

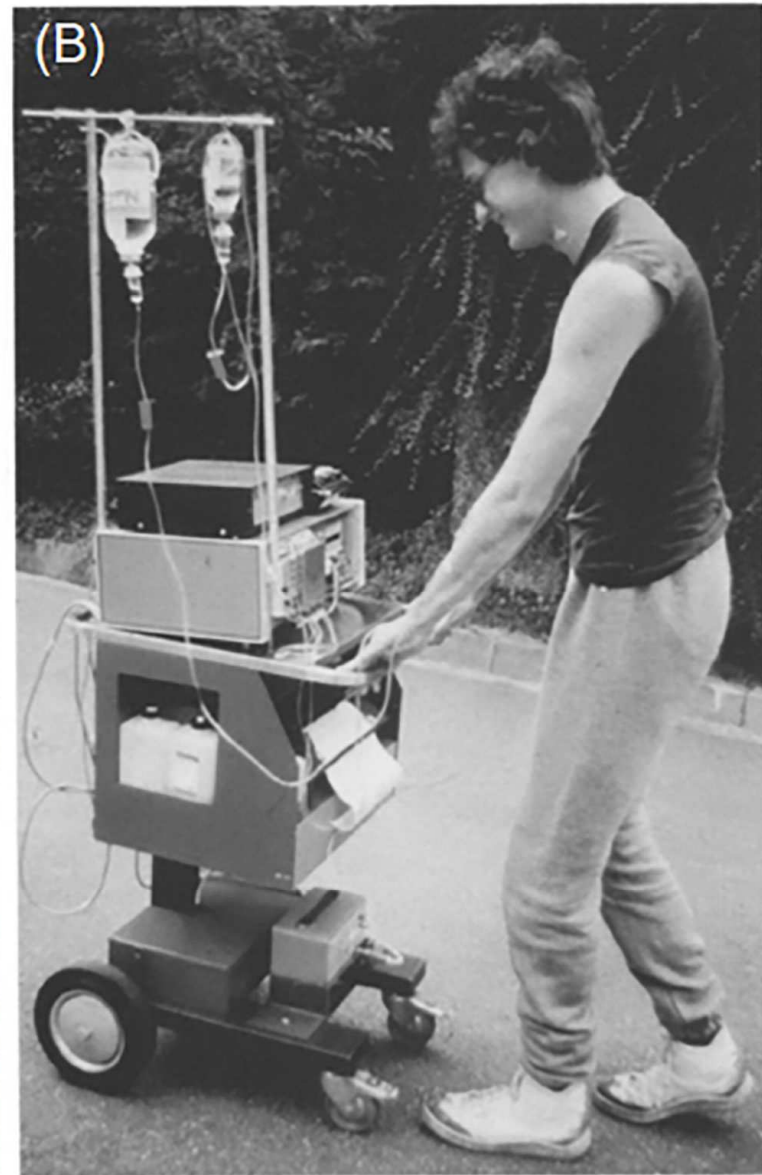
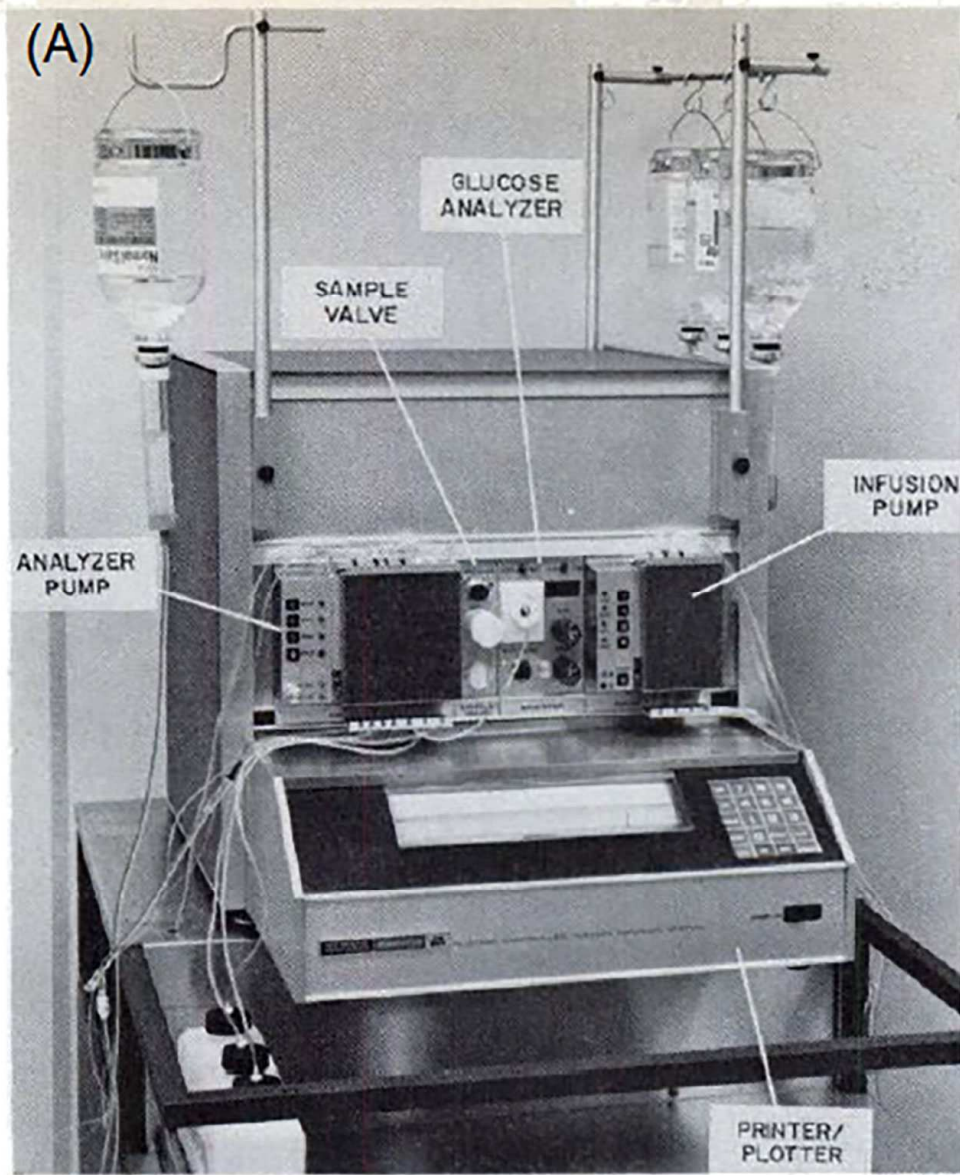
# Monitorace glykémie v perioperačním období



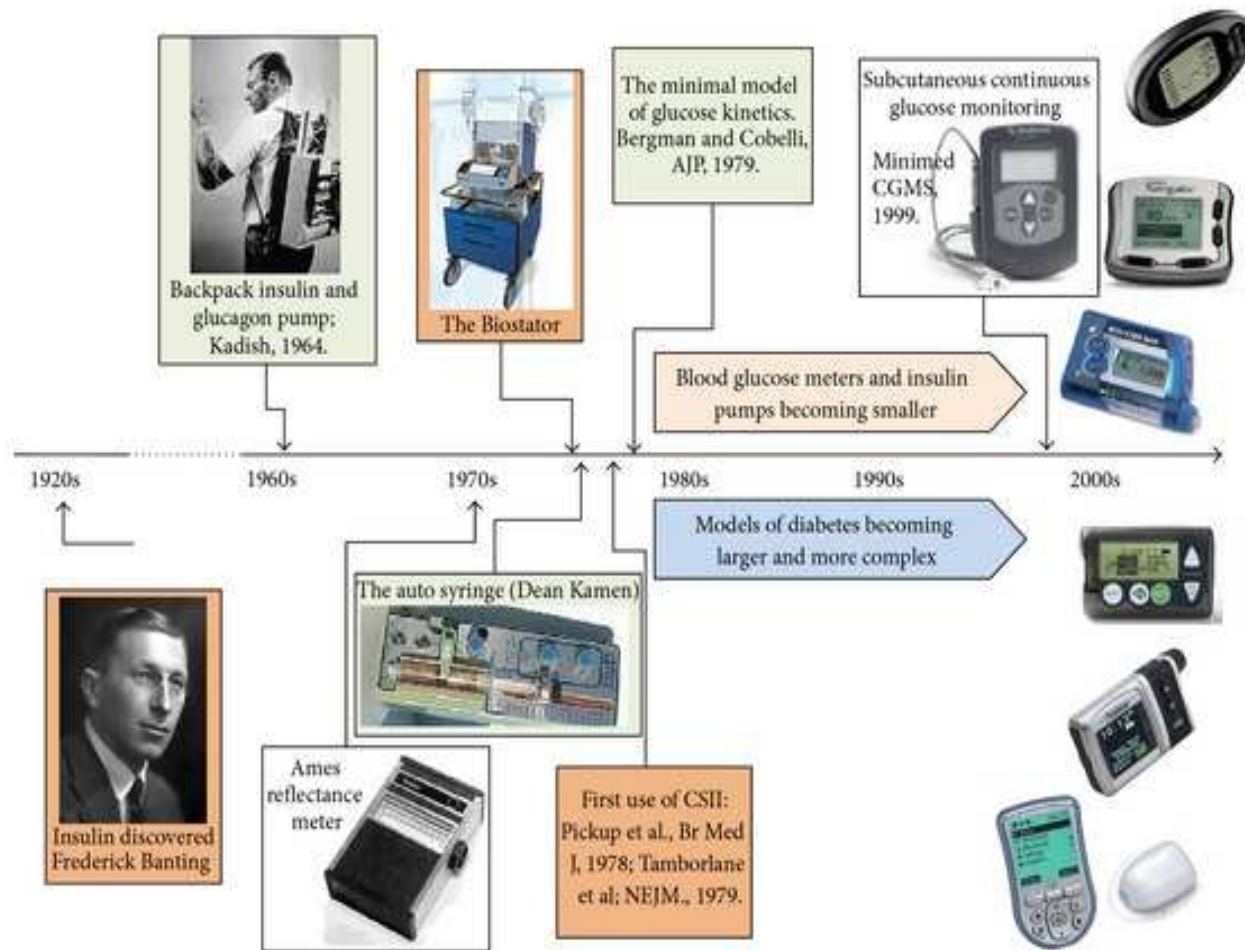
**MUDr. Marek Protuř**

Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní  
péče

Kroměříř 13.6.2023



**(A)** *Biostator* (Fogt et al., 1978)    **(B)** A mobile version of the *Biostator* (Pfeiffer et al. 1987)



Spolehlivé a  
použitelné pro  
intenzivní péči?

# Kontinuální monitorace glukózy

Senzor zaveden do podkoží + vysílač + přijímač (telefon, pumpa, samostatný přístroj)

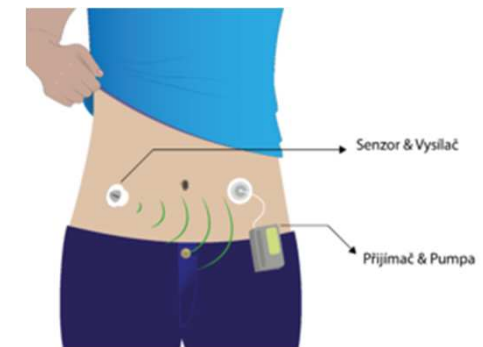
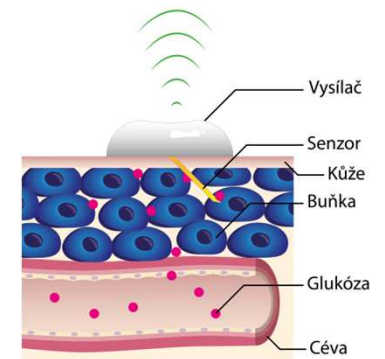
Měří glukózu v intersticiální tekutině, à 5 minut, podobně jako glukometr založeno na elektrochemickém principu – redoxní reakce

ALE: mírné zpoždění oproti hladinám glukózy v krvi – cca 10-15 min

Flash glucose monitoring – tzv. okamžité monitorování glukózy FreeStyle libre – pacient kontroluje glykemie sám přiložením čtečky (schváleno pro všechny pacienty s DM1)

Real time CGM: Dexcom G6 a Guardian - bluetooth propojení s přijímačem, smart phone, smart watch anebo inzulinovou pumpou – možnost alarmů

Při připojení na wifi umožňuje i přidat tzv. partnera v péči – příbuzný, lékař ... který může take sledovat vývoj glykemií



Autor obrázku: Pavel Škrobánek, wikiskripta.cz

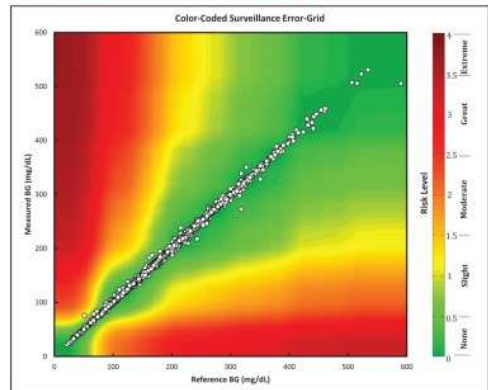
# Hodnocení přesnosti měření u kontinuální monitorace

- ISO kritéria jasně stanovená pro glukometr, nově doporučení FDA pro CGM integrované s inzulinovou pumpou
- **MARD** (mean absolute relative difference) – glukometry < 5%, senzory reálně mezi 10-15% ... ale současně **ukazují trend**
- Doporučení České diabetologické společnosti a České společnosti klinické biochemie pro POCT glukometry:
  - Celková chyba měření: pro koncentrace  $\geq 5,6$  mmol/l < 15 %  
pro koncentrace < 5,6 mmol/l < 0,8 mmol/l
  - CGM - MARD mezi 10-15%
- Bias analýza
- **Clark error grid a jeho další varianty** ... systém hodnocení na základě konsenzu odborníků - klinický význam rozdílů v měření - rozvrstvení do několik zón podle závažnosti případné nesprávné intervence na základě chyby měření



A

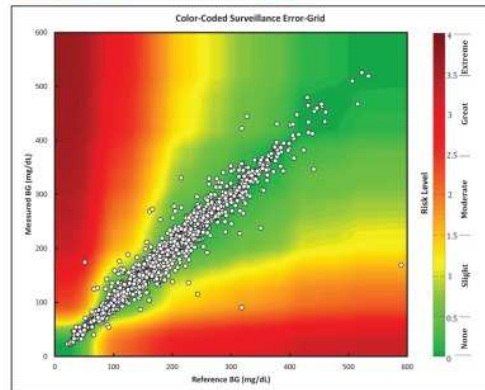
Surveillance Error-Grid Analysis										
Device ID:	0% ISO Error	Degree of Risk	Absolute Value	Color	# Hypo	# Hyper	# Total	Hypo. %	Hyper. %	Total %
Date Processed:	5/21/2014	None	0 - 0.5	Green	1118	1108	3324	33.53%	34.97%	39.75%
# Hypo. Pairs:	1121	Slight, Lower	> 0.5 - 1.0	Light Green	4	0	4	0.12%	0.00%	0.12%
# Hyper. Pairs:	1106	Slight, Higher	> 1.0 - 1.5	Yellow	1	0	1	0.03%	0.00%	0.03%
# Data Pairs:	3334	Moderate, Lower	> 1.5 - 2.0	Orange	0	0	0	0.00%	0.00%	0.00%
# Out of Range:	0	Moderate, Higher	> 2.0 - 2.5	Dark Orange	0	0	0	0.00%	0.00%	0.00%
		Great, Lower	> 2.5 - 3.0	Red	0	0	0	0.00%	0.00%	0.00%
		Great, Higher	> 3.0 - 3.5	Dark Red	0	0	0	0.00%	0.00%	0.00%
		Extreme	> 3.5	Brown	0	0	0	0.00%	0.00%	0.00%



SEG Macros © Christian Walkman 2013

B

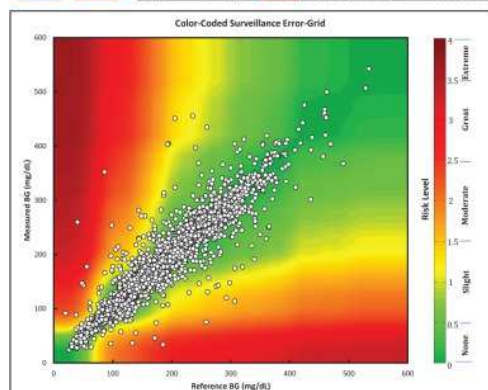
Surveillance Error-Grid Analysis										
Device ID:	5% ISO Error	Degree of Risk	Absolute Value	Color	# Hypo	# Hyper	# Total	Hypo. %	Hyper. %	Total %
Date Processed:	5/21/2014	None	0 - 0.5	Green	1488	1507	3227	44.63%	45.20%	49.79%
# Hypo. Pairs:	1548	Slight, Lower	> 0.5 - 1.0	Light Green	44	45	89	1.37%	1.35%	2.07%
# Hyper. Pairs:	1508	Slight, Higher	> 1.0 - 1.5	Yellow	10	4	14	0.30%	0.12%	0.42%
# Data Pairs:	3334	Moderate, Lower	> 1.5 - 2.0	Orange	1	2	3	0.03%	0.06%	0.09%
# Out of Range:	0	Moderate, Higher	> 2.0 - 2.5	Dark Orange	0	0	0	0.00%	0.00%	0.00%
		Great, Lower	> 2.5 - 3.0	Red	1	0	1	0.03%	0.00%	0.03%
		Great, Higher	> 3.0 - 3.5	Dark Red	0	0	0	0.00%	0.00%	0.00%
		Extreme	> 3.5	Brown	0	0	0	0.00%	0.00%	0.00%



SEG Macros © Christian Walkman 2013

C

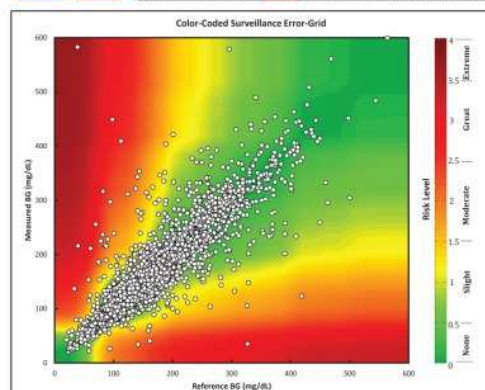
Surveillance Error-Grid Analysis										
Device ID:	15% ISO Error	Degree of Risk	Absolute Value	Color	# Hypo	# Hyper	# Total	Hypo. %	Hyper. %	Total %
Date Processed:	5/21/2014	None	0 - 0.5	Green	1194	1511	3024	41.82%	45.13%	49.79%
# Hypo. Pairs:	1280	Slight, Lower	> 0.5 - 1.0	Light Green	140	83	223	4.20%	2.79%	6.93%
# Hyper. Pairs:	1528	Slight, Higher	> 1.0 - 1.5	Yellow	33	16	49	0.99%	0.48%	1.47%
# Data Pairs:	3333	Moderate, Lower	> 1.5 - 2.0	Orange	22	5	27	0.66%	0.15%	0.51%
# Out of Range:	1	Moderate, Higher	> 2.0 - 2.5	Dark Orange	3	2	7	0.15%	0.06%	0.21%
		Great, Lower	> 2.5 - 3.0	Red	1	1	2	0.03%	0.03%	0.06%
		Great, Higher	> 3.0 - 3.5	Dark Red	1	0	1	0.03%	0.00%	0.03%
		Extreme	> 3.5	Brown	0	0	0	0.00%	0.00%	0.00%



SEG Macros © Christian Walkman 2013

D

Surveillance Error-Grid Analysis										
Device ID:	25% ISO Error	Degree of Risk	Absolute Value	Color	# Hypo	# Hyper	# Total	Hypo. %	Hyper. %	Total %
Date Processed:	5/21/2014	None	0 - 0.5	Green	1319	1981	2805	39.57%	41.73%	44.00%
# Hypo. Pairs:	1628	Slight, Lower	> 0.5 - 1.0	Light Green	224	176	400	6.72%	5.28%	12.00%
# Hyper. Pairs:	1610	Slight, Higher	> 1.0 - 1.5	Yellow	48	14	62	1.44%	1.02%	2.46%
# Data Pairs:	3333	Moderate, Lower	> 1.5 - 2.0	Orange	20	6	26	0.60%	0.18%	0.78%
# Out of Range:	1	Moderate, Higher	> 2.0 - 2.5	Dark Orange	20	2	22	0.60%	0.06%	0.66%
		Great, Lower	> 2.5 - 3.0	Red	5	1	6	0.15%	0.03%	0.18%
		Great, Higher	> 3.0 - 3.5	Dark Red	1	0	1	0.03%	0.00%	0.03%
		Extreme	> 3.5	Brown	1	0	1	0.03%	0.00%	0.03%

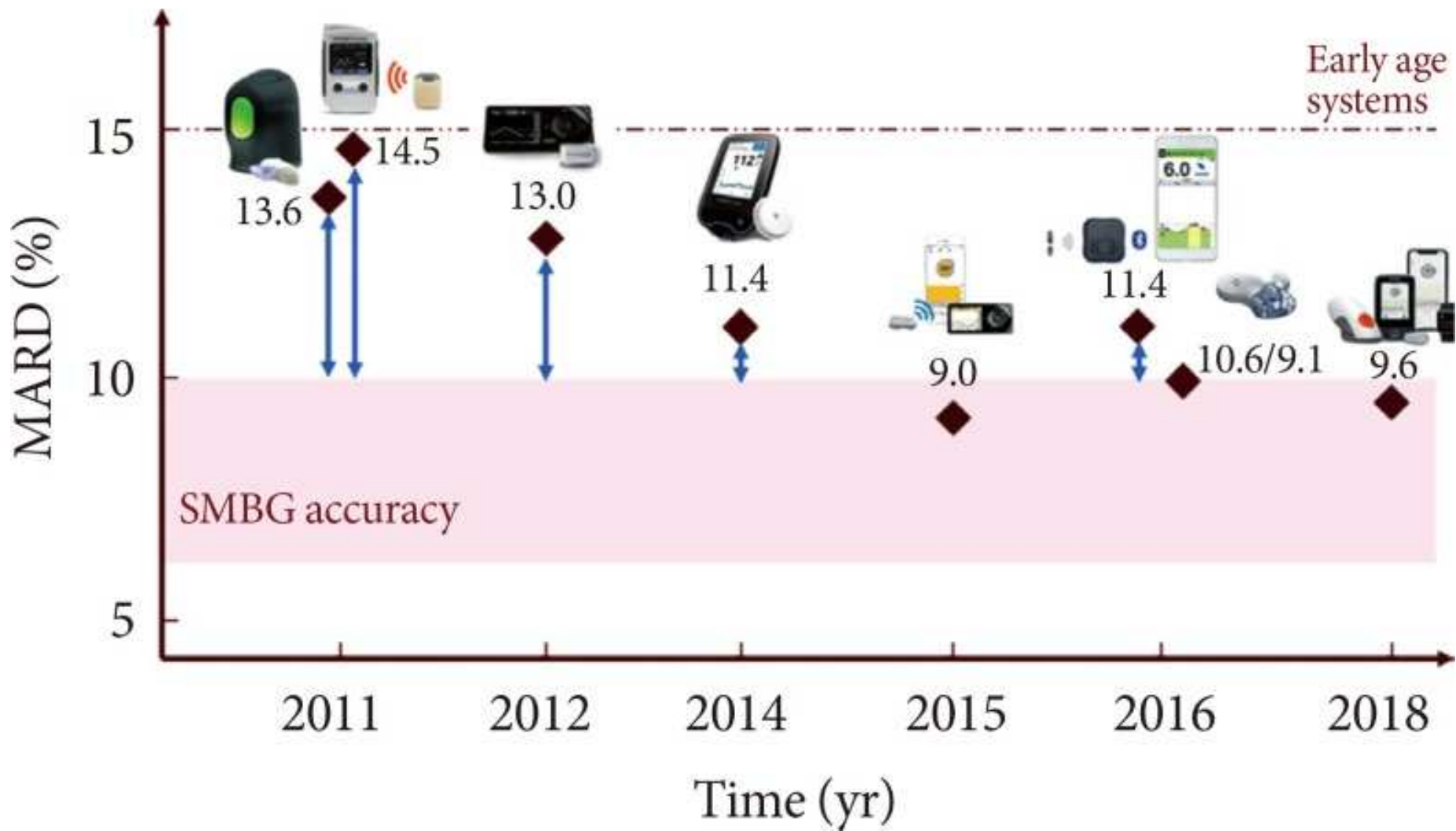


SEG Macros © Christian Walkman 2013

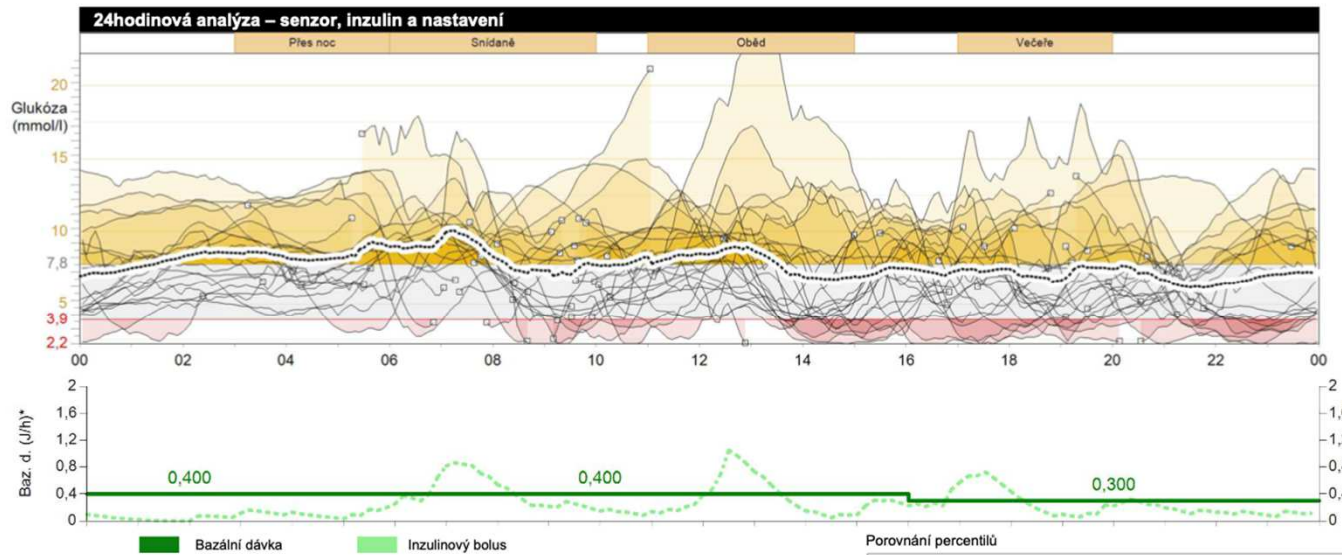
# Surveillance Error Grid simulate

- Počítačová simulace pro glukometry dle ISO 15197:2013
- chyba měření: 0% (A), 5% (B), 15% (C), and 25% (D)
- 5% je dle ISO doporučený standard

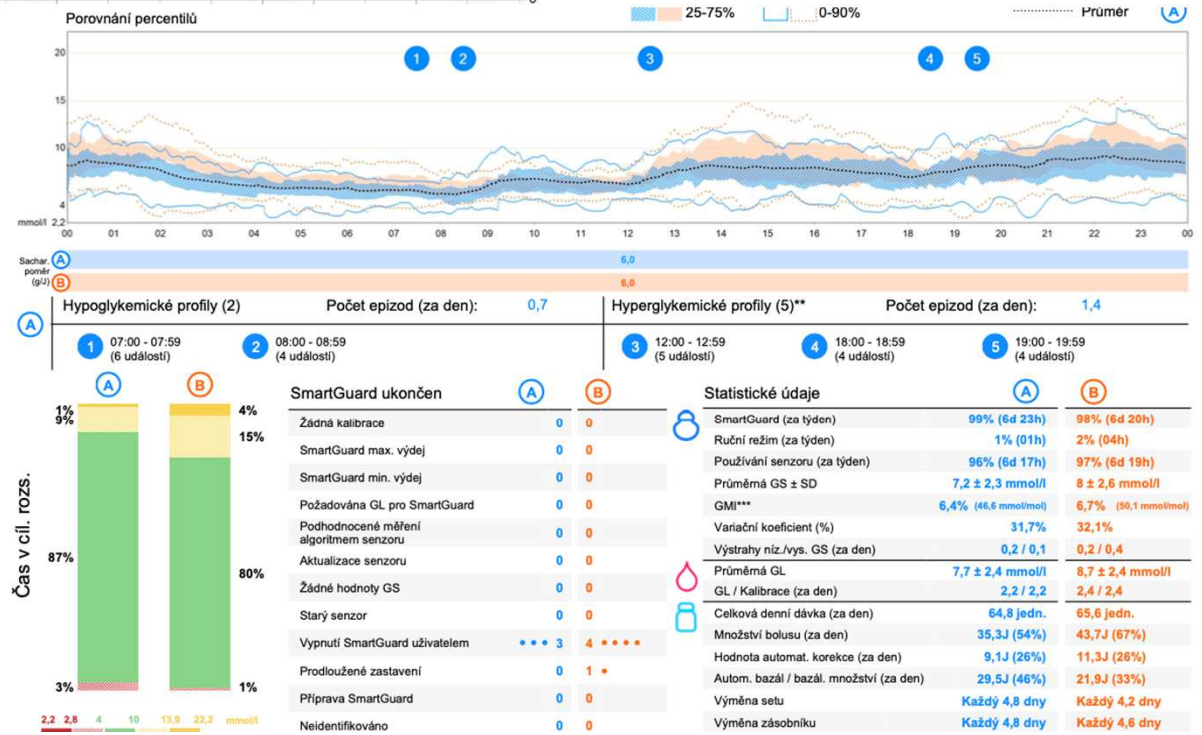
Kovatchev et al., *Journal of Diabetes Science and Technology*, 2014







Andrea, 46 let, DM 1.typu od 10 let, HbA1c 49 mmol/mol



Lukáš, 36 let, DM 1.typu od 10 let, HbA1c 49 mmol/mol

# Aktuální doporučení ADA 2023 - CGMS za hospitalizace

- Doporučené u pacientů s DM 1.typu po adekvátní edukaci (B). Jednoznačný benefit pro zlepšení kompenzace, snížení HbA1c a frekvence hypoglykemií (A)
- Možnost používat během hospitalizace – dle schopností pacienta a zaškolení personálu (E)
- Pacienti na hybridním uzavřeném okruhu za hospitalizace – možnost ponechat pokud pacient plně zvládá obsluhu pumpy a je k dispozici ke konzultaci vyškolený personál (E)
- Počas pandémie COVID 19 využito se snahou omezit rizikový kontaktu personálu s pacientem - bezpečné a efektivní i u pacientu s oběhovou a ventilační podporou ... opatrné doporučení pro individuální případy, malé skupiny pacientů, beží klinické studie
- CAVE: interference: paracetamol (nad 4g/den), kyselina askorbová (nad 500 mg/den), hydroxyurea

# Glykemické cíle za hospitalizace a ICU (uptade ADA 2023)

- Vychází z klasického měření glukometrem
- Van der Berghe – benefit těsné kompenzace u kriticky nemocných
- NICE SUGAR – multicentrická studie, naopak vyšší riziko hypoglykémie
- Vstupně zjistit úroveň kompenzace – HbA1c
- Obecné doporučení 7.8 – 10.0 mmol/l (A)
- U vybraných skupin 6.1 - 7.8 mmol/l (operace, kardiochirurgie) (C)
- U „non critically ill“ 5.6 - 10.0 mmol/l – pokud jsme schopni se vyhnout hypoglykemiím (C)
- U pacientů v následné péči při obtížném zajištění ošetrovatelské péče benevolentnější, u pacientů v terminálním stadiu snaha o co nejméně zatěžující terapii

# Novinky z 2022

- Studie z období pandemie COVID 19 – spolehlivost kontinuální monitorace – většinou malé skupiny pacientů, ale MARD senzorů 9-13% ... postupně testované i v intenzivní péči, klinicky Error grid zóna A a B nad 90%
- Použití senzorů v perioperačním období
- Testování tzv. closed loop v perioperačním období – bezpečné a výrazné zlepšení kompenzace



## Perioperative Fully Closed-Loop Insulin Delivery in Patients Undergoing Elective Surgery: An Open-Label, Randomized Controlled Trial

*Diabetes Care* 2022;45:2076–2083 | <https://doi.org/10.2337/dc22-0438>

### OBJECTIVE

Perioperative management of glucose levels remains challenging. We aimed to assess whether fully closed-loop subcutaneous insulin delivery would improve glycemic control compared with standard insulin therapy in insulin-requiring patients undergoing elective surgery.

### RESEARCH DESIGN AND METHODS

We performed a single-center, open-label, randomized controlled trial. Patients with diabetes (other than type 1) undergoing elective surgery were recruited from various surgical units and randomly assigned using a minimization schedule (stratified by HbA<sub>1c</sub> and daily insulin dose) to fully closed-loop insulin delivery with fast-acting insulin aspart (closed-loop group) or standard insulin therapy according to local clinical practice (control group). Study treatment was administered from hospital admission to discharge (for a maximum of 20 days). The primary end point was the proportion of time with sensor glucose in the target range (5.6–10.0 mmol/L).

### RESULTS

Forty-five patients were enrolled and assigned to the closed-loop ( $n = 23$ ) or the control ( $n = 22$ ) group. One patient (closed-loop group) withdrew from the study before surgery and was not analyzed. Participants underwent abdominal (57%), vascular (23%), orthopedic (9%), neuro (9%), or thoracic (2%) surgery. The mean proportion of time that sensor glucose was in the target range was  $76.7 \pm 10.1\%$  in the closed-loop and  $54.7 \pm 20.8\%$  in the control group (mean difference 22.0 percentage points [95% CI 11.9; 32.0%];  $P < 0.001$ ). No episodes of severe hypoglycemia ( $<3.0$  mmol/L) or hyperglycemia with ketonemia or any study-related adverse events occurred in either group.



David Herzig,<sup>1</sup> Simon Suhner,<sup>1</sup> Jonathan Roos,<sup>1</sup> Daniel Schürch,<sup>1</sup> Luca Cecchini,<sup>2</sup> Christos T. Nakas,<sup>3,4</sup> Salome Weiss,<sup>5</sup> Alexander Kadner,<sup>5</sup> Gregor J. Kocher,<sup>6</sup> Dominik P. Guensch,<sup>2</sup> Malgorzata E. Wilinska,<sup>7</sup> Andreas Raabe,<sup>8</sup> Klaus A. Siebenrock,<sup>9</sup> Guido Beldi,<sup>10</sup> Beat Gloor,<sup>10</sup> Roman Havorka,<sup>7</sup> Andreas P. Vogt,<sup>2</sup> and Lia Bally<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Diabetes, Endocrinology, Nutritional Medicine and Metabolism, University Hospital of Bern, Bern, Switzerland

<sup>2</sup>Department of Anaesthesiology and Pain Medicine, University Hospital of Bern, Bern, Switzerland

<sup>3</sup>Laboratory of Biometry, School of Agriculture, University of Thessaly, Nea Ionia-Volos, Magnesia, Greece

<sup>4</sup>University Institute of Clinical Chemistry, University Hospital of Bern, Bern, Switzerland

<sup>5</sup>Department of Cardiovascular Surgery, University Hospital of Bern, Bern, Switzerland

<sup>6</sup>Department of General Thoracic Surgery, University Hospital of Bern, Bern, Switzerland

<sup>7</sup>Wellcome-MRC Institute of Metabolic Science, University of Cambridge, Cambridge, U.K.

<sup>8</sup>Department of Neurosurgery, University Hospital of Bern, Bern, Switzerland

<sup>9</sup>Department of Orthopaedic Surgery and Traumatology, University Hospital of Bern, Bern, Switzerland

<sup>10</sup>Department of Visceral Surgery and Medicine, University Hospital of Bern, Bern, Switzerland

Corresponding author: Lia Bally, [lia.bally@insel.ch](mailto:lia.bally@insel.ch)  
Received 3 March 2022 and accepted 31 May 2022

Clinical trial reg. no. NCT04361799, [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov)

# Studie Kontinuální monitorace v intenzivní péči v IKEM

*ClinicalTrials.gov Identifier: NCT05585801*

➤ **Cíl: ověření přínosu kontinuální monitorace v intenzivní péči**

3 skupiny pacientů po velkých operačních výkonech: resekce pankreatu/ totální pankreatektomie, transplantace jater, transplantace ledviny a pankreatu či ostrůvků

Randomizace:

- studijní skupina: CGMS využívaný na úpravu terapie + standardní léčba
- kontrolní skupina: standardní léčba + zaslepený CGMS

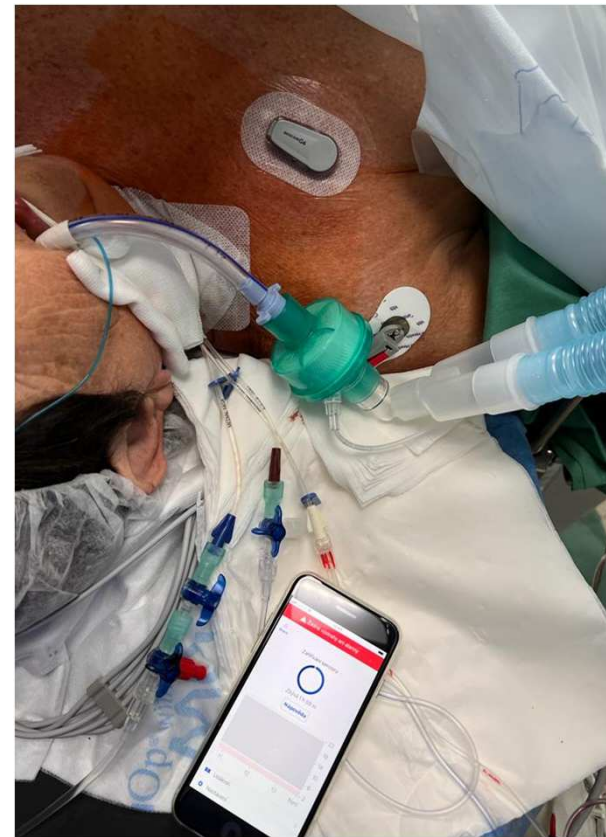
Primární endpoint: čas v cílovém rozmezí glykémie (6-10 mmol/l)

Další sledované parametry: čas v hypo- a hyperglykémii, glykemická variabilita, infekční komplikace, délka hospitalizace

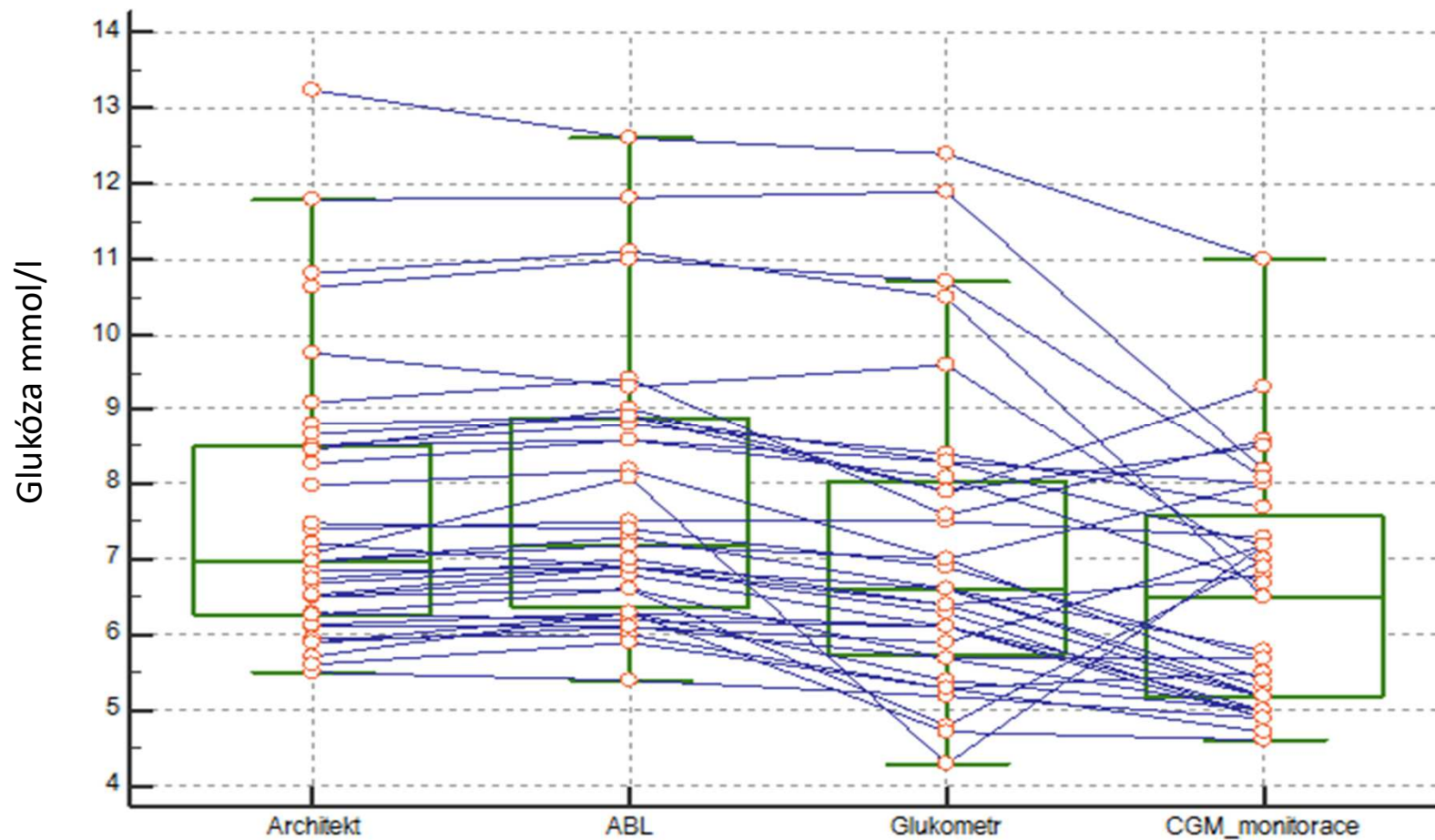
*Spolupráce Klinika anesteziologie a resuscitační péče, Pracoviště Laboratorních metod, Klinika diabetologie*

# Studie Kontinuální monitorace v intenzivní péči v IKEM

- Monitoraci zahajujeme po operačním výkonu – riziko interferencí na operačním sále (dle dat z pilotního projektu)
- Dexcom G6 – přijímač iPhone/Dexcom přijímač s možností zaslepené monitorace
- Kalibrace 4 x denně první den a poté 1 x denně – referenční hodnota glykemie z Astrup
- Alternativní místo aplikace senzoru vhodné pro intenzivní péči – pod klíčkem
- První fáze - porovnání přesnosti měření s hodnotami glykemie z Astrup a POC glukometru



## Porovnání jednotlivých způsobu měření



# Vstupní charakteristika pacientů

Věk (roky)	60 (47.5- 69.5)
Muži (N/%)	40 (61.5%)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	26.9 (24.15- 30.1)
HbA1C (mmol/mol)	38 (29.5- 60)
<b>APACHE II</b>	<b>13 (10- 15)</b>
<b>SOFA score</b>	<b>8 (7- 10)</b>
Child-Pugh score 0/A/B/C N(%)	23(35.4) / 14(21.5) / 18(27.7) / 10(15.4)
<b>Diabetes mellitus typ I / II N(%)</b>	<b>10 (15.4)/23 (35.4)</b>
Chronické onemocnění plic N(%)	10 (15.4)
Nádorové onemocnění N(%)	29 (44.6)
Ischemická choroba srdeční N(%)	16 (24.6)
Hypertenze N(%)	51 (78.5)
Srdeční selhání N(%)	2 (3.1)
CMP nebo TIA N(%)	3 (4.6)

Zařazeno 65 pacientů

- U 4 technické obtíže – vyřazení
  - 2 chyba vysílače
  - 2 hematoma v místě vpichu znemožňující správnou funkci senzoru

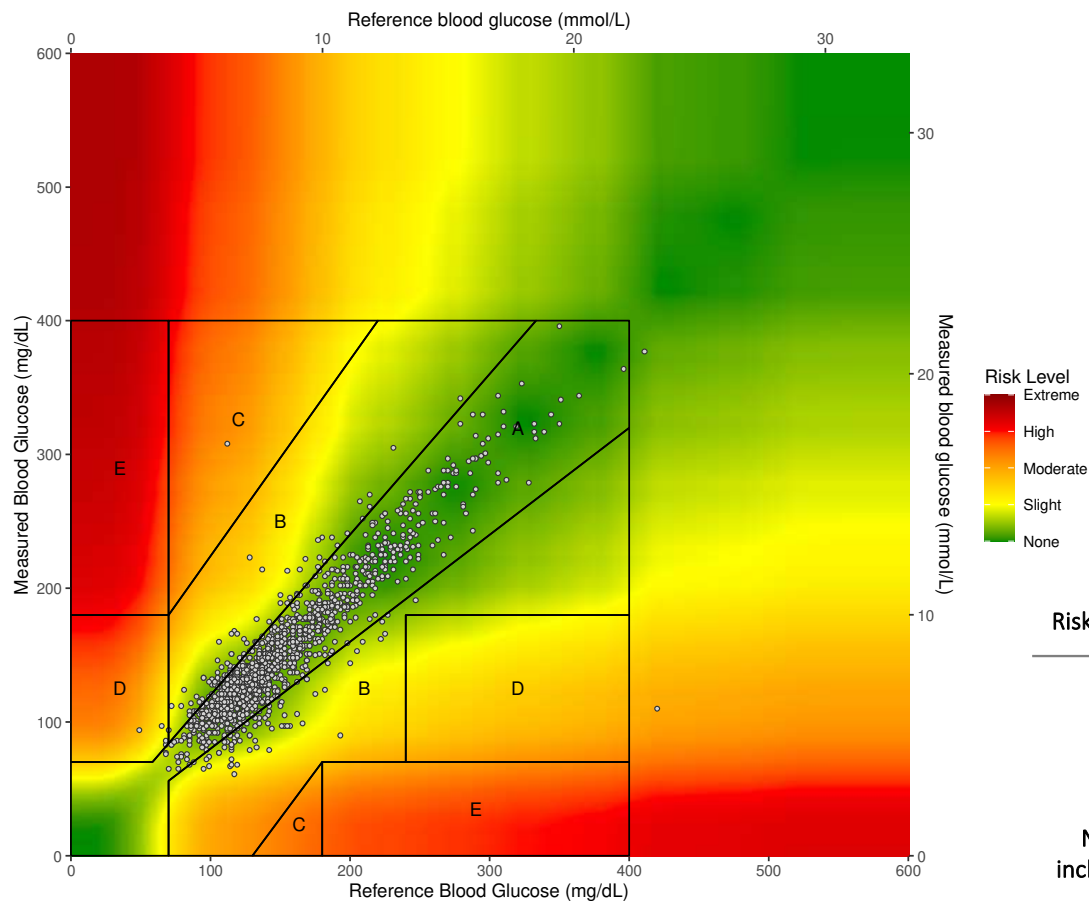
<b>Typ chirurgického zákroku N(%)</b>	65 (100)
Transplantace jater	38 (58.5)
Transplantace jater a ledviny	4 (6.2)
Transplantace ledviny a pankreatu	8 (12.3)
Transplantace ledviny a ostrůvků	1 (1.5)
Parciální pankreatektomie	9 (13.8)
Totální pankreatektomie	3 (4.6)
Totální pankreatektomie a autotransplantace ostrůvků	2 (3.1)



# Průběh léčby na JIP

Délka pobytu na JIP a celková délka hospitalizace (dny)	7 (5.5-10)/ 17 (13.5- 26)
Délka operačního výkonu (min)	345 (248.5- 397.5)
Krevní ztráta (mL)	1000 (500- 4250)
Noradrenalin – N(%)/ trvání léčby (hodiny)	65 (100)/ 28 (12- 64)
Noradrenalin – maximální dávka (ug/kg/min)	0.2 (0.12- 0,5)
Noradrenalin- průměrná dávka (ug/kg/min)	0.05 (0.05- 0.1)
Arginpressin N(%)/ trvání léčby (hodiny)	4(7.8)/ 56 (30- 68.5)
Mechanická ventilace N(%)/ délka (hodiny)	65 (100)/ 10 (7- 34)
CRRT N (%) / Délka léčby (hodiny)	9 (13.9)/ 72 (27-90)
Bilance tekutin (mL)	4630 (3150- 7820)
Acidum ascorbicum - N (%) / průměrná dávka (g/den)	33 (51)/2.7
Paracetamol N (%) /průměrná dávka (g/den)	46 (71)/ 1.6
Indukční immunosuprese N(%)	51 (78.5)
Solumedrol N(%)/ dávka (mg)	51 (100)/ 500
Antithymocytární globulin N(%)	8 (15.7)
Basiliximab N(%)	4 (7.8)

# Hodnocení přesnosti senzoru – referenční metoda glykémie z ABL Radiometru (Astrup)



Bias	MARD	CV
1.4%	9.5%	13.7%

**98.7% porovnávaných hodnot v klinicky bezpečné zóně A a B**

➤ Porovnání: Glukometr StatStrip MARD 5.9% a stejný výsledek v error grid

Risk Zone	SEG Count	Clarke Count	Parkes Count	SEG Frequency	Clarke Frequency	Parkes Frequency
A	1434	1384	1409	92.6%	89.4%	91%
B	94	156	136	6.1%	10.1%	8.8%
C	19	1	30	1.2%	0.1%	0.2%
D	1	5	0	0.1%	0.3%	0%
E	0	0	0	0%	0%	0%
Not included	0	2	0	0%	0.1%	0%

# Kontinuální monitorace glukózy v intenzivní péči

- Umožňuje sledovat hladinu glukózy v průběhu – trendy vývoje, kontext ... INDIVIDUALIZACE léčby
- Jiná dynamika změn než u měření v krvi – lag time 10-15 minut
- První výsledky menších studií z období pandemie COVID 19 ukazují, že by kontinuální monitorace mohla být použitelná i u pacientů v intenzivní péči - s individuálním stanovením glykemických cílů
- Naše data u 65 pacientů po velkých břišních operačních výkonech ukazují porovnatelnou přesnost senzoru jako v ambulantní péči, MARD 9,5%, 98.7% porovnávaných hodnot dle Surveillance Error grid v klinicky bezpečném rozmezí

## Kontinuální monitorace glukózy v intenzivní péči – další otázky

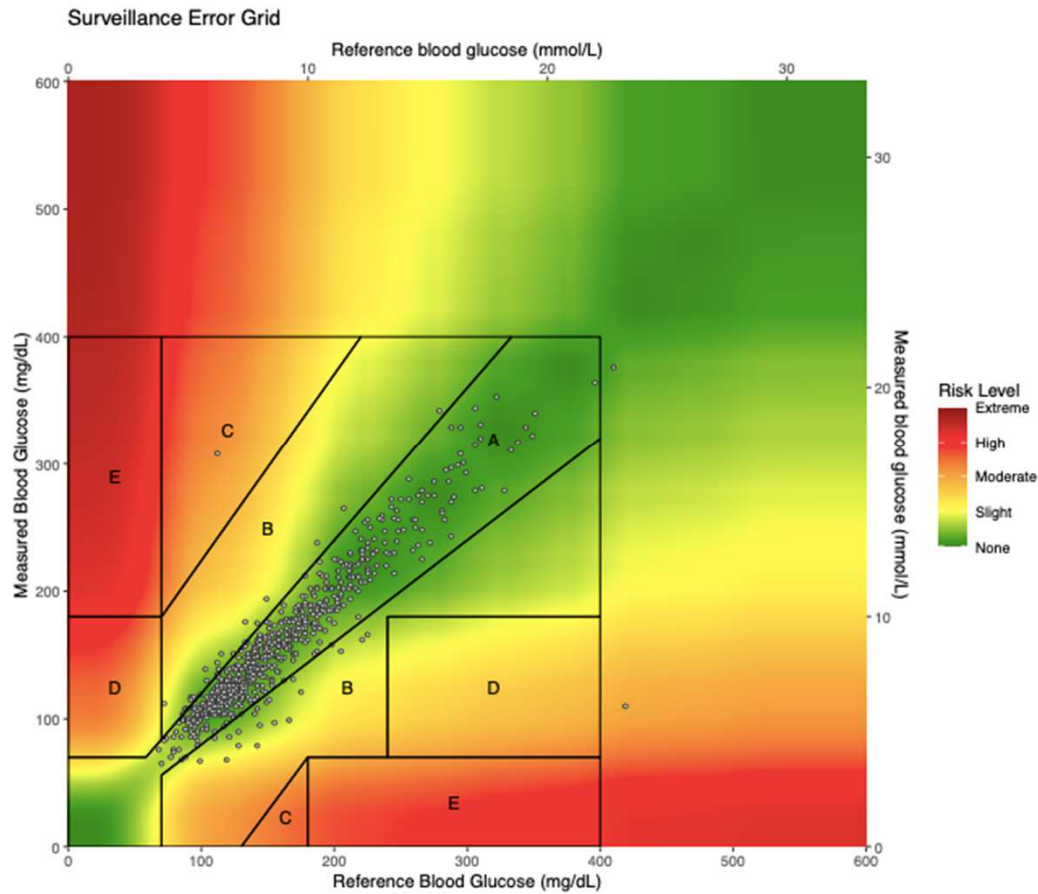
- Možnosti využití alternativních míst zavedení ?
- Protokoly k ověření přesnosti a kalibrace senzorů ?
- Nastavení inzulinoterapie na základě monitorace CGM, individualizace glykemických cílů, těsnější kompenzace u některých skupin pacientů (v pooperačním období a pod.)
- Přehodnocení glykemických cílů, pokud CGM minimalizuje riziko hypoglykemií ?
- Možnost použití hybridních a v budoucnu uzavřených okruhů v perioperačním období ?

# Důvody pro kontinuální monitoraci po OLTx

Hyperglykémie po výkonu:

- Inzulínorezistence
  - Kortikoidy
  - Imunosupresiva
  - Zvýšená produkce glukózy játry
- POCT metoda u lůžka s predikcí vývoje glykémie
  - Důležitost glykemické variability
  - Čas nad a pod cílovým rozmezím glykémie
  - Monitorace glykémie během celé hospitalizace
  - Nastavení de novo léčby diabetika po OLTx

# CGMS v.s. ABL

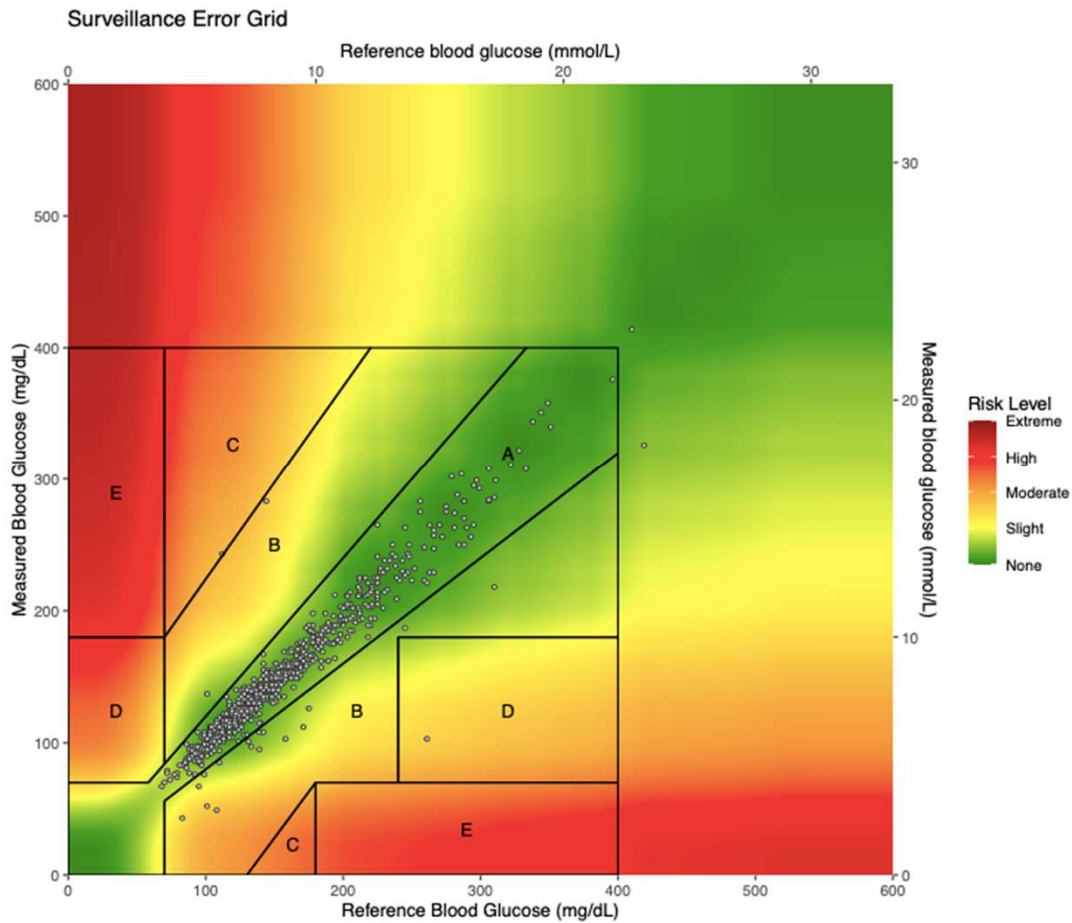


## Risk Level Comparison

Risk Zone	SEG Count	Clarke Count	Parkes Count	SEG Frequency	Clarke Frequency
A	680	674	682	94.1%	93.2%
B	36	46	39	5.0%	6.4%
C	6	1	2	0.8%	0.1%
D	1	0	0	0.1%	0.0%
E	0	0	0	0.0%	0.0%
Not Included	0	2	0	0.0%	0.3%

Bias	MARD	CV	Lower 95% Limit of Agreement	Upper 95% Limit of Agreement
0.8%	8.1%	12.7%	-24.0%	25.7%

# Stat Strip v.s. ABL

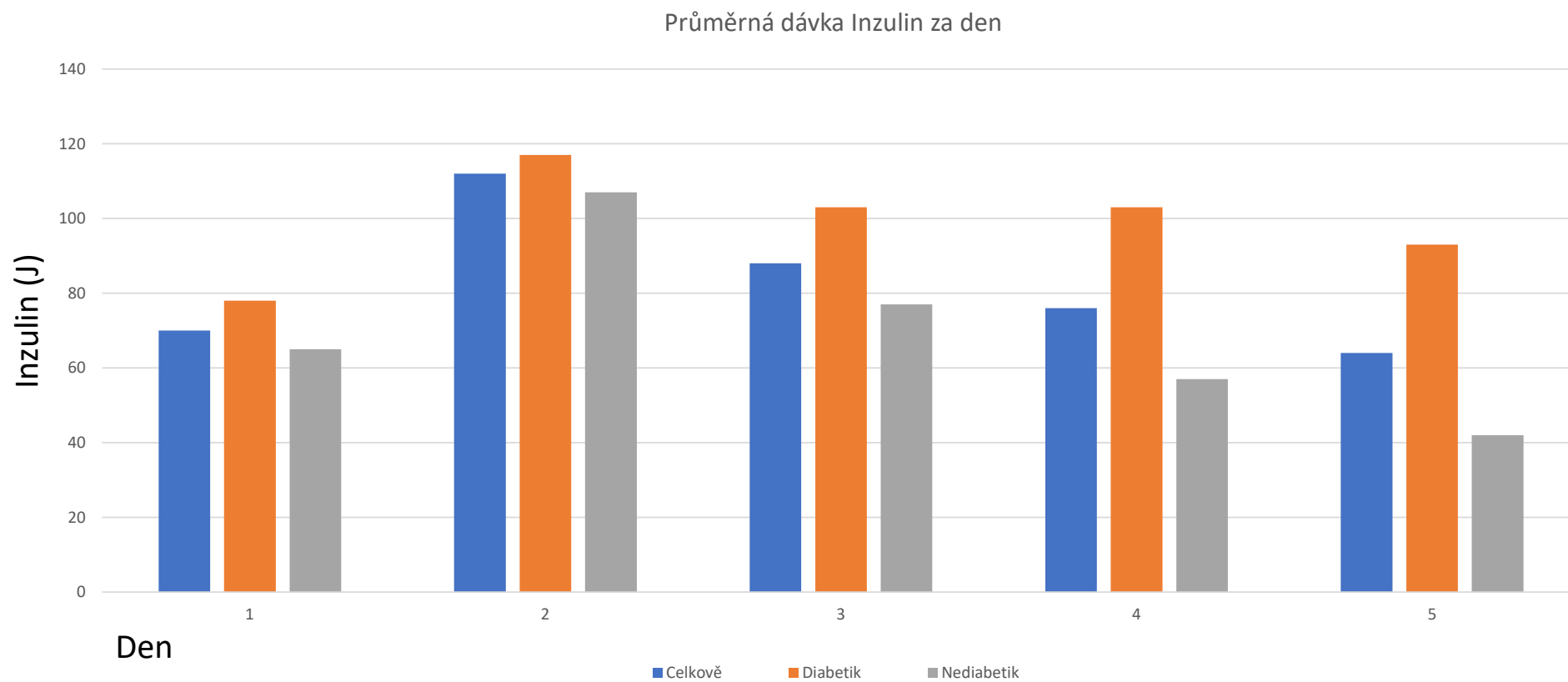


## Risk Level Comparison

Risk Zone	SEG Count	Clarke Count	Parkes Count	SEG Frequency	Clarke Frequency
A	698	701	699	96.5%	97.0%
B	18	17	21	2.5%	2.4%
C	6	2	3	0.8%	0.3%
D	1	1	0	0.1%	0.1%
E	0	0	0	0.0%	0.0%
Not Included	0	2	0	0.0%	0.3%

Bias	MARD	CV	Lower 95% Limit of Agreement	Upper 95% Limit of Agreement
-2.3%	5.8%	9.7%	-21.4%	16.8%

# OLTx - množství podaného inzulínu





# CGMS monitorace

Průměr	Celkově	Diabetik	Nediabetik
Glykémie (mmol/l)	9	9,8	8,5
Glykémie v rozmezí ((%)	71,2	59,5	77,2
Čas nad 10 mmol/L (%)	20,6	27	17,3
Čas nad 13,9 mmol/l (%)	7,6	12,8	4,8
Čas pod 3,9 mmol (%)	0,48	0,47	2,45
Čas pod 3,0 mmol/l (%)	0,05	0,07	0,03

- včasné varování před rozvojem hypoglykémie

# CGMS u pacienta po transplantaci jater

- Předpoklad velkého rizika selhání metody:

Koagulopatie

*2x selhání metody*

Velká krevní ztráta

Opakované revize

Kumulativní bilance

Oběhová podpora

Zhoršená perfúze periferních tkání

*minimální riziko při pečlivé kalibraci*

# Poděkování

- Klinika anesteziologie a resuscitační péče IKEM:

*Doc. Eva Kieslichová*

*Kolektiv sester anestezie a intenzivní péče*

- Sestry JIP Kliniky Transplantační chirurgie IKEM

- Pracoviště laboratorních metod IKEM:

*Mgr. Veronika Švirlochová, Doc. Janka Franěková, Prof. Antonín Jabor*

- Klinika diabetologie IKEM:

*MUDr. Barbora Hagerf, Mgr. Lenka Némětová, MUDr. Miloš Mráz PhD., Doc. Peter Girman, Prof. Martin Haluzík*

- *Podpořeno projektem Cooperatio Univerzity Karlovy a projektem CarDia Národní institut pro výzkum metabolických a kardiovaskulárních onemocnění (Program EXCELES, ID: LX22NPO5104) – Next Generation EU*



**Děkuji za pozornost**

**Institut klinické a experimentální medicíny**

**Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní péče**

**Vídeňská 1958/9**

**140 21 Praha 4**

**[marek.protus@ikem.cz](mailto:marek.protus@ikem.cz)**