DOI:10.14753/SE.2017.2026

Folyamatos glükóz monitorizálás a gyermekintenzív terápiában

Doktori értekezés

Dr. Marics Gábor

Semmelweis Egyetem
Klinikai orvostudományok Doktori Iskola

Konzulens: Dr. Tóth-Heyn Péter, Ph.D., egyetemi adjunktus

Hivatalos bírálók: Dr. Hosszúfalusi Nóra, Ph.D., egyetemi docens
Dr. Tálosi Gyula, Ph.D., egyetemi docens

Szigorlati bizottság elnöke: Dr. Iványi Zsolt, Ph.D., egyetemi docens
Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Darvas Katalin, Ph.D., egyetemi tanár
Dr. Kovács Levente, Ph.D., egyetemi docens

Budapest
2016

DOI:10.14753/SE.2017.2026

Tartalomjegyzék

1. BEVEZETÉS 9

2. A SZERVEZET GLÜKÓZ ANYAGCSERÉJE 11

2.1. A szervezet glükóz hasznosítása 12

2.2. Szervspecifikációk 13

2.3. A glükózszint hormonális szabályozása 15

2.4. A szervezet glükóz érzékelése 17

2.5. Kritikus betegség hatása a szervezetre és a glükóz anyagcseréjére 18

2.5.1 A glükóz metabolizmusa kritikus betegségben 19

2.5.2 Celluláris mechanizmusok a stressz hyperglikémia és az inzulinrezisztencia kialakulásában 20

2.5.3 A hyperglikémia szervezetre gyakorolt hatásai 21

3. GLÜKÓZ HÁZTARTÁSI ZAVAROK ÉS KEZELÉSÜK AZ INTENZÍV ELLÁTÁSRA SZORULÓ BETEGEK KÖRÉBEN 23

3.1 Az intenzív osztályos hyperglikémia klasszikus szemlélete 23

3.2 Az intenzív osztályos hyperglikémia korszerű szemlélete 24

3.3 Glükóz háztartási zavarok kritikus állapotú gyermekeknél 26

3.3.1. Hyperglikémia előfordulása kritikus állapotú gyermekbetegeknél 26

3.3.2. A hypoglikémia fontossága a gyermekintenzív osztályon 28

3.3.3. A stressz hyperglikémia kezelése: két módszer összehasonlítása. 29

3.4 „Konszenzus” az intenzív osztályos stressz hyperglikémiával kapcsolatban.. 30

4. VÉRCUKOR MÉRÉS SZEREPE ÉS LEHETŐSÉGEI AZ INTENZÍV OSZTÁLYON 31

4.1 Analítikai vércukor mérés 31

4.2 Betegágy melletti vércukor mérés 32

4.3 A folyamatos szubkután glükóz monitorizáló rendszer 33

4.3.1 A CGM alapjai. 34

4.3.2 A CGM szerepe a diabetológiában. 36

4.3.3 A CGM pontossága kritikus állapotú betegekben 36

4.3.4 Intenzív osztályon használt CGM fajták 38

4.3.5 A CGM szerepe az intenzív osztályos glükóz kontrollban 39

4.3.6 A glükóz variabilitás 41

5. CÉLKITŰZÉSEK 43

6. BETEGEK ÉS MÓDSZEREK 45

6.1 Gyermekintenzíves adatbázisunk 45

6.1.1 A bevont betegek általános jellemzése 47

6.2 A CGM pontosságának meghatározása 48

6.3 A szöveti hypoperfúzió hatása a CGM pontosságára 50

6.4 A CGM mint klinikai diagnosztikus eszköz 51

6.5 Glükóz variabilitást elemző program fejlesztése 52

7. Eredmények 57

7.1. A CGM pontossága 57

7.2. A szöveti hypoperfúzió hatása a CGM pontosságára 58

7.3. A CGM, mint klinikai diagnosztikus eszköz 60

7.4. Glükóz variabilitást elemző program fejlesztése 63

8. MEGBESZÉLÉS 65

8.1 A CGM pontosságának meghatározása 65

8.2 A szöveti hypoperfúzió hatása a CGM pontosságára 67

8.3 A CGM, mint klinikai diagnosztikus eszköz 69

8.4 Glükóz variabilitást elemző program fejlesztése 71

9. KÖVETKEZTETÉSEK 74

10. ÖSSZEFOGLALÁS 75

11. SUMMARY 76

12. IRODALOMJEGYZÉK 77

13. SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE 92

14. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS 96

DOI:10.14753/SE.2017.2026

RÖVIDÍTÉSEK JEGYSZÉKE

ACTH	adrenokortikotrop hormon
ADP	adenozin-difoszfát
AMI	akut miokardiális infarktus
ANOVA	variancia analízis
ATP	adenozin-trifoszfát
AUC	görbe alatti terület
Avg. AUC-H/L	görbe alatti terület a céltartomány felett/alatt
c-AMP	ciklikus-adenozin-monofoszfát
CCHS	kongenitális centrális hypoventilációs szindróma
CGM	continuous glucose monitoring - folyamatos glükóz monitorizálás
CIP/CIM	critical illness polyneuropathy and myopathy – kritikus betegséghez társuló ideg- és izombántalom
CONGA	Overall Net Glycemic Action - napon belüli glükóz variabilitás
CRH	corticotropin releasing hormone
DAMP	damage associated molecular pattern - szövetsérüléshez asszociált

	molekuláris mintázat
DCCT	Diabetes Control and Complications Trial
DIGAMI	Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction
DNS	dezoxiribonukleinsav
FFA	szabad zsírsav
GCS	Glasgow kóma skála
GH	growth hormone - növekedési hormon
GLUT	glükóz transzporter
GNRH	növekedési hormon releasing hormon
GV	glükóz variabilitás
GVAP	Glycemic Variability Analyzer Program
IIT	intenzív inzulin terápia
IL	interleukin
ITO	intenzív terápiás osztály
Km	Michaelis–Menten konstans

MAGE avg.	Mean Amplitude of Glycemic Excursions - glükózváltozások átlagos amplitúdója
MODD	Mean of Daily Differences - napok közötti glükóz variabilitás
MS	Microsoft
PAMP	pathogen associated molecular pattern - patogén asszociált molekuláris mintázat
PATR/PBTR	céltartomány alatt/felett eltöltött idő
PIC	perinatális intenzív centrum
PICU	pediatric intensive care unit - gyermekintenzív osztály
PKA	Protein Kináz A
POC	point of care - betegágy melletti (vizsgálat)
R	referencia
RDS	respirációs distressz szindróma
SEM	az átlag standard hibája
SIRS	szisztémás gyulladásos válaszreakció
TGC	tight glycaemic control – szoros glükóz kontroll

DOI:10.14753/SE.2017.2026

TLR 4	toll like receptor 4
TNF-α	tumor nekrózis faktor-alfa
VLDL	nagyon kis sűrűségű lipoprotein

1. BEVEZETÉS

Az intenzív terápia – és némi késéssel a gyermekintenzív ellátás is – az elmúlt 2-3 évtizedben látványos fejlődésen ment keresztül. Ennek a folyamatnak örömteli eredménye, sikere a mortalitási adatok egyértelmű javulása. Számos új diagnosztikus és terápiás eljárás nyert jelentős szerepet az intenzív ellátásban, de több beavatkozásról, kezelési módról kiderült a kezdeti sikereket követően, hogy kétélű fegyverként viselkedhet: csak mértékletes alkalmazástól várhatunk biztos sikert, a potenciális veszélyek pedig csak a kezdeti lelkesedés lecsengése után kerülnek megvilágításba.

Ennek a jellegzetes folyamatnak egyik leglátványosabb példája a cukorháztartással kapcsolatos terápiás attitűd markáns változása, mely alig követhető módon szolgál újabb szempontokkal a betegágy mellett dolgozó orvosnak. A glükóz anyagcsere intenzív osztályos változása és terápiás befolyásolása olyannyira izgalmas területe volt az elmúlt évtizedben az intenzív terápiának, hogy a szakma talán legtöbbet idézett közleménye is ehhez a kérdéshez kötődik.

Fiatal orvosként könnyen megragadja a figyelmet egy ilyen gyakran változó, szinte forrongó kérdéskör. Miből adódik a bizonytalanság, és ha olyan sok klinikus meg van győződve a kérdés központi szerepéről, min múlhat, hogy nem alakul ki egységes álláspont a terápiát illetően, és mit lehetne tenni a kérdés tisztázása érdekében? A szokatlan kérdésekre a megoldást gyakran tágabb körben, a szűk szakterület határain kívül kell keresnünk. Így adódott az ötlet, hogy az intenzív terápiás glükóz anyagcserezavarok problémájára a megoldást a diabetológiából kölcsönözzük. A megoldás a személyre, illetve helyzetre szabott kezelés lehet, ahol pontos és rendszeres mérési eredményekre van szükségünk. A rendszerességet biztosan nyújtják a folyamatos glükóz monitorizálás (CGM) eszközei, de a pontosság kérdéses volt.

Elfogadva a glükóz anyagcsere zavarainak és az ezek befolyásolására tett kísérleteknek a központi jelentőségét az intenzív terápiában, arra kell törekednünk, hogy minél pontosabb mérési adatok alapján tudjunk kevés veszéllyel járó intervenciókhoz folyamodni. A CGM intenzív terápiás bevezetésének szükségessége nem kérdéses számunkra: a folyamat katalizálásához azonban a pontosság kérdését kell tisztáznunk először. Az elfogadható pontosságú glükóz eredmény csak pillanatnyi képet nyújt, ami

beavatkozást sürgethet. A glükózháztartásról azonban komplexebb képre van szükségünk ahhoz, hogy a tényleges intenzív osztályos kockázatot meg tudjuk becsülni: a kockázatos alacsony és magas vércukor értékekről integrált információt a glükóz variabilitás nyújthat, melynek vizsgálata ezért komoly perspektívával bírhat az intenzív terápiában.

2. A SZERVEZET GLÜKÓZ ANYAGCSERÉJE

A szervezet glükóz háztartásának szabályozása kiemelten fontos a belső miliő fenntartása céljából. Normál körülmények között a vérplazma glükóz koncentrációja 4 és 9 mmol/l között van függetlenül a szervezetet ért hatásoktól, ezt a szervezet többszörös negatív visszacsatoláson alapuló szabályzási rendszeren keresztül valósítja meg. Mind a magas, mind az alacsony vércukorszint kerülendő, egészségkárosító hatásuk bizonyított. Rövidtávon a nem kezelt *hyperglikémia* diabeteses ketoacidózishoz vagy diabeteses hyperozmoláris állapothoz vezethet, melyek nem ritka, életet veszélyeztető állapotok, kórházi ellátást igényelnek. Ezzel szemben a tartós, de nem extrém mértékű hyperglikémia hatásai nem szembetűnőek, de szövődményei annál inkább. A tartós hyperglikémia makro- és mikroangiopátiát okozhat, megnövelve ezzel a kardiovaszkuláris rizikót. A diabetes mellitusszal összefüggésbe hozható sebgyógyulási zavarok, diabeteses nefro-, neuro- és retinopátia további jelentős terhet rónak mind az egyénre, mind a társadalomra. A *hypoglikémia* legfontosabb következménye az agyi működés integritásának megbomlása, amely megnyilvánulhat tudatzavartban, súlyos esetben akár központi idegrendszeri konvulziót és eszméletvesztést is okozhat. Ennek fiziológiai alapját egyrészt az adja, hogy az agyszövet nem képes a glikogén tárolására, így az agyi glükóz koncentrációt a plazma glükózszint befolyásolja, másrészt az agyszövet nem képes más szövet számára felhasználható alternatív energiaforrásokat használni (pl.: szabad zsírsavak - FFA, melyek az agyszövet számara nem hozzáférhetőek a vér-agy gát miatt). Az egyedüli, fontos, alternatív energiaforrást a máj által szintetizált ketontestek adják, melyek szerepe éhezésben kiemelten fontos.

A táplálkozás során a kalória döntő részét szénhidrát formájában vesszük fel. A szénhidrátból származó energia a májban és az izomban glikogén formájában, míg a zsírszövetben trigliceridekben raktározódik. A raktározás szerepe éhezés, illetve stressz esetén kiemelten fontos, hisz a szervezetet ekkor a raktárak látják el energiával. A vércukor szabályozásában az alábbi hormonok játsszák a legfontosabb szerepet: inzulin, glükagon, adrenalin, kortizol, GH, tiroxin. Az inzulinon kívül az összes hormon a vércukor emeléséhez járul hozzá [1, 2].

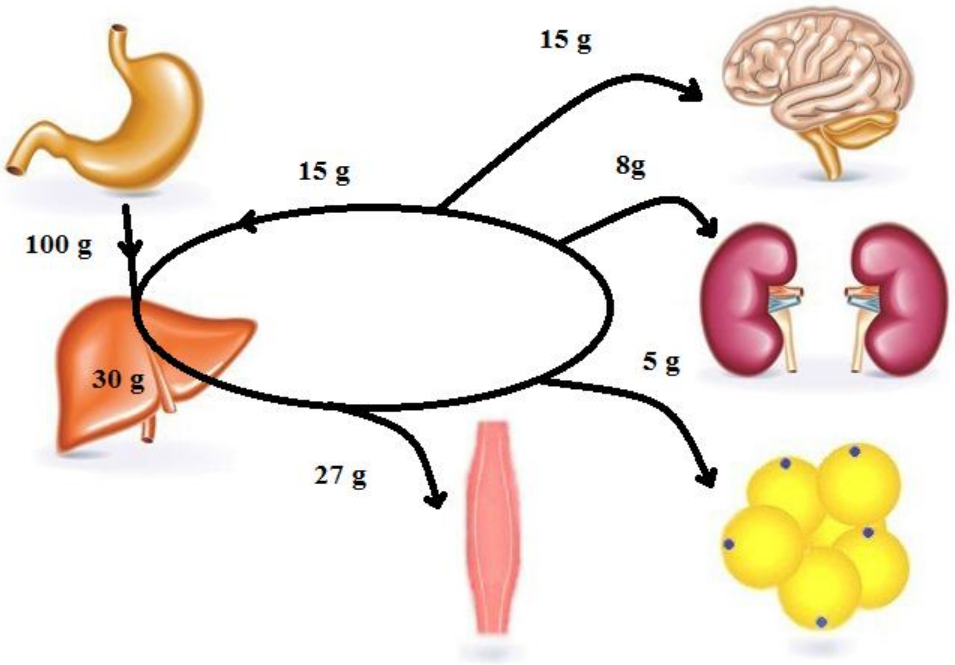
DOI:10.14753/SE.2017.2026

2.1. A szervezet glükóz hasznosítása

A glükóz hasznosítás szempontjából alapvetően két szakaszt különítünk el: az étkezések közötti (posztabszorptív) és az étkezések utáni (posztprandiális) állapotot. Amíg a posztadszorptív szakaszban a szervezet által raktározott energia kerül felhasználásra, addig a posztprandiális szakaszban a bevitt energia raktározása valósul meg.

- **Posztprandiális állapot**

Étkezést követően a bevitt táplálék (szénhidrát, fehérje, zsír) teljes feldolgozása nagyjából 6 órát vesz igénybe, tisztán szénhidrát esetén ez mintegy 5 óráig tart. A legfontosabb posztprandriális hormon az inzulin, ennek biológiai szerepét részletesen a 3.4 szakasz mutatja be. Száz gramm glükóz elfogyasztása után az egyes szervek hozzávetőleges felhasználását az 1. ábra mutatja be.



1. ábra - A posztprandiális glükóz felhasználás

A bevitt glükóz 30%-át a máj veszi fel közvetlenül a gastrointestinális rendszerből. A maradék 70% kerül a szisztémás keringésbe. Ennek 20-20% át a máj és az agyszövet veszi fel, 40%-át az izomszövet hasznosítja, a maradék 20% metabolizmusában a vese, zsírszövet, bőr és a vér alakos elemi vesznek részt [1, 2].

- **Posztabszorptív állapot**

A tipikus posztabszorptív állapot az éjszakai „éhezés” utáni reggeli éhgyomri helyzet. Ebben és az ezt megelőző időszakban a máj szerepe kiemelten fontos a normoglikémia fenntartásában. A szervezet glükóz felhasználása körülbelül 10 μmol/kg/min, amelynek 80%-at a máj biztosítja 2/3 arányban a raktározott glikogén bontásából, kisebb részben a glükoneogenezis segítségével. Ehhez a legfontosabb perkurzorok a laktát, a glicerin, az alanin, a glutamin és más aminosavak. A maradék 20%-ot a vese biztosítja glükoneogenezissel. Éhezést követő 24 óra múlva a plazmaglükóz 4-4,5 mmol/l körüli, 72 órával az utolsó táplálkozás után meghaladja a 2.8 mmol/l-t. A máj energia raktárainak kimerülése után a szervezet saját anyagainak lebontásából (pl: vázizom, zsírszövet) származó anyagcseretermékekkel biztosítja a glükoneogenezist. [1, 2].

2.2. Szervspecifikációk

A szervezet glükóz anyagcseréjét bonyolult biokémiai folyamatok irányítják. Ebben a kifinomultan szabályozott rendszerben az egyes szervek funkciója kiemelt szerepet tölt be.

- ***Agy.*** A központi idegrendszer a szervezet legnagyobb energia fogyasztója. A bevitt glükóz 70%-át, mintegy 120 g-ot használ fel naponta, annak tárolására azonban nem alkalmas. A glükóz felvétele GLUT3 transzporter segítségével történik, alacsony Km értéke (1.3 mmol/l) lehetővé teszi, hogy fiziológiás körülmények között is maximális hatékonysággal vegye fel a működéséhez szükséges glükózt. Mivel a neuronok számára a glükóz az elsődleges energiaforrás, ezért kiemelten fontos normális vérszintjének fenntartása. Akut hypoglikémia (pl.: túlzott mértékű inzulin bevitele) esetén a Na^+-K^+ pumpa energiaellátása zavart szenved, agyödéma alakulhat ki, amely akut szövődményeket, halált okozhat. Éhezés esetén egyedül a szintetizálódó ketontestek jönnek szóba energiaforrásként.

- ***Vázizom.*** Az agyszövettel ellentétben a vázizom képes a FFA feldolgozására, a glükóz raktározására izomglikogén formájában, illetve ennek lebontására. Nyugalomban az izom felelős az oxigén felhasználás 50%-ért, mozgás esetén ez az arány elérheti a 90%-ot is. Ebben az esetben a mozgáshoz szükséges ATP igény is

többszörösére nő, ilyen helyzetben kritikus az izom energiaellátása. Ugyan a glikolízis energiamérlege jócskán alulmarad a terminális oxidációhoz képest, de sebessége jóval gyorsabb, így ilyen helyzetben ez a fő energiaforrás. A glükóz bontásából aerob viszonyok között piruvát majd alanin keletkezik, anaerob viszonyok között a laktát a glikolízis végső terméke. Az előbbi az alanin-ciklus, az utóbbi a Cori-ciklus segítségével alakul glükózzá a májban. Éhezés esetén az izom saját fehérjéi bontódnak le és aminosavai részt vesznek a glükoneogenesisben. Megjegyzendő, hogy az izomszövet energia ellátásában/raktározásában a kreatin/kreatin-foszfát átalakulásának is fontos szerepe van. Fontos megemlíteni, hogy az izomszövet glükóz felvétele hormonálisan szabályozott, ennek részleteit a 3.4. pont tárgyalja.

- ***Zsírszövet.*** E szövetfélének legfontosabb feladata az energia raktározása trigliceridek formájában, és szükség esetén zsírsavak és glicerin felszabadítása. A zsírsavak de novo szintéziséért döntően a máj felel. A keletkezett zsírsavak glicerin segítségével trigliceridekké alakulnak, majd lipoproteinek (VLDL) segítségével szállítódnak a perifériára, ahol a zsírsejtek felveszik zsírsav formájában, amiben döntő szerepe van a lipoprotein lipáznak. Az adipocitákban a zsírsav glicerinnel trigliceridket képez. A glicerin a glükóz metabolizációja során keletkezik. Inzulin segíti mind a lipoprotein lipáz, mind a glükóz felvételét az adipocitákba. Éhezés esetén a zsírszövetből zsírsavak és triglicerid keletkezik a hormon szenzitív lipáz segítségével. A keletkezett zsírsavak albumin segítségével szállítódnak a periféria felé, egyensúlyt tartva a szabadzsírsav frakcióval, amelyek annak biológiailag hozzáférhető formáját képezik. A zsírsavak bontása β-oxidáció segítségével történik. Az enzimatikus reakciók során acetil-CoA keletkezik, amely becsatlakozik a Szentgyörgyi-Krebs ciklusba, onnan pedig a terminális oxidációba. A trigliceridek bontása során keletkezett glicerin a májba szállítódik és részt vesz glükoneogenezisben.

- ***Vese.*** A vese legjelentősebb funkciója a vér vízben oldható bomlástermékeinek kiürítése, de részt vesz a fiziológiás glükózszint fenntartásában is. Szerepe két okból is fontos. Egyrészt azért, mert a glükóz molekulatömege révén filtrálódik a vese glomerulusain keresztül, re-adszorpciója a proximális tubulusokban történik. Vesekárosodás esetén fokozódhat a glükóz kiürítése. Továbbá a vese képes a glükoneogenesisre, ennek mértéke a 20%-ot is elérheti éhezés esetén.

- ***Máj.*** A máj az anyagcsere motorja. Fenntartja a normális vércukorszintet, és szabályozza a metabolitok plazmakoncentrációját. A keringő glükóz mintegy 90%-ért a máj a felelős, a maradék hozható közvetlen összefüggésbe az aktuális diétával. Mintegy egy napra elegendő energiát tárol glikogén formájában, ezt szükség esetén gyorsan a szervezet rendelkezésére tudja bocsátani glükóz formájában. Glükoneogenezis során többek közt laktátból, aminosavakból, glicerinből is képes a glükóz előállításra. A máj szintetizálja a lipoproteineket, amelyek szükségesek a máj által felvett/szintetizált lipidek szállításához. Éhezés esetén a máj által szintetizált ketontesteknek kiemelt szerepük van a központi idegrendszer energiaellátásában.

2.3. A glükózszint hormonális szabályozása

A normális glükózszint fenntartásában a legfontosabb szerepet az inzulin, adrenalin, glükagon, kortizol és a GH játssza. Amíg az inzulin az egyetlen glükóz raktározást elősegítő hormon, addig a plazma glükóz növekedését glikogénből való mobilizálás útján több hormon is elősegíti [3]. A hormonok részletes hatásait az 1. táblázat tartalmazza.

- *Inzulin.* Az inzulint a hasnyálmirigy β-sejtjei termelik. Az endoplazmatikus retikulumban mint pre-proinzulin készül. A szignálszekvencia lehasadása után létrejön a proinzulin, amely Golgi aparátus segítségével vezikulákba csomagolódik. A vezikulákban a proinzulin közepéből kihasad egy polipeptidlánc, a C-peptid. Az érett inzulin két polipeptidláncból áll (A lánc és B lánc), amelyeket diszulfid hidak kötnek össze. Hatását a sejtmembránhoz kötött tirozinkinázt aktiváló receptoron keresztül fejti ki. Elválasztásának legfontosabb ingere a megnövekedett plazma glükózszint, amelynek érzékelését a β-sejtekben lévő GLUT2 teszi lehetővé. A GLUT2 glükóztraszporter Km értéke magas (~15 mmol/l), így megnövekedett glükóz beáramlást a posztpandriális időszakban láthatunk. A sejtbe áramló glükóz lebontása megemeli az intracelluláris ATP koncentrációt, amely zárja az ATP függő K^+csatornákat. A kialakult depolarizáció a feszültségfüggő Ca^{2+} csatornákat nyitja meg, elősegítve az inzulin kiürülését.

Az inzulin hatásai szerteágazóak, a központban az energia raktározása áll. Kiváló példa erre, hogy inzulin jelenlétében az izom- és zsírszövetben a GLUT4 transzporterek integrálódnak a plazmamembránba, a membrán alatti vezikulákból, elősegítve a plazma

glükóz koncentrációjának csökkenését. Ezen túlmenően az inzulin csökkenti a glükoneogenezist és a glikogenolízist.

- *Adrenalin.* Az adrenalin a mellékvese velő velőállományában szintetizálódik tirozinból. Stresszhelyzetben/alacsony vércukor szint esetén a kromaffin sejtek vezikuláiból nagyobb részt adrenalin, kisebb mértékben noradrenalin szekretálódik és készíti fel a szervezetet a vészreakcióra. A fenti katekolaminok számos szervrendszerre hatnak; a glükóz anyagcserére gyakorolt hatásaik leginkább a β_2 receptoron keresztül valósulnak meg. A receptor-szubsztrát komplex kialakulása után a receptorhoz kapcsolódó G-fehérje adenilát-cikláz aktivitása révén ATP-ből cAMP-t hoz létre, ez hozza létre különböző jelátviteli utakon a biológiai választ, melynek révén emelkedik a vér glükóz szintje.

- *Glükagon.* A proglükagon 158 aminosavból álló molekula, a hasnyálmirigy Langerhans sziget α sejtjeiben szintetizálódik. Az ebből lehasadó glükagon felszabadulását elősegíti az alacsony plazma glükóz, katekolaminok, kortizol; gátolja az inzulin és a pancreas δ sejtjeiben termelődő szomatosztatin. Receptora G-fehérjéhez kapcsolódik, cAMP szintézisén keresztül segíti a vércukor emelkedését.

- *Kortizol.* A mellékvese kéregállományában szintetizálódó szteroid hormon. Szintézisét a hipotalamo-hipofízeális rendszer szabályozza. A hypothalamus által szintetizált CRH fokozza a hypophysis ACTH elválasztását, amely fokozza a kortizol szintézisét. A hypothalamusban a CRH elválasztását megnöveli a stressz, ami így több lépesen keresztül fokozza a kortizol szintézisét/elválasztását. A vérben keringő szteroid hormon 90%-ban a transzkortinhoz kötődik. Receptora a sejtmagban található, hatását különböző fehérjék transzkripiciójának módosításával éri el.

- *GH.* A növekedési hormont az adenohypophysis választja el a hypothalmusban termelődő GHRH hatására. A ligand kötése után az addig monomer receptorok dimert képeznek, amely forma indukálja a tirozin kináz aktivitást. Hasonlóan a kortizolhoz a szervezetet ért stressz fokozza elválasztását. Amíg az inzulin, adrenalin glükogén hatásai azonnal jelentkeznek, addig a GH és a kortizol hatására órákat kell várni. Kiemelt szerepük van a glükózszintézis és felszabadítás enzimeinek katalizálásában.

DOI:10.14753/SE.2017.2026

1. táblázat - A szervezet glükózanyagcseréjében részt vevő hormonok és célszerveik

		Inzulin	Glükagon	Adrenalin	Kortizol	GH
Máj	Glikogén bontás	↓	↑	↑		
	Glikogén szintézis	↑	↓	↓	↑	
	Glukoneogenezis	↓	↑	↑	↑	
	Glikolízis	↑	↓	↓		
	Glukóz felszabadítás	↓	↑	↑	↑	
	Glukóz felvétel	↑	↓	↓		
Vázizom	Glikogén bontás	↓		↑		
	Glikogén szintézis	↑		↓		
	Glikolízis			↑	↓	
	Glükóz felvétel	↑			↓	
	Fehérje bontás	↓			↑	
	Aminosav felvétel	↑			↓	↑
	Aminosav felszabadítás	↓			↑	
Zsírszövet	Lipolízis	↓		↑	↑	↑
	Glükóz felvétel	↑			↓	
Pancreas	Inzulin felszabadítás	↓	↑	↓	↓	
	Glükagon felszabadítás	↓	↓	↑		

2.4. A szervezet glükóz érzékelése

A hasnyálmirigy GLUT2 transzporter segítségével közvetlenül is képes az inzulin elválasztására és a vércukor csökkentésére. Hypoglikémia során azonban több hormon vesz részt a plazma glükózszintjének normalizálásában, ennek összehangolása idegrendszeri irányítás alatt áll. Három fontos pillére a hypothalamus, a glomus caroticum és a portális vénákban lévő glükóz érzékelő neuronok. Ezekben a neuronokban a glükóz ingerlő vagy gátló választ hozhat létre. *Serkentő neuronok* esetén, ha a plazma glükóz szintje nő, akkor a neuronokba a GLUT2-n keresztül több szubsztrát érkezik, növelve ezzel az intracelluláris ATP koncentrációt, ami kálium csatornák nyitásán keresztül neurotranszmitterek elválasztását eredményezi. *Gátló neuronok* esetén a megnövekedett ATP koncentráció hiperpolarizációt hoz létre, Na^+-K^+ ATP-áz vagy Cl^- csatornák aktivitás növelésén keresztül [4, 5]. Hypoglikémia esetén ezek a válaszok fordított irányban mennek végbe. Végső soron a perifériás és centrális szenzorokból érkező gátló vagy serkentő információ alapján hoz döntést a központi idegrendszer; pl: hypoglikémia esetén fokozza a szimpatikus aktivitást növelve a stressz

hormonok elválasztását, hyperglikémia esetén pedig az autonóm idegrendszer fokozza a pancreas inzulin elválasztását.

- *Hypothalamus.* Az elmúlt évtizedben sikerült a hypothalamus különböző területein elhelyezkedő glükóz érzékelő neuronokat felderíteni. Ezek a neuronok a ventro-mediális hipotalamus, a nucleus arcuatus és a nucleus paraventricularis magjaiban helyezkednek el. További fontos magokat találunk az agytörzsben is (nucleus tractus solitarii, a nervus vagus dorzális motoros magja, area postrema). A hypothalamus kapcsolatban van az agykéreggel és az amygdalával, melyek tovább finomítják a szabályzási folyamatot [4, 5].

- *Glomus caroticum (GC).* Emlősök szervezetében a GC fontos szerepet tölt be az O_2, CO_2, H^+ érzékelésében elősegítve a szervezet oxigén igényének biztosítását, azonban az utóbbi évek vizsgálatai bizonyították a glükóz érzékelésben és a hypoglikémiára adott válaszban betöltött szerepét is [4, 6]. Koyama és mtsai kutyákon végzett kísérletükben hyperinzulinémias hypoglikémiát váltottak ki; a 3,6 mmol/l vércukor céltartomány eléréséhez 2,5-szer több glükóz szubsztitúcióra volt szükség a GC eltávolított csoportban, ennek hátterében szignifikánsan csökkent stressz választ igazoltak [6].

- *Portális vénák.* A splanchnicus keringés révén a gasztrointesztinális rendszerből felszívódó glükóz a májba kerül. A posztprandiális időszakban a portális vénákban lévő neuronok GLUT2 transzportereken keresztül érzékelik a plazma glükóz szintéjt, majd a nervus vaguson keresztül érik el az agytörzs és a hypothalamus magjait. Hypoglikémia detektálásában is fontos szerepe van a portális vénákban elhelyezkedő glükóz érzékelő neuronoknak. Hevener és mtsai az ezredfordulón végzett kísérletükben portális denerváción átesett patkányokon igazolták a hypoglikémiára adott csökkent stressz hormon szekréciót [7].

2.5. Kritikus betegség hatása a szervezetre és a glükóz anyagcseréjére

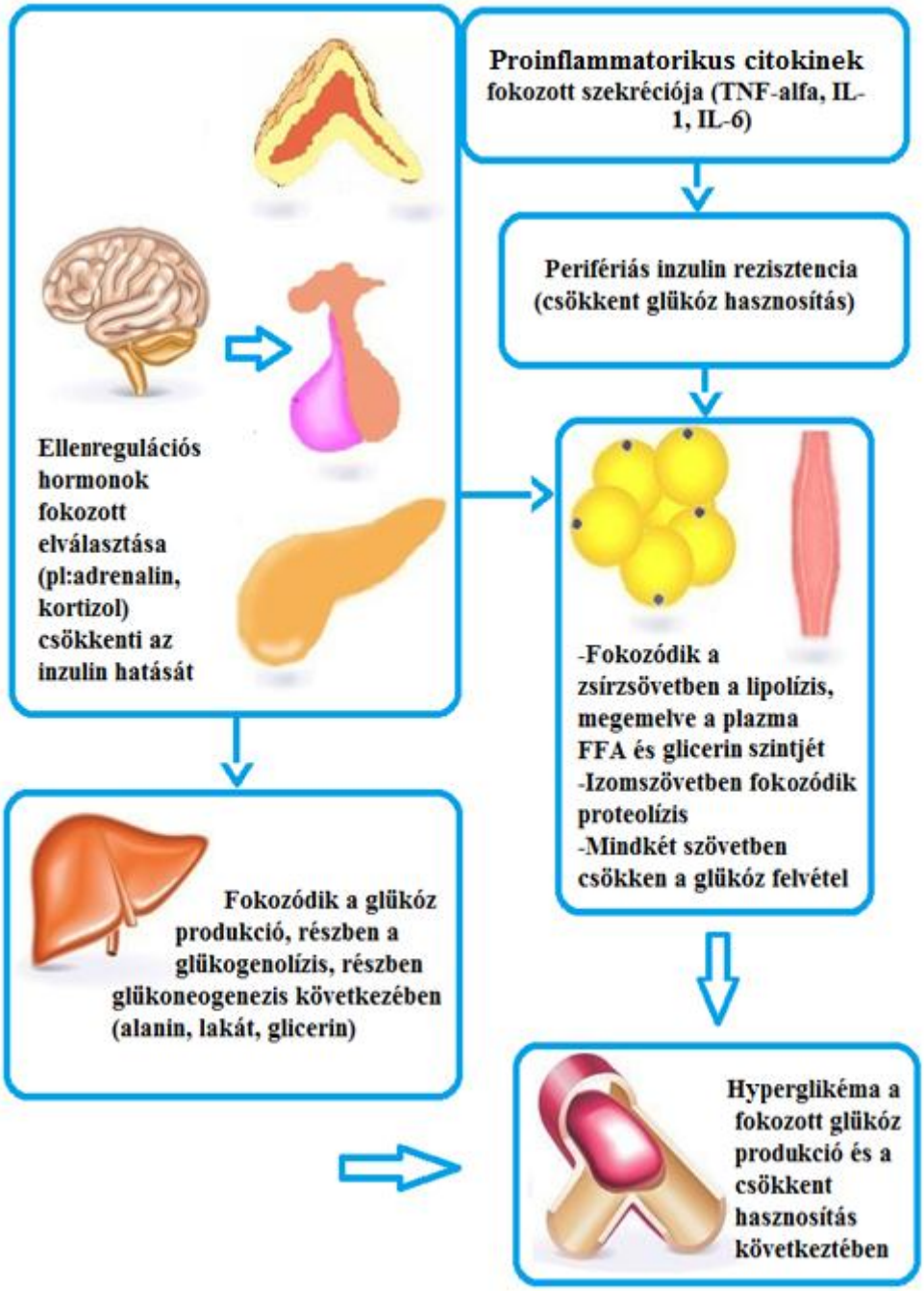
Intenzív osztályos körülmények között a különböző gyulladásos folyamatok gyakran fordulnak elő. Klasszikus értelemben ezeket a folyamatokat különböző kórokozók

(baktériumok, paraziták, vírusok) váltják ki, de hasonló szisztémás gyulladásos válaszreakcióhoz (SIRS) vezet a szöveti károsodás okozta hypoxiás-iszkémia, trauma vagy éppen égés [8].

2.5.1 A glükóz metabolizmusa kritikus betegségben

A szervezetet érintő károsító hatás elősegíti a klasszikus ellenregulációs hormonok elválasztását, továbbá a szervezetből SIRS reakciót vált ki, amely a TNF-α, IL-1, IL-6 szintjét emeli, hozzájárulva az adrenalin, kortizol, glükagon, GH hatásához. Az elválasztott hormonok és interleukinek a szervezetben csökkentik az inzulin hatását, fokozva a zsírszöveteben a lipolízist és az izomszövetben a proteolízist. A megnövekedetett glükoneogenetikus szubsztrátokat a máj glükózzá alakítja, ami hyperglikémiat okoz, függetlenül az aktuális hyperinzulinémiától. A perifériás inzulin rezisztencia csökkenti az izom és a zsírszövet glükóz felvételét, amely további okozója a hyperglikémiának. Összességében mind a fokozott glükóz produkció, mind a csökkent felhasználás felelős a stressz hyperglikémiáért (2. ábra) [9].

DOI:10.14753/SE.2017.2026



2. ábra - A stressz hyperglikémia patofiziológiája

2.5.2 Celluláris mechanizmusok a stressz hyperglikémia és az inzulinrezisztencia kialakulásában

A veleszületett immunitás szerepe megkérdőjelezhetetlen a kórokozók elleni védelemben, proinflammatórikus válaszai segítségével elsőként veszi fel a harcot a patogénekkel [10]. Szemben az adaptív immunitással, nem az antigén-antitest komplex

a válasz kiváltásának alapja, hanem különböző patogén asszociált molekuláris mintázatok (PAMP) szervezetbe jutása. Ilyen PAMP lehet a baktériumokból felszabadult DNS. Égés esetén felszabaduló szövetsérüléshez asszociált molekuláris mintázatok (DAMP) is a PAMP-éhoz hasonló választ váltanak ki. DAMP-ként funkcionál a sérült sejtekből felszabadult mitokondrium. A baktériumokból vagy sérült sejtekből származó N-formil peptidek is PAMP-ként vagy DAMP-ként szolgálnak, neutrofil limfocita aktiváló hatásukat mintázat felismerő receptorokon (toll-like, formil peptid receptoron) keresztül fejtik ki. Állatkísérletben igazolták a mitokondriális DAMP respirációs distressz szindrómát (RDS) okozó hatását [8].

Az immunrendszer és a különböző anyagcsere-folyamatok szorosan kapcsolódnak egymáshoz. A toll-like receptor 4 (TLR4) esetén a bakteriális lipopoliszacharidok obligát ligandként szolgálnak, de az FFA - amelynek szintje megemelkedik a stresszreakció részeként az ellenregulációs hormonok hatására - is képes az aktivációjára. A TLR4 számos szövetben expresszálódik (agyszövet, immunsejtek, zsírsejtek, izomszövet). Bakteriális vagy egyéb lipopoliszacharidok (DAMP, PAMP) hatására aktiválódó TLR4-ek bonyolult jelátviteli utakon keresztül fejtik ki a hatásukat, elősegítik a nukleusban olyan proinflammatórikus citokinek transzkripcióját, mint a TNF-α, IL-1, IL-6, amelyek hozzájárulnak a stressz asszociált hyperglikémia és az inzulinrezisztencia kialakulásához. A TLR4 protein kináz C (PKC) aktiválásán keresztül képes az inzulin receptor szubsztrát foszforilációjára, amely a glükóz felvétel csökkentésén keresztül hozzájárul a kritikus betegségekhez társuló hyperglikémia kialakulásához [11-14].

2.5.3 A hyperglikémia szervezetre gyakorolt hatásai

A hyperglikémia károsítja a mitokondriális integritást, endotel diszfunkciót, csökkent monocita-makrofág és neutrofil aktivitást eredményez, amely hozzájárul a megnövekedett infekciós kockázathoz. A prokoaguláns állapot és endotel diszfunkció a kis erekben thrombusokat eredményezhet hozzájárulva az adott szerv keringési elégtelenségéhez. A hyperglikémia ozmotikus diurézist eredményez, amely hozzájárul a szöveti hypoperfúzióhoz és következményes vesekárosodáshoz [15]. Karunakar és mtsai igazolták, hogy nem diabéteszes betegek esetén a perioperatív időszakban

tapasztalt magas (>12 mmol/l) vércukorszint hétszeresére növelte az infekciók előfordulását [16]. A kritikus betegségekhez társuló ideg és izom bántalom (CIP/CIM) egyik legfontosabb faktora a hyperglikémia. A CIP/CIM fokozza a respirátor depedenciát, következményesen növeli az ITO-n eltöltött időt és az infekciós rátát. A CIP/CIM az RDS esélyét is növeli, ami az ITO-k egyik legnehezebben kezelhető állapota (3. ábra) [17, 18].

3. ábra - A stressz hyperglikémia szövődményei

DOI:10.14753/SE.2017.2026

3. GLÜKÓZ HÁZTARTÁSI ZAVAROK ÉS KEZELÉSÜK AZ INTENZÍV ELLÁTÁSRA SZORULÓ BETEGEK KÖRÉBEN

Az előző pontok részletezték a szervezet normál szénhidrát háztartását, és bemutatták milyen reakciók zajlanak le a szervezetben, ha azt valamilyen károsító hatás éri. A vészreakció részeként megemelkedik a vércukor szint, hogy biztosítsa a szervezet energia ellátását. Kérdés az, hogy ez az ősi reakció valóban a „modern" ember javát szolgája-e?

3.1 Az intenzív osztályos hyperglikémia klasszikus szemlélete

Régóta ismert tény, hogy súlyos, akut betegségek esetén a vércukorszint emelkedik. Már az 1930-as években ismerték a szívinfarktuson átesett betegek körében a hyperglikémiához társuló glükózuriát [19], azonban a klasszikus szemlélet szerint ez célszerű adaptációs válasz volt, amely a szervezet megnövekedett szubsztrát igényét látta el. Chernow az 1980-as években végzett vizsgálatában igazolta, hogy minél kiterjedtebb műtéten esik át a beteg, (inguinális herinoplasztika vs. subtotalis colectomia) annál nagyobb stressz hormon választ vált ki a szervezetből [20].

Későbbi vizsgálatok arra világítottak rá, hogy a betegség akut szakában tapasztalt hyperglikémia rontja a betegség kimenetelét. Young súlyos koponyasérülteken végzett tanulmányában igazolta, hogy azoknál a betegeknél, akiknél a 24 órán belüli vércukor meghaladta a 11,1 mmol/l-t a 18 napos kimenetel szignifikánsan rosszabb volt, mint a kontroll csoportban. Továbbá a vizsgálat ideje alatt a GCS kisebb mértékben nőtt a hyperglikémiás csoportban [21]. Egy, az ezredforduló előtt publikált retrospektív, utánkövetéses vizsgálat az akut miokardiális infarktuson átestek betegek körében elemezte a felvételkori cukorszint és a hosszú távú kimenetel közötti kapcsolatot. Norhammar diabéteszes betegei körében megállapította, hogy a halálozás, nem fatális reinfarktus, szívelégtelenség miatti rehospitalizáció szignifikánsan magasabb arányban fordult elő a magasabb felvételi vércukorral rendelkező betegek esetén [22]. Gore súlyos égéssérült gyermekbetegek esetén igazolta, hogy abban a csoportban ahol a mért vércukor értékek több, mint 40%-ban meghaladták a 7,8 mmol/l-t szignifikánsan nagyobb volt a mortalitás és a bőrgraftok kilökődési aránya. Ebben szerepet játszhatott a hyperglikémia hatására

létrejövő immunglobulin glikoziláció, amely csökkenti a védekező mechanizmusok hatékonyságát [23, 24].

A fenti vizsgálatok megkérdőjelezték a stressz hyperglikémia jótékony hatását, így az eredeti koncepció revízióra szorult, miszerint a kritikus betegségekhez társuló magas vércukorszint célszerű adaptációs válasz a megnövekedett szubsztrát igény kielégítésére. A kritikus állapotú betegek körében végzett, „cél-vércukrot" bevezető vizsgálatokat inzulin kezelésre szoruló diabéteszes betegek körében végezték az elmúlt évezred utolsó évtizedében.

A DIGAMI vizsgálat diabéteszes, AMI-t elszenvedett betegeknél vizsgálta folyamatos intravénás inzulin terápia (7 < vércukor célérték [mmol/l] < 11) mortalitásra gyakorolt hatását. A vizsgálat 620 beteget randomizált és 29%-os relatív mortalitás csökkenést tapasztalt az egy éves utánkövetés során a konvencionális csoporthoz képest [25]. Ezen jótékony hatás 3,5 év után is látható volt [26]. Zerr és mtsai azt vizsgálták, hogy milyen hatással van az intravénás inzulin terápia (vércukor célérték < 11,1 mmol/l) nyitott szívműtéten átesett betegek sebfertőzésére. Tanulmányukban igazolták, hogy az 1991-ben bevezetett inzulin terápia szignifikánsan csökkentette a fertőzési rátát (1,5 vs 2,4 %). [27]. Egy későbbi vizsgálat szintén igazolta, hogy a koronária műtéten átesett diabéteszes betegeknél a perioperatív időszakban alkalmazott glükóz kontroll csökkenti az infekciós szövődményeket [28].

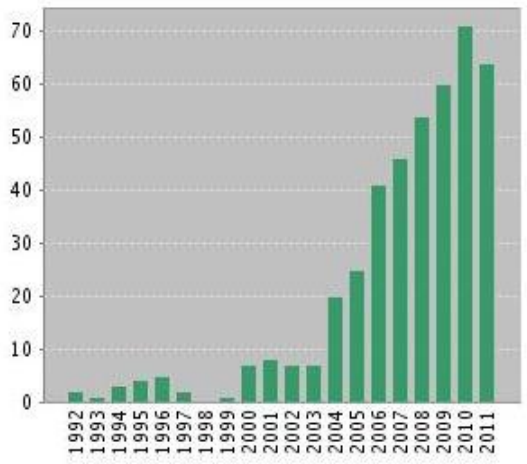
3.2 Az intenzív osztályos hyperglikémia korszerű szemlélete

A fenti eredmények további kérdések megválaszolását tették indokolttá. Ennek eredményeként a kétezres évek elején megsokszorozódott a hyperglikémia intenzív osztályos hatását vizsgáló tanulmányok száma (4. ábra). A vizsgálatok két fő irányt vettek: egyrészt tovább vizsgálták a stressz hyperglikémia etiológiáját, epidemiológiáját és hatásait, másrészt a kritikus állapotú diabéteszes betegek köréből a nem diabéteszes betegek felé fordultak az inzulin terápia jótékony hatékonyságát vizsgálva.

A témában minden bizonnyal mérföldkőnek számít Van den Berghe 2001-ben megjelent tanulmánya. Egyrészt azért, mert elsősorban nem diabéteszes betegek körében vizsgálta a glükóz kontroll jótékony hatását; másrészt, ami ennél is egyedibbé

tette a vizsgálatát, hogy azzal a merész gondolattal állt elő, hogy a plazma glükóz szintjét – többlet exogén inzulin adásával - a fiziológiás körüli tartományba állítják vissza. Sebészeti ITO-n végzett prospektív, randomizált tanulmányába (diabéteszesek

A Web of Science™ adatbázis segítségével vizsgálható az egyes tudományos témák népszerűsége. A „hyperglycemia" AND „critical care" kulcsszavakkal végzett keresés a fenti adatbázisban 426 irodalmat talált az 1992 és 2011 közötti időszakban. A talált publikációknak döntő többsége az utóbbi 10 évben jelent meg.



4. ábra - A hyperglikémia fontossága az intenzív osztályon

aránya 13%) több mint ezer, lélegeztetett beteget vont be, akik között 34%-os mortalitás csökkenést tapasztalt a szoros vércukor kontrollt (céltartomány 4,5–6,6 mmol/l) biztosító intenzív inzulinterápia (IIT) eredményeként a konvencionálisan kezelt csoporttal összehasonlítva (céltartomány <12 mmol/l) [29]. Van den Berghe meglepő eredményének súlyát mi sem bizonyítja jobban, mint hogy azóta több mint 4000 hivatkozást lehet rá találni a Web of Science™ adatbázisban. *Van den Berghe* későbbi belgyógyászati ITO-n végzett randomizált vizsgálata azonban nem igazolta az IIT terápia kórházi mortalitást csökkentő hatását. A morbiditás Azonban csökkent az akut vesekárosodás prevenciója miatt, illetve sikeresebb volt a lélegeztetőgépről való leválasztás az intenzív csoportban, valamint a betegeket hamarabb lehetett elbocsájtani az ITO-ról [30]. Számos más tanulmány is ellentmondásos eredményt mutatott az IIT mortalitást, morbiditást befolyásoló hatásáról [31-34].

Az egyik legnagyobb, a 6104 beteget randomizáló NICE-SUGAR tanulmány *Van den Berghe* tanulmányához hasonló fiziológiás (4,5–6 mmol/l), illetve ennél magasabb tartományban lévő (<10 mmol/l) vércukor célértékek halálozást befolyásoló hatását vizsgálta. A reprezentatív tanulmány azonban nem tudta megerősíteni az IIT korábban tapasztalt előnyeit, sőt a 90 napos mortalitás magasabb volt az IIT csoportban (27,5 vs

24,9%). Fontos kiemelni, hogy a súlyos hypoglikémia (vércukor <2,2 mmol/l) előfordulása jelentősen gyakoribb volt az IIT-vel kezelt betegek között (6,8 vs 0,5%). A vesepótló kezelés, lélegeztetési napok száma és az ITO-n eltöltött idő sem különbözött a két csoportban [35]. A fenti publikációk eltérő eredményei nem a hyperglikémia irodalomból ismert mortalitást növelő hatását kérdőjelezik meg, hanem az IIT mellékhatásaként megjelenő hypoglikémia fontosságát emelik ki. Ez a hyperglikémia mellett további, független mortalitást növelő tényező [36].

A stressz hyperglikémia kontrollálásának kezdete a 90-es évek végére, illetve a 2000-es évek elejére tehető. Egy 2009-es publikáció azt vizsgálta, hogy milyen a hyper- és hypoglikémia előfordulása 126 USA kórház adatai alapján. A vizsgálatokhoz több mint 12 millió vércukorértéket (2007. január - december) használtak fel, ebből csaknem 3 millió ITO-n vett mintából származott. Eredményeik alapján az ITO-n vett minták 46%-ában 10 mmol/l feletti hyperglikémiát láttak, a hypoglikémiát (<3,8 mmol/l) a minták 10%-ban találtak (a többi osztályon a glükóz regulációs zavarok ritkábban fordultak elő) [37]. Cook vizsgálata rávilágított arra, hogy a glükóz regulációs zavarok annak ellenére nagyon gyakoriak, hogy azok mortalitásra és morbiditásra gyakorolt hatása közismert, továbbá kezelésükre vonatkozó helyi irányelveket a legtöbb kórház alkalmaz.

3.3 Glükóz háztartási zavarok kritikus állapotú gyermekeknél

A felnőtt populációban tapasztalt eredmények hatására a gyermekpopulációban is elkezdődtek a glükóz reguláció zavarait és azok hatásait vizsgáló tanulmányok.

3.3.1. Hyperglikémia előfordulása kritikus állapotú gyermekbetegeknél

Egy sürgősségi betegfelvételi osztályon 1992 októbere és 1993 márciusa között 926 olyan gyermekbeteg (3 nap<kor<21év) fordult meg, akinél vércukor mérés történt. A minták 8,3%-ban találtak hyperglikémiát (> 8,3 mmol/l). A hyperglikémia gyakrabban fordult elő lázas, kórházi felvételt vagy folyadék reszuszcitációt igénylő betegek esetén [38]. Ronan és mtsai súlyos hasmenés miatt felvett bangladeshi gyermekeket vizsgáltak.

Az általuk vizsgált 2-10 éves populációban a hyperglikémia (> 10 mmol/) prevalenciája 9,4% volt. A vizsgált gyermekbetegekben a hyperglikémia kifejezettebb volt a súlyosabban dehidráltak körében. A tapasztalt hyperglikémia hátterében fokozott stressz hormon szekréció és inzulinrezisztencia igazolódott [39].

Srinivasan leíró tanulmányában 152 gyermekbeteg (1 hó<kor<21év) adatainak elemzése alapján a vizsgált populáció 86%-ában tapasztalt mérsékelt, 7 mmol/l feletti hyperglikémiát. Ennél azonban sokkal érdekesebb, hogy a maximális vércukorértékek szignifikánsan magasabbak voltak a nem túlélők körében (17,3+/- 6.3 vs. 11,3 +/- 4,4 mmol/l). Az egyes vércukor profilok elemzése alapján azok maximális értéke a felvétel után 21 órával jelentkezett. Mérsékelt hyperglikémia a túlélők kezelési napjainak 37 %-ban jelentkezett, szemben az exitáltakkal, ahol ez meghaladta a 70%-ot [40].

A témában készült jelentős hazai vizsgálat eredményeit Mikos és Barkai publikálta 2007-ben. Retrospektív multidiszciplináris gyermek intenzív osztályon (PICU) folytatott vizsgálatuk (n=131) megerősítette a nemzetközi tapasztalatokat, miszerint a perztisztáló hyperglikémia és a mortalitás között közvetlen összefüggés van. Magasabb vércukorértékeket találtak a fatális kimenetelű és szeptikus betegeknél. Exitált betegek a teljes kezelés alatt és jellemzően az utolsó napon is hyperglikémiásak voltak szemben a túlélőkkel, akiknél a stressz hyperglikémia nem volt olyan kifejezett és az elbocsájtás napján normoglikémiásak voltak [41].

A fenti publikációk arra világítottak rá, hogy az intenzív osztályon megjelenő stressz hyperglikémia a kritikus állapotú gyermek betegek körében ugyan ritkább, de hasonló fontosságú, mint a felnőtt populációban. Ennek alapján indokoltnak látszott a mortalitás és morbiditás csökkentése céljából glükóz-inzulin protokollok bevezetésével próbálkozni.

Vlasselaers az IIT hatását vizsgálta csecsemő- (n=317) és gyermekpopulációban 700 beteg adatai alapján. A vizsgálat során életkor adjusztált vércukor célértékeket használtak (csecsemő: 2,8-4,4; gyermek 3,9-5.6 mmol/l; kortoll csoport: < 11,9 mmol/l). Eredményei kedvezőek voltak, hiszen csökkent a mortalitás, az intenzív osztályon töltött napok száma, a C-reaktív protein szintje. Az IIT mellett azonban jelentősen megemelkedett a hypoglikémia előfordulása (vércukor < 2,2 mmol/l 25 vs 1%). A kutatás hosszú távú eredményei (morbiditási, mortalitási adatok, neurokognitív

kimenetel) még nem teljesen ismertek [42]. Agus két szívsebészeti centrumban vizsgálta 0-36 hónapos gyermekbetegben (n=980) az IIT hatásait. Az intenzív csoportban (vércukor céltartomány: 4,4-6,1 mmol/l) a súlyos hypoglikémia (vércukor < 2,2 mmol/l) előfordulása csak 3% volt , továbbá a vizsgálat alatt nem találtak a hypoglikémiához társuló konvulziót, aritmiát vagy keringési instabilitást. Eredményeiket tekintve azonban nem volt különbség a hagyományos és az IIT csoport között a mortalitásban, intenzív osztályon töltött napok számában és a szervi diszfunkciók megjelenésében sem [43]. A korábbi vizsgálatban látott pozitív kimeneteli hatások itt eltűntek, aminek hátterében számos tényező állhat, de talán az egyik legszembetűnőbb különbség a két vizsgálat között, hogy a csecsemő- és a gyermekpopulációban nem volt különbség a cél-vércukor tartományban. Az egyik legfrissebb, az IIT hatását vizsgáló tanulmány 12 angliai központ eredményei alapján készült. Macrae 1369 (60% szívsebészeti eset), 16 év alatti gyermekbeteget randomizált IIT vagy hagyományos csoportba (cél-vércukor: 4-7 vs. <12 mmol/l.). Eredményei alapján nem volt különbség a két csoportban a 30 napos túlélésben, továbbá lélegeztető gép nélküli napok számában, de hasonlóan a korábbi vizsgálatokhoz többszöröse volt a súlyos hypoglikéma előfordulása az IIT csoportban (vércukor < 2 mmol/l; 7,3 vs 1,5 %). Meg kell azonban jegyezni, hogy IIT csoportban a 12 hónapos ráfordítás kevesebb volt, mint a hagyományos csoportban [44]. A fenti vizsgálok az IIT létjogosultságát megkérdőjelezik, leginkább a hypoglikémiás epizódok gyakoribb előfordulása miatt. Srinivasan és Agus 2014-ben publikált metaanalízise alapján az IIT nem csökkenti a mortalitást, de a szerzett infekciók számát igen [45].

3.3.2. A hypoglikémia fontossága a gyermekintenzív osztályon

Faustino és Bogue retrospektív vizsgálatában 899 PICU-n ápolt gyermekbeteg (kor<16 év) adatai alapján felmérte a hypoglikémiák prevalenciáját és a halálozással illetve a szervfunkciós zavarral való összefüggését. Vizsgálatukba 899 olyan 18 év alatti beteget vontak be, akik legalább 1 napot töltöttek a PICU-n és legalább 1 vércukor értékük volt. A populáció 2,2%-ában találtak súlyos hypoglikémiára (vércukor < 2,2 mmo/l) utaló értéket. Mérsékelt hypoglikémiát (<3,3 mmol/l) az adatok 7,7%-ában találtak. A hypoglikémia prediktora volt a vasopresszor/lélegeztetési igény. A súlyos hypoglikémia 4,5 szeresére emelte a mortalitást, és független mortalitási tényezőként igazolódott. A

mortalitás növelése mellett a szervfunkciót is szignifikánsan rontotta [46]. A vizsgálat 2000-2005-ig tartott, nem használtak specifikus inzulinterápiát, általánosságban azonban a 10 mmol/l feletti vércukor értéket tekintették kórosnak. Faustino és Bogue vizsgálatában magasabb volt a súlyos hypoglikémiás (<2,2 mmol/l) előfordulása, szemben Vlasselaers kontrollcsoportjával (2,2 vs 1 %), azonban ha meggondoljuk, ebben az időben jelentek meg az első eredmények az IIT-vel kapcsolatban, továbbá nem volt specifikus kezelési irányelv, így az egyedi esetekben akár a kísérleti IIT is hozzájárulhatott ehhez.

A hypoglikémia által okozott vegetatív tünetek ismertek, azonban ezek felismerése különösen nehéz intenzív osztályos körülmények között, hisz az alkalmazott szedáció vagy a neuromuszkuláris blokád ennek tüneteit elfedheti. A perzisztáló hypoglikéma miatt könnyen alakulhat ki konvulzió, kóma, aritmia vagy maradandó agykárosodás, illetve a kognitív funkciók romlása. Ismert, hogy a perinatális korban elszenvedett hypoglikámiás epizódok ronthatják a mentális funkciókat [47, 48] Fontos kérdés az is, hogy IIT terápia mellékhatásaként megjelenő hypoglikémiás epizódok befolyásolják-e a gyermekek kognitív, motoros fejlődését. Ennek megválaszolásához Vlasselaers korábban publikált, az IIT hatékonyságát vizsgáló tanulmányának populációját használta fel Mesotten, aki nem talált különbséget az intelligencia, vizuál-motoros integráció, memória és a motoros koordináció vizsgálatakor 4 évvel a vizsgálat után a két csoport között [42, 49]. Ennek ellenére nem szabad megfeledkezni a hypoglikémia független mortalitást növelő hatásáról.

3.3.3. A stressz hyperglikémia kezelése: két módszer összehasonlítása.

Az irodalomban számos inzulin protokollt lehet találni. Ennek kialakítása vagy más intézmény irányelvének használata elősegítheti a betegbiztonságot. Alapvetően két féle irányt lehet megkülönböztetni. Az egyik a hagyományos intenzív osztályos inzulinterápia, másik pedig az IIT. Általunk a Semmelweis Egyetem I. számú Gyermekklinika koraszülött intenzív (PIC) valamint intenzív osztályán alkalmazott protokoll az előbbire, míg a Yale inzulin infúziós protokollja (YIIP) az utóbbira jó példa [50].

DOI:10.14753/SE.2017.2026

2. táblázat - Intenzív osztályos inzulin protokollok összehasonlítása

	SE I.sz. Gyerekklinika	YIIP
Cél VC tart.	7-11 mmol/l	5-6,6 mmol/l
IT bevezetése	vércukor ≥ 12 mmol/l+GU	vércukor > 7,8
IT indítása	0,04 E/kg/h	akt.VC (mg/dL)/100x0,01E/kg/h
IT	VC 7-11 és stabil, IT folytatása	VC ≥ 10 mmol/l*
	VC 7-11 és ↓, IT ↓ 0,02 E/kg/h-val	VC 6,7-9.9 mmol/l*
	VC 4-6,9 IT ↓ 50%-al	VC 5-6,6 mmol/l*
	VC 4-6,9 IT ↓ 50%-al	VC 3,9-4,9 mmol/l*
	VC < 4 mmol/l IT leállítása	
Hypo. kezelése	VC ≤ 2,4→2 ml/kg G10%	VC ≤ 2,8→2 ml/kg G 50%
VC mérés gy.	2-6 óra	1-4 óra

YIIP - Yale inzulin infúziós protokoll; VC - vércukor; tart. – tartomány; Hypo. – hypoglykémia; gy. – gyakorisága; IT - inzulin terápia; akt. - aktuális; G- glükóz; GU glükózuria
*az inzulin terápia változtatását komplex algoritmus szabályozza, amely figyelembe veszi a VC változás tendenciáját és az aktuális inzulin adagot is

A YIIP egy nagyon szofisztikált irányelv, alkalmazása egy korábbi kisszámú összehasonlító vizsgálat (n=12) adatai alapján megbízhatónak tűnik, de a betegek 10%-nál a rengeteg mérés ellenére is súlyos hypoglikémiás (vércukor<2,2 mmol/l) epizódot találtak [50]. Saját protokollunk megbízhatóságáról tapasztalati adataink vannak.

Az IIT alkalmazása jelentős többletmunkát jelent az intenzív osztályon, megvalósítása korlátozott források mellett sokszor akadályba ütközhet. Mivel előnyei nem egyértelműen bizonyítottak, számos osztályon a kellő biztonságot jelentő hagyományos kezelési kritériumok alapján folytatják az ellátást.

3.4 „Konszenzus" az intenzív osztályos stressz hyperglikémiával kapcsolatban

Az American Association of Clinical Endocrinologists és American Diabetes Association 2009-ben megjelent és ma is érvényes konszenzus ajánlása alapján felnőtt, kritikus állapotú betegekben a stressz hyperglikémia kezelését 10 mmol/l feletti vércukor esetén kell elindítani intravénás inzulin formájában (célérték: 7,8-10). Az irányelv kiemelte, hogy különös gondot kell fordítani a hypoglikémia elkerülésére. Az irányelv nem foglalt állást a kritikus állapotú gyermekek kezelése kérdésében, ezt a problémát a jövőben kívánják tisztázni [51]. Az aktuális Surviving Sepsis Campaign

2012-es irányelve sem javasolja az IIT-t, helyette ők is a 10 mmol/l feletti hyperglikémiát tartják kezelendőnek. Gyermekpopulációban sem ajánlották az IIT-t, azonban ennek bizonyítottsága, illetve az ajánlás ereje jóval a felnőtt evidencia szintje alatt van (IA vs. IIC) [51]. Összességében elmondhatjuk, hogy a világ jelenleg a hagyományos vércukor kontroll mellett foglal állást, de nem felejti el a IIT-ben rejlő előnyöket, hisz olyan szofisztikált protokollok, mint a SPRINT, STAR-LIEGE és a STAR alkalmazásával a hypoglikémiás epizódok előfordulása minimalizálható [52-54]. Minden bizonnyal a gyermekintenzív osztályokon jelenleg is zajló HALF-PINT vizsgálat további hasznos információkat fog nyújtani a hagyományos és a szoros glükóz kontrollal kapcsolatban. A vizsgálat fontos ismérve, hogy CGM és speciális glukóz-inzulin algoritmusok segítségével próbálják csökkenteni a céltartományokon kívül eltöltött időintervallumot [55].

4. VÉRCUKOR MÉRÉS SZEREPE ÉS LEHETŐSÉGEI AZ INTENZÍV OSZTÁLYON

Az intenzív osztályon kiemelt fontosságú a betegek vitális paramétereinek monitorizálása. Kritikus állapotú betegek vérnyomását folyamatosan mérjük artériás katéter segítségével, de stabil keringés esetén is legalább 30-60 percenként mérjük meg hagyományos, non-invazív módon. Az oxigén szaturációt és a szívfrekvenciát gyakorlatilag minden betegnél folyamatosan mérjük. Lélegeztetett betegnél legalább naponta két alkalommal végzünk vérgáz analízist. Vércukor mérés a glükóz koncentráció fontosságának felismerése nyomán naponta többször történik, legalább 4-6 óránként, ezzel ez az egyik leggyakrabban vizsgált vérkémiai paraméter. Mérése több módon történhet.

4.1 Analítikai vércukor mérés

A vércukorszint meghatározásában az arany standard vizsgálat a laboratóriumi analitikai vércukormérés. A laboratóriumi glükóz szint meghatározása leggyakrabban glükóz oxidáz vagy hexokináz enzimhez kötött. Legnagyobb hátránya, hogy a mintavétel és eredmény között akár több óra is eltelhet. További hátránya, hogy legalább 1-2 ml minta szükséges hozzá, és viszonylag drága [56, 57], így intenzív osztályos használata korlátokba ütközik.

A vérgáz analizátorokat eredetileg a pH, a pO_2 és a pCO_2 mérésére fejlesztették, majd a mért paramétereket később kiegészítették, így glükóz, laktát, hematokrit, hemoglobin és elektrolit koncentrációk mérése is lehetővé vált. A vérgáz analizátorok - szemben a laboratóriumi eszközökkel - nem a vérplazma/szérum glükóz koncentrációját mérik, hanem a teljes vért elemzik. Előnyük, hogy az elemzéshez kb. 1 ml vérminta szükséges és az eredményt 1 percen belül megkapjuk. Az általunk használt vérgáz analizátor (GEM® 3000, Instrumentation Laboratory) megbízhatóságát egy korábbi tanulmány már igazolta [58].

4.2 Betegágy melletti vércukor mérés

A betegágy melletti (POC - point-of-care) vércukor mérés igénye akkor merült fel, mikor a Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) vizsgálat eredményei rámutattak a jó anyagcsere kontroll fontosságára, és a rendszeres önellenőrzés szükségességére. A glükóz mérésének alapja itt is enzimatikus reakció. Az általunk használt POC eszköz a magyar fejlesztésű Dcont® Ideal (77 Elektronika Kft., Budapest). Mérési elve: a tesztcsíkon található glükóz-dehidrogenáz enzim, amely a vérminta glükóz tartalmát glükono-laktonná alakítja át, további reakciók során ártalmatlan elektromos áramot indukál, amelyet a készülék megmér, a kiszámított vércukor értéket pedig kijelzi. Fontos különbség a laboratóriumi módszerrel szemben, hogy a Dcont Ideal a teljes vért elemzi. A plazma (szérum) és a teljes vérminta glükóz koncentrációja között fiziológiás körülmények között is van különbség, aminek alapját az adja, hogy a plazma és az alakos elem frakcióban más a víz-fehérje-lipid arány. Fiziológiás hematokrit mellett nagyjából 11%-kal magasabb a plazma cukor koncentrációja. A legtöbb POC a kapott eredményhez ezt hozzászámolja. Így ezeknek a készülékeknek az egyik hátránya, hogy alacsony hematokrit esetén megbízhatóságuk romlik.

Bár a POC készülékek megbízhatósága alulmarad az analítikai módszerekkel szemben, gyakran használjuk őket a klinikai gyakorlatban. Intenzív osztályos használatuk megítélése nem egyértelmű, de a készülékek gyorsasága, a minta mennyisége (kb. 0,6 µl), és az áruk miatt a legtöbb intenzív osztályon használják a POC készülékeket [59, 60]. Érdekes adat, hogy a Dcont Ideal 10 és 65% közötti hematokrit esetén kompenzációt végez, hogy pontosítsa a mérést, melynek technikai megoldását nem részletezi a gyártó honlapja [61].

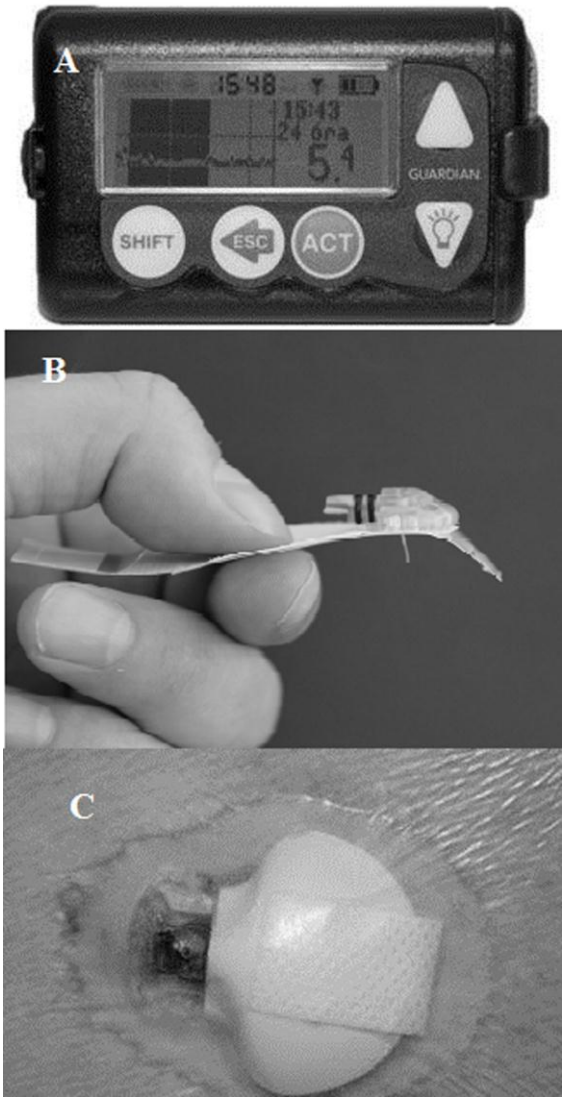
4.3 A folyamatos szubkután glükóz monitorizáló rendszer

A DCCT vizsgálat a 90-es évek elején igazolta, hogy a gyakoribb vércukor mérés és ennek megfelelően pontosabb inzulin adagolás szignifikánsan csökkenti a diabéteszes betegek hosszú távú szövődményeinek előfordulását [62], ugyanakkor a napi többszöri vércukormérés esetén a szúrással járó kellemetlenség miatt romlik az együttműködés, compliance. Kisebb számú mérés esetén a mérési pontok kevésbé megbízható képet nyújtanak a vércukor változásokról. Részben ezért, a rejtve maradó nagyobb glükóz kilengések követése céljából, részben a tervezett mesterséges szigetsejt fejlesztés mérési eszközeként hozták létre a folyamatos glükóz monitorizáló rendszert (CGM). A CGM folyamatos glükóz jelet biztosít a kezelő orvosnak illetve a betegeknek. A CGM klinikai bevezetése a 2000-es évek elején kezdődött diabéteszes betegek körében.

DOI:10.14753/SE.2017.2026

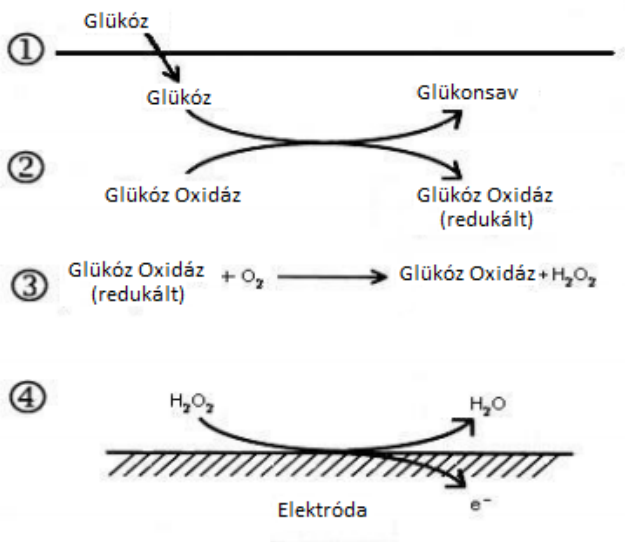
4.3.1 A CGM alapjai.

A jelenleg használatos folyamatos glükóz monitorok prototípusa a Medtronic® Guardian® Real Time, ezért ennek példáján mutatjuk be a CGM rendszert. A CGM három fő alkotórészből áll: glükóz-szenzor (5B ábra), távadó (5C ábra), központi kezelő és kijelző egység (5A ábra). A glükóz szenzort a bőr alatti szubkután szövetekbe kell szúrni egy speciális belövő eszköz segítségével. A glükóz-szenzor egy platina elektróda, amely glükóz-oxidáz enzimet tartalmaz. A glükóz mérése az alábbi elven történik: az érzékelőre impregnált glükóz-oxidáz enzim glükózból és oxigénből hidrogén-peroxidot (H_2O_2) képez, amely a H_2O_2-re szelektív rétegen keresztül az elektróda felszínéhez diffundál. Az elektróda felszínén végbemenő reakció során keletkező áramjel nagysága az intersticiális folyadék glükózszintjével arányos (6. ábra). Az áramjelet (e^-) a távadó juttatja el a monitorhoz. A készülék 10 másodpercenként végez méréseket, a kapott eredményeket a központi egység 5 percenként átlagolja, tárolja és kijelzi.



5. ábra - A CGM rendszer

DOI:10.14753/SE.2017.2026



6. ábra - Az áramjel keletkezése

A példaként használt rendszernél (Medtronic® Guardian® Real Time) az implantált elektróda 6 napnyi folyamatos mérést tud biztosítani, és legalább naponta 2-szer kalibrálni kell. A különböző rendszerek azonban különböző időtartamú mérésre alkalmasak, és a kalibrációs igény is készülékenként eltérő.

A CGM nem vércukrot mér, hanem az intersticiális folyadék glükóz koncentrációját. A plazmatér és intersticium közötti glükóz ekvilibráció meghatározott időt vesz igénybe, ennek megfelelően a CGM által mért érték illetve glükóz koncentráció változások a vércukor változásokhoz képest késéssel jelentkeznek. Ez a késés irodalmi adatok alapján 10-15 perc nagyságrendű. Természeten ez hatással van a mért érték pontosságára, és a különbség a vércukor értékhez képest annál jelentősebb, minél gyorsabbak a változások.

A CGM eredetileg csak retrospektív elemzésre volt alkalmas, a fejlesztés későbbi stádiumában vált lehetővé a folyamatos „real-time” követés, ami azonnali beavatkozást tesz lehetővé. Jelenleg is van azonban mód úgynevezett vak, retrospektív módón elemezhető mérésre.

4.3.2 A CGM szerepe a diabetológiában.

A diabeteses betegek jó vércukor kontrolljának elérésében elengedhetetlen a gyakori vércukorszint mérés. Előfordul azonban, hogy a napjában többször ellenőrzött vércukorszintek sem elégségesek a jó anyagcsere állapot eléréséhez a felismerés nélkül maradó és terápiás választ igénylő vércukor eltérések miatt. Ezek az epizódok és tendenciák a CGM folyamatos szöveti monitorizálással könnyen detektálhatóvá váltak, korrigálásukkal mindinkább közelítve a fiziológiás szabályozáshoz. A CGM során nyert 24 órás trend ábrázolja a betegek kritikus időszakait, legyen az akár hyper- vagy hypoglikémiás epizód. Ezen szakaszok retrospektív elemzése elősegíti az inzulin adagolás finomhangolását, csökkentve evvel a kilengések számát és mértékét, illetve növelve a normoglikémiában eltöltött időt. Átfogó vizsgálatok igazolták a CGM használatának jótékony hatását diabéteszes betegek anyagcsere-egyensúlyára és hypoglikémia kockázatára megfelelő gyakoriságú használat mellett [63]. A diabetológiában használt inzulinpumák legújabb generációja 2014-ben jelent meg. A Medtronic® MiniMed® 640G az integrált CGM segítségével képes hypoglikémia előjelzésére, inzulinpumpa leállítására, majd újraindítására [64]. Ezen legújabb fejlesztések segítségével a mesterséges hasnyálmirigy koncepció egyre közelebb kerül a betegekhez.

4.3.3 A CGM pontossága kritikus állapotú betegekben

Diabéteszes betegek körében a 2000-es évek elejétől bevezetett CGM egyre nagyobb teret nyert. Van den Berghe 2001-es tanulmányával egy új terület nyílt meg a CGM előtt. Azonban intenzív osztályos alkalmazása során a CGM teljesen új kihívásokkal nézett szembe, hiszen a CGM pontosságát potenciálisan befolyásoló sokk, szepszis, lélegeztetés igénye, a vazoaktív szerek alkalmazása gyakoriak az intenzív osztályon kezelt betegek körében.

Az első, klinikailag jelentős vizsgálat 2004-ben történt intenzív ellátásra szoruló felnőtt betegek körében. Goldberg és munkatársai igazolták, hogy a CGM megbízhatóan jelzi a kritikus állapotú betegek vércukrát [65]. Később számos vizsgálatot végeztek újszülött, gyermek és felnőtt populációban, amelyek tovább hangsúlyozták a CGM jövőbeni szerepét az intenzív ellátás során (3. táblázat).

A CGM *klinikai pontosságát* a Clarke féle hiba elemzés segítségével lehet megadni. Ennek részletes ismertetését a *Saját eredmények* fejezet tartalmazza. Clarke elemzés során a CGM által mért értékeket és a hozzájuk tartozó referencia értékeket egy kétdimenziós, 5 részre osztott (A-E) grafikonon ábrázoljuk. Amennyiben a mért pontpárok az A vagy a B részben találhatók, akkor klinikailag helyes, vagy semleges döntést hoznánk, ha a CGM alapján kezelnénk a beteget. A rendszer *matematikai pontosságát* leggyakrabban Pearson korrelációval vagy Bland-Altman elemzéssel jellemezzük. A 3. táblázatban a CGM pontosságát intenzív osztályos körülmények között vizsgáló tanulmányok eredményei láthatók.

3. táblázat - A CGM pontossága különböző tanulmányokban

No.	Clarke EGA						P	Eszköz	N	Pop	Referencia
	A	B	A+B	C	D	E					
1	78	20	98	0	2	0	0,88	MG	n=22	G-ITO	Goldberg, 2004 [65]
2	NA						0,87	MG	n=16	PIC	Beardsall, 2005 [66]
3	57	40	97	0	3	0	0,89	MG	n=19	G-ITO	Corstjens, 2006 [67]
4	66	35	99	0	1	0	0,78	MG	n=20	S-GYITO	Piper, 2006 [68]
5	75	23	98	1	1	0	0,68	GRT	n=50	G-GYITO	Bridges, 2010 [69]
6	78	18	97	0	3	0	0,82	FSN	n=18	G-ITO	Westhoff, 2010 [70]
7	73	25	98	0	2	0	0,8	GRT			
8	69	29	98	0	2	0	0,69	MG	n=14	G-ITO	Branco, 2010 [71]
9	75	25	100	0	0	0	NA	DGMS?	n=18	S-ITO	Yue, 2013 [72]
10	72	27	99	0,8	0,2	0	NA	GRT	n=24	S-ITO	Scuster, 2014 [73]
11	83	16	99	1	0	0	NA	Sen	n=21	C-ITO	Kosiborod, 2014 [74]

Clarke EGA - Clarke féle hiba elemzés; P - Pearson korrelációs együttható; N – betegszám

Pop – populáció; NA - nincs adat; G - általános; S – sebészeti; C – szívsebészeti; ITO – intenzív terápiás osztály; GYITO – gyermek ITO; MG - Medtronic® Gold; GRT - Guardian Real Time; FSN - FreeStyle Navigator®; DGMS dynamic glucose monitoring system; Sen – Sentrino® (a rendszerek leírását ld. az 5.3.4 fejezetben)

A táblázatból látható, hogy a CGM klinikai pontossága nagyon hasonló volt a felnőtt és a gyermek populációban (Clarke A+B). A Pearson korreláció nem mutatott ilyen nagy hasonlóságot (0,68-0,89), ennek hátterében az eltérő kalibrációs

protokollok/készülék specifikációk állhatnak. Több tanulmány vizsgálta, hogy a CGM pontosságát hogyan befolyásolja az intenzív osztályon alkalmazott keringéstámogatás, ödéma, szeptikus sokk, azonban ezen vizsgálatok nem igazolták a fenti tényezők pontosságot csökkentő hatásait [68, 75, 76].

4.3.4 Intenzív osztályon használt CGM fajták

Intenzív osztályon legelőször a Medtronic® Gold® (USA) CGM–et alkalmazták (7A ábra). A készülék az általunk használt Medtronic® Guardian elődje volt (5 ábra). A glükóz érzékelést itt is platina elektródára impregnált glükóz-oxidáz enzim valósítja meg. A kommunikáció a szenzor és a kijelző egység között vezeték segítségével történt. Hasonlóan a Guardian-hez 5 percenként frissítette a kijelzőn az aktuális szubkután glükóz szintet. A iniciációs idő 2 óra, a működési tartam 72 óra volt. Mérési tartománya 2,2-22 mmol/l közötti volt. A Guardian leginkább abban tér el a Gold-tól, hogy a kommunikáció vezeték nélküli módon történik és a hozzá illeszthető szenzor élettartama akár 144 óra. A Medtronic® Sentrino® (7B ábra) egy új típusú CGM monitor, amelyet speciálisan intenzív ellátást igénylő betegek számára fejlesztettek ki. A különböző műszerekből származó interferenciák kiszűrése céljából a kommunikáció vezeték útján történik. A kezdeti eredmények bíztatóak, szívsebészeti intenzív osztályon megbíz -

7. ábra - Az intenzív osztályon használt CGM típusok

hatósága messze jobbnak bizonyult, mint a többi CGM korábbi publikációi alapján [74, 77]. Westhoff vizsgálatában a FreeStyle Navigator-t (Abbott Diabetes Care, USA, 7C ábra), és a Guardian-t hasonlította össze egy vegyes beteganyagú ITO-n 18 beteg bevonásával [70]. Eredményei alapján a Guardian jobban használható volt, hiszen a Navigator iniciációs ideje 10 óra, ami jóval meghaladja a Guardianra jellemző 2 órát. Továbbá a Freestyle Navigator méréshatára is szűkebb (3,3-16,6 mmol/l). A Navigator-nak azonban előnyei is vannak: a kalibrációkat a monitorba beépített vércukormérő segítségével könnyen el tudjuk végezni; 72 órára nézve kevesebb kalibrációra van szükség; a vizsgált populációban kissé pontosabbnak bizonyult (Clarke A 78 vs 72%). A Dynamic Glucose Monitoring System (7D ábra, San MediTech®, Kína) egy kínai fejlesztésű rendszer, melynek mérési tartománya: 1,7-25 mmol/l, iniciációs ideje: 3 óra, mérési ideje: 72 óra. A kommunikáció vezeték segítségével történik. Megbízhatósága hasonló, mint amerikai vetélytársaié, továbbá Yue vizsgálata igazolta, hogy a kalibrációhoz képest 6 órán belül a pontossága jobb, mint ezen időszak után, tehát gyakoribb kalibrációk lehetnek szükségesek intenzív osztályon [72].

4.3.5 A CGM szerepe az intenzív osztályos glükóz kontrollban

Az IIT leggyakoribb szövődménye a iatrogén hypoglikémia. Fontos kérdés tehát, hogy a minimál invazív CGM segítségével felderíthetők vagy megelőzhetőek-e ezek az epizódok. Talán a legvulnerábilisabb a koraszülött populáció, ahol különösen gyakori a hypoglikémia előfordulása, leginkább az első héten. Beardsall volt az első, aki koraszülötteken vizsgálata a CGM pontosságát. Eredményei alapján a CGM megbízható és biztonságos eszköz a PIC-en, különösen az aszimptomatikus hypoglikémiák detektálásában nyújthat segítséget [66]. Harris tanulmányában 102 kissúlyú koraszülött adatait használta fel, eredményei megerősítették a korábbi vizsgálat tapasztalatait. CGM segítségével a betegek 44%-ban detektáltak hypoglikémiás (<2,6 mmol/l) epizódot, szemben a hagyományos POC-vel történt méréssel, ahol mindössze a betegek 32%-ban igazolták a hypoglikémiát. A 102 betegben összesen 265 hypoglikémiás szakaszt találtak, ezek 81%-a rejtve maradt a POC mérések előtt [78]. Holley PICU-n végzett vizsgálatában azt értékelte, hogy a CGM milyen hatásosan detektálja a hyperglikémiás epizódokat. A vizsgált 20 nem diabéteszes beteg feldolgozása alapján a CGM

szignifikánsan több hyperglikémiás epizódot detektált, mint az intermittáló, 6 óránkénti mintavétel [79].

De Block felnőtt intenzív osztályon végzett vizsgálatába 50 beteget vont be és arra kereste a választ, hogy a betegek a kezelés hány százalékát töltik normoglikémiás tartományban (4,4-6,1 mmol/l). CGM vizsgálatok alapján a betegek átlagosan az obszerváció 22%-át töltötték itt, mérsékelt hyperglikémiát (< 7,7 mmol/) az idő 39%-ában tapasztaltak, míg mérsékelt hypoglikémiát a vizsgált intervallum 5%-ában láttak. A vizsgálatban a CGM pontossága összhangban volt az irodalmi adatokkal (Clarke A+B: 97%, Pearson korrelációs együttható: r=0,85). A CGM hatásosságát a glükóz regulációs zavarok detektálásában nem vizsgálták [80].

A fenti tapasztaltok alapján elkezdődtek a CGM támogatott IIT hatékonyságát vizsgáló tanulmányok. Az első randomizált vizsgálat 2010-ben jelent meg. Holzinger vizsgálatába 124 intenzív ellátásra szoruló beteget vont be, akik közül 63 betegnél az IIT-át CGM segítségével valósították meg. A hyperglikémiás epizódok gyakoriságában nem volt különbség a két csoport között (>6,1 mmo/l; 59 vs. 55%), azonban a súlyos hypoglikémiás időszakok szignifikánsan ritkábban fordultak elő a CGM csoportban (1,6 vs 11,5%) [81]. Boom és mtsai hasonló randomizált vizsgálatot publikáltak 2014-ben. Az IIT-t 87 betegnél CGM segítségével, míg 90 betegnél CGM nélkül hajtották végre. Az IIT-t egy specifikus módszerrel segítették: a rendszerbe inzulinpuma, glükóz pumpa (hypoglikémia esetén) és egy számítógép tartozott, ami a bevitt glükózérték alapján vezérelte a pumpákat, illetve meghatározta a következő vércukormérés idejét. A CGM csoportban a rendszer által kért glükózértékeket az aktuális szöveti glükóz értékkel helyettesítették, a kontroll csoportban a szükséges vércukor értékeket artériás mintából POC-vel határozták meg. A két csoportot összevetve nem volt különbség a céltartományban (5<vércukor<9 mmol/l) eltöltött idő között, azonban mérsékelt hyperglikémia (9<vércukor<11) ritkábban fordult elő az intervenciós csoportban. Hypoglikémia (<3,9 mmol/l) ugyan szignifikánsan gyakrabban fordult elő a CGM csoportban (3 vs 1 %), de ezek előfordulása jelentősen alacsonyabb volt, mint a korábbi tanulmányokban. Összességében a két csoportnál a specifikus algoritmus hasonló hatékonyságú volt, de a CGM csoportban kevesebbszer kellett a betegektől vérmintát venni, ez szignifikánsan csökkentette a betegre fordított időt és költségeket [82].

Az IIT klinikai hasznosságát és az inzulin kezelés mellett jelentkező hypoglikémia csökkentésének egyidejű jótékony hatását hivatott vizsgálni a több amerikai és angliai centrumban folyó HALF-PINT Study. A vizsgálatba bevont sok száz gyermek eredményei az elkövetkező években várhatóak, és várhatóan jelentősen felértékelik a CGM alkalmazását [83].

4.3.6 A glükóz variabilitás

A diabetológiában a hyper- és hypoglikémiák ismert és elfogadott jelentősége mellett az elmúlt évtizedekben kapott egyre nagyobb hangsúlyt a vércukor értékek fluktuációja, melyet bizonyos mértékig minden szervezetnél megfigyelhetünk, és normális élettani jelenségnek tekinthetünk. A glükóz variabilitás (GV) mértéke azonban hosszú távon hatással van a diabétes prognózisára, szövődményeire. Később figyeltek fel rá, hogy az intenzív osztályon a GV növekedése szintén független mortalitási faktor mind felnőtt-, mind gyermekpopulációban [84, 85].

A GV nem egységes fogalom, az egyes kutatások más és más paramétert használnak kifejezésére. A variabilitást lehet jellemezni a beteg vércukor profiljának maximum és minimum értékei közötti különbséggel, de az átlaggal és szórással (SD) is jellemezhetjük a glükóz görbét. A MAGE (Mean Amplitude of Glycaemic Excursions) egy szofisztikáltabb paraméter, a kisebb kilengéseket figyelmen kívül hagyja, és csak azokat veszi figyelembe, amelyek egy bizonyos mértéket meghaladnak. Meynaar több mint 20 ezer intenzív ellátásra szoruló betegtől vett 855 ezer vércukor mintát elemzett. Eredményei alapján mind az SD, mind a MAGE értékének növekedése független mortalitási faktor [86]. A CGM használatával elérhetővé váltak olyan paraméterek, mint a napon belüli (CONGA) vagy a napok közötti variabilitás (MODD) is [87]. A folyamatos glükóz jel a céltartományban eltöltött idő és a görbe alatti terület pontosabb kiszámítását is lehetővé teszi. Az utóbbi paraméterek bevezetése a diabetológiai kutatásokhoz kötődik, az intenzív osztályos tapasztalat nagyon szegényes velük kapcsolatban. Összességében a variabilitással kapcsolatos kutatások gyermekcipőben járnak, a különböző paraméterekkel kapcsolatos további vizsgálatok elősegíthetik a stressz hyperglikémia mélyebb megértését. Fontos megjegyezni, hogy a GV-t jellemző paraméterek számítása időigényes, ezért célszerű gondolat a folyamat automatizálása.

DOI:10.14753/SE.2017.2026

5. CÉLKITŰZÉSEK

1. ***Gyermekintenzíves adatbázis létrehozása a CGM adatok feldolgozásának elősegítésére.***

Vizsgálataink előkészítéseképpen szükséges volt egy olyan adatbázis létrehozása, amelyből a CGM eredmények értékeléséhez szükséges valamennyi releváns klinikai adat gyorsan és egyszerűen hozzáférhető. Mivel magyar nyelven erre alkalmas felület nem állt rendelkezésre, első feladatunknak tekintettük az adatbázis megtervezését és megalkotását.

2. ***A CGM pontosságának meghatározása gyermekintenzív osztályon.***

A 2012-ben megkezdett vizsgálatsorozat idején már rendelkezésre álltak adatok a CGM pontosságát illetően, de speciális kérdések megválaszolása előtt szükséges volt az általunk használt rendszer megbízhatóságának vizsgálata saját beteg-populációnkban is.

3. ***A szöveti hypoperfúzió hatásának vizsgálata a CGM pontosságára vonatkozóan.***

Minden klinikai ajánlás - akár diabetológiai, akár intenzív osztályos - a vércukorra vonatkozik. Ezzel szemben a CGM az intersticiális glükóz koncentrációt méri. A két kompartmentben eltérő a glükóz koncentráció, az időállandó a kettő között nagyjából 15 perc. Ezen alapprobléma ismeretében a CGM-et a vizsgáló tanulmányok hasznos monitorizáló eszköznek nyilvánították, még intenzív osztályos körülmények között is. Fontos kérdés azonban, hogy az intenzív osztályon gyakori szöveti hypoperfúzió hogyan befolyásolja a mérés pontosságát.

4. ***A CGM mint klinikai diagnosztikus eszköz***

Számos sürgősségi állapotban a glükóz változások kinetikájának diagnosztikus jelentősége lehet. Vizsgálataink idején igyekeztünk minden tisztázatlan eredetű szénhidrát-anyagcserezavarral kezelt betegnél CGM monitorizálást végezni. Két olyan klinikai példát mutatunk be, ahol a CGM vizsgálat bizonytalan eredetű glükóz anyagcserezavar felderítéséhez nyújtott nélkülözhetetlen segítséget.

DOI:10.14753/SE.2017.2026

5. *Glükóz variabilitást elemző program fejlesztése*

A GV nem egységes fogalom. A CGM segítségével nyerhető folyamatos glükóz jel új dimenziókat tár fel a GV-sal kapcsolatban. Ezen paraméterek számítása időigényes, így ennek automatizálása hatékonyabbá teheti a folyamatot. Az irodalomban található néhány GV-t számító program, de vagy nem elérhetők az érdeklődő kutatók számára, vagy nem minden számunkra fontos adatot számolnak ki. Ennek kiküszöbölésére és a további kutatásaink megalapozására létrehoztunk egy GV-t számító programot (Glycemic Variability Analyzer Program, GVAP). A dolgozat bemutatja a program fejlesztésének fontosabb lépéseit, illetve klinikai példán keresztül mutatja be a GVAP fontosságát.

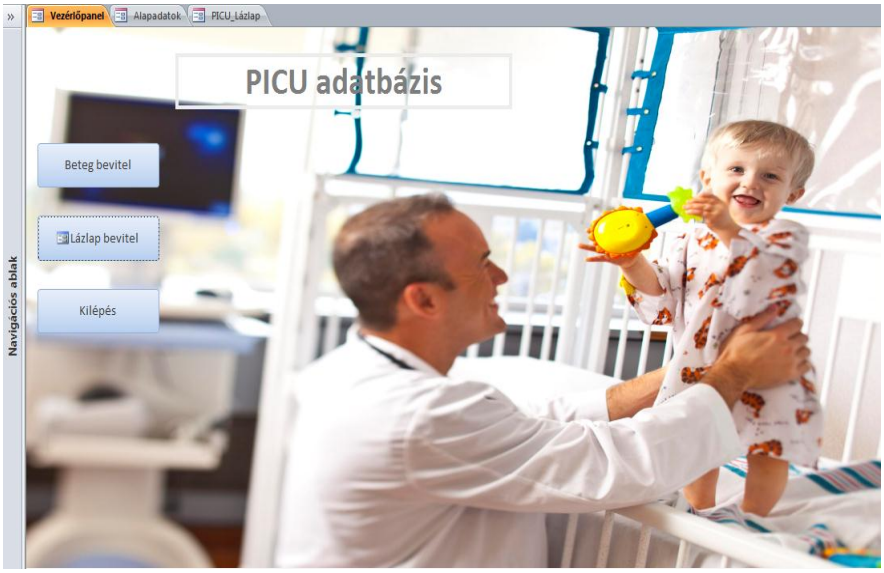
DOI:10.14753/SE.2017.2026

6. BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

A vizsgálatokba bevont betegpopulációt összevontan az adatbázis fejlesztést követően ismertetjük. A vizsgálati módszereket a célkitűzéseknek megfelelően tagoltan tárgyaljuk.

6.1 Gyermekintenzíves adatbázisunk

Az adatbázis fogalma nem egyértelmű: egyszerűbb értelemben a Microsoft® (MS) Excel környezetben létrehozott munkafüzetekre is tekinthetünk úgy, mint egy egyszerű adatbázisra. Ha azonban nagyobb mennyiségű és többféle adatot akarunk tárolni, akkor azt általában nem tudjuk egy-két munkafüzetben megtenni. Sokváltozós adatbázisok létrehozására sokkal célravezetőbb, ha adatbázis kezelő programokat használunk. A MS Office® programcsomag tartalmazza az Access-t, amelynek segítségével jól használható adatbázisokat tudunk tervezni.

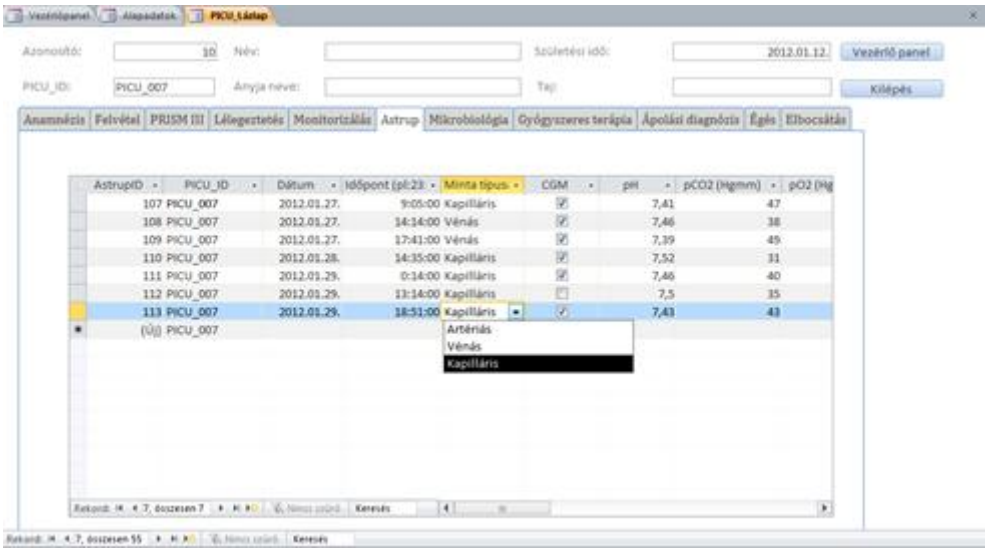


8. ábra - PICU adatbázis főmenüje

Adatbázisunk fejlesztéséhez a MS Access 2010-es verzióját használtuk. Az elkészült adatbázisunk főmenüje a 8. Ábrán látható. A főmenüből választhatjuk a *Beteg bevitel* menüpontot, ahol a beteg legfontosabb adatait adhatjuk meg. Az adatbázis minden egyes gyermekhez automatikusan rendel egy egyedi azonosítót, aminek az a legfontosabb szerepe, hogy lekérdezéseknél könnyen tudjunk hivatkozni a betegek különböző adataira. A másik választható lehetőség a *Lázlap bevitel*: ha erre kattintunk,

DOI:10.14753/SE.2017.2026

akkor a 9. ábra képe fogad minket. A panel felső része automatikusan töltődik ki a korábban a beteg felvétel során bevitt adatokból. Az *Alapadatok* menüpont alatt találhatjuk a menüsort, melyben ha egy fülre kattintunk, akkor a hozzá tartozó űrlap jelenik meg. Az egyes űrlapok egy-egy téma köré rendeződtek, és segítségükkel könnyen be tudjuk vinni az adatokat. Az ábrán az *Astrup* űrlap aktív, amely tartalmazza a legfontosabb vérgáz értékeket, továbbá a CGM mérés során nyert parallel szöveti glükóz értékeket is. Az adattárolás tulajdonképpen nem az űrlapban történik, hanem a hozzá tartózó táblában, ami gyakorlatilag megfelel az Excel munkafüzetének. Különböző adattípusok tárolására nyílik lehetőség, mint például: szám, szöveg, legördülő menü segítségével elérhető előre megadott értékek és bináris változók. Ha az adatrész valamely része redundáns, akkor lehetőség van arra is, hogy csak az új részt adjuk meg, az állandó rész pedig automatikusan hozzáíródik. Erre talán legjobb példa az adatbázis főazonosítója, a PICU_ID: itt a PICU alapértelmezetten, mint egy maszk jelenik meg, az adatbázis által generált szám pedig hozzáíródik. További fontos lehetőség, hogy az egyes adattípusokra vonatkozóan megadható értelmezési tartomány, amivel csökkenthetjük a hibás adatok bevitelének lehetőségét.

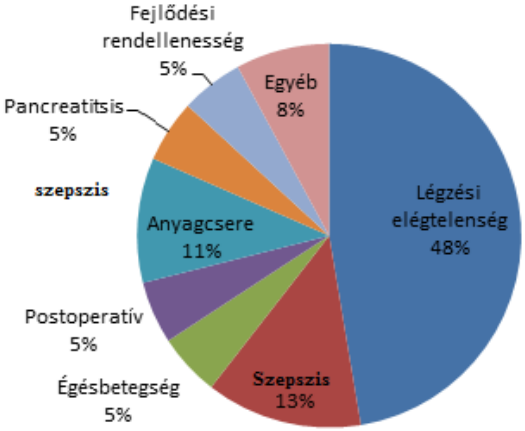


9. ábra - Az adatbázis adatbevivő felülete

Az adatbázisok legfontosabb előnye, hogy lekérdezések segítségével különböző táblákban tárolt adatok könnyen elérhetőek. Ez nemcsak az aktuális kutatás során hasznos, hanem később, egy másik vizsgálathoz keresett adatok esetén is.

6.1.1 A bevont betegek általános jellemzése

Vizsgálatunkba 38 intenzív osztályon kezelt beteget vontunk be. A fő beválasztási kritériumok a következőek voltak: az intenzív osztályos tartózkodás várhatóan meghaladja a három napot, a szülők beleegyeznek a vizsgálatban való részvételbe. Kizárási kritérium volt az ismert diabetes mellitus. Vizsgálatunkat a Semmelweis Egyetem Tudományos



10. ábra - Felvételi diagnózisok

és Kutatásetikai Bizottságának engedélyével végeztük (az engedély száma: TUKEB 2012/4). A bevont betegpopuláció főbb klinikai adatai: átlagéletkor (tartomány): 1,3 (0-18) év; nem: 10 lány, 28 fiú; intenzív osztályon eltöltött átlag idő (tartomány) 21 (1-80) nap; 32/38 betegnél történt invazív légzéstámogatás a CGM monitorizálás alatt; 11/38 beteg szorult keringéstámogatásra (noradrenalin, adrenalin dopamin). A felvételi diagnózisokat a 14. ábra mutatja be: a felvétel leggyakoribb oka a gyermekintenzív osztályok profiljának megfelelően a légzési elégtelenség volt. A betegség súlyosságát jellemző pontrendszerek közül a PRISM (Pediatric Risk of Mortality) III-at használjuk az adatbázisunkban. A PRISM III pontrendszer 17 fiziológiai paraméter és laboratóriumi érték (pl: vérnyomás, GCS, pH) alapján becsüli meg a várható mortalitást (az első 24 óra legkedvezőtlenebb értékével kell számolni). Populációnkban ennek átlaga (tartomány): 13 (2-26) volt, ezek alapján a várható mortalitás 10% körüli volt. [88]. A vizsgálat időtartama: 2012. február 1.-2013. június 30. Az eredmények ismertetésénél a nemzetközi irodalomban szokásos - és ezért eredményeinkben is használt - mg/dL mértékegység mellett megadjuk a hazánkban használatos mmol/l értéket is.

A vizsgált 40 CGM felvétel összesen 4199 órányi adatot tartalmaz. Kalibráció 555-ször történt, ebből 312 vérgáz analizátor segítségével. A kalibrációk között átlagosan 7,5 óra telt el. Adatbázisunkba további 225 releváns vérgáz vércukor eredményt vittünk be, amelyeket nem használtunk fel a CGM kalibrációja céljából.

Összességében tanulmányunkhoz 537 vérgázt elemeztünk (353 artériás/kapilláris, 184 vénás).

6.2 A CGM pontosságának meghatározása

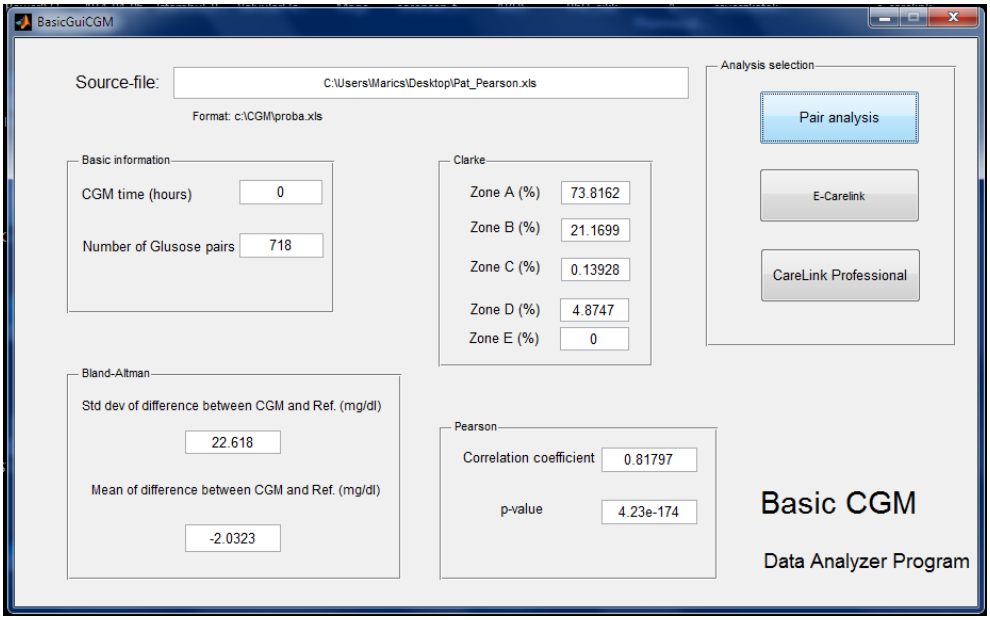
Mielőtt rátérnénk a CGM pontosságának meghatározására fontos kitérni az osztályunkon használt CGM protokollra.

CGM rendszer. Az intersticiális glükóz szintet Guardian® Real Time (Medtronic®, USA) CGM segítségével mértük. A szubkután Enlite® szenzort a bőr előzetes fertőtlenítése után egy speciális implantáló eszközzel helyeztük be a bal vagy a jobb combközép laterális oldalára. A behelyezett szenzort átlátszó kötéssel fedtük le. A két órás iniciációs periódust követően kalibráltuk a CGM-et, ezzel indult a folyamatos mérés. Kalibráció naponta legalább 2 alkalommal történt, a további kalibrációk illeszkedtek a beteg ellátásához. Kalibráció nem volt engedélyezett amennyiben a szubkután glükózszint gyorsan változott (változás > 1 mg/dL/min [0,18 mmol/l]), illetve közvetlenül enterális táplálás után. A referencia vércukorértéket vérgázanalizátor vagy POC segítségével határoztuk meg (GEM 3000 Premier™, Instrumentation Laboratory® és DCONT Ideal®, 77 Elektronika®). A Guardian mérési tartománya 2,2-22 mmol/l közötti.

A CGM bevezetése előtt egy hat napos időszakban saját magamon próbáltam ki a készüléket: ez az időszak lehetőséget nyújtott arra, hogy kiismerjem a Guardian® menürendszerét, hibaüzeneteit. Ezt követően a gyártó kézikönyve és saját tapasztalataim alapján készítettem egy rövid, belső használatra szánt útmutatót. Ennek elkészítése után tartottam egy rövid oktatást az osztályon dolgozó orvosoknak és ápoló személyzetnek. A CGM implantációt kezdetben saját magam végeztem, később az osztály orvosai és a TDK hallgatók (felügyeletem mellett) is elvégezhették. A CGM kalibrációja ápolói feladat volt. Kezdetben pontosan rögzített kalibrációs protokoll nem volt, a kalibráció általában akkor történt, amikor a CGM ezt kérte. A kezdeti eredmények a CGM gyengébb megbízhatóságát jelezték, ezért egy interim analízist követően – mely a kalibráló adatbevitel pontatlanságát tárta fel – gyakoribbá tettük a kalibráló méréseket. Az első 20 mérést követően a nem kalibrációs célból történő vércukor mérések vagy

vérgáz vizsgálatok adatait is felhasználtuk kalibrálásra. A feltárt metodikai hiba miatt 4 mérést kizártunk a további vizsgálatból.

Adatelemzés. A Medtronic® az adatelemzéshez segítséget nyújt a felhasználóknak a Windows® alapú CareLink® Professional, illetve az internet alapú CareLink® Personal segítségével. A fenti programokkal egyrészt letölthetők a nyers adatok további feldolgozás céljából, illetve különböző grafikus jelentések is segítik az adatok értelmezését. Irodalmi adatok alapján a leggyakrabban a Clarke féle hibaelemzést, Bland-Altman analízist és Pearson féle korrelációt használunk a CGM pontosságának meghatározására. Az adatok könnyebb elemzése és megjelenítése céljából létrehoztam a CGM Basic-et, amely egy MATLAB 2010b alatt fejlesztett Windows alapú program (11. ábra). A pontosság meghatározásához a referencia vércukor értékeket és a velük párhuzamos CGM által mért szubkután glükóz értéket használjuk fel. Klasszikusan a rendszer matematikai pontosságáról a Pearson korreláció és a Bland Altman elemzés nyújt információt, míg a Clarke féle elemzés a CGM klinikai megbízhatóságát vizsgálja. A Clarke elemzés során a mért pontpárokat egy kétdimenziós koordinátarendszerben ábrázoljuk. A függőleges tengelyen a CGM által mért szubkután glükóz koncentrációk, míg a vízszintes tengelyen a referencia vércukor értékek szerepelnek. A pontpárok a kétdimenziós grafikon A-E jelű zónájába eshetnek. Az A-E zónák azt jelentik, hogy milyen klinikai döntést hoznánk, ha a CGM által mért érték alapján kezelnénk a beteget. Az analízist William Clarke publikálta 1978-ban, legfontosabb célja a POC vércukor mérő készülékek pontosságának meghatározása volt [89]. A rendszerben a teoretikus vércukor céltartomány: 3,9-10 mmol/l (70-180 mg/dL). Természetesen a fenti céltartomány nem minden klinikai helyzetben optimális, de legtöbb esetben elfogadható (13. ábra).



11. ábra - CGM Basic adatelemző program kezelőpanelje

Zóna A: A referencia (R) és a CGM közötti különbség kisebb, mint 20%. Amennyiben az R <3,9 mmol/l (70 mg/dL), akkor a CGM által mért glükóz koncentráció is ebben a tartományban van.

Zóna B: A R és a CGM közötti különbség nagyobb, mint 20%, de két mérés közötti különbség nem okozna terápiás változást, ha a CGM alapján kezelnénk a beteget.

Zóna C: Ha a C zónában található a mérési pontpár, akkor ha CGM alapján kezelnénk a beteget, a vércukor túlzott korrekcióját okoznánk.

Zóna D: Habár az R a hypo/hyperglikémiás tartományban van, a CGM normál tartományt jelez, azaz hibásan nem jelzi glükóz regulációs zavart.

Zóna E: A két rendszer által mért érték fel van cserélve, azaz ha a R alapján hyperglikémiás a beteg, a CGM hypoglikémiát jelez.

6.3 A szöveti hypoperfúzió hatása a CGM pontosságára

A CGM kalibrációját itt is POC vagy vérgáz analizátor segítségével végeztük. A vérgáz analízis során számos olyan kiegészítő laboratóriumi paraméter nyerhető, amely összefüggésbe hozható a perifériás perfúzióval. Tanulmányunkban a pH, laktát,

hematokrit és szérum kálium változásának hatását vizsgáltuk a CGM pontosságára vonatkozóan. Ehhez minden vérgáz értéket felhasználtunk, amely CGM monitorizálás alatt készült és archiváltuk, függetlenül attól, hogy kalibráltuk vele a rendszert vagy sem. A statisztikai hatás vizsgálatához az adatbázisból nyert adatokat minden egyes paraméter esetén könnyen értékelhető tartományokba rendeztük és vizsgáltuk, hogy van-e a különbség az egyes csoportokban a CGM és a referencia által mért glükóz koncentráció között. A pH esetén a következő tartományokat határoztuk meg: I. $pH < 7,2$; II. $7,2 \leq pH < 7,3$; III. $7,3 \leq pH < 7,4$; IV. $7,4 \leq pH < 7,5$; V. $pH \geq 7,5$. A csoportok felosztását a többi paraméternél is hasonlóan végeztük, részletesen ezt a 15. ábra mutatja be. Statisztikai módszerként ismétléses varianciaelemzést (repeated measures ANOVA) használtunk, a változást szignifikánsnak tekintettük, ha $p < 0,05$. A grafikus megjelenítés: az Y tengelyen ábrázoltuk a CGM – referencia koncentráció átlagát, és standard hibáját (SEM); az X tengelyen az egyes csoportok tartományai/értékei láthatók. A normalitás ellenőrzéséhez Kolmogorov–Szmirnov próbát használtunk. Felhasznált programok: MATLAB® 2010b és STATISTICA 8.

6.4 A CGM mint klinikai diagnosztikus eszköz

A tisztázatlan etiológiájú szénhidrát anyagcserezavarok estében intenzív osztályunkon CGM vizsgálatot kezdtünk. A pontos diagnózist számos esetben segítette a monitorizálás eredménye. Vizsgálataink közül két olyat emelünk ki, melyek nemzetközileg is úttörő eredménnyel szolgáltak.

- ***1. beteg***

A pertisztáló apnoe miatt intézményünkbe felvett lánygyermek eseménytelen terhességből született császármetszéssel, meconiummal festett magzatvízből. A PIC osztályon intubálást követően invazív légzéstámogatást kezdtek. Számos extubációs kísérlet sikertelennek bizonyult. A légzési elégtelenség hátterében a klasszikus okok kizárásra kerültek, így a döntően alvásban jelentkező apnoés epizódok alapján kongenitális centrális hypoventilációs szindróma (CCHS) volt a feltételezett diagnózis. A később elvégzett genetikai elemzés igazolta a PHOX2B gén 3. exonjában található polialanin duplikációját, betegünknél a 20 helyett 27 volt az ismétlések száma

(c.761_781dup, p.Ala254_Ala260dup). Az elhúzódó lélegeztetési igény miatt a 21. napon tracheostoma készült.

A betegnél az apnoék mellett hypoglikémiás epizódokat is láttunk, ezért CGM vizsgálatot kezdtünk. A hypoglikémia idején levett laborvizsgálatok csökkent kortizol és emelkedett inzulin szintet mutattak. A megemelt szénhidrát bevitel (glükóz bevitel maximuma: 15 mg/kg/min) és hidrokortizon szubsztitúció nem hozott érdemi javulást, ezért diazoxid terápiát kezdtünk a hyperinzulinémia mérséklésére. A diazoxid (10 mg/kg/nap) hatásának monitorizálása céljából újabb CGM vizsgálatot indítottunk. A terápia hatásosságának vizsgálatához felhasználtuk a kezelés előtti és utáni glükóz koncentrációkat. A vércukor céltartomány (3,9-7,8 mmol/l) alatt eltöltött idővel jellemeztük a diazoxid anti-hypoglikémizáló hatását, vizsgáltuk továbbá az inzulin koncentrációk változását is. A statisztikai hatást Wilcoxon próbával vizsgáltuk, a szignifikanciaszint $p<0,05$ volt. A CGM vizsgálattal kapcsolatos technikai információk megegyeznek a korábban leírtakkal. Felhasznált programok: MATLAB® 2010b és STATISTICA 8.

- ***2. beteg***

A vizsgálat idején 1,5 éves fiú gyermek oesophagus atresia miatt nyelőcső exstirpation és csőgyomorképzésen esett át, melyet pylorotomiával egészítettek ki. Betegünk aktuális felvételére konvulzió miatt került sor. A konvulzió hátterében POC mérés segítségével detektált súlyos hypoglikémia állt (vércukor < 2,2 mmol/l). A konvencionális táplálás mellett indítottuk első CGM vizsgálatát, egyrészt a további hypoglikémiák detektálására, másrészt a glükózszintek kinetikájának felderítésére. A következő CGM vizsgálatot a hypoglikémiák kezeléseképpen bevezetett maltodextrinnel kiegészített táplálás mellett végeztük.

6.5 Glükóz variabilitást elemző program fejlesztése

Ugyan a Medtronic® riportjaiból is következtethetünk a GV-ra, de az itt elérhető paraméterek száma limitált. Irodalmi áttekintésünk során két komplex adatelemző rendszert találtunk, amelyek a legtöbbször használt GV paraméter kiszámítására alkalmasak. A GlyCulator kiszámolja a leggyakrabban használt GV paramétereket,

de az alapbeállításai standardok, nem lehetséges a cél vércukortartomány megváltoztatása. Ez komoly hátrány lehet az eltérő populációk kutatása során, továbbá az adatok grafikus megjelenítését sem támogatja a program. Komoly előnye, hogy ingyenesen hozzáférhető. A CGM-GUIDE© egy sokkal komplexebb adatelemző szoftver, de nem elérhető a kutatók számára [90, 91].

A fenti problémák miatt célul tűztük ki, hogy egy olyan komplex adatelemző, „open access" szoftvert fejlesszünk ki, amely elősegíti a GV-sal kapcsolatos kutatásokat. A Glycemic Variability Analyzer Program (GVAP) által elérhető paramétereket 4. táblázat mutatja be. A fejlesztés első lépese a programozói (fejlesztői) környezet kiválasztása volt. Mivel a probléma leginkább matematikai, ezért célszerű volt olyan fejlesztői környezetet választani, ahol sok hasznos függvény eleve elérhető, ezért esett a választásunk a MATLAB®-ra. A fejlesztői környezet birtokában az algoritmus megalkotása volt következő lépés.

Az alapvetően orvosi témájú disszertációnak nem célja a paraméterek, algoritmusok és programozás technikai szempontjainak minden részletre kiterjedő ismertetése. A GVAP bemutatásánál elsősorban a praktikumot vettem figyelembe.

Hiányzó glükóz adatokkal (pl. kalibráció késése) gyakran találkoztunk a vizsgálataink során, ezért célszerűnek tűnt, hogy lineáris interpoláció segítségével egészítsük ki az esetlegesen hiányos adatsorokat. A program az interpoláció után kiszámítja a napon belüli (CONGA - Overall Net Glycemic Action) és a napok közötti (MODD - Mean of Daily Differences) GV-t, azokra a napokra vonatkozóan, amelyek esetén egész nap tartott a CGM mérés. Erre azért volt szükség, mert a fenti két paraméter értelmezési tartománya teljes napokra vonatkozik. A GVAP ezután kiszámolja a céltartomány feletti/alatti területet (Avg. AUC-H/L), a céltartomány alatt/felett eltöltött időt százalékban kifejezve (PATR/PBTR) és a glükóz változások átlagos nagyságát (MAGE avg. - Mean Amplitude of Glycemic Excursions). Ezen paraméterek kiszámításához a GVAP az összes glükóz adatot felhasználja.

Programozási szempontból a MAGE volt a legösszetettebb paraméter, számításához az irodalomban korábban publikált néhány algoritmusból lehetett ötletet meríteni [92, 93]. A GVAP-hoz Baghurst 1-es megközelítését használtuk fel

két kisebb módosítással. Ennek ismertetésétől szinten eltekintünk, megtalálható az eredeti közleményükben [94].

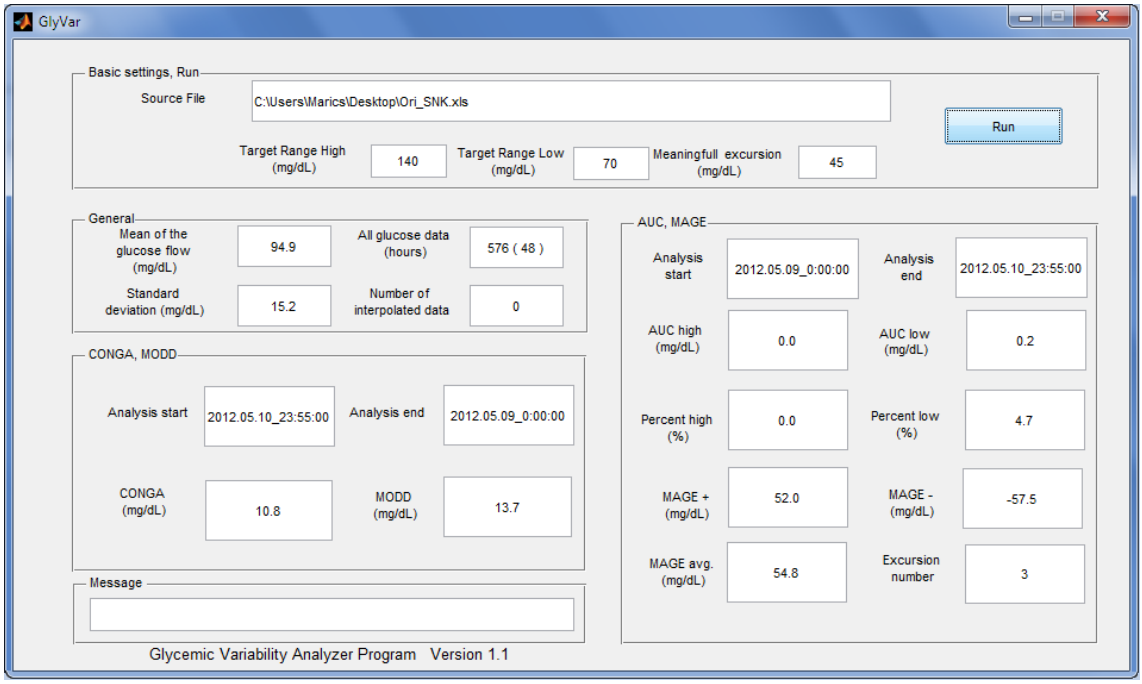
4. táblázat - A GVAP által kiszámolt paraméterek definíciói

Név	Formula	Szimbólumok
Avg. AUC-H	$\frac{1}{T}\int_0^T (G(t) - TR_H)dt$, IF G(t) > TR_H	Avg. AUC-H –Hyperglikémiának való átlagos kitettség G(t)–Glükóz idő függvény Felső céltartomány-TR_H Avg. AUC-H=10 mg/dL azt jelenti, hogy a megfigyelés ideje alatt a CGM görbe átlagosan 10 mg/dL–el haladta meg a céltartomány felső értékét [95]
Avg. AUC-L	$\frac{1}{T}\int_0^T (TR_L - G(t))dt$, IF G(t) < TR_L	Avg. AUC-L –Hypoglikémiának való átlagos kitettség G(t) Glükóz–idő függvény Alsó céltartomány-TR_L
MAGE +/- MAGE avg. EF	$\sum \frac{\lambda}{n}$ IF λ > ν	MAGE+/-: felfelé/lefelé tartó glükóz változások nagyságának az átlaga MAGE avg.: MAGE-k átlaga EF: az amplitúdó változások száma [92, 93, 96] λ=csúcstól völgyig/völgytől csúcsig terjedő glükóz amplitúdók nagysága n=megfigyelések száma ν=szignifikánsnak tekintett amplitúdó nagysága (ME)
MODD	$\frac{\sum_{t=t_1}^{t_k} \lvert BG_t - BG_{t-1440} \rvert}{k}$	MODD - napok között GV BG: Vér/szöveti cukor k=azon megfigyelések száma, ahol 24 (1440 perc) órával korábban is volt mért glükóz érték [87, 97]
CONGA(n)	$\sqrt{\frac{\sum_{t=t_1}^{t_k} (D_t - \bar{D})^2}{k-1}}$ ahol D_t=BG_t-BG_{t-m} és $\bar{D} = \frac{\sum_{t=t_1}^{t_k} D_t}{k}$	CONGA - napon belüli GV k=azon megfigyelések száma, ahol nx60 perccel korábban is volt mért glükóz érték m=n×60; n=1 (GVAP) [87, 98]

DOI:10.14753/SE.2017.2026

Rövidítések: AUC – Area Under Curve; Avg – Average; BG - Blood Glucose; CONGA - Continuous Overall Net Glycemic Action; EF - excursion frequency; GV - Glucose Variability; MAGE - Mean Amplitude of Glycemic Excursions; ME - Meaningful Excursion MODD - Mean of Daily Differences; TR_H - Target Range $_{High}$; TR_L - Target Range $_{Low}$

A GVAP fejlesztése során fontos szempont volt, hogy felhasználóbarát legyen, ennek legfontosabb eleme, hogy könnyen kezelhető grafikus felhasználói felületet biztosítsunk a felhasználóknak (13. ábra). A MATLAB® maximálisan támogatja a programozók ilyen irányú törekvését.



12. ábra - A GVAP kontroll panelje

A felhasználóbarát felület létrehozása ugyan fontos része programtervezésnek, de korántsem a legfontosabb. Minden programmal kapcsolatban az a legfontosabb követelmény, hogy validált adatokat szolgáltasson. A GVAP pontosságának meghatározásához 14 gyermekintenzív osztályon kezelt beteg CGM görbéjét használtuk fel. A MAGE esetén 6 további, saját szerkesztésű görbét használtunk fel, hogy szimuláljuk az extrém szituációkat. Referenciaként a Medtronic® saját programját használtuk fel az AUC-H/L és a PATR/PBTR esetén. A GlyCulator által számított adatokat a CONGA és a MODD validálásához használtuk fel. A MAGE validálásához sajnos nem találtunk korábban publikált és szabadon hozzáférhető referencia programot, így manuális számítást alkalmaztunk Baghurst definíciója alapján (szignifikáns

amplitúdó változás: >45 mg/dL; >2,5 mmol/l). A statisztikai pontosságot Pearson, Spearman korreláció, illetve Bland-Altman analízis segítségével elemeztük.

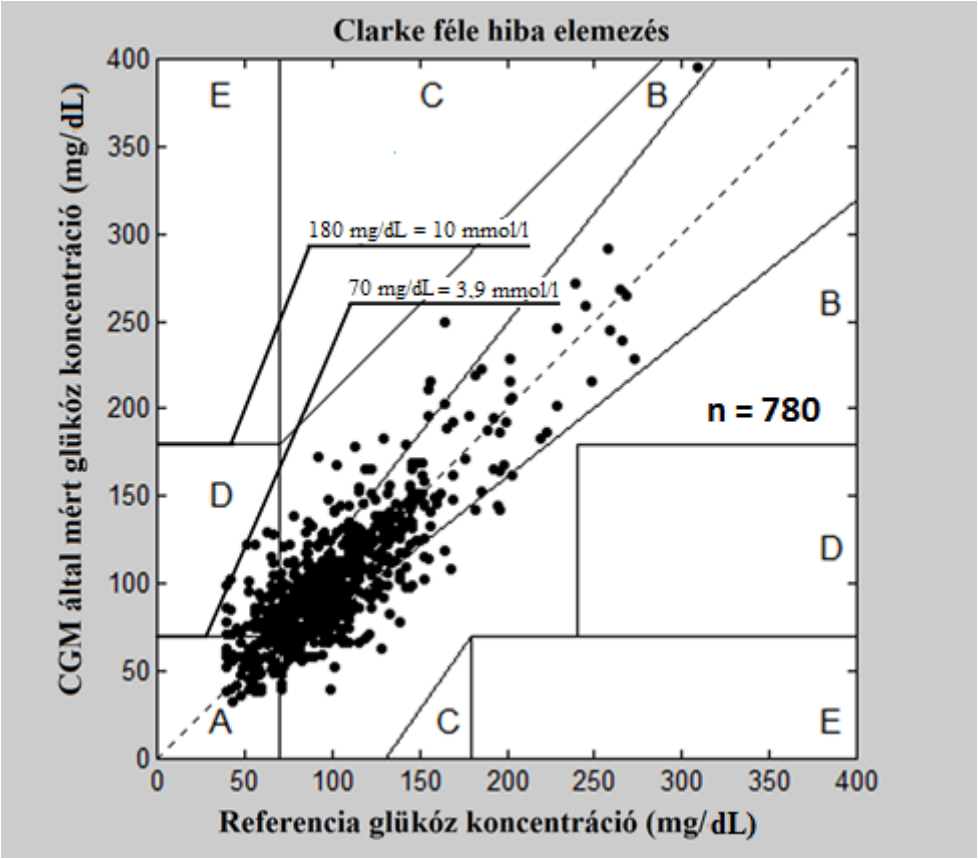
Az ingyenesen elérhető forráskód mellé egy rövid felhasználói dokumentációt is készítettünk, amelynek használhatóságát két orvos tesztalany segítségével vizsgáltuk. A forráskód és a felhasználói dokumentáció elérhető az alábbi web helyen: www.sourceforge.net/projects/glyvariab/.

DOI:10.14753/SE.2017.2026

7. Eredmények

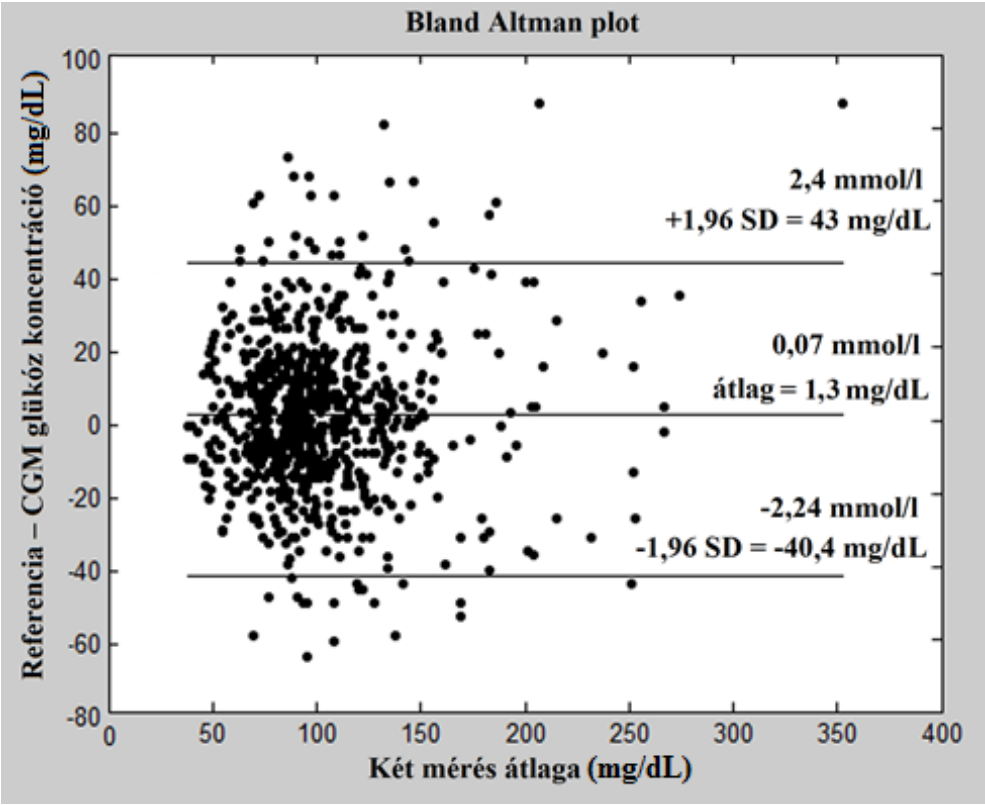
7.1. A CGM pontossága

A CGM pontosságának meghatározásához felhasználtuk mind a kalibrációs értékeket, mind a releváns vérgáz adatokat. A Pearson korrelációs együttható 0,83 volt. A Bland Altman értékelés alapján az átlagos különbség a referencia és a CGM glükóz között 1,3 mg/dL (0,07 mmol/l) volt. A pontpárok közül 48 haladta meg a 2 SD határokat (13. és 14. ábra).



13. ábra - Clark féle hiba analízis

A Clarke féle hibaelemzés alapján a pontpárok 74%-a az A zónába, 22%-a B zónába, 4%-a D zónába esett. Egy pont sem esett a C vagy az E zónába. A CGM rendszer klinikai megbízhatósága 96%-os volt a vizsgált populációnkban.



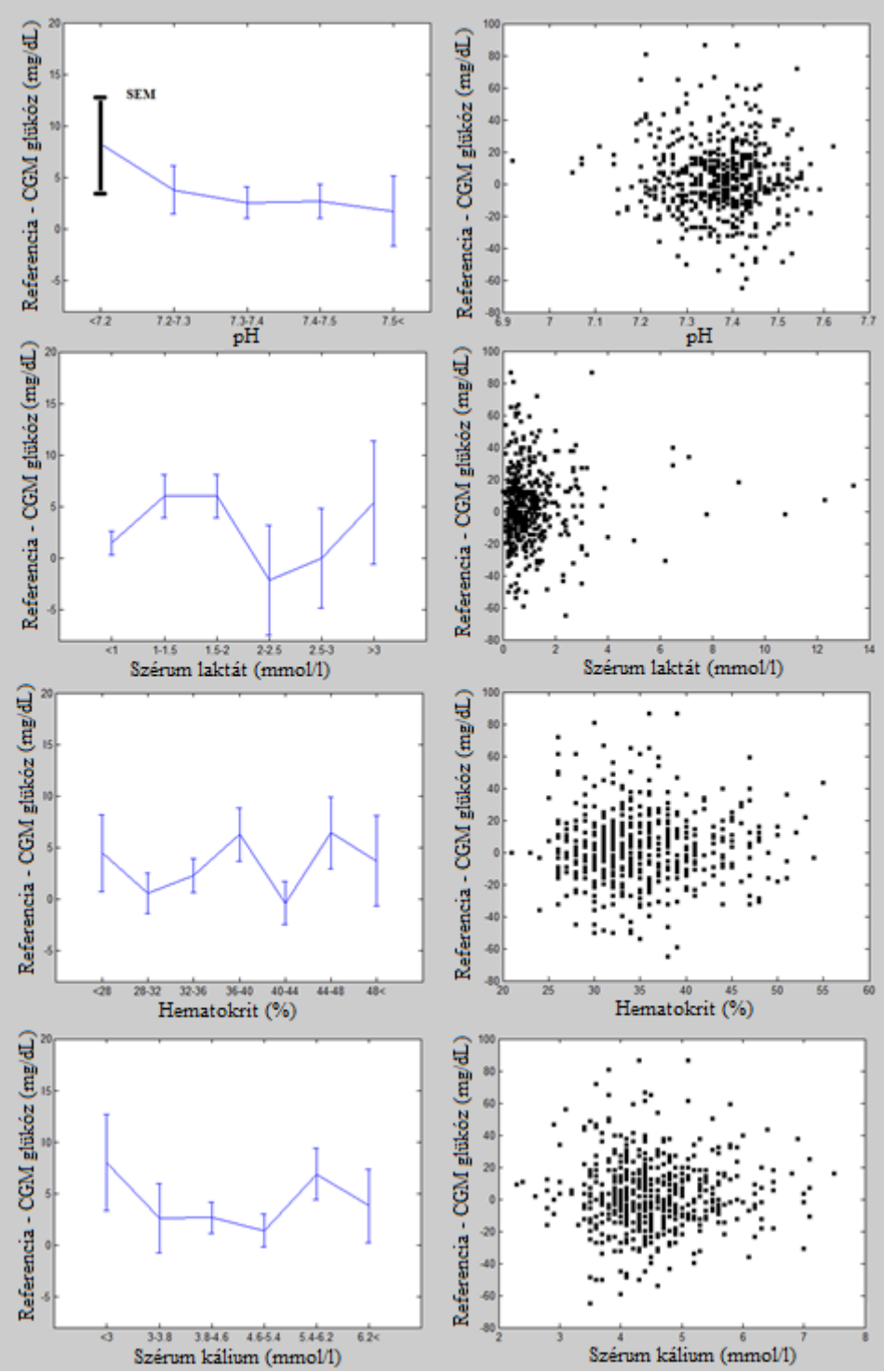
14. ábra - Bland Altman elemzés

7.2. A szöveti hypoperfúzió hatása a CGM pontosságára

A pH, laktát, hematokrit és szérum kálium hatását a CGM pontosságára a 15. ábra mutatja be. Az egyes paraméterek esetén a referencia és a CGM különbségének átlaga a vizsgált tartományokban -2 és 8 mg/dL (0,11-0,44 mmol/l) volt az összes vizsgált paraméter esetén. Az ábrán látható átlagok (és a hozzájuk tartozó SEM) néhány paraméter esetén tendenciát mutatnak (pH, kálium), de ezek nem érték el a statisztikai kimutathatóságot. (A vizsgált paraméterek nem mutattak normál eloszlást, ezért Friedman tesztet használtunk.). A 15. ábra jobb oldalán minden egyes mérési pont és a hozzá tartozó különbség látható. A ábrából kitűnik, hogy a mérési hibák elsősorban nem a szélsőértékeknél (súlyos acidózis, hyperlaktatémia, súlyos anaemia, hypo- vagy hyperkalémia) vannak, sőt ezekben a helyzetekben a CGM meglehetősen pontosnak bizonyult. Nem szabad azonban megfeledkezni arról, hogy a pontdiagramon (15. ábra, jobb oldal) néhány esetben meglehetősen nagy glükóz különbséget találtunk, elsősorban a vizsgált paraméterek „normál” tartományában. A vizsgált paraméterek akkor sem

DOI:10.14753/SE.2017.2026

mutattak szignifikáns hatást a CGM pontosságára vonatkozóan, ha a vérgáz mintákat (artériás, kapilláris, vénás) szelektíven elemeztük.



15. ábra - A pH, laktát, hematokrit, kálium hatása a CGM pontosságára (18 mg/dL glükóz = 1mmol/l)

Pontosabb elemzés céljából részletesen megvizsgáltuk a 10 legnagyobb CGM-referencia glükóz különbéget, és megnéztük a hozzájuk tartozó paraméterek átlagait (5. táblázat). A táblázat adatai alapján látható, hogy a CGM a legtöbb ilyen esetben kb. 4 mmol/l-rel alulmért a referenciához képest. A változó paraméterek tekintetében leggyakrabban normál értékeket találtunk, ami talán kitűnik, az a 7,2-es pH, 3,4 mmol/l-es laktát, és a 26-28%-os Htc érték. A két legnagyobb eltérés 4,8 mmol/l-nek adódott, a hozzájuk tartozó átlag glükóz magas, 19,6 és 11,5 mmol/l volt. Ha ezeket a pontpárokat elhelyezzük a Clarke ábrában, akkor kiderül, hogy ezek a pontok a klinikailag elfogadható B zónában találhatók. Ezen két pontpár esetén a CGM által mért glükóz értékek 23 illetve 35%-kal tértek el a referencia értéktől.

5. táblázat - A tíz legnagyobb glükóz különbség

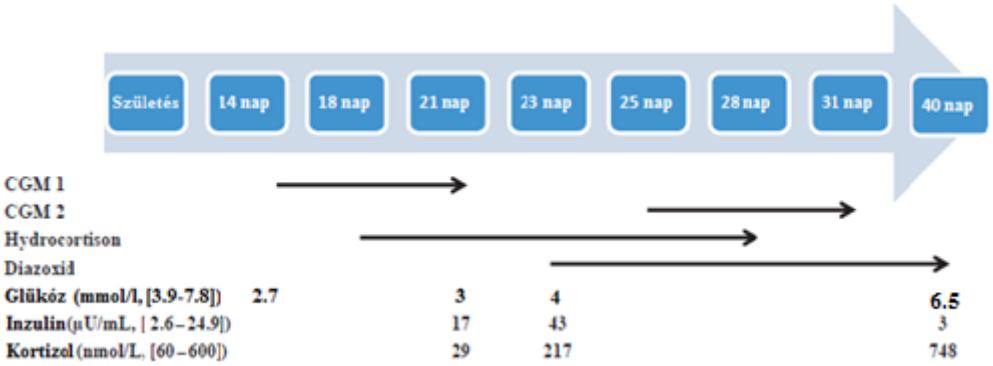
Vérgáz elemzés (n=537)						
No.	**Ref-CGM**	**pH**	**Laktát**	**Htc**	**Se K**	**Átlag-M**
1	4,8	7,41	0,3	36	4,3	19,6
2	4,8	7,34	3,4	39	5,1	11,5
3	4,5	7,21	0,4	30	3,8	7,3
4	4	7,54	1,3	26	3,6	4,7
5	3,7	7,36	0,6	31	4,4	5,3
6	3,6	7,2	0,3	34	3,8	7,5
7	3,6	7,28	0,5	36	4,5	8,1
8	-3,6	7,42	2,4	38	3,5	5,3
9	3,4	7,33	0,5	35	4,4	4
10	3,4	7,41	0,6	28	5,1	5,3

Ref-CGM = referencia-CGM glükóz (mmol/l); Htc – Hematokrit (%); Laktát (mmol/l);
SeK – szérum kálium (mmol/l); Átlag M – a két mérés átlaga (mmol/l).

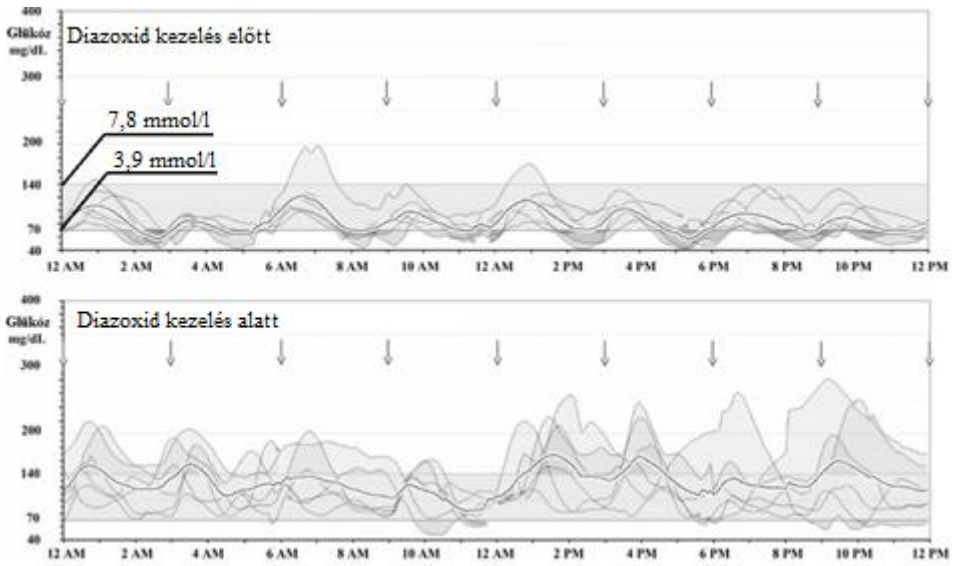
7.3. A CGM, mint klinikai diagnosztikus eszköz

A CCHS-ben szenvedő, lélegeztetett betegnél a CGM vizsgálat alapján a hypoglikémás epizódok tipikusan 90-120 perccel étkezést követően jelentkeztek, és a következő etetésig elhúzódtak. A glükóz koncentráció szignifikánsan nőtt a diazoxid kezelés hatására a kontroll CGM tanúsága szerint [medián, (min, max): 4.6 (2.3, 10.5) mmol/l versus 6,4 (2.7, 15.6) mmol/l, $p < 0.001$] (17. ábra). A hypoglikémiában (<3,9 mmol/l)

eltöltött idő is jelentősen csökkent a diazoxid kezelés mellett (29 vs. 4 %). A korábban mért magas inzulin szint normalizálódott a kezelés megkezdése után. A CGM vizsgálat megbízhatóságát CCHS betegünknél a következő értékekkel jellemezhetjük: Clarke analízis: 32/35 pontpár a klinikailag elfogadható A vagy B zónába esett, míg 3/35 esett a D zónába. A 16-os és 17-es ábra mutatja az esethez kapcsolódó klinikai információkat és a CGM rekordokat.



16. ábra- Intervenciók és releváns klinikai adatok a vizsgálat alatt

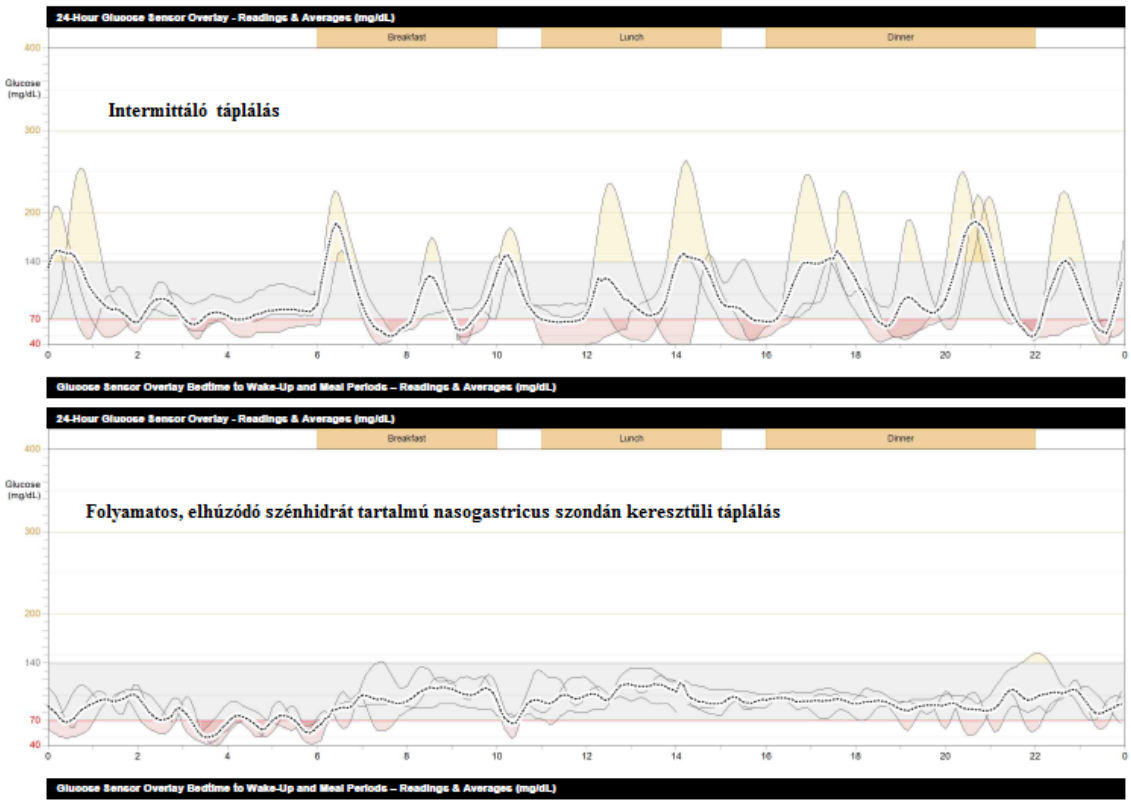


17. ábra - A diazoxid hatása vércukor profilra CCHS-ben szenvedő betegünknél

A görbék az egyes napok szöveti glükóz koncentrációt jelenítik meg, a pontozott vonal azok átlagát mutatják. A nyilak a táplálás idejét jelzik.

DOI:10.14753/SE.2017.2026

A konvulzió és hypoglikémia miatt vizsgált oesophagus atresiás kisded esetében a CGM vizsgálat jelentős étkezés utáni vércukor emelkedésre világított rá, amit 2-3 órával az étkezést követően típusos posztprandiális hypoglikémia követett (18. ábra). Ez a rapid szénhidrát felszívódásra jellemző CGM mintázat felvetette a pylorotomiát követő dumping szindróma gyanúját, ami miatt folyamatosan nasogastricus szondán keresztül, elhúzódó szénhidrát (Maltodextrin) tartalmú tápszerrel folytattuk a táplálást. Az ábrán látható, hogy hypoglikémiás epizód jóval kevesebb volt, és a szöveti glukózszint ingadozása nem ért el akkora végleteket, mint az első mérés alkalmával. A diétás változást követően a glükóz csúcsok amplitúdója csökkent, és megszűntek a posztprandiális hypoglikémiák is. Újabb neurológiai tünet a betegnél később soha nem jelentkezett.



18. ábra - Intermittáló és folyamatos táplálás hatása a glükóz profilra dumping szindrómás betegünknél

Az ábrán látható pontozott vonal az egyes napok eredője.

DOI:10.14753/SE.2017.2026

7.4. Glükóz variabilitást elemző program fejlesztése

A GVAP programot értékelő vizsgálatba bevont tizennégy 48 órás CGM görbe esetén 7-ben találtunk hiányzó mérési adatot. Egy napra vetítve átlagosan 1,9 glükóz érték hiányzott (tartomány: 0-9, a napi 5 percenkénti mérések száma 288 lenne). Pearson analízist használtunk a CONGA, MODD, MAGE avg. esetén, logaritmikus transzformáció után szintén Pearson féle korrelációt használtunk az Avg. AUC-H, PATR validálásához is. Spearman analízist használtunk az Avg. AUC-L, PBTR validálásához. A korrelációs együttható a GVAP és a referencia metódusok között minden egyes esetben meghaladta a 0.99-et (6. táblázat).

6. táblázat - A GVAP pontosságának meghatározása korreláció analízissel

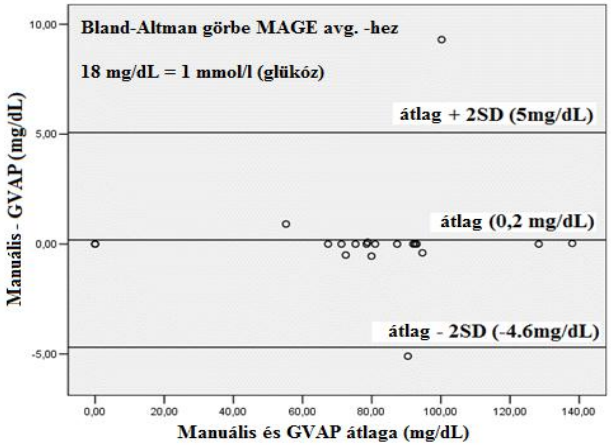
Módszer	Paraméter	N	GVAP (r érték)	p szint
GlyCulator	CONGA	14	1	p<0.001
	MODD	14	1	p<0.001
Medtronic®	Avg. AUC-H	14	1	p<0.001
	PATR	14	0.995	p<0.001
	Avg. AUC-L	14	0.999	p<0.001
	PBTR	14	0.992	p<0.001
Manuális	MAGE avg.	20	0.997	p<0.001

7. táblázat - Leíró statisztika a GVAP pontosságáról

		Ref.				Diff. (Ref. -GVAP)				
	N	Max.	Min.	Átlag	SD	Max.	Min.	Átlag	SD	K
CONGA(mg/dL)	14	43	9	20.4	11.6	0.7	-0.1	0.1	0.2	1
MODD(mg/dL)	14	90.7	11.3	29.5	20.7	1.7	-0.5	0.2	0.5	1
Avg. AUC-H(mg/dL)	14	27.5	0	3.4	7.6	0.4	0	0	0.1	1
PATR(%)	14	48.5	0	8.8	14.2	0	-1.6	-0.5	0.6	0
Avg. AUC-L(mg/dL)	14	3.3	0	1.3	1.8	0.1	0	0	0.1	0
PBTR(%)	14	24.5	0	14	15	1.9	-0.2	0.3	0.6	1
MAGE avg. (mg/dL)	20	128.3	0	78.9	33.1	9.3	-5.1	0.2	2.4	2

Ref. – referencia; Diff.- differencia; K - a 2SD távolságon túl található kilógó értékek száma. Megfigyelés ideje 48 óra volt. 18mg/dL = 1mmol/l (glükóz).

DOI:10.14753/SE.2017.2026



19. ábra - Bland-Altman plot a MAGE avg.-hez

Az ábrán látszik, hogy a GVAP és a referencia eredmény két esetében tér el jelentősebben.

A tesztfelhasználók beszámolója alapján a világhálón elérhető felhasználói dokumentáció jól szerkesztett. Segítségével a GVAP használatát fél óra alatt el lehetett sajátítani. A feltelepített Windows alapú applikáció segítségével az egyes futtatások körülbelül egy percig tartottak.

8. MEGBESZÉLÉS

A folyamatos glükóz monitorizálás a diabetológiai ellátásban jelent meg először, mint a diabéteszes anyagcsere egyensúly javításának egyik lehetséges módszere, illetve a mesterséges szigetsejt fejlesztéshez szükséges eszköz. Az intenzív terápiában a kritikus állapotokban megjelenő hyperglikémia, illetve az inzulin kezelés kiváltotta hypoglikémia fontosságának felismerése után szinte magától adódott a gondolat, hogy a CGM segíthet ezen állapotok pontosabb kezelésében illetve megelőzésében. A CGM-mel szemben megfogalmazott megbízhatósági kritikákra azonban választ kellett adnia az intenzíves szakmának. Mint sok egyéb területen, itt is a gyermekgyógyászati ellátás lépéshátrányban volt. Vizsgálataink elsődleges célja ezért a CGM megfelelő helyének megtalálása volt a kritikus állapotú gyermekek ellátásában. Ehhez először a módszer pontosságát kellett vizsgálnunk, amihez megfelelő adatbázist kellett fejlesztenünk. A továbbiakban kerestük azokat a forrásokat, amik szélső helyzetben a CGM pontatlanságát okozhatják, elsősorban a hypoperfúzióhoz vezető állapotok körében. Miután a glükóz értékek variabilitása intenzív osztályos körülmények között is jelentős prognosztikai tényezőként szerepelnek, célunk volt az is, hogy a CGM által nyújtott hatalmas adattömeget ebből a szempontból is kiaknázzuk, és a CGM további potenciális előnyére rávilágítsunk. Ehhez egy olyan hiánypótló szoftverre volt szükség a CGM adatiból származó variabilitás számítására, amit kutatásunk során fejlesztettünk.

8.1 A CGM pontosságának meghatározása

Az CGM pontosságát vizsgáló eredményeink az irodalmi adatokkal teljesen összhangban vannak (2. táblázat). A rendszer használatának kezdetén azonban számos technikai problémával néztünk szembe.

Egy 2013-ban megjelent hazai összefoglaló tanulmányunkban (illetve annak korrekciójában) az első 20 betegünk adatainak elemzését is bemutattuk [99, 100]. A Clarke elemzés alapján a mért pontpárok 96%-a klinikailag elfogadható A és B zónába esett, továbbá a 355 pontpárból csak egy volt a C zónában. Ezek az adatok gyakorlatilag megegyeznek a későbbi teljes vizsgálatunk eredményeivel. Azonban a Pearson korreláció gyenge, 0,64-os volt, szemben a később meghatározott 0,83-dal. Az első 20 betegünk adatai alapján a CGM megbízhatósága ugyan nagyjából a nemzetközi

irodalommal egybevágott, de voltak vizsgálatok, amelyben jóval pontosabban mért a CGM. Ezért visszamenőleg elemeztük adatainkat, a gyengébb pontosság okait keresve. Az adatelemzés kiderítette, hogy a CGM kalibrációja néhány esetben nem megfelelően történt. Ennek oka az volt, hogy gyakran 1-2 órával korábbi vércukor értékkel kalibrálták a rendszert. A fenti problémát úgy küszöböltük ki, hogy a betegellátás igényeihez igazítottuk a kalibrációkat: egy kritikus állapotú beteg esetén naponta akár 4-6 alkalommal is történik vércukor mérés és/vagy vérgáz vizsgálat. Ha ezekkel az adatokkal a CGM-et is kalibráljuk, akkor nem kell megvárnunk, hogy a rendszer kalibrációs értéket kérjen. A fenti metodikai hibák miatt 4 beteget kizártunk a későbbi elemzésekből. Egy friss tanulmány adatai alapján a kalibrációhoz képest 6 órán belül pontosabban mér a CGM, mint azon túl [72]. Vizsgálatainkban átlagosan 7,5 óra telt el a kalibrációk között, ennek gyakoribbá tételével valószínűleg kismértékben tovább javítható a CGM pontossága.

További fontos kérdés, hogy felhasználhatjuk-e a POC értékeket kalibrációs célból. Jelenleg erre vonatkozóan nincsenek ajánlások, és a nemzetközi irodalom is használja mind a POC, mind a vérgáz értékeket kalibrációra. Véleményünk szerint - amennyiben nem érhető el a vérgáz analízis - felhasználhatók a POC értékekből nyert vércukorértékek is. Erre leginkább azért van lehetőség, mert a POC által mért érték megbízhatóbb, mint a CGM [67].

Adataink - hasonlóan a nemzetközi irodalomban szereplő eredményekhez - azt igazolják, hogy a CGM pontossága megfelelő kalibrációs mintavétel mellett intenzív osztályon is kielégítő. Alapvető kérdés természetesen, hogy milyen céllal lehet a CGM eredményeket felhasználni intenzív osztályos körülmények között. A jelenleg érvényes nemzetközi ajánlások szerint klinikai döntést nem lehet kizárólag a CGM eredményekre alapozni [51]. Ez az irányelv 2009-ből származik, azóta a CGM technika sokat finomodott, a fejlesztések azonban elsősorban a diabetológiai felhasználás pontosságát célozták. Az intenzív osztályos felhasználás célja elsősorban a kritikus állapotokban jelentkező hyper- és hypoglikémiás változások időben történő felismerése, amiben már a trendek követése nagy segítséget jelent. Ezen kívül fontos szempont az inzulin/glükóz kezelés indikációja, amit továbbra is csak megfelelő, közel analitikai pontosságú méréssel megerősítve tudunk elképzelni. Az inzulin kezelés mellett jelentkező

hypoglikémia veszélye jelenti a következő fontos vizsgálati szempontot, aminek felismeréséhez szintén a változások kellő pontosságú követése elegendő lehet. Természetesen ismerve a módszer technikájából adódó késést, fel kell készülni arra, hogy minél gyorsabb változást látunk, annál inkább indokolt a CGM által mért eredmény megerősítése illetve pontosítása egyéb metodikával.

Ezen limitációk ismeretével a CGM alkalmas módszer az intenzív osztályon a glükóz változások követésére. A glükóz változások követésének szükségessége pedig véleményünk szerint nem lehet kérdéses. Ezek alapján sajnálatos, hogy az intenzív osztályos felhasználásra kezdett CGM fejlesztés (Medtronic®, Sentrino®) az elmúlt években leállt. Reményeink szerint a jelenleg is zajló CGM-támogatott intenzív inzulin kezelési gyermek-vizsgálatok (HALF-PINT Study) újabb lendületet adnak a CGM intenzíves eszköztárba való bevezetéséhez.

8.2 A szöveti hypoperfúzió hatása a CGM pontosságára

A szöveti hypoperfúzióval gyakran találkozunk az intenzív ellátásra szoruló betegek körében. Ennek mértékére legegyszerűbben – szemikvantitatív módon - a kapilláris újratelődési időből következtethetünk. A beteg vérgázlelete is nyújthat hasznos információkat a szöveti hypoperfúzió mértékére vonatkozóan. Vizsgálatunkban a pH és a laktát volt a két kulcsparaméter ebből a szempontból. Sokkos állapotban az exogén vagy az endogén katekolaminok hatására centralizálódik a keringés, csökken a bőr, vázizom, gasztrointesztinális rendszer perfúziója, oxigénellátása. Az anaerob anyagcsere a laktát szintjének emelkedéséhez és következményesen a pH csökkenéséhez vezet. Eredményeink alapján a CGM pontossága nem romlott magasabb laktát szint és csökkenő pH esetén sem. A hemokoncentrált állapot - melyet a magasabb hematokrit érték jellemez - is ronthatja a szöveti perfúziót, következményesen a CGM pontosságát. A renális hypoperfúzió prerenális veseelégtelenséget okozhat. Veseelégtelenségben csökken a kálium ürítése, hyperkalémia alakulhat ki. Eredményeink alapján ez utóbbi két indirekt paraméter emelkedése sem függ össze a CGM pontosságával.

Korábbi tanulmányok következtetései egybevágnak a mi eredményeinkkel, hiszen sem a sokkban alkalmazott vazoaktív terápia, sem a szöveti hypoperfúziót okozó

hypotermia nem rontja a CGM pontosságát [68, 75, 76, 101]. Az intenzív terápia során jelentkező hypoperfúzióval kapcsolatos, a CGM pontosságára vonatkozó aggodalmak tehát nem tűnnek megalapozottnak.

Az általunk alkalmazott megközelítés természetesen számos hibalehetőséget rejt magában. A fenti laboratóriumi paraméterek változása nyilván nem csak a szöveti perfúzió zavaraira jellemző, de mint paraméter „csokor" jól jellemezheti azt. Vizsgálatunkba főleg kapilláris, kisebb számban vénás és artériás Astrup eredményeket vettünk be. Ismert, hogy az artériás és a vénás minták között különbség lehet a vércukor értékben, így a mintavételi hely fontos szerepet tölthet be a CGM kalibráció és az inzulin terápia szempontjából [102]. A fenti probléma kiküszöbölése érdekében szelektív analízist végeztünk a minta típusokra vonatkozóan, amely szintén nem talált összefüggést a CGM pontosságára vonatkozóan.

A 15. ábrán a pontfelhős ábrázolásmód felhívja a figyelmet a CGM tágabb értelemben vett limitációira. Három adatpár esetében jelentős, 4,4 mmol/l-nél (80 mg/dL) nagyobb különbség volt a referencia és a CGM glükóz között. Ilyen nagyságú különbségek természetesen helytelen klinikai döntéshez vezethetnének. Esetünkben azonban a két legnagyobb különbség – eléggé meglepő módon - a Clarke analízis szerint a klinikailag megbízható B zónába esett (4. táblázat). Az ábrából szintén kitűnik, hogy a CGM pontatlanságára utaló jelentősebb eltéréseket nem a szélső értékek tartományában lehetett megfigyelni, hanem főleg a normál tartományban, továbbá ezen eltérések leginkább sztochasztikus eloszlást mutattak. Ezek alapján a CGM pontatlansága nem a hypoperfúziót tükröző tényezőkben rejlik, hanem magának a rendszernek a hibája/bizonytalansága okozza azt (minél több a mérés, annál több a pontatlan eredmény). Fontos megemlíteni, hogy a nagyszámú mérés ellenére viszonylag kevés eredmény esett a szélső tartományokba, ami némiképp korlátozza az eredményeink értékelését.

Felmerül a kérdés, hogy milyen tényezőket kell keresnünk és kiküszöbölnünk a CGM alkalmanként megfigyelhető pontatlanságának hátterében. Fontos szerepet tölthet be a CGM megbízhatóságában a gyermekintenzív osztályokon használt forgatás, mint antidecubitus terápia, mely a szenzor területét változó módon érinti. Az intenzív

osztályokon használt műszerek által gerjesztett rádiófrekvenciás zaj is zavarhatja a CGM szenzora és a monitor közötti kommunikációt. Ahogy korábban felvetettük, gyakoribb kalibrációs protokollok javíthatják a rendszer pontosságát [72]. A Medtronic® korábbi intenzív osztályos CGM monitor fejlesztése (Sentrino®) számos hibaforrás kiküszöbölésére kereste a megoldást, visszanyúlva a kábel-kommunikációhoz és több párhuzamos elektródát alkalmazva a szenzorban.

8.3 A CGM, mint klinikai diagnosztikus eszköz

A szénhidrát anyagcsere zavarainak hagyományos észlelése még nagyon gyakori mintavétel esetén is csak torz képét adja a valóságnak. Egy intenzív osztály terhelése mellett bármely laboratóriumi paraméter – köztük a vércukor – rendszeres mérése hosszú távon maximum 2-3 órás gyakorisággal valósítható meg, egy csecsemő-gyermekosztályon ez is nehezen oldható meg. Három óránként történő etetés esetén nyilvánvaló, hogy a vércukor változások kinetikáját nem lehet feltérképezni folyamatos monitorizálás nélkül. Erre az egyértelmű diagnosztikus előnyre számítva fejlesztették ki a CGM módszerét a diabetológiában, de általános diagnosztikus használatára alig van példa. Pedig éppen a CGM technika világított rá arra a korábban alig elképzelhető jelenségre, hogy a glükóz koncentráció 1/2-1 órán belül gyakran 10-15 mmol/l-nyi rapid változásokat mutat. A gyermekgyógyászatban elsősorban a hypoglikémiás állapotok diagnosztikájában látjuk a CGM kihasználatlan lehetőségeit.

A hypoglikémiák differenciáldiagnosztikája a szénhidrát-bevitel, -felszívódás, glikogenolízis, glükoneogenezis, inzuláris és kontrainzuláris endokrin zavarok széles skáláját foglalja magában. Az ezek közötti elkülönítő tájékozódásban rendkívül hasznos segítséget nyújthat a szöveti glükóz monitorizálás. Erre az a tény teremt egyértelmű lehetőséget, hogy trendekre, a szénhidrát bevitelhez viszonyított változásokra vagyunk kíváncsiak, és a CGM által mért abszolút glükóz érték kisebb jelentőségű, hiszen minden esetben analítikai megerősítés szükséges. Az I.sz. Gyermekklinikán az újszülött- és csecsemőkori hypoglikémiák kivizsgálásának szinte rutin kiegészítőjévé vált a CGM. Két olyan esetünket emeltük ki a számos vizsgálat sorából, ahol a CGM egy korábban le nem írt patofiziológiai folyamat megértéséhez, vagy egy ismeretlen diagnózis felállításához nyújtott segítséget.

A CCHS miatti légzési elégtelenséggel kezelt beteg esetében a hypoglikémia meglepő klinikai tünet volt. Betegünk kezelése előtt néhány hónappal 3 esetet publikáltak, ahol hypoglikémia CCHS-hez társultan fordult elő [103]. Ezen esetekben a hypoglikémia észlelése konvulzió után történt, szemben a mi esetünkkel, ahol erre rutin vércukor mérés során derült fény [104]. A hypoglikémiák eredete nem volt tisztázott. A folyamatos glükóz görbe alapján a tartós hypoglikémiás epizódok tipikusan 1,5-2 órával étkezés után jelentkeztek, klinikai tünetek nélkül, és a következő étkezéssel oldódtak meg.

A hypoglikémia jól ismert ellenregulációs választ vált ki a neuroendokrin rendszer részéről. A kortizol, glukagon és növekedési hormon fokozott elválasztásának eredményeként emelkedni fog a vércukorszint [105]. Esetünkben az alacsony kortizolszint hozzájárulhatott a hypoglikémiához. Alacsony kortizol szintet gyakran látunk intenzív ellátás során, betegünknél azonban az alapbetegséggel összefüggésben is felmerülhet a gyenge kortizol válasz szerepe. A vegetatív idegrendszer kiemelt szerepet tölt be a glükóz homeosztázisban. A hypoglikémia észlelésében kulcsszerepet szerepet töltenek be glükóz szintet érzékelő glomus caroticum (GC) receptorok. Az autonóm idegrendszer szabályozza a stressz hormonok termelését és a hasnyálmirigy endokrin funkciójára is hatással van [6, 106, 107]. Korábbi állatkísérlet igazolta, hogy GC eltávolításon átesett kutyáknál a stressz reakció csökkent mértékű hyperinzulinémiás hypoglikémiában [6]. Korábban két CCHS-ben szenvedő beteg boncolása során igazolták, hogy a GC mind nagyságában, mind sejtszámában kisebb a kontrollhoz képest [108]. A PHOX2B transzkripciós faktor számos fehérje átírását szabályozza: Nekrep igazolta, hogy PHOX2B -/- egerek esetén a pancreas β sejtjeinek száma nagyobb volt, mint kontrolloknál, ami hyperinzulinémiát eredményezett [109]. A fentiek alapján a CCHS-ben általunk is tapasztalt hypoglikémia etiológiája feltehetően összetett, de szerepet játszhatott benne a glükóz érzékelés zavara, az emelkedett szérum inzulin szint és a csökkent kortizol szint is. Közös etiológiai faktorként mindenképpen a betegség központi elemeként ismert vegetatív szabályozási zavart kell tekintenünk. Ahogy a CGM görbék rámutattak, a CCHS betegnél kialakuló késői posztprandiális glükóz csökkenést nem követi megfelelő ellenreguláció (vegetatív válasz), csak gyakori (vagy átmenetileg folyamatos) etetéssel hidalható át a vércukor szint esése. Ezen eredményeink elsőként hívták fel rá a figyelmet, hogy CCHS miatt gondozott

betegeknél az ismert légzési, szívfrekvencia, és enterális problémák mellett a hypoglikémia kockázat is magas, ezért szűrni kell. A későbbiekben más CCHS betegünknél ezen tapasztalatok alapján CGM szűrő vizsgálattal szintén detektálni tudtunk szubklinikus hypogikémiát, ezzel megelőzve potenciális konvulziók kialakulását.

Az oesophagus atresia műtéti megoldásaként egyes esetekben alkalmazott gyomorfelhúzás (gastric pull-up) nyilvánvalóan rontja a gyomor működését, nehezíti a táplálás felépítését, lassíthatja a szomatikus fejlődést. Ezen sokrétű probléma mellett ezekre a betegekre nem volt jellemző a konvulzió. Kisdedkorú betegünknél a konvulzió hátterében számos potenciális probléma állhatott, klinikai kivizsgálása szerencsésen gyorsan feltárta a súlyos hypoglikémia jelenlétét. Ebben az életkorban a hypoglikémia differenciál-diagnosztikája – különösen súlyos társbetegség esetén - bonyolult, a tájékozódást segítendő, ezért CGM vizsgálatot indítottunk. A görbék elemzése egyértelműen rámutatott az étkezések utáni jelentős glükóz csúcsokra, amiket mély posztprandiális hypoglikémiás epizódok követtek. A műtét részét képező pylorotomia ismeretében nem volt nehéz felismerni a dumping szindróma patogenetikai szerepét. Ez a CGM vizsgálat ismét rámutatott egy általánosabb klinikai problémára: ezen betegeknél a hypoglikémiákra fel kell készülni, szűrni érdemes, és szükség esetén diétás módosítás indokolt, ami itt is segíthet neurológiai szövődmények megelőzésében. Betegünk példája nyomán tervezzük ezen vizsgálatok általános bevezetését a gastric pull-up műtéten átesett gyerekeknél. Eddig egy hasonló esetet ismertünk fel szintén CGM segítségével. Az elmúlt években hasonló jelenséget írtak le obesitas miatt alkalmazott „gastric bypass”, Roux-Y műtéteket követően [110]. Ennek alapján ebben a betegpopulációban ajánlják a CGM vizsgálatokat [111].

8.4 Glükóz variabilitást elemző program fejlesztése

A CGM megjelenése új távlatokat nyitott meg az intenzív osztályos glükóz-homeosztázist érintő kutatásokkal kapcsolatban. A folyamatos jel segítségével lehetőség nyílik a glükóz-idő függvény pontosabb elemzésére.

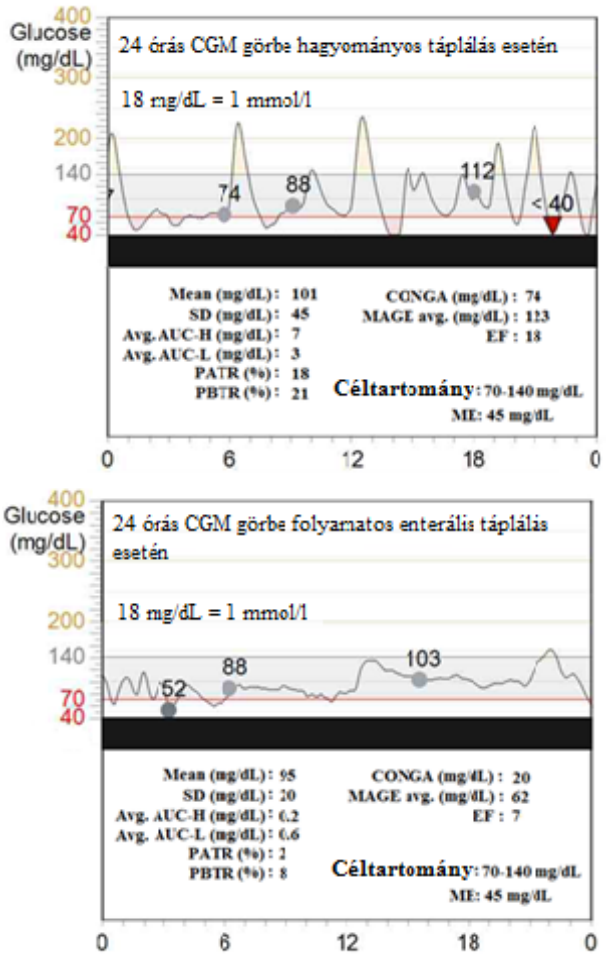
Korábbi diabetológiai vizsgálatok megalapozták a GV-sal kapcsolatos ismereteket. A legtöbb GV-t jellemző paraméter meglehetősen komplikált képlet

segítségével számolható ki, ezért célszerű a folyamat automatizálása. Az általunk kifejlesztett GVAP segítségével a kutatók kezébe került egy olyan applikáció, amely gyorsan, pontosan kiszámolja a leggyakoribb GV-t jellemző paramétereket. Klinikai szerepe kiemelten fontos lehet a glükóz-inzulin terápia finom hangolásában. Segítségével számos klinikai kérdés is megválaszolható, pl. (1) hogyan változtatják meg az intenzív osztályon használatos diagnosztikai vagy terápiás beavatkozások a rövid távú glükóz variabilitást (CONGA); (2) hogyan befolyásolja a perioperatív folyadék terápia és táplálás a MODD-ot; (3) mik a leggyakoribb hatásai az ITT-nak (MAGE, avg. Avg. AUC-H/L, PATR, PBTR).

Klinikai tapasztalataink egyelőre szegényesek a GV intenzív osztályon betöltött szerepével kapcsolatban. Azonban a legtöbb tanulmány ennek jövőbeni fontos szerepét hangsúlyozza. A fent leírt nyelőcső atresias gyermekbeteg esete kiváló példa erre.

Az indított folyamatos táplálás hatására a GV jelentősen csökkent (19. ábra). Az ábrán látható GV-t jellemző paraméterek mindegyike alacsonyabb az intervenciót követően.

Ebben az esetben talán a CONGA a leginformatívabb paraméter. A CONGA segítségével vizsgálhatjuk legjobban a rövid távú variabilitást, amely azt mutatja meg, hogy átlagosan hány mmol/l-rel tér el a beteg cukor



20. ábra - A folyamatos táplálás hatása dumping szindrómás

koncentrációja az előző órához képest. Ebben az esetben konvencionális táplálás esetén az óránkénti változás meglehetősen nagy volt (CONGA = 4,1 mmol/l). A folyamatos enterális táplálás lecsillapította a kilengéseket (CONGA = 1,1 mmol/l).

Ahogy a szoftver ismertetésénél már szerepelt, a GVAP a hiányzó mérési adatokat interpolálja (maximum 21 glükóz értéket számol ki egy-egy hiány esetében). Fontos, hogy minden kutatás során közöljük a GVAP által kiszámolt hiányzó adatok számát (ennek értékét a kezelő panel kijelzi), mert ennek mértéke hatással lehet a GV-ra, így eredményeink megbízhatóságára.

Összességében elmondható, hogy a GVAP egy gyors, pontos, felhasználóbarát szoftver. A GVAP által nyert adatok közvetlen klinikai felhasználása – szemben a CGM általános használatával - jelenleg nem lehetséges, de a későbbiekben a GV-sal kapcsolatos kutatások fontos eszköze lehet. A GVAP metodikai hátránya, hogy működéséhez a számítógépre telepített MATLAB program szükséges.

9. KÖVETKEZTETÉSEK

- A CGM pontossága elmarad az analítikai mérés, a vérgáz analizátorok és a POC készülékek pontosságától, de megbízhatóan követi az intenzív osztályon kezelt betegek vércukor változásait. Ennek alapján gyermekintenzív osztályos alkalmazása hasznos lehet a kritikus állapotú betegek glükóz anyagcsere változásainak követésére.

- A CGM pontossága és a szöveti hypoperfúzióra utaló laboratóriumi paraméterek között nincs összefüggés, azaz a szöveti hypoperfúzió nem rontja a CGM pontosságát, nem limitálja intenzív osztályos használatát.

- A CGM kiválóan segíti a glükóz anyagcserezavarok pontos kinetikájának felderítésével a precíz diagnózist és terápia beállítást, egyes esetekben akár a pathomechanizmus megértését, diagnosztikus algoritmus kidolgozását is.

- Az általunk fejlesztett, ingyenes forráskódú GV-t elemző program (GVAP) egyszerűen használható, megbízhatóan elemzi a folyamatos glükóz görbét és számolja ki a legfontosabb GV-t jellemző paramétereket. A GV intenzív osztályos jelentőségének megértéhez jelentős kutatási segítséget nyújt a GVAP.

10. ÖSSZEFOGLALÁS

Az ezredfordulón alapvetően megváltozott a kritikus állapotú betegek hyperglikémiájáról alkotott véleményünk. A mortalitást negatív irányban befolyásoló stressz hyperglikémia kezelésére két koncepció jelent meg: a szoros glükóz kontroll és a hagyományos kezelés. A szoros glükóz kontroll segítségével a hyperglikémiás epizódok ugyan csökkenthetők, de a hypoglikémia előfordulása jelentősen megnő, ismét növelve a morbiditást. A folyamatos glükóz monitorizálás (CGM) bevezetése az intenzív osztályokra elősegítheti a glükóz változások csökkenését.

Kutatócsoportunk intenzív ellátásra szoruló gyermekbetegek körében vizsgálta 1) a CGM megbízhatóságát, 2) a hypoperfúzióval járó állapotok hatását a CGM pontosságára, 3) a CGM klinikai diagnosztikai szerepét, 4) a glükóz variabilitás számítását a CGM eredményekből.

Igazoltuk, hogy a CGM megbízhatóan követi a betegek vércukor változásait. A szöveti hypoperfúzió nem befolyásolja a CGM pontosságát.

Megállapítottuk, hogy a CGM jelentős szerepet tölthet be egyes szénhidrát anyagcserezavarok pontos diagnosztikájában és terápiás vezetésében. Létrehoztunk egy ingyenesen hozzáférhető programot (Glycemic Variability Analyzer Program), amely kiszámolja a leggyakrabban használatos glükóz variabilitást jellemző paramétereket.

Eredményeink alapján a CGM gyermekintenzív osztályos körülmények között is megbízható eszköz a glükóz koncentráció változásainak követésére, a mért eredmények elfogadható pontosságúak. Az érvényes nemzetközi ajánlások szerint a CGM adatok azonban továbbra sem szolgálhatnak klinikai döntések alapjául. A CGM által nyújtott trendek diagnosztikus felhasználása azonban egyre szélesebb körben lehetséges és indokolt. A CGM által nyújtott mérési eredmények variabilitás vizsgálata az intenzív osztályos glükóz variabilitás kutatáshoz nyújthat nélkülözhetetlen segítséget.

11. SUMMARY

The millennium brought a new concept on the glycemic management of the critically ill patients. Two major therapeutic directions (tight and conventional glucose management) appeared against stress hyperglycemia related increased mortality. Although the tight glycemic control (TGC) could prevent the occurrence of the hyperglycemic events; but, the incidence of hypoglycemia as well as the mortality became more frequent in patients on TGC. The introduction of the continuous glucose monitoring (CGM) into intensive care could help the healthcare providers to precede the abnormal glucose fluctuations.

Our study group investigated among critically ill paediatric patients the following questions: 1) the reliability of the CGM, 2) the effect of tissue hypoperfusion on the accuracy of the CGM, 3) role of CGM in the clinical decision making, 4) the calculation of different glucose variability parameters from CGM data.

Our study group demonstrated that the CGM is a reliable intensive care tool for following the glycaemic fluctuations. Disturbances of tissue perfusion has no significant effect on the accuracy on CGM.

We demonstrated that CGM could play an important diagnostic role in the accurate evaluation and patient management, in some rare cases of carbohydrate metabolic disorders. We developed an open access program (Glycemic Variability Analyzer Program), which can calculate the most common glucose variability parameters.

According to our results CGM follows reliably glucose fluctuations under pediatric critical care circumstances, and the accuracy of the CGM is appropriate. The current international guideline does not support the clinical decision making based on solely CGM findings. However, the trends of the CGM data could be used more widely for diagnostic purposes. The results provided by the CGM could be essential source for glucose variability studies in intensive care.

12. IRODALOMJEGYZÉK

1. Gerich JE: **Physiology of glucose homeostasis**. *Diabetes, obesity & metabolism* 2000, **2**(6):345-350.

2. Poretsky LE: **Principles of Diabetes Mellitus. Normal Glucose Homeostasis (Chapter 2)**. 2010:19-35.

3. **Endocrine Notes Supplement. Glucose Homeostasis (Chapter 5, Brandt M)** [https://www.rose-hulman.edu/~brandt/Chem330/EndocrineNotes/ (2015.02.16)]

4. Koska P, Dojcsak Kiss-Toth E, Juhasz Szalai A, Kovacs GL, Barkai L, Racz O, Fodor B: **Brain glucose sensing and counterregulatory response to hypoglycaemia**. *Acta physiologica Hungarica* 2013, **100**(2):133-139.

5. Marty N, Dallaporta M, Thorens B: **Brain glucose sensing, counterregulation, and energy homeostasis**. *Physiology (Bethesda, Md)* 2007, **22**:241-251.

6. Koyama Y, Coker RH, Stone EE, Lacy DB, Jabbour K, Williams PE, Wasserman DH: **Evidence that carotid bodies play an important role in glucoregulation in vivo**. *Diabetes* 2000, **49**(9):1434-1442.

7. Hevener AL, Bergman RN, Donovan CM: **Portal vein afferents are critical for the sympathoadrenal response to hypoglycemia**. *Diabetes* 2000, **49**(1):8-12.

8. Dhar A, Castillo L: **Insulin resistance in critical illness**. *Curr Opin Pediatr* 2011, **23**(3):269-274.

9. Robinson LE, van Soeren MH: **Insulin resistance and hyperglycemia in critical illness: role of insulin in glycemic control**. *AACN clinical issues* 2004, **15**(1):45-62.

10. Beutler B: **Microbe sensing, positive feedback loops, and the pathogenesis of inflammatory diseases**. *Immunological reviews* 2009, **227**(1):248-263.

11. Garcia Branco R, Tasker RC, Ramos Garcia PC, Piva JP, Dias Xavier L: **Glycemic control and insulin therapy in sepsis and critical illness**. *Jornal de pediatria* 2007, **83**(5 Suppl):S128-136.

12. Kim JH, Bachmann RA, Chen J: **Interleukin-6 and insulin resistance**. *Vitamins and hormones* 2009, **80**:613-633.

13. Borst SE: **The role of TNF-alpha in insulin resistance**. *Endocrine* 2004, **23**(2-3):177-182.

14. Kim JJ, Sears DD: **TLR4 and Insulin Resistance**. *Gastroenterology research and practice* 2010, **2010**.

15. Donahey E, Folse S, Jakobi J: **Management of Hyperglycemia in Critically Ill Patients**. *Pharmacy Practice News* 2013, **2013 November**:1-5.

16. Karunakar MA, Staples KS: **Does stress-induced hyperglycemia increase the risk of perioperative infectious complications in orthopaedic trauma patients?** *Journal of orthopaedic trauma* 2010, **24**(12):752-756.

17. Bercker S, Weber-Carstens S, Deja M, Grimm C, Wolf S, Behse F, Busch T, Falke KJ, Kaisers U: **Critical illness polyneuropathy and myopathy in patients with acute respiratory distress syndrome**. *Crit Care Med* 2005, **33**(4):711-715.

18. Schweickert WD, Hall J: **ICU-acquired weakness**. *Chest* 2007, **131**(5):1541-1549.

19. Cruickshank N: **Coronary thrombosis and myocardial infarction, with glycosuria**. *BMJ* 1931, **1**(3666):618-619.

20. Chernow B, Alexander HR, Smallridge RC, Thompson WR, Cook D, Beardsley D, Fink MP, Lake CR, Fletcher JR: **Hormonal responses to graded surgical stress**. *Archives of Internal Medicine* 1987, **147**(7):1273-1280.

21. Young B, Ott L, Dempsey R, Haack D, Tibbs P: **Relationship between admission hyperglycemia and neurologic outcome of severely brain-injured patients**. *Annals of Surgery* 1989, **210**(4):466-473.

22. Norhammar AM, Ryden L Fau - Malmberg K, Malmberg K: **Admission plasma glucose. Independent risk factor for long-term prognosis after myocardial infarction even in nondiabetic patients**. (0149-5992 (Print)).

23. Black CT, Hennessey PJ, Andrassy RJ: **Short-term hyperglycemia depresses immunity through nonenzymatic glycosylation of circulating immunoglobulin**. *The Journal of trauma* 1990, **30**(7):830-833.

24. Gore DC, Chinkes D, Heggers J, Herndon DN, Wolf SE, Desai M: **Association of hyperglycemia with increased mortality after severe burn injury**. *J Trauma* 2001, **51**(3):540-544.

25. Malmberg K, Ryden L, Efendic S, J. H, Nicol P, Waldenstrom A, Wedel H, Welin L: **Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI study): effects on mortality at 1 year**. *J Am Coll Cardiol* 1995, **26**(1):57-65.

26. Malmberg K: **Prospective randomised study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus**. *BMJ (Clinical research ed)* 1997, **24**(314):1512-1515.

27. Zerr KJ, A. F, Grunkemeier GL, Bookin S, Kanhere V, Starr A: **Glucose control lowers the risk of wound infection in diabetics after open heart operations**. *Ann Thorac Surg* 1997, **63**(2):356-361.

28. Golden SH, Peart-Vigilance C, Kao WHL, Brancati FL: **Perioperative glycemic control and the risk of infectious complications in a cohort of adults with diabetes**. *Diabetes care* 1999, **22**(9):1408-1414.

29. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, Vlasselaers D, Ferdinande P, Lauwers P, Bouillon R: **Intensive insulin therapy in critically ill patients**. *N Engl J Med* 2001, **345**(19):1359-1367.

30. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, Meersseman W, Wouters PJ, Milants I, Van Wijngaerden E, Bobbaers H, Bouillon R: **Intensive insulin therapy in the medical ICU**. *N Engl J Med* 2006, **354**(5):449-461.

31. Arabi YM, Dabbagh OC, Tamim HM, Al-Shimemeri AA, Memish ZA, Haddad SH, Syed SJ, Giridhar HR, Rishu AH, Al-Daker MO *et al*: **Intensive versus conventional insulin therapy: A randomized controlled trial in medical and surgical critically ill patients**. *Critical Care Med* 2008, **36**(12):3190-3197.

32. Krinsley JS: **Effect of an intensive glucose management protocol on the mortality of critically Ill adult patients**. *Mayo Clin Proc* 2004, **79**(8):992-1000.

33. Treggiari MM, Karir V, Yanes ND, Weiss NS, Daniel S, Deem SA: **Intensive insulin therapy and mortality in critically ill patients**. *Crit Care* 2008, **12, R29**.

34. Wang LC, Lei S, Wu JN, Wang LF, Guan TR, Jiang HF, Ni HX, Ye XH: **Intensive insulin therapy in critically ill patients**. *Chin Crit Care Med* 2006, **18**(12):748-750.

35. Finfer S, Blair D, Bellomo R, McArthur C, Mitchell I, Myburgh J, Norton R, Potter J, Chittock D, Dhingra V *et al*: **Intensive versus Conventional Glucose Control in Critically Ill Patients**. *N Engl J Med* 2009, **360**(13):1283-1297.

36. Krinsley JS, Grover A: **Severe hypoglycemia in critically ill patients: Risk factors and outcomes**. *Crit Care Med* 2007, **35**(10):2262-2267.

37. Cook CB, Kongable Gl, Potter DJ, Abad VJ, Leija DE, Anderson M: **Inpatient glucose control: a glycemic survey of 126 U.S. hospitals**. *J Hosp Med* 2009, **4**(9):E7-E14.

38. Bhisitkul DM, Morrow AL, Vinik AI, Shults J, Layland JC, Rohn R: **Prevalence of stress hyperglycemia among patients attending a pediatric emergency department**. *The Journal of pediatrics* 1994, **124**(4):547-551.

39. Ronan A, Azad AK, Rahman O, Phillips RE, Bennish ML: **Hyperglycemia during childhood diarrhea**. *The Journal of pediatrics* 1997, **130**(1):45-51.

40. Srinivasan V, Spinella PC, Drott HR, Helfaer MA, Nadkarni V: **Association of timing, duration, and intensity of hyperglycemia with intensive care unit mortality in critically ill children**. *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies* 2004, **5**(4):329-336.

41. Mikos B, Barkai L: **Hyperglycemia and mortality in critically ill children. [Hyperglykaemia és mortalitás kritikus állapotú gyermekeknél.]**. *Orvosi hetilap* 2007, **148**(15):683-688 [Hungarian].

42. Vlasselaers D, Milants I, Desmet L, Wouters PJ, Vanhorebeek I, van den Heuvel I, Mesotten D, Casaer MP, Meyfroidt G, Ingels C *et al*: **Intensive insulin therapy for patients in paediatric intensive care: a prospective, randomised controlled study**. *Lancet* 2009, **373**(9663):547-556.

43. Agus MS, Steil GM, Wypij D, Costello JM, Laussen PC, Langer M, Alexander JL, Scoppettuolo LA, Pigula FA, Charpie JR *et al*: **Tight glycemic control versus standard care after pediatric cardiac surgery**. *The New England journal of medicine* 2012, **367**(13):1208-1219.

44. Macrae D, Grieve R, Allen E, Sadique Z, Morris K, Pappachan J, Parslow R, Tasker RC, Elbourne D: **A randomized trial of hyperglycemic control in pediatric intensive care**. *The New England journal of medicine* 2014, **370**(2):107-118.

45. Srinivasan V, Agus MS: **Tight glucose control in critically ill children--a systematic review and meta-analysis**. *Pediatric diabetes* 2014, **15**(2):75-83.

46. Faustino EVS, Bogue CW: **Relationship between hypoglycemia and mortality in critically ill children**. *Pediatr Crit Care Med* 2010, **11**(6):690-698.

47. Lucas A, Morley R, Cole TJ: **Adverse neurodevelopmental outcome of moderate neonatal hypoglycaemia**. *BMJ (Clinical research ed)* 1988, **297**:1304-1308.

48. Duvanel CB, Fawer CL, Cotting J, Hohlfeld P, Matthieu JM: **Long-term effects of neonatal hypoglycemia on brain growth and psychomotor development in small-for-gestational-age preterm infants**. *The Journal of pediatrics* 1999, **134**(4):492-498.

49. Mesotten D, Gielen M, Sterken C, Claessens K, Hermans G, Vlasselaers D, Lemiere J, Lagae L, Gewillig M, Eyskens B *et al*: **Neurocognitive development of children 4 years after critical illness and treatment with tight glucose control: a randomized controlled trial**. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2012, **308**(16):1641-1650.

50. Faraon-Pogaceanu C, Banasiak KJ, Hirshberg EL, Faustino EV: **Comparison of the effectiveness and safety of two insulin infusion protocols in the management of hyperglycemia in critically ill children**. *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies* 2010, **11**(6):741-749.

51. Moghissi ES, Korytkowski MT, DiNardo M, Einhorn D, Hellman R, Hirsch IB, Inzucchi SE, Ismail-Beigi F, Kirkman MS, Umpierrez GE: **American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control**. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists* 2009, **15**(4):353-369.

52. Benyo B, Illyes A, Nemedi NS, Le Compte AJ, Havas A, Kovacs L, Fisk L, Shaw GM, Chase JG: **Pilot study of the SPRINT glycemic control protocol in a Hungarian medical intensive care unit**. *Journal of diabetes science and technology* 2012, **6**(6):1464-1477.

53. Penning S, Le Compte AJ, Massion P, Moorhead KT, Pretty CG, Preiser JC, Shaw GM, Suhaimi F, Desaive T, Chase JG: **Second pilot trials of the STAR-Liege protocol for tight glycemic control in critically ill patients**. *Biomedical engineering online* 2012, **11**:58.

54. Stewart KW, Pretty CG, Tomlinson H, Thomas FL, Homlok J, Noemi SN, Illyes A, Shaw GM, Benyo B, Chase JG: **Safety, efficacy and clinical generalization of the STAR protocol: a retrospective analysis**. *Annals of intensive care* 2016, **6**(1):24.

55. **Heart And Lung Failure - Pediatric INsulin Titration Trial (HALF-PINT) https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01565941 (2016.04.16.)**.

56. Le HT, Harris NS, Estilong AJ, Olson A, Rice MJ: **Blood glucose measurement in the intensive care unit: what is the best method?** *Journal of diabetes science and technology* 2013, **7**(2):489-499.

57. Wahl HG: **How accurately do we measure blood glucose levels in intensive care unit (ICU) patients?** *Best practice & research Clinical anaesthesiology* 2009, **23**(4):387-400.

58. Beneteau-Burnat B, Bocque MC, Lorin A, Martin C, Vaubourdolle M: **Evaluation of the blood gas analyzer Gem PREMIER 3000**. *Clinical chemistry and laboratory medicine : CCLM / FESCC* 2004, **42**(1):96-101.

59. Lacara T, Domagtoy C, Lickliter D, Quattrocchi K, Snipes L, Kuszaj J, Prasnikar M: **Comparison of point-of-care and laboratory glucose analysis in critically ill patients**. *American journal of critical care : an official publication, American Association of Critical-Care Nurses* 2007, **16**(4):336-346; quiz 347.

60. Cook A, Laughlin D, Moore M, North D, Wilkins K, Wong G, Wallace-Scroggs A, Halvorsen L: **Differences in glucose values obtained from point-of-care glucose meters and laboratory analysis in critically ill patients**. *American journal of critical care : an official publication, American Association of Critical-Care Nurses* 2009, **18**(1):65-71; quiz 72.

61. **77 Elektronika Dcont Ideal. http://www.e77.hu/termekek/vercukormero-rendszer/dcont-ideal (2015.02.26)**

62. **The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group**. *The New England journal of medicine* 1993, **329**(14):977-986.

63. Liebl A, Henrichs HR, Heinemann L, Freckmann G, Biermann E, Thomas A: **Continuous glucose monitoring: evidence and consensus statement for clinical use**. *Journal of diabetes science and technology* 2013, **7**(2):500-519.

64. http://www.medtronic-diabetes.hu/minimed-rendszer/minimed-640g-inzulinpumpa: 2016.07.13.

65. Goldberg PA, Siegel MD, Russell RR, Sherwin RS, Halickman JI, Cooper DA, Dziura JD, Inzucchi SE: **Experience with the continuous glucose monitoring system in a medical intensive care unit**. *Diabetes technology & therapeutics* 2004, **6**(3):339-347.

66. Beardsall K, Ogilvy-Stuart AL, Ahluwalia J, Thompson M, Dunger DB: **The continuous glucose monitoring sensor in neonatal intensive care**. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005, **90**(4):F307-F310.

67. Corstjens AM, Ligtenberg JJ, van der Horst IC, Spanjersberg R, Lind JS, Tulleken JE, Meertens JH, Zijlstra JG: **Accuracy and feasibility of point-of-care and continuous blood glucose analysis in critically ill ICU patients**. *Critical care (London, England)* 2006, **10**(5):R135.

68. Piper HG, Alexander JL, Shukla A, Pigula F, Costello JM, Laussen PC, Jaksic T, Agus MS: **Real-time continuous glucose monitoring in pediatric patients during and after cardiac surgery**. *Pediatrics* 2006, **118**(3):1176-1184.

69. Bridges BC, Preissig CM, Maher KO, Rigby MR: **Continuous glucose monitors prove highly accurate in critically ill children**. *Critical care (London, England)* 2010, **14, R176**(5).

70. Westhoff D, Bosman R, Oudemans-van Straaten H, DeVries J, Wester J, van Stijn I, Zandstra D, PHJ. vdV: **Validation and feasibility of two Continuous Glucose Monitoring Systems (CGMS) against point-of-care AccuChek® in critically ill patients; a pilot study**. *Netherlands Journal of Critical Care* 2010, **16**(6):381-387.

71. Branco RG, Chavan A, Tasker RC: **Pilot evaluation of continuous subcutaneous glucose monitoring in children with multiple organ dysfunction syndrome**. *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies* 2010, **11**(3):415-419.

72. Yue XY, Zheng Y, Cai YH, Yin NN, Zhou JX: **Real-time continuous glucose monitoring shows high accuracy within 6 hours after sensor calibration: a prospective study**. *PloS one* 2013, **8**(3):e60070.

73. Schuster KM, Barre K, Inzucchi SE, Udelsman R, Davis KA: **Continuous glucose monitoring in the surgical intensive care unit: concordance with capillary glucose**. *The journal of trauma and acute care surgery* 2014, **76**(3):798-803.

74. Kosiborod M, Gottlieb RK, Sekella JA, Peterman D, Grodzinsky A, Kennedy P, Borkon MA: **Performance of the Medtronic Sentrino continuous glucose management (CGM) system in the cardiac intensive care unit**. *BMJ open diabetes research & care* 2014, **2**(1):e000037.

75. Holzinger U, Warszawska J, Kitzberger R, Herkner H, Metnitz PG, Madl C: **Impact of shock requiring norepinephrine on the accuracy and reliability of subcutaneous continuous glucose monitoring**. *Intens Care Med* 2009, **35**(8):1383-1389.

76. Lorencio C, Leal Y, Bonet A, Bondia J, Palerm CC, Tache A, Sirvent JM, Vehi J: **Real-time continuous glucose monitoring in an intensive care unit: better accuracy in patients with septic shock**. *Diabetes technology & therapeutics* 2012, **14**(7):568-575.

77. Kosiborod M, Gottlieb R, Sekella J, Peterman D, Grodzinsky A, Kennedy P, Borkon M: **Performance of the Medtronic Sentrino® continuous glucose management system in the cardiac ICU**. *Critical care (London, England)* 2013, **17**((Suppl 2)):P462.

78. Harris DL, Battin MR, Weston PJ, Harding JE: **Continuous glucose monitoring in newborn babies at risk of hypoglycemia**. *The Journal of pediatrics* 2010, **157**(2):198-202 e191.

79. Allen HF, Rake A, Roy M, Brenner D, McKiernan CA: **Prospective detection of hyperglycemia in critically ill children using continuous glucose monitoring**. *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of*

Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies 2008, **9**(2):153-158.

80. De Block C, Manuel YKB, Van Gaal L, Rogiers P: **Intensive insulin therapy in the intensive care unit: assessment by continuous glucose monitoring**. *Diabetes care* 2006, **29**(8):1750-1756.

81. Holzinger U, Warszawska J, Kitzberger R, Wewalka M, Miehsler W, Herkner H, Madl C: **Real-time continuous glucose monitoring in critically ill patients: a prospective randomized trial**. *Diabetes care* 2010, **33**(3):467-472.

82. Boom DT, Sechterberger MK, Rijkenberg S, Kreder S, Bosman RJ, Wester JP, van Stijn I, DeVries JH, van der Voort PH: **Insulin treatment guided by subcutaneous continuous glucose monitoring compared to frequent point-of-care measurement in critically ill patients: a randomized controlled trial**. *Critical care (London, England)* 2014, **18**(4):453.

83. **https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01565941 (2016.05.28.)**.

84. Rake AJ, Srinivasan V, Nadkarni V, Kaptan R, Newth CJ: **Glucose variability and survival in critically ill children: allostasis or harm?** *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies* 2010, **11**(6):707-712.

85. Hermanides J, Vriesendorp TM, Bosman RJ, Zandstra DF, Hoekstra JB, Devries JH: **Glucose variability is associated with intensive care unit mortality**. *Crit Care Med* 2010, **38**(3):838-842.

86. Meynaar IA, Eslami S, Abu-Hanna A, van der Voort P, de Lange DW, de Keizer N: **Blood glucose amplitude variability as predictor for mortality in surgical and medical intensive care unit patients: a multicenter cohort study**. *Journal of critical care* 2012, **27**(2):119-124.

87. Siegelaar SE, Holleman F, Hoekstra JB, DeVries JH: **Glucose variability; does it matter?** *Endocrine reviews* 2010, **31**(2):171-182.

88. Pollack MM, Patel KM, Ruttimann UE: **PRISM III: an updated Pediatric Risk of Mortality score**. *Crit Care Med* 1996, **24**(5):743-752.

89. Clarke WL, Cox D, Gonder-Frederick LA, Carter W, Pohl SL: **Evaluating clinical accuracy of systems for self-monitoring of blood glucose**. *Diabetes care* 1987, **10**(5):622-628.

90. Czerwoniuk D, Fendler W, Walenciak L, Mlynarski W: **GlyCulator: a glycemic variability calculation tool for continuous glucose monitoring data**. *Journal of diabetes science and technology* 2011, **5**(2):447-451.

91. Rawlings RA, Shi H, Yuan LH, Brehm W, Pop-Busui R, Nelson PW: **Translating glucose variability metrics into the clinic via Continuous Glucose Monitoring: a Graphical User Interface for Diabetes Evaluation (CGM-GUIDE(c))**. *Diabetes technology & therapeutics* 2011, **13**(12):1241-1248.

92. Baghurst PA: **Calculating the mean amplitude of glycemic excursion from continuous glucose monitoring data: an automated algorithm**. *Diabetes technology & therapeutics* 2011, **13**(3):296-302.

93. Fritzsche G, Kohnert KD, Heinke P, Vogt L, Salzsieder E: **The use of a computer program to calculate the mean amplitude of glycemic excursions**. *Diabetes technology & therapeutics* 2011, **13**(3):319-325.

94. Marics G, Lendvai Z, Lodi C, Koncz L, Zakarias D, Schuster G, Mikos B, Hermann C, Szabo AJ, Toth-Heyn P: **Evaluation of an open access software for calculating glucose variability parameters of a continuous glucose monitoring system applied at pediatric intensive care unit**. *Biomedical engineering online* 2015, **14**(1):37.

95. **Medtronic Guardian REAL-Time User Guide.** **http://www.medtronicdiabetes.com/sites/default/files/library/download-library/user-guides/guardian_real_time_user_guide.pdf** **(2015.03.26)**

96. Service FJ, Molnar GD, Rosevear JW, Ackerman E, Gatewood LC, Taylor WF: **Mean amplitude of glycemic excursions, a measure of diabetic instability**. *Diabetes* 1970, **19**(9):644-655.

97. Molnar GD, Taylor WF, Ho MM: **Day-to-day variation of continuously monitored glycaemia: a further measure of diabetic instability**. *Diabetologia* 1972, **8**(5):342-348.

98. McDonnell CM, Donath SM, Vidmar SI, Werther GA, Cameron FJ: **A novel approach to continuous glucose analysis utilizing glycemic variation**. *Diabetes technology & therapeutics* 2005, **7**(2):253-263.

99. Marics G, Koncz L, Koerner A, Mikos B, Toth-Heyn P: **Role of continuous subcutaneous glucose monitoring in intensive care (vol 154, pg 1043, 2013)**. *Orvosi hetilap* 2013, **154**(46):1848-1848.

100. Marics G, Koncz L, Körner A, Mikos B, Toth-Heyn P: **Role of continuous subcutaneous glucose monitoring in intensive care [A folyamatos szubkután glükózmonitorizálás szerepe az intenzív terápiában]**. *Orvosi hetilap* 2013, **154**(27):6.

101. Marics G, Koncz L, Eitler K, Vatai B, Szenasi B, Zakarias D, Mikos B, Körner A, Toth-Heyn P: **Effects of pH, lactate, hematocrit and potassium level on the accuracy of continuous glucose monitoring (CGM) in pediatric intensive care unit**. *Ital J Pediatr* 2015, **41**:17.

102. Nayak PP, Morris K, Lang H, Laker S, Stickley J, Davies P, Barrett T, Gao F, Gough S, Narendran P: **Lack of agreement between arterial and central venous blood glucose measurement in critically ill children**. *Intens Care Med* 2009, **35**(4):762-763.

103. Farina MI, Scarani R, Po C, Agosto C, Ottonello G, Benini F: **Congenital central hypoventilation syndrome and hypoglycaemia**. *Acta Paediatrica* 2012, **101**(2):E92-E96.

104. Marics G, Amiel J, Vatai B, Lodi C, Mikos B, Toth-Heyn P: **Autonomic dysfunction of glucose homoeostasis in congenital central hypoventilation syndrome**. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)* 2012, **102**(4):e178-180.

105. Crofton PM, Midgley PC: **Cortisol and growth hormone responses to spontaneous hypoglycaemia in infants and children**. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004, **89**(5):472-478.

106. Kiba T: **Relationships between the autonomic nervous system and the pancreas including regulation of regeneration and apoptosis: recent developments**. *Pancreas* 2004, **29**(2):e51-58.

107. Pardal R, Lopez-Barneo J: **Low glucose-sensing cells in the carotid body**. *Nature neuroscience* 2002, **5**(3):197-198.

108. Cutz E, Ma TK, Perrin DG, Moore AM, Becker LE: **Peripheral chemoreceptors in congenital central hypoventilation syndrome**. *Am J Respir Crit Care Med* 1997, **155**(1):358-363.

109. Nekrep N, Wang J, Miyatsuka T, German MS: **Signals from the neural crest regulate beta-cell mass in the pancreas**. *Development* 2008, **135**(12):2151-2160.

110. Abrahamsson N, Eden Engstrom B, Sundbom M, Karlsson FA: **Hypoglycemia in everyday life after gastric bypass and duodenal switch**. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies* 2015, **173**(1):91-100.

111. Kefurt R, Langer FB, Schindler K, Shakeri-Leidenmuhler S, Ludvik B, Prager G: **Hypoglycemia after Roux-En-Y gastric bypass: detection rates of**

continuous glucose monitoring (CGM) versus mixed meal test. *Surgery for obesity and related diseases : official journal of the American Society for Bariatric Surgery* 2015, **11**(3):564-569.

13. SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE

- **Témához kapcsolódó folyóirat cikkek**

1. **Gábor Marics***, Zsófia Lendvai*, Csaba Lódi, Levente Koncz, György Schuster, Borbála Mikos, Csaba Hermann, Attila J Szabó, Péter Tóth-Heyn. Evaluation of the open access software for calculating glucose variability parameters of a continuous subcutaneous glucose monitoring system applied at paediatric intensive care unit (PICU). **BIOMEDICAL ENGINEERING ONLINE** 14(1): 37. (2015) **IF: 1,75 (*megosztott első szerzők)**

2. **Gábor Marics**, Levente Koncz, Katalin Eitler, Barbara Vatai, Boglárka Szénási, David Zakariás, Borbála Mikos, Anna Körner, Péter Tóth-Heyn. Effects of pH, lactate, hematocrit and potassium level on the accuracy of continuous glucose monitoring (CGM) in pediatric intensive care unit. **ITALIAN JOURNAL OF PEDIATRICS** 41:(17) pp. 1-6. (2015) **IF: 1,236**

3. **Gábor Marics**, Jeanne Amiel, Barbara Vatai, Csaba Lódi, Borbála Mikos, Péter Tóth-Heyn. Autonomic dysfunction of glucose homoeostasis in congenital central hypoventilation syndrome. **ACTA PAEDIATRICA** 102:(4) pp. e178-e180. (2013) **IF: 1,842**

4. **Marics Gábor**, Tóth-Heyn Péter. A sav-bázis háztartás zavarai - Ismeret, megértés, gyakorlat. **GYERMEKGYÓGYÁSZAT** 64:(5) pp. 247-250. (2013)

5. **Marics Gábor**, Koncz Levente, Körner Anna, Mikos Borbála, Tóth-Heyn Péter. A folyamatos szubkután glükózmonitorizálás szerepe az intenzív terápiában. **ORVOSI HETILAP** 154:(27) pp. 1043-1048. (2013)

- **Témához kapcsolódó absztraktok**

1. **Gábor Marics**, Barbara Vatai, Levente Koncz, Katalin Eiter, Boglárka Szénási, Dávid Zakariás, Borbála Mikos, Péter Tóth-Heyn. The accuracy of continuous subcutaneous glucose monitoring (CGM) during pediatric critical care.

PEDIATRIC CRITICAL CARE MEDICINE Vol. 15p: (4 Suppl.) p. 96. (2014)

2. **Gábor Marics**, Barbara Vatai, Levente Koncz, Katalin Eiter, Boglárka Szénási, Dávid Zakariás, Borbála Mikos, Péter Tóth-Heyn. The effect of diazoxide on glycemic profile in a newborn with congenital central hypoventilation syndrome. **PEDIATRIC CRITICAL CARE MEDICINE** Vol. 15:(4 Suppl.) p. 282. (2014)

3. Eitler Katalin, Tóth-Heyn Péter, **Marics Gábor**, Derzbach László, Körner Anna, Verebély Tibor. Lehet-e sebészi indikációja a folyamatos szöveti glükóz monitorizálásnak (CGM)? **GYERMEKGYÓGYÁSZAT** 65:(3) p. 215. 1 p. (2014)

4. Koncz Levente, **Marics Gábor**, Kostyál Erika, Mikos Borbála, Zakariás Dávid, Bene Ruzsena, Tóth-Heyn Péter. A glükózanyagcsere akut változásainak felmérése intenzív ellátást igénylő égéssérült gyermekeknél. **GYERMEKGYÓGYÁSZAT** 65:(3) p. 191. 1 p. (2014)

5. **Marics Gábor**, Eitler Katalin, Szénási Boglárka, Vatai Barbara, Koncz Levente, Mikos Borbála, Tóth-Heyn Péter. Folyamatos subcutan glükózmonitorizálás a gyermekintenzív osztályon. **GYERMEKGYÓGYÁSZAT** 65:(3) p. 191. 1 p. (2014)

6. **Marics Gábor,** A szöveti hipoperfúzió hatása a folyamatos szubkután glükóz monitor pontosságára. **ANESZTEZIOLÓGIA ÉS INTENZÍV TERÁPIA** 44:(Suppl1) p. 5. 1 p. (2014)

7. **Marics Gábor**, Tóth-Heyn Péter, Eitler Katalin, Kiss Imre, Derzbach László, Körner Anna, Verebély Tibor. Hypoglykaemias konvulzió nyelőcsőatresia-műtétet követően: sebészi diagnózis szöveti glükóz monitorizálás segítségével. **ORVOSI HETILAP** 155:(45) p. 1806. 1 p. (2014)

8. Szénasi Boglárka, **Marics Gábor**, Eitler Katalin, Koncz Levente, Lódi Csaba, Mikos Borbála, Tóth-Heyn Péter. A hypo- és hyperglikémia gyakori jelenség

gyermekintenzív osztályos ellátás során: felmérés folyamatos szubkután glükóz monitorizálással. **ANESZTEZIOLÓGIA ÉS INTENZÍV TERÁPIA** 44:(1) p. 23. 1 p. (2014)

9. Tóth-Heyn Péter, Eitler Katalin, **Marics Gábor**, Kiss Imre, Derzbach László, Körner Anna, Verebély Tibor. Hypoglycaemiás konvulzió nyelőcső-atresia műtétet követően: sebészi diagnózis diabetológiai eszközzel. **ANESZTEZIOLÓGIA ÉS INTENZÍV TERÁPIA** 44:(1) p. 25. 1 p. (2014)

10. Vatai Barbara, **Marics Gábor**, Grozdics Enikő, Bokodi Géza, Csekő Anna, Jermendy Ágnes, Mikos Borbála, Liszkay Gábor, Tóth-Heyn Péter. A fenotípus azonosítása centrális hypoventillatio örökletes és szerzett formájában. **GYERMEKGYÓGYÁSZAT** 65:(3) p. 221. 1 p. (2014)

11. Vatai Barbara, **Marics Gábor**, Grozdics Enikó, Bokodi Géza, Csekő Anna, Jermendy Ágnes, Mikos Borbála, Liszkay Gábor, Tóth-Heyn Péter. Congenitális Centrális Hypoventilatio Syndroma (CCHS) és Pontocereballáris Hypoplasisa: rendkívül hasonló távoli rokonok. **ANESZTEZIOLÓGIA ÉS INTENZÍV TERÁPIA** 44:(1) p. 17. 1 p. (2014)

12. Szénasi Boglárka, **Marics Gábor**, Eitler Katalin, Koncz Levente, Lódi Csaba, Tóth-Heyn Péter. Hipo- és hiperglikémia felmérése folyamatos szubkután glükóz monitorizálás segítségével gyermekintenzív osztályon. **ANESZTEZIOLÓGIA ÉS INTENZÍV TERÁPIA** 43:(Suppl. 1) p. 12. 1 p. (2013)

13. **Marics Gábor**, Eitler Katalin, Szénási Boglárka, Vatai Barbara, Koncz Levente, Mikos Borbála, Tóth-Heyn Péter. Folyamatos szubkután glükóz monitorizálás gyermekintenzív osztályon. **ANESZTEZIOLÓGIA ÉS INTENZÍV TERÁPIA** 43:(Suppl.1) p. 13. 1 p. (2013)

14. **Marics Gábor**, Eitler Katalin, Szénási Boglárka, Koncz Levente, Vatai Barbara, Grozdics Enikő, Tóth-Heyn Péter. Folyamatos szubkután glükóz monitorizálás a gyermekintenziv osztályon: a pH, hematokrit és a szérum kálium hatása a mérés

pontosságára. **ANESZTEZIOLÓGIA ÉS INTENZÍV TERÁPIA** 43:(1) p. 11. (2013)

- **A témához nem kapcsolódó egyéb publikációk**

1. **Marics G**, Csekő A, Vasarhelyi B, Zakarias D, Schuster G, Szabo M. Prevalence and etiology of false normal aEEG recordings in neonatal hypoxic-ischaemic encephalopathy**. BMC PEDIATRICS** 13:(1) p. 194. 6 p. (2013) **IF: 1,918**

2. Énzsöly A, Dunkel P, Récsán Z, Győrffy H, Tóth J, **Marics G**, Bori Z, Tóth M, Zelkó R, Paolo ML, Mátyus P, Németh J. Preliminary studies of the effects of vascular adhesion protein-1 inhibitors on experimental corneal neovascularization. **JOURNAL OF NEURAL TRANSMISSION** 118:(7) pp. 1065-1069. (2011) **IF: 2,73**

3. Enzsoly Anna, Recsan Zsuzsa, Marko Katalin, **Marics Gabor**, Zelko Romana, Toth Miklos, Matyus Peter, Nemeth Janos. The Effect of a VAP-1 Inhibitor on Corneal Neovascularization. **INVESTIGATIVE OPHTHALMOLOGY & VISUAL SCIENCE** 52:(6) p. 6398. (2011)

4. Szántó Péter**, Marics Gábor**, Nagy Zsolt, Gadó Klára, Csomor Judit, Demeter Judit. IgD plasmocytomás esetünk. **HEMATOLÓGIA-TRANSZFUZIOLÓGIA** 42:(Suppl. 1) p. 89. (2009)

5. **Marics Gábor**, Szántó Péter, Rudas Gábor, Csomor Judit, Nagy Zsolt, Demeter Judit. Extramedulláris plasmocytoma a sinus sphenoidalisban. **HEMATOLÓGIA-TRANSZFUZIOLÓGIA** 42:(Suppl. 1) p. 82. (2009)

14. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Köszönettel tartozom Szabó Attila és Tulassay Tivadar professzor uraknak, amiért lehetővé tették, hogy PhD-munkámat az I.sz. Gyermekgyógyászati Klinikán végezzem. Köszönöm témavezetőmnek, Tóth-Heyn Péternek - akivel baráti kapcsolatba kerültünk a közös munka során - áldozatos munkáját. Köszönettel tartozom Mikos Borbálának és Koncz Leventének, akik segítették a mérések lebonyolítását az MRE Betheseda Gyermekkórházban. Hálás vagyok Szabó Miklósnak és Vásárhelyi Barnának, akik segítségével elkezdhettem a kutatást a az I.sz. Gyermekgyógyászati Klinikán. Köszönettel tartozom az intenzív osztályon dolgozó nővéreknek, akik türelemmel végezték a CGM kalibrációját. Továbbá szeretném megköszönni a Medtronic® támogatását: Varga Csabának, Petrenkó Mariannak és Chalupa Rékának. Végül, de nem utolsó sorban köszönöm barátomnak: Zakariás Dávidnak, TDK hallgatóimnak: Eitler Katalinnak, Szénási Boglárkának, és PhD hallgató társamnak: Lendvai Zsófiának, hogy segítettek a klinikai adatok feldolgozásában.

DOI:10.14753/SE.2017.2026

15. Ábrajegyzék

1. ábra - A posztprandiális glükóz felhasználás 12

2. ábra - A stressz hyperglikémia patofiziológiája 20

3. ábra - A stressz hyperglikémia szövődményei 22

4. ábra - A hyperglikémia fontossága az intenzív osztályon 25

5. ábra - A CGM rendszer 34

6. ábra - Az áramjel keletkezése 35

7. ábra - Az intenzív osztályon használt CGM típusok 38

8. ábra - PICU adatbázis főmenüje 45

9. ábra - Az adatbázis adatbevivő felülete 46

10. ábra - Felvételi diagnózisok 47

11. ábra - CGM Basic adatelemző program kezelőpanelje 50

12. ábra - A GVAP kontroll panelje 55

13. ábra - Clark féle hiba analízis 57

14. ábra - Bland Altman elemzés 58

15. ábra - A pH, laktát, hematokrit, kálium hatása a CGM pontosságára (18 mg/dl glükóz = 1mmol/l) 59

16. ábra- Intervenciók és releváns klinikai adatok a vizsgálat alatt 61

17. ábra - A diazoxid hatása vércukor profilra CCHS-ben szenvedő betegünknél 61

18. ábra - Intermittáló és folyamatos táplálás hatása a glükóz profilra dumping szindrómás betegünknél 62

19. ábra - Bland-Altman plot a MAGE avg.-hez 64

20. ábra - A folyamatos táplálás hatása dumping szindrómás 72

DOI:10.14753/SE.2017.2026

16. Táblázatjegyzék

1. táblázat - A szervezet glükózanyagcseréjében részt vevő hormonok és célszerveik . 17

2. táblázat - Intenzív osztályos inzulin protokollok összehasonlítása 30

3. táblázat - A CGM pontossága különböző tanulmányokban 37

4. táblázat - A GVAP által kiszámolt paraméterek definíciói 54

5. táblázat - A tíz legnagyobb glükóz különbség..... 60

6. táblázat - A GVAP pontosságának meghatározása korreláció analízissel 63

7. táblázat - Leíró statisztika a GVAP pontosságáról..... 63