhten GLI hatten bei gleichem mittleren BZ-Spiegel eine fünfmal so hohe Mortalität, wie Patienten mit einem niedrigen GLI.

- **mittlere absolute Differenz der BZ-Messwerte pro Stunde (98)**
- **Entropie**

Sie ist ein Maß für die Unregelmäßigkeit des BZ-Spiegels. Eine große Entropie bedeutet einen chaotischen BZ-Verlauf und ist mit besonders schwerer Krankheit und hoher Mortalität assoziiert (73).

11.2 Risikofaktoren für hohe BZ-Variabilität

Es gelten dieselben Risikofaktoren, wie für Hypoglykämie.

11.3 Pathophysiologie:

Es gibt mehrere Mechanismen, über die eine erhöhte glykämische Variabilität Schaden anrichten kann:

- 1) Sie führt durch rasche Änderungen des BZ-Spiegels zu oxidativem Stress. Dieser schädigt das Endothel und aktiviert die Blutgerinnung (98)

- 2) Durch BZ-Schwankungen ändert sich immer wieder die Serumosmolalität, was Zellen und Organe schädigt.
- 3) Große BZ-Schwankungen bedeuten das gehäufte Vorkommen von Hypoglykämien.

11.4 Auswirkung der BZ-Variabilität auf Morbidität und Mortalität:

Die BZ-Variabilität ist mit Morbidität und Mortalität assoziiert (47, 98, 110-114).

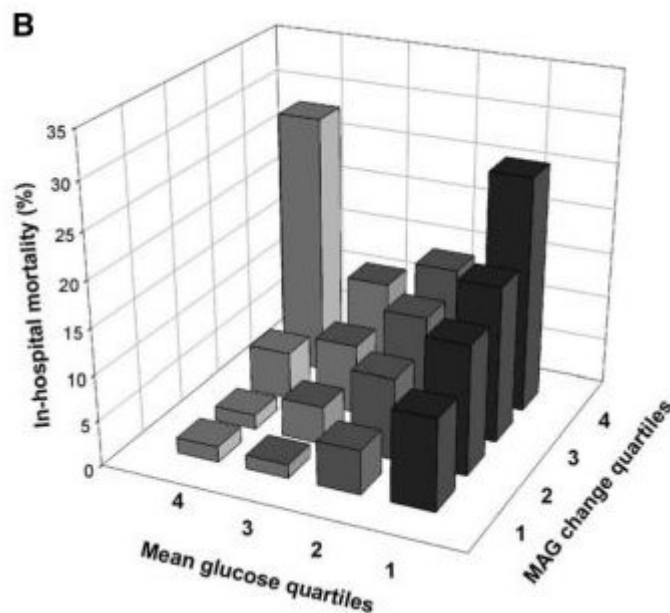


Abb 13.: Bei gleichem mittleren BZ-Spiegel steigt die Mortalität signifikant mit der BZ-Variabilität (98).

Es wird sogar angegeben, dass BZ-Variabilität stärker mit dem Outcome assoziiert ist, als der mittlere BZ-Wert (111). Selbst ein relativ hoher mittlerer BZ-Wert ist bei gleichzeitig niedriger BZ-Variabilität mit besserem Outcome assoziiert, als ein niedriger mittlerer BZ-Wert mit gleichzeitig hoher BZ-Variabilität (98). Man nimmt an, dass die Adaptationsmechanismen der Zellen, die bei chronischer Hyperglykämie initiiert werden, ineffektiv sind, wenn es darum geht, die Zellen vor stark schwankenden BZ-Spiegeln zu schützen.

Wie bei der Stresshyperglykämie selbst ist nicht vollständig geklärt, inwiefern BZ-Variabilität einfach ein Epiphänomen schwerer Erkrankung ist und inwiefern sie ein kausaler Faktor für schlechteres Outcome ist. Studien weisen allerdings darauf hin, dass Kausalität vorliegt (34, 115).

Krinsley et al. fanden, dass die Assoziation zwischen BZ-Variabilität und Mortalität am stärksten war, wenn bei den Patienten der mittlere BZ-Spiegel im

normoglykämischen Bereich lag. Eine hohe BZ-Variabilität war in diesen Fällen mit einer fünfmal höheren Mortalität assoziiert, als eine niedrige BZ-Variabilität (110).

11.5 BZ-Variabilität als mögliche Erklärung divergierender Studienergebnisse:

Die BZ-Variabilität wird als eine mögliche Erklärung für die divergierenden Studienergebnisse zur IIT diskutiert. Sie könnte dafür verantwortlich sein, dass Patienten mit dem gleichen mittleren BZ-Spiegel ein unterschiedliches Outcome haben (110). Könnte man in den LEUVEN-Studien und allen nachfolgenden Studien signifikante Unterschiede in der BZ-Variabilität nachweisen, könnte dies die sich widersprechenden Ergebnisse erklären. In den meisten großen Landmark-Studien (6, 7, 10, 11) wurde die BZ-Variabilität allerdings nicht dokumentiert, sodass ein Beweis dieser Hypothese unmöglich ist.

11.6 Effekt der IIT auf die BZ-Variabilität

In einer Studie von Meyfroidt et al. wurden die Patienten entweder IIT (80 - 110 mg/dl) oder KIT (180 - 216 mg/dl) zugeordnet. Es zeigte sich, dass IIT zwar den BZ-Spiegel senkte, gleichzeitig aber die mittlere tägliche Amplitude zwischen dem höchsten und niedrigsten BZ-Wert - und damit die BZ-Variabilität - vergrößerte (73). Auch in einer Studie von Schultz et al. wurde eine Zunahme der BZ-Variabilität durch IIT beobachtet (89).

11.7 Wozu BZ-Variabilität überwachen?

Die BZ-Variabilität variiert im Verlauf einer Erkrankung. Es wurde beobachtet, dass sie innerhalb der letzten 24 Stunden vor Auftreten eines BZ-Wertes > 200 mg/dl oder einer Hypoglykämie zunimmt (91). Das heißt, dass Patienten in Zeiträumen erhöhter BZ-Variabilität einem höheren Hypoglykämierisiko ausgesetzt sind. Durch Überwachung könnte es gelingen, diese Zeiträume zu identifizieren und die Hypoglykämierate zu senken.

11.8 Wozu BZ-Variabilität therapieren?

Noch gibt es keine Studie, in der versucht wurde, speziell die BZ-Variabilität zu senken und daher auch keinen Beweis, dass dies tatsächlich zu einer Senkung der Mortalität führt. Die bisherigen Beobachtungen lassen aber darauf hoffen. Viele

Autoren appellieren daher, der BZ-Variabilität zumindest die gleiche Aufmerksamkeit zu schenken, wie den BZ-Zielbereichen der glykämischen Therapie. Als nächster Schritt sollte versucht werden, ein Insulinprotokoll zu entwerfen, welches nicht nur einen definierten BZ-Zielbereich anstrebt, sondern auch die BZ-Variabilität zu senken vermag. Könnte man die BZ-Variabilität einschränken, könnte man vielleicht normoglykämische Zielwerte für die BZ-Kontrolle definieren.

11.9 BZ-Variabilität als neues Therapieziel - Wie lässt sich die BZ-Variabilität senken?

In naher Zukunft könnte sich die Kontrolle der BZ-Variabilität zum primären Therapieziel entwickeln. Eine Senkung der BZ-Variabilität zusätzlich zur Senkung des mittleren BZ könnte nämlich das Outcome signifikant verbessern.

Dies könnte in der Zukunft möglicherweise durch eine kontinuierliche BZ-Messung erreicht werden (73). Sie würde Sicherheit und Effektivität der Insulinprotokolle erhöhen, indem sie eine schnellere Reaktion auf BZ-Schwankungen ermöglicht.

11.10 BZ-Variabilität und Diabetes:

Krinsley et al. untersuchten die Auswirkung von Diabetes Mellitus auf die Beziehung zwischen BZ-Variabilität und Mortalität (112). Sie fanden, dass Diabetiker eine höhere BZ-Variabilität als Nicht-Diabetiker haben. Auch bei ihnen verschlechtert eine hohe Variabilität die Langzeitprognose, allerdings nur bei mittleren Blutzuckerwerten von unter 140 mg/dl. Darüber nicht (112). Im Gegensatz dazu bleibt bei Nicht-Diabetikern auch bei sehr hohen mittleren BZ-Werten eine signifikante Assoziation zwischen BZ-Variabilität und Mortalität erhalten (110, 112).

12. Glykämische Therapie bei Patienten mit Diabetes mellitus

Nach Publikation der LEUVEN1-Studie begann man, IIT auf chirurgischen ICUs anzuwenden, ohne einen Unterschied zwischen Patienten mit DM und ohne DM zu machen – bis man erkannte, dass ein vorbestehender DM auf die Auswirkungen der Stresshyperglykämie entscheidenden Einfluss hat (116). Dies ist von entscheidender Bedeutung, wenn man bedenkt, dass 15-20% aller Patienten, die auf der ICU behandelt werden, Diabetiker sind (13). Diese Patienten sind daher gesondert zu betrachten, wenn es um Auswirkungen und Therapie der Stresshyperglykämie geht.

12.1 Auswirkungen der Stresshyperglykämie bei Diabetikern:

Der mittlere Glukosespiegel bei ICU-Aufenthalt ist bei Diabetikern generell höher, als bei Nicht-Diabetikern (35). Allerdings ist die Assoziation zwischen Hyperglykämie und Mortalität viel schwächer (18, 117, 118).

Einigen Studien zufolge hat Stresshyperglykämie bei Patienten mit vorbestehendem Diabetes Mellitus sogar überhaupt keine Auswirkungen auf die Mortalität (119-122). Andere Studien zeigten, dass bei Nicht-Diabetikern die Mortalität anstieg, sobald der mittlere Blutzucker über 110 mg/dl lag, bei Diabetikern jedoch erst, sobald er über 240 mg/dl lag (123). Eine Beobachtungsstudie beschrieb, dass bei jeder beliebigen Glukosekonzentration Nichtdiabetiker eine schlechtere Prognose hätten, als Diabetiker (116).

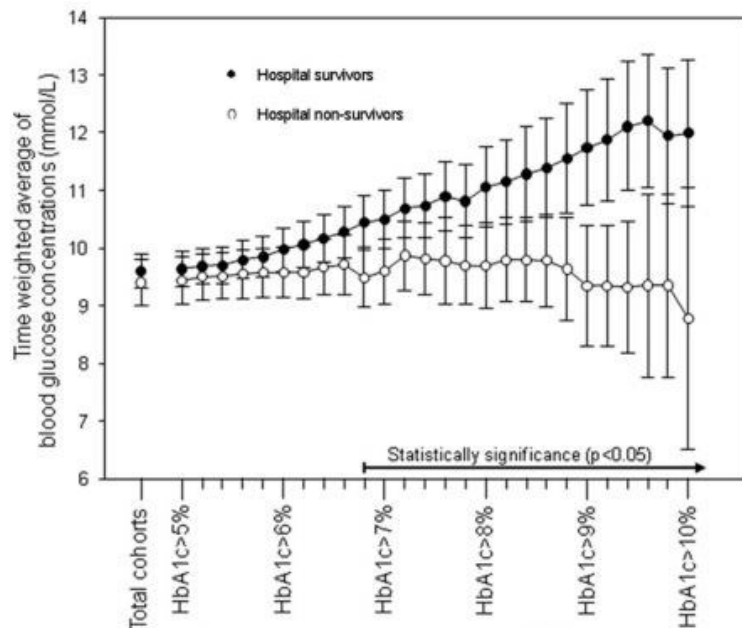


Abb 14.: Beziehung zwischen Stresshyperglykämie, vorbestehendem Diabetes mellitus und Mortalität. Je schlechter eingestellt der vorbestehende Diabetes war, umso stärker unterschieden sich die mittleren BZ-Werte von Überlebenden und Nichtüberlebenden. Überlebende Patienten mit einem HbA1c > 10% hatten einen mittleren BZ von 216 mg/dl, Nichtüberlebende einen mittleren BZ von ca. 162 mg/dl. Dies bedeutet im Umkehrschluss, dass eine Senkung des mittleren BZ bei starken Diabetikern die Mortalität sogar steigert (118).

Aus all diesen Studienergebnissen lässt sich folgende Gesamtaussage ableiten: Hyperglykämie macht Diabetikern weniger aus, als Nichtdiabetikern. Aus diesem Grund ist sie womöglich auch nicht so streng zu therapieren.

12.2 IIT bei Diabetikern:

Trotz der scheinbar geringen Auswirkungen von Stresshyperglykämie bei Diabetikern versuchte man herauszufinden, ob sich die Mortalität durch glykämische Kontrolle senken ließe. Einige Studien liefern Hinweise, dass IIT für Diabetiker keinen Vorteil bringt:

- Die Leuven-Studien konnten zum Beispiel eine reduzierte Morbidität und Mortalität durch intensive Insulintherapie nur bei Patienten ohne Diabetes mellitus in der Anamnese nachweisen (6, 7). Eine strenge Insulintherapie schien Diabetikern keinen Vorteil zu bringen.
- Moderate glykämische Kontrolle mit einem Ziel-BZ von 125 mg/dl führt bei Nicht-Diabetikern zu einer signifikanten Mortalitätssenkung, jedoch nicht bei Diabetikern (124).

- 2010 lieferte die ACCORD-Studie an Diabetikern mit ACS Hinweise, dass intensive BZ-Senkung aufgrund gehäuft auftretender Hypoglykämien häufiger zum Tod führt (125). Sie wurde vorzeitig abgebrochen.

Generell ist bei der Implementierung von IIT an Diabetikern aufgefallen, dass bei ihnen höhere Insulindosierungen notwendig sind, als bei Nichtdiabetikern. Verantwortlich dafür ist die Insulinresistenz, welche Diabetiker von vorne herein mitbringen und auf die sich die stressinduzierte Insulinresistenz aufpfropft. Trotz hoher Insulindosen ist die glykämische Kontrolle bei Diabetikern schlechter, als bei Nicht-Diabetikern (126).

Bedenkt man nun noch, dass in den oben genannten Studien kein Benefit der IIT bei Diabetikern gezeigt werden konnte, so erscheint es nicht ratsam, IIT bei Diabetikern anzuwenden, da sich praktisch nur die Hypoglykämieinzidenz erhöht.

12.3 Der Vorteil der Diabetiker

Warum Stresshyperglykämie das Mortalitätsrisiko bei Patienten mit und ohne vorbestehenden Diabetes mellitus ungleich erhöht, kann man nicht mit Sicherheit sagen. Eine Theorie beschreibt, dass Diabetiker den Vorteil haben, dass ihr Körper an eine gewisse Hyperglykämie und den damit einhergehenden oxidativen Stress gewöhnt ist und bei schwerer Erkrankung besser damit umgehen kann (112). Bei ihnen ist es wahrscheinlich durch die chronische Hyperglykämie zur Down-Regulierung der GLUT-Rezeptoren gekommen. Dadurch wird ein unkontrollierter Glukoseeinstrom in die Zellen verhindert, welcher hauptverantwortlich für die Zellschädigung ist (18).

12.4 Der Nachteil der Diabetiker

Ein Diabetes mellitus in der Anamnese bringt aber nicht nur Vorteile. Er führt nämlich bei längerem Bestehen zur Dysfunktion des autonomen Nervensystems. Wenn sich eine Hypoglykämie entwickelt, reagiert der Körper verspätet mit gegenregulatorischen Maßnahmen. Die Wahrscheinlichkeit besonders schwerer hypoglykämischer Episoden steigt dadurch (18).

13. Glykämische Therapie heute

Die Intensivmedizin versucht, eine nach dem derzeitigen Stand des Wissens optimale glykämische Therapie zu gewährleisten. Um dies zu ermöglichen, sind einige Besonderheiten rund um die Implementierung des Insulinprotokolls zu beachten:

13.1 Das optimale Insulinprotokoll

13.1.1 Im Studiensetting

Jacobi et al. haben die Insulinprotokolle untersucht, welche in klinischen Studien zur Anwendung kamen und deren Ergebnisse verglichen (83). Sie kamen zu folgenden Empfehlungen:

- Computer-basierende Protokolle erreichten eine bessere glykämische Kontrolle als auf Papier gedruckte Protokolle. Sie sind unkomplizierter in der Anwendung und haben eine Erinnerungsfunktion, welche sicherstellt, dass die Blutzuckermessungen rechtzeitig erfolgen. Außerdem wird auf Veränderungen des Zustandes der Patienten prophylaktisch eingegangen, indem die zeitliche Dynamik des BZ-Spiegels bei Berechnung der Insulindosierung berücksichtigt wird.
- Die Formel für die Berechnung der Insulinrate sollte den gemessenen BZ-Wert und einen Multiplikator beinhalten. Der Betrag des Multiplikators steigt, wenn der BZ oberhalb des Zielbereiches liegt und sinkt, wenn er darunter liegt. Zusätzlich muss der Multiplikator an den klinischen Zustand des Patienten und an die Nahrungszufuhr angepasst werden. Die Anwendung einer solchen Formel hat gute Ergebnisse gebracht.
- Der Beginn der Insulintherapie sollte unverzüglich erfolgen, sobald erhöhte BZ-Werte verifiziert sind. Wenn die Zeit bis zum Erreichen des BZ-Zielbereiches sehr lange ist, konnte die Stresshyperglykämie ihre negativen toxischen Auswirkungen bereits entfalten, sodass möglicherweise bereits ein irreversibler Schaden angerichtet wurde. Das Outcome ist schlechter und kann durch IIT zu diesem Zeitpunkt nicht mehr verbessert werden (127).
- Blutzuckermessungen sollten alle 1 – 2 Stunden (nach hypoglykämischen Episoden in kürzeren Abständen) durchgeführt werden, wenn sich der

Patient stabilisiert hat, können die Intervalle auf bis zu 4 Stunden ausgedehnt werden.

13.1.2 Hürden bei Implementierung eines intensivierten Insulinprotokolls in der klinischen Praxis

Bei der Diskussion über das für den klinischen Alltag optimale Insulinprotokoll muss eine wichtige Tatsache bedacht werden:

In sämtlichen Studien waren optimale Bedingungen gegeben. Es war ausreichend gut geschultes Personal vorhanden, um den Arbeitsaufwand zu bewältigen, der durch die häufigen BZ-Messungen (meist stündlich, bei Bedarf öfter!) und Anpassungen der Insulinapplikation zustande kam. Dadurch konnte größtmögliche Adhärenz des Personals an die Protokollvorgaben erreicht werden. Will man das für den Klinikalltag optimale Insulinprotokoll finden, so muss man berücksichtigen, dass die Personalverfügbarkeit oft eingeschränkt ist und der Zeitaufwand für die Blutzuckerkontrolle auf ein gewisses Maß begrenzt werden muss. Für die Anwendung der IIT ergeben sich daher im Alltag einige Hürden, auf die in der Metaanalyse von Wiener eingegangen wurde (78).

- Ein Problem ist das tatsächliche Erreichen eines engen BZ-Zielbereichs (Variationsbreite 30 bis 40 mg/dl). Selbst unter Studienbedingungen mit besonderem Augenmerk auf eine genaue BZ-Einstellung gelang es in 6 der eingeschlossenen 29 Studien (u. a. in GLUCONTROL- und NICE-SUGAR-Studie) nicht, mittels IIT einen BZ-Mittelwert zu erreichen, der sich innerhalb der Grenzen des Zielbereiches befand.
- Im Klinikalltag zeigte vor allem das Pflegepersonal Widerstand gegen Einführung niedriger BZ-Zielwerte – aus zwei Gründen: einerseits der erhöhte Arbeitsaufwand und andererseits die Besorgnis, durch Adhärenz an das BZ-Protokoll Hypoglykämien auszulösen (78). Eine Lösung für diese Non-compliance von Seiten des Personals könnte durch häufigere Schulungen und ein niedrigeres Zahlenverhältnis Pflege-Patient erreicht werden.

13.1.3 In der Praxis:

Ein für die klinische Praxis brauchbares Protokoll sollte einerseits möglichst sicher sein, das heißt, mit einer geringen Hypoglykämiegefahr einhergehen, andererseits sollte die Senkung von erhöhten BZ-Werten möglichst effektiv sein. Das bedeutet, dass der BZ in einem vernünftigen Zeitraum (ca. 24 Stunden) in den Zielbereich gebracht und dort stabil gehalten werden sollte. Die Umsetzung des Protokolls sollte einfach, wenig fehleranfällig bzw. zeitaufwändig sein.

Ein solches Protokoll wurde 2010 von der American Diabetes Association empfohlen (128). Es verwendet Wenn-Dann-Bedingungen und berücksichtigt in erste Linie die BZ-Veränderung zwischen den zuletzt gemessenen Werten und erst in zweiter Linie den absoluten aktuellen Glukosewert.

Die derzeitige Studienlage erlaubt keine detaillierte und endgültige Empfehlung zur glykämischen Therapie. Die American Diabetes Assoziation schlägt lediglich vor, den BZ unter 150 mg/dl zu halten. Folglich gibt es in der Intensivmedizin kein Standard-Protokoll, sondern eine Vielzahl von Protokollen, die sich von Abteilung zu Abteilung unterscheiden. Weiters wird sich kein Protokoll finden lassen, welches für sämtliche (chirurgische wie internistische) Patienten optimal ist (54).

Da diese Empfehlung durch uneinheitliche Studienergebnisse schlecht gestützt ist, wird sie in der Praxis nicht überall angewandt. In vielen ICUs wird, wie empfohlen, ein BZ-Zielbereich von < 150 mg/dl angestrebt, um den größtmöglichen Überlebensvorteil mit der geringsten Hypoglykämiegefahr zu kombinieren.

Es gibt aber auch ICUs, in denen IIT trotz der Ergebnisse über die erhöhte Inzidenz von Hypoglykämien angewendet wird. Als Begründung nennen die Verantwortlichen die starke Assoziation von Hyperglykämie mit schlechtem Outcome (54). Eine 2011 publizierte Umfrage unter britischen Intensivstationen ergab, dass 46% aufgrund neuer Studienergebnisse ihre IIT abgeändert und den BZ-Zielbereich erweitert haben. 54% dagegen behielten ihre IIT mit niedrigeren Zielwerten bei (129). Krinsley vertritt eine dritte Meinung: Zunächst soll ein moderater Zielbereich angestrebt werden, der den Erfahrungen und Möglichkeiten der ICU entspricht und mit keinem Anstieg der Hypoglykämierate einhergeht. Mit zunehmender Erfahrung könne der Zielbereich später Richtung normoglykämischer Werte gesenkt werden (130)

14. „IIT sollte als state-of-the-art-Therapie angewandt werden“ – ein extremer Standpunkt

Es gibt Stimmen, die mit der Empfehlung einer moderaten glykämischen Therapie nicht zufrieden sind und eine strengere Therapie fordern. Die Argumente, welche für IIT sprechen, sind folgende (131):

- A) Die Assoziation zwischen Hypoglykämie und schlechtem Outcome ist zwar bewiesen, nicht aber die Kausalität. Außerdem wird von den meisten Studien auf diesem Gebiet von keinen Hypoglykämie-assoziierten Todesfällen berichtet.
- B) Der mittlere Blutzucker liegt mit dieser moderaten Therapie signifikant höher, als bei IIT. Dadurch können die Patienten nicht optimal von der Therapie profitieren.
- C) Die Studien, welche die Frage aufwerfen, ob IIT den Patienten schaden könnte, wurden alle vorzeitig abgebrochen (10, 11). Damit ist ihre Aussagekraft stark eingeschränkt.
- D) Die Hypoglykämieraten unterscheiden sich tatsächlich nur wenig zwischen moderater und strikter Insulintherapie (132).

Ein extremer Standpunkt:

Schultz steht der heute vielfach anerkannten und praktizierten moderaten glykämischen Therapie sehr kritisch gegenüber. Er behauptet, dass das Insulinprotokoll, welches in der LEUVEN1-Studie verwendet worden war, mit seinen normoglykämischen Zielwerten sowohl umsetzbar, als auch sicher ist (89). Er weist weiters darauf hin, dass in sämtlichen Studien, die keinen Benefit durch IIT nachwiesen, die IIT nicht optimal umgesetzt wurde. Der mittlere BZ-Spiegel erreichte oft nicht den IIT-Zielbereich, sodass die Vorteile der IIT nicht erreicht werden konnten. Um diese Aussage zu beweisen, führte er folgende Studie durch (89):

In 3 ICUs wurde dasselbe Insulinprotokoll implementiert, das in der LEUVEN1-Studie verwendet worden war. In 3 weiteren ICUs wurde die zu diesem Zeitpunkt angewendete glykämische Kontrolle unverändert weitergeführt. Wo das LEUVEN-Protokoll eingeführt wurde, stieg die Hypoglykämieinzidenz sofort stark an. Nach einiger Zeit wurde die glykämische Therapie in die Hand des Pflegepersonals

übergeben. Die Hypoglykämieinzidenz sank daraufhin wieder auf den Wert, der zuvor bei moderater Insulintherapie bestanden hatte. In Summe gelang eine ähnlich gute glykämische Kontrolle, wie in der LEUVEN1-Studie. IIT war in dieser Studie keineswegs mit erhöhter Morbidität oder Mortalität assoziiert.

Warum gelang in dieser Studie, was in so vielen Studien zuvor nicht gelungen war – die positiven Ergebnisse der LEUVEN1-Studie zu reproduzieren?

Schultz begründet dies damit, dass der Algorithmus, welcher in den LEUVEN-Studien zur Anwendung gekommen war, eine einfache und kurze Sammlung von Vorschriften enthielt. Es wurde nicht genau vorgeschrieben, was in welcher Situation zu tun war. Daher war ein hoher Grad an intuitiver Entscheidungsfähigkeit gefordert. Voraussetzung für diese Intuition war eine gewisse Erfahrung mit IIT. Diese konnte nur für ICUs mit einer hohen Patientenzahl gegeben sein. Dies würde erklären, warum die Ergebnisse in Singlecenter-Studien durchwegs besser ausfielen, als in Multicenter-Studien, wo relativ wenige Patienten pro ICU mittels IIT behandelt worden sind. Wird eine große Patientenzahl mittels IIT behandelt, führt der beim Personal stattfindende Lernprozess zu einer deutlich rückläufigen Inzidenz schwerer Hypoglykämien.

15. Kurzer Ausblick in die Zukunft

Derzeit wird intensiv an der Entwicklung von Geräten zur kontinuierlichen Blutzuckermessung geforscht. Allerdings unterliegen Messgeräte, welche die Glukosekonzentration im Interstitium messen, denselben Limitationen, wie kapilläre Messungen. Sie sind von der variablen Gewebsperfusion und Körpertemperatur abhängig und bringen bei einem relevanten Teil von kritisch kranken Patienten keine verlässlichen Ergebnisse (83). Wenn sie als adäquate Messinstrumente eingesetzt werden könnten, würden sie eine rasche therapeutische Reaktion auf BZ-Schwankungen erlauben. Man hofft, dadurch die BZ-Variabilität und Hypoglykämierate senken zu können. In der Folge könnte man normoglykämische Zielwerte und damit eine höchsteffiziente glykämische Therapie anstreben. Ob dadurch die Mortalität bei Intensivpatienten weiter gesenkt werden kann, muss noch in Studien überprüft werden.

16. Literaturverzeichnis

1. Thomann R. Hyperglykämie bei akuten Erkrankungen - eine süße Gefahr. Schweiz Med Forum CME. 2006;6:1051 - 4.
2. Gunst J, Van den Berghe G. Blood glucose control in the intensive care unit: benefits and risks. *Seminars in dialysis*. 2010 Mar-Apr;23(2):157-62. PubMed PMID: 20525106. Epub 2010/06/09. eng.
3. Duncan AE. Hyperglycemia and perioperative glucose management. *Current pharmaceutical design*. 2012;18(38):6195-203. PubMed PMID: 22762467. Pubmed Central PMCID: PMC3641560. Epub 2012/07/06. eng.
4. Marik PE, Preiser JC. Toward understanding tight glycemic control in the ICU: a systematic review and metaanalysis. *Chest*. 2010 Mar;137(3):544-51. PubMed PMID: 20018803. Epub 2009/12/19. eng.
5. Altabas V, Altabas K, Berkovic-Cigrovski M, Malosevac S, Vrkljan M, Nikolic Heitzler V. Glucose metabolism disorders in patients with acute coronary syndromes. *Acta clinica Croatica*. 2012 Mar;51(1):71-7. PubMed PMID: 22920005. Epub 2012/08/28. eng.
6. van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *The New England journal of medicine*. 2001 Nov 8;345(19):1359-67. PubMed PMID: 11794168. Epub 2002/01/17. eng.
7. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, Meersseman W, Wouters PJ, Milants I, et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *The New England journal of medicine*. 2006 Feb 2;354(5):449-61. PubMed PMID: 16452557. Epub 2006/02/03. eng.
8. Krinsley JS. Effect of an intensive glucose management protocol on the mortality of critically ill adult patients. *Mayo Clinic proceedings Mayo Clinic*. 2004 Aug;79(8):992-1000. PubMed PMID: 15301325. Epub 2004/08/11. eng.
9. Reed CC, Stewart RM, Sherman M, Myers JG, Corneille MG, Larson N, et al. Intensive insulin protocol improves glucose control and is associated with a reduction in intensive care unit mortality. *Journal of the American College of Surgeons*. 2007 May;204(5):1048-54; discussion 54-5. PubMed PMID: 17481538. Epub 2007/05/08. eng.
10. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, Meier-Hellmann A, Ragaller M, Weiler N, et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *The New England journal of medicine*. 2008 Jan 10;358(2):125-39. PubMed PMID: 18184958. Epub 2008/01/11. eng.
11. Preiser JC, Devos P, Ruiz-Santana S, Melot C, Annane D, Groeneveld J, et al. A

prospective randomised multi-centre controlled trial on tight glucose control by intensive insulin therapy in adult intensive care units: the Glucontrol study. *Intensive care medicine*. 2009 Oct;35(10):1738-48. PubMed PMID: 19636533. Epub 2009/07/29. eng.

12. Treggiari MM, Karir V, Yanez ND, Weiss NS, Daniel S, Deem SA. Intensive insulin therapy and mortality in critically ill patients. *Critical care (London, England)*. 2008;12(1):R29. PubMed PMID: 18312617. Pubmed Central PMCID: PMC2374630. Epub 2008/03/04. eng.

13. Finfer S, Chittock DR, Su SY, Blair D, Foster D, Dhingra V, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *The New England journal of medicine*. 2009 Mar 26;360(13):1283-97. PubMed PMID: 19318384. Epub 2009/03/26. eng.

14. Ziegler DR, Herman JP. Neurocircuitry of stress integration: anatomical pathways regulating the hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis of the rat. *Integrative and comparative biology*. 2002 Jul;42(3):541-51. PubMed PMID: 21708749. Epub 2002/07/01. eng.

15. Mizock BA. Alterations in carbohydrate metabolism during stress: a review of the literature. *The American journal of medicine*. 1995 Jan;98(1):75-84. PubMed PMID: 7825623. Epub 1995/01/01. eng.

16. Kadoi Y. Blood glucose control in the perioperative period. *Minerva anesthesiologica*. 2012 May;78(5):574-95. PubMed PMID: 22327042. Epub 2012/02/14. eng.

17. De Caterina R, Madonna R, Sourij H, Wascher T. Glycaemic control in acute coronary syndromes: prognostic value and therapeutic options. *European heart journal*. 2010 Jul;31(13):1557-64. PubMed PMID: 20519242. Epub 2010/06/04. eng.

18. Dungan KM, Braithwaite SS, Preiser JC. Stress hyperglycaemia. *Lancet*. 2009 May 23;373(9677):1798-807. PubMed PMID: 19465235. Pubmed Central PMCID: PMC3144755. Epub 2009/05/26. eng.

19. Egi M, Bellomo R. Reducing glycemic variability in intensive care unit patients: a new therapeutic target? *Journal of diabetes science and technology*. 2009 Nov;3(6):1302-8. PubMed PMID: 20144384. Pubmed Central PMCID: PMC2787030. Epub 2010/02/11. eng.

20. Hartl WH, Jauch KW, Parhofer K, Rittler P. Complications and monitoring - Guidelines on Parenteral Nutrition, Chapter 11. *German medical science : GMS e-journal*. 2009;7:Doc17. PubMed PMID: 20049074. Pubmed Central PMCID: PMC2795374. Epub 2010/01/06. eng.

21. Fekih Hassen M, Ayed S, Gharbi R, Ben Sik Ali H, Marghli S, Elatrous S. Bedside capillary blood glucose measurements in critically ill patients: influence of catecholamine

- therapy. *Diabetes research and clinical practice*. 2010 Jan;87(1):87-91. PubMed PMID: 19853946. Epub 2009/10/27. eng.
22. Khoury N, McGill JB. Reduction in insulin sensitivity following administration of the clinically used low-dose pressor, norepinephrine. *Diabetes/metabolism research and reviews*. 2011 Sep;27(6):604-8. PubMed PMID: 21538777. Pubmed Central PMCID: PMC3711758. Epub 2011/05/04. eng.
23. Kovalaske MA, Gandhi GY. Glycemic control in the medical intensive care unit. *Journal of diabetes science and technology*. 2009 Nov;3(6):1330-41. PubMed PMID: 20144387. Pubmed Central PMCID: PMC2787033. Epub 2010/02/11. eng.
24. Gornik I, Vujaklija-Brajkovic A, Renar IP, Gasparovic V. A prospective observational study of the relationship of critical illness associated hyperglycaemia in medical ICU patients and subsequent development of type 2 diabetes. *Critical care (London, England)*. 2010;14(4):R130. PubMed PMID: 20615210. Pubmed Central PMCID: PMC2945097. Epub 2010/07/10. eng.
25. Quinn TJ, Lees KR. Hyperglycaemia in acute stroke--to treat or not to treat. *Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland)*. 2009;27 Suppl 1:148-55. PubMed PMID: 19342845. Epub 2009/04/15. eng.
26. Garg R, Grover A, McGurk S, Rawn JD. Predictors of hyperglycemia after cardiac surgery in nondiabetic patients. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2013 Apr;145(4):1083-7. PubMed PMID: 22929221. Epub 2012/08/30. eng.
27. Blondet JJ, Beilman GJ. Glycemic control and prevention of perioperative infection. *Current opinion in critical care*. 2007 Aug;13(4):421-7. PubMed PMID: 17599013. Epub 2007/06/30. eng.
28. Latham R, Lancaster AD, Covington JF, Pirolo JS, Thomas CS, Jr. The association of diabetes and glucose control with surgical-site infections among cardiothoracic surgery patients. *Infection control and hospital epidemiology : the official journal of the Society of Hospital Epidemiologists of America*. 2001 Oct;22(10):607-12. PubMed PMID: 11776345. Epub 2002/01/05. eng.
29. Dandona P, Aljada A, Bandyopadhyay A. The potential therapeutic role of insulin in acute myocardial infarction in patients admitted to intensive care and in those with unspecified hyperglycemia. *Diabetes care*. 2003 Feb;26(2):516-9. PubMed PMID: 12547892. Epub 2003/01/28. eng.
30. Langouche L, Vanhorebeek I, Vlasselaers D, Vander Perre S, Wouters PJ, Skogstrand K, et al. Intensive insulin therapy protects the endothelium of critically ill patients. *The Journal of clinical investigation*. 2005 Aug;115(8):2277-86. PubMed PMID: 16075063. Pubmed Central PMCID: PMC1180545. Epub 2005/08/03. eng.
31. Zhang X, Li H, Jin H, Ebin Z, Brodsky S, Goligorsky MS. Effects of

homocysteine on endothelial nitric oxide production. *American journal of physiology Renal physiology*. 2000 Oct;279(4):F671-8. PubMed PMID: 10997917. Epub 2000/09/21. eng.

32. Forstermann U, Munzel T. Endothelial nitric oxide synthase in vascular disease: from marvel to menace. *Circulation*. 2006 Apr 4;113(13):1708-14. PubMed PMID: 16585403. Epub 2006/04/06. eng.

33. Lerman OZ, Galiano RD, Armour M, Levine JP, Gurtner GC. Cellular dysfunction in the diabetic fibroblast: impairment in migration, vascular endothelial growth factor production, and response to hypoxia. *The American journal of pathology*. 2003 Jan;162(1):303-12. PubMed PMID: 12507913. Pubmed Central PMCID: PMC1851127. Epub 2003/01/01. eng.

34. Ceriello A. Cardiovascular effects of acute hyperglycaemia: pathophysiological underpinnings. *Diabetes & vascular disease research : official journal of the International Society of Diabetes and Vascular Disease*. 2008 Nov;5(4):260-8. PubMed PMID: 18958835. Epub 2008/10/30. eng.

35. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Gerstein HC. Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview. *Lancet*. 2000 Mar 4;355(9206):773-8. PubMed PMID: 10711923. Epub 2000/03/11. eng.

36. Celik T, Iyisoy A, Kursaklioglu H, Gunay C, Yuksel UC, Isik E. A case of pneumopericardium following endomyocardial biopsy. *Journal of cardiac surgery*. 2007 Nov-Dec;22(6):519-21. PubMed PMID: 18039219. Epub 2007/11/28. eng.

37. Fruhwald S, Kainz J. Effect of ICU interventions on gastrointestinal motility. *Current opinion in critical care*. 2010 Apr;16(2):159-64. PubMed PMID: 19956070. Epub 2009/12/04. eng.

38. Stover J. Engmaschige Blutzuckerkontrolle bei Intensivpatienten. *Ars Medici*. 2009;9/2009:371 - 4. german.

39. Hirsch IB, Paauw DS, Brunzell J. Inpatient management of adults with diabetes. *Diabetes care*. 1995 Jun;18(6):870-8. PubMed PMID: 7555517. Epub 1995/06/01. eng.

40. Pozzilli P, Leslie RD. Infections and diabetes: mechanisms and prospects for prevention. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 1994 Dec;11(10):935-41. PubMed PMID: 7895457. Epub 1994/12/01. eng.

41. Saito Y, Takahashi I, Iwane K, Okubo N, Nishimura M, Matsuzaka M, et al. The influence of blood glucose on neutrophil function in individuals without diabetes. *Luminescence : the journal of biological and chemical luminescence*. 2013 Jul-Aug;28(4):569-73. PubMed PMID: 23509074. Epub 2013/03/20. eng.

42. de Souza Ferreira C, Araujo TH, Angelo ML, Pennacchi PC, Okada SS, de Araujo Paula FB, et al. Neutrophil dysfunction induced by hyperglycemia: modulation of myeloperoxidase activity. *Cell biochemistry and function*. 2012 Oct;30(7):604-10. PubMed PMID: 22610543. Epub 2012/05/23. eng.
43. Furnary AP, Zerr KJ, Grunkemeier GL, Starr A. Continuous intravenous insulin infusion reduces the incidence of deep sternal wound infection in diabetic patients after cardiac surgical procedures. *The Annals of thoracic surgery*. 1999 Feb;67(2):352-60; discussion 60-2. PubMed PMID: 10197653. Epub 1999/04/10. eng.
44. Umpierrez GE, Isaacs SD, Bazargan N, You X, Thaler LM, Kitabchi AE. Hyperglycemia: an independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2002 Mar;87(3):978-82. PubMed PMID: 11889147. Epub 2002/03/13. eng.
45. Krinsley JS. Association between hyperglycemia and increased hospital mortality in a heterogeneous population of critically ill patients. *Mayo Clinic proceedings Mayo Clinic*. 2003 Dec;78(12):1471-8. PubMed PMID: 14661676. Epub 2003/12/10. eng.
46. Cheung NW, Li S, Ma G, Crampton R. The relationship between admission blood glucose levels and hospital mortality. *Diabetologia*. 2008 Jun;51(6):952-5. PubMed PMID: 18415073. Epub 2008/04/17. eng.
47. Bagshaw SM, Bellomo R, Jacka MJ, Egi M, Hart GK, George C. The impact of early hypoglycemia and blood glucose variability on outcome in critical illness. *Critical care (London, England)*. 2009;13(3):R91. PubMed PMID: 19534781. Pubmed Central PMCID: PMC2717463. Epub 2009/06/19. eng.
48. Falciglia M, Freyberg RW, Almenoff PL, D'Alessio DA, Render ML. Hyperglycemia-related mortality in critically ill patients varies with admission diagnosis. *Critical care medicine*. 2009 Dec;37(12):3001-9. PubMed PMID: 19661802. Pubmed Central PMCID: PMC2905804. Epub 2009/08/08. eng.
49. Finney SJ, Zekveld C, Elia A, Evans TW. Glucose control and mortality in critically ill patients. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2003 Oct 15;290(15):2041-7. PubMed PMID: 14559958. Epub 2003/10/16. eng.
50. Langouche L, Mesotten D, Vanhorebeek I. Endocrine and metabolic disturbances in critical illness: relation to mechanisms of organ dysfunction and adverse outcome. *Verhandelingen - Koninklijke Academie voor Geneeskunde van België*. 2010;72(3-4):149-63. PubMed PMID: 21067067. Epub 2010/11/12. eng.
51. Lazar S, Dixit S, Marchlinski FE, Callans DJ, Gerstenfeld EP. Presence of left-to-right atrial frequency gradient in paroxysmal but not persistent atrial fibrillation in humans. *Circulation*. 2004 Nov 16;110(20):3181-6. PubMed PMID: 15533867. Epub 2004/11/10. eng.

52. Malmberg K, Ryden L, Efendic S, Herlitz J, Nicol P, Waldenstrom A, 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. *Journal of the American College of Cardiology*. 1995 Jul;26(1):57-65. PubMed PMID: 7797776. Epub 1995/07/01. eng.
53. Malmberg K, Ryden L, Wedel H, Birkeland K, Bootsma A, Dickstein K, 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. *European heart journal*. 2005 Apr;26(7):650-61. PubMed PMID: 15728645. Epub 2005/02/25. eng.
54. Samokhvalov A, Farah R, Makhoul N. Glycemic control in the intensive care unit: between safety and benefit. *The Israel Medical Association journal : IMAJ*. 2012 Apr;14(4):260-6. PubMed PMID: 22675848. Epub 2012/06/09. eng.
55. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Pathak P, Gerstein HC. Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in nondiabetic and diabetic patients: a systematic overview. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2001 Oct;32(10):2426-32. PubMed PMID: 11588337. Epub 2001/10/06. eng.
56. Gale SC, Sicoutris C, Reilly PM, Schwab CW, Gracias VH. Poor glycemic control is associated with increased mortality in critically ill trauma patients. *The American surgeon*. 2007 May;73(5):454-60. PubMed PMID: 17520998. Epub 2007/05/25. eng.
57. Christiansen C, Toft P, Jorgensen HS, Andersen SK, Tonnesen E. Hyperglycaemia and mortality in critically ill patients. A prospective study. *Intensive care medicine*. 2004 Aug;30(8):1685-8. PubMed PMID: 15148570. Epub 2004/05/19. eng.
58. Scalea TM, Bochicchio GV, Bochicchio KM, Johnson SB, Joshi M, Pyle A. Tight glycemic control in critically injured trauma patients. *Annals of surgery*. 2007 Oct;246(4):605-10; discussion 10-2. PubMed PMID: 17893497. Epub 2007/09/26. eng.
59. Kosiborod M. Blood glucose and its prognostic implications in patients hospitalised with acute myocardial infarction. *Diabetes & vascular disease research : official journal of the International Society of Diabetes and Vascular Disease*. 2008 Nov;5(4):269-75. PubMed PMID: 18958836. Epub 2008/10/30. eng.
60. Butterworth J, Wagenknecht LE, Legault C, Zaccaro DJ, Kon ND, Hammon JW, Jr., et al. Attempted control of hyperglycemia during cardiopulmonary bypass fails to improve neurologic or neurobehavioral outcomes in patients without diabetes mellitus undergoing coronary artery bypass grafting. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2005 Nov;130(5):1319. PubMed PMID: 16256784. Epub 2005/11/01. eng.
61. Gandhi GY, Nuttall GA, Abel MD, Mullany CJ, Schaff HV, O'Brien PC, et al. Intensive intraoperative insulin therapy versus conventional glucose management during cardiac surgery: a randomized trial. *Annals of internal medicine*. 2007 Feb 20;146(4):233-

43. PubMed PMID: 17310047. Epub 2007/02/21. eng.
62. Ouattara A, Lecomte P, Le Manach Y, Landi M, Jacqueminet S, Platonov I, et al. Poor intraoperative blood glucose control is associated with a worsened hospital outcome after cardiac surgery in diabetic patients. *Anesthesiology*. 2005 Oct;103(4):687-94. PubMed PMID: 16192760. Epub 2005/09/30. eng.
63. Gandhi GY, Nuttall GA, Abel MD, Mullany CJ, Schaff HV, Williams BA, et al. Intraoperative hyperglycemia and perioperative outcomes in cardiac surgery patients. *Mayo Clinic proceedings Mayo Clinic*. 2005 Jul;80(7):862-6. PubMed PMID: 16007890. Epub 2005/07/13. eng.
64. Doenst T, Wijeyesundera D, Karkouti K, Zechner C, Maganti M, Rao V, et al. Hyperglycemia during cardiopulmonary bypass is an independent risk factor for mortality in patients undergoing cardiac surgery. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2005 Oct;130(4):1144. PubMed PMID: 16214532. Epub 2005/10/11. eng.
65. Hua J, Chen G, Li H, Fu S, Zhang LM, Scott M, et al. Intensive intraoperative insulin therapy versus conventional insulin therapy during cardiac surgery: a meta-analysis. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*. 2012 Oct;26(5):829-34. PubMed PMID: 22336691. Epub 2012/02/18. eng.
66. Egi M, Bellomo R, Stachowski E, French CJ, Hart G, Stow P. Blood glucose on day of intensive care unit admission as a surrogate of subsequent glucose control in intensive care. *Journal of critical care*. 2006 Jun;21(2):197-202. PubMed PMID: 16769468. Epub 2006/06/14. eng.
67. Puskas F, Grocott HP, White WD, Mathew JP, Newman MF, Bar-Yosef S. Intraoperative hyperglycemia and cognitive decline after CABG. *The Annals of thoracic surgery*. 2007 Nov;84(5):1467-73. PubMed PMID: 17954047. Epub 2007/10/24. eng.
68. Su H, Sun X, Ma H, Zhang HF, Yu QJ, Huang C, et al. Acute hyperglycemia exacerbates myocardial ischemia/reperfusion injury and blunts cardioprotective effect of GIK. *American journal of physiology Endocrinology and metabolism*. 2007 Sep;293(3):E629-35. PubMed PMID: 17519283. Epub 2007/05/24. eng.
69. Lecomte P, Foubert L, Coddens J, Dewulf B, Nobels F, Casselman F, et al. Management of tight intraoperative glycemic control during off-pump coronary artery bypass surgery in diabetic and nondiabetic patients. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*. 2011 Dec;25(6):937-42. PubMed PMID: 21640613. Epub 2011/06/07. eng.
70. Martin J, Blobner M, Busch R, Moser N, Kochs E, Luppä PB. Point-of-care testing on admission to the intensive care unit: lactate and glucose independently predict mortality. *Clinical chemistry and laboratory medicine : CCLM / FESCC*. 2013 Feb;51(2):405-12. PubMed PMID: 22987833. Epub 2012/09/19. eng.
71. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J, et al.

Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Critical care medicine*. 2004 Mar;32(3):858-73. PubMed PMID: 15090974. Epub 2004/04/20. eng.

72. Dellinger RP, Carlet JM, Gerlach H, Ramsey G, Levy M. The surviving sepsis guidelines: not another "groundhog day". *Critical care medicine*. 2004 Jul;32(7):1601-2. PubMed PMID: 15241108. Epub 2004/07/09. eng.

73. Meyfroidt G, Keenan DM, Wang X, Wouters PJ, Veldhuis JD, Van den Berghe G. Dynamic characteristics of blood glucose time series during the course of critical illness: effects of intensive insulin therapy and relative association with mortality. *Critical care medicine*. 2010 Apr;38(4):1021-9. PubMed PMID: 20124887. Epub 2010/02/04. eng.

74. Rodbard HW, Blonde L, Braithwaite SS, Brett EM, Cobin RH, Handelsman Y, et al. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the management of diabetes mellitus. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*. 2007 May-Jun;13 Suppl 1:1-68. PubMed PMID: 17613449. Epub 2007/07/19. eng.

75. Jones NE, Dhaliwal R, Day AG, Ouellette-Kuntz H, Heyland DK. Factors predicting adherence to the Canadian Clinical Practice Guidelines for nutrition support in mechanically ventilated, critically ill adult patients. *Journal of critical care*. 2008 Sep;23(3):301-7. PubMed PMID: 18725033. Epub 2008/08/30. eng.

76. Dunbar JC, O'Leary DS, Wang G, Wright-Richey J. Mechanisms mediating insulin-induced hypotension in rats. A role for nitric oxide and autonomic mediators. *Acta diabetologica*. 1996 Dec;33(4):263-8. PubMed PMID: 9033965. Epub 1996/12/01. eng.

77. Herlein JA, Morgan DA, Phillips BG, Haynes WG, Sivitz WI. Antecedent hypoglycemia, catecholamine depletion, and subsequent sympathetic neural responses. *Endocrinology*. 2006 Jun;147(6):2781-8. PubMed PMID: 16527844. Epub 2006/03/11. eng.

78. Wiener RS, Wiener DC, Larson RJ. Benefits and risks of tight glucose control in critically ill adults: a meta-analysis. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2008 Aug 27;300(8):933-44. PubMed PMID: 18728267. Epub 2008/08/30. eng.

79. Griesdale DE, de Souza RJ, van Dam RM, Heyland DK, Cook DJ, Malhotra A, et al. Intensive insulin therapy and mortality among critically ill patients: a meta-analysis including NICE-SUGAR study data. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. 2009 Apr 14;180(8):821-7. PubMed PMID: 19318387. Pubmed Central PMCID: PMC2665940. Epub 2009/03/26. eng.

80. Moghissi ES, Korytkowski MT, DiNardo M, Einhorn D, Hellman R, Hirsch IB, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association

consensus statement on inpatient glycemic control. *Diabetes care*. 2009 Jun;32(6):1119-31. PubMed PMID: 19429873. Pubmed Central PMCID: PMC2681039. Epub 2009/05/12. eng.

81. Li Y, Li Z, Zhang X, Yan C, Kang J, Liang Z, et al. Association of ALOX5AP haplotypes with susceptibility to coronary artery disease in a Chinese Han population. *European journal of internal medicine*. 2012 Jul;23(5):e119-23. PubMed PMID: 22726381. Epub 2012/06/26. eng.

82. Executive summary: Standards of medical care in diabetes--2012. *Diabetes care*. 2012 Jan;35 Suppl 1:S4-S10. PubMed PMID: 22187471. Pubmed Central PMCID: PMC3632178. Epub 2012/01/04. eng.

83. Jacobi J, Bircher N, Krinsley J, Agus M, Braithwaite SS, Deutschman C, et al. Guidelines for the use of an insulin infusion for the management of hyperglycemia in critically ill patients. *Critical care medicine*. 2012 Dec;40(12):3251-76. PubMed PMID: 23164767. Epub 2012/11/21. eng.

84. Oddo M, Schmidt JM, Carrera E, Badjatia N, Connolly ES, Presciutti M, et al. Impact of tight glycemic control on cerebral glucose metabolism after severe brain injury: a microdialysis study. *Critical care medicine*. 2008 Dec;36(12):3233-8. PubMed PMID: 18936695. Epub 2008/10/22. eng.

85. Gray CS, Hildreth AJ, Sandercock PA, O'Connell JE, Johnston DE, Cartlidge NE, et al. Glucose-potassium-insulin infusions in the management of post-stroke hyperglycaemia: the UK Glucose Insulin in Stroke Trial (GIST-UK). *Lancet neurology*. 2007 May;6(5):397-406. PubMed PMID: 17434094. Epub 2007/04/17. eng.

86. Quinn TJ, Dawson J, Walters MR. Sugar and stroke: cerebrovascular disease and blood glucose control. *Cardiovascular therapeutics*. 2011 Dec;29(6):e31-42. PubMed PMID: 20491782. Epub 2010/05/25. eng.

87. Vriesendorp TM, DeVries JH, Hoekstra JB. Hypoglycemia and strict glycemic control in critically ill patients. *Current opinion in critical care*. 2008 Aug;14(4):397-402. PubMed PMID: 18614902. Epub 2008/07/11. eng.

88. Egi M, Bellomo R, Stachowski E, French CJ, Hart GK, Taori G, et al. Hypoglycemia and outcome in critically ill patients. *Mayo Clinic proceedings Mayo Clinic*. 2010 Mar;85(3):217-24. PubMed PMID: 20176928. Pubmed Central PMCID: PMC2843109. Epub 2010/02/24. eng.

89. Schultz MJ, Harmsen RE, Korevaar JC, Abu-Hanna A, Van Braam Houckgeest F, Van Der Sluijs JP, et al. Adoption and implementation of the original strict glycemic control guideline is feasible and safe in adult critically ill patients. *Minerva anesthesiologica*. 2012 Sep;78(9):982-95. PubMed PMID: 22531562. Epub 2012/04/26. eng.

90. Krinsley JS, Grover A. Severe hypoglycemia in critically ill patients: risk factors and outcomes. *Critical care medicine*. 2007 Oct;35(10):2262-7. PubMed PMID: 17717490. Epub 2007/08/25. eng.
91. Kauffmann RM, Hayes RM, Buske BD, Norris PR, Champion TR, Jr., Dortch M, et al. Increasing blood glucose variability heralds hypoglycemia in the critically ill. *The Journal of surgical research*. 2011 Oct;170(2):257-64. PubMed PMID: 21543086. Pubmed Central PMCID: PMC3154465. Epub 2011/05/06. eng.
92. Vriesendorp TM, van Santen S, DeVries JH, de Jonge E, Rosendaal FR, Schultz MJ, et al. Predisposing factors for hypoglycemia in the intensive care unit. *Critical care medicine*. 2006 Jan;34(1):96-101. PubMed PMID: 16374162. Epub 2005/12/24. eng.
93. Wright RJ, Frier BM. Vascular disease and diabetes: is hypoglycaemia an aggravating factor? *Diabetes/metabolism research and reviews*. 2008 Jul-Aug;24(5):353-63. PubMed PMID: 18461635. Epub 2008/05/08. eng.
94. Vriesendorp TM, DeVries JH, van Santen S, Moeniralam HS, de Jonge E, Roos YB, et al. Evaluation of short-term consequences of hypoglycemia in an intensive care unit. *Critical care medicine*. 2006 Nov;34(11):2714-8. PubMed PMID: 16943734. Epub 2006/09/01. eng.
95. Pinto DS, Skolnick AH, Kirtane AJ, Murphy SA, Barron HV, Giugliano RP, et al. U-shaped relationship of blood glucose with adverse outcomes among patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005 Jul 5;46(1):178-80. PubMed PMID: 15992655. Epub 2005/07/05. eng.
96. Mendoza A, Kim YN, Chernoff A. Hypoglycemia in hospitalized adult patients without diabetes. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*. 2005 Mar-Apr;11(2):91-6. PubMed PMID: 15901523. Epub 2005/05/20. eng.
97. Arabi YM, Tamim HM, Rishu AH. Hypoglycemia with intensive insulin therapy in critically ill patients: predisposing factors and association with mortality. *Critical care medicine*. 2009 Sep;37(9):2536-44. PubMed PMID: 19623047. Epub 2009/07/23. eng.
98. Hermanides J, Vriesendorp TM, Bosman RJ, Zandstra DF, Hoekstra JB, Devries JH. Glucose variability is associated with intensive care unit mortality. *Critical care medicine*. 2010 Mar;38(3):838-42. PubMed PMID: 20035218. Epub 2009/12/26. eng.
99. Krinsley JS, Schultz MJ, Spronk PE, Harmsen RE, van Braam Houckgeest F, van der Sluijs JP, et al. Mild hypoglycemia is independently associated with increased mortality in the critically ill. *Critical care (London, England)*. 2011;15(4):R173. PubMed PMID: 21787410. Pubmed Central PMCID: PMC3387616. Epub 2011/07/27. eng.
100. Lacherade JC, Jacqueminet S, Preiser JC. An overview of hypoglycemia in the critically ill. *Journal of diabetes science and technology*. 2009 Nov;3(6):1242-9. PubMed

PMID: 20144377. Pubmed Central PMCID: PMC2787023. Epub 2010/02/11. eng.

101. Suh SW, Gum ET, Hamby AM, Chan PH, Swanson RA. Hypoglycemic neuronal death is triggered by glucose reperfusion and activation of neuronal NADPH oxidase. *The Journal of clinical investigation*. 2007 Apr;117(4):910-8. PubMed PMID: 17404617. Pubmed Central PMCID: PMC1838937. Epub 2007/04/04. eng.

102. Ramos M, Khalpey Z, Lipsitz S, Steinberg J, Panizales MT, Zinner M, et al. Relationship of perioperative hyperglycemia and postoperative infections in patients who undergo general and vascular surgery. *Annals of surgery*. 2008 Oct;248(4):585-91. PubMed PMID: 18936571. Epub 2008/10/22. eng.

103. Subramaniam B, Panzica PJ, Novack V, Mahmood F, Matyal R, Mitchell JD, et al. Continuous perioperative insulin infusion decreases major cardiovascular events in patients undergoing vascular surgery: a prospective, randomized trial. *Anesthesiology*. 2009 May;110(5):970-7. PubMed PMID: 19387173. Epub 2009/04/24. eng.

104. Yang M, Guo Q, Zhang X, Sun S, Wang Y, Zhao L, et al. Intensive insulin therapy on infection rate, days in NICU, in-hospital mortality and neurological outcome in severe traumatic brain injury patients: a randomized controlled trial. *International journal of nursing studies*. 2009 Jun;46(6):753-8. PubMed PMID: 19232615. Epub 2009/02/24. eng.

105. Gibson BR, Galiatsatos P, Rabiee A, Eaton L, Abu-Hamdah R, Christmas C, et al. Intensive insulin therapy confers a similar survival benefit in the burn intensive care unit to the surgical intensive care unit. *Surgery*. 2009 Nov;146(5):922-30. PubMed PMID: 19733884. Epub 2009/09/08. eng.

106. Oksanen T, Skrifvars MB, Varpula T, Kuitunen A, Pettila V, Nurmi J, et al. Strict versus moderate glucose control after resuscitation from ventricular fibrillation. *Intensive care medicine*. 2007 Dec;33(12):2093-100. PubMed PMID: 17928994. Epub 2007/10/12. eng.

107. Thiele RH, Pouratian N, Zuo Z, Scalzo DC, Dobbs HA, Dumont AS, et al. Strict glucose control does not affect mortality after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Anesthesiology*. 2009 Mar;110(3):603-10. PubMed PMID: 19225391. Epub 2009/02/20. eng.

108. Annane D, Cariou A, Maxime V, Azoulay E, D'Honneur G, Timsit JF, et al. Corticosteroid treatment and intensive insulin therapy for septic shock in adults: a randomized controlled trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2010 Jan 27;303(4):341-8. PubMed PMID: 20103758. Epub 2010/01/28. eng.

109. Schultz MJ, Harmsen RE, Spronk PE. Clinical review: Strict or loose glycemic control in critically ill patients--implementing best available evidence from randomized controlled trials. *Critical care (London, England)*. 2010;14(3):223. PubMed PMID: 20550725. Pubmed Central PMCID: PMC2911685. Epub 2010/06/17. eng.

110. Krinsley JS. Glycemic variability: a strong independent predictor of mortality in critically ill patients. *Critical care medicine*. 2008 Nov;36(11):3008-13. PubMed PMID: 18824908. Epub 2008/10/01. eng.
111. Egi M, Bellomo R, Stachowski E, French CJ, Hart G. Variability of blood glucose concentration and short-term mortality in critically ill patients. *Anesthesiology*. 2006 Aug;105(2):244-52. PubMed PMID: 16871057. Epub 2006/07/28. eng.
112. Krinsley JS. Glycemic variability and mortality in critically ill patients: the impact of diabetes. *Journal of diabetes science and technology*. 2009 Nov;3(6):1292-301. PubMed PMID: 20144383. Pubmed Central PMCID: PMC2787029. Epub 2010/02/11. eng.
113. Ali NA, O'Brien JM, Jr., Dungan K, Phillips G, Marsh CB, Lemeshow S, et al. Glucose variability and mortality in patients with sepsis. *Critical care medicine*. 2008 Aug;36(8):2316-21. PubMed PMID: 18596625. Pubmed Central PMCID: PMC3176449. Epub 2008/07/04. eng.
114. Dossett LA, Cao H, Mowery NT, Dortch MJ, Morris JM, Jr., May AK. Blood glucose variability is associated with mortality in the surgical intensive care unit. *The American surgeon*. 2008 Aug;74(8):679-85; discussion 85. PubMed PMID: 18705566. Epub 2008/08/19. eng.
115. Quagliaro L, Piconi L, Assaloni R, Martinelli L, Motz E, Ceriello A. Intermittent high glucose enhances apoptosis related to oxidative stress in human umbilical vein endothelial cells: the role of protein kinase C and NAD(P)H-oxidase activation. *Diabetes*. 2003 Nov;52(11):2795-804. PubMed PMID: 14578299. Epub 2003/10/28. eng.
116. Egi M, Bellomo R, Stachowski E, French CJ, Hart GK, Hegarty C, et al. Blood glucose concentration and outcome of critical illness: the impact of diabetes. *Critical care medicine*. 2008 Aug;36(8):2249-55. PubMed PMID: 18664780. Epub 2008/07/31. eng.
117. Graham BB, Keniston A, Gajic O, Trillo Alvarez CA, Medvedev S, Douglas IS. Diabetes mellitus does not adversely affect outcomes from a critical illness. *Critical care medicine*. 2010 Jan;38(1):16-24. PubMed PMID: 19789450. Epub 2009/10/01. eng.
118. Egi M, Bellomo R, Stachowski E, French CJ, Hart GK, Taori G, et al. The interaction of chronic and acute glycemia with mortality in critically ill patients with diabetes. *Critical care medicine*. 2011 Jan;39(1):105-11. PubMed PMID: 20975552. Epub 2010/10/27. eng.
119. Van den Berghe G, Wilmer A, Milants I, Wouters PJ, Bouckaert B, Bruyninckx F, et al. Intensive insulin therapy in mixed medical/surgical intensive care units: benefit versus harm. *Diabetes*. 2006 Nov;55(11):3151-9. PubMed PMID: 17065355. Epub 2006/10/27. eng.
120. Rady MY, Johnson DJ, Patel BM, Larson JS, Helmers RA. Influence of individual

characteristics on outcome of glycemic control in intensive care unit patients with or without diabetes mellitus. *Mayo Clinic proceedings Mayo Clinic*. 2005 Dec;80(12):1558-67. PubMed PMID: 16342648. Epub 2005/12/14. eng.

121. Whitcomb BW, Pradhan EK, Pittas AG, Roghmann MC, Perencevich EN. Impact of admission hyperglycemia on hospital mortality in various intensive care unit populations. *Critical care medicine*. 2005 Dec;33(12):2772-7. PubMed PMID: 16352959. Epub 2005/12/15. eng.

122. Leonidou L, Mouzaki A, Michalaki M, DeLastic AL, Kyriazopoulou V, Bassaris HP, et al. Cytokine production and hospital mortality in patients with sepsis-induced stress hyperglycemia. *The Journal of infection*. 2007 Oct;55(4):340-6. PubMed PMID: 17631968. Epub 2007/07/17. eng.

123. Kosiborod M, Rathore SS, Inzucchi SE, Masoudi FA, Wang Y, Havranek EP, et al. Admission glucose and mortality in elderly patients hospitalized with acute myocardial infarction: implications for patients with and without recognized diabetes. *Circulation*. 2005 Jun 14;111(23):3078-86. PubMed PMID: 15939812. Epub 2005/06/09. eng.

124. 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. *Seminars in thoracic and cardiovascular surgery*. 2006 Winter;18(4):317-25. PubMed PMID: 17395028. Epub 2007/03/31. eng.

125. Pop-Busui R, Evans GW, Gerstein HC, Fonseca V, Fleg JL, Hoogwerf BJ, et al. Effects of cardiac autonomic dysfunction on mortality risk in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. *Diabetes care*. 2010 Jul;33(7):1578-84. PubMed PMID: 20215456. Pubmed Central PMCID: PMC2890362. Epub 2010/03/11. eng.

126. Holzinger U, Feldbacher M, Bachlechner A, Kitzberger R, Fuhrmann V, Madl C. Improvement of glucose control in the intensive care unit: an interdisciplinary collaboration study. *American journal of critical care : an official publication, American Association of Critical-Care Nurses*. 2008 Mar;17(2):150-6. PubMed PMID: 18310653. Epub 2008/03/04. eng.

127. Ceriello A, Zarich SW, Testa R. Lowering glucose to prevent adverse cardiovascular outcomes in a critical care setting. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009 Feb 3;53(5 Suppl):S9-13. PubMed PMID: 19179217. Epub 2009/02/21. eng.

128. Executive Summary: Standards of Medical Care in Diabetes - 2010. *Diabetes care*. 2010;33:4 - 10.

129. Paddle JJ, Eve RL, Sharpe KA. Changing practice with changing research: results of two UK national surveys of intensive insulin therapy in intensive care patients.

Anaesthesia. 2011 Feb;66(2):92-6. PubMed PMID: 21254983. Epub 2011/01/25. eng.

130. Krinsley JS. The severity of sepsis: yet another factor influencing glycemic control. *Critical care (London, England)*. 2008;12(6):194. PubMed PMID: 19040779. Pubmed Central PMCID: PMC2646348. Epub 2008/12/02. eng.

131. Schultz MJ, de Graaff MJ, Kuiper MA, Spronk PE. The new Surviving Sepsis Campaign recommendations on glucose control should be reconsidered. *Intensive care medicine*. 2008 Apr;34(4):779-80; author reply 81-2. PubMed PMID: 18286263. Pubmed Central PMCID: PMC2271082. Epub 2008/02/21. eng.

132. Schultz MJ, Royakkers AA, Levi M, Moeniralam HS, Spronk PE. Intensive insulin therapy in intensive care: an example of the struggle to implement evidence-based medicine. *PLoS medicine*. 2006 Dec;3(12):e456. PubMed PMID: 17147466. Pubmed Central PMCID: PMC1762062. Epub 2006/12/07. eng.

FB-OSL-04(05) Konzeptformular für wissenschaftliche Arbeiten

<p>(Arbeits-)Titel</p> <p><i>Das Thema der Diplomarbeit ist einem der im Curriculum festgelegten Prüfungsfächer zu entnehmen.</i></p>	<p>Hyperglykämie bei Intensivpatienten - eine Literaturrecherche</p>
<p>Untertitel (optional)</p>	
<p>Konzept erstellt von:</p> <p>Erstellt am:</p> <p>Version: <i>(Erste eingereichte Version ist „01“)</i></p> <p>Matrikelnummer:</p> <p>Studienkennzahl:</p>	<p>Sartori Selina</p> <p>20. 09. 2012</p> <p>01</p> <p>0833085</p> <p>O202</p>
<p>Betreuer/in:</p> <p>Institut/Klinik:</p> <p>Kontakt: <i>(Adresse, Telefonnummer, E-Mail)</i></p> <p>Zweite/r Betreuer/in:</p> <p>Kontakt: <i>(Adresse, Telefonnummer, E-Mail)</i></p> <p>MitarbeiterInnen:</p>	<p>Fruhwald, Sonja, Ao.Univ.-Prof. Dr.med.univ.</p> <p>Klin. Abteilung für Anästhesie, für Herz- und Gefäßchirurgie und Intensivmedizin</p> <p>Tel: +43 316 385 81929</p> <p>E-Mail: sonja.fruhwald@medunigraz.at</p> <p>Pachler, Christoph, Univ. Ass. Dr.med.univ.</p> <p>Tel: +43 316 385 80760</p> <p>E-Mail: christoph.pachler@medunigraz.at</p>
<p>Kernfrage und Zielsetzung</p> <p><i>Wie lautet die Fragestellung? Warum ist diese Frage von Bedeutung? Welche Ergebnisse sind im Wesentlichen zu erwarten? Worin besteht der theoretische Kern der Arbeit?</i></p> <p>Sind die Forschungsfrage und die mit dem Projekt angestrebte Zielsetzung für Männer und Frauen gleichermaßen bedeutsam? Detaillierte Angaben!</p>	<p>Welche Bedeutung hat Hyperglykämie auf der Intensivstation?</p> <p>Was sind die Ursachen und welche BZ Zielwerte sollen angestrebt werden?</p> <p>Diese Frage ist von Bedeutung, weil ihre Beantwortung das aktuell noch uneinheitliche Blutzuckermanagement bei kritisch kranken Patienten ändern könnte.</p> <p>Theoretischer Kern der Arbeit ist die Aufarbeitung der vorhandenen Literatur zum Thema Hyperglykämie bei kritisch Kranken.</p> <p>Natürlich ist die Frage für Männer und Frauen gleichermaßen bedeutsam, weil beide auf der Intensivstation unter den Folgen einer stressinduzierten, hyperglykämischen Stoffwechsellaage leiden.</p>

<p>Kurzbeschreibung (max. 20 Zeilen) <i>Worin besteht der Neuwert?</i> <i>Siehe auch unter Dokumente und Links: „Erläuternde Bemerkungen“</i></p>	<p>Da noch keine einheitlichen BZ- Therapieziele bei kritisch kranken Patienten auf der Intensivstation bestehen, soll diese Literaturlaufarbeitung helfen den State-of-the-Art zu definieren.</p>
<p>Methodenwahl <i>Welche Methoden stehen zur Beantwortung der Frage zur Verfügung? Wieso wählen Sie genau diese Methode?</i></p>	<p>Aufarbeitung der Literatur, weil ein sehr großes Angebot an Literatur zu diesem Thema besteht, wobei Studien divergierende Ergebnisse bringen.</p>
<p>Ethikkommissionsvotum <i>Ist ein Votum der Ethikkommission erforderlich?</i> <i>Siehe Informationsblatt „Genehmigung Ethikkommission“</i></p>	<p><input type="checkbox"/> Erforderlich <input checked="" type="checkbox"/> Nicht erforderlich <input type="checkbox"/> Bereits vorhanden</p>
<p>Datenerhebung (falls zutreffend) <i>Werden aufgrund der oben genannten Methodenwahl medizinische Daten benötigt? Wenn ja, welche?</i> <i>Mit welcher Fallzahl ist zu rechnen? Wie wurde die Fallzahl ermittelt?</i> <i>Wie ist das PatientInnenkollektiv zu beschreiben (Mindest-/Höchstalter, Geschlechtsverteilung, Begleiterkrankungen, etc.)?</i></p> <p>Bitte beachten Sie, dass eine Weitergabe der Daten an projektfremde Personen gemäß Datenschutzgesetz nicht zulässig ist. Das Bekanntwerden von PatientInnen-daten ist durch Pseudonymisierung (Codierung mit fortlaufender Nummer) und ggf. Zugriffsbeschränkungen zu verhindern.</p>	<p>Es werden keine medizinischen Daten benötigt.</p>
<p>Datenauswertung <i>Welche Hauptzielgröße wird analysiert (z.B. Alter bei Diagnosestellung/Alter bei Operation/Diagnose, etc.)?</i> <i>Wie wird die Hauptzielgröße analysiert?</i> <i>Welche Nebenzielparameter sollen betrachtet werden?</i> <i>Mit welchen Methoden erfolgt die Auswertung?</i></p>	
<p>Zeitplan (grob strukturiert) <i>Wann wird mit der Arbeit begonnen? Welche Meilensteine wurden zwischen dem/der Studierenden und den BetreuerInnen vereinbart?</i> <i>Wann ist voraussichtlich mit der Beendigung der Arbeit zu rechnen?</i> <i>Welche formalen Schritte sind für die Umsetzung der Diplomarbeit notwendig?</i></p>	<p>Beginn: 15. 9. 2012 vorerst noch keine Meilensteine vereinbart voraussichtliche Beendigung: Mai 2013 formale Schritte: Bekanntgabe von Thema und Betreuer/in, Ansuchen um Beurteilung und Approbation</p>
<p>Referenzen <i>Welche Literatur ist relevant? Gibt es Vergleichsstudien?</i></p>	<p>Literatur aus Pubmed bezüglich Auswirkungen und Therapieoptionen der Hyperglykämie, Informationen aus Lehrbüchern betreffend Ursachen der Hyperglykämie</p>
<p>Benötigte Ressourcen <i>Werden Geld- oder Sachmittel von Einrichtungen der Med Uni Graz benötigt?</i> Die Vergabe ist nur zulässig, wenn die Leiterin/der Leiter dieser Einrichtung über die beabsichtigte Vergabe informiert wurde und diese nicht binnen eines Monats untersagt hat.</p>	<p>keine</p>

