

# Glükózvariabilitás: új mortalitási prediktor kritikus állapotú betegeknek

DR. MIKOS BORBÁLA,  
DR. BAKANCSOS EDIT, DR. VELKEY GYÖRGY

A szénhidrát-anyagcsere kisiklása gyakori jelenség kritikus állapotú betegeknek. A hypo- és hyperglykaemia súlyosítja a kórlefordulást, növeli a halálozást. Az ingadozásokat figyelembe vevő glükózvariabilitási index érzékenyebben jelzi előre a kimenetelt, mint a random vércukorérték.

**DR. VELKEY GYÖRGY**, Magyarországi Református Egyház Bethesda Gyermekkórháza, **DR. MIKOS BORBÁLA**, Gyermekaneszteziológiai és Intenzív Terápiás Osztály, **DR. BAKANCSOS EDIT**, II. Gyermekgyógyászati Osztály, Budapest

A súlyos állapotú betegeknek véletlenszerűen végzett vércukormérések esetén rejtve maradhatnak a beavatkozást igénylő mértékű ingadozások. Számos tanulmány igazolja, hogy nemcsak a stressz-hyperglykaemia, hanem a hypoglykaemia is ront az intenzív terápiára szoruló, nem diabeteses betegek kórlefordulásán. Ezért a kutatások fókuszába olyan indikátor keresése került, mely figyelembe veszi a normálértéktől történő pozitív és negatív irányú kilengéseket, azaz a vércukor ingadozását. Ez az úgynevezett glükózvariabilitási index, melyet az abszolút vércukorértéknél szenzitívebbnek találtak. Számítására többféle módszert dolgoztak ki.

## SZAKIRODALMI ÁTTEKINTÉS

A XX. század fordulója forradalmi változást hozott a stressz-hyperglykaemia és a mortalitás közötti összefüggések felismerésével. Ezzel kezdetét vette a tudatos glykaemia-kontroll és inzulinterápia a normoglykaemia biztosítására, illetve a túlélés javítására kritikus állapotú, nem diabeteses betegeknek.<sup>1,2</sup>

Van den Berghe 2001-ben közölte, hogy inzulinnal rendezett glykaemiás státus esetén javult a túlélés, csökkent a septicus

eredetű többszervi elégtelenség (MOF, multi organ failure), a veseérintettség és a kritikus állapotú betegek polyneuropathiájának (CIP, critical illness polyneuropathy) incidenciája.<sup>1</sup> A következő években teret hódított az inzulin a stressz-hyperglykaemia kezelésére. Az újabb tanulmányok azonban nem tudták reprodukálni a kezdeti jó tapasztalatokat. Egy közel 6000 beteg felölő véletlen besorolásos vizsgálat (NICE SUGAR) a szoros vércukorkontroll és intenzív inzulinkezelés mortalitást növelő hatásáról számolt be 2009-ben.<sup>3,4</sup> Nyilvánvalóvá vált, hogy mind a hypo-, mind a hyperglykaemia rontja a kórlefordulást, továbbá a vitális funkciójukban instabil betegeknek a szénhidrát-anyagcsere labilitása gyakori jelenség. Az állapot súlyosságát ezért jobban reprezentálja olyan marker, mely figyelembe veszi mind a magas, mind az alacsony vércukorértéket, és az állapot megítélését nem véletlenszerűen meghatározott vércukorszintre alapozza.

E következtetések vezettek a glükózvariabilitási index megfogalmazásához és számítási módszereinek kidolgozásához. Az eddigi eredmények szerint a glükózvariabilitási index szorosabban korrelál az oxidatív stresszel és a hypoglykaemiával, szenzitívebb prediktora a morbiditásnak és mortalitásnak, mint az abszolút random vércukorérték.<sup>5</sup> Állatkísérletekben és humán diabetes esetén szorosabb összefüggést találtak a glükózvariabilitás és oxidatív stressz, sejtapoptózis, kollagén-, protein- és

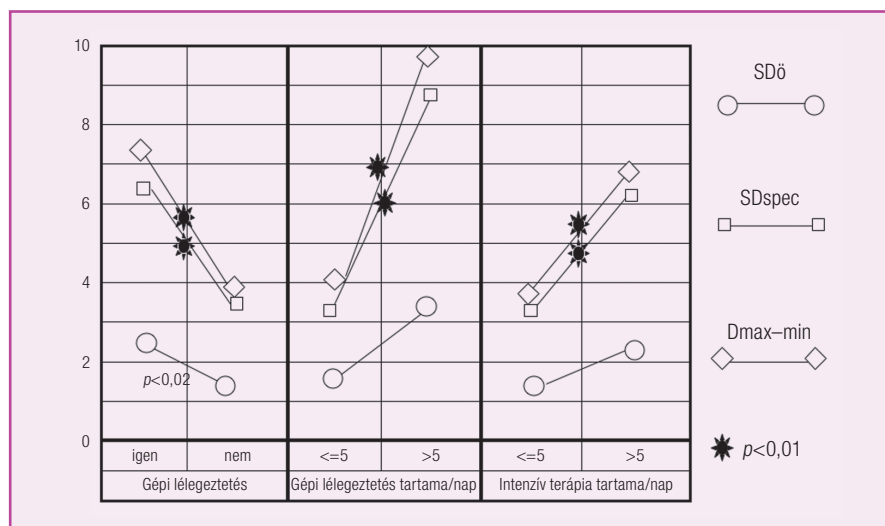
DNA-képződés, egyes citokinek szintje, az idegrendszeri és mitokondriális károsodás, az alvadási aktivitás mértéke között, mint perzisztens hyperglykaemia esetén.<sup>5</sup>

A glükózvariabilitás kiszámítására még keresik az ideális módszert. A számos ajánlás egyben azt is jelzi, hogy ma még nem létezik gold standard (Táblázat).<sup>1,5,6</sup> Az objektív értékelést több tényező teszi bizonytalaná: a standardizált módszerek hiánya, az alapbetegség terápiája, a vércukormérés módja és gyakorisága, a vérmintavétel helye, az inzu-

### TÁBLAZAT » A GLÜKÓZLABILITÁSI INDEX SZÁMÍTÁSÁRA ALKALMAZHATÓ MÓDSZEREK

A vércukorváltozások gyakorisága  
Az ingadozások logaritmikusan transzformációja  
Egymást követő értékek közötti abszolút különbség  
J-index: vércukorértékek átlaga + SD<sup>2</sup>  
Labilitási index: időegység alatti változás  
Vércukorértékek standard deviációja (SD)  
M-érték: az eltérés mértéke az optimális értéktől  
MAGE módszer: az ingadozások amplitúdójának átlaga óránkénti mérések alapján  
McDonnell-módszer: aktuális, illetve a megelőző n órákban mért értékek összegzett átlaga közötti különbség  
SDspec:  $\sqrt{\sum (vcmax - vc\hat{a}tl)^2 + (vcmin - vc\hat{a}tl)^2} / k - 1$

vcmax: legmagasabb vércukorérték  
vcmin: legalacsonyabb vércukorérték  
vc\hat{a}tl: a 3,9–6,1 mmol/l közé eső vércukorértékek átlaga  
k: a mérések száma



**ÁBRA** » Gépi lélegeztetésre szoruló betegeinknél a három glükózvariabilitási mutató közül az SDspec és Dmax–min nagyobb, míg az SDö kisebb szignifikanciával adott magasabb számszerű értéket a lélegeztetésre nem szorult betegekhez képest. Öt napnál hosszabb gépi lélegeztetés és intenzív terápia esetén ugyanez a két indikátor bizonyult szignifikánsan magasabbnak

lin típusa, a bevitel módja, a beteg keringési állapota, endogén faktorai. A glükózszint változásait megjósolhatatlanná teheti az obesitas, súlyos sepsis vagy szervérintettségek (főként májkárosodás). Sajnos még arra vonatkozóan sincsenek eredmények és konszenzus, milyen glükózvariabilitás tekinthető normálisnak, milyen érték jelzi a fokozott mortalitási és hypoglykaemiás kockázatot.<sup>5</sup>

Mindezen kételyek ellenére több nemzetközi szakirodalmi adat erősíti meg a glükózvariabilitás összefüggését a morbiditással és mortalitással diabetese és nem diabetese, kritikus állapotú felnőtt és gyermekbetegeknek.<sup>7</sup> Gyermekeknél a hyper- és hypoglykaemia mellett a szekvenciális értékek közötti abszolút különbségek átlagként meghatározott glükózvariabilitás szorosan korrelál az intenzív terápia tartamával és a halálozással.<sup>8</sup> Szorosabb összefüggést találtak a glükózlabilitás, a mortalitás és az intenzív terápia tartama között, mint a hyperglykaemiával.<sup>9</sup> Rake betegeinél tragikus kimenetel esetén az átlagos vércukorszint mellett a glükózvariabilitás szignifikánsan nagyobb mértékű, a 200 mg/dl feletti és 60 mg/dl alatti vércukorszint pedig gyakoribb volt, mint a túlélőknél.<sup>10</sup>

Saját betegeinknél három módszerrel számítottuk ki a glükózvariabilitási indexet:

a legmagasabb és legalacsonyabb vércukorérték közötti különbség (Dmax–min), az összes vércukorérték átlagának standard deviációja (SDö), a vércukorértékek speciális képlettel számított standard deviációja (SDspec:  $\sqrt{\sum (vc_{max}-vc_{\text{átl}})^2 + (vc_{min}-vc_{\text{átl}})^2 / k-1}$ ). A Dmax–min és az SDspec szorosan korrelált a lélegeztetési igénnyel és annak tartamával, valamint az intenzív ápolás idejével. Az SDö a lélegeztetési igényt kevésbé szenzitíven, a respirátorterápia és az intenzív ápolás időtartamát nem szignifikánsan jelezte. A Dmax–min és SDspec egymással jól korreláló paramétereknek bizonyultak valamennyi vizsgálati csoport összehasonlítására; ugyanazon betegcsoporton belül nem mutattak szignifikáns különbséget, az összehasonlított csoportok között azonos szignifikanciát követtek (Ábra).

Összességében, a glükózvariabilitás súlyos állapotú, nem diabetese betegeknek fontos és hasznos paraméter, mivel ketős terápiás konzekvenciája lehet: részben a stressz-hyperglykaemia szoros kontrollja, másrészt a hypoglykaemia prevenciója.

## ÖSSZEFOGLALÁS

A kritikus állapotú betegek labilis vércukorstátusa szemléletváltozást hozott a dysglykaemia jelentőségének megítélésében, és a stressz-hyperglykaemia intenzív inzulin-terápiájában. Ma már nyilvánvaló, hogy

a rapid vércukorfluktuáció veszélyesebb, mint a hyperglykaemia mértéke és perzisztálása. Ezért terápiás döntésünk nem alapozható a vércukor véletlenszerű meghatározására, hanem követnünk kell a napi változások mértékét is. E célt szolgálja a glükózvariabilitás meghatározása, leggyakrabban a vércukor standard deviációjának, valamint a hyperhypoglykaemiának (a teljes kezelés alatt vagy az első 24 órában) a meghatározásával.<sup>4</sup> Bár a gold standard, illetve a normálértékek még nem kerültek megállapításra, bizonyos, hogy a csekély glükózvariabilitás az intenzív terápiaiban a gondos gyógyító munkát, illetve a betegség/állapot enyhébb súlyossági fokát jelzi. A glükózvariabilitás meghatározására irányuló törekvések talán legnagyobb klinikai haszna és jelentősége a kutatások jelenlegi stádiumában az, hogy felhívja a figyelmet a rendszeres vércukormérés fontosságára, melynek a vitális paraméterek monitorozásával egyenértékűvé kell válnia az intenzív osztályon kezelt valamennyi – nem csupán diabetese – betegnek.

## HIVATKOZÁSOK

1. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2001;345:1359–1367.
2. Mikos B, Barkai L. Hyperglykaemia és mortalitás kritikus állapotú gyermekeknek. *Orv Hetil*. 2007;148:683–688.
3. Finfer S, Chittock DR, Su SY, et al. The NICE-SUGAR Study Investigators: Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2009;360:1283–1297.
4. Eslami S, Taherzadeh Z, Schultz MJ, et al. Glucose variability measures and their effect on mortality: a systematic review. *Intensive Care Med*. 2011;37:583–593.
5. Siegelar SE, Holleman F, Hoekstra JBL, et al. Glucose variability: Does it matter? *Endocr Rev*. 2010;31:171–182.
6. McDonnell CM, Donath SM, Vidmar SI, et al. A novel approach to continuous glucose analysis utilizing glycemic variation. *Diab Technol Ther*. 2005;7:253–263.
7. Krinsley JS. Glycemic variability: a strong independent predictor of mortality in critical ill patients. *Crit Care Med*. 2008;36:3008–3013.
8. Wintergerst KA, Buckingham B, Gandrud L, et al. Association of hypoglycemia, hyperglycemia, and glucose variability with morbidity and death in the pediatric intensive care unit. *Pediatrics*. 2006;118:173–179.
9. Hirshberg E, Larsen G, Van Duker H. Alterations in glucose homeostasis in the pediatric intensive care unit: hyperglycemia and glucose variability are associated with increased mortality and morbidity. *Pediatr Crit Care Med*. 2008;9:361–366.
10. Rake AJ, Srinivasan V, Nadkarni V, et al. Glucose variability and survival in critically ill children: allostasis or harm? *Pediatr Crit Care Med*. 2010;11:707–712.