

Univerzita Palackého v Olomouci

Lékařská fakulta

Ústav fyziologie



MUDr. Iveta Poljaková

Využití subkutánního kontinuálního monitoringu glykémie

ke sledování glukózové homeostázy

v perioperačním období a v zátěžových stavech

Dizertační práce

Podpořeno grantem IGA LF UP 2010/009

Obor: Fyziologie a patologická fyziologie

Školitel: doc. MUDr. Rudolf Chlup, CSc.

Olomouc 2014

Prohlašuji, že jsem tuto dizertační práci vypracovala samostatně pod vedením školitele doc. MUDr. Rudolfa Chlupa, CSc. Uvedla jsem veškerou literaturu a ostatní informační zdroje, které jsem použila, a dodržovala zásady lékařské etiky.

Olomouc, 1.1.2014 Iveta Poljaková

Poděkování

Mé poděkování patří docentu MUDr. Rudolfu Chlupovi, CSc., mimořádně fundovanému diabetologovi, který mi byl trpělivým školitelem a oporou při řešení výzkumných úkolů.

Děkuji kolegům z Ústavu fyziologie Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci i vedoucímu tohoto ústavu docentu MUDr. Jiřímu Nečasovi, CSc., za podporu při zpracovávání práce a umožnění sdílení a prezentování jejich výsledků.

Speciální dík patří dvěma lidem, kteří ve mně podnítili zájem o pochopení vzrušující a dynamické problematiky fungování lidského organismu ve zdraví i nemoci: mé vyučující paní MUDr. Evě Lenhartové, jejíž podnětné výklady fyziologie dokázaly prozářit povznášejícím světlem vědění i dobu společenského temna, a panu profesoru MUDr. Evženu Weiglovi, CSc., jehož nezapomenutelné lekce z mikrobiologie a imunologie, podávané s elánem a neuvěřitelným rozhledem, rozdávají nakažlivé nadšení z poznávání.

S vděčností děkuji své alma mater, Univerzitě Palackého v Olomouci, která mi prostřednictvím uděleného grantu umožnila tento výzkum realizovat.

Dále bych chtěla poděkovat Mgr. Janě Zapletalové, PhD., z Ústavu lékařské biofyziky Lékařské fakulty Univerzity Palackého za přispění při zpracování statistických dat; a Mgr. Zdeňce Michalíkové z Lékařské fakulty Univerzity Palackého za obětavou pomoc s jejich grafickým zpracováním.

Děkuji také lékařům i střednímu zdravotnímu personálu Středomoravské nemocniční a.s., Fakultní nemocnice v Olomouci, Nemocnice v Kroměříži a Psychiatrické léčebny v Kroměříži, kteří spolupracovali při kontinuálním monitoringu glykémie.

Velmi si vážím toho, že mu věnovali svůj čas i pozornost, přestože jejich pracovní zátěž je enormní.

Děkuji spoluautorům odborných publikací za jejich podíl na výzkumné práci, podnětné připomínky a odborné konzultace.

Nemenší dík patří účastníkům výzkumu za svolení s účastí v prováděné studii. Jejich zásluha na vzniku následujících poznatků je zcela zásadní.

Můj dík patří i Laboratoři klinické biochemie a hematologie RNDr. Martina Nováka v Kroměříži za (pro naše vědecké účely bezplatné) stanovení hodnot glykovaného hemoglobinu HbA_{1C} u pacientů operovaných v Kroměříži.

Za pochopení, podporu a trpělivost jsem vděčná také své rodině, která mi výbornou spoluprací umožňuje věnovat se výzkumným úkolům a je pro mne trvalým zdrojem pozitivní inspirace.

Iveta Poljaková, v Přerově 1.1.2014

Obsah

	Strana
Název práce.....	I
Prohlášení autorky.....	II
Poděkování.....	III
Obsah.....	V
1. ÚVOD.....	1
2. STRESOVÁ DYSGLYKÉMIE, JEJÍ SPECIFIKA U DIABETIKŮ A MOŽNOSTI JEJÍHO SLEDOVÁNÍ: SOUČASNÝ STAV POZNÁNÍ.	
2.1. Perioperační rizika diabetiků.....	2
2.2. Kontrola stresové dysglykémie.....	4
2.3. Patofyziologie akutní inzulínové rezistence, perioperativní specifika diabetiků.....	10
A. Imunitně – neuroendokrinní stresová reakce.....	10
B. Akutní inzulínová rezistence.....	15
C. Důsledky akutní inzulínové rezistence.....	21
D. Účinek inzulínu.....	25
E. Perioperační specifika diabetiků.....	28
F. Farmakologické aspekty perioperační péče o diabetika.....	33
2.4. Technologie ke sledování glykémie v perioperačním období, subkutánní kontinuální monitoring glykémie (CGM).....	36
3. CÍLE.....	40
4. METODY A POSTUP.....	41
5. VÝSLEDKY.....	45
6. DISKUSE.....	66
7. PŘEDOPERAČNÍ SCREENING DIABETIKŮ A MANAGEMENT STRESOVÉ DYSGLYKÉMIE.....	86

8. ZÁVĚR.....	91
9. SOUHRN.....	92
SUMMARY.....	93
10. LITERATURA.....	VII
11. VÝZNAM ZKRATEK A SYMBOLŮ, VYSVĚTLIVKY.....	XXXIX
12. SEZNAM OBRÁZKŮ, TABULEK, GRAFŮ A ZÁZNAMŮ CGM.....	XLIX
13. PŘEHLED PUBLIKACÍ A PŘEDNÁŠEK.....	LI
14. CURRICULUM VITAE.....	LIV
Anotace	LVI
Annotation.....	LVII
PUBLIKACE IN EXTENSO.....	Přílohy 1 – 18

1. ÚVOD.

Metabolická stresová odpověď organismu má individuální průběh modifikovaný mnoha faktory. Je fyziologickou reakcí na závažnější trauma, infekci či onemocnění, vliv na její vznik má i bolest a emoční stav. Charakterizuje ji inzulínová rezistence. Ve svých důsledcích často metabolická stresová odpověď vede k vystupňování patofyziologického děje. Glykémie je snadno měřitelným, důležitým parametrem odrážejícím její intenzitu. V klinické praxi bývá význam hodnoty glykémie podceňován.

Incidence diabetu mellitu mezi pacienty podstupujícími operace stále stoupá. Provést diabetiky bezpečně perioperačním obdobím je výzvou doby.

Tato práce vznikla s cílem prozkoumat využití subkutánního kontinuálního monitoringu glykémie k hlubšímu poznání a ovlivnění metabolické stresové odpovědi, zejména u diabetiků.

Autorka práce byla odpovědná za průběh klinické studie využití perioperativního CGM, zaváděla a extrahovala senzory, vyhodnocovala získaná data.

Práce je výstupem grantu IGA UP LF 2010/009, jehož cíle autorka formulovala.

Vychází také ze zkušeností ze studií Parasen a DEGIF probíhajících na Ústavu fyziologie LF UP a na II. interní klinice Fakultní nemocnice v Olomouci.

2. STRESOVÁ DYSGLYKÉMIE, JEJÍ SPECIFIKA U DIABETIKŮ A MOŽNOSTI JEJÍHO SLEDOVÁNÍ. SOUČASNÝ STAV POZNÁNÍ.

2.1. Perioperační rizika diabetiků.

Diabetes mellitus je klinicky nejčastější formou onemocnění postihující glukózovou homeostázu. V roce 1980 bylo celosvětově registrováno 153 miliónů diabetiků, v roce 2008 již 347 miliónů a globální, geograficky nehomogenní výskyt DM neustále roste¹. U západní populace starší 40 let se prevalence diabetu či snížené glukózové tolerance odhaduje kolem 14%. U občanů USA se celoživotní riziko onemocnění DM odhaduje na 30%²⁻³.

Mezi občany EU je cca 32 milionů osob s DM - téměř 10% jejich celkového počtu. Stejný počet jich trpí sníženou glukózovou tolerancí (IGT)⁵.

V České republice se podle statistiky ÚZIS za posledních 35 let počet diabetiků více než ztrojnásobil, je zde registrováno přibližně 850 000 diabetiků⁴, podle odhadu některých odborníků jich může být až o 200 tisíc více (dosud nerozpoznaný DM).

V urbanizované společnosti vzrůstá jak DM 1. typu v rámci celkového nárůstu onemocnění s imunitní dysregulací, tak DM 2. typu v rámci civilizační změny životního stylu. V ČR se autoimunně podmíněný DM 1. typu vyskytuje u 0.1% populace do 14 let, přičemž se může manifestovat i v dospělém věku jako latentní autoimunitní diabetes dospělých (LADA).

DM 2. typu tvoří 92 % případů u dospělých⁵. Kromě těchto dvou hlavních typů se vzácněji vyskytuje DM s odlišnou patofyziologií - v rámci endokrinních patologií, devastace tkáně slinivky či podmíněný identifikovatelnými genetickými mutacemi.

Typy diabetu se tedy liší etiopatogenezí, klinickou manifestací, léčbou i mírou výskytu orgánových komplikací. **Patofyziologická heterogenita DM ovlivňuje průběh metabolické stresové odpovědi.**

Z důvodu rostoucí prevalence DM i komorbidit s ním spojených tvoří diabetici stále větší podíl pacientů operovaných a ošetřovaných v akutních stavech.

Jedná se přitom o skupinu zvýšeně rizikovou.

Diabetici jsou častěji hospitalizováni i operováni než běžná populace - v rozvinutých zemích se jedná o více než 15% hospitalizovaných pacientů. Po chirurgických zákrocích mají vyšší morbiditu i mortalitu (uvádí se 3,4% oproti 1 - 2% u nediabetiků). Mají rovněž delší pobyt na jednotkách intenzivní péče, delší celkovou hospitalizaci a vyšší pooperační ekonomické náklady než populace bez DM³⁻¹⁷. Také porušená glukózová tolerance (IGT) je spojena

s vyšší mírou pooperačních komplikací¹⁸⁻⁹. Pooperační komplikace jsou u pacientů s DM uváděny v 15–25 %.

V šedesátých letech minulého století měly chirurgické výkony u diabetiků mortalitu 4 – 13 %^{11,20}. Moderní rozsáhlejší studie zaměřené na příčiny zvýšené perioperační mortality diabetiků nejsou v současnosti k dispozici¹¹. Je řada důvodů předpokládat, že je situace pro operované diabetiky již příznivější^{11,21}. Anesteziologie i intenzivní péče učinily velký krok vpřed - jsou k dispozici šetrnější a účinnější farmaka i postupy (možnost regionálních blokad, extenzivní perioperativní monitoring tělesných funkcí, možnost déleodobé podpory životních funkcí, propracovaná metodika účinného řešení náhlých stavů). Obdobný vývoj nastal v chirurgických oborech (minimálně invazivní laparoskopické a endoskopické techniky, možnosti kontroly infekce a další). Pokrok v perioperativní medicíně i diabetologii je však vyvážen vyšším věkem ošetřovaných diabetiků a jejich rostoucí polymorbiditou.

Většina pooperačních komplikací diabetiků je infekčních - jsou zodpovědné za zhruba 25% pooperačních úmrtí^{11,16,22}. DM je nezávislý rizikový faktor pro nutnost reintubace, delší pobyt na JIP, respirační insuficienci, pooperační delirium, pooperační cévní mozkovou příhodu, renální insuficienci, infekci sternotomie po kardiochirurgických operacích²³. Při elektivních nekardiovaskulárních operacích se prokázala více než dvojnásobně zvýšená mortalita diabetiků, přičemž mortalita z kardiovaskulárních příčin byla zvýšena oproti nediatetikům čtyřnásobně. Pacienti s předoperačními hladinami glykémie v pásmu IGT měli 1,7 x zvýšené riziko pooperační mortality ve srovnání s pacienty normoglykemickými¹⁸.

Méně příznivé pooperační výsledky diabetiků plynou částečně z rizik dlouhodobých. Pacienti s DM se obecně dožívají v průměru kratší doby života než běžná populace²⁴⁻⁸. Má na tom podíl dlouhodobá zátěž tkání produkty neenzymatické glykace proteinů (AGEs), syndrom předčasného stárnutí organismu²⁹ a hlavně stav KV aparátu. Mnoho diabetiků přichází k výkonu s limitací kardiovaskulárního, imunitního, autonomně nervového systému a mnohdy i vitálně důležitých orgánů. V případě IGT a DM 2. typu se vyšší míře rizika podílejí i ostatní součásti metabolického syndromu (obezita, míra prozánětlivého stavu). Již sama indikace k operačnímu výkonu může být stanovena z důvodu pokusu o operativní řešení závažné komplikace diabetu - např. diabetické gangrény s počínajícím septickým stavem či závažné KV komplikace, což vše ovlivňuje statistiku. Tato dlouhodobá rizika v perioperačním období nelze ovlivnit.

Pacienti s DM jsou však při vystavení perioperativní stresové metabolické reakci vulnerabilnější, než ostatní populace. Metabolická instabilita při reakci organismu na stres vystavuje dysfunkční imunitní a kardiovaskulární systém neúměrné zátěži. Operační výkon představuje riziko dekompenzace DM, která zpětně negativně ovlivňuje hojení i pravděpodobnost přežití²². Těmto perioperativním rizikům ohrožujícím diabetiky lze do jisté míry předejít pozorným sledováním jejich metabolické situace a její stabilizací.

Přestože DM je nejčastější perioperativní endokrinopatie s jednoznačně zvýšenou rizikovostí (a zvýšenou ekonomickou zátěží z toho vyplývající), nejsou zatím přijaty žádné „guidelines“ pro stratifikaci rizik osob s DM (a IGT) k minimalizaci perioperačních komplikací a k optimalizaci péče. To je v protikladu s mnoha doporučenými postupy existujícími například pro pacienty s ischemickou chorobou srdeční¹⁰.

2.2. Kontrola stresové dysglykémie.

„Pro skutečnou personalizaci medicíny bude třeba revidovat obsah termínu evidence-based medicine. Tato...se v současnosti omezuje na statistickou významnost rozdílu nějakého parametru u co největších kohort pacientů. Není třeba obsáhle vysvětlovat, jak zavádějící tento přístup může být zejména u komplexních a extrémně heterogenních onemocnění...Současná zdravotní péče je málo účinná i z toho důvodu, že vychází z představ o unifikovaném pacientovi...o léčivu a dávce vyhovující naprosté většině“.

Prof RNDr. Pavel Anzenbacher, DrSc.³⁰

„...je třeba zejména hledat způsoby, které pomohou lepšímu rozdílení populace pacientů, jež z nedostatku poznání zahrnujeme do jedné skupiny s názvem diabetes 2. typu.“

Prof. MUDr. M. Kvapil, CSc., MBA³¹

Stresová dysglykémie (SID) se nejčastěji vyskytuje ve formě stresové hyperglykémie (SIH), i když se může projevit také jako hypoglykémie či zvýšená glykemická variabilita.

Fenomén hyperglykémie přítomné u kriticky nemocných byl popsán roku 1877 Claude Bernardem u hemoragického šoku. Již předtím ale byla známa glykosurie po anestezii, zanedlouho byl popsán „popáleninový diabetes“.

Stresová hyperglykémie je definována jako **náhodná hodnota glykémie vyšší než 11,11 mmol/l** či **hodnota glykémie na lačno vyšší než 6,9 mmol/l u nediabetiků**. Je přítomna u 21 – 34% pacientů podstupujících operace^{32,33}.

U pacientů s DM je diagnóza stresové glykémie složitější a musí brát v potaz preexistující hodnoty kompenzace diabetu³⁴. Někdy je obtížné rozlišit, zda se jedná o nově zachycenou IGT či DM, o SID či o SID při preexistujícím IGT či DM.

Všechny formy SID se mohou vyskytnout u osob bez preexistujícího diabetu, její přítomnost je však častější u osob s DM a IGT a také u osob, u kterých se tyto stavy v budoucnu vyvinou. Jedna ze čtyř diagnóz diabetu se učiní v perioperačním období³⁵. U osob s DM či IGT je SID zvýrazněná vzhledem k preexistující poruše glykemické kontroly^{11,35}. Nejčastěji se vyskytuje u závažných traumat a sepsí. Přídatnými rizikovými faktory vzniku SID jsou terapie katecholaminy a kortikoidy, vyšší APACHE skóre, obezita³⁴.

Pacienti se SID mají vyšší morbiditu i mortalitu³⁶, není však zcela jasné, nakolik je SID kauzálním faktorem a nakolik epifenomémem závažnosti inzultu.

Především neodkladné operace - např. náhlé chirurgické příhody, zejména komplikované infekcí, mohou vést k rychlé metabolické dekompenzaci. **Otázkou stále zůstává, jak má být perioperativní kompenzace DM přísná**¹¹. Vhodné perioperační pásmo glykémie pro nediabetiky i diabetiky je téma v uplynulých dvanácti letech celosvětově intenzivně řešené. Přes exponenciálně rostoucí množství publikací v této oblasti zůstává stále víc otázek než odpovědí³⁷.

Otázku důležitosti kontroly glykémie v závažných stavech odstartovala tzv. první leuvenská studie, publikovaná r. 2001. Ve skupině pacientů chirurgické JIP s těsnou kontrolou glykémie (4,4 – 6,1 mmol/l) intenzivní inzulinovou terapií byla prokázána snížená mortalita (4,6 %) oproti skupině s liberální kontrolou glykémie (tolerovaná glykémie do 10 - 11 mmol/l, mortalita 8 %) a podstatně sníženo také množství komplikací – septických stavů a selhání ledvin s nutností dialýzy³⁸. Těsná kontrola glykémie se pak stala standardem na řadě pracovišť a na vlně terapeutického optimismu se postupně studoval její přínos v mnohých oborech intenzivní péče. Prokázalo se snížení výskytu bakteriémie, infekčních komplikací, kardiovaskulární morbidity a mortality³⁸⁻⁵⁷, zlepšení výsledků transplantací (zejména, pokud

byl postup aplikován u donora i příjemce)⁵⁸⁻⁶², pozitivní vliv na průběh akutního infarktu myokardu⁶³, centrálních mozkových příhod⁶⁴⁻⁹, akutních traumat CNS⁷⁰⁻²; snížení výskytu polyneuropatie kriticky nemocných, cholestázy a incidence selhání ledvin, snížení potřeby transfúzí, a zlepšení funkce thyroideální osy^{38,73}; dále zkrácení délky UPV, doby hospitalizace celkové i na JIP a snížení nákladů na intenzivní péči^{38,74-6}.

S počtem studií však rostl také počet inkonzistentních výsledků. Ani leuvenská skupina nedokázala reprodukovat úspěch těsné kontroly glykémie. Krátkodobá mortalita (do 3 dnů pobytu na JIP) byla v další studii zveřejněné r. 2006, do níž byly zahrnuti i pacienti interní JIP, v intervenované skupině dokonce mírně vyšší (40,0 % versus 37,3%) - přestože se v ní snížil výskyt některých komplikací (počet selhání ledvin, zkrácena doba závislosti na UPV) i déleodobá mortalita (nad tři dny), délka pobytu na JIP a doba celkové hospitalizace⁷⁶⁻⁷.

Významněji rozdílné cílové pásmo glykémie u pacientů na interní a chirurgické JIP nebylo dalším výzkumem potvrzeno⁷⁸.

Multicentrická studie NICE - SUGAR způsobila odklon od konceptu těsné kontroly glykémie kvůli výskytu těžké hypoglykémie v konvenčně léčené skupině (6,8% oproti 0,5%)⁷⁹⁻⁸¹.

Byla kritizována pro metodiku – glykémie byla sledována glukometry (navíc různými typy), čímž mohlo dojít k nedetekovaným a pozdě detekovaným hypoglykemiím; byla tolerována větší variabilita glykémie a existovala možnost hypokalémie navozené léčbou⁸².

Vysoký výskyt těžkých hypoglykemií při těsné kontrole glykémie prokázaly i další multicentrické studie VISEP a GLUCONTROL. I k jejich metodice lze vznést námitky (komplikovaný design, heterogenita pacientů, nezvládnutí protokolu IIT), prospěšnost těsné kontroly glykémie však byla vážně zpochybněna⁸³⁻⁴. Některé výzkumné práce a metaanalýzy přínos těsné kontroly glykémie nepotvrdily⁸⁰⁻¹ a to ani v kardiovaskulární oblasti⁸⁵⁻⁶.

Poukazovalo se na to, že většina studií potvrzujících přínos kontroly glykémie byla retrospektivní či observační^{18,19,32,87-95}. Hyperglykémie mohla být tedy pouhým markerem závažnosti akutního onemocnění u nediabetiků, případně stav komplikujících komorbidit u pacientů s metabolickým syndromem a diabetiků. Retrospektivní kardiochirurgická studie Gandhího a kol. prokázala, že perioperační hyperglykémie je sice spojena s vyšším počtem pooperačních komplikací, avšak prospektivní studie týchž autorů s kontrolou glykémie s horní hranicí do 11,1 mmol/l významně zvýšila riziko CMP a mortalitu^{93,96}.

Leuvenská skupina na příznivých účincích těsné kontroly glykémie IIT trvá⁹⁷⁻¹⁰⁰.

„Efekt centra“ obecně komplikuje kontrolované studie v perioperativní medicíně vzhledem k její komplexní a multioborové problematice, v níž záleží na praktických dovednostech, zkušenosti a organizaci péče. Leuvenští argumentují propracovaností svého systému (prevence hypoglykémie detailní dělbou kompetencí, přesný protokol sledování glykémie) a komplexní péčí (pozornost je věnována adekvátní výživě, precizní biochemický monitoring včetně hladin iontů, atd.)^{82,100}.

Na základě získaných protichůdných dat se na prvním místě nabízí otázka – **je vhodné hyperglykémii u všech pacientů léčit stejným způsobem?** Není nutno tuto problematiku řešit diferencovaně? Odlišná kritéria hyperglykémie, lišící se protokoly IIT a „case-mix“ studované populace jsou významnou limitací dosavadních prací¹⁰¹.

Horní hranice glykemické kontroly není v provedených studiích jednotná. Například, incidence hlubokých infekcí sterna v kardiochirurgii je snížena při udržení glykémie do 8,33 mmol/l⁵⁵⁻⁶, dle jiných k dosažení tohoto efektu stačí udržení této hranice do 11,1 mmol/l⁵³⁻⁴. K redukci výskytu infekcí obecně je uváděna hranice kolem 11,1 mmol/l^{11,87}, dle původní leuvenské studie je však třeba udržet glykémii do 6,1 mmol/l³⁸. Krinsley ve své randomizované studii s 800 pacienty z r. 2004 uvádí, že po zavedení protokolu kontroly glykémie dosáhl v intervenované skupině poklesu střední hodnoty glykémie z 8,46 mmol/l na 7,26 mmol/l a o víc než polovinu redukoval hodnoty glykémie vyšší než 11,11 mmol/l. Tímto levným opatřením podstatně ovlivnil morbiditu i mortalitu intervenované skupiny⁷⁴.

Některé práce překvapivě svědčí pro **příznivější efekt těsné kontroly glykémie u nediabetiků**. Tuto možnost naznačily již retrospektivní výzkumy¹⁰²⁻³.

Pražská prospektivní studie porovnávala vliv perioperačního a pooperačního zahájení protokolu těsné kompenzace glykémie na pooperační komplikace a dobu hospitalizace. Autoři zahrnuli 2393 kardiochirurgických pacientů, z toho 28,1% diabetiků. Zjistili, že zahájení IIT již v průběhu operačního výkonu snižuje pooperační morbiditu u nediabetiků. Uzavírají, že toto zlepšení je pouze částečně vysvětlitelné snížením glykémie a může být způsobeno přímými pozitivními účinky inzulínu¹⁰⁴.

Leží bezpečné perioperativní pásmo glykémie pro diabetiky výše? Velká prospektivní analýza dat 44 964 pacientů mezi roky 2001 a 2012 přinesla následující výsledky:

U nediabetiků byla střední glykémie v rozmezí 4,4 – 7,8 mmol/l spojena se sníženým rizikem mortality, nad toto rozmezí se zvýšeným. Zvýšená glykemická variabilita byla spojena se zvýšenou mortalitou (může být markerem kritického stavu). **U diabetiků byla střední glykémie od 4,4 do 6,1 spojena s vyšším a v pásmu od 6,1 do 10,0 mmol/l se sníženým rizikem mortality.** Závislost vztahu střední glykémie a rizika mortality se lišila mezi jednotlivými JIP („efekt centra“). Autoři uzavírají, že u diabetiků by mělo být pásmo cílové glykémie posunuto výše¹⁰⁵.

Podnětem k zamyšlení ohledně možné adaptace organismu diabetika na jiné rozmezí glykémie jsou i výsledky dalších výzkumů¹⁰⁶⁻⁷. V japonské studii byl hodnocen vztah HbA_{1c} ke kardiovaskulárním komplikacím (smrt z KV příčiny, infarkt myokardu, CMP) u pacientů podstupujících první koronární revaskularizaci. Zjistilo se, že u diabetiků 2. typu má závislost hladiny glykémie a KV komplikací tvar J-křivky. Skupina diabetiků, u níž měly KV komplikace nejnižší, s nediabetiky srovnatelný výskyt, měla mírně nadnormální HbA_{1c}. Ve skupině diabetiků se „vzornými“ hodnotami HbA_{1c} byl výskyt komplikací vyšší.. Studie ACCORD prokázala zvýšení mortality v intenzívně léčené skupině diabetiků¹⁰⁸.

K opatrnosti při těsné kontrole glykémie v krajních věkových skupinách nabádá i leuvenská výzkumná skupina¹⁰⁹.

Nestojí za příznivými účinky těsnější kontroly glykémie snížení variability glykémie?

Leuvenské databáze byly zpětně analyzovány a tato hypotéza byla popřena¹¹⁰. Zůstává však otázkou, nakolik věrně lze s pomocí statistických nástrojů tento efekt vyloučit.

Je případný benefit v ovlivnění imunity a kardiovaskulárního systému způsoben euglykemií, či inzulínovou léčbou? Ani v tomto bodě není mezi experty shoda.

Van den Berghe dodatečně vyhodnotila databázi svých 1548 pacientů z průlomové studie z r. 2001 a došla k názoru, že: „metabolická kontrola reflektovaná normoglykemií spíše než dávka podaného inzulínu per se byla příčinou prospěchu pacientů z intenzivní inzulínové terapie“¹¹¹. Toto tvrzení však bylo zpochybněno už v současně publikované recenzi článku, kde se uvádí, že i inzulín může hrát roli různorodými blahodárnými účinky - imunomodulací,

usnadněním transportu glukózy do „správných“ buněčných destinací, snad i příznivým ovlivněním neuroendokrinní osy adipokiny¹¹².

Z řady provedených experimentálních prací a kontrolovaných studií lze opravdu usuzovat, že kontrola glykémie sama o sobě přináší benefity¹¹³, které lze docílit také jinou glykémii snižující léčbou než inzulínem¹⁸.

Avšak mnozí se domnívají, že za přínos kontroly glykémie jsou zodpovědné především účinky **inzulínu**, který působí protizánětlivě, snižuje nespecifickou zánětlivou odpověď, výskyt SIRS i MODS^{114,115}. Působí blahodárně u sepse spojené s těžkým traumatem či popáleninami¹¹⁶⁻⁹. Také autoři výše zmíněné pražské kardiochirurgické studie přisuzují větší zásluhy inzulínu než euglykémii¹⁰⁴. I práce z Leuvenu popisují, že intenzivní inzulínová terapie snižuje aktivaci endotelu, chrání jaterní buňky, stimuluje periferní odběr glukózy zvýšením transkripce GLUT-4 transportéru a hexokinázy, zlepšuje lipidový profil a normalizuje hladinu adiponektinu.

Existuje však i studie, ve které vyšší dávky inzulínu podávané na JIP byly spojeny se zvýšenou mortalitou¹²⁰.

Experimentálně byl studován přínos normoglykémie a přínos inzulínu nezávisle na glykémii. Normoglykémie se projevila jako faktor snižující dysfunkci endotelu, postižení jater a ledvin. Ke zlepšení systolické funkce myokardu bylo zapotřebí současně inzulínu i normoglykémie. Dysfunkce leukocytů byla přítomna u hyperglykémie a částečně odstranitelná inzulínem¹²¹.

Přínos inzulínu se tedy jeví jako selektivní a orgánově specifický.

Je možno uzavřít hypotézou, že **za některé efekty kontroly glykémie je zodpovědná hladina glykémie per se a za jiné inzulín, přičemž benefit obou faktorů se může lišit podle skupin pacientů (diabetici/nediabetici), typu onemocnění či zřejmě i chirurgických procedur.**

Výsledky některých typů operací, zejména aseptických cévních a kardiochirurgických výkonů, ovlivňuje aktivace endotelu, produkce NO, substrátový metabolismus myokardu. U traumatu a zánětlivých stavů stojí v popředí inflamační kaskáda, je žádoucí prevence sepse. U amputací v důsledku kritických poruch periferní mikrocirkulace lze očekávat riziko infekčních i vaskulárních komplikací.

Současná strategie perioperačního managementu glykémie doporučuje udržet pacienta v závažném stavu v glykemickém rozmezí 4,4 – 10 až 11,1 mmol/l (79 – 180 až 200 mg/dl). Zdůrazňuje **prospěšnost glykemické stability a nutnost** kvalitního monitoringu glykémie¹²²⁻⁸. V zátěžových stavech je cílem „rozumná kontrola glykémie“ - a její udržování „near to normal“^{10,125}. To je ve shodě s českými směrnicemi^{11,128}.

Na XX. kongresu České společnosti anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny znělo doporučení udržovat glykémii do 10 mmol/l, což je ledvinový práh pro vylučování glukózy - tedy přirozená fyziologická hranice limitující glykémii. U diabetiků lze být v dodržování této hranice poněkud benevolentnější¹²⁹. Také podle názoru českých diabetologů není nutno u diabetiků perioperativně dosáhnout normoglykémie, ale snažit se o hladiny glykémie, při nichž není snížena funkce fagocytů a zhoršeno hojení rány¹¹. Práh pro tyto změny je předpokládán kolem 10 - 11 mmol/l – tedy stejný, jako práh pro glykosurii³².

Tato hodnota je tedy akceptovanou tolerovatelnou horní hranicí perioperativní glykémie, platnou u diabetické populace. Všeobecně se uznává, že dobrou kompenzací DM lze dosáhnout také snížení pooperačního katabolismu¹¹.

Někteří z vědců, zabývajících se základním výzkumem akutní inzulínové rezistence, však soudí, že prozatím je předčasné určit ideální glykemické cíle pro pacienty se stresovou dysglykemií¹³⁰⁻¹. Poukazuje se na to, že je třeba získat více dat o intraoperativní a perioperativní hladině glykémie¹⁸.

2.3. Patofyziologie akutní inzulínové rezistence, perioperativní specifika diabetiků.

A. Imunitně – neuroendokrinní stresová reakce

Větší zásah do integrity organismu, jako je zranění, kritické onemocnění či chirurgická intervence, vyvolává komplexní změnu v regulaci metabolismu.

„Metabolic response of injury“ poprvé popsal Cuthbertson v první polovině 20. století.

Její pooperační modifikace bývá nazývána „surgical-related neuroendocrine stress response“ - neuroendokrinní stresová odpověď na chirurgický výkon. Název není zcela přesný, jelikož nerespektuje zásadní podíl imunitního systému.

Můžeme ji rozdělit do tří fází:

1. Ebb fáze – „fáze odlivu“ je bezprostřední reakcí na úrazový děj, trvá 2 - 24 hodin dle rozsahu inzultu. Je charakterizována snížením metabolického obratu. Klesá krevní tlak i srdeční výdej, což může být potencováno krevní ztrátou. Může klesnout i tělesná teplota, dochází k dočasné imunopresi, zároveň však lokální reakce v místě poranění spouští prozánětlivou a koagulační kaskádu a v játrech počíná tvorba proteinů akutní fáze. Nervovými vlivy i cytokiny je aktivována hypotalamo-hypofyzární stresová osa. Dochází k centralizaci oběhu, střevní peristaltika je obleněna až zastavena, enteroinzulární osa suprimována. Při poklesu krevního zásobení a narušení rytmické funkce trávicího traktu dochází při větším či déletrvajícím inzultu k dysfunkci absorpčního epitelu, GALT a střevního mikrobiomu. Kinetika neuropeptidů produkovaných střevním nervovým systémem a ovlivňujících zánětlivé procesy, střevní imunitní systém¹³² i vnitřní sekreci pankreatu je během ebb fáze málo prozkoumána. Na poklesu produkce inzulínu se spolupodílí katecholaminy přes pankreatické α -adrenergní receptory¹³³, prozánětlivé cytokiny časné fáze ($\text{TNF}\alpha$ a $\text{IL-1}\beta$) a autonomní nervová regulace.

Vzestup glykémie je způsoben nejen supresí produkce inzulínu, ale především vlivem stoupající inzulínové rezistence. Bývá úměrný závažnosti stresu. Glukoneogeneze v játrech se na vzestupu glykémie podílí v ebb fázi jen mírně, zdrojem cirkulující glukózy je zejména jaterní glykogenolýza stimulovaná katecholaminy a $\text{TNF-}\alpha$ ^{114,131, 134}.

2. Flow fáze („fáze přílivu“) navazuje na ebb fázi, a kulminuje většinou 3.- 4. den po inzultu dle jeho rozsahu. Je charakterizována „wasting syndromem“ neboli plýtváním živinami - mobilizací substrátových a energetických rezerv a negativní dusíkovou bilancí. Dochází k expanzi ECT s retencí sodíku, zvyšuje se srdeční výdej a krevní tlak vlivem aktivace nervově-imunitně-humorální osy. Stresové hormony zásadně přeorganizují metabolismus.

Katecholaminy stimulují glykogenolýzu, glukoneogenezi, vzestup produkce laktátu ve svalu, lipolýzu v tukové tkáni (aktivací hormonsenzitivní lipázy) a celkový vzestup metabolického obratu. Blokují vazbu inzulínu na membráně a postreceptorovým mechanismem inhibují signalizaci inzulínu: fosforylují IRS a prostřednictvím CREB antagonizují genomové účinky inzulínu¹¹⁴. **Kortizol** stimuluje proteokatabolismus a glukoneogenezi, zvyšuje bazální lipolýzu. Postreceptorově zasahuje do signální dráhy inzulínu snížením koncentrace IRS-1 a PI3K a aktivity PKB. Při stresové odpovědi dochází ke zvýšené koncentraci účinné volné

frakce kortikosteroidů (CBG je negativním reaktantem akutní fáze)¹³⁵ a k jejich pomalejšímu odbourávání jaterními enzymy. Jsou potvrzeny i rychlé nengenomové účinky kortikosteroidů zprostředkované membránovými receptory přítomnými zejména v neuronech, imunocytech a endoteliích, včetně ovlivnění produkce eNOS¹³⁶. Podle některých autorů může být hladina kortikosteroidů v této fázi stavu snížena intenzivní inzulinovou léčbou¹³⁷. **Růstový hormon (GH)** za fyziologických okolností zvyšuje v játrech tvorbu IGF-1, který konverguje s inzulinem na MAPK/ERK (Ras-Raf-MEK-ERK) signalizační dráze. V zátěžovém stavu je však produkce i volná frakce IGF -1 snížena. V buňkách tak převládnu protiinzulinové účinky GH: aktivace JAK-2 přes protein STAT vede k lipolýze a zvyšování volných mastných kyselin, aktivace SOCS-1,6 inhibuje fosforylaci IRS-1 a zvyšuje jeho degradaci¹¹⁴. Pokus podávat GH pacientům s prolongovaným kritickým onemocněním ve snaze snížit katabolismus zvýšil jejich mortalitu¹³⁸. **Glukagon** stimuluje glykogenolýzu a výrazně podporuje glukoneogenezi - tento jeho efekt je řízen hypotalamem v odpovědi na detekci hypoglykémie, mediován katecholaminy a stimulován cytokiny¹³³. Dynamika a metabolické důsledky vylučování **endorfinů** vázaných na stresovou osu jsou dosud málo studovány.

Flow fáze je tedy charakterizována hypermetabolismem: stresové hormony mobilizují energetické zásoby organismu, a to zejména z tukové tkáně lipolýzou (cca 80%) a ze svalů glykogenolýzou (zbytek). Zvyšuje se glykémie, hladina VMK a TG. Ve svalech vlivem kortizolu a cytokinů dochází k odbourávání bílkovin na aminokyseliny, které jsou částečně využity v játrech ke glukoneogenezi, k syntéze proteinů akutní fáze a NO. Stoupá spotřeba kyslíku v závislosti na stupni zánětlivé odpovědi organismu i tělesná teplota, což je odrazem hyperdynamické cirkulace, hypermetabolismu a zánětlivé reakce. Po vyčerpání zásob glykogenu se ve flow fázi stává hlavním zdrojem cirkulující glukózy glukoneogeneze v játrech.

Imunitní systém v tomto období reaguje hyperreaktivně. I bez přítomnosti infekce vzniká v případech závažnějších inzultů generalizovaná odpověď endotelu na trauma a sterilní systémový zánět (SIRS). Posun k prozánětlivému stavu v pooperačním období má několik příčin. Primárně jeho podkladem může být samo onemocnění, které bylo důvodem operace (např. diabetická gangréna). Vystupňuje jej poranění chirurgickým zákrokem^{139,140}; zánět spouští fragmenty rozpadlých buněk organismu (DAMPs), prozánětlivá odpověď je spouštěna i neurogení, nocicepční složkou - mediátory jsou neuropeptidy - SP, CGRP, VIP, NPY a další, vylučované v reakci na mechanické, chemické či termické poranění kůže, sliznice či

jiné senzitivně inervované tkáně jako signály první linie obrany chránící tělesnou integritu. Periferní nervy tímto mechanismem přímo spouštějí produkci cytokinů a ovlivňují vasomotoriku - mění prokrvení kůže a viscer, působí extravazaci plazmy, kontrakce hladkého svalstva, regulují vývoj a diferenciaci buněk podílejících se na zánětu a hojení rány.

„Centrální neuropeptidy“ CRF a SP snad mohou samy iniciovat systémovou stresovou odpověď aktivaci stresové osy a RAS u chronického i akutního stresu¹⁴¹⁻⁴. Prozánětlivé cytokiny stoupají již peroperačně a tvoří se v tukové tkáni včetně tkáně epikardiální. Podle zjištění českého kardiologického týmu množství inzulínu potřebného k udržení euglykémie se po 12 hodinách od operace zvýšilo 7x, plazmatické hladiny IL-6 stouply 43x, hladina MCP-1 se zvýšila 6x velmi časně – již koncem operačního výkonu. Menší vzetupy TNF- α byly zaznamenány 6 a 12 hodin po operaci¹⁴⁵.

Zánětlivou odpověď modulují stresové hormony. Katecholaminy podporují produkci cytokinů přes β -adrenergní receptory (tyto byly nalezeny i v mikroglíích CNS – cytokiny jimi vylučované mohou být příčinou pooperačního deliria¹⁴⁶). Receptory ACTH jsou přítomny na imunocytech, účinky kortizolu ovlivňují proces zánětu na více úrovních, účinky GH jsou popsány výše. Podílí se také deficit imunoregulačního účinku inzulínu.

Zánětlivou odpověď vyvolávají patogeny (PAMPs), ovšem i metabolické substráty - nadbytek lipidů a glukózy v krvi. Přetížení buněčného metabolismu - oxidativní stres mitochondrií, přeplnění endoplazmatického retikula prefabrikáty proteinů - a zkřížená reakce toll-like receptorů na hyperglykémii a hyperlipidémii spouštějí poplašné prozánětlivé buněčné signální dráhy¹⁴⁷⁻⁵⁰.

Interleukiny TNF- α a IL-1 β v časně fázi metabolické stresové odpovědi navozují inzulínovou rezistenci, rychle kulminují a pak jejich koncentrace v plazmě klesá^{133,151}.

TNF- α silně stimuluje jaterní glukoneogenezu a produkci IL-6. Ten navozuje v játrech syntézu proteinů akutní fáze (negativními reaktanty akutní fáze jsou kromě jiných i IGF-1, CBG, IGFBP-3) a ovlivňuje inzulínovou rezistenci v játrech¹⁵²; navozuje proliferaci neutrofilů v kostní dřeni a zpětnovazebně tlumí syntézu TNF- α a IL-1 β .

TNF- α a IL-6 (receptorovým mechanismem) a IL-1 β (prostřednictvím prostaglandinů) zřejmě spolu s autonomním splachnickým nervovým systémem přímo ovlivňují výdej kortizolu z nadledvinek. Ačkoliv hladina ACTH se vrací většinou do normy a někdy i pod ni již v prvním dnu po větším traumatu, hladiny kortizolu zůstávají zvýšené¹³⁶.

Cytokiny ovlivňují krevní tlak sympatoadrenální aktivací, působí přímo na endotel, zvyšují hladiny adhezivních molekul, vyplavují z kostní dřene progenitorové endoteliální buňky nutné

k neovaskularizaci¹⁵³⁻⁵. Moduluje také činnost stresové osy, IL-1 β přenastavuje hypotalamická termoregulační centra, navozuje snížení chuti k jídlu a útlum CNS.

Další průběh imunitní aktivace je dán adekvátností pro- a protizánětlivé odpovědi a interakcí mezi těmito ději. V některých případech převládne imunoprese (CARS) při nadprodukci protizánětlivých cytokinů (IL-4, IL-10, IL-13) a eikosanoidů (PGE₂, LT5), které za fyziologických okolností ukončují zánět.

V důsledku zhoršené nitrobuňkové dostupnosti glukózy a VMK - „hladovění uprostřed blahobytu“ - nastává posun k proteokatabolismu, k němuž přispívá i snížení volné hladiny IGF-1 (chybí nespecifický proteoanabolický efekt inzulínu snižující jaterní syntézu IGFBP-1). Ani zvýšený exogenní přívod inzulínu nesuprimuje syntézu IGFBP-1, jehož hladina je prediktorem mortality stejně jako hodnota APACHE II skóre¹⁵⁶⁻⁸. Stupeň negativní dusíkové bilance odpovídá závažnosti inzultu a preexistujícímu stavu nutrice. Dochází také ke ztrátám minerálů ze svalové tkáně. Protrahovanou stimulací proteokatabolismu jsou zhoršovány obranné funkce a komplikována pooperační mobilizace.

V imunitně-neuroendokrinní reakci na zásah do organismu tak může vzniknout začarovaný kruh ve vztahu metabolismu a zánětu. Stresové hormony podporují zánět a uvolnění glukózy, VMK a TG do krve; cirkulující zánětlivé cytokiny stimulují stresovou hormonální osu a zvyšují množství výše uvedených metabolitů v krvi inzulínovou rezistencí a podporou glukoneogeneze v játrech; výsledná stresová hyperglykémie, dyslipidémie a narušené nitrobuňkové cesty utilizace těchto substrátů působí dysfunkci buněk, přispívají k multiorgánovému selhávání a prohlubují zánět. Patologická hyperglykémie, vystupňovaný prozánětlivý stav a wasting syndrom jsou tedy již maladaptivní reakce na stresový podnět.

Po flow fázi je možný další vývoj do fáze anabolické, či v některých případech do prolongované fáze kritického onemocnění.

3.a) Fáze anabolická (recovery phase) znamená obrát do anabolismu. Stoupá tonus parasympatiku a tím i jeho protizánětlivý vliv. Na ukončení hyperaktivity stresové osy se snad podílí zpětná vazba glukokortikoidů a kanabinoidní signalizace v CNS¹⁵⁹. Ve fázi hojení organismus nahrazuje ztráty tkání, je schopen vyloučit přebytek vody a NaCl.

3 b) V prolongované fázi kritického onemocnění dochází k adenohipofyzární supresi, sarkopenii až kachektizaci, k přetrvávající IR vlivem zejména TNF- α , snad paradoxně také vlivem chybějící facilitace adenohipofyzárních hormonů na signalizaci inzulínu¹¹⁴. Imobilita sama o sobě je spojena se sníženou inzulínovou senzitivitou a katabolismem¹⁶⁰.

B. Akutní inzulinová rezistence

Inzulínová rezistence (IR) je stav, při němž normální plazmatické hladiny inzulinu vyvolávají nižší než normální biologickou odpověď tkání. Nejvýraznějším projevem IR je sice přenastavení metabolismu glukózy - je to však stav komplexní, zahrnující také účinky inzulinu v oblasti metabolismu tuků a bílkovin, proliferace a hojení tkání, působení vazoaktivních působků a regulaci imunity¹¹⁴.

Akutní inzulinová rezistence v buňce nastává přerušением postreceptorové signalizační kaskády inzulinu, důsledkem je i downregulace inzulin-dependentních transportérů GLUT-4. Koncept adaptivní hyperglykemie byl dříve fyziologií uznáván, poté opuštěn. Podle současných zjištění má však své opodstatnění. IR a rezultující stresová hyperglykémie jsou uznávány jako fylogeneticky staré účinné obranné mechanismy. Rezistence k anabolickým účinkům inzulinu evolučně vznikla za účelem přežití akutní fáze závažného inzultu. .

Na základě studia dostupné literatury lze vysloviit hypotézu, že primární funkcí akutní IR je:

1) snížení intracelulárního stresu

2) navození extracelulární hyperglykémie

3) zajištění dostatečného přísunu glukózy do buněk, v nichž vstup glukózy není regulován inzulinem

V buňce dochází k podobnému metabolickému „shiftu“ jako v játrech – k „nouzovému režimu“ a produkci obranných a reparačních proinflatorních proteinů na úkor proteinů provozních, rezervních, stavebních a potřebných k dělení.

Extracelulární hyperglykémie zajišťuje plazmaexpansi, dostatek glukózy pro tkáně z hlediska vstupu glukózy inzulin – independentní (mozek, imunocyty) a také potřebný koncentrační gradient glukózy k buňkám v tkáních s alterovanou perfúzí, využívajícím anaerobní glykolýzu a zajišťující zvýšenou odolnost těchto buněk proti hypoxii. Reguluje také zánětlivou odpověď prostřednictvím NF-κB a zvyšuje produkci endorfinů¹⁶¹⁻⁵. Neschopnost vygenerovat hyperglykémii zvyšuje úmrtnost při sepsi u lidí i zvířat^{126, 163, 166-7}.

Pokud však dojde k dysregulaci neuroendokrinní stresové odpovědi a k „začarovanému kruhu“ stupňování zánětu a hypermetabolismu, vznikají negativní nitrobuněčné¹⁶⁸ i systémové účinky.

Stupeň pooperační IR odpovídá závažnosti inzultu. Je nezávislým ukazatelem pooperačního vývoje po elektivním chirurgickém zákroku. V některých případech přetrvává týdný po operaci¹⁶⁹⁻¹⁷¹. Nejvyšší IR bývá mezi 4. – 7. dnem po závažném inzultu navzdory nejvyšší sekreci endogenního inzulínu¹⁷².

Někdy je IR dělena na centrální (změna působení jater jako "glukostatu" a "lipostatu" ve smyslu snížené glykogeneze, zvýšené glykogenolýzy, glukoneogeneze a ukládání triglyceridů) a periferní (snížená senzitivita svalů a tukové tkáně k inzulínu). V pooperačním stavu akutní inzulínové rezistence stoupá IR jak centrální, tak periferní.

Jaterní IR je děj nesuprimovatelný exogenním přívodem glukózy. Na jeho ovlivnitelnost intenzivní inzulínovou léčbou jsou protichůdné názory^{114,173}. Jaterní výdej glukózy se podílí na rozvoji stresové hyperglykémie více, než periferní IR, překonatelná intenzivní inzulínovou léčbou. Inzulín v játrech za fyziologických okolností downreguluje PEPCK, klíčový enzym glukoneogeneze a glycerologeneze z aminokyselin v játrech i tukové tkáni, stimuluje syntézu TG. Glukagon PEPCK upreguluje, stejně jako glukokortikoidy a katecholaminy. Při dlouhodobém ukládání triglyceridů do jater dochází k jaterní steatóze. Lipogenezi v játrech aktivuje i hyperglykémie¹⁷⁴⁻⁶. Glukoneogeneze částečně probíhá i v ledvinách, stimulem pro ni je zřejmě acidóza.

Periferní IR nastává ve svalch a tukové tkáni. Stresové hormony a cytokiny zhoršují příjem glukózy do kosterního svalu^{114,133, 177}. Dochází ke zvýšené glykogenolýze a snížené syntéze glykogenu. Exprese genu pro GLUT-4 je stimulována intenzivní inzulínovou léčbou.

Naše poznatky o vývoji a tkáňové specifitě akutní IR jsou ve srovnání s množstvím vědeckých poznatků o těchto procesech v rámci chronické IR spíše fragmentální. Na jejím vzniku se podílejí stresové hormony, cytokiny i v nadbytku do cirkulace vyplavované metabolické substráty. Akutní IR je zvyšována také vazokonstrikcí a hypometabolismem ve svalstvu vlivem stresové reakce a imobility¹⁶⁰.

Účinky stresových hormonů na inzulínovou signalizaci byly popsány výše. Míra jejich působení při vzniku IR se zřejmě liší dle typu traumatu (podíl zánětu, podíl akutní hypoxie¹⁷⁸ a míra závažnosti inzultu). Po běžných plánovaných operacích není vzestup stresových hormonů enormní, jejich vzájemný poměr se mění dle typu operace a jejich hladiny nekoreluje s IR¹⁷⁹. Hlavním vyvolávajícím faktorem vzniku pooperační IR jsou cytokiny^{131, 136,139-40}.

Již před desetiletími bylo pozorováno, že vysoké dávky salicylátů snižují glykémii u diabetiků¹⁸⁰. Později se prokázalo, že prozánětlivé cytokiny TNF- α and IL-1 β i další

mediátory zánětu jsou schopny vyvolat IR. Byl objeven společný převodník účinků prozánětlivých impulzů - NF-κB, rodina „rychlepůsobících“ transkripčních proteinů, přítomných ve většině buněk organismu v cytoplasmě v neúčinné formě ve vazbě s inhibítorem (rodina inhibitorů IκBs). Po aktivaci tohoto komplexu IκB kinázou vlivem prozánětlivých stimulů dochází k degradaci IκB a volný NF-κB se přesouvá do jádra, kde se váže na promotorovou oblast přibližně 150 cílových genů a stimuluje expresi plejády zánětlivých cytokinů - TNF-α, IL-1β, IL-6, IL-8, cyclooxygenázy -2, iNOS a mnohých dalších. K účinkům komplexu NF-κB přispívá simultánní aktivace JNK. Genetické vypnutí či chemická inhibice drah IKK/NF-κB či JNK snižuje inzulínovou rezistenci.

NF-κB signalizace v buňce je aktivována mnoha faktory - cytokiny přes klasické membránové receptory, PAMPs, DAMPs, excesem VMK a glukózy přes PRRs, AGEs přes RAGE a volnými kyslíkovými radikály přímou nitrobuněčnou NADPH signalizací, kterou spouštějí také vyšší hladiny VMK, glukózy i angiotensinu II^{147-8, 181-2}.

Insulin receptor substrát (tkáňově specifický: IRS-1, IRS-2) je hlavním a prvním uzlem inzulínové kaskády v buňce a nejčastějším místem přerušení inzulínové signalizace („rate-limiting step“). Dosud asymptomatická IR u potomků diabetiků 2. typu je identifikovatelná dysfunkcí inzulínové signalizační cesty právě na IRS-1. Zatímco fosforylace tyrozinového zbytku IRS inzulínovým receptorem spouští kaskádu inzulínové signalizace, fosforylace jeho serinového rezidua ho odpojuje od inzulínového receptoru a přerušuje inzulínový signál. Důsledkem IKKβ/NF-κB signalizace je serinová fosforylace IRS¹⁸³. Cytokiny, jejichž produkce je navozena IKK/NF-κB cestou, interferují s nitrobuněčnou signalizací inzulínu a mnohé v pozitivní zpětné vazbě IKK/NF-κB cestu potencují. TNF-α zabraňuje tyrozinové fosforylaci IRS a stejně jako proteiny osmotického a tepelného šoku aktivuje dráhu JNK, rovněž inaktivující IRS-1. Jeho zvýšení způsobuje inzulínovou rezistenci doprovázející prolongovanou nemoc, trauma, obezitu, endotoxémií i onkologická onemocnění. Navozuje IR v adipocytech, hepatocytech, fibroblastech, svalových i myeloidních buňkách^{133,184-5}. IL-1β downreguluje expresi IRS-1¹⁸⁶, IL-6 a IL-10 navozují přes SOCS ubikvitinaci a degradaci IRS-1 i IRS-2. Na inzulínové rezistenci v prozánětlivém stavu podle experimentálních zjištění participuje i adaptivní imunita¹⁸⁷. Aktivace NF-κB signalizace podporuje také aterosklerózu¹⁸⁸

Důležitou roli v potencování proinflamační kaskády, aktivaci JNK and IKK β /NF- κ B drah a navození IR hraje nitrobuněčný stres mitochondrií a endoplazmatického retikula v důsledku hypermetabolismu. Endoplazmatické retikulum reaguje na nahromadění nesvinutých proteinů ve svém lumen zapnutím signální dráhy UPR (unfolded protein response), která má zajistit znovunastolení posloupnosti procesů zpracování proteinů a přežití buňky. Tuto dráhu aktivují produkty hypermetabolismu, prozánětlivé cytokiny (IL-6, MCP-1 TNF- α), přehnaná syntéza sekrečních proteinů i stresové hormony (katecholaminy, kortizol)¹⁸⁹.

UPR signál hyperaktivuje JNK dráhu vedoucí k serinové fosforylaci IRS a vzniku IR¹⁹⁰⁻¹. Pokud problém s přehlcením ER přetrvává, změní se UPR signalizace v proapoptotickou.

Role centrálního nervového systému při vzniku stresové inzulínové rezistence není zatím příliš studována. Cirkulace a metabolismus jsou i během neuroendokrinní stresové reakce kontrolovány chemo-, baro- a termorecepčními reflexy, jejichž nadřazené centrum je **v hypotalamu**, odkud je řízena i hypofyzární stresová osa. Hypotalamická centra jsou ovlivňována drahami z limbického systému - emocemi (napětí, strach, bolest). Psychický stres ovlivňuje hladinu glykémie, což je potvrzeno i kontinuálním monitoringem glykémie¹⁹²⁻³.

V nucleus paraventricularis hypothalamu se nalézá centrum secernující CRH - spouštěč stresové osy. Neurony zde přítomné reagují také na hladiny pohlavních hormonů, tj. aktuální reprodukční stav organismu, kterými je stresová odpověď modifikována - zde snad také jedno z možných vysvětlení efektu estrogenů při závažném traumatu¹⁹⁴.

Ve ventromediálním hypotalamu jsou přítomny neurony, jejichž excitace je citlivá na změnu koncentrace extracelulární glukózy, registrovanou K⁺ ATP kanály. Tato centra jsou odpovědná za regulaci glukózové homeostázy autonomním nervovým systémem, především za kontraregulační hormonální odpověď při hypoglykémii¹⁹⁵⁻⁶, která bývá někdy snížena u dlouholetých diabetiků, zejména při častých hypoglykemiích a také v přítomnosti autonomní diabetické neuropatie. Hypotalamus obsahuje také laktát-responzivní buňky.

Lze spekulovat o podílu hypotalamického regulačního centra v souvislosti se vznikem perakutní jaterní IR. Je znám vliv IL-1 na hypothalamická termoregulační centra, ale otevřenou otázkou zůstává působení cytokinů na hypotetický hypotalamický „glukostat“.

Také neuropeptidy enteroinzulární osy mají své receptory v hypothalamu. Glukózo-responzivní neurony (reagující excitací na změnu koncentrace glukózy) byly nalezeny i na jiných místech CNS¹⁹⁷⁻⁸.

Vagová regulace glykémie by v souvislosti se stresovou metabolickou situací zasloužila podrobnější výzkum. Parasympatikus podporuje sekreci inzulínu z β - buněk pankreatu (prostřednictvím acetylcholinu) a slabě stimuluje sekreci glukagonu, zatímco sympatikus výdej inzulínu inhibuje a stimuluje sekreci glukagonu. Autonomní inervace pankreatu je odpovědná za zpětnovazebnou regulaci sekrece inzulínu¹⁹⁹. N. vagus snad stimuluje sekreci inzulínu v odpovědi na nutrienty i mechanismem nezávislým na pankreatických K^+ ATP kanálech²⁰⁰. Stimulace vagu zlepšuje nejen výdej inzulínu, ale také inzulínovou senzitivitu (existuje hypotéza, že k vývoji DM 2. typu přispívá dysregulace autonomního nervového systému)²⁰¹. Zlepšení inzulínové senzitivity bylo však paradoxně pozorováno také po podání atropinu²⁰² (parasympatikolytikum perioperačně často používané!). Autonomní nervový systém splanchniku ovlivňuje produkci stresových hormonů v nadlevinkách¹³⁶. Pooperační IR může snad modulovat i autonomní aferentace z hepatoportálního senzoru (glukózový gradient mezi portální vénou a arteria hepatica má vliv na odběr glukózy játry i periferními tkáněmi, na vyvolání kontraregulační hormonální odpovědi při hypoglykémii a na změnu příjmu potravy)²⁰³. Je dávno známo, že časná enterální výživa snižuje míru stresové metabolické odpovědi.

Adipokiny a ostatní metabolismus modulující proteiny byly za stavů stresové odpovědi zatím studovány jen okrajově. **Leptin** kontroluje energetickou rovnováhu v hypothalamických neuroendokrinních centrech a má úzké vztahy k inzulínu a kortizolu. V práci českého kardiologického týmu byly zaznamenány jeho menší vzestupy 6 a 12 hodin po operaci, **rezistin** kulminoval 24 hodin po operaci čtyřnásobným vzestupem¹⁴⁵. **Adiponektin** zvyšuje inzulínovou senzitivitu a ovlivňuje zánětlivou odpověď, stoupá při intenzivní inzulínové léčbě⁴⁸, nebyl prokázán jeho vzestup v reakci na operační trauma¹⁴⁵. **Osteokalcin** je protein kostní matrix exprimovaný hlavně osteoblasty se vztahy k inzulínu, leptinu i adiponektinu. Je jedním ze stres-responzivních neuropeptidů. Při stimulaci stresové hormonální osy dochází k pozvolnému snižování jeho produkce. Délédobá hyperglykémie snižuje metabolický obrat kostní tkáně a působí pokles jeho hladiny v séru²⁰⁴⁻⁵.

Endokannabinoidní systém ovlivňuje inzulínovou senzitivitu, systémový zánět, endotoxémii a dyslipidémii. Jeho role v metabolické stresové odpovědi by zasloužila další výzkum²⁰⁶.

SIRT1 má vliv na signalizaci inzulínu v buňce, modulaci metabolismu glukózy a lipidů, potlačení zánětu a adaptaci na buněčný stres. Výzkum sirtuinů probíhá²⁰⁷⁻¹¹.

Vznik akutní IR je tedy **komplexním dějem. Jen na základě podrobnějšího poznání mechanismu vzniku akutní IR lze tento proces ovlivnit.**

Z ojedinelých prací na toto téma plyne, že její molekulární mechanismy se liší v různých inzulínových cílových tkáních^{131,151,212-3}:

Akutní IR se vyvíjí nejrychleji v játrech – v experimentální práci na modelu stresu navozeném hemoragií jsou patrné první molekulární změny již po 15 minutách, tedy mnohem dříve, než se čekalo²¹³. V kosterním svalu, hlavním místě inzulín-dependentního odběru glukózy, dochází k vyjádření akutní IR již za 30 až 60 minut. IR v játrech nebyla navozena glukokortikoidy na rozdíl od IR ve svalu, kde byla blokátory kortikoidů odstraněna. Jev rychlého vzniku akutní IR ve tkáních lze vysvětlit negenomovými (membránovými) účinky kortikoidů či rychlým cyklickým mechanismem transkripce glukokortikoidně – rezponzivních genů^{136,214-5}. Akutní IR v játrech lze blokovat přerušением TNF- α signalizace, čímž dochází k poklesu aktivované JNK a serinové fosforylace IRS-1²¹⁶.

Akutní IR by tedy snad bylo možné terapeuticky ovlivnit v obou cílových tkáních nezávisle. Zatímco u chronické IR pozorujeme často zvýšení JNK aktivity ve tkáních citlivých na inzulín, u akutní IR je její aktivace tkáňově specifická – zvyšuje se prudce v játrech, ne však v kosterním svalu

Samotné trauma má za důsledek postupnou a méně vyjádřenou IR. Pokud je ale kombinováno s krevní ztrátou, IR se vyvine perakutně. V slow-twitch svalových vláknech (vytrvalých, využívajících převážně aerobní metabolismus) je akutní IR vyjádřena více, než ve fast-twitch svalových vláknech (rychle unavitelných, využívajících nárazově anaerobní glykolýzu). Ve slow-twitch vláknech bránice, svalu vitálně důležitém, je IR vyjádřena jen mírně. Také v srdeční svalovině, zatížené v experimentu ztrátou krevního objemu, je vyjádřena pouze mírná IR^{131,212}.

Málo je známo o vzniku, průběhu a důsledcích IR v ostatních tkáních, které nejsou sice na inzulínu metabolicky závislé, ale využívají jej (ledviny, imunocyty, endotelie, nervová tkáň).

U experimentálního modelu akutní IR vyvolané hemoragickým šokem je akutní inzulínová rezistence selektivní - téměř zcela je přerušena signalizace v IRS/ (PI3K) /Akt větvi, zatímco signalizace v dráze MAPK/ERK zůstává funkční^{151,213}.

C. Důsledky akutní inzulínové rezistence

Glykémie podléhá dennímu biorytmu, a to i v kritických stavech²¹⁷. Glukóza v buňce může být využita jako substrát pro výrobu energie nebo stavbu složitějších molekul, k modulaci signálních drah i jako faktor měnící genovou transkripci.

Potřeba substrátů je tkáňově specifická a závisí na jejich dostupnosti. Za fyziologických okolností tkáň při využívání substrátů spolupracují. Laktát vzniklý anaerobním zpracováním glukózy je recyklován v játrech v procesu glukoneogeneze a zpět přijat periferní buňkou (Coriho cyklus). Alanin uvolněný ze svalu slouží v játrech opět ke glukoneogenezi (glukózo-alaninový cyklus). Vzhledem k potřebné harmonizaci odběru metabolických substrátů jednotlivými tkáněmi je nutná vzájemná komunikace, která probíhá prostřednictvím tkáňových hormonů a cytokinů.

Svalová i tuková tkáň vyhodnocují glykémii „buněčnými senzory“ reagujícími na změnu jejího gradientu prostřednictvím meziproductů glukózového metabolismu. Tyto molekuly (glykogensyntáza, ChREBP, AMPK, SIRT1–PGC-1 α , karnitin palmitoyl transferáza 1 (CPT1), K⁺_{ATP} kanály, GSK3, GFAT) hrají zřejmě důležitou roli v modulaci inzulínové rezistence. I změna v zastoupení GLUT-1/GLUT-4 může hrát signalizační roli v regulaci přesunů glukózy v organismu. Zvýšená exprese GFAT v tukové tkáni způsobí např. vývoj IR ve svalech²⁰³. Tyto vztahy jsou podrobně zkoumané ve vztahu k vývoji DM 2. typu, avšak nejsou vyjasněny při rozvoji akutní IR.

Při zvýšeném celotělovém obratu glukózy ve flow fázi stresové odpovědi vstupuje glukóza primárně do tkání konstitučně na inzulínu nezávislých (CNS, krevní elementy – především erytrocyty, mononukleáry; dále fibroblasty, srdce, plíce, slezina). Cytokiny stimulují její příjem do buněk cestou nezávislou na inzulínu, často přes přenašeč GLUT1¹¹⁴. Nadbytek glukózy takto přijatý do buněk může přispívat k dysfunkci orgánů (glykosylace bílkovin) a vzniku MODS včetně neuropatií a myopatií. Za podmínky kyslíkového strádání tkání vzniká laktátová acidóza, deplece glutaminu ve svaly, vzrůstá katabolismus²¹⁸.

V tukové tkáni nastává při IR a současné nadprodukci glukokortikoidů a katecholaminů lipolýza s uvolňováním triglyceridů i VMK do krve. Tyto se podílejí na vyšší viskozitě krve a destabilizaci případných ateromových plátů. Zvýšená hladina VMK působí zvýšený oxidativní stres, endoteliální dysfunkci a aktivací izoforem PKC regulujících tonus hladkého svalu cév^{7,219-20}. VMK jsou hlavním energetickým zdrojem organismu v těhotenství, při hladovění a v zátěžových podmínkách²²¹. V nasyceném stavu je převažujícím

energetickým substrátem kosterního svalstva glukóza, pouze myokard preferuje VMK. Zdravý organismus dovede flexibilně přepínat mezi v krvi přítomnými energetickými substráty podle požadavků tkání²²¹⁻².

Pro lipidový profil v zátěžovém stavu je typický pokles celkového cholesterolu (HDL i LDL) a zvýšení TG, které jsou uvolňovány do cirkulace a může docházet k jejich ektopickému ukládání. Inzulínová léčba částečně lipidový profil normalizuje¹⁷⁵. Zřejmě jde o kombinovaný účinek - ochranu hepatocytů, snížení lipotoxicity a zvýšení dostupnosti cholesterolu (význam pro integritu membrán, syntézu steroidů)^{114, 223}.

Elevace katecholaminů a lipolýza ve flow fázi stresové odpovědi, stejně jako u srdečního selhávání, stimuluje přísun VMK do myokardu. V kritičtější fázi metabolického stresu i srdečního selhání však myokard přepíná na glukózu, která je při oxidaci úspornější na spotřebu O₂ (poměr 6,3 ku 5,5 molu ATP na 1 mol O₂) a využívá i stoupající laktát. V membráně kardiomyocytů se zmnožují GLUT-1 a vlivem inzulínu i GLUT-4 transportéry a zvyšuje se její kapacita pro glukózový přenos. Tento přechod na glukózu jako „palivo“ je zprostředkován cestou zánětlivé mediátory/TLR4/NF-κB. Proinflamační signály přeprogramují metabolismus myokardu prostřednictvím jeho klíčového regulátoru - komplexu (PGC)-1α/Peroxisome Proliferator Activated Receptor (PPAR)α²²⁴. U diabetiků nebývá změna utilizace metabolických substrátů tkáněmi a také myokardem dostatečně flexibilní (viz níže).

Hyperglykémie stejně jako hypoglykémie mají korelát na EKG. Krátkodobá výraznější hyperglykémie může způsobit elektrickou instabilitu myokardu prodloužením intervalu QTc²²⁵ a inhibicí proteinkinázy C a eNOS snížit hladinu oxidu dusného, který relaxuje hladké svalstvo cév a inhibuje agregaci destiček. Tím zhoršuje perfúzi orgánů^{114, 226-8}. U diabetiků má měřitelné hemodynamické účinky - ovlivňuje aktivitu baroreflexu, což je děj suprimovatelný glutathionem i L-argininem²²⁸. Rychlé snížení hyperglykémie vede k vyplavení katecholaminů s negativními důsledky pro kardiovaskulární systém, zejména při jeho omezených funkčních rezervách, a ohrožuje pacienta vznikem relativní hypoglykémie.

Perzistující hyperglykémie (s podílem zvýšené hladiny VMK) zvyšuje viskozitu krve, což vede ke stimulaci sekrece ANP, k osmotické diuréze se ztrátami iontů, k acidóze, přesunům tělních tekutin mezi kompartmenty, výkyvům kalémie a usnadněním vzniku arytmií. Hyperglykémie ovlivňuje fibrinolýzu²²⁹ a má protrombogenní vlastnosti¹¹⁴.

Prozánětlivý vliv hyperglykémie spočívá v aktivaci NF- κ B dráhy, expresi receptorů pro TLR aktivujících tuto dráhu. Během akutní hyperglykémie stoupá hladina cytokinů TNF- α , IL-1 β , IL-8 (klesá po podání inzulínu), zvyšuje se náchylnost k orgánové dysfunkci vlivem cytokinů (zejména TNF- α ve spojitosti s poškozením ledvin a plic), zvyšují se hladiny endoteliálních a leukocytárních adhezních molekul, stoupá exprese a plazmatická koncentrace matrixových metalloproteináz MMP-2 a MMP-9 přispívajících k šíření zánětu^{114,230-3}. Existuje také glukózo-senzitivní transkripční dráha prozánětlivého cytokinu osteopontinu exprimovaného v aterosklerotických lézích²³⁴.

Při setrvalé nadměrné hyperglykémii dochází však současně ke zhoršení funkcí imunokompetentních buněk. Je inhibována glukózo-5-fosfát-dehydrogenáza zodpovědná za vznik NADPH, což vede k supresi fagocytózy polymorfních nukleárních²³⁵, dochází k poruchám chemotaxe a funkce komplementové kaskády. Glykosylace imunoglobulinů snižuje účinnost protilátkové odpovědi a opsonizace. Je ovlivněna činnost T lymfocytů²³⁶⁻⁹. Uvádí se, že koncentrace plazmatické glykémie, při níž dochází ke zhoršení fagocytózy, je nad 11,1 mmol/l^{11,32, 46, 236}.

Aktivací NF- κ B přispívá hyperglykémie k mikrovaskulárnímu zánětu up-regulací endotelových adhezních molekul. Tento děj je potencován zvýšenou osmolaritou^{236,240}. Hyperglykémie vede k dysfunkci buněk a tkání také indukci tvorby reaktivních forem kyslíku^{114,223, 241-3}. Ve tkáních přetížených na inzulínu nezávislým nadměrným vstupem glukózy je tvorba ATP na vnitřní mitochondriální membráně snížena i přes dostatečnou oxygenaci (stav „cytopatické hypoxie“). Spolu s metabolizováním nadbytečné glukózy přetíženou polyolovou cestou je spotřebováván NADPH, potřebný pro regeneraci glutathionu¹¹⁴. Hyperglykémie snižuje i intracelulární dostupnost thiaminu²⁴⁴ a na indukovaném poškození buněk a tkání se podílí i neenzymatická glykace proteinů. Těmito mechanismy hyperglykémie, spolu s relativním nedostatkem protizánětlivě a anabolicky působícího inzulínu a IGF-1, snižuje syntézu i kvalitu kolagenu a neovaskularizaci hojící se tkáň⁷. To je příčinou zhoršeného hojení ran²⁴⁵.

Z nepřiměřené hyperglykémie rezultuje tedy prozánětlivý stav s nižší účinností imunitních funkcí a vyšší incidencí infekcí a sepse.

Hyperglykémie zhoršuje také renální funkce²⁴⁶⁻⁷. Ledviny bývají v průběhu metabolické stresové odpovědi inadekvátně perfundovány a ve flow fázi často postiženy otokem a hypoxií buněk. Přitom jsou však vysoce metabolicky vytíženy požadavky na zpracování mimořádné nálože metabolických produktů, léčiv a glukózy. Podle jedné z nových hypotéz může ke zhoršení renálních funkcí přispívat i inzulinová rezistence podocyty, který má schopnost inzulindependentního příjmu glukózy²⁴⁸. Hyperglykémie stimuluje v ledvinách produkci endotelinu v cévní stěně - ten pak přes receptor ET_A může vyvolat endotelovou dysfunkci, snížit expresi nefrinu, zvýšit proteinurii a působit prokoagulačně²⁴⁹.

Přetrvávající zvýšená glykémie ovlivňuje i nervový systém. Neurony nemají možnost adaptivně řídit přísun glukózy²⁵⁰. Klinicky pozorovaná dysfunkce nervového systému v kritických stavech je potencována současným nedostatkem trofického vlivu inzulinu. Prokázalo se, že jak hypoglykémie, tak hyperglykémie prohlubuje poškození mozku^{65,251}. Vliv hyperglykémie na vazomotoriku cév se může projevit sníženou funkcí hematoencefalické bariéry - snadněji vzniká edém mozku u centrálních mozkových příhod a kraniocerebrálních traumat, hyperglykémie navozuje také perihematomální nekrózu⁶⁴. Kontrola glykémie redukuje počet infekčních komplikací v neurologické a neurochirurgické akutní péči^{70,252} a přímo snižuje nitrolební tlak²⁵³. V některých studiích byl prokázán snížený počet dnů pobytu na JIP⁷² a zlepšení neurologických funkcí při těsnější glykemické kontrole^{70,254-5}, v jiných však ne²⁵². Jistou inkonzistenci výsledků v této oblasti by snad částečně mohl vysvětlit vliv variability glykémie, který ne ve všech pracech byl brán v úvahu. Prudší výkyvy plazmatické koncentrace glukózy neuronům škodí²⁵⁶. Při příliš těsné kontrole glykémie může však dojít k „energetické krizi“ mozkové tkáně²⁵⁷. U subarachnoideálního krvácení je hypoglykémie spojena s vazospasmem a mozkovou ischemií²⁵⁸. Pro kraniotrauma je proto vhodné podle některých zvolit umírněnou kontrolu glykémie s cílovým pásmem 4,4 -7,8 mmol/l která je efektivní ve snížení ICP a bezpečnější, než těsná kontrola uplatňovaná v leuenské studii (4,4 – 6,0 mmol/l)^{253,71}. Na neurologické JIP bylo doporučeno udržovat glykémii do 10 mmol/l s dodatkem, že těsnější kontrola glykémie sice nesnižovala mortalitu, ale byla spojena s lepšími neurologickými výsledky²⁵⁵. Kontrola glykémie po trombolytické léčbě CMP se osvědčila²⁵⁹. Optimální pásmo glykémie se může lišit v jednotlivých fázích zotavování po cévním či infekčním kraniocerebrálním inzultu: rozmezí 5 – 8 mmol/l je prospěšnější první týden, zatímco během druhého týdne přísnější kontrola v pásmu 3,5 – 6,5 mmol/l je spojena s vyšším poklesem nitrolebního tlaku a snížením výskytu infekcí²⁵³.

I přemíra cirkulujících VMK při „hladovění uprostřed hojnosti“ za stresové inzulínové rezistence působí na tkáň toxicky. Zvyšuje oxidativní stres, snižuje expresi mitochondriálních genů, prohlubuje prozánětlivý stav mimo jiné aktivací TLR-4 (jehož koncentrace koreluje s inzulínovou rezistencí) a IKK/NF-kB dráhy, prohlubuje dysfunkci neutrofilů a endotelu²⁶⁰⁻³ a stimuluje nárůst aterosklerotického plaku¹⁸⁵.

Glykemická variabilita je nezávislým prediktorem mortality na JIP^{105,264-8}. Nízká variabilita glykémie je pravděpodobně příznivým faktorem i při přetrvávajících vyšších průměrných hodnotách glykémie. Do jisté míry může být variabilita glykémie markerem horšího výchozího stavu (cévního stavu pacienta či závažnosti akutního onemocnění), spolehlivějším snad u nediabetiků¹⁰⁴⁻⁵ - mnozí však soudí, že je faktorem kauzálně prognózu zhoršujícím²⁶⁹⁻²⁷². Náhlá hyperglykémie způsobuje větší poškození buňky než hyperglykémie pozvolně vzniklá²⁷³. Snižená variabilita glykémie má kardioprotektivní efekt. Fluktuační glykémie jsou patofyziologicky závažné i z neurologického hlediska²⁵⁶. Zvýšená variabilita glykémie souvisí s aktivací endotelu²⁷⁴ a vyvolává oxidativní stres^{269-70,273}. Oscilující glykémie je podle některých více asociována s KV diabetickými komplikacemi než vyšší hladina HbA_{1c} nebo trvalá hyperglykémie²⁷⁵. Kauzální vliv variability glykémie na vývoj mikroangiopatie je diskutován²⁷⁶⁻⁷.

D. Účinek inzulínu

Nitrobuněčná signalizace inzulínu je spleť fylogeneticky stará dráha ovlivňující metabolickou homeostázu, růst, vývoj, plodnost, odolnost ke stresu i délku života. Její poruchy způsobené geneticky (polymorfismy genů řídících lipidový a glukózový metabolismus, např. PPAR) a potencionované životním stylem či vyvolané akutním stresem mohou v různé míře ovlivnit tyto rozdílné funkce.

Normální inzulínová signalizace probíhá tak, že po navázání inzulínu na receptory na buněčné membráně dojde k jejich dimerizaci a následné aktivaci tyrozinkinázy, čímž je iniciována kaskáda fosforylačně-defosforylačních dějů. Adaptorové proteiny, tzv. inzulín-receptorové substráty (IRS-1 a IRS-2) se napojí na vazebná místa vzniklého komplexu a započne mnohohrstevný děj nitrobuněčné inzulínové signalizace, zahrnující aktivaci desítek často homologních molekul. Signalizační dráha inzulínu bývá zjednodušována na dvě nejdůležitější větve (dual signalling)¹⁸⁵:

dráha (PI3K)-AKT/PKB je odpovědná za aktivaci syntázy glykogenu, inhibici transkripčního faktoru FOXO-1 (transkripční faktor jaterní glukoneogeneze) čili následnou inhibici PEPCK a další biologické účinky inzulínu v oblasti intermediárního metabolismu; **dráha MAPK/ERK (= Ras-Raf-MEK-ERK)**, na které inzulín konverguje s fylogeneticky příbuzným IGF-1, kontroluje hlavně růst a proliferaci.

Obě dráhy signalizace inzulínu spolu v některých bodech interagují a bylo na nich popsáno několik uzlových „kontrolních bodů“ limitujících tyto dráhy i jednotlivé větve z nich se odvíjející²⁶².

Zvýšení hladiny inzulínu v plazmě zvyšuje vychytávání glukózy a laktátu myokardem, což je důležité zejména v zátěžových stavech. Je to způsobeno přímým účinkem inzulínu na myokard (na subcelulární úrovni – viz níže) i snížením nabídky cirkulujících VMK²⁷⁸. Inzulín chrání v experimentálních pracích myokard před ischemií aktivací PI3K /Akt, zmenšující počet apoptotických buněk a velikost IM. Inzulínová infúze s glukózou a draslíkem (tzv. glucose-insulin-kalium, GIK) byla dříve pokládána za prospěšnou při podání během reperfúze nebo před nástupem ischemie myokardu. Tento kardioprotektivní efekt inzulínu je hyperglykemií snižován^{10,63,98,279-80}.

Inzulín má také i vazoprotektivní vliv. Při snížení inzulínové sekrece dochází k poruše vazomotoriky cév, k dysfunkci endotelu, jeho zvýšené permeabilitě a zhoršení jeho antitrombotické funkce^{225,281}. Inzulín snad ovlivňuje hladiny PAI-1, EGR-1 a TF (antitrombotické a fibrinolytické působení) a stimuluje produkci konstitutivní endotel-dependentní NO syntázy (eNOS) - je vazodilatátorem²⁸²⁻³. NO je efektorovou molekulou v nespecifickém imunitním systému a signální molekulou v mnoha dalších systémech včetně nervového, reguluje i prokrvení ledvin. Intenzivní inzulínová léčba dle některých suprimuje inducibilní formu NO syntázy (iNOS), čímž pozitivně ovlivňuje vazoparalýzu u sepse⁴⁸.

Inzulín pozitivně ovlivňuje stresovou dyslipidémii – přispívá k normalizaci lipidového profilu v krvi¹⁷⁵. Má vliv na regeneraci cév a neovaskularizaci - při DM 2. typu bylo pozorováno snížení množství a zhoršení funkce cirkulujících angiogenních progenitorových buněk (APCs) a zpomalená obnova endotelu, která je dle experimentální práce způsobená inzulínovou rezistencí²⁸⁴.

Inzulín je růstovým faktorem stimujícím anabolismus a hojení²⁸⁵. Inzulínová signalizace v osteoblastu má vliv na vývoj a remodelaci kosti a zpětnou vazbou reguluje energetický metabolismus a inzulínovou senzitivitu prostřednictvím osteokalcinu²⁸⁶⁻⁷.

Pro nervovou tkáň je inzulín důležitým růstovým faktorem. Neurony nejsou sice inzulín-dependentními buňkami, jsou však inzulín-responzivní. Inzulínové receptory (InsRs) jsou všudypřítomné v periferním i centrálním nervovém systému - v šedé kůře mozkové, bulbu olfaktorika, hippocampu, hypothalamu a amygdale; více v neuronech než na gliích a především postsynapticky. Pokud neurony vyvinou inzulínovou rezistenci a stanou se nevnímavými k trofickému účinku inzulínu, dochází k dysfunkci nervu. Podle mnohých výzkumů se inzulínová rezistence může podílet na etiopatogenezi celé řady neurologických onemocnění – diabetické polyneuropatie, autonomní diabetické neuropatie i polyneuropatie kriticky nemocných^{73,168,288}. Expresí inzulínových receptorů je vysoká v sensorických gangliích zadních kořenů míšních a laterálních míšních lamin V and X - inzulín by tedy mohl hrát roli v nocicepční signalizaci. Intratékální injekce inzulínu má regenerační účinky na poraněná nervová vlákna a působí preventivně proti axonální atrofii sensorických nervů. Inzulín akceleruje reinervaci motoneuronů po transekci ischiadiku. Regenerace periferních nervů je spojena se zvýšenou expresí inzulínových receptorů.

Zkrácení doby umělé plicní ventilace u IIT by mohlo být vysvětleno anabolickým efektem inzulínu na respirační svalstvo, ale také pozitivním vlivem na nervový systém, redukcí axonální dysfunkce a degenerace¹⁰.

Inzulín je přenášen přes mozkově cévní bariéru prostřednictvím receptoru. Spolu s leptinem je zřejmě centrálně působícím regulátorem energetické homeostázy. Signalizací ve ventromediálním oddíle hypothalamu (kde jsou i glukózo-responzivní neurony) snad snižuje jaterní glukoneogenezi²⁸⁸.

Voll se domnívá, že inzulín má kromě snížení hypoglykémie a prorůstového efektu na nervovou tkáň ještě nezávislý ochranný efekt na centrální InsRs a modulující účinek na neurotransmittery v CNS⁶³. Pozitivní efekt IIT a přínos kontroly glykémie u neurologických a neurochirurgických pacientů v některých výše zmíněných studiích by mohl být založen na tomto fyziologickém podkladě^{73,99, 100, 253}.

Protizánětlivé účinky inzulínu je patofyziologicky podložené a komplexní²⁸⁹⁻⁹⁰. U diabetiků jsou prokazatelné poruchy chemotaxe, fagocytózy i nábory neutrofilů, přičemž se zavedením inzulínové léčby se tyto poruchy částečně upravují. Je prokázáno, že inzulín zvyšuje rezistenci k sepsi u popáleninového traumatu (viz kapitola 1.2.).

Infúze inzulínu způsobuje pokles intranukleárního NF-κB v monocytech²³⁷, snížení exprese adhezních molekul (E-selektin, P-selektin, ICAM-1) zřejmě stimulací eNOS²⁹¹⁻², snížení hladiny MCP-1 a ovlivnění reakce akutní fáze v játrech, v nichž redukuje produkci CRP a zvyšuje produkci albuminu, pre-albuminu a RBP. Zároveň chrání hepatocyty před oxidačním stresem, snižuje hladinu transamináz při MODS^{289,293}. Ne všechny jaterní funkce odpovídají na inzulínovou léčbu – nedaří se suprimovat glukoneogenezi. Ochrana mitochondriální funkce inzulínem v játrech je prokázána (ve svalech zatím nikoliv).

Inzulín snad také chrání střevní mukózu a GALT. Působí antiapoptoticky na makrofágy při expozici lipopolysacharidu, na myoblasty a endotelie^{130,289}. Podle literatury zlepšuje prezentaci antigenu²⁹⁰, zlepšuje glukózový metabolismus polymorfonukleárů²⁹⁵⁻⁶ a reguluje expresi COX-2, PGE-2 a IL-6²⁹⁷. Na aktivovaných T buňkách se nachází mnoho inzulínových receptorů. Za fyziologických okolností inzulín moduluje diferenciaci T buněk - stimuluje diferenciaci T helperů na fenotyp Th2²⁹⁸. InsRs se nacházejí i na neutrofilech, monocytech, B buňkách a NK buňkách²⁸⁹.

E. Perioperační specifika diabetiků

Pacienti s chronickou inzulínovou rezistencí, která je podstatou metabolického syndromu i DM 2. typu, tvoří drtivou většinu případů preexistujících poruch glukózového metabolismu, se kterými se v rámci operací a akutních stavů setkáme. I v rámci této skupiny jsou však geneticky, etiopatogeneticky i fenotypově heterogenní skupinou.

Patogeneze DM 2. typu není objasněna. Genetická predispozice k onemocnění je jistá, ke vzniku onemocnění však ve velkém počtu případů přispívají zevní faktory – nesprávná skladba stravy, nedostatečná fyzická aktivita, chronický stres.

Obecně přijímaný patofyziologický mechanismus dává do souvislosti vznik zánětlivé odpovědi v tukové tkáni, játrech, kosterním svalstvu, pankreatu a hypotalamu a vzestup inzulínové rezistence. Ta vede k sekundární hyperinzulinémii a vyčerpání beta buněk pankreatu.

Na úrovni buňky je zánětlivá odpověď zprostředkována JAK2/STAT3 a IKK β /NF- κ B drahou^{184, 299-301}. Chronický zánět nízkého stupně uniká imunologické regulaci³⁰². Adipozita zvyšuje aktivaci imunocytů a diferenciaci T-helperů na prozánětlivý fenotyp Th1, jehož poměrné zastoupení koreluje s mírou IR, což nemění ani současná hyperinzulinemie (vysvětlení jevu níže). Lymfocyty adipózních pacientů vykazují IR³⁰³. Sekundárně je IR prostřednictvím adipokinů, metabolických substrátů a možná i autonomního nervstva IR „transponována“ do svalů a stává se v nich průkaznou. Portální přísun cytokinů z viscerální tukové tkáně a zvýšený přísun lipidů přispívá k prozánětlivému stavu a IR hepatocytů.

Velmi pravděpodobně se však na vzniku DM 2. typu spojeného s metabolickým syndromem patogeneticky podílí inkretinová síť, možná i složení střevního mikrobiomu³⁰⁴ a autonomní nervová regulace. Je totiž překvapivé, že mnohé popisované změny jsou i po delším trvání DM 2. typu do značné míry v poměrně krátké době reverzibilní, jak předvedly výsledky „metabolické“ chirurgie. Naproti tomu liposukce viscerálního tuku, který je považován za primární místo vzniku IR, je v tomto ohledu bez efektu³⁰⁵⁻⁶! Po provedení střevních bypassových operací jsou příjmem potravy aktivovány odlišné partie CNS, než před operací (demonstrováno na 7. konferenci ATTD ve Vídni v únoru 2014).

Ke vzniku IGT a DM 2 u starých lidí bez obezity přispívá snad sarkopenie (nedostatečný uptake plazmatické glukózy) a osteopenie (osteoblasty ovlivňují glukózový metabolismus i cestou nezávislou na osteokalcinu³⁰⁷).

Z našeho hlediska zajímavou hypotézou o rozvoji DM 2. typu je představa reaktivních hyperglykemií při hypoxii a sekundárním prozánětlivém stavu tkání při mikroangiopatii. Ledvinný práh glykosurie je u DM 2. typu zvýšen, dochází tedy k up-regulaci SGLT-2³⁰⁸ - což působí jako kompenzační reakce. Diabetici 2. typu, jak prokázala studie ACCORD a další (viz kapitola 2.2), profitují primárně z hemodynamických a lipidémii snižujících intervencí, více, než z udržení normoglykémie.

Postreceptorová chronická IR, která je patogenním základem metabolického syndromu i diabetu 2. typu, **je stejně jako akutní IR selektivní**¹⁸⁵. Tento fakt do značné míry vysvětluje mnohé překvapivé výsledky klinických studií zmíněné v kapitole 2.2.

Je porušena nitrobuněčná signalizace v **IRS-1/PI3K/Akt dráhy větvi signální dráhy inzulínu**, která reguluje intermediární metabolismus a působí protizánětlivě. **MAPK/ERK (= Ras-Raf-MEK-ERK) větev signální dráhy inzulínu**, odpovědná za proliferační a mitogenní

jaderné účinky, zůstává intaktní¹⁸⁵. Nastává **disociace účinků inzulínu**: je „odbržděna“ glukoneogeneze, avšak tlumena oxidace MK a ketogeneze. Zvyšuje se exprese SREBP-1c, dochází k jaterní steatóze a ke zvýšení plazmatických hladin VMK a TG^{114,185,309-10}.

Následnou reaktivní hyperinzulinémií (při částečné IR) dochází k **nadměrné stimulaci průchozí dráhy MAPK/ERK**. To má za následek zvýšení syntézy kolagenu, proliferaci hladkého svalstva arteriol, vznik retinopatie, nefropatie a prozánětlivý stav nadměrně stimulující IKK β /NF- κ B a JNK dráhy - což zpětně zhoršuje IR³¹¹⁻¹². Inzulínovou rezistencí na PI-3 kinázové větvi dochází k poruše stimulace eNOS, což je příčinou defektní endoteliální signalizace inzulínu a dysfunkce endotelu. Endotelie nejsou chráněny před účinky VEGF, PDGF a proinflamačních cytokinů, naopak inzulínem senzitivovány k účinkům IGF-1, EGF, PDGF a angiotensinu II. (Hyperinzulinémie zdvojnásobuje schopnost angiotenzinu II aktivovat NF- κ B. I angiotensin II zhoršuje IR serinovou fosforylací IRS-1 a má zřejmě také roli v nástupu kooperativní IR^{313,314}.) Podporou zánětu v endotelu dochází k akceleraci aterosklerózy¹⁸⁵.

Ve studiích ACCORD¹⁰⁸, ADVANCE³¹⁵ a VADT³¹⁶ intenzivní kontrola glykémie selhala v prevenci makrovaskulárních komplikací. Snížení HbA_{1c} pod 7.0% vyžaduje často vysoké dávkování inzulínu, jehož vedlejším efektem je přibírání na váze akcelerující aterosklerózu¹⁸⁵. Další vysvětlení možného nepříznivého vlivu inzulínu u diabetiků v těchto studiích může spočívat v metabolické inflexibilitě diabetického myokardu. Inzulín také ovlivňuje expresi receptorů pro ANP³¹⁷.

Výhody intenzivní inzulínové léčby nemusí tedy být uniformní při všech onemocněních a ve všech skupinách nemocných.

Primární vznik chronické IR byl prokázán v adipocytech, hepatocytech a přítomných makrofázích - jedná se tedy o mechanismus odlišný od vývoje chronické IR, kdy produkce cytokinů startuje primárně ve svalech a játrech¹³¹. Nitrobuněčný projev inzulínové rezistence – blok IRS-1/PI3K/Akt dráhy – je však u akutní IR obdobný jako u chronické IR.

Akutní IR je u diabetiků tedy vlastně superponována na chronické změny, které prohlubuje. Diabetici tak mívají výraznější stresovou dysglykémii a inzulínovou rezistenci se všemi negativními důsledky na metabolismus cukrů, tuků i bílkovin, než běžná populace. Tato selektivita IR přítomná u diabetu 2. typu by snad mohla pomoci vysvětlit výsledky studií, v nichž intenzifikovaná léčba inzulínem a snížení hyperglykemií je přínosem spíše pro nediabetiky (viz kapitola 2.2.). Ti nejenže mají vyšší funkční rezervy orgánů i systémů, ale

mohou více profitovat z proanabolických, protizánětlivých a vazoaktivních blahodárných účinků inzulínu. Pro diabetiky mohou mít vysoké dávky inzulínu potřebné k překonání jejich zvýrazněné IR nežádoucí účinky plynoucí z hyperaktivace průchozích nitrobuněčných signalizačních drah inzulínu.

Také ze studie NICE-SUGAR lze usoudit, že jsou skupiny pacientů, kterým intenzivní inzulínová léčba může neprospívat. Mohou to být např. starší diabetici s delším trváním diabetu a s rizikovým stavem kardiovaskulárního systému, jimž více než setrvalá vyšší glykémie škodí kolísání hladin glykémie (rizikové je zejména její náhlé snižování směrem k hypoglykémii a kolísání kalia) a jejichž kardiomyocyty se nedokáží přizpůsobit náhlé změně v nabídce energetických substrátů. Dále to mohou být pacienti s výraznou IR a defektní signalizací inzulínu, kteří jsou více vystaveni nežádoucím účinkům jeho vysokých dávek.

Koncept **diabetické kardiomyopatie** jako diagnostické jednotky je rozvíjen již od r. 1972³¹⁸. V experimentech byly identifikovány změny ve struktuře, kalciové signalizaci a metabolismu myokardu, které předcházejí klinické manifestaci onemocnění. Na vzniku hypertrofie levé komory se snad podílí dysfunkční signalizace leptinu mediovaná ROS, endotelinem-1 a rezistinem (in vitro přes IRS-1 a MAPK signální dráhu). IR a hyperinzulinémie korelují s nárůstem hmoty levé komory. Roli hraje i diabetická dyslipidémie – v kardiomyocytu slouží MK nejen jako energetický substrát, ale také jako mediátory signálních cest (aktivují zejména mnohé izoformy PKC), ligandy transkripčních faktorů PPAR α a součástí buněčné membrány. Proto jsou jejich hladiny těsně regulovány a jejich zvýšení je kardiotoxické³¹⁹. V diabetickém myokardu se hromadí depozita lipofuscinu (potvrzeno magnetickou spektroskopií). Jedná se o marker nemoci, ale zřejmě i patogenní stav s možnou lipidy navozenou dysfunkcí buňky a apoptózou. MK s dlouhým řetězcem mění skladbu fosfolipidů buněčných a nitrobuněčných membrán s možným vlivem na energetický metabolismus (odpojení cytochromu c) a funkci endoplazmatického retikula. U DM 2. typu hrají při vzniku onemocnění roli ROS: NADPH oxidáza je dysfunkční a ROS při interakci s oxidem dusným tvoří nitrotyrozinové substance, které působí toxicky, mohou měnit genovou expresi a vést ke smrti buňky.

Na diabetických krysách se prokázalo, že ROS mění expresi těžkého řetězce myozinu v kardiomyocytu z izoformy α na izoformu β přes aktivaci NF-kB. U DKMP byla pozorována zvýšená intersticiální a perivaskulární fibróza. Po anatomických změnách přicházejí odchylky funkční - diastolická a později i systolická dysfunkce, alterace využití substrátů. PPAR jsou

rodinou nukleárních receptorů, ovlivňujících expresi enzymů nutných pro oxidaci VMK. V srdečním svalu je PPAR α , spolupracující se svým koaktivátorem PGC-1, hlavním regulátorem řídicím přepínání („shifts“) substrátů srdečního metabolismu³²⁰. U osob s IR a dekompenzovaným DM je tento klíčový molekulární „přepínač“ energetických substrátů chronicky aktivován, takže jejich myokard má permanentně zapnut metabolismus oxidace MK (stálou expresí klíčových molekul této metabolické dráhy), zatímco metabolická dráha využití glukózy je suprimována. Diabetik s DKMP tedy obtížně reaguje na náhlé změny v nabídce substrátů v krvi³²¹⁻³. Podobné odchylky v utilizaci substrátu a downregulaci GLUT-4 lze zjistit i u DKMP diabetiků 1. typu³²¹⁻².

Terapeutické intervence snižující VMK a zlepšující dostupnost glukózy (pro myokard z hlediska O₂ spotřeby výhodnější) prostřednictvím inzulínových senzitizerů či inzulínu přinesly očekávané pozitivní výsledky jen nediabetiků s ICHS a selhávajícím myokardem. Tento fakt lze vysvětlit neexistencí DKMP v této skupině pacientů. I výsledky studií ACCORD¹⁰⁸, VADT³¹⁶ a jiných, které při těsné kompenzaci diabetu nepřinesly očekávané výsledky ve snížení KV mortality (ba přinesly výsledky opačné), mohou být snad připsány zčásti na vrub změnám v kardiomyocytech diabetika³²³. Ty mohou vysvětlovat i „přepis mortality“ nevysvětlitelný hypoglykemií v druhé leuvenské studii⁷⁶⁻⁷ a ve studiích NICE-SUGAR a GLUCONTROL³²³.

Perioperačním specifíkem u pacientů s DM je také **diabetická neuropatie (DAN)**.

Burgos upozornil už r. 1989 na fakt, že diabetici vykazují zvýšenou KV labilitu během anestézie a že jednoduchými neinvazivními testy autonomního NS lze identifikovat osoby se zvýšeným rizikem této poruchy³²⁴. Spallone popsal kardiopulmonální instabilitu diabetiků s DAN během anestézie³²⁵. DAN může vést k závažné hypotenzi v úvodu CA i v průběhu spinální anestézie. Jsou popsány zástavy dechu, oběhu, kardiopulmonální zástava i hypotermie^{11,326-32}. V intenzivní pooperační péči u diabetiků s DAN porucha respiračních reflexů znamená snížený „hypoxic ventilatory drive“ tj. nižší ventilační úsilí stimulované hypoxií - tudíž obtížnější odpojení od UPV a zvýšené riziko aspirace při snížené schopnosti koordinace polykacího aktu^{7,333}. Problémy při zavedení časně pooperační enterální výživy může způsobovat gastroparéza.

U pacientů s DM se dále vyskytují **abnormní vazomotorické reakce**, pozorované při kardiochirurgických výkonech (uvolnění endotelinu, aj.)³³⁴. Exogenní přívod NO při výkonech s použitím mimotělního oběhu příznivě ovlivňuje oxidativní stres a zánětlivou odpověď organismu zejména u pacientů s DM³³⁵⁻⁶, zřejmě vzhledem k chronické dysfunkci eNOS³³⁷⁻⁸.

F. Farmakologické aspekty perioperační péče o diabetika nejsou bez významu.

Perioperačně se používají beta blokátory, atropin, syntostigmin, glukokortikoidy, noradrenalin, dobutamin, alfa-2 blokátory (klonidin). Tato farmaka vstupují do endokrinní regulace metabolického stresu a mohou tak přímo ovlivňovat glukózovou homeostázu i IR. Je třeba získat více dat, aby mohla být navržena optimální farmakoterapie pro diabetiky v pooperačním období.

Volba typu anestézie může ovlivňovat hyperglykemickou odpověď během operace⁷.

Ketamin způsobuje hyperglykémii mediovanou stimulací sympatiku³³⁹. Volatilní anestetika údajně inhibují sekreci inzulínu a zvyšují jaterní glukoneogenezu³⁴⁰⁻¹. Dlouhodobá infúze propofolu je rizikovým faktorem hypoglykémie. Etomidát tlumí sekreci kory nadledvin. Spinální a epidurální anestézie snižují vylučování katecholaminů ze dřeně nadledvin, vyvolanou nocicepčním drážděním z operačního pole³⁴². Neuroaxiální blokáda snižuje stresovou odpověď i u novorozenců, efekt lze zvýšit adicí analgetika a dalších farmak³⁴³⁻⁴. Cirkulující katecholaminy, kortizol a glukagon bývají vyšší po CA³⁴⁵⁻⁷. Na rozdíl od CA má epidurální anestézie jen minimální vliv na metabolismus glukózy - nedochází u ní ke zvýšení hladin laktátu, alaninu, VMK, glycerolu ani ketonů či kortizolu nebo růstového hormonu; vlivem zablokované sympatické inervace splanchniku je snížen výdej glukózy játry a je popisováno i vyšší riziko hypoglykémie^{11.169, 345-347}. Metabolické výhody epidurální anestézie jsou markantní hlavně intraoperativně, i když nižší pooperační glykémie ve srovnání s celkovou anestézi byla rovněž prokázána^{7, 348-9}.

Isofluran snad snižuje koncentraci GLP-1 (glucagon-like peptide-1)³⁵⁰. Isofluran i sevofluran navozují stimulaci ATP-regulovaných K⁺kanálů preconditioning myokardu proti vzniku ischemické nekrózy a reperfúzního traumatu³⁵¹. Prediktorem pooperační funkce myokardu je jeho substrátový metabolismus. Ischemický myokard se stává neflexibilním v možnosti volby mezi energetickými substráty. Tento stav upravují volatilní anestetika, je-li průchozí PI3K/Akt větev inzulínové signalizace³⁵². Sevofluran zvyšuje průchodnost PI3K/Akt dráhy, zvyšuje translokaci GLUT-4 do membrán, čímž zvyšuje inzulín-dependentní odběr glukózy a "přepnutí" na energeticky výhodnější glukózový metabolismus³⁵³. Inzulín chrání

v experimentu kardiomyocyty před ischemií aktivací dráhy PI3K /Akt.

Kardioprotektivní efekt volatilních anestetik je však snížen u diabetiků 2. typu³⁵².

Na diabetický myokard po léčbě sulfonylureou (blokátor K^+ _{ATP} kanálů) nefunguje preconditioning ani in vitro²⁸⁰. Preconditioning myokardu nefunguje při hyperglykémii^{52, 280}.

Možné vysvětlení je selektivní neprůchodnost PI3K/Akt dráhy, dysregulace eNOS, metabolická inflexibilita diabetického myokardu a negativní ovlivnění aktivace mitochondriálních ATP-regulovaných K^+ kanálů hyperglykémii^{340,351-8}.

Tato fakta snad také vrhají více světla na výstupy studií, v nichž byla prokázána prospěšnost inzulinové léčby u kardiovaskulárních operací a to často více u nediabetické populace.

Strategie poperační léčby bolesti také ovlivňuje stresovou dysglykémii. Několik studií zkoumalo účinky opioidů na perioperační stresovou odpověď^{7,359-60}. Kontinuální infúze krátce účinkujícího opioidu remifentanyl snižuje pooperační IR a zlepšuje kontrolu glykémie i v případě protražované stresové odpovědi na chirurgický výkon, zatímco u pacientů léčených morfinem přetrvávala IR i v případě normoglykémie³⁶¹.

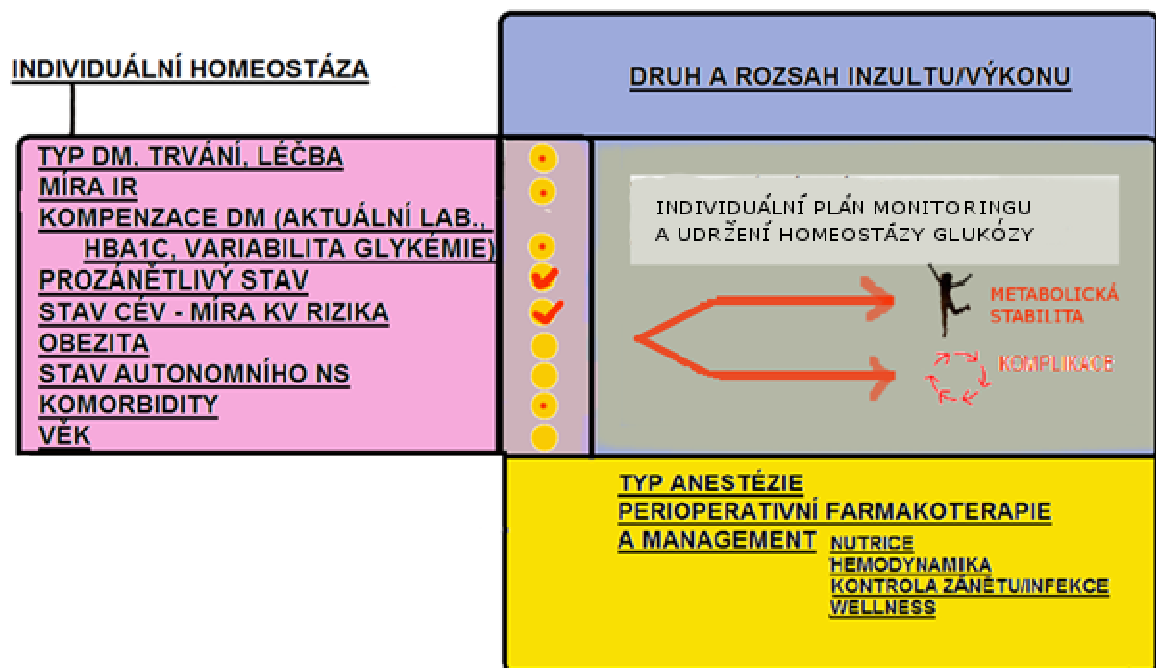
DM nebo hyperglykémie zřejmě mění vnímavost k účinkům opioidů - pooperační skóre bolesti i spotřeba morfinu byly v prospektivní studii vyšší u diabetiků^{7,362}.

Z výše uvedeného plyne, že perioperační homeostáza glukózy je výslednicí individuálního předoperačního stavu (patofyziologický typ DM, stav KV systému, přítomnost zánětu, komorbidit) a modifikujících faktorů (typ výkonu, perioperační management) – viz obr.č. 1. V dosud prováděných randomizovaných studiích byl DM posuzován jako jednotné onemocnění, maximálně s rozlišením 1. a 2. typu DM - rozdílná patogeneze a přítomnost komorbidit nebyly brány v úvahu.

Statistické výsledky těchto studií nám při rozhodování v péči o jednotlivce s DM nepomohou;

v konkrétní perioperační situaci je třeba zohlednit individuální homeostázu.

Akutní metabolická stresová reakce znamená u diabetiků vystupňování jejich chronické patologie. Správná perioperační péče o ně by měla zajistit, aby se jejich homeostáza nedostala do obtížně řešitelného „začarovaného kruhu“ patofyziologických změn.



Obr. č. 1. Perioperační homeostáza glukózy je výslednicí individuálního předoperačního stavu a perioperačních faktorů (typ onemocnění a výkonu, perioperační management). Grafika A. Poljaková.

2.4. Technologie ke sledování glykémie v perioperačním období. Subkutánní kontinuální monitoring glykémie (CGM).

Peroperační stav je z hlediska metabolismu nesmírně dynamický. Technologie průběžně sledující a vyhodnocující trend glykémie je pro toto období žádoucí.

Podle mezinárodních doporučení je třeba použít takového protokolu kontroly glykémie, který neupravuje dávku inzulínu pouze na základě její poslední hodnoty¹²⁸. Je formulován požadavek dalšího výzkumu, aby mohly být správně určeny populace pacientů profitující z těsnější kontroly glykémie³⁷. Při něm je nutné předejít hypoglykemickým epizodám, ke kterým docházelo ve studii NICE-SUGAR - proto je průběžné vyhodnocování glykemických trendů nutností.

„Zlatým standardem“, čili nejvíce přesným určením koncentrace glukózy v plazmě je její stanovení ze vzorku nejlépe arteriální, případně venózní krve certifikovaným laboratorním analyzátozem. Pro intenzivní či akutní péči je odpovídajícím standardem měření laboratorním analyzátozem krevních plynů¹²⁷⁻⁸. I tyto metody mají určitou míru neshody, a to zejména při nižších hodnotách glykémie³⁶³. Jejich nevýhodou je, že poskytují pouze intermitentní výsledky. Biochemická laboratoř je vzdálena operačním sálům či jednotkám intenzivní péče, tudíž ani výsledky zpracované ve statimovém režimu nejsou k dispozici v reálném čase. Analyzátoz krevních plynů nebývá standardním vybavením JIP a operačních sálů menších nemocnic. Udržení reálné glykémie v doporučených mezích je za tohoto stavu obtížně dosažitelné. Rozdíl v informovanosti o aktuální homeostáze pacienta oproti kontinuálním metodám může být značný³⁶⁴ – *názorně zpracováno v příloze č. 7 (Poljaková I, Indráková J, Šiška D. Kontinuální monitoring glykémie v cévní chirurgii.)*.

Peroperačně se proto glykémie většinou stanovuje spíše vyjímečně - u závažně dekompenzovaných diabetiků či během císařských řezů rodiček s DM. Pro potřebu okamžitého výsledku jsou k tomuto účelu v českých nemocnicích často používány glukometry. Ty však v peroperační a akutní medicíně za podmínek alterované perfúze periferních tkání a měnící se koncentrace hemoglobinu poskytují často nespolehlivé výsledky, zejména v klinicky nejzávažnějším pásmu hypoglykémie³⁶⁵⁻⁷.

Opakované odběry glykémie z katetrů či prstů jsou náročné na čas i práci SZP a nesou s sebou zvýšené riziko infekce.

Subkutánní kontinuální glykémii monitorující systémy (Continuous glucose monitoring systems - CGMS) jsou používány od roku 1999 pro účely ambulantního self-monitoringu diabetiků. Nejpoužívanější systémy *Guardian® REAL-Time CGMS* firmy *Medtronic*, *Dexcom TM Seven® Plus* firmy *DexCom* a *FreeStyle Navigator®* firmy *Abbott* jsou založeny na enzymatickém podkladě. (Detailní informace o nich je aktuálně možno získat na webové stránce http://integrateddiabetes.com/cg_home.shtml?i3.)

Subkutánní CGMS využívají miniaturní podkožní senzor. Při enzymatickém způsobu detekce glukózy (námi používaného senzoru firmy *Medtronic*) je tímto senzorem elektroda, na níž dochází při reakci s glukózou v intersticiu ke vzniku elektrického proudu úměrnému koncentraci glukózy. Tento je pak registrován a převáděn na vysílač - transmitter, připojený k senzoru. Měření probíhá každých 10 sekund, průměr z těchto hodnot je vysílán á 5 minut do monitoru, který může být buďto samostatný či integrovaný do inzulínové pumpy (tzv. sensor – augmented insulin pump therapy), případně se může jednat i o systém zaslepený, kdy se data ze senzoru stáhnou až po ukončení monitoringu. Zjištěný průměr koncentrací glukózy v intersticiu je vnitřním algoritmem (s využitím hodnot získaných kalibrací) převeden na hodnotu koncentrace glukózy v plazmě. Tato hodnota je zobrazována na displeji.

Výhodou subkutánních senzorů je minimální invazivita, přijatelná cena a hlavně – téměř kontinuální („near continuous“ - skoro průběžný) modus sledování glykémie.

Do perioperativní medicíny se stále více prosazují metody laboratorního monitoringu v reálném čase – obdobou je např. point-of care testing koagulace. V případě CGM je daní za tuto výhodu ovšem nižší přesnost výsledků oproti laboratornímu analyzátoru daná časovým zpožděním do vyrovnání koncentrace glukózy mezi krví a intersticiem.

Tento problém by vyřešily semi-kontinuální senzory založené na intravaskulárním měření glukózy v plazmě. Aktuálně firma *Edwards Lifesciences* uvádí na trh přístroj *GlucoClear*, jehož senzor v pětiminutových intervalech měřící glykémii lze zavést do periferní žíly na 72 hodin. Jsou zde však rizika plynoucí z intravenózní invaze a možná (dle výrobce minimalizovaná) interference s intravenózně podávanými roztoky. Jeho předností je, že neodebírá pacientovi krev, což je nevýhodou jiných prototypů zařízení měřících semikontinuálně koncentraci glukózy v plazmě. Na reference z hlediska přesnosti je nutno vyčkat, protože překvapivě ani arteriální senzor glykémie (IA-CGM, *GluCath*) neměl

kupodivu větší přesnost měření než sensor subkutánní³⁶⁸. Limitující je vyšší cena měření, které tak nelze poskytnout všem rizikovým diabetikům.

Prozatím nejvíce používanými kontinuálními monitory glykémie jsou právě subkutánní senzory, jak dokládá jejich využití pro experimentální modely umělého pankreatu CGMS - byly použity k „uzavřené smyčce“ již v r. 2003 a nyní je užíván opakovaně³⁶⁹.

Přesnost jednotlivých typů subkutánních CGMS se liší³⁷⁰⁻². FreeStyle Navigator je přesnější, než ostatní dostupné CGMS, pro náš trh však prozatím není k dispozici. Přesnost FreeStyle Navigator a technologie Medtronicu (posuzován sensor Enlite) je však pro účely sledování glykémie v nemocnici srovnatelná³⁷⁰⁻³⁷³. Firma Dexcom nyní uvedla na trh senzor G4 Platinum se zlepšenými parametry přesnosti.

Názory na přesnost využití subkutánních CGMS pro účely peroperační a intenzivní péče jsou předmětem diskuse. Převládá názor, že CGMS se v přesnosti nemohou vyrovnat laboratornímu odběru arteriální či venózní glykémie - i když zároveň je jasné, že této přesnosti, zejména při nižších koncentracích glykémie, nedosahují ani paušální běžně užívané standartní odběry kapilární krve a už vůbec ne klasické glukometry³⁷⁴⁻⁷.

Vídeňské studie obhajují použitelnost CGMS v intenzivní péči³⁷⁸⁻⁸⁰.

Metody srovnání přesnosti CGMS jakož i souhrn dosavadních technologií kontinuálních metod měření glykémie autorka shrnuje v přehledovém článku v příloze č. 4 (Poljaková I. Anesteziolog a nové trendy v kontrole glukózové homeostázy.).

V současnosti se subkutánní CGMS po stránce přesnosti rychle zdokonalují. Využívají se senzory využívající více než jednu měřicí technologii ke zpřesnění výsledku. Cílem je „high performance“ senzor, pracující neomylně za jakýchkoliv fyziologických i patologických situací.

Výhody CGMS nespočívají však v jejich absolutní přesnosti, ale v možnosti sledování glykemických trendů a výkyvů, které by zůstaly nerozpoznány^{374,381}, a tím k adekvátnější kompenzaci glykémie, vyhnutí se hyperglykemiím a hypoglykemiím^{386,381-2}. Tlak zdravotních pojišťoven bude v budoucnu nutit zdravotníky maximálně využívat preventivních léčebných opatření, k nimž kontrola glykémie patří³⁸³. CGMS jsou výborným nástrojem ke sběru vědeckých dat za účelem stanovení příslušných pravidel pro péči o různé skupiny pacientů do budoucna³⁸⁴. Se zpřesněním funkce senzorů odpadne také část zátěže zdravotnického personálu^{376,385-6}. Výhodou pro kliniku je fakt, že CGMS po připojení k PC prostřednictvím

elektronického rozhraní poskytují výstup v podobě grafického zpracování denních glykemických profilů i statického přehledu. Popis výstupů CGMS fy Medtronic je aktuálně možno najít např. na webových stránkách:

<http://www.professional.medtronicdiabetes.com/carelink-pro-software>,

<http://www.medtronicdiabetes.com/customer-support/carelink-personal/read-report>).

Výzvou do budoucnosti je vývoj neinvazivních ("painless, bloodless"...) transdermálních kontinuálních senzorů glykémie. Ty se prozatím potýkají zejména s variabilním odporem kožní bariéry. Multi-technologie (měření více parametrů současně včetně kožní teploty, čímž je částečně eliminována chyba měření) a také kalibrace jsou u nich nezbytností. Některé již dosáhly dostatečné přesnosti pro schválení ke klinickému použití³⁸⁷. Pro domácí účely je určen GlucoTrack firmy Integrity Applications, který snímá glykémii na ušním lalůčku. Pro účely peroperační a intenzivní péče jejich přesnost zatím však není dostatečná.

Vývoj spěje k vytvoření „uzavřené smyčky“ – umělého pankreatu, tedy zařízení, které si bude samo dávkovat inzulín a dokáže jej titrovat na cílové hodnoty bez vnějšího zásahu člověka. Uplatnit glukostat v podmínkách intenzivní péče je sice v některých ohledech snazší - větší rozměry zde nevadí, invazivní nitrožilní přístup je většinou zajištěn, pohyb pacienta je minimalizován a energetický přísun pod kontrolou - kamenem úrazu je ale měnící se inzulínová senzitivita tkání, kterou se blíže zabývá tato práce.

Peroperačně prvně použila subkutánní CGMS Hannah Piper z Children's Hospital v Bostonu (Harvard Medical School) v pediatrické kardiochirurgické operativě s povzbudivým výsledkem³⁸⁸. Od té doby byly CGMS opakovaně testovány v podmínkách kritických stavů a intenzivní péče, ale s jejich perioperačním využitím jsou dosud jen ojedinělé zkušenosti.

Proto jsme se rozhodli navázat na bohatou tradici výzkumu CGM na našem pracovišti^{389,390} a zaměřit se na problematiku kontinuálního monitoringu v perioperačním období. Podle našich informací se jedná o dosud ojedinělé systematické použití CGMS v perioperativním období v České republice.

2. CÍLE.

Cíle naší práce jsou:

- 1. Posoudit bezpečnost, snášelnivost a technickou využitelnost subkutánního kontinuálního monitoringu glykémie u stavu psychotické dekompenzace a v perioperativním období.**
- 2. Posoudit, zda pásmo, ve kterém se perioperativně pohybovali námi sledovaní pacienti, odpovídá současným doporučením pro bezpečné pásmo glykémie a zjistit, zda v našem souboru pacientů existuje souvislost mezi zjištěnou perioperační kompenzací diabetu a výskytem pooperačních komplikací.**
- 3. Posoudit rozdíl ve výskytu dysglykemií na JIP a na běžném oddělení a rozdíl ve výskytu významné stresové hyperglykémie mezi dvěma zdravotnickými zařízeními.**
- 4. Identifikovat běžné či pozoruhodné křivky („glycaemic patterns“) perioperativní glukóзовé homeostázy. Určit skupinu pacientů, pro které by mohl být perioperativní subkutánní kontinuální monitoring glykémie přínosem.**

3. METODY A POSTUP.

Provedli jsme 20 peroperativních měření senzory Guardian® REAL-Time CGMS firmy Medtronic Medtronic SOF-SENSOR™ (viz obr. č. 2, obr. č. 3) u pacientů s DM 2. typu či poruchou glukózového metabolismu (IGT) v průběhu celkem 20 operačních výkonů a 71 perioperativních dní u pacientů podstupujících operace dolních končetin z důvodů cévních komplikací na podkladě mikro- či makroangiopatií. Senzor byl zaváděn den před operací a ponechán většinou po dobu tří dní, v několika případech bylo třeba vzhledem k pooperační metabolické dekompenzaci udržet monitoring déle. Ve dvou případech byl senzor extrahován dříve, než po třech dnech (viz tab. č. 1). Pro poznání rozdílů v přesnosti měření subkutánních senzorů jsme použili v jednom případě monitoringu paralelně dva senzory.

Ve snaze získat data z širokého spektra běžných operací pro cévní komplikace a vzorek pacientů z celého regionu v určeném časovém období (červen 2009 – červen 2010) byl výzkum proveden ve třech centrech geograficky umístěných v jednom regionu

- na chirurgických odděleních Kroměřížské nemocnice a.s., Středomoravské nemocniční, a.s.
- nemocnice v Přerově a na II. chirurgické klinice Fakultní nemocnice v Olomouci.

Po schválení etickou komisí byl podrobně edukován střední i lékařský zdravotnický personál příslušných oddělení ohledně zacházení s monitory CGMS. Vzhledem ke střídajícím se službám lékařů a sester, dovoleným a zástupům se jednalo o kontinuální a dlouhodobý proces. Personál všech oddělení používajících CGMS byl vybaven zjednodušeným technickým návodem a SOS non-stop telefonním číslem. Během výzkumu bylo nutno neustále držet pohotovost a být k dispozici pro případ přijetí vhodného pacienta a poté pro případ jakýchkoliv potíží – neidentifikovatelného alarmu, ztráty signálu, problémů s výměnou baterie atd.

Senzory byly kalibrovány glukometrem Wellion Linus fy Aga Matrix, které mají velmi dobré parametry přesnosti bez ohledu na změny koncentrace hemoglobinu.

U účastníků studie byly stanoveny předoperační hodnoty glykovaného hemoglobinu HbA_{1c}: v Kroměříži imunochemicky na přístroji Cobas Integra 400, v Přerově nízkotlakou afinitní chromatografií přístrojem DS-5, v Olomouci kapalinovou afinitní chromatografií na přístroji ARKRAY ADAMS. Glykémie byly stanoveny z kapilární krve: v Kroměříži a v Olomouci na certifikovaném laboratorním analyzátoru Sensostar G, v Přerově na certifikovaném laboratorním analyzátoru Beckmann AU 640, Advia 1800.

Byl zaveden protokol intraoperačního sledování. Nezávisle na CGM byla glykémie sledována glukometrem v 15 minutových intervalech, přičemž první odběr proběhl před úvodem do anestézie, poslední odběr po uplynutí 30 minut po ukončení anestézie.

Zvyklé sledování glykémie na odděleních i JIP prostřednictvím intermitentních odběrů kapilární glykémie zůstávalo v kompetenci daného oddělení. Párové glykémie stanovené laboratorním analyzátozem byly tedy získávány v době pravidelných odběrů kapilární krve ke glykemickému profilu (před hlavními jídly mezi 5 – 6 hodinou ranní, kolem 11 hod a kolem 17 hod) ve dnech, kdy tyto odběry ordinoval ošetřující lékař – chirurg.

Do studie bylo zařazeno 17 pacientů – 7 žen (35%) a 13 mužů (65%). Dvě ženy a jeden muž byli zařazeni opakovaně během následné reoperace - ve dvou případech se jednalo o novou hospitalizaci, v jednom případě o dlouhodobě pokračující hospitalizaci pro nelepšící se stav s nutností reoperace. Vstupním kritériem byla přítomnost DM či IGT a plánovaná operace z důvodů cévních komplikací na dolních končetinách. Minimální věk probandů byl 45 let, maximální 84 let, průměrný věk 67 let, medián 69 let. Ve sledované skupině pacientů byl zastoupen DM na inzulínu 9x, DM na PAD 5x, DM na inzulínu a PAD 1x, DM na dietě 1x a IGT při medikaci kortikoidy 1x. V nemocnici v Kroměříži bylo provedeno 5 měření, v nemocnici v Přerově 9 měření, ve Fakultní nemocnici Olomouc 6 měření. Pacienti podstoupili celkem 20 operačních výkonů, z toho 14 amputačních, 5 bypassových a 1x otevřenou trombektomií a rekanalizaci. Celková anestézie byla použita u 14 (68,5%) výkonů, spinální anestézie u 5 (26,3%) výkonů, lokální anestézie u 1 výkonu (5,2%). Vstupní glykovaný hemoglobin HbA_{1c} byl (dle IFCC) minimálně 3,3%, maximálně 15,5%, v průměru 6,8%, medián 6,4%. Přesný popis našeho souboru pacientů je v **tab.č. 1**.

Ke srovnání mezi dvěma typy zdravotnických zařízení (cíl 8) jsme vybrali z našeho souboru dvě skupiny po 5 mužích, které byly věkově, pohlavím (vždy mužské) i vstupním HbA_{1c} co nejvíce homogenní. V žádném z monitorovaných případů nedošlo k sepsi ani k jinému kritickému stavu. Pooperační bolest byla tišena podle standardních doporučení.

Nezávisle byl proveden v červnu 2010 monitoring pacientky v psychotickém stavu v Psychiatrické léčebně v Kroměříži.

M	D	Muž	Pacient	N	Typ DM	A	Druh operace	Trvání	HbA1c	% > 15	H	R	J
		/žena						operace					
1	3	M	P.K.	1926	DM 2. typu na dietě	SAB	Transfemorální amputace DK	45 min	46	0,0			
2	3	Ž	Z.D.	1932	DM 2. typu na inzulinu	CA	Nekrektomie (palec a I.MTT DK)	20 min	87	11,7		+	
3	9	M	T.M.	1929	DM 2. typu na inzulinu	CA	Nekrektomie a exkochleace plosky DK	20 min	47	2,9			
4	3	Ž	K.B.	1929	DM 2. typu na inzulinu	LA	Amputace V. prstu DK pro diab. gangrenu	20 min	48	1,9		+	
5	8					SAB	Amputace DK pod kolénem	60 min	x	29,2		+	65
6	3	M	M.A.	1945	DM 2. typu na inzulinu	CA	Amputace prstů DK, excize	40 min	74	2,8		+	
7	3	M	J.P.	1965	IGT	CA	Transmetatarzální amputace plosky DK	30 min	36	0,0			
8	6	M	H.L.	1964	DM 2. typu na inzulinu	CA	Amputace I.-III. prstu DK	20 min	155	49,6		+	69
9	3					CA	Amputace IV prstu LDK, amputace transmetatarzální PDK	25 min	75	0,0			
10	2	M	S.F.	1938	DM 2. typu na PAD	CA	Amputace palce DK	20 min	52	6,3		+	
11	3	Ž	H.M.	1930	DM 2. typu na PAD	CA	Amputace v Chopartově kloubu	35 min	63	6,7		+	20
12	3	Ž	G.J.	1938	DM 2. typu na inzulinu	CA	Amputace IV. prstu DK	20 min	43	0,0	+	+	
13	3					CA	Incize planty pro absces	30 min	33	0,0	+		
14	3	M	B.J.	1956	DM 2. typu na inzulinu	CA	Amputace DK pod kolénem	60 min	70	26,4		+	20
15	3	M	K.J.	1940	DM 2. typu na inz. + PAD	SAB	Profundoplastika, FP bypass nad koleno autosafénou	195 min	76	24,8		+	45
16	3	M	Z.A.	1946	DM 2. typu na PAD	CA	FP bypass s gore protézou	180 min	66	6,6	+	+	27
17	1	Ž	Č.J.	1944	DM 2. typu na inzulinu	-	Příprava k operaci, MRI		52	0,0		+	
18	3	M	M.F.	1944	DM 2. typu na inzulinu	SAB	Profundoplastika, FP bypass nad koleno autosafénou	160 min	64	0,2			23
19	3	M	J.J.	1953	DM 2. typu na PAD	CA	Aortobifemorální bypass	240 min	43	6,6	+	+	
						CA	Tromb/endarterektomie, interpozice cévní protézy	120 min					42
20	3	M	K.K.	1947	DM 2. typu na PAD	SAB	Profundoplastika, FP bypass nad koleno autosafénou	120 min	137	5,1			

Tabulka č. 1. Soupis monitorovaných případů. Legenda a vysvětlivky k tabulce:

Sloupec M...Pořadí monitoringu (1-5 nemocnice v Kroměříži, 6-14 nemocnice v Přerově, 15-20 Fakultní nemocnice v Olomouci).

Sloupec D...Počet dnů monitoringu

Pacienti se se senzorem zavedeným déle, než 3 dny, byli monitorováni z důvodu zvýšené pooperační metabolické instability. Monitoring č.10 byl ukončen o den dříve z organizačních důvodů a monitoring č. 17 byl předčasně ukončen z důvodu MRI vyšetření – byla získána pouze data z předoperační přípravy. Monitoring č. 18: pacient po plánovaném aortobifemorálním bypassu podstoupil téhož dne večer urgentní reoperaci – tromboektomii a embolektomii bypassu s interpozicí gore protézy.

Sloupec N.....Ročník narození pacienta

Sloupec A.....Typ anestezie: CA - celková anestézie, SAB - subarachnoideální blokáda, LA - lokální (infiltrační) anestézie

Sloupec HbA_{1c}...Jednorázově změřená předoperační hodnota HbA_{1c} [mmol/mol]

Sloupec % > 15 mmol/l...Procentuální množství hodnot glykémie, naměřených senzorem CGM, přesahujících 15,0 mmol/l

Sloupec H.....Výskyt hypoglykémii < 4,4 mmol/l, naměřených senzorem CGM

Sloupec J...Čas strávený na JIP (v hodinách). Jedná se o chirurgickou pooperační JIP, kam byli pacienti překládáni rovnou z operačního sálu – s výjimkou monitoringu č. 5 - pacientky K.B. hospitalizované na koronární JIP 5. pooperační den kvůli infarktu myokardu.



Obr. č. 2. Guardian® REAL-Time CGMS firmy Medtronic. Senzor s transmitterem přelepený náplastí, zavedený do podkoží břišní krajiny. V popředí monitor.

Foto autorka.



Obr.č. 3. Anesteziologická přípravná v předsáli operačního sálu. Monitor (na stolečku) je nutné neustále udržovat v dosahu transmitteru (2 až 3 m). Foto autorka.

5. VÝSLEDKY.

5.1. Bezpečnost, snášenlivost, technická využitelnost subkutánního CGMS u stavu psychotické dekompenzace a v perioperativním období.

Monitoring glykémie u dekompenzovaného psychotického stavu umožnil kontinuální sledování glykémie u pacientky s halucinační psychózou, omezeným příjmem potravy a obtížností intermitentních odběrů glykémie. Byl dobře snášen a včas odhalil trend k hypoglykémii ve večerních hodinách.

Monitoring byl podrobně popsán v naší publikaci v příloze č. 3 (Elšíková E., Poljaková I. Použití kontinuálního monitoringu glykémie u dekompenzované psychózy).

V tomto případě ani u pacientů v perioperativním období jsme nezaznamenali žádné nežádoucí lokální reakce - zarudnutí, bolesti ani svědění - v místě vpichu senzoru. Pacienti starších věkových ročníků častěji monitory zapomínali mít při sobě, a proto je rušil alarm. Mladší pacienti si pochvalovali možnost být kontinuálně sledováni a přístroj pro ně byl v pooperačním období jistým rozptýlením: sami na sobě po operaci testovali glykemickou odezvu různých potravin (viz níže kazuistika č. 6).

5.2. Použitelnost subkutánních CGM perioperativně pro zdravotnický personál z hlediska výtěžnosti dat, snadnosti obsluhy a technických podmínek.

Výtěžnost metody pro klinika jsme zpracovali názorně v naší práci v příloze č. 7 (Poljaková I, Indráková J, Šiška D. *Kontinuální monitoring glykémie v cévní chirurgii.*), kde v obrazovém materiálu demonstrujeme na třech případech rozdíl v informovanosti klinika na příkladu srovnání diabetiků monitorovaných během cévních operací CGM kontinuálně a klasickými intermitentními odběry glykémie (vybrali jsme pacienty stejného věku a typu diabetu). Podobné srovnání přinášíme také v publikaci v práci v příloze č. 5 (Poljaková I, Chlup R. *Transkutánní kontinuální monitoring glykémie v perioperačním období.*), kde porovnááme výtěžnost CGMS a klasických denních profilů glykémie u pacienta se značnou variabilitou glykémie.

Snadnost obsluhy monitorů CGM hodnotíme diferencovaně. Střední zdravotnický personál (SZP) jednotek intenzivní péče všech tří zdravotnických zařízení se krátce po zácvičku samostatně orientoval v technické obsluze monitorů a využíval informace poskytované CGM (přehled o trendech glykémie). U pooperačně destabilizovaných pacientů se aktivně zasazoval o prodloužení doby monitoringu.

Naproti tomu SZP na standardních odděleních zaujal k nové metodě až na výjimky spíše neutrální postoj. Monitoring byl tolerován, ale sledování trendů glykémie bylo využíváno minimálně. Panovala obava z „techniky“. Alarm hypo- a hyperglykemií byl po dohodě s personálem vypnut, přesto občas přístroje alarmovaly v případě ztráty signálu či z důvodu nutnosti výměny baterie. Tyto alarmy zaneprázdněný SZP běžných oddělení stresovaly.

Co se týče **technických podmínek** využitelnosti CGM v perioperační péči, nezaznamenali jsme žádnou interferenci s používanými elektrickými přístroji (např. elektrokauterem) ani s anesteziologickou elektronikou. Neregistrovali jsme ani výpadek signálu, ani alarm, který by mohl být důsledkem této interference.

Z hlediska praktické péče o pacienta v perioperativním období byl nevýhodou nevelký dosah vysílače CGMS (2,5 m od těla monitorovaného pacienta), v jehož důsledku vznikaly zbytečné alarmy a opakovaná ztráta signálu. Přes instruktáž ošetřovatelů tato situace nastávala opakovaně při předání pacienta ve filtru před operačními sály, v důsledku čehož vykazují některé perioperativní záznamy CGMS výpadek monitoringu v tomto časovém intervalu (déletrvající ztráta signálu znamená časovou prodlevu při jeho nalezení).

Během námi monitorovaných 71 dní perioperativního období byla horní hranice rozpětí měření senzoru Guardian® REAL-Time CGMS firmy Medtronic (2,2 mmol/l) překročena v 6 případech, spodní hranice (22,5 mmol/l) ve 3 případech.

Běžná latence mezi zavedením a začátkem měření senzoru je 120 minut (doba nutná k aklimatizaci senzoru v podkožní tkáni). V jednom případě (pacient P.K., viz tabulka č. 1) trvala časová prodleva od zavedení senzoru k zisku signálu déle: téměř 4 hodiny.

V případě neodkladného MRI vyšetření pacienta se zavedeným senzorem jsme situaci řešili preventivní extrakcí senzoru před vyšetřením.

Pro správné kalibrování přístroje je výhodou pracoviště vybavené analyzátozem krevních plynů (viz níže).

Co se týče perioperativní použitelnosti subkutánních CGMS z **hlediska přesnosti**, nebyl prokázán signifikantní statistický rozdíl mezi hodnotami PG měřenými senzorem a laboratorním analyzátozem.

Zpracovali jsme korelaci mezi hodnotami koncentrace PG naměřenými subkutánním senzorem CGMS a glukometrem Wellion Linus fy AgaMatrix. Hodnota Pearsonova korelačního koeficientu byl 0,866 pro intraoperativní období, 0,903 pro první pooperační den a 0,875 pro celé perioperační období. Hodnoty naměřené glukometrem byly systematicky vyšší, než hodnoty naměřené CGMS.

Tyto výsledky jsou přehledně uvedeny v naší publikaci v příloze č. (Poljakova I, Elsikova E, Chlup R, Kalabus S, Hasala P, Zapletalova J. Glucose sensing module – is it time to integrate it into real-time perioperative monitoring? An observational pilot study with subcutaneous sensors).

V jednom případě (monitoring č. 1, pacient P.K. operovaný v subarachnoideální anestezii, amputace in femore, viz **tab. č. 1, obr. č. 4**) jsme však zaznamenali glukometrem v průběhu operačního výkonu hodnotu v oblasti hypoglykémie, zatímco senzor CGM udával opakovaně normoglykémii 5 mmol/l (viz **graf č. 1**).



Obr.č. 4. Pacient P.K., amputace in femore. Foto autorka.

12:23:00	9,2	23,12	
12:28:00	9,5	24,75	
12:33:00	9,8	24,95	
12:38:00	9,5	22,77	
12:43:00	9	20,95	
12:48:00	8,3	19,01	
12:53:00	7,7	17,53	
12:58:00	7,1	16,18	
13:03:00	6,5	14,96	6,2
13:08:00	6,1	14,24	
13:13:00	5,8	13,68	
13:18:00	5,4	13,09	
13:23:00	5,2	12,41	
13:28:00	5	12,19	
13:33:00	4,9	12,07	
13:38:00	4,9	12,21	4,3
13:43:00	4,9	12,23	
13:48:00	4,9	12	
13:53:00	4,8	11,93	
13:58:00	4,9	12,28	
14:03:00	4,9	12,47	
14:08:00	5	12,36	3,9
14:13:00	5	12,65	
14:18:00	5	12,57	
14:23:00	5	12,37	3,2
14:28:00	5	12,28	
14:33:00	4,9	12,19	
14:38:00	5	12,44	
14:43:00	5,1	13,1	
14:48:00	5,2	13,53	5,9
14:53:00	5,4	13,7	
14:58:00	5,4	13,4	
15:03:00	5,4	13,71	
15:08:00	5,4	13,69	

Graf č. 1. CGM záznam P.K. Diskrepance mezi hodnotami naměřenými senzorem a glukometrem. V 14. 23 hod je zaznamenána diskontinuálně glukometrem hypoglykémie 3,2 mmol/l, zatímco koncentrace glykémie naměřená CGMS ve tkáni je stabilní.

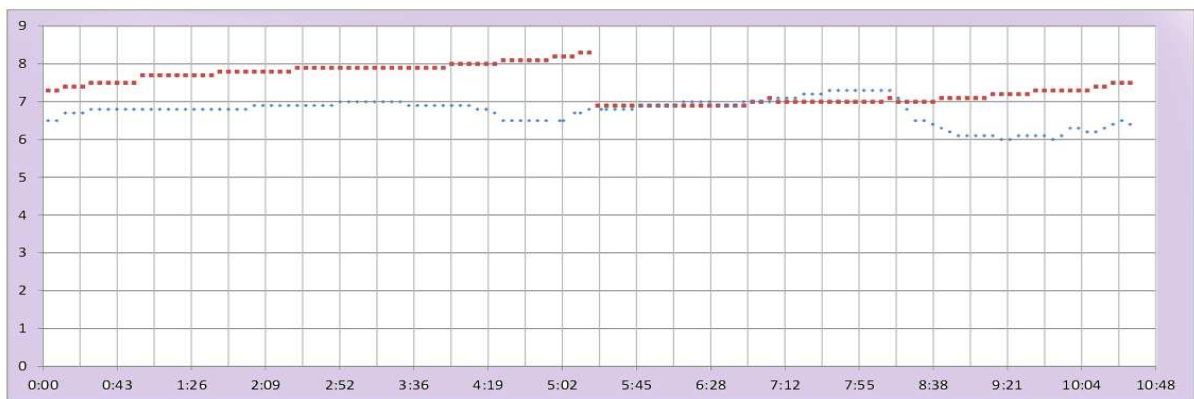
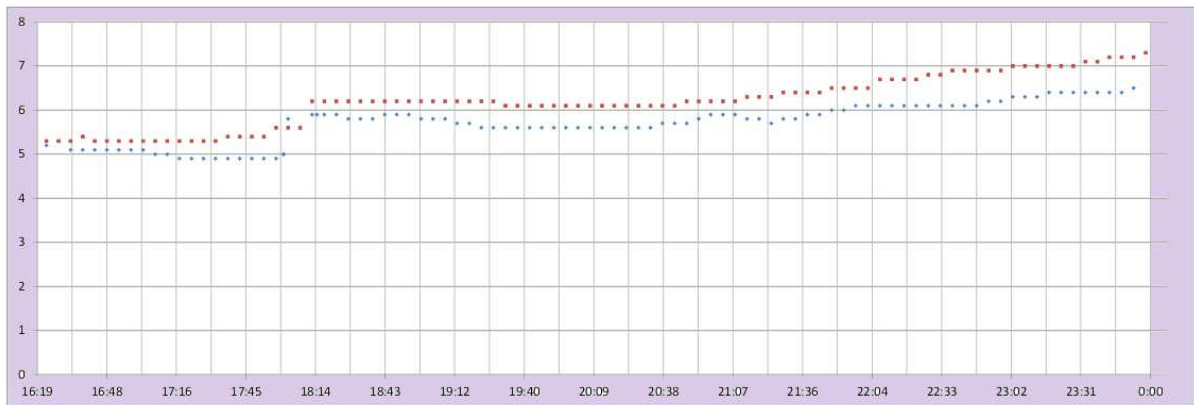
V prvním sloupci záznamu je uveden čas, ve druhém glykémie naměřená glukometrem, ve třetím hodnota elektronického signálu vysílaná senzorem a úměrná koncentraci glykémie v podkoží (AF), ve čtvrtém hodnota glykémie naměřená glukometrem.

Tyto poznatky byly referovány na XIX. kongresu České společnosti anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny r. 2011 - viz příloha č. 6 (Poljaková I, Chlup R, Kalabus S, Lajmar K, Indráková J, Zapletalová J. Zkušenosti s perioperativním kontinuálním monitoringem glykémie.)

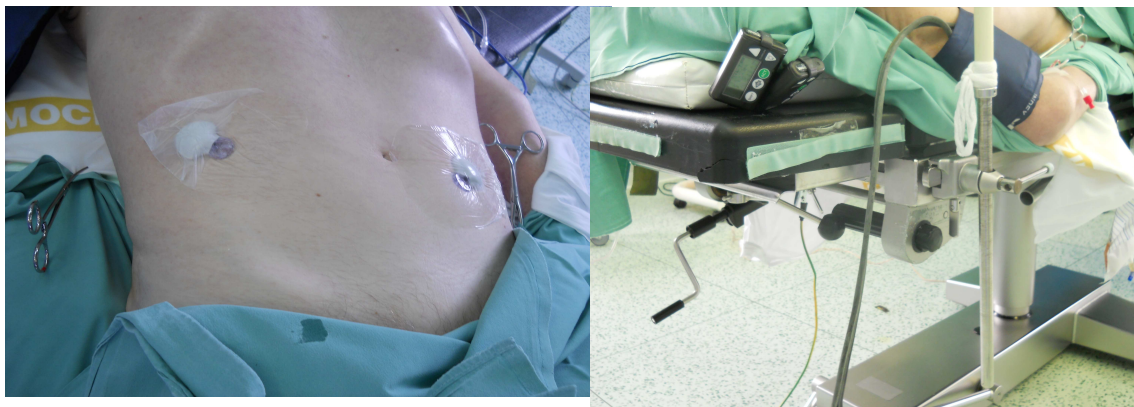
U téhož pacienta P.K. jsme v pozdějším průběhu z důvodu opožděného startu prvního senzoru pro kontrolu jeho přesnosti snímali koncentraci glukózy v intersticiu paralelně dvěma senzory zavedenými na protilehlé strany břišní krajiny (viz **obr. č.4**). Byla zjištěna pouze minimální odchylka v hodnotách glykémie registrovaných oběma senzory, viz **graf č. 2, tab. č. 2, obr.č.5**).

Čas	S1	S2	Čas	S1	S2	Čas	S1	S2	Čas	S1	S2	Čas	S1	S2	Čas	S1	S2
16:23	5,2	5,3	19:08	5,8	6,2	21:38	5,9	6,4	0:28	6,8	7,5	3:18	7,0	7,9	5:48	6,9	6,9
16:28		5,3	19:13	5,7	6,2	21:43	5,9	6,4	0:33	6,8	7,5	3:23	7,0	7,9	5:53	6,9	6,9
16:33	5,1	5,3	19:18	5,7	6,2	21:48	6,0	6,5	0:38	6,8	7,5	3:28	7,0	7,9	5:58	6,9	6,9
16:38	5,1	5,4	19:23	5,6	6,2	21:53	6,0	6,5	0:43	6,8	7,5	3:33	6,9	7,9	6:03	6,9	6,9
16:43	5,1	5,3	19:28	5,6	6,2	21:58	6,1	6,5	0:48	6,8	7,5	3:38	6,9	7,9	6:08	6,9	6,9
16:48	5,1	5,3	19:33	5,6	6,1	22:03	6,1	6,5	0:53	6,8	7,5	3:43	6,9	7,9	6:13	7,0	6,9
16:53	5,1	5,3	19:38	5,6	6,1	22:08	6,1	6,7	0:58	6,8	7,7	3:48	6,9	7,9	6:18	7,0	6,9
16:58	5,1	5,3	19:43	5,6	6,1	22:13	6,1	6,7	1:03	6,8	7,7	3:53	6,9	7,9	6:23	7,0	6,9
17:03	5,1	5,3	19:48	5,6	6,1	22:18	6,1	6,7	1:08	6,8	7,7	3:58	6,9	8,0	6:28	7,0	6,9
17:08	5,0	5,3	19:53	5,6	6,1	22:23	6,1	6,7	1:13	6,8	7,7	4:03	6,9	8,0	6:33	6,9	6,9
17:13	5,0	5,3	19:58	5,6	6,1	22:28	6,1	6,8	1:18	6,8	7,7	4:08	6,9	8,0	6:38	6,9	6,9
17:18	4,9	5,3	20:03	5,6	6,1	22:33	6,1	6,8	1:23	6,8	7,7	4:13	6,8	8,0	6:43	6,9	6,9
17:23	4,9	5,3	20:08	5,6	6,1	22:38	6,1	6,9	1:28	6,8	7,7	4:18	6,8	8,0	6:48	7,0	6,9
17:28	4,9	5,3	20:13	5,6	6,1	22:43	6,1	6,9	1:33	6,8	7,7	4:23	6,7	8,0	6:53	7,0	7,0
17:33	4,9	5,3	20:18	5,6	6,1	22:48	6,1	6,9	1:38	6,8	7,7	4:28	6,5	8,1	6:58	7,0	7,0
17:38	4,9	5,4	20:23	5,6	6,1	22:53	6,2	6,9	1:43	6,8	7,8	4:33	6,5	8,1	7:03	7,0	7,1
17:43	4,9	5,4	20:28	5,6	6,1	22:58	6,2	6,9	1:48	6,8	7,8	4:38	6,5	8,1	7:08	7,1	7,0
17:48	4,9	5,4	20:33	5,6	6,1	23:03	6,3	7,0	1:53	6,8	7,8	4:43	6,5	8,1	7:13	7,1	7,0
17:53	4,9	5,4	20:38	5,7	6,1	23:08	6,3	7,0	1:58	6,8	7,8	4:48	6,5	8,1	7:18	7,1	7,0
17:58	4,9	5,6	20:43	5,7	6,1	23:13	6,3	7,0	2:03	6,9	7,8	4:53	6,5	8,1	7:23	7,2	7,0
18:03	5,8	5,6	20:48	5,7	6,2	23:18	6,4	7,0	2:08	6,9	7,8	4:58		8,2	7:28	7,2	7,0
18:08		5,6	20:53	5,8	6,2	23:23	6,4	7,0	2:13	6,9	7,8	5:01	6,5		7:33	7,2	7,0
18:13	5,9	6,2	20:58	5,9	6,2	23:28	6,4	7,0	2:18	6,9	7,8	5:03	6,5	8,2	7:38	7,3	7,0
18:15	5,9		21:03	5,9	6,2	23:33	6,4	7,1	2:23	6,9	7,8	5:08		8,2	7:43	7,3	7,0
18:18	5,9	6,2	21:08	5,9	6,2	23:38	6,4	7,1	2:28	6,9	7,9	5:09			7:48	7,3	7,0
18:23	5,9	6,2	21:13	5,8	6,3	23:43	6,4	7,2	2:33	6,9	7,9	5:09	6,7		7:53	7,3	7,0
18:28	5,8	6,2	21:18	5,8	6,3	23:48	6,4	7,2	2:38	6,9	7,9	5:13	6,7	8,3	7:58	7,3	7,0
18:33	5,8	6,2	21:23	5,7	6,3	23:53	6,5	7,2	2:43	6,9	7,9	5:18	6,8	8,3	8:03	7,3	7,0
18:38	5,8	6,2	21:28	5,8	6,4	23:58		7,3	2:48	6,9	7,9	5:23		6,9	8:08	7,3	7,0
18:43	5,9	6,2	21:33	5,8	6,4	0:03	6,5	7,3	2:53	7,0	7,9	5:25	6,8		8:13	7,3	7,1
18:48	5,9	6,2	21:38	5,9	6,4	0:08	6,5	7,3	2:58	7,0	7,9	5:28	6,8	6,9	8:18	7,1	7,0
18:53	5,9	6,2	21:43	5,9	6,4	0:13	6,7	7,4	3:03	7,0	7,9	5:33	6,8	6,9	8:23	6,8	7,0
18:58	5,8	6,2	21:48	5,8	6,4	0:18	6,7	7,4	3:08	7,0	7,9	5:38	6,8	6,9	8:28	6,5	7,0
19:03	5,8	6,2	21:53	5,8	6,4	0:23	6,7	7,4	3:13	7,0	7,9	5:43	6,8	6,9	8:33	6,5	7,0

Tabulka č. 2. Hodnoty glykémie snímané paralelně dvěma SOF-senzory firmy Medtronic. (S1 = senzor 1, S2 = senzor 2)



Graf č. 2. Hodnoty glykémie snímané paralelně dvěma senzory, grafické znázornění.
 Osa x = čas, osa y = glykémie [mmol/l]



Obr. č. 5, 6. Pacient P.K., dva senzory paralelně snímající glykémii v podkoží.
Dva monitory umístěné v dosahu transmitteru i očí anesteziologa na operačním stole.
 Foto autorka.

Sledovali jsme také úbytek přesnosti senzoru s dobou zavedení. Ve třech případech měli naši pacienti senzor zaveden více než 5 dní. Ve dvou případech naměřené hodnoty stále dobře korelovaly s hodnotami měřenými glukometrem i laboratoří. Jeden senzor byl takto udržen do 8. , další do 9. dne. Ve třetím případě jsme však již 6. den funkce senzoru zaznamenali pokles spolehlivosti měření a diskrepance mezi hodnotami naměřenými senzorem a laboratorním analyzátozem vyšší než 3,5 mmol (monitoring č. 8, pac. H.L, viz **tab. č. 1**)

5.3. Vyhodnocení souhrnné perioperativní glykemické kompenzace našeho souboru pacientů podle dat získaných CGM.

Výsledky jsou uvedeny v **tab. č. 3**.

Maximální naměřená glykémie subkutánním senzorem CGMS [mmol/l]	Výskyt v našem souboru perioperativních měření (n = 20)
< 8,3 (bezpečné pásmo glykémie)	0
8,3 – 11,1 (bezpečné pásmo glykémie)	4
11,1 – 15,0	6
15,1 – 20,1	7
>20,1	3

Tabulka č. 3. Výskyt maximálních naměřených glykemií v našem souboru.

Epizody **hypoglykémie pod 3,9 mmol/l** byly zachyceny ve 4 případech monitoringu. Hodnota glykémie pod 2,2 mmol/l (čili pod dolním limitem rozsahu měření senzoru) byla zachycena jen krátkodobě u pacientky G.J. vstupně (monitoring č. 13, viz **tab. č. 1**) v 1 hod v noci.

Během operace jsme hodnoty v pásmu hypoglykemií senzorem nezachytili, pouze v případě monitoringu č. 16 s větší glykemickou variabilitou (pacient Z.A., viz **tab. č. 1**) byla izolovaně zaznamenána hodnota v blízkosti hranice hypoglykémie.

Výskyt pooperačních komplikací v závislosti na perioperační glykémii.

Jako míru výskytu pooperačních komplikací jsme hodnotili nutnost reoperace v průběhu tří měsíců po první operaci z důvodu postupující infekce nebo závažnou kardiovaskulární komplikaci (tato se se vyskytla v jednom případě z našeho souboru- viz níže kazuistika č. 8, pacientka podstoupila také dvě reoperace dolní končetiny).

Maximální naměřená glykémie [mmol/l] subkutánním senzorem CGMS	Výskyt v našem souboru perioperativních měření (n = 20)	Počet reoperací v průběhu 3 měsíců po první operaci
8,3 – 11,1	4	1
11,1 – 15,0	6	3
15,1 – 20,1	7	6
>20,1	3	3

Tabulka č. 4. Výskyt reoperací v závislosti na perioperační glykemické kompenzaci pacienta.

Výsledky tohoto cíle jsou podrobněji rozpracovány také v naší práci v příloze č. 1.

5.4. Rozdíl ve výskytu dysglykemií naměřených CGM na JIP a na běžném oddělení a rozdíl ve výskytu významné stresové hyperglykémie mezi dvěma zdravotnickými zařízeními.

Na JIP bylo v pooperačním průběhu hospitalizováno 8 z námi monitorovaných pacientů, a to na chirurgické JIP přerovské nemocnice celkově 109 hodin, na chirurgické JIP fakultní nemocnice 137 hodin, na interní JIP kroměřížské nemocnice 65 hodin.

A. Výskyt hypoglykemií a hyperglykemií na standardním lůžku a na JIP.

Pro každého pacienta bylo vypočítáno procento hodnot glykémie pod 3,9 mmol/l, resp. nad 7,8 mmol/l za celé období hospitalizace na standardním lůžku a na JIP. Procento hodnot pod 3,9 mmol/l na standardním lůžku se pohybovalo od 0% do 35%, na JIP 0%.

K hypoglykémii při hospitalizaci na JIP vůbec nedocházelo.

Procento hodnot nad 7,8 mmol/l se na standardním lůžku pohybovalo od 10% do 100%, medián 66% (průměr 61%), na JIP od 53% do 100%, medián 98% (průměr 90%). Procento hyperglykemií bylo tedy na JIP významně vyšší než na standardním lůžku (medián 98% hodnot na JIP vs. 66% hodnot na standardním lůžku podle Mann - Whitneyho testu na hladině signifikance $p = 0,035$).

B. Rozdíl ve výskytu výrazných hyperglykemií na standardním lůžku a na JIP.

Na běžném oddělení bylo získáno celkem 14511 hodnot glykémie, z toho 1535 hodnot (10,6 %) nad 15 mmol/l, na JIP 3528 hodnot glykémie, z toho 589 (16,7%) hodnot na 15 mmol/l. Při pobytu na JIP tedy docházelo procentuálně častěji k výraznějším hyperglykemiím.

Na chirurgických JIP se vyskytly hodnoty nad 15 mmol/l v 24,9% (JIP přerovské nemocnice) a v 15,2% (JIP fakultní nemocnice), na interní JIP kroměřížské nemocnice pouze v 2,8%.

Cíle A,B jsou podrobněji zpracovány v naší práci v příloze č. 10 (Poljaková I, Chlup R, Poljak M. Srovnání perioperační kompenzace pacientů s DM/IGT na standardních odděleních a na jednotkách intenzivní péče prostřednictvím subkutánního kontinuálního monitoringu glykémie.)

C. Rozdíl ve výskytu významné stresové hyperglykémie registrované CGM mezi dvěma zdravotnickými zařízeními.

Naprostou homogenitu srovnávaných skupin vzhledem k rozsahu studie nešlo zajistit, proto první skupina, která podstoupila amputační výkon v regionální nemocnici, byla v průměru poněkud mladší a měla vstupně mírně příznivější průměrnou hodnotu HbA_{1c}.

Přesto výskyt perioperační hyperglykémie nad 15.0 mmol/l měřený metodou CGM byl v této skupině častější (22,2% z celkem 4836 hodnot).

Ve druhé skupině, podstupující delší bypassové cévní výkony ve Fakultní nemocnici v Olomouci, byl výskyt perioperační hyperglykémie méně častý (8,5% z celkem 4100 získaných hodnot). Úroveň pooperační péče (pooperační monitoring, léčba bolesti) byla přitom hodnocena na obou pracovištích jako srovnatelná.

CGM registrované hodnoty glykémie hodnoty našich pacientů během pooperačního sledování na chirurgické JIP nemocnice v Přerově (1296 hodnot, z toho 323 tj. 24,9% nad 15,0 mmol/l) byly vyšší, než na cévně chirurgické JIP ve FN Olomouc (1636 hodnot z toho 249 tj. 15,2% nad 15,0 mmol/l).

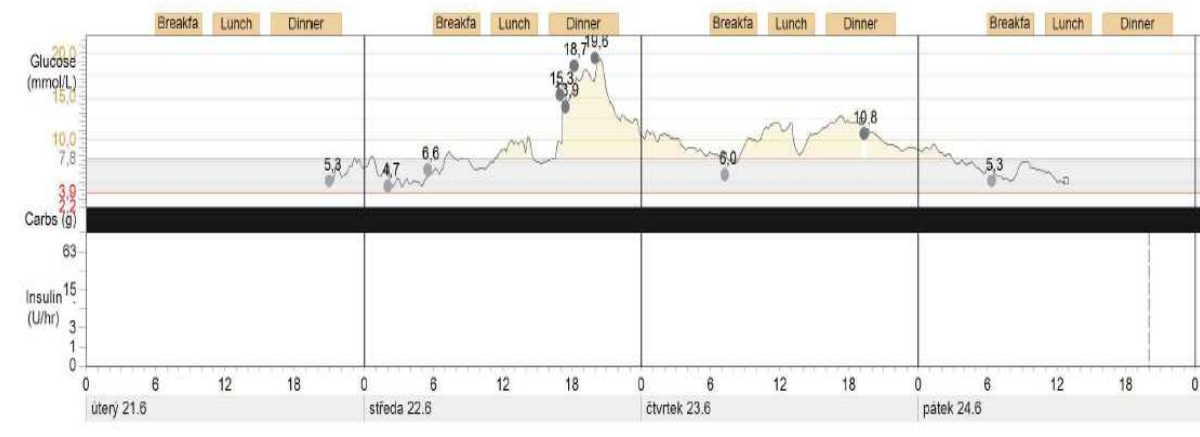
Úkol je podrobněji zpracován v našem sdělení v příloze č. 5 (Poljaková I, Chlup R, Poljak M. Incidence of perioperative hyperglycemia evaluated by CGM method in patients with DM/IGT undergoing amputation or bypass surgery.) a č. 11.

5.5. Identifikace běžných/pozoruhodných perioperativních glykemických křivek.

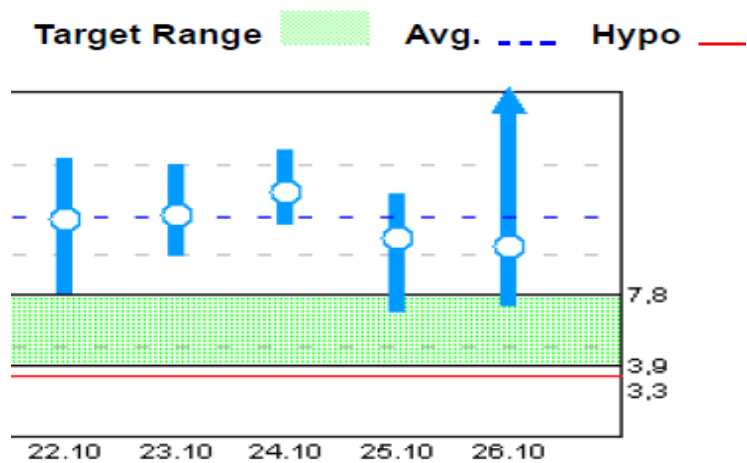
Z naší databáze jsme vybrali perioperativní křivky glykémie („glycaemic patterns“) typické pro perioperativním období (kazuistiky 1 - 5) či demonstrující individuální specifika (kazuistiky 6-8).

Tyto i další glykemické křivky získané naším výzkumem jsou demonstrovány v našich pracích a sděleních v přílohách 1,4, 7-9, 12,13,15..

Kazuistika č. 1. Hyperglykémie v den operace, nižší hyperglykémie v den po operaci.

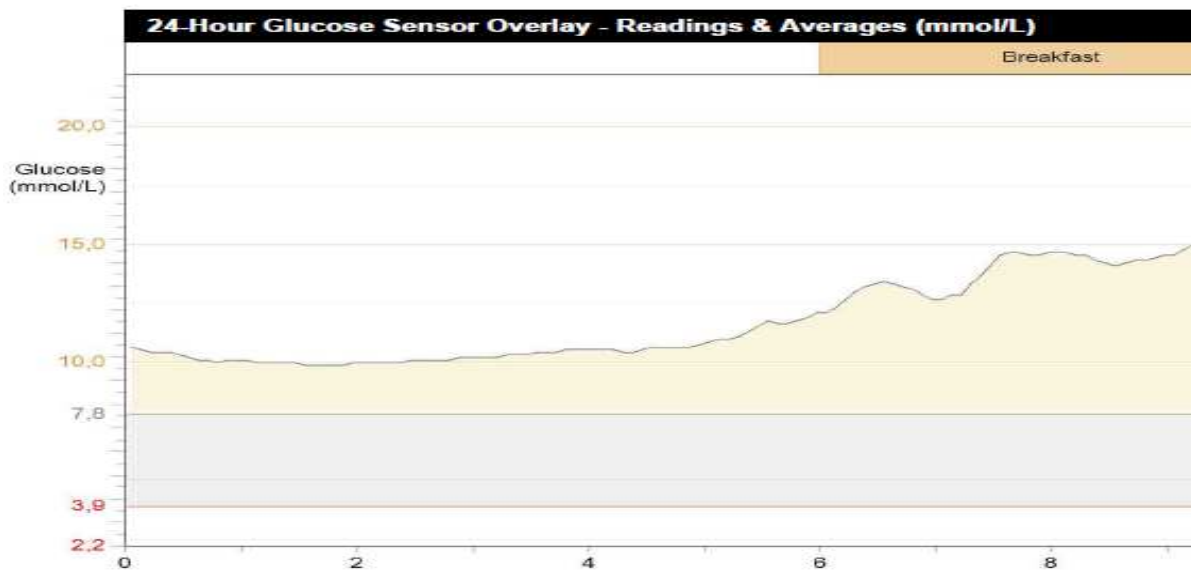


Kazuistika č. 1. Pacient K. K., muž, nar. 1947, DM 2. typu na PAD. Dne 22. 6. 2011 výkon: profundoplastika, ilikoprofundální interpozice, dezobliterace a. profunda femoris ve spinální anestézii (14.30 - 16.30 hod). Medtronic CareLink® Pro Software.



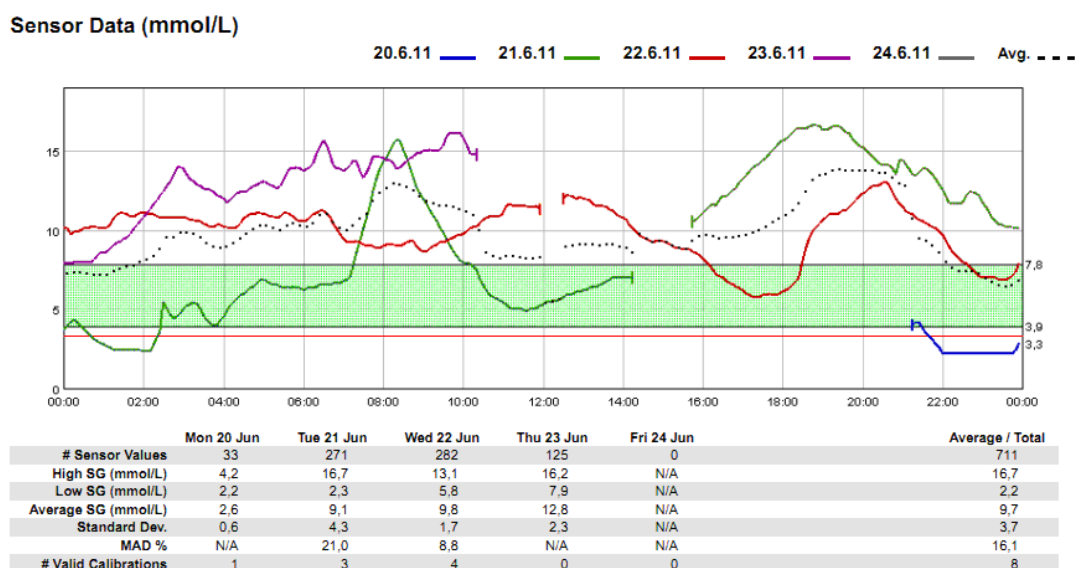
**Kazuistika č. 2. Pacient M.A., muž, nar. 1945, DM 2. typu na inzulínu, dne 23.10. 2011
výkon: amputace prstů DK a excize (trvání operace 40 min) v celkové anestézii.
Medtronic CareLink™ Personal Software.**

Kazuistika č. 3. Problematika preoperační infúze.



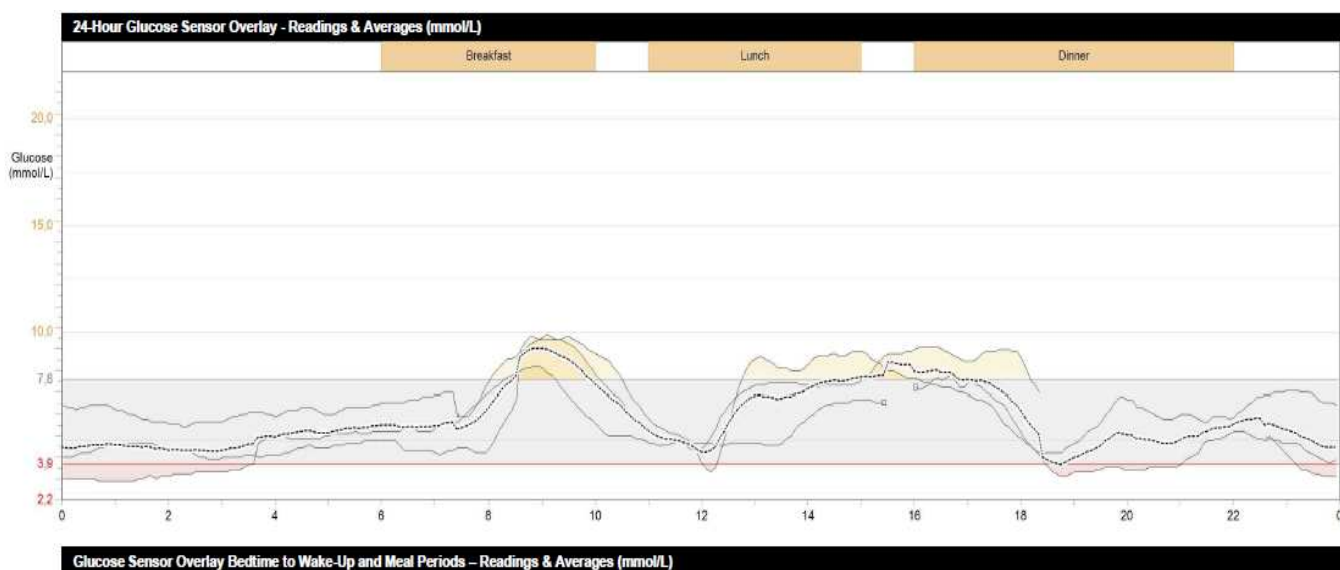
Kazuistika č. 3. Pacientka Č. J., žena, DM 2. typu na inzulínu, 3.6.2011 připravena k bypassovému výkonu, podána infúze 500ml 10% glukózy s 12 I.U. Humulin R od 6.00 do 8.30 hod. Místo plánovaného výkonu uskutečněno upřesňující MRI vyšetření. Medtronic CareLink® Pro Software.

Kazuistika č. 4. Perioperativní glykemická variabilita.



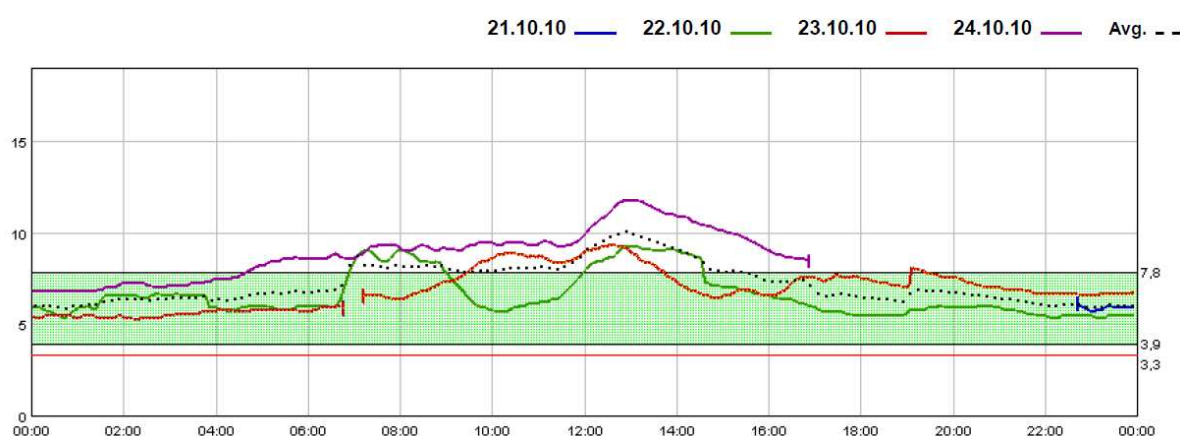
Kazuistika č. 4. Pacient J. J., muž, nar. 1953, DM 2. typu na inzulínu. 21. 6. 2011 v dopoledních hodinách podstoupil aortofemorální bypass s profundoplastikou v celkové anestezii, téhož dne večer byl reoperován – provedena endarterektomie a trombektomie v subarachnoideální anestezii. Monitorován 3,5 dne. Medtronic CareLink® Pro Software.

Kazuistika č. 5. Perioperativní hypoglykémie.



Kazuistika č. 5. Pacientka G. J., žena, nar. 1938, DM 2. typu. Dne 8.6. 2011 provedena incize a drenáž abscesu planty v celkové anestézii (výkon v délce 30 minut). V mezidobí mezi energetickým příjmem a v noci je pacientka opakovaně na hraně či v pásmu hypoglykémie. Medtronic CareLink® Pro Software.

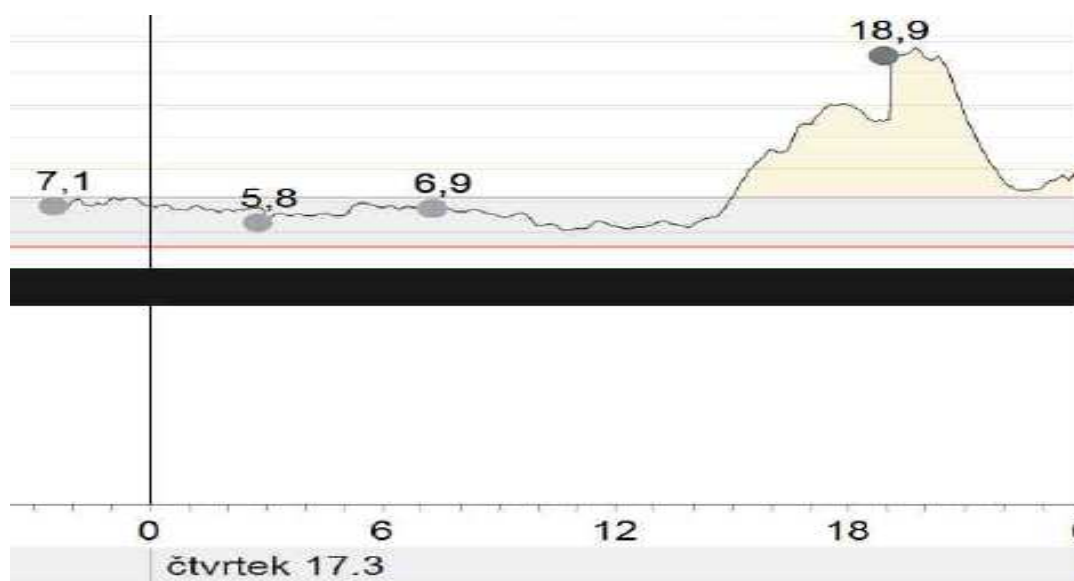
Kazuistika č. 6. IGT nebo diabetes mellitus? Osobní perorální zátěžový test glukózou prostřednictvím CGM



	Thu 21 Oct	Fri 22 Oct	Sat 23 Oct	Sun 24 Oct	Average / Total
# Sensor Values	16	288	284	203	791
High SG (mmol/L)	6,1	9,2	9,3	11,8	11,8
Low SG (mmol/L)	5,7	5,3	5,2	6,8	5,2
Average SG (mmol/L)	5,9	6,6	6,9	8,9	7,3
Standard Dev.	0,1	1,2	1,1	1,4	1,5
MAD %	N/A	18,8	16,0	3,2	16,2
# Valid Calibrations	1	5	2	1	9

**Kazuistika č. 6. Pacient J.P., muž, nar. 1966, IGT – léčba kortikoidy (m. Buerger).
Dne 22.10.2010 provedena transmetatarzální amputace DK v celkové anestézii
(výkon trvající 30 minut). Druhý den po výkonu v poledne konzumace pytlíku bonbónů
se vzestupem glykémie dle CGM na 11,8 mmol/l. Medtronic CareLink™ Personal
Software.**

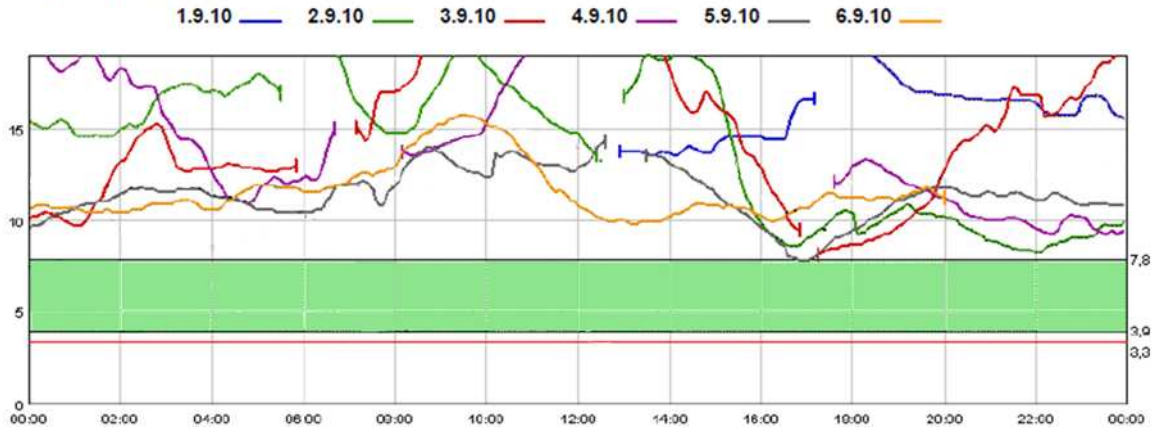
Kazuistika č. 7. Porušení léčebného režimu.



Kazuistika č. 7. Pacient S.F., muž, nar. 1938, DM 2. typu na PAD, dne 17. 3.2011 amputace palce DK v celkové anestézii (20 minut trvající výkon od 12. 40 do 13.00). Vzápětí po příjezdu na standartní oddělení po necelých dvou hodinách od výkonu konzumace potravy z vlastních zdrojů. Záznam z operačního dne, Medtronic CareLink® Pro Software.

Kazuistika č. 8. Pooperační infarkt myokardu.

Sensor Data (mmol/L)



	Wed 1 Sep	Thu 2 Sep	Fri 3 Sep	Sat 4 Sep	Sun 5 Sep	Mon 6 Sep	Tue 7 Sep	Average / Total
# Sensor Values	439	270	269	227	278	241	0	1724
High SG (mmol/L)	20,3	19,6	22,2	21,4	14,3	15,8	N/A	22,2
Low SG (mmol/L)	3,0	8,2	8,1	9,2	7,8	9,8	N/A	3,0
Average SG (mmol/L)	10,6	13,9	15,5	14,5	11,4	11,6	N/A	12,7
Standard Dev.	4,7	3,7	4,4	3,8	1,4	1,5	N/A	4,1
MAD %	28,6	39,3	7,1	N/A	9,7	0,8	N/A	14,9
# Valid Calibrations	3	3	4	2	6	2	0	20

Kazuistika č. 8. Pacientka K.B., žena, DM 2. typu na inzulínu. Perzistentní stresová dysglykémie. Dne 31.8. v subarachnoideální anestézii amputace DK pod kolenem. Dne 4.9. perioperační akutní infarkt myokardu. Medtronic CareLink™ Personal Software.

Pacientka K.B. se podrobila předoperačně dne 1.6. 2010 koronarografii s nálezem: 30% stenóza na odstupu RIA, 90% tubulární stenóza střední RIA, 70% stenóza na odstupu RD, 70% stenóza na střední RC, 90% distální RC, 50% stenóza na ostiu ACD, 30% stenóza na střední ACD, 70% stenóza distální ACD. Bylo indikováno kardiochirurgické řešení, pacientka zařazena na waiting list před CABG. V mezidobí však došlo k rozvoji periferní gangrény 5. prstu pravé dolní končetiny. Zpočátku byla léčena konzervativně, ale pro progresi stavu bylo nutno 15.8. 2010 prst amputovat. Rána se nezhojila a dne 31.8. byla nutná vyšší, bércová amputace PDK. I poté při převazech přetrvává sekrece z rány, je nutno uvolnit steh, jsou prováděny proplachy peroxidem vodíku, odebrány kultivace, pacientka (afebrilní) je překryta antibiotikem (amoxicillin a klavulanát). Zánětlivý stav je provázen hyperglykémiami nad limit měření senzoru (22,2 mmol/l). V noci z 3.9. na 4.9. pociťuje pacientka stenokardie a laboratorním i EKG vyšetřením je verifikován akutní infarkt

myokardu. Je přeložena na interní JIP. Po týdnech další hospitalizace a po další chirurgické intervenci pacientka umírá z důvodu zhoršení celkového stavu při pokračující diabetické gangréně.



Obr. č. 7. Pacientka K.B. Status localis po snesení 5. prstu PDK. Foto autorka.

Tato kazuistika je včetně grafu CGM v období AIM zpracována ve sdělení v příloze č. 17 (Poljaková I. Kontinuální monitoring glykémie v akutních stavech.).

5.6. Identifikace osob potenciálně profitujících z perioperativního subkutánního CGM monitoringu.

Z této metody mohou potenciálně profitovat hlavně pacienti ve zvýšeném riziku perioperativní stresové dysglykémie, proto je zapotřebí určit prediktory tohoto stavu. Byla porovnána korelace hodnot preoperativního glykovaného hemoglobinu HbA_{1c} a výskyt perioperačních hodnot glykemií než 15,0 mmol/l naměřených senzorem. Spearmanova korelační analýza prokázala středně silnou pozitivní korelaci mezi hodnotami HbA_{1c} a procentem hodnot glykémie nad 15.0 mmol/l ($r = 0,611$, $p = 0,007$).

Tato analýza je rozpracována v práci v příloze č. 15 (Poljakova I, Zapletalova J. Can we predict the intensity of the perioperative hyperglycemia? Pilot clinical study with the perioperative use of CGMS.)

V pásmu glykemií od 15,0 mmol/l výše se pohybovali diabetici na inzulínu a/či na PAD, nikoliv pacient s DM kompenzovaným dietou a pacient s IGT.

Přítomnost infekce, větší rozsah tkáňové ischemie a amputační výkon podle našich zkušeností nesou vyšší riziko patologické perioperační hyperglykémie (*viz také naše práce v přílohách č. 5,11*). Dysglykémie se dá samozřejmě očekávat u speciálních typů operací (chirurgie endokrinních nádorů ovlivňujících glykémii, střevní bypassy atd.).

V reálných podmínkách z CGM více profitují pacienti umístění na JIP než pacienti běžných oddělení (*viz naše práce v příloze č. 10*).

6. DISKUSE.

Testovali jsme využitelnost kontinuálního monitoringu glykémie při sledování individuální reaktivity glukózy homeostázy v perioperačním období a v zátěžovém stavu dekompenzace psychotického onemocnění.

Vycházeli jsme z premisy, že CGM umožňuje v praxi sledovat míru metabolického stresu organismu v zátěžové situaci a individualizovat léčbu. Také pro účely protokolizované medicíny založené na důkazech je CGM vhodný k získání velkých kvant glykemických dat definovaných skupin pacientů v rozdílných patologických stavech (zaznamenává 288 hodnot glykemií během dne), na jejichž základě by se daly stanovit vhodné doporučené postupy pro tyto kategorie³⁰.

Přesnost a použitelnost CGMS v intenzivní péči byla již dalekosáhle vyhodnocována (*viz přehledový článek v příloze č. 4*), ohledně perioperativního použití CGMS jsou však v literatuře dostupná jen omezená data (*viz kapitola 2.4.*) a totéž platí pro použití v akutních stavech.

Monitoring glykémie u dekompenzovaného psychotického stavu potvrdil dobrou snášenlivost a užitek CGM v této indikaci - monitor upozornil na trend k hypoglykémii po večerní dávce inzulínu a patrně nedostatečném perorálním příjmu potravy, došlo k včasné intervenci.

Bezpečnost subkutánních CGMS je ve shodě s literaturou, ve které se vedlejší účinky vyskytují velmi zřídka^{377,391-2}.

Akceptace CGMS z hlediska pacientů byla velmi dobrá – rovněž ve shodě s literaturou, kdy pacienti převážně pozitivně hodnotí možnost kontinuální, i vlastní, kontroly glykemií³⁹⁶.

Závěry stran **použitelnosti subkutánních CGMS v perioperativním období pro SZP** byly **rozdílné pro personál JIP a standardního oddělení**. Lepší spolupráci SZP na JIP lze vysvětlit vyšším vzděláním personálu JIP, jeho vstřícným vztahem k moderním technologiím, vyšší motivací k inovativním řešením, především však lepšími časovými možnostmi při malém počtu pacientů připadajícím na jednoho pracovníka SZP. Také autoři jiných prací hodnotili CGMS z hlediska práce SZP na JIP kladně³⁸⁵⁻⁶.

Leuvenská skupina podtrhuje důležitost motivace a oddanosti SZP při efektivní implementaci kontroly glykémie. Zdravotní sestry tam dostaly přímo odpovědnost za normalizaci glykemií a pokud v tom uspěly, přinášelo jim to profesní uspokojení⁹⁷. Je otázka, zda v tomto prostém, lidsky pochopitelném faktoru částečně nespočívá rozdíl ve výsledcích tohoto centra ve srovnání s centry jinými. Vysoce motivovaný a pozorný personál s delegovanými pravomocemi nejen udrží glykémie v bezpečném rozmezí, ale také primárně omezuje příčiny jejich výskytu - např. zachytí zavčas pokračující infekci, léčí bolest, monitoruje kalémii, dbá na dostatečnou a vyváženou pooperační výživu.

Vzhledem k nedostatku času a možností SZP na standardních odděleních by byl v případě perioperačního nasazení CGMS výhodou **vyčleněný mobilní tým** (podobně jako Pain Service dohlížející na pooperační analgézi), který by obcházel standardní oddělení i JIP, prováděl kalibrace a supervize monitorovací techniky, řešil příčiny alarmů a průběžně doškoloval rezidentní zdravotnický personál.

Vhodnost technologie CGM pro perioperační období byla posuzována z několika hledisek.

Nejvíce jsme se obávali **interference** s jinou elektronikou užívanou na operačních sálech (kauterizace, aj.) popisovanou v literatuře (viz **příloha č. 4**), kterou jsme však ani v jednom případě z 20 operací nezaznamenali.

Krátký dosah vysílače CGM byl v perioperativním období stejně jako během monitoringu psychotického stavu nepraktický. Možnost distančního CGM by během pobytu v nemocnici byla výrazným pokrokem. Transmitter firmy Dexcom (konkurent firmy Medtronic v oblasti vývoje CGMS) pracuje na jiné frekvenci a dle informací zástupce firmy má dosah až 6 m. Ideální by však bylo sledování pacientovy glykémie na anesteziologickém monitoru či na monitoru centrálního pultu oddělení.

Rozpětí měření použitého senzoru dobře pokrývá bezpečné pásmo glykémie i přílehlá nejčastější pásma patologická - pro perioperativní použití u běžné populace je dostačující. Pro sledování specifických skupin pacientů by bylo vhodné širší rozmezí – např. pro novorozence (viz níže v diskusi). Sledovaní pacienti v perioperačním období opakovaně překračovali horní hranici glykémie, někteří i na delší čas, zatímco spodní hranice bylo dosaženo jen jednou, velmi krátkodobě.

Zpoždění mezi zavedením senzoru a začátkem měření je limitující pro použití CGMS u perakutních stavů a v prvních dvou hodinách urgentních operací. Na ojedinělém pozdním

startu senzoru zaznamenaném u pacienta P.K. by se hypoteticky mohla podílet vstupní dehydratace podkoží pacienta.

S indikací perioperačního vyšetření **nukleárně magnetickou rezonancí** je třeba v případě pacientů s DM, operovaných pro vaskulární komplikace, počítat - bývá totiž preferováno před CT vyšetřením vzhledem k běžnému výskytu kalcifikací v tepnách diabetiků.

Literaturu k tomuto tématu jsme nenašli. Konzultací s expertem (radiolog prof. MUDr. Martin Köcher, Ph.D.) jsme došli k závěru, že pokud je senzor umístěn v oblasti, kde nepředstavuje artefakt pro vyšetření, postačuje jej dočasně odpojit od transmitteru, aby nedošlo k poškození elektroniky - není nutno jej extrahovat. Platinová elektroda se v průběhu vystavení magnetickému poli zahřeje, ne však natolik, aby to bylo rizikem pro pacienta. Otázkou ovšem zůstává, zdali by toto zvýšení teploty nepoškodilo enzymatický systém elektrody a nezpůsobilo nepřesnost měření či přímo znehodnocení senzoru.

Z hlediska **přesnosti měření senzoru** je podle našich zkušeností třeba klást eminentní důraz na přesnou **kalibraci**. Pro tento úkon je vždy třeba zvolit dobu, kdy glykémie co nejméně kolísá, a preferovat vzorek krve venózní nebo arteriální, měřený na certifikovaném analyzátoru. Kalibrace se u senzorů firmy Medtronic provádí 2 x denně, ale je možno kalibrovat i v mezidobí. Studie na pacientech v kritických stavech prokázaly, že spolehlivost subkutánního CGM může být relativně vysoká, jsou-li používány dobře instruovaným SZP a správně kalibrovány³⁷⁸⁻⁹⁰.

Při posuzování přesnosti senzoru je třeba zohlednit tzv. „time lag“ čili **časové zpoždění, způsobené vyrovnáním koncentrace glykémie mezi krevní plazmou a intersticiem** a výpočtem průměrné hodnoty plazmatické glykémie za 5 minut elektronikou senzoru. Toto zdržení činí 5 – 15 minut. Efekt glykémie na zdravotní stav pacienta je ovšem, odhlédneme-li od osmotických důsledků v KV systému, zprostředkovan hladinou glukózy v intersticiu a v buňce³⁸¹ - proto by možná bylo vhodné, kdyby se na monitoru přístroje zobrazovala jako pomocná hodnota i průměrná hladina glukózy v intersticiu - před přepočítáním na hladinu plazmatickou, která je ovlivněna časovým zdržením a kalibrací.

Nepřesnost měření senzoru podmíněná jeho okolím může být způsobená drobným krvácením či adsorpcí tkáňových proteinů na elektrodu, formací trombu či akumulací buněk zánětu³⁹³.

Postupný vznik biofilmu kolem senzoru je podkladem úbytku přesnosti měření s časem.

Ideálním místem měření glukózy pomocí CGMS je viscerální tuk – nikoliv svalovina³⁹⁴.

CGM signál může také trpět **artefakty**, jako třeba tzv „nocturnal sensor attenuation“ (NSA) způsobená pohybem při spánku. Je již vyvíjen algoritmus k detekci a eliminaci tohoto jevu.

Kalibrace byla v naší studii prováděna jedním typem glukometru, jelikož analyzátor krevních plynů nebyl ve všech třech centrech dostupný. Přesto nebyl prokázán signifikantní statistický rozdíl mezi hodnotami PG měřenými senzorem a laboratorním analyzátozem. Avšak vzhledem k občasným odchylkám mezi oběma hodnotami, většími než 2 mmol/l, nepovažujeme izolované hodnoty glykémie naměřené CGMS za dostatečně přesné **a před léčebnou intervencí zejména v případě nižších glykemií doporučujeme ve shodě s dalšími autory jejich verifikaci certifikovaným analyzátozem. Přínos CGM vidíme v možnosti sledování pohybu glykémie v průběhu léčebných intervencí a možnosti sledování její variability či stability^{374-5,381} .**

Korelace mezi hodnotami koncentrace plazmatické glykémie registrovanými subkutánním senzorem CGMS a glukometrem Wellion Linus fy AgaMatrix byla vysoká, přitom však hodnoty naměřené glukometrem byly systematicky vyšší, než hodnoty naměřené CGMS.

Zajímalo nás, zda během operace a v prvním pooperačním dni kvůli dynamické homeostáze a přesunům tekutin mezi kompartmenty nalezneme nižší korelaci mezi hodnotami naměřenými CGMS a glukometrem. Korelace obou hodnot se však v našem souboru liší v průběhu perioperativního období jen málo.

V klinickém pozorování zaznamenané diskrepance mezi hodnotami získanými prostřednictvím CGM a glukometru (str. 48) byla příčinou tohoto jevu nejspíše hůře prokrvená periferie pacienta - pokles krevního tlaku (lehce pod 100 mmHg systolického TK) pro vazodilataci na spodní polovině těla u staršího pacienta při subarachnoideální blokáde v průběhu amputace DK in femore. Odběr glukometrem byl proveden z břicha prstu, tj. hůře prokrvené periferie horní končetiny, přičemž hodnota glykémie v podkožní tkáni v břišní oblasti byla stabilizovaná. Doporučení řídit se v terapii při nesouladu obou hodnot hodnotou z glukometru v perioperační praxi tedy nemusí vždy platit. Je známo, že hodnota získaná glukometrem může být nepřesná v případě nižších plazmatických koncentrací glykémie a při odběru ze špatně prokrvené tkáně. V kapilární krvi vyhodnocené laboratorním analyzátozem může být zase v některých případech hodnota glykémie nadhodnocena³⁴. V případě trendu k hypoglykémii či výraznější hyperglykémii v průběhu operace je tedy možná kontrola statimovým odběrem venózní krve.

Nepřesnou funkci senzoru v závislosti na trvání jeho zavedení lze vysvětlit tvorbu biofilmu a akumulací buněk zánětu kolem senzoru – cizího tělesa - v tkáni a rezultující přítomností volných radikálů, které ovlivňují elektrochemickou reakci. Pokles přesnosti s časem je rozdílný podle **typu senzoru**: medián času pro použitelnost senzoru G4 firmy Dexcom je 10 dní, pro novější senzor ENLITE firmy Medtronic a senzor Navigator fy Abbott je shodně dle údajů z literatury 8 dní³⁷¹. Jelikož jsme se s výrazným úbytkem přesnosti již v 6. dni zavedení senzoru setkali u pacienta s výraznou variabilitou glykémie, domníváme se, že je možné, že oba stavy spolu souvisely. Prozáznětlivý stav a dysglykémie se vzájemně potencují (viz kapitola 2.3.) a zánět může vznikem volných radikálů a buněčnou infiltrací nepříznivě ovlivnit funkci senzoru.

Měření dvěma SOF-senzory firmy Medtronic u jednoho pacienta prokázalo spolehlivou korelaci s malými vzájemnými rozdíly. (Zkoušeli jsme také měřit u pacientů glykémii z bříška téhož prstu s odstupem 10 sekund dvěma typy glukometrů – rozdíl mezi oběma hodnotami dosahoval většinou 1,0 – 1,5 mmol/l, čili odchylka byla větší, než mezi dvěma subkutánními senzory firmy.)

Korelace mezi metodami měření glykémie (laboratorní analyzátor, analyzátor krevních plynů - „zlatý standard“ v intenzivní péči, glukometr, senzor CGM) je bohužel obecně tím horší, čím závažnější je stav pacienta – čím nižší jsou hodnoty glykémie, závažnější odchylky v koncentraci hemoglobinu, větší alterace periferní perfúze.

Kompence sledovaných pacientů byla suboptimální až insuficientní v 16 případech z celkového počtu 20 měření, přičemž polovina sledovaných pacientů běžně překračovala plazmatické koncentrace glykémie 15,0 mmol/l, tři z nich dokonce v pásmu neměřitelném v rámci rozsahu CGMS.

Alarmujícím zjištěním našeho výzkumu tedy je, že operovaní diabetici nebývají dostatečně monitorováni, a že **míra tolerance zdravotnického personálu k hyperglykémii vyšší než 15,0 mmol/l je překvapivě vysoká a týká se chirurgických oddělení všech tří center.**

Podle českých doporučených postupů by měly být perioperativní laboratorní kontroly glykémie prováděny po dvou hodinách, podle potřeby i častěji. Laboratorní odběr hladiny kalia by měl být proveden nejméně do 6 hodin po operaci. Pro elektivní výkony by měla být součástí předoperační přípravy zpráva ošetřujícího diabetologa zhodnocující dlouhodobou

kompenzaci diabetu, glykovaný hemoglobin HbA_{1c}. a obsahující recentní glykemické profily^{11,22}.

V praxi tyto standardy podle našich zkušeností nejsou v současnosti paušálně dodržovány. Mimo dvou případů jsme v naší studii jsme preoperační HbA_{1c} museli stanovovat v rámci naší studie sami. Ve sledovaných nemocnicích bývá glykemický profil i v perioperativním období odebírán formou kapilární glykémie 3x denně. V případě potřeby je glykémie kontrolována glukometrem. Odběr iontů se po běžných operacích neprovádí.

Příčinu liberálního postoje k vyšším glykemiím na chirurgických odděleních a JIP vidíme v několika faktorech:

1. Hyperglykémie i kolem 20 mmol/l většinou nemá žádné akutní projevy na rozdíl od hypoglykémie. Té se zdravotníci obávají mnohem více, a proto glykémii udržují spíše ve vyšším pásmu. Důsledky hyperglykémie ve vztahu k pooperačním infekčním a kardiovaskulárním komplikacím nejsou personálu chirurgických oddělení příliš zřejmé. Avšak podle literatury i výsledků naší studie přispívají pooperační hyperglykémie k poruše hojení rány po infrainguinálních cévních operacích^{32,395-6} i k vyššímu počtu pooperačních kardiovaskulárních komplikací.
2. Nemocniční oddělení jsou často personálně poddimenzovaná. Vysoce zatížený personál v náročném oboru často místo dialogu, důvěry a opory cítí ze strany zaměstnavatele jen tlak a nárůst povinností - proto je demotivovaný a bez aktivity nad rámec stanoveného harmonogramu. Nebezpečně narůstající důraz je kladen na zpracovávání dokumentace a sledování ekonomiky provozu oddělení. K rozvaze nad zdravotním stavem pacienta zbývá stále méně času. Péče se stává formální, asymptomatické stavy zůstávají na okraji pozornosti.
3. Nejasnosti kolem doporučeného pásma perioperativní glykémie přinesly zřejmě částečnou rezignaci na kontrolu asymptomatické hyperglykémie.
4. Zdravotnický personál chirurgických oddělení může mít empirické zkušenosti, že je vhodnější udržovat glykémii stabilní, než ji rozkolísat pokusy o její „tabulkové“ snížení. Setkali jsme se však také s přesvědčením, že inzulínová rezistence je stav naprosté refrakternosti vůči exogennímu inzulínu.

Přestože je naše studie pouze pilotní a počet měření omezený, lze konstatovat, že čím více se perioperační hladina glykémiei blížíla bezpečnému pásmu, tím nižší byla v našem souboru incidence reoperací. Na místě je samozřejmě otázka, co je příčinou a co následkem. Zvýšená inzulínová rezistence a špatně ovlivnitelná variabilita glykémie – ukazatelé metabolického rozvratu a negativní prognostické markery – mohou být důsledkem závažného stavu, oba dva stavy však také zpětně negativně ovlivňují homeostázu.

Zjištění závažné dysglykémie kontinuálním monitoringem tedy signalizuje nejen pouhou nutnost změny inzulínové léčby, ale často vyšší míru rizika pacienta a pravděpodobnou přítomnost komplikací. Zlepšení mohou přinést chirurgické intervence (při komplikacích v ráně), zavedení či změna antibiotické léčby, úprava analgosedace a podpurná opatření směřující k lepšímu prokrvení a hojení tkání.

Statistika srovnávající **výsledky kompenzace diabetiků na JIP a běžných odděleních** je částečně zatížena vzhledem k tomu, že na JIP jsou obecně sledováni komplikovanější pacienti a to v době nejvíce vyjádřené stresové reakce (tedy bezprostředně po operaci či v případě pacientky K.B. po proběhlém infarktu myokardu). Na druhou stranu má však personál JIP možnost intenzivního monitoringu (v našem případě sledování trendu glykémie prakticky on-line) a možnost korekce glykémie kontinuálně lineárními dávkovači - zatímco personál standardního oddělení většinou používal méně vhodnou metodu dopichování dávek inzulínu subkutánně (dávkovače buď nebyly dostupné, nebo se nepoužívaly z důvodu větší časové a technické náročnosti).

Na JIP nedošlo k hypoglykémii, což lze vysvětlit možnostmi intenzivního monitoringu i v průběhu noci, kdy byl záchyt hypoglykémii v našem souboru nejvyšší; a také větší obavou z hypoglykémie než z hyperglykémie. Glykémie je zejména na chirurgických JIP udržována spíše ve vyšších mezích kolem 10 mmol/l, z čehož ovšem pramení pozorované hyperglykemické excesy.

Cíl srovnání kompenzace diabetiků JIP dvou různých zdravotnických zařízení (a tedy posouzení CGMS jako nástroje zjištění kvality péče) nakonec odhalil spíše rozdíl kompenzace diabetiků po dvou rozdílných typech chirurgických výkonů, případně i odlišných typech anestézií.

Během supervize projektu jsme si ověřili, že kvalita péče, motivace SZP i postupy (léčba bolesti, atd.) jsou na JIP obou zdravotnických zařízení na srovnatelné úrovni - nikoliv však kompenzace pacientů, z nichž žádný nebyl v septickém ani kritickém stavu. Lišily se však typy výkonů: v jednom zařízení byly prováděny výkony amputační, ve druhém aseptická cévní chirurgie. Pacienti se symptomatickou poruchou trofiky tkáně mohou mít teoreticky vyšší míru pooperační inzulínové rezistence a mohou být náchylnější ke vzniku infekční komplikace, destabilizující glykémii. V případě amputačních výkonů byla sice aktivace stresové osy spíše subakutní vzhledem k probíhajícímu zánětu a s výjimkou amputace in femore nešlo o výkony velkého rozsahu - přesto pooperační stresová metabolická reakce byla výraznější zřejmě vzhledem ke ztrátovému poranění tkáně, proinflamačnímu stavu a poškození cév.

Částečnou roli mohl hrát i odlišný typ anestézie - tři z pěti pacientů podstoupili aseptické cévní výkony v subarachnoideální anestézii, která podle literatury tlumí metabolickou stresovou odpověď, zatímco všech pět pacientů podstupujících amputační výkony bylo operováno v anestézii celkové.

Naše výsledky je nutno ověřit na větším souboru pacientů.

Při respektování odlišností ve spektru pacientů a prováděných výkonů jsou podle našeho mínění CGM záznamy bezesporu použitelné jako indikátor kvality zdravotní péče. K tomuto účelu je možno použít také tzv. „zaslepené“ senzory, z nichž lze stáhnout data až po ukončení monitoringu.

Ke snaze o **identifikaci osob potenciálně profitujících z perioperativního subkutánního CGM** nás vedly současné požadavky na „cost-effectiveness“ medicíny, ale i rozumná snaha o snížení nadbytečného informačního stresu pacientů a zátěže ošetřujícího personálu.

Finančně je pořízení jednoho monitoru glykémie s příslušenstvím investice do 30 000 Kč. Provozní náklady (tedy náklady na třídní monitoring pacienta) představují jednorázové senzory v ceně do 1000 Kč/kus. Minimální položkou jsou baterie typu AAA do nabíječky a do monitoru transmitteru (vydrží mnoho dní monitoringu).

Avšak i preventabilní pooperační komplikace představují ekonomickou zátěž a není vyloučeno, že v budoucnu se na jejich odhalování zdravotní pojišťovny zaměří³⁹³.

Podle zkušeností z literatury je hodnota HbA_{1c} prediktivní pro peroperační komplikace a tudíž by mohla být faktorem indikujícím intenzivní glykemický monitoring.

Při elektivním koronárním bypassu znamená preoperační hodnota vyšší než 8,6% čtyřnásobný vzestup mortality oproti pacientům s normální hladinou HbA_{1c}, přičemž na každou jednotku vzestupu HbA_{1c} je signifikantně zvýšeno riziko perioperačního infarktu myokardu a hluboké infekce sternu, dále se zvyšovalo riziko centrální mozkové příhody a selhání ledvin³⁹⁷. Vztahem HbA_{1c} k pooperačním výsledkům se zabývalo více autorů³⁹⁸⁻⁴⁰¹.

Podle našich výsledků lze k předoperační hodnotě glykovaného hemoglobinu HbA_{1c} přihlídnout při identifikaci osob profitujících z perioperativního subkutánního CGM.

Je ji však třeba posuzovat v kontextu s ostatními faktory. Ovlivňují ji podané krevní transfuze, hemolytické procesy a hemoglobinopatie - avšak i při vyloučení jejich vlivu není jako izolovaný marker vždy prediktivní.

Také zvýšená předoperační glykemická variabilita zjištěná ze záznamu denního glykemického profilu či zvýšená hladina glykemie nad 10 mmol/l předoperačně zvyšuje dle zkušeností i literatury míru rizika perioperační metabolické instability a pooperačních komplikací. Závažnost preexistující poruchy metabolismu glukózy hraje také roli, v našem souboru mají diabetici závislí na inzulínu zvýšenou míru pooperační dysglykémie i pooperačních komplikací v soulase s literaturou¹³, avšak také pacienti na perorálních antidiabetících (PAD) mohou mít podle našich zjištění riziko stejně vysoké (viz tab. č.1). Přítomnost infekce, závažnějšího akutního onemocnění nebo metabolické instability, větší rozsah tkáňové ischemie i antidiabetická medikace riziko perioperační dysglykémie zvyšují. Je třeba brát v úvahu typ a rozsah výkonu (dysglykémie se vyskytují po specifických operacích, po náročnějších výkonech a zřejmě méně po operacích aseptických). V reálných podmínkách, jak výše uvedeno, z CGM prozatím více profitují pacienti pod kontrolou personálu JIP.

Prezentované **perioperativní glykemické křivky** představují **individuální vzorce metabolické a endokrinní odpovědi na trauma** („patterns of the metabolic and endocrine stress response to surgery“). Získaná data je třeba interpretovat v závislosti na všech faktorech ovlivňujících glykemickou odpověď v perioperačním období.

V kazuistice č. 1 vidíme **glykemický „peak“ v den operace a zvýšenou glykémii v den následující po operaci**. Jedná se o častý typ glykemické křivky, vysvětlitelný imunitně – neuroendokrinní stresovou reakcí.

V kazuistice č. 2 demonstrována **setrvalá hyperglykémie** je rovněž běžným perioperativním glykemickým vzorcem (viz také křivka pacientů K.J. v příloze č. 1, Z.D. v příloze č. 4 a K.B. v kazuistice č. 8). Je způsobena inzulínovou rezistencí a proinflamačním stavem.

Perzistentní hyperglykémie je ovlivnitelná komplexní léčbou - je třeba ji snižovat postupně na bezpečné hodnoty a spodní hranici pásma udržované glykémie stanovit s ohledem na předoperační stav kompenzace pacienta. Souběžně je třeba citlivě korigovat iontovou nerovnováhu.

V kazuistice č. 3 sledujeme **vliv preoperační („vykrývací“) infúze** na vývoj glykémie v den operace. Infúze podaná ráno v den operace způsobuje výkyv glykémie do hyperglykémie, čímž v případě operace potencuje stresovou odpověď organismu (viz také křivka pacienta Z.A. v příloze č. 1 a v pacienta J.J. v kazuistice č. 4).

Infúze glukózy kryté inzulínem, případně s přídatkem KCl - dle hladiny kalia a glykémie - - bývá předoperačně aplikována k pokrytí energetických potřeb operovaného diabetika a účinně zabraňuje peroperačním hypoglykemiím (jak jsme potvrdili v naší studii). Má také anabolický, pooperačně bílkoviny šetřící efekt¹⁶⁹ a snad také redukuje lipolýzu. Zastánci „GIK“ infúze jsou přesvědčeni i o jejím „membránovém efektu“ - zvýšení srdečního výdeje, úpravě diurézy a salturézy.

Pokud se rychlost podání či dávka glukózy a inzulínu ne zcela přesně odhadne, může být preoperační infúze faktorem přispívajícím k destabilizaci glykémie v den operace.

Nabízí se otázka, zda u diabetiků není lepší strategií koncentrovaný preoperační drink s glukózou v bezpečném časovém odstupu od celkové anestézie (cca 3 hodiny před operací). Glukóza přijatá per os je zpracována fyziologicky zažívacím traktem a dochází k menšímu vzestupu glykémie (při spolupůsobení inkretinů), navíc je tento postup spojen se snížením pooperační inzulínové rezistence⁴⁰². K „vyladění“ tohoto postupu v praxi by mohl napomoci právě CGM.

V kazuistice č. 4 je demonstrována **výrazná perioperační glykemická variabilita** (viz také křivka pacienta Z.A. v příloze č.1). Tento typ křivky je ukazatelem pravděpodobného výskytu chirurgických i interních komplikací - pacienti s markantní GV měli i v našem souboru nejvíce nutných reoperací do tří měsíců.

Nelze přesně rozpoznat, do jaké míry je GV markerem horšího zdravotního stavu pacienta a do jaké míry se na pooperačních komplikacích sama podílí, každopádně nález vyšší GV na CGM záznamech je varovný svědčí pro závažnější stav.

Argument ohledně potřebného koncentračního gradientu glukózy k buňkám v tkáních s alterovanou perfúzí (viz kapitola 2.3.) zasluhuje zvláštní pozornost vzhledem k objektu naší studie, kterým jsou pacienti s ischemií dolních končetin, se sekundárním prozánětlivým stavem při poruše tkáňové mikrocirkulace. U nich se setkáváme s hyperglykemií, kolísáním glykémie a obtížnou kompenzovatelností velmi často. Je teoreticky možné, že jejich organismus detekuje stupeň energetického strádání hůře perfundovaných tkání vnitřními komunikačními mechanismy (mediátory mohou být meziprodukty metabolismu, tkáňové působky...) a vzestupy glykemií jsou reaktivní. Tato hypotéza však vyžaduje ověření.

V kazuistice č. 5 je zachycena **hypoglykémie** (viz také křivka pacienta Z.A. v příloze č. 1 a pacienta J.J. v kazuistice č. 4). CGM je vzhledem k možnosti sledování trendu hladiny glykémie výbornou metodou k detekci epizod perioperativní hypoglykémie.

Moderní rozsáhlejší studie zaměřené na operační mortalitu pacientů s DM nejsou k dispozici¹¹ – studie zjišťující výskyt náhlé smrti diabetiků v perioperačním období jsme nenašli v anglosaské, české ani německé literatuře. Nejpravděpodobnější příčinou náhlé smrti diabetika v perioperačním období je však buďto náhlá kardiovaskulární příhoda nebo hypoglykémie, případně i kombinace obou: arytmie či ischemie myokardu v rámci metabolické dekompenzace (kolísání hladiny glykémie, kalia).

V našem souboru 20 měření jsme prostřednictvím CGM žádnou perioperační hypoglykémii nezachytili - zřejmě rutinní předoperační „vykrývací infuze“ byly dostatečnou prevencí, ovšem za cenu, že kyvadlo glykémie rozkývaly na opačnou stranu (vysoké procento intra- a pooperačních hyperglykemií vyskytujících se v našem souboru, viz **tab. č. 3**). Zaregistrovali jsme však hypoglykémie denní i noční v pooperačním období, nezachycené intermitentními odběry glykémie.

Příznaky hypoglykémie jsou u analgosedovaného pacienta obtížně rozpoznatelné a zcela chybí u celkové anestézie. Na hypoglykémii může upozornit EKG (obraz ischemie), abnormní EEG, hypotermie či sympatikotonní reakce a pocení. Málo je známo o výskytu perioperační hypoglykémie a jejím vztahu k výskytu arytmií, prodlouženého nabývání vědomí s rizikem protražované UPV, postoperačního deliria či CMP. Spekuluje se, že určité procento pooperačních tzv. „iktů“ nebo „tranzitorních ischemických atak CNS“ může být ve skutečnosti zapříčiněno nerozpoznanými hypoglykemiemi. Zde by mělo rutinní perioperační použití CGM u rizikových pacientů velký preventivní účinek.

Když pomineme speciální problematiku chirurgie hypofýzy, inzulinomů či hypoglykémie po bariatrických střevně bypassových výkonech (kde by také našla CGM technologie široké uplatnění)⁴⁰³⁻⁵, jsou ve zvýšeném riziku perioperační hypoglykémie zejména krajní věkové skupiny s omezenou rezervou glykogenu a diabetici se závažnou infekcí.

Ojedinelou studií v ČR provedl tým z kliniky dětské anesteziologie a resuscitace LF MU a FN Brno v prospektivní observační studii u dětí kategorie ASA II-III, které podstoupily elektivní operační zákrok. Hypoglykémie (charakterizovaná jako hodnota glykémie nižší než 3,3 mmol/l) před výkonem byla zachycena u 17 ze 159 dětí, během výkonu u 5 ze 138 dětí. Ve skupině dětí do 4 kg byla tato hodnota zachycena u 6 ze 17 dětí⁴⁰⁶.

Ke studii je však třeba podotknout, že spodní hranice glykémie je pro tuto věkovou skupinu nižší, než pro dospělou populaci (viz níže) a že ke zjištění glykémie byl použit glukometr, který perioperativně a zejména při nižších hladinách glykémie není přesnou metodou.

Je známo, že spodní hranice tolerované hypoglykémie je individuální a její příznaky se mohou objevit i ve fyziologickém pásmu glykémie, pokud je pacient dlouhodobě adaptovaný na glykémie zvýšené, či pokud je pokles glykémie rychlý. U diabetické autonomní neuropatie se vyskytuje defektní kontraregulační odpověď na hypoglykémii - - sekrece adrenalinu je snižena, chybí vzestup glukagonu; tento může být nedostatečný také u diabetiků 1. typu.

Přítomnost hypoglykemií je rizikovým faktorem náhlé smrti u DM. Retrospektivním vyhodnocením křivky pacientů s CGM, kteří zemřeli na syndrom náhlé smrti ve spánku („Dead in bed syndrom“) bylo zjištěno, že úmrtí mnohdy předcházely hypoglykémie, které byly zřejmě triggerem maligní arytmie. Obecně mezi diabetiky jsou náhlá neočekávaná úmrtí 4x častější než ve srovnatelné nediabetické populaci, mnoho z nich nastává ve spánku- asymptomatické hypoglykémie se vyskytují často ve spánku v průběhu noci či nad ránem, k tomuto jevu může přispívat i diabetická autonomní neuropatie⁴⁰⁷⁻⁹.

U většiny zachycených hypoglykemií v našem souboru jsme zaznamenali jejich výskyt predilekčně v průběhu noci. Somogyho efekt - noční hypoglykémie po večerní dávce inzulinu při noční inaktivitě, po níž „rebound fenomén“ nastupuje ranní hyperglykémie (zesílený „dawn fenomén“) byl publikován již v roce 1938. Typicky nastupuje mezi 2. a 4. hodinou ranní a zůstává nedetekovaný, večerní glykémie bývá v normě.

Závažné příznaky hypoglykémie jsou kardiovaskulární a neurogení. Souvislost metabolismu a hemodynamiky je zde zjevná. Při glykémii zhruba 3 mmol/l (individuální rozdíly) dojde k vyplavení katecholaminů, zvyšuje se srdeční frekvence, vyskytuje se pocení, třes, mění se periferní cévní rezistence, je vyplavován endotelin a vznikají hemoreologické a prokoagulační změny - aktivace destiček, vzestup hladin faktoru VIII a von Willebrandova faktoru. Může dojít k poruše komorové repolarizace a arytmiím navozujícím náhlou smrt^{130,410-1}. Stoupá CRP a aktivují se neutrofilové, je pozorována prozánětlivá dysfunkce endotelu. Přechodný srdeční stres může ohrožovat starší diabetiky 2. typu s preexistujícím onemocněním cév na základě AS. Klesající elasticita koronární stěny nezasobuje dostatečně koronární cévy v době diastoly. Změny repolarizace jsou průkazné elektrokardiograficky (ST úsek, konfigurace T vlny, prodloužení QT interval - prediktor náhlé smrti). Ke zvýšenému riziku arytmií včetně síňové fibrilace a komorové tachykardie přispívá také hypokalémie, někdy hypoglykémii doprovázející. Hypoglykémie snad inhibuje K⁺ kanály kardiomyocytů. Kazuistiky popisují výskyt anginy pectoris u závažné hypoglykémie. Smrt z příčiny hypoglykémie bývá přičítána koronární příčině, protože glykémie nemůže být stanovena post mortem; do jaké míry hypoglykémie byla spouštěčem fatální KV příhody, je těžké odlišit.

Při poklesu glykémie zhruba pod 2,5 mmol/l (opět je zde hranice individuální) nastávají neurogení příznaky - parestázie, cefalea, poruchy koncentrace a visu, kognitivních funkcí a vědomí. Při vážné hypoglykémii může dojít k parézám až plegiím, křečím, ke komatu, k nekróze neuronů zvýšeným množstvím excitačních AMK s predilekcí v povrchové vrstvě kůry a gyrus dentatus hippocampu. Déletrvající těžká hypoglykémie může vést k trvalému poškození mozku. Zánik neuronu však může nastat i při reperfúzi glukózou (aktivací NADPH oxidázy a uvolněním zinku) a v důsledku osmotického šoku z náhlé změny extracelulární koncentrace glykémie při snaze o rychlé doplnění glykémie intravenózní cestou^{34, 256}.

Podle studie DISTANCE trpí závažnou hypoglykemií více pacienti s delším trváním diabetu (více než deset let) a diabetici na terapii inzulínem⁴¹². Tyto poznatky je vhodné využít při preoperační stratifikaci rizika diabetiků.

Dá se předpokládat, že kdyby účastníci NICE-SUGAR byli jištěni proti hypoglykémii, ovlivnilo by to výsledky této studie. Ačkoliv mezi intenzivisty nedošlo dosud ke konsenzu, zda je používání CGM ke sledování kritických stavů dostatečně přesná, je prokázáno, že CGM významně redukuje hypoglykemické epizody a zlepšit „time in target“ – podíl času, který pacient setrvává v bezpečném rozmezí glykémie⁴¹³.

Je také otázkou, do jaké míry v druhé leuvenké studii z interní JIP, ve studii NICE-SUGAR a dalších popsanych v kapitole 2.2. ovlivnil výsledky intervence ke snížení glykémie stav preexistujícího kardiovaskulárního „substrátu“ (v našem souboru popsána kazuistika č. 8). *Možnostmi ovlivnění hypoglykémie jsme se zabývali v naší práci v příloze č. 2.*

V kazuistice č. 6 je uveden případ pacienta s thrombangiitis obliterans (morbus Buerger) s IGT (poruchou glukózové tolerance) při kortikoidní medikaci. Pacient se celé perioperativní období držel na nízkých hodnotách glykémie svědčících spíše pro IGT než pro diabetes mellitus. V průběhu 2. dne po operaci snědl během 60 minut pytlík bonbónů (100g) a sám sobě tak prostřednictvím CGM provedl obdobu orálního glukózového testu, kterou můžeme sledovat na glykemické křivce. Oficiální orální glukózový toleranční test během hospitalizace neproběhl, pacient je tedy v našem souboru veden jako jediný účastník studie bez potvrzeného DM. V této kazuistice je ilustrován případ, kdy při poruše glukózového metabolismu není snadné odlišit podíl stresové dysglykémie a IGT či dokonce DM 2. typu při pozitivní rodinné anamnéze a při kortikoidní medikaci (viz kapitola 2.2.).

Kazuistika č. 7 popisuje kuriózní situaci **nedodržení léčebného režimu pacientem**, který bezprostředně po návratu z dospávacího pokoje operačního sálu zkonsumoval tři rohlíky, což se projevilo na jeho glykemické křivce. Nevysvětlitelný vzestup glykémie na monitoru po výkonu prozradil tuto příhodu, která se však obešla bez výskytu pooperační nevolnosti (PONS).

Kazuistika č. 8 popisuje nejzávažnější pooperační stav u námi monitorovaných pacientů - **pooperační akutní infarkt myokardu**, vzniklý 4. den po reoperaci DK u pacientky se závažným nálezem na koronarografii, u které kvůli subakutní ischemii DK musela být upřednostněna operace končetiny. Periferní amputací se nepodařilo postup infekce zastavit, průvodní vysoké hyperglykémie zřejmě přispívaly k propagaci infekce i zatížení myokardu.

U diabetiků nastává reoperace s nutností vyšších amputací častěji, než u nediabetické populace²⁴, tento fakt zřejmě plyne z diabetické angiopatie a pohotovosti k infekci; DM a hyperglykémie jsou také nezávislými rizikovými faktory pro vývoj perioperativních kardiovaskulárních komplikací, které jsou příčinou zhruba čtvrtiny úmrtí diabetiků po operacích (viz kapitola 1.1). Diabetici mají zvýšenou úmrtnost na KV komplikace obecně^{11,25,414}, v pooperačním období však tento terén komplikují další faktory.

Přes jasný průkaz, že přítomnost DM zhoršuje koronární hemodynamiku, nebyly prozatím navrženy žádné studie za účelem ovlivnění perioperativního kardiovaskulárního rizika u osob s DM⁴¹⁵.

„Diabetes je kardiovaskulární onemocnění“, říkává se. Je známým faktem, že diabetici mají vyšší prevalenci subklinického koronárního onemocnění, než nediabetická populace. Dochází u nich k akceleraci aterosklerózy v důsledku prozánětlivého stavu endotelu, dyslipidémie, mikroangiopatie, neovaskularizace vasa vasorum, zvýšené hladiny cirkulujícího protrombogenního tkáňového faktoru - triggeru koagulační kaskády⁴¹⁶. U osob s inzulinovou rezistencí v nejvyšším percentilu HOMA-IR indexu byl pozorován 2 - 2,5násobný nárůst KV onemocnění¹⁸⁵.

Podle nových poznatků však kompenzace DM nekoreluje zcela s rozvojem mikro- a makrovaskulárních komplikací. Nezávislým rizikovým faktorem jejich vývoje u DM 1. i 2. typu je pravděpodobně funkční polymorfismus genu pro haptoglobin (Hp). Haptoglobin je proteinem akutní fáze a funguje jako scavenger (zhášeč) volného hemoglobinu uvolněného intravaskulární hemolýzou. U nositelů alely Hp 2-2 dochází ke zhoršenému odstraňování glykosylovaného hemoglobinu z oběhu a jsou nalézány depozice redox-aktivního železa v karotických placích, roste poškození cév volnými ROS. K akceleraci aterosklerózy dochází jen u diabetiků s tímto genotypem, ačkoliv je alela v populaci rozdělena rovnoměrně i mezi populací nediabetickou⁴¹⁷⁻²⁰. Genetiku Hp 2-2 jsme u naší pacientky bohužel neměli možnost zjistit.

Diabetici mají nižší rezervní možnosti vazodilatace, což bylo prokázáno angiograficky. Tento fakt je znevýhodňuje v případě zvýšené myokardiální spotřeby kyslíku při hyperglykémii⁴²¹. Rezerva koronárního průtoku negativně koreluje s průměrnými hodnotami glykémie nalačno a HbA_{1c} koncentrací. Přítomnost DM zabraňuje rozvoji kolaterálního koronárního průtoku a je spojena s abnormalitami kontrakce i relaxace myokardu (diabetická kardiomyopatie, viz kapitola 2.3).

Perioperativní infarkt myokardu (PMI) postihuje zhruba 5% pacientů starších 45 let s kardiovaskulárními rizikovými faktory, podstupujících nekardiální chirurgii^{52,422-29}. Vyskytuje se prakticky vždy u pacientů s postižením koronárních cév^{18, 52, 422}. Pacienti s periferním cévním onemocněním bez průkazu koronárního onemocnění mají riziko PMI 0,8% (intermediární); pacienti s aterogenním rizikovým profilem, avšak bez průkazu cévního onemocnění, mají riziko blízké nule⁴²².

Noordzij a spolupracovníci vyhodnotili soubor 108 593 pacientů podstupujících nekardiální elektivní chirurgické zákroky, z nichž 989 zemřelo do 30 dnů po operaci. KV komplikace byly primární příčinou úmrtí v 23%, PMI byl nejčastější z nich. Elevované hladiny glykémie vstupně riziko perioperační mortality zvyšovaly. Autoři navrhuji, aby pacienti s předoperační hladinou glykémie vyšší než 5,6 mmol/l podstoupili screening na kardiovaskulární riziko¹⁸. V Badnerově studii⁴³⁰ bylo 323 pacientů starších 50 let s ICHS monitorováno v průběhu týdne následujícího po nekardiálním chirurgickém výkonu. Denně byly stanovovány hladiny troponinu a pacienti podstupovali klinická a EKG vyšetření. 18 pacientů prodělalo PMI (ve třech případech fatální), jeho výskyt klesal od 1. do 4. pooperačního dne. Jen tři z pacientů měli bolest na hrudi. Elevace troponinu PMI začíná většinou v přímé návaznosti na největší pooperační stres - do 48 hodin po operaci⁴³⁰. PMI bývá nejčastěji non-Q typu. Ve studii POISE se 74% případů PMI objevilo během 48 hodin po operaci, přičemž 65 % pacientů nemělo symptomy srdeční ischemie⁴³¹.

Na patofyziologii PMI se podílí stresová odpověď organismu – katecholaminy, vazospasmus, snížená fibrinolytická aktivita, aktivace trombocytů. Tyto faktory vedou k instabilitě a častější ruptuře plaku u pacientů s asymptomatickou AS koronárních cév, k tvorbě trombu a následné okluzi cévy. Vliv aktivace sympatiku na vznik PMI podporují výsledky studie POISE⁴³²: v randomizované skupině pacientů užívající betablokátor perioperativně se sice prokázala zvýšená mortalita a dvojnásobný výskyt CMP většinou kvůli hypotenzi a krvácení, avšak došlo k redukci PMI o 26%.

PMI lze rozdělit do dvou typů s odlišným patofyziologickým mechanismem, rozdílnou prevencí a terapií.

PMI 1. typu - akutní koronární syndrom - je zapříčiněn spontánní rupturou nestabilního plaku a akutní trombózou a ischemií. Hladina katecholaminů zde koreluje s pooperačními vzestupy troponinu. Roli hraje bolest, anémie, hypotermie, snížená hladina endogenních antikoagulancií (protein C, antitrombin III, α 2-makroglobulin) a snížená fibrinolýza.

U pacientů s DM a IR je popisována zvýšená prozánětlivost plak a jejich nestabilita. V případě pokračující perioperativní infekce dochází k apoptóze makrofágů v placích, kolagenní „čepička“ plaku se stává vulnerabilní, hrozí její ruptura a embolizace^{185,416}.

PMI 2. typu - prolongovaný nepoměr mezi nabídkou a potřebou kyslíku - probíhá většinou “tíše”, perioperativní Holterův monitoring běžně prokazuje deprese ST úseku závislé na srdeční frekvenci. U pacientů s fixovanou koronární stenózou, jako v námi popisovaném případě, nastává při zvýšených oběhových nárocích či tachykardii relativní hypoxie

myokardu. Srdeční frekvence vyšší než 80 až 90 /min u pacientů KV rizikových, kteří měli před operací klidovou srdeční frekvenci mezi 50 a 60/min, je prognosticky závažná. I další peroperativní faktory jako hypovolémie, krvácení a systémová vazodilatace, hypertenze, výše anémie, přetížení oběhu, hypoxie a hyperkapnie mohou ischemii prohloubit. Perioperativní hypertenze je jen zřídka spojena s PMI, zato prolongovaný pokles středního arteriálního TK o více, než 20 mmHg po dobu delší než 60 min vyvolává signifikantní vzestup výskytu PMI i ostatních KV komplikací⁴³³. Existuje zde plynulý přechod od nízkých, prognosticky signifikantních vzestupů hladiny troponinu po elevace nad “cut off level” (>0,03 ng/ml) až po ischemii detekovatelnou EKG. Tato bývá přechodná a častěji se jedná o deprese ST úseku, než o elevace⁴²⁵. U diabetiků je třeba odlišit vliv hypo- a hyperglykemií na EKG. Soudí se, že druhý typ PMI převládá. Post-mortem studie u fatálních PMI prokazují rupturu plaku jen u 7 – 17% pacientů^{425-6,430}.

Retrospektivně jsme zjistili, že zaznamenané hodnoty krevního tlaku sledované pacientky K.B. byly v normě, jen přechodně byl peroperačně zachycen TK 90/70 mm Hg. Tachykardii jsme nezaznamenali (pacientka užívala betablokátor – metoprolol 200 mg/den). Hodnota hemoglobinu však byla nízká (nejnižší hodnota: 81 mg/l, počet erytrocytů $2,7 \times 10^9$), což zřejmě přispělo ke vzniku PMI.

V prevenci PMI je tedy důležitý perioperační management - pečlivý hemodynamický monitoring, oběhová stabilizace, transfúze při poklesu hematokritu pod 25% (při závažném riziku i pod 33%.) Avšak i stabilizace glykémie hraje zřejmě roli. V experimentálních pracích byl nalezen vztah mezi závažností hyperglykémie a rozsahem AIM⁴⁶. Akutní i chronická hyperglykémie zřejmě zvyšují riziko ischemie myokardu: snižuje se koronární průtok i průtok kolaterálami, protože se zvyšuje endoteliální dysfunkce zhoršením dostupnosti NO – tedy i odpověď koronární mikrocirkulace na ischemii²²⁸. Vzestup ROS a tvorba nitrotyrosinu vedou k apoptóze kardiomyocytů²⁴¹. Dochází ke změnám QTc intervalu²²⁵. Kolísání glykemií, zejména směrem k hypoglykémii, vede k vyplavení katecholaminů a může být triggerem náhlé KV příhody.

Je zřejmé, že u námi monitorované pacientky K.B. se kumulovala prakticky všechna rizika PMI – byla žena, diabetička, s nepříznivým koronarografickým nálezem a nepříznivým stavem periferních cév. Podceněnou komorbiditou byla v jejím případě anémie. PMI byl vyvolán na terénu preoperačně kompromitovaného koronárního řečiště (těžké stenózy

a okluze) souhrou několika činitelů – nedostatečnou aerobní kapacitou krve při anémii, trvajících prozánětlivého stavu a metabolickou dekompenzací při hyperglykémii.
V průběhu samotného PMI pozorujeme vzestup glykémie, který však není zásadní - *zpracováno názorně v příloze č. 17 (Poljaková I. Kontinuální monitoring glykémie v akutních stavech).*

Další aspekty perioperačního používání subkutánního CGM

CGM může sloužit, jak výše uvedeno, nejen **ke sběru dat k vytyčení léčebných strategií** pro různé skupiny operovaných diabetiků i nediabetiků (viz kapitola 2.3), ale je také výbornou metodou k **posouzení denní variability glykémie** (kauzálně i prognosticky důležitý faktor ve vztahu perioperačním komplikacím včetně těch fatálních).

Specifický je potenciál užití CGM v **perinatologii**. Těhotenství provází inzulínová rezistence navozená placentálními hormony, která slouží k zajištění energetického substrátu – glukózy – pro plod. Tato endokrinní fyziologická těhotenská IR má charakteristickou dynamiku, někdy přechází v těhotenský DM. U žen s preexistujícím DM se obdobně mění citlivost k inzulínu podle fáze těhotenství. Výskyt operativního porodu císařským řezem je u diabetiček častější (většinou z důvodu očních komplikací DM nebo pro velký plod). V průběhu těhotenství je žádoucí pečlivá kompenzace diabetu pro správný vývoj plodu, v průběhu porodu je tato kompenzace nutná k prevenci mateřské hyperglykémie, navozující novorozeneckou hypoglykémii. Diabetičky by měly být v průběhu porodu intenzívně monitorovány⁴³³. **Již dnes rodí na porodnickém oddělení FN v Olomouci ženy se zavedným CGM (součást inzulínové pumpy), s to spontánně, i per sectionem caesaream.** Kontinuální monitoring diabetičky v průběhu těhotenství je popsán **v práci v příloze č. 12.**

V neonatologii je výskyt hypoglykémie častým problémem, a to nejen u dětí diabetických matek. První studie s použitím CGMS u novorozenců vznikly již v roce 2005⁴³⁴ tématem se zabývala D. Harrisová⁴³⁵⁻⁶, která hodnotila použití CGM (Medtronic Minimed) u 102 novorozenců. Zjistila dobrou korelaci mezi laboratorními metodami a hodnotami CGM a překvapivě vysoký výskyt epizod hypoglykemií (73% více než půlhodinových), nezachycených běžnými intermitentními odběry. K tématu přispěli i další autoři⁴³⁷⁻⁴⁴. Až třetina dětí diabetických matek se narodí předčasně, komplikace jsou u nich mnohem častější. Udržení glykemické homeostázy může být problémem i pro zdravého novorozence⁴⁴².

Této problematice jsme se chtěli r. 2011 věnovat, ale podle názoru olomouckých neonatologů je spodní hranice měřených glykemií naměřených monitorem Medtronic (2,2 mmol/l) pro novorozenecký věk málo senzitivní. Názory expertů na tuto otázku se liší – jiné literární zdroje doporučují definovat hypoglykémii u novorozenců jako hodnotu glykémie nižší než 2,22 mmol/l, případně 2,50 mmol/l⁴⁴²

Technologii CGM pro novorozence v ČR použila následně r. 2012 motolská výzkumná skupina³⁹². CGM byl zaveden bezprostředně po stabilizaci klinického stavu dítěte na porodním sále, hranice hypoglykémie byla stanovena na 2,5 mmol/l. Podle závěru této studie děti diabetických matek trpí po porodu hypoglykemiemi častěji než děti zdravých matek. Tyto hypoglykémie jsou delší, než se očekávalo a objevují se i později v poporodním období - nejčastěji mezi 3.- 6. dnem života. (Jejich vliv na vývoj dětí, jejichž prenatální vývoj probíhal spíše v hyperglykemickém prostředí, je zatím neobjasněný.)

CGM byl shledán užitečným a použitelným i u dětí nízkého gestačního stáří (průměrné gestační stáří sledovaných dětí diabetických matek bylo 258 dní), byl použit i u dítěte v 33. týdnu gestačního věku. Přístroj byl kalibrován certifikovaným laboratorním analyzátozem. Hypoglykémie byly ověřovány laboratorně a podobně jako v naší studii byla shledána uspokojivá korelace ($r = 0,817$, $p = 0,004$) mezi hodnotami senzoru i hodnotami laboratorními, včetně případů dětí s nízkým gestačním věkem. Iritace kůže ani jiné komplikace nebyly zaznamenány.

Existence více glykemických „cílových pásem“ je realitou, co se týče rozdílu mezi dětmi a dospělými. **Novorozenci mají normální rozmezí glykémie v pásmu 2,77 – 4,44 mmol/l, kojenci v pásmu 3,88 – 5,55 mmol/l, zatímco citlivost k inzulinu je u novorozenců a malých dětí je obecně vyšší, než u dospělých**⁹⁷. Docílit u nich těsnou kontrolu glykémie je tedy úkolem mnohem obtížnějším a riziko iatrogenní hypoglykémie s negativním dopadem na vyvíjející se CNS je vyšší. (Přitom právě v pásmu nižší glykémie vykazují současné měřicí metody glykémie, jak výše uvedeno, bohužel nejvíce diskrepancí.)

Pro dětské pacienty v intenzivní péči je prostřednictvím kontrolovaných studií zjišťováno ideální, bezpečné pásma glykémie⁴⁴⁵. Není zcela zřejmé, do jaké míry je mírná hypoglykémie, vyskytující se zřejmě i u zdravých kojených dětí, fyziologická - a kde je hranice, od které je třeba ji léčit. Vzhledem k dalším faktorům metabolickým i oběhovým je tato hranice zřejmě individuální. Nález hypoglykémie u donošených novorozenců by měl vést ke zvýšeným bezpečnostním opatřením, protože může být spojen s vážnými zdravotními problémy⁴⁴⁴.

Je třeba ještě zmínit další faktor v kontrole glykémie, a tím je **psychické rozpoložení pacienta**. Někdy je zapotřebí řešit i sociální témata. Pacient T.M. z našeho souboru podstoupil částečnou amputaci končetiny s odůvodněnými obavami, jak v případě invalidity zvládne péči o nemocnou a plně závislou družku. Po zapojení psychologa, fyzioterapeutky, sociální sestry a protetika a po praktickém vyrovnání se s obtížnou životní situací došlo ke stabilizaci jeho psychiky, což se odrazilo ve stabilizaci zdravotního stavu včetně hladin glykémie.

Závěrem diskuse lze konstatovat, že CGM má potenciál zvýšit bezpečnost operovaných osob s DM, zejména v indikovaných případech metabolicky labilních pacientů. Se zvýšenou spolehlivostí senzorů a snižováním jejich ceny lze v budoucnu předpokládat širší nástup použití této technologie.

Naše studie měla observační charakter. Pro zjištění prospěšnosti CGM založeném na důkazech by byla zapotřebí větší kontrolovaná studie po zevrubném vyškolení personálu. V této studii by měl být srovnán výskyt pooperačních komplikací ve skupině s CGMS a bez něj. (Srovnávací studie byla naším prvotním cílem, ale pro rozpočtově omezený projekt bylo obtížné monitorovat dva dostatečně velké homogenní soubory pacientů). Obě skupiny by bylo třeba homogenizovat kromě věku, pohlaví, typu DM a typu operačního výkonu také podle vstupního HbA_{1c} a bylo by vhodné zohlednit přítomnost a stupeň preexistující IR.

Bezpečná optimalizace perioperační glykémie by se měla stát součástí „Perioperative Goal-Directed Therapy“. Míra angažovanosti zdravotnického personálu při zvládání pooperačních metabolických dekompenzací by měla být vyšší.

7. PŘEDOPERAČNÍ SCREENING DIABETIKŮ A MANAGEMENT STRESOVÉ DYSGLYKÉMIE.

DM zahrnuje heterogenní skupinu onemocnění s různým průběhem a potřebou inzulínu, s různým stupněm inzulínové rezistence a se sice typickým, ale vždy individuálním spektrem komorbidit – proto je na místě strategie „šitá na míru“ – do jisté míry protokolizovaná, ale v důsledcích personalizovaná prevence a léčba, upravená dle individuální reaktivity jedince.

Zásadním preventivním opatřením je samozřejmě operačnímu výkonu **předejít** - např. dlouhodobou léčbou snižující mikro- a makroangiopatické postižení a kvalitní podiatrickou péčí lze předejít nutnosti amputace. Ke zlepšení mikrocirkulace periferních tkání a zhojení defektů lze použít hyperbarickou oxygenoterapii, nově je testována mezodiencefalická modulace - dle údajů centra ve Zlíně předešla MDM amputaci u 11 z 13 původně k ní indikovaných pacientů⁴⁴⁶.

U diabetiků 2. typu, zejména pokud DM vznikl na bázi metabolického syndromu asociovaného s obezitou, lze předpokládat proinflamační stav. Dekompenzovaný diabetik může být již předoperačně v katabolickém stavu, mít sníženou rezistenci vůči infekci a předpoklad komplikovanějšího hojení rány¹¹. Také u uspokojivě kompenzovaného diabetika je nutno počítat s horším stavem cév, dysfunkcí autonomního nervového systému a diabetickou nefropatií, s protrombotickým stavem (sníženou pružností erytrocytů a zvýšenou adhezí destiček, sníženou fibrinolytickou aktivitou)^{10,21}.

Důležitá je **preoperační stratifikace KV rizika**. Provádět rutinní koronarografii předoperačně se nedoporučuje, avšak pokud je již potvrzen závažný koronarografický nález, je vhodné řešit koronární problematiku dříve, než jiné elektivní výkony. Diabetici s potvrzenou koronární ischemií mají horší výsledky vaskulárních operací se zvýšeným výskytem KV komplikací než ostatní populace^{7, 447-9}. Diabetici podstupující operace v důsledku periferních cévních komplikací jsou v tomto ohledu vysoce rizikovou skupinou, stav periferní angiopatie vypovídá o stavu jejich cév obecně. Je třeba pozorně sledovat preoperační hemodynamiku (koncept hemodynamické optimalizace⁴⁵⁰), zabránit tachykardii, zabránit i méně významným desaturacím, hradit krevní ztráty, reagovat na pokles hematokritu již pod 33%, důsledně předcházet bolesti, stresu a dyskomfortu. V budoucnu snad skupina diabetiků rizikových z KV hlediska bude identifikovatelná i genetickým testováním (genetická variabilita haptoglobinu, další genetické znaky⁴⁵¹).

je otázkou, zda by pro některou skupinu pacientů s kardiálním rizikem bylo při stresové dysglykémii užitečné použití léků, které jsou metabolickými regulátory myokardu (trimetazidin)⁴⁵²⁻⁵.

Je třeba se zaměřit i na výskyt **diabetické neuropatie (DAN)**, pro jejíž přítomnost svědčí klidová tachykardie, posturální hypotenze a ztráta respirační variability srdeční frekvence⁷. V tomto případě musíme počítat s perioperační labilitou kardiovaskulárního i dýchacího systému. DAN se pojí s vyšším výskytem nerozpoznaných hypoglykemií.

V úvahu je třeba vzít přítomnost diabetické nefropatie. Chirurgické výkony se podílejí na 18–47 % všech akutních selhání ledvin vzniklých v nemocnici, u diabetiků je toto riziko zvýšeno. Diabetiky s mikroalbuminurií považovat za vulnerabilní skupinu z hlediska renálního poškození a vyvarovat se u nich perioperační hypotenze¹¹. Proteinurie je nezávislým rizikovým faktorem kardiovaskulární mortality diabetiků, diabetická nefropatie je rizikovým faktorem vzniku perioperačních vaskulárních komplikací⁴²⁹.

K představě o předoperační variabilitě glykémie by bylo ideální mít k dispozici denní profily glykemií ze dnů předcházejících operaci.

Ke stratifikaci rizika komplikací je třeba vzít v úvahu typ a rozsah výkonu, jeho urgentnost, vyhodnotit anamnesticky stav imunity a klinicky a laboratorně přítomnost infekce.

Postup směřující k prevenci vývoje stresové dysglykémie glykémie by mohl být „**procedure specific**“. Chirurgie „čistá“ je podle našich výsledků spojena s menší mírou perioperačních hyperglykémie a cílové pásmo glykémie by podle současných poznatků mohlo být těsnější, stejně jako v neurochirurgii (viz kapitola 2.3.).

Ve skupině rizikové z hlediska dekompenzace DM je vhodné zintenzivnit metabolický monitoring. Při korekci glykémie je správné vycházet z jejího trendu, nikoliv z izolované hodnoty. Kromě glykémie je nutné perioperační sledování elektrolytů, hydratace, případně acidobazické rovnováhy a renálních parametrů. Podle doporučených postupů je třeba chirurgický výkon odložit, pokud je to možné, u glykémie vyšší než 20 mmol/l a pH nižším než 7,25 alespoň o 3–4 h¹¹.

Glykémii ve stresovém stavu je podle současného mezinárodního konsenzu vhodné udržovat v rozmezí 4,4 až 11 mmol/l. Tyto hranice považujeme za rozumné - jejich respektování zamezí také škodlivé variabilitě glykémie. **Snižování glykémie k této horní hranici je podle našeho názoru vhodné, avšak pouze v kontextu dalších opatření, z nichž optimalizace hemodynamiky (s ohledem na stav kardiovaskulárního aparátu) a kontrola zánětu jsou na prvním místě.**

Závažná pooperační dysglykémie je především ukazatelem závažného stavu.

Nestačí tedy soustředit se „kosmeticky“ pouze na její optimalizaci a zdolání pooperační IR inzulinovou léčbou. **Je nutno zaměřit se na příčinu stavu**, což je velmi často infekční komplikace, někdy se podílí i nedostatečná sedace a analgésie, na kterou je nutno myslet i při převazech.

Je vhodné přihlídnout i k **dlouhodobému individuálnímu nastavení homeostázy pacienta. Dysglykémie je třeba korigovat pozvolna**, jelikož prudší výkyvy jsou nebezpečné z hlediska KV komplikací a vedou k rozkolísání metabolické homeostázy. Agresivní snižování glykémie na normu za každou cenu bez ohledu na míru IR, stav koronárních cév a diabetickou kardiomyopatii může pacienty ohrožovat¹⁰⁶⁻⁸.

Individuální plán zvládnutí stresové dysglykémie a metabolické nestability by měl být komplexní a nezahrnovat pouze **intenzivní podávání exogenního inzulinu**, i když vzhledem k jeho anabolickým a vazoprotektivním vlastnostem (rozebíraným v kapitole 2.3.) je jeho podání v mnoha případech přínosné.

Metabolický stav ovlivňují **nutriční intervence**. Předoperační drink s glukózou podaný místo intravenózní infúze glukózy snižuje pooperační IR a míru pooperačního katabolismu a má pozitivní vliv na imunokompetenci a srdeční kontraktilitu⁴⁰². Zamezení zbytečně dlouhému předoperačnímu lačnění, časná pooperační enterální realimentace, substituce aminokyselin potřebných v zátěžových stavech, imunonutrice mají potenciál snížit IR^{218, 456-9}.

Při použití parenterální výživy odpadá vliv střevních inzulinotropních peptidů, je dosahováno nižší inzulinémie a zvyšuje se podíl glukózy odsunutý z cirkulace na inzulinu nezávislou cestou. Játra (místo nejhůře ovlivnitelné IR) jsou při tomto způsobu přetěžována.

Při enterálním přívodu sacharidů je jich v játrech vycytáno jen cca 20% při first-pass průchodu portálním oběhem, zbytek stimuluje sekreci inzulinu spolu se střevními inzulinotropními peptidy a zvyšuje se odběr glukózy z krve na inzulinu závislou cestou¹¹⁴.

Důležitá je **adekvátní analgosedace, prevence stresu a dyskomfortu, důsledná kontrola infekce** a pokud možno **časná mobilizace, přiměřený příjem glukózy**.

Pokud je to možné, je na místě **volba méně invazivního zákroku** (např. laparoskopická segmentální kolektomie je spojena s daleko nižší pooperační dysglykemií, než konvenční postup¹¹³). **Anesteziologické metody a perioperační farmakoterapie ovlivňují pooperační metabolismus** - neuroaxiální blokády snižují míru pooperační stresové odpovědi. Selektivní blokáda adrenergických receptorů snad může příznivě ovlivnit kardiovaskulární i imunitní systém během metabolické stresové odpovědi. Klonidin (antagonista alfa adrenergických receptorů) zlepšil pooperační kontrolu glykémie⁴⁶. Statiny snižují peroperační inzulinovou senzitivitu, kvůli „rebound“ fenomenu je však chybou je vysazovat u těch, co je užívají chronicky⁴⁶¹. Antiflogistika mají potenciál snížit inzulinovou rezistenci a zároveň kontrolovat bolest, je však třeba je volit a dávkovat s ohledem na vedlejší účinky (krvácení po operaci).

Krátce působící inzulín je lépe podávat **kontinuálně** namísto subkutánních dávek - kvůli snížení variability glykémie a také kvůli pooperačně vyšší variabilitě vstřebávání inzulinu z podkoží. Polymorbidní diabetici by měli být umístováni na **JIP**.

Pro pacienty s preexistující markantní IR, kteří k jejímu překonání potřebují vysoké dávky inzulinu, by byly vhodné **aditivní strategie udržování glykémie v bezpečném pásmu**.

K ovlivnění stresové IR byla již dříve testována klasická perorální antidiabetika⁴⁶². Gliptiny prozatím v této indikaci neuspěly⁴⁶³. Nově zaváděnými antidiabetiky jsou vysoce selektivní SGLT-2 inhibitory glifloziny, potencující glykosurii a vykazující renoprotektivní účinky. Je otázkou, zda mohou napomoci euglykémii a zabránit retenci tekutin v pooperačním období bez zvýšení počtu infekcí močového traktu. GLP-1 podávaný v infúzi udržel v pooperačním období normoglykémii, zvýšil sekreci endogenního inzulinu a suprimoval glukagon; nedošlo k hypoglykémii a nepotvrdila se obava z pooperační paralýzy GIT či gastroparézy s rizikem aspirace⁴⁶⁴.

Při použití „sliding scale“ protokolů podávání krátce působícího inzulinu není přes všechnu snahu často možné u některých pacientů docílit pooperační stability glykémie¹⁰. Povzbudivé výsledky přineslo použití bazálního inzulinu k tomuto účelu⁴⁶⁵. Testována jsou i inzulinová analoga. Glargin při větších chirurgických výkonech byl stejně efektivní jako zavedené infuze s glukózou, inzulinem a kaliem⁴⁶⁶⁻⁸.

Pro menší chirurgické výkony je možno ponechat pacienty na jejich dosavadních inzulinových režimech, poskytujících vyšší kontinuitu a bezpečnost.

K testování těchto nových strategií zlepšení perioperační metabolické kompenzace diabetiků by bylo použití CGM ideální.

Vypracování metodických postupů („guidelines“) pro multimodální prevenci pooperační glykemické instability by bylo podle názoru autorky užitečné a mohlo by snížit incidenci pooperačních komplikací u diabetiků.

8. ZÁVĚR.

Hlavní cíle této práce byly splněny, publikovány v recenzovaných časopisech či referovány na odborných konferencích.

V úvodní rozpravě je popsán vliv výchozího patofyziologického stavu, typu výkonu a druhu podávané léčby na modulaci metabolické stresové reakce a účinek inzulínové léčby.

Současnými poznatky systémových, buněčných a molekulárně biologických procesů vzniku a důsledků chronické a akutní inzulínové rezistence objasněny možné důvody inkonzistence výsledků statistických studií, sledujících vliv perioperační kompenzace glykémie na kardiovaskulární a imunitní systém.

1. U žádného z monitorovaných pacientů nedošlo k nežádoucím účinkům ve vztahu k zavedení subkutánního senzoru. Byla zevrubně prozkoumána a popsána pozitiva i negativa této technologie pro zdravotnický personál.

2. Kompenzace souboru operovaných diabetiků ze tří zdravotnických zařízení hodnocená metodou CGM byla nedostatečná. Pacienti s méně výraznou perioperativní dysglykemií měli nižší výskyt nutných následných reoperací.

3. Byly nalezeny rozdíly ve výskytu hyper- a hypoglykemií mezi jednotkami chirurgické a interní intenzivní péče a standardním oddělením i mezi zdravotnickými zařízeními. Tyto rozdíly svědčí o tom, že perioperativní metabolická kompenzace je z velké části ovlivnitelná mírou aktivního přístupu zdravotníků, je však třeba vzít v úvahu také rozdíly ve spektru prováděných výkonů.

4. Jsou demonstrovány běžné či zajímavé perioperativní glykemické křivky a kazuistiky. Faktory svědčící pro zvýšené riziko perioperativní metabolické dekompenzace jsou preoperativně vyšší HbA_{1c} a zvýšená glykemická variabilita, závažnější DM závislý na inzulínu a/či PAD, angiopatie s poruchou trofiky tkání, zánětlivý stav, náročnější výkony a speciální typy výkonů ovlivňující glykemický metabolismus. Pro tuto skupinu pacientů by použití CGM mohlo být přínosem, což je třeba potvrdit randomizovanou studií.

Na základě získaných zkušeností jsou formulována některá doporučení k předooperační stratifikaci a managementu rizik operovaných diabetiků.

Jsou doporučeny další aplikace technologie CGM k hlubšímu pochopení perioperativní glukózové homeostázy a zkvalitnění péče o operované diabetiky a pacienty se stresovou dyglykemií obecně.

Tato práce je prvním systematictějším použitím metody kontinuálního monitoringu glykémie v perioperačním období.

9. SOUHRN.

S použitím kontinuálního monitoringu glykémie (CGM) prostřednictvím subkutánních senzorů je dosud málo zkušeností.

Cílem předkládané práce bylo prozkoumat použití této technologie u operovaných pacientů s poruchou glukózového metabolismu ke sledování metabolické kompenzace v reakci na zátěž (operaci, zánětlivý stav, psychotickou dekompenzaci).

Metody: Byla shromážděna a vyhodnocena glykemická data ze 74 perioperativních dní u pacientů s DM/IGT a jednodenního monitoringu pacientky s DM v průběhu dekompenzované psychózy.

Výsledky: Bezpečnost, snášenlivost a použitelnost subkutánních CGMS v perioperativním období a také u dekompenzovaného psychotického stavu byla velmi dobrá. Kompenzace sledovaných pacientů byla ve většině případů nedostatečná. Na chirurgických JIP se vyskytovaly hyperglykémie častěji, než na běžném oddělení a na JIP interní. Epizody hypoglykemií se vyskytovaly pouze na běžných odděleních. U amputačních výkonů byly hyperglykémie častější než u výkonů bypassových. Pacienti v bezpečném pásmu glykémie měli nejmenší výskyt nutných reoperací v následujících třech měsících.

Jsou demonstrovány běžné či vyjímečné glykemické křivky a kazuistiky.

Autorka se pokouší na základě současných vědeckých poznatků z oblasti patofyziologie vzniku akutní a chronické inzulínové rezistence objasnit individuální rozdíly v průběhu metabolické stresové reakce a její ovlivnitelnosti léčbou. Pokusila se také identifikovat skupinu pacientů s rizikem závažnější perioperativní metabolické dekompenzace, potenciálně profitujících z kontinuálního monitoringu glykémie. Formulovala některé aspekty předoperačního screeningu a individuálního managementu rizik pacientů s DM/IGT, důležité ke zvýšení jejich perioperativní bezpečnosti.

Závěr: Tuto studii lze považovat pro její observační charakter a malý rozsah za pilotní.

CGM se jeví jako slibná metoda k metabolickému sledování stresové odpovědi - ke sběru dat k vědeckým účelům, ke srovnání kvality péče, ke sledování účinku nových léčebných strategií i k individuálnímu ovlivnění metabolické stresové reakce. Bylo by třeba dalších, randomizovaných studií většího rozsahu k potvrzení přínosu metody u rizikových diabetiků v perioperačním období.

SUMMARY.

The experience with the use of subcutaneous continuous glucose monitoring (CGM) in the perioperative period is limited.

The **Aim** of the work is to explore the use of CGM technology in operated patients with glucose metabolism disorders to follow metabolic stress response (on surgery, inflammation, psychotic attack).

Methods: CGM data from 74 perioperative days of patients with DM/IGT and from one day monitoring of a patient with DM during an active attack of psychosis were collected and evaluated.

Results: The safety, acceptability and feasibility of subcutaneous CGM sensors in the perioperative period as well as in the psychotic state were very good. Glycaemic control of monitored patients was insufficient in most of the cases. Hyperglycaemic periods were registered more frequently in surgical ICU's than in standard wards and in medical ICU. Hypoglycemic episodes occurred only in standard wards. Hyperglycaemic periods occurred more frequently during amputation surgery than in bypass surgery. Patients in the safe glycaemia range had the lowest incidence of reoperations within 3 months following the surgery.

Common and specific glycaemic patterns and case reports are demonstrated.

The author tries to explain individual differences in the course and therapeutic responsiveness of metabolic stress response on the base of actual pathophysiological knowledge on the formation and development of acute and chronic insulin resistance.

She also tried to identify a group of patients in the risk of more pronounced perioperative metabolic decompensation potentially benefitting from continuous glucose monitoring.

She defined some important aspects of preoperative screening and individual risk management in patients with DM/IGT to enhance their perioperative safety.

Conclusion: This is an observatory pilot study with limited number of monitored cases.

The subcutaneous CGM technology is a promising method of physiologic stress monitoring for scientific data collection, for the control of the quality of care and for the monitoring of the effectivity of the novel and personalised therapeutic strategies influencing metabolic stress response. Further larger randomized studies are needed to confirm the benefit of perioperative CGM in high-risk diabetic patients.

10. LITERATURA.

1. Goodarz D, Finucane MM, Lu Y, Singh GM, Cowan MJ, Paciorek ChJ, Lin JK, Farzadfar F, Khang Y, Stevens GA, Rao M, Ali MK, Riley LM, Robinson CA, Ezzati M. National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2·7 million participants. *Lancet* 2011; 378 (9785):31-40. (PMID: 21705069)
2. Centers for Disease Control and Prevention National diabetes fact sheet: National estimates and general information on diabetes and prediabetes in the United States, 2011. US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention; Atlanta, GA: 2011.
3. Narayan KM, Boyle JP, Thompson TJ, Sorensen S, Wilamson DF. Lifetime risk for diabetes mellitus in the United States. *JAMA* 2003;290(14):1884–1890. (PMID:14532317)
4. Usnesení Evropského parlamentu ze dne 14. března 2012 o řešení epidemie diabetu v EU (2011/2911 (RSP)). International Diabetes Federation, IDF Diabetes Atlas, 4. vydání, 2009, <http://www.diabetesatlas.org/downloads>
5. Škrha Jan. Životní etapy a diabetes mellitus. *Postgraduální medicína* 2013;15(4):354-7.
6. Clement S, Braithwaite SS, Magee MF, Ahmann A, Smith EP, Schafer RG, Hirsch IB, Hirsh IB. Management of diabetes and hyperglycemia in hospitals. *Diabetes Care*. 2004;27:553-591. (PMID:14747243)
7. Smiley DD, Umpierrez GE. Perioperative glucose control in the diabetic or nondiabetic patient. *South Med*. 2006;99:580–9. doi: 10.1097/01.smj.0000209366.91803.99. (PMID:16800413)
8. Edelson GW, Fachnie JD, Whitehouse FW. Perioperative management of diabetes. *Henry Ford Hosp Med J*. 1990;38:262-5. (PMID:2086557)
9. Feringa HHH, Vidakovic R, Karagiannis SE, Dunkelgrun M, Elhendy A, Boersma E, Van Saambek MRHM, Noordzij PG, Bax JJ, Poldermans D. Impaired glucose regulation, elevated glycated haemoglobin and cardiac ischaemic events in vascular surgery patients. *Diabet Med*. 2008;25(3), 314-9. doi: 10.1111/j.1464-5491.2007.02352.x. (PMID:18201208)
10. Coursin, DB, Connery LE, Ketzler JT. Perioperative diabetic and hyperglycemic management issues. *Crit care med*. 2004;32(4):S116-25. doi: 10.1097/01.CCM.0000115623.52021.C0. (PMID:15064670)
11. Rybka J, Mistrík J. Předoperační a pooperační péče o diabetika. *Postgraduální medicína*. 2011;6:598 – 603.
12. Rizvi AA, Chillag SA, Chillag KJ. Perioperative management of diabetes and hyperglycemia in patients undergoing orthopaedic surgery. *J Am Acad Orthop Surg*. 2010; 18(7):426-435. (PMID:20595135)
13. Wallaert JB, Nolan BW, Adams J, Stanley AC, Eldrup-Jorgensen J, Cronenwett JL, Goodney PP. The impact of diabetes on perioperative outcomes following lower-extremity bypass surgery. *J Vasc Surg*. 2012; 56(5):1317 – 23. doi: 10.1016/j.jvs.2012.04.011. (PMID: 22819754)
14. Vinik AI, Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. *Circulation*. 2007; 115(3):387-97. doi: 10.1016/j.jvs.2012.04.011. (PMID:17242296)
15. Carson JL, Scholz PM, Chen AY, Peterson ED, Gold J, Schneider SH. Diabetes mellitus increases short-term mortality and morbidity in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40(3):418-23. doi: 10.1016/S0735-1097(02)01969-1. (PMID: 12142105)
16. Monnier L, Mas E, Ginet C, Michel F, Villon L, Cristol JP, Colette C. Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. *JAMA*. 2006;295:1681-7. doi: 10.1001/jama.296.14.1730-a. (PMID:16609090)

17. Buchleitner AM, Martínez-Alonso M, Hernández M, Solà I, Mauricio D. Perioperative glycaemic control for diabetic patients undergoing surgery. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012; 9. Art. No.: CD007315. doi: 10.1002/14651858.CD007315.pub2. (PMID: 22972106)
18. Noordzij PG, Boersma E, Schreiner F, Kertai MD, Feringa HH, Dunkelgrun M, Bax JJ, Klein B, Poldermans D. Increased preoperative glucose levels are associated with perioperative mortality in patients undergoing noncardiac, nonvascular surgery. *Eur J Endocrinol*. 2007;156(1), 137-42. (PMID:17218737)
19. Biteker M, Dayan A, Can MM, İlhan E, Biteker FS, Tekkeşin A, Duman D. Impaired fasting glucose is associated with increased perioperative cardiovascular event rates in patients undergoing major non-cardiothoracic surgery. *Cardiovasc Diabetol*. 2011;10(1):63. doi: 10.1186/1475-2840-10-63. (PMID:21756307)
20. Alberti KGMM., Krall LP. (Eds). *The Diabetes Annual/4* Amsterdam, Elsevier, 1988: 248-71.
21. Howell SJ, Sear YM, Yeates D, Goldacre M, Sear JW, Foex P. Risk factors for cardiovascular death after elective surgery under general anaesthesia. *Br J Anaesth*. 1998; 80(1):14-9. (PMID: 9505771)
22. Diabetologie/Endokrinologie/Gastroenterologie Breviř, 2. doplněné a rozšířené vydání. *Medical Tribune.cz*. Praha 2009: Operace u pacientů s diabetes mellitus. 190-202.
23. Bucerius J, Gummert JF, Walther T, Doll N, Falk V, Onnasch JF, Barten MJ, Mohr FW. Impact of diabetes mellitus on cardiac surgery outcome. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2004;51(01):11-6. (PMID:12587082)
24. Papazafiropoulou A, Tentolouris N, Soldatos RP, Liapis CD, Dounis E, Kostakis AG, Bastounis E, Katsilambros N. Mortality in diabetic and nondiabetic patients after amputations performed from 1996 to 2005 in a tertiary hospital population: a 3-year follow-up study. *J Diabetes Complications*. 2009;23(1):7-11. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2007.11.008. (PMID: 18413176)
25. Preis SR, Hwang SJ, Coady S, Pencina MJ, D'Agostino RB, Sr., Savage PJ, Levy D, Fox CS. Trends in all-cause and cardiovascular disease mortality among women and men with and without diabetes mellitus in the Framingham Heart Study, 1950 to 2005. *Circulation*. 2009; 119:1728–35. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.829176. (PMID:19307472)
26. Franco OH, Steyerberg EW, Hu FB, Mackenbach J, Nusselder W. Associations of diabetes mellitus with total life expectancy and life expectancy with and without cardiovascular disease. *Arch Intern Med* 2007;167:1145–51. (PMID:17563022)
27. Gregg EW, Gu Q, Cheng YJ, Narayan KM, Cowie CC. Mortality trends in men and women with diabetes, 1971 to 2000. *Ann Intern Med*. 2007;147:149-55. (PMID:17576993)
28. Kvapil M, Pavlík T, Titman O, Horák P. Mortality of patients with diabetes 2005–2007: analysis of data from VZP. *Sdělení na 48. Luhačovicckých dnech 2012. Diabetologie, metabolismus, endokrinologie a výživa*. 2012;15(Suppl.1):52.
29. Boehm, BO, Möller P, Högel J, Winkelmann BR, Renner W, Rosinger S, Seelhorst U, Wellnitz B, Marz W, Melzner J, Brüderlein S. Lymphocytes of Type 2 Diabetic Women Carry a High Load of Stable Chromosomal Aberrations A Novel Risk Factor for Disease-Related Early Death. *Diabetes*. 2008;57(11):2950-7. doi: 10.2337/db08-0274. (PMID: 18650367)
30. Anzenbacher P, Nekvindová J. Personalizovaná medicína – současná praxe a přísliby do budoucna. *Klinická farmakologie a farmacie*. 2012;26(3):123-5.
31. Kvapil M. Barcelonské epištoly (zápisky z výročního kongresu Evropské asociace pro studium diabetu 9/2013). Příloha *Zdravotnických novin* 22/2013.
32. Pichardo-Lowden A, Gabbay RA. Management of hyperglycemia in the non-intensive care patient: featuring subcutaneous insulin protocols. *Endocr Pract*. 2011, 17(2):249-260. doi: 10.4158/EP10220.RA. (PMID: 21041168)

33. Ramos M, Khalpey Z, Lipsitz S, Steinberg J, Panizales MT, Zinner M, Rogers SO. Relationship of perioperative hyperglycemia and postoperative infections in patients who undergo general and vascular surgery. *Ann Surg.* 2008; 248(4):585-91. doi: 10.1097/SLA.0b013e31818990d1. (PMID:18936571)
34. Kotulák T, Říha H, Haluzík M. Hyperglykémie a její kontrola u dospělých pacientů v intenzivní péči. [Hyperglycemia and its control in the critically ill patient.] *Časopis lékařů českých.* 2011;150(1):20-3.
35. Smith FG, Sheehy AM, Vincent JL, Coursin DB. Critical illness-induced dysglycaemia: diabetes and beyond. *Crit Care.* 2010;14(6):327. doi: 10.1186/cc9266. (PMID:21067560)
36. Dungan KM, Braithwaite SS, Preiser JC. Stress hyperglycaemia. *Lancet.* 2009;373(9677):1798-807. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60553-5. (PMID:19465235)
37. Sheehy AM, Gabbay RA. An overview of preoperative glucose evaluation, management, and perioperative impact. *J Diab Sci Technol.* 2009;3(6):1261-9. (PMID:20144379)
38. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers MF, 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):1359-67. (PMID:11794168)
39. Hansen TK, Thiel S, Wouters PJ, Christiansen JS, Van den Berghe G. Intensive insulin therapy exerts antiinflammatory effects in critically ill patients and counteracts the adverse effect of low mannose-binding lectin levels. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(3):1082-88. (PMID:12629088)
40. O'Brien JE Jr, Mashall JA, Tarrants ML, Stroup RE, Lofland GK. Intraoperative Hyperglycemia and Postoperative Bacteremia in the Pediatric Cardiac Surgery Patient. *Ann Thorac Surg.* 2010;89(2): 578-84. doi: 10.1016/j.athoracsur.2009.10.054. (PMID:20103346)
41. Pomposelli JJ, Baxter JK, 3rd, Babineau TJ, Pomfret EA, Driscoll DF, Forse RA, Bistrrian BR. Early postoperative glucose control predicts nosocomial infection rate in diabetic patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1998;22(2):77-81. (PMID:9527963)
42. Olsen MA, Nepple Lenke LG, Bridwell KH, Mayfield J, Fraser VJ. Risk factors for surgical site infection following orthopaedic spinal operations. *J Bone Joint Surg Am.* 2008;90(1):62-9. doi: 10.2106/JBJS.F.01515. (PMID:18171958)
43. Ambiru S, Kato A, Kimura F, Shimizu H, Yoshidome H, Otsuka M, Miyazaki M. Poor postoperative blood glucose control increases surgical site infections after surgery for hepato-biliary-pancreatic cancer: a prospective study in a high-volume institute in Japan. *J Hosp Infect.* 2008; 68(3):230-3. doi: 10.1016/j.jhin.2007.12.002. (PMID:18294725)
44. Vilar-Compte D, de Iturbe IA, Martin-Onraet A, Pérez-Amador M, Sánchez-Hernández C, Volkow P. Hyperglycemia as a risk factor for surgical site infections in patients undergoing mastectomy. *Am J Infect Control.* 2008;36(3):192-8. doi: 10.1016/j.ajic.2007.06.003. (PMID:18371515)
45. Dronge AS, Perkal MF, Kancir S, Concato J, Aslan M, Rosenthal RA. Longterm glycemic control and postoperative infectious complications. *Arch Surg.* 2006;141(4):375-80. (PMID:16618895)
46. Hanazaki K., Maeda H, Okabayashi T.. Relationship between perioperative glycemic control and postoperative infections. *World J Gastroenterol.* 2009;15(33):4122-5. (PMID:19725144)
47. Wolf I, Sadetzki S, Catane R, Karasik A, Kaufman B. Diabetes mellitus and breast cancer. *Lancet Oncol.* 2005;6(2):103-11. (PMID:15683819)
48. Langouche L, Vanhorebeek I, Vlasselaers D, Vander Perre S, Wouters PJ, Skogstrand K, Hansen TK, Van den Berghe G. Intensive insulin therapy protects the endothelium of critically ill patients. *J Clin Invest.* 2005;115(8):2277-86. (PMID:16075063)
49. Lopes RD, Albrecht A, Williams J, Li S, Ferguson T, Kalil R, Hernandez A, Peterson E. Postoperative glucose control following coronary artery bypass graft surgery: predictors and clinical outcomes. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(10):10-S. doi: 10.1016/S0735-1097(13)616010.

50. Estrada CA, Young JA, Nifong LW, Chitwood WR. Jr. Outcomes and perioperative hyperglycemia in patients with or without diabetes mellitus undergoing coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg.* 2003;75(5):1392–99. (PMID:12735552)
51. Lazar HL, Chipkin SR, Fitzgerald CA, Bao Y, Cabral H, Apstein CS. Tight glycemic control in diabetic coronary artery bypass graft patients improves perioperative outcomes and decreases recurrent ischemic events. *Circulation.* 2004;109(12):1497–1502.(PMID:15006999)
52. Subramaniam B, Panzica PJ, Novack V, Mahmood F, Matyal R, Mitchell JD, Sundar E, Bose R, Pomposelli F, Kersten JR, Talmor DS. Continuous perioperative insulin infusion decreases major cardiovascular events in patients undergoing vascular surgery: a prospective, randomized trial. *Anesthesiology.* 2009;110(5):970-7. doi:10.1097/ALN.0b013e3181a1005b. (PMID:19387173)
53. Furnary AP, Gao G, Grunkemeier GL, Wu Y, Zerr KJ, Bookin SO, Floten HS, Starr A. Continuous insulin infusion reduces mortality in patients with diabetes undergoing coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;125(5):1007–21. (PMID:12771873)
54. Furnary AP, Zerr KJ, Grunkemeier GL, Starr A: Continuous intravenous insulin infusion reduces the incidence of deep sternal wound infection in diabetic patients after cardiac surgical procedures. *Ann Thorac Surg.* 1999;67(2):352–60. (PMID:10197653)
55. Zerr KJ, Furnary AP, 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):356–61. (PMID:9033300)
56. Furnary AP, Wu Y, Bookin SO. Effect of hyperglycemia and continuous intravenous insulin infusions on outcomes of cardiac surgical procedures: the Portland Diabetic Project. *Endocr Pract.* 2004;10(Suppl 2):21-33. (PMID:15251637)
57. Carr JM, Sellke FW, Fey M, Doyle MJ, Krempin JA, de la Torre R, Liddicoat JR: Implementing tight glucose control after coronary artery bypass surgery. *Ann Thorac Surg.* 2005;80(3):902-9. (PMID:16122452)
58. Bos EM, Leuvenink HG, van Goor H, Ploeg RJ. Kidney grafts from brain dead donors: Inferior quality or opportunity for improvement? *Kidney Int.* 2007;72(7):797-805. (PMID:17653138)
59. Morath C, Zeier M, Döhler B, Schmidt J, Nawroth PP, Opelz G. Metabolic control improves long-term renal allograft and patient survival in type 1 diabetes. *J Am Soc Nephrol.* 2008;19(8):1557-63. doi: 10.1681/ASN.2007070804. (PMID: 18495965)
60. Juang JH, Bonner-Weir S, Wu YJ, Weir GC. Beneficial influence of glycemic control upon the growth and function of transplanted islets. *Diabetes.*1994;43(11):1334-9. (PMID:7926308)
61. Wiesbauer F, Heinze G, Regele H, Hörl WH, Schernthaner GH, Schwarz C, Kainz A, Kramar R, Oberbauer R. Glucose control is associated with patient survival in diabetic patients after renal transplantation. *Transplantation.* 2010;89(5):612-9. doi: 10.1097/TP.0b013e3181c6ffa4. (PMID:20110856)
62. Parekh J, Niemann CU, Dang K, Hirose R. Intraoperative hyperglycemia augments ischemia reperfusion injury in renal transplantation: a prospective study. *J Transplant.* 2011; Article ID 652458, 7 pages. doi: 10.1155/2011/652458. (PMID:21904663)
63. Malmberg K, Norhammar A, Wedel H, Rydén L. Glycometabolic state at admission: important risk marker of mortality in conventionally treated patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction: long-term results from the Diabetes and Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI) study. *Circulation.* 1999;99(20):2626-32.(PMID:10338454)
64. Song EC, Chu K, Jeong SW, Jung KH, Kim SH, Kim M, Yoon BW. Hyperglycemia exacerbates brain edema and perihematomal cell death after intracerebral hemorrhage. *Stroke.* 2003;34(9):2215-20. (PMID:12907821)
65. Wass CT, Lanier WL. Glucose modulation of ischemic brain injury: review and clinical recommendations. *Mayo Clin Proc.* 1996;71(8):801–12. (PMID:8691903)

66. Birnbaum T, Schmid SP, Feddersen B, Schankin CJ, Straube A. "Moderate intensive insulin therapy" is associated with remission of high intracranial pressure in patients with vascular or infectious central nervous system diseases. *J Clin Neurosci*. 2012;19(5):727-32. doi: 10.1016/j.jocn.2011.04.041. (PMID:22424800)
67. Baird TA, Parsons MW, Phan T, Butcher KS, Desmond PM, Tress BM, Colman PG, Chambers BR, Davis SM. Persistent poststroke hyperglycemia is independently associated with infarct expansion and worse clinical outcome. *Stroke*. 2003;34(9):2208-14. (PMID:12893952)
68. Dietrich WD, Alonso O, Busto R. Moderate hyperglycemia worsens acute blood-brain barrier injury after forebrain ischemia in rats. *Stroke*. 1993; 24(1):111-116. (PMID: 8418533)
69. Voll CL, Auer RN. Insulin attenuates ischemic brain damage independent of its hypoglycemic effect. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1991; 11(6):1006-14. (PMID:1939378)
70. Yang M, Guo Q, Zhang X, Sun S, Wang Y, Zhao L, Hu E, Li C. Intensive insulin therapy on infection rate, days in NICU, in-hospital mortality and neurological outcome in severe traumatic brain injury patients: a randomized controlled trial. *Int J Nurs Stud*. 2009;46(6): 753-8. doi: 10.1016/j.ijnurstu.2009.01.004. (PMID:19232615)
71. Bilotta F, Caramia R, Cernak I, Paoloni FP, Doronzio A, Cuzzone V, Santoro A, Rosa G. Intensive insulin therapy after severe traumatic brain injury: a randomized clinical trial *Neurocrit Care*. 2008;9(2):159-66. doi: 10.1007/s12028-008-9084-9. (PMID:18373223)
72. Bilotta F, Caramia R, Paoloni FP, Delfini R, Rosa G. Safety and efficacy of intensive insulin therapy in critical neurosurgical patients. *Anesthesiology*. 2009;110(3): 611-9. doi: 10.1097/ALN.0b013e318198004b. (PMID:19237874)
73. Van den Berghe G, Schoonheydt K, Becx P, Bruyninckx F, Wouters PJ. Insulin therapy protects the central and peripheral nervous system of intensive care patients. *Neurology*. 2005; 64(8):1348-53. (PMID:15851721)
74. Gielen M, Mesotten D, Wouters PJ, Desmet L, Vlasselaers D, Vanhorebeek I, Langouche L, Van den Berghe G. Effect of tight glucose control with insulin on the thyroid axis of critically ill children and its relation with outcome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(10):3569-76. doi: 10.1210/jc.2012-2240. (PMID:22872689)
74. 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. (PMID:15301325)
75. Krinsley JS, Jones RL. Cost analysis of intensive glycemic control in critically ill adult patients. *Chest*. 2006;129(3):644-50. (PMID:16537863)
76. 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):449-61. (PMID:16452557)
77. Van den Berghe G, Wilmer A, Milants I, Wouters PJ, Bouckaert B, Bruyninckx F, Bouillon R, Schetz M. Intensive insulin therapy in mixed medical/surgical intensive care units: benefit versus harm. *Diabetes*. 2006;55(11):3151-9. (PMID:17065355)
78. Siegelaar SE, Hermanides J, Oudemans-van Straaten HM, van der Voort PH, Bosman RJ, Zandstra DF, DeVries JH. Mean glucose during ICU admission is related to mortality by a U-shaped curve in surgical and medical patients: a retrospective cohort study. *Crit Care*. 2010;14(6):R224. doi: 10.1186/cc9369. (PMID:21143980)
79. NICE-SUGAR Study Investigators, Finfer S, Liu B, Chittock DR, Norton R, Myburgh JA, McArthur C, Mitchell I, Foster D, Dhingra V, Henderson WR, Ronco JJ, Bellomo R, Cook D, McDonald E, Dodek P, Hébert PC, Heyland DK, Robinson BG. Hypoglycemia and risk of death in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2012;367(12):1108-18. (PMID:22992074)
80. Kansagara D, Fu R, Freeman M, Wolf F, Helfand M. Intensive insulin therapy in hospitalized patients: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2011;154(4):268-82. doi: 10.7326/0003-4819-154-4-201102150-00008. (PMID: 21320942)

81. Kao LS, Meeks D, Moyer VA, Lally KP. Peri-operative glycaemic control regimens for preventing surgical site infections in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;3: CD006806. doi: 10.1002/14651858.CD006806.pub2. (PMID:19588404)
82. Van den Berghe G, Bouillon R, Mesotten D. Glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med.* 2009;361(1):89; author reply 91-2. doi: 10.1056/NEJMc090812. (PMID:19571290)
83. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, Meier-Hellmann A, Ragaller M, Weiler N, Moerer O, Gruendling M, Oppert M, Grond S, Olthoff D, Jaschinski U, John S, Rossaint R, Welte T, Schaefer M, Kern P, Kuhnt E, Kiehntopf M, Hartog C, Natanson C, Loeffler M, Reinhart K; German Competence Network Sepsis (SepNet). Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med.* 2008;358(2):125-39. doi: 10.1056/NEJMoA070716. (PMID:18184958)
84. Preiser JC, Devos P, Ruiz-Santana S, Mélot C, Annane D, Groeneveld J, Iapichino G, Leverve X, Nitenberg G, Singer P, Wernerman J, Joannidis M, Stecher A, Chioléro R. A prospective randomised multi-centre controlled trial on tight glucose control by intensive insulin therapy in adult intensive care units: the Glucontrol study. *Intensive Care Med.* 2009;35(10):1738-48.
85. Hirshberg E, Lacroix J, Sward K, Willson D, Morris AH. Blood glucose control in critically ill adults and children: a survey on stated practice. *Chest.* 2008 Jun;133(6):1328-35. doi: 10.1378/chest.07-2702. *Chest.* 2008 ;133(6):1328-35. doi: 10.1378/chest.07-2702. (PMID:18339779)
86. Agus MS, Steil GM, Wypij D, Costello JM, Laussen PC, Langer M, Alexander JL, Scoppettuolo LA, Pigula FA, Charpie JR, Ohye RG, Gaies MG; SPECS Study Investigators. Tight glycaemic control versus standard care after pediatric cardiac surgery. *N Engl J Med.* 2012;367(13):1208-19. (PMID:22957521)
87. Golden SH, Peart-Vigilance C, Kao WH, Brancati FL. Perioperative glycaemic control and the risk of infectious complications in a cohort of adults with diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22(9):1408-14. (PMID:10480501)
88. Sato H, Carvalho G, Sato T, Lattermann R, Matsukawa T, Schrickler T. The association of preoperative glycaemic control, intraoperative insulin sensitivity and outcomes after cardiac surgery. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(9):4338-44. doi: 10.1210/jc.2010-0135. (PMID:20631016)
89. McAlister FA, Man J, Bistritz L, Amad H, Tandon P. Diabetes and Coronary Artery Bypass Surgery. An examination of perioperative glycaemic control and outcomes. *Diabetes Care.* 2003;26(5):1518-24. (PMID:12716815)
90. Krinsley JS. Association between hyperglycemia and increased hospital mortality in a heterogeneous population of critically ill patients. *Mayo Clin Proc.* 2003;78(2):1471-78. (PMID:14661676)
91. Frisch A, Chandra P, Smiley D, Peng L, Rizzo M, Gatcliffe C, Hudson M, Mendoza J, Johnson R, Lin E, Umpierrez GE. Prevalence and clinical outcome of hyperglycemia in the perioperative period in noncardiac surgery. *Diabetes Care.* 2010; 33(8): 1783-88. doi: 10.2337/dc10-0304. (PMID:20435798)
92. Imran SA, Ransom TP, Buth KJ, Clayton D, Al-Shehri B, Ur E, Ali IS. Impact of admission serum glucose level on in-hospital outcomes following coronary artery bypass grafting surgery. *Can J Cardiol.* 2010; 26(3):151-4. (PMID:20352135)
93. Gandhi GY, Nuttall GA, Abel MD, Mullany CJ, Schaff HV, Williams BA, Schrader LM, Rizza RA, McMahon MM. Intraoperative hyperglycemia and perioperative outcomes in cardiac surgery patients. *Mayo Clin Proc.* 2005; 80(7):862-26. (PMID:16007890)
94. Bolk J, van der Ploeg T, Cornel JH, Arnold AE, Sepers J, Umans VA. Impaired glucose metabolism predicts mortality after a myocardial infarction. *Int J Cardiol.* 2001;79(2-3):207-14. (PMID:11461743)
95. Norhammar AM, Ryden L, Malmberg K. Admission plasma glucose. Independent risk factor for long-term prognosis after myocardial infarction even in nondiabetic patients. *Diabetes Care.* 1999;22(11):1827-31.

96. Gandhi GY, Nuttall GA, Abel MD, Mullany CJ, Schaff HV, O'Brien PC, Johnson MG, Williams AR, Cutshall SM, Mundy LM, Rizza RA, McMahon MM. Intensive intraoperative insulin therapy versus conventional glucose management during cardiac surgery: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2007;146(4):233-43. (PMID:17310047)
97. Van Herpe T, Vanhosebrouck K, Mesotten D, De Moor B, Van den Berghe G. Glycemic control in the pediatric intensive care unit of Leuven: two years of experience. *J Diabetes Sci Technol.* 2012;6(1):15-21. (PMID:22401318)
98. Vlasselaers D, Mesotten D, Langouche L, Vanhorebeek I, Van den Heuvel I, Milants I, Wouters Pieter, Wouters Patrick, Meyns B, Bjerre M, Hansen TK, Van den Berghe G. Tight glycemic control protects the myocardium and reduces inflammation in neonatal heart surgery. *Ann Thorac Surg.* 2010;90(1):22-9. doi: 10.1016/j.athoracsur.2010.03.093. (PMID:20609741)
99. Sonnevile R, den Hertog HM, Güiza F, Gunst J, Derese I, Wouters PJ, Brouland JP, Polito A, Gray F, Chrétien F, Charlier P, Annane D, Sharshar T, Van den Berghe G, Vanhorebeek I. Impact of hyperglycemia on neuropathological alterations during critical illness. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(6):2113-23. doi: 10.1210/jc.2011-2971. (PMID:22442271)
100. Vanhorebeek I, Gielen M, Boussemaere M, Wouters PJ, Grandas FG, Mesotten D, Van den Berghe G. Glucose dysregulation and neurological injury biomarkers in critically ill children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(10):4669-79. doi: 10.1210/jc.2010-0805. (PMID:20668035)
101. Giakoumidakis K, Nenekidis I, Brokalaki H. The correlation between peri-operative hyperglycemia and mortality in cardiac surgery patients: a systematic review. *Eur J Cardiovasc Nurs.* 2012;11(1):105-13. doi: 10.1177/1474515111430887. (PMID:22357785)
102. Egi M, Bellomo R, Stachowski E, French CJ, Hart GK, Hegarty C, Bailey M. Blood glucose concentration and outcome of critical illness: the impact of diabetes. *Crit Care Med.* 2008;36:2249-55. doi: 10.1097/CCM.0b013e318181039a. (PMID:18664780)
103. Falciglia M, Freyberg RW, Almenoff PL, D'Alessio DA, Render ML. Hyperglycemia-related mortality in critically ill patients varies with admission diagnosis. *Crit Care Med.* 2009;37(12):3001-9. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181b083f7. (PMID:19661802)
104. Kopecký P, Mráz M, Lipš M, Lindner M, Svačina Š, Bláha J, Haluzík M. Perioperační zahájení intenzivní inzulinové léčby snižuje pooperační komplikace u pacientů podstupujících elektivní kardiokirurgický výkon. *Diabetologie, metabolismus, endokrinologie, výživa.* 2013;16(Suppl 1): 36-7.
105. Krinsley JS, Egi M, Kiss A, Devendra AN, Schuetz P, Maurer PM, Schultz MJ, van Hooijdonk RT, Kiyoshi M, Mackenzie IM, Annane D, Stow P, Nasraway SA, Holewinski S, Holzinger U, Preiser JC, Vincent JL, Bellomo R. Diabetic status and the relation of the three domains of glycemic control to mortality in critically ill patients: an international multicenter cohort study. *Crit Care.* 2013;17(2):R37. (PMID:23452622)
106. Suto C, Hori S, Kato S, Muraoka K, Kitano S. Effect of perioperative glycemic control in progression of diabetic retinopathy and maculopathy. *Arch Ophthalmol.* 2006;124(1):38-45. (PMID:16401783)
107. Ehara N, Morimoto T, Furukawa Y, Shizuta S, Taniguchi R, Nakagawa Y, Hoshino K, Saito N, Doi T, Haruna Y, Ozasa N, Imai Y, Teramukai S, Fukushima M, Kita T, Kimura T. Effect of baseline glycemic level on longterm cardiovascular outcomes after coronary revascularization therapy in patients with type 2 diabetes mellitus treated with hypoglycemic agents. *Am J Cardiol.* 2010;105(7):960-6. doi: 10.1016/j.amjcard.2009.11.024. (PMID:20346313)
108. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC, Jr., Bigger JT, Buse JB, Cushman WC, Genuth S, Ismail-Beigi F, Grimm RH, Jr., Probstfield JL, Simons-Morton DG, Friedewald WT. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358(24):2545-2559. doi: 10.1056/NEJMoa0802743. (PMID:18539917)
109. Beardsall K, Vanhaesebrouck S, Ogilvy-Stuart AL, Vanhole C, Palmer CR, van Weissenbruch M, Midgley P, Thompson M, Thio M, Cornette L, Ossuetta I, Iglesias I, Theyskens C, de Jong M, Ahluwalia JS, de Zegher F, Dunger DB. Early insulin therapy in very-low-birth-weight infants. *N Engl J Med.* 2008;359(18):1873-84. doi: 10.1056/NEJMoa0803725. (PMID:18971490). Current Controlled Trials number ISRCTN78428828.

110. Meyfroidt G, Keenan DM, Wang X, Wouters PJ, Veldhuis JD, Van den Berghe G. Dynamic characteristics of blood glucose time series during the course of critical illness: effects of intensive insulin therapy and relative association with mortality. *Crit care med.* 2010; 38(4): 1021-29. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181cf710e. (PMID:20124887)
111. Van den Berghe G, Wouters PJ, Bouillon R, Weekers F, Verwaest C, Schetz M, Vlasselaers D, Ferdinand P, Lauwers P. Outcome benefit of intensive insulin therapy in the critically ill: Insulin dose versus glycemic control. *Critical care med.* 2003;31(2):359-66. (PMID: 12576937)
112. Annane D, Melchior JC. Hormone replacement therapy for the critically ill. *Crit Care Med.* 2003; 31(2):634-35. (PMID: 12576977)
113. Soop M., Nygren J, Thorell A, Ljungqvist O. Stress-induced insulin resistance: recent developments. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2007;10(2):181-6. (PMID:17285007)
114. Duška F. Inzulínová rezistence u kriticky nemocných: molekulární pozadí a metabolické důsledky. *Diabetes, metabolismus, endokrinologie, výživa.* 2005;3:119-24.
115. Dugo L, Collin M, Allen DA, Murch O, Foster SJ, Yaqoob MM, Thiernemann C. Insulin reduces the multiple organ injury and dysfunction caused by coadministration of lipopolysaccharide and peptidoglycan independently of blood glucose: Role of glycogen synthase kinase-3 [beta] inhibition. *Crit Care Med.* 2006;34(5):1489-96. (PMID:16557150)
116. Jeschke MG, Klein D, Herndon DN. Insulin treatment improves the systemic inflammatory reaction to severe trauma. *Ann Surg.* 2004;239(4):553-60. (PMID:15024317)
117. Przkora R, Herndon DN, Finnerty CC, Jeschke MG. Insulin attenuates the cytokine response in a burn wound infection model. *Shock.* 2007;27(2):205-8. (PMID:17224797)
118. Gauglitz GG, Toliver-Kinsky TE, Williams FN, Song J, Cui W, Herndon DN, Jeschke MG. Insulin increases resistance to burn wound infection-associated sepsis. *Crit Care Med.* 2010;38(1):202-8. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181b43236. (PMID:19770742)
119. Jeschke MG, Kulp GA, Kraft R, Finnerty CC, Mlcak R, Lee JO, Herndon DN. Intensive insulin therapy in severely burned pediatric patients: a prospective randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010; 182(3):351-9. doi: 10.1164/rccm.201002-0190OC. (PMID:20395554) www.clinicaltrials.gov (NCT00673309)
120. Finney SJ, Zekvaeld C, Elia A, Evans TW. Glucose control and mortality in critically ill patients. *JAMA.* 2003; 290(15): 2041-7. (PMID:14559958)
121. Ellger B, Debaveye Y, Vanhorebeek I, Langouche L, Giulietti A, vanEtten E, Herijgers P, Mathieu CH, van der Berghe G. Survival Benefits of Intensive Insulin Therapy in Critical Illness Impact of Maintaining Normoglycemia Versus Glycemia-Independent Actions of Insulin. *Diabetes.* 2006;55(4):1096-1105. (PMID:16567534)
122. Moghissi ES, Korytkowski MT, DiNardo M, Einhorn D, Hellman R, Hirsch B, Ismail-Beigi F, Kirkman MS, Umpierrez GE.. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association (AACE) consensus statement on inpatient glycemic control. *Diabetes Care.* 2009;32(6): 1119-31. doi: 10.2337/dc09-9029. (PMID:19429873)
123. Joshi GP, Chung F, Vann MA et al. Society for Ambulatory Anesthesia consensus statement on perioperative blood glucose management in diabetic patients undergoing ambulatory surgery. *Anesth Analg.* 2010;111(6):1378-87. doi: 10.1213/ANE.0b013e3181f9c288. (PMID:20889933)
124. Qaseem A, Humphrey LL, Chou R, Snow V, Shekelle P. Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Use of intensive insulin therapy for the management of glycemic control in hospitalized patients: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2011;154(4):260-7. doi: 10.7326/0003-4819-154-4-201102150-00007. (PMID:21320941)

125. Pichardo-Lowden A, Gabbay RA. Management of Hyperglycaemia During the Perioperative Period. *Curr Diab Rep.* 2012;12(1):108-18. doi: 10.1007/s11892-011-0239-2. (PMID:22086363)
126. Finfer S. Clinical controversies in the management of critically ill patients with severe sepsis: Resuscitation fluids and glucose control. *Virulence.* 2013; 4(8). [Epub ahead of print]. (PMID:23921249)
127. Ichai C, Preiser JCH, Societe Francaise d'Anesthesie-reanimation, Societe de reanimation se langue Francaise. International recommendations for glucose control in adult non diabetic critically ill patients. *Crit care.* 2010;14(5): R166. doi: 10.1186/cc9258.(PMID:20840773)
128. Bláha J, Kopecký P. Hyperglykémie v intenzivní péči. *Postgraduální medicína.* 2009; 11(4): 247-55.
129. Kula R. Glykemie v perioperační a intenzivní péči - does one size fit all? XX. kongres České společnosti anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny. Abstrakt před publikací: Anesteziologie a intenzivní péče. 2014 (2).
130. Lipschutz AK, Gropper MA. Perioperative glycemic control: an evidence-based review. *Anesthesiology.* 2009;110(2):408-21. doi: 10.1097/ALN.0b013e3181948a80. (PMID:19194167)
131. Li L, Messina JL. Acute insulin resistance following injury. *Trends Endocrinol Metab.* 2009 ;20(9):429-435. doi: 10.1016/j.tem.2009.06.004. (PMID:19800814)
132. Chandrasekharan B, Nezami BG, Srinivasan S. Emerging neuropeptide targets in inflammation: NPY and VIP. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2013;304(11):G949-57. doi: 10.1152/ajpgi.00493.2012. (PMID:23538492)
133. Marik PE, Raghavan M. Stress-hyperglycemia, insulin and immunomodulation in sepsis. *Intensive care med.* 2004;30(5):748-56. (PMID:14991101)
134. Frayn KN, Little RA, Maycock PF, Stoner HB. The relationship of plasma catecholamines to acute metabolic and hormonal responses to injury in man. *Circ Shock.* 1985;16(3):229-40. (PMID:3902270)
135. Šimůnková K, Marek J. CBG – nejen transportní protein. *Diabetologie, metabolismus, endokrinologie, výživa.* 2012; 15(4):251-57.
136. Gibbison B, Angelini GD, Lightman SL. Dynamic output and control of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in critical illness and major surgery. *Br J Anaesth.* 2013;111(3):347-60. doi: 10.1093/bja/aet077. (PMID:23661405)
137. Giorgino F, Almahfouz A, Goodyear LJ, Smith RJ. Glucocorticoid regulation of insulin receptor and substrate IRS-1 tyrosine phosphorylation in rat skeletal muscle in vivo. *J Clin Invest.* 1993;91(5):2020-30. (PMID:7683695)
138. Takala J, Ruokonen E, Webster NR, Nielsen MS, Zandstra DF, Vundelinckx G, Hinds CJ. Increased mortality associated with growth hormone treatment in critically ill adults. *N Engl J Med.* 1999;341(11):785-792. (PMID:10477776)
139. Witasz A, Nordfors L, Schalling M, Nygren J, Ljungqvist O, Thorell A. Expression of inflammatory and insulin signaling genes in adipose tissue in response to elective surgery. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(7):3460-69. doi: 10.1210/jc.2009-2588. (PMID:20444921)
140. Witasz A, Nordfors L, Schalling M, Nygren J, Ljungqvist O, Thorell A. Increased expression of inflammatory pathway genes in skeletal muscle during surgery. *Clin Nutr.* 2009;28(3):291-298. doi: 10.1016/j.clnu.2009.03.003.(PMID:19346035)
141. Steinhoff M, Ständer S, Seeliger S, Ansel JC, Schmelz M, Luger T. Modern aspects of cutaneous neurogenic inflammation. *Arch Dermatol.* 2003; 139(11): 1479. (PMID:14623709)
142. Delgado M, Ganea D. Anti-inflammatory neuropeptides: a new class of endogenous immunoregulatory agents. *Brain Behav Immun.* 2008;22(8):1146-1151. doi: 10.1016/j.bbi.2008.06.001. (PMID:18598752)

143. Black PH. Stress and the inflammatory response: a review of neurogenic inflammation. *Brain Behav Immun.* 2002; 16(6): 622-653. (PMID:12480495)
144. Mayer EA, Raybould H, Koelbel C. Neuropeptides, inflammation, and motility. *Dig Dis Sci.* 1988;33(3):71S-7S. (PMID:2449999)
145. Kremen J, Dolinkova M, Krajickova J, Blaha J, Anderlova K, Lacinova Z, Haluzikova D, Bosanska L, Vokurka M, Svacina S, Haluzik M. Increased subcutaneous and epicardial adipose tissue production of proinflammatory cytokines in cardiac surgery patients: possible role in postoperative insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(11):4620-27. doi: 10.1210/jc.2006-1044. (PMID:16895955)
146. Wang J, Li J, Sheng X, Zhao H, Cao XD, Wang YQ, Wu GCH. β -adrenoceptor mediated surgery-induced production of pro-inflammatory cytokines in rat microglia cells. *J Neuroimmunol.* 2010;223(1):77-83. doi: 10.1016/j.jneuroim.2010.04.006. (PMID:7683695)
147. Dasu MR, Jialal I. Free fatty acids in the presence of high glucose amplify monocyte inflammation via Toll-like receptors. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2011; 300(1): E145-E154. doi: 10.1152/ajpendo.00490.2010. (PMID:20959532)
148. Dasu MR, Devaraj S, Zhao L, Hwang DH, Jialal I. High glucose induces Toll-like receptor expression in human monocytes: mechanism of activation. *Diabetes.* 2008;57(11):3090-98. doi:10.2337/db08-0564. (PMID:18650365)
149. Wen H, Gris D, Lei Y, Jha S, Zhang L, Huang MT, Brickey WJ, Ting JP.). Fatty acid-induced NLRP3-ASC inflammasome activation interferes with insulin signaling. *Nat Immunol.* 2011; 12(5):408-15. doi: 10.1038/ni.2022. (PMID:21478880)
150. Yu C, Chen Y, Cline GW, Zhang D, Zong H, Wang Y, Bergeron R, Kim JK, Cushman SW, Cooney GJ, Atcheson B, White MF, Kraegen EW, Shulman GI. Mechanism by which fatty acids inhibit insulin activation of insulin receptor substrate-1 (IRS-1)-associated phosphatidylinositol 3-kinase activity in muscle. *J Biol Chem.* 2001;277(52):50230-6. (PMID:12006582)
151. Li L, Thompson LH, Zhao L, Messina JL. Tissue Specific Difference in the Molecular Mechanisms for the Development of Acute Insulin Resistance Following Injury. *Endocrinology.* 2009;150(1):24-32. doi: 10.1210/en.2008-0742. (PMID:18801909)
152. Senn JJ, Klover PJ, Nowak IA, Mooney RA. Interleukin-6 induces cellular insulin resistance in hepatocytes. *Diabetes.* 2002; 51(12):3391-99. (PMID:12453891)
153. Fernandez-Real JM, Vayreda M, Richart C, Gutierrez C, Broch M, Vendrell J, Ricart W. Circulating interleukin 6 levels, blood pressure, and insulin sensitivity in apparently healthy men and women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(3):1154-9. (PMID:11238501)
154. Ziccardi P, Nappo F, Giugliano G, Esposito K, Marfella R, Cioffi M, D'Andrea F, Molinari AM, Giugliano D. Reduction of inflammatory cytokine concentrations and improvement of endothelial functions in obese women after weight loss over one year. *Circulation.* 2002; 105(7):804-9. (PMID:11854119)
155. Takahashi T, Kalka C, Masuda H, Chen D, Silver M, Kearney M, Magner M, Isner JM, Asahara T. Ischemia- and cytokine-induced mobilization of bone marrow-derived endothelial progenitor cells for neovascularization. *Nat Med.* 1999;5(4):434-8. (PMID:10202935)
156. Bang P, Nygren J, Carlsson-Skwirut C, Thorell A, Ljungqvist O. Postoperative induction of insulin-like growth factor binding protein-3 proteolytic activity: relation to insulin and insulin sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(7):2509-15. (PMID:9661636)
157. Belizon A, Balik E, Karten M, Jain S, Whelan RL. Major surgical trauma induces proteolysis of insulin-like growth factor binding protein-3 in transgenic mice and is associated with a rapid increase in circulating levels of matrix metalloproteinase-9. *Surg Endosc.* 2007; 21(4):653-8 doi: 10.1007/s00464-006-9103-x. (PMID:17165116)

158. Mesotten D, Delhanty PJ, Vanderhoydonc F, Hardman KV, Weekers F, Baxter RC, Van den BG. Regulation of insulin-like growth factor binding protein-1 during protracted critical illness. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(12):5516-23. (PMID:12466347)
159. Hill MN, McLaughlin RJ, Pan B, Fitzgerald ML, Roberts CJ, Lee TT, Karatsoreos IN, Mackie K, Viau V, Pickel VM, McEwen BS, Liu QS, Gorzalka BB, Hillard CJ. Recruitment of prefrontal cortical endocannabinoid signaling by glucocorticoids contributes to termination of the stress response. *J Neurosci.* 2011;31(29):10506-15. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0496-11.2011. (PMID:21775596)
160. Stuart CA, Shangraw RE, Prince MJ, Peters EJ, Wolfe RR. Bed-rest induced insulin resistance occurs primarily in muscle. *Metabolism.* 1988; 37(8):802-6. (PMID:3043146)
161. Hoehn KL, Salmon AB, Hohnen-Behrens C, Turner N, Hoy AJ, Maghzal GJ, Stocker R, Van Remmen H, Kraegen EW, Cooney GJ, Richardson AR, James DE. Insulin resistance is a cellular antioxidant defense mechanism. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009;106(42):17787-92. doi: 10.1073/pnas.0902380106. (PMID:19805130)
162. Hahn RG, Nyström T. Plasma volume expansion resulting from intravenous glucose tolerance test. *Comput Math Methods Med.* 2011;2011:965075. doi: 10.1155/2011/965075. (PMID:21966300).
163. Marik PE, Bellomo R. Stress hyperglycemia: an essential survival response! *Crit Care* 2013;17(2):305. [Epub ahead of print] (PMID:23470218)
164. Losser MR, Damoiseil C, Payen D. Bench-to-bedside review: Glucose and stress conditions in the intensive care unit. *Crit Care.* 2010;14(4):231. doi: 10.1186/cc9100. (PMID:20727232)
165. Losser MR, Bernard C, Beaudeau JL, Pison C, Payen D. Glucose modulates hemodynamic, metabolic, and inflammatory responses to lipopolysaccharide in rabbits. *J Appl Physiol.* 1985;(5):1566-74. (PMID:9375321)
166. Tiruvoipati R, Chiezey B, Lewis D, Ong K, Villanueva E, Haji K, Botha J. Stress hyperglycemia may not be harmful in critically ill patients with sepsis. *J Crit Care.* 2012(2):153-8. doi: 10.1016/j.jcrc.2011.06.011. (PMID:21855283)
167. Ljungqvist O, Alibegovic A. Hyperglycaemia and survival after haemorrhage. *Eur J Surg.* 1994;160(9):465-9. (PMID:7849164)
168. Kim B, Feldman EL. Insulin resistance in the nervous system. *Trends in Endocrinology and Metabolism.* *Trends Endocrinol Metab.* 2012; 23(3):133-41. doi: 10.1016/j.tem.2011.12.004. (PMID:22245457)
169. Ljungqvist O, Nygren J, Soop M, Thorell A. Metabolic perioperative management: novel concepts. *Curr Opin Crit Care.* 2005;11(4):295-9. (PMID:16015105)
170. Thorell A, Efendic S, Gutniak M, Häggmark T, Ljungqvist O. Development of postoperative insulin resistance is associated with the magnitude of operation. *Eur J Surg.* 1993;159(11-12):593-9. (PMID:8130300)
171. Thorell A, Nygren J, Ljungqvist O. Insulin resistance: a marker of surgical stress. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 1999;2(1):69-78. (PMID:10453333)
172. Duška F, Anděl M. Intensive blood glucose control in acute and prolonged critical illness: endogenous secretion contributes more to plasma insulin than exogenous insulin infusion. *Metabolism.* 2008;57(5):669-71. doi: 10.1016/j.metabol.2008.01.001. (PMID:18442631)
173. Thorell A, Rooyackers O, Myrenfors P, Soop M, Nygren J, Ljungqvist OH. Intensive insulin treatment in critically ill trauma patients normalizes glucose by reducing endogenous glucose production. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(11):5382-6. (PMID:15531485)
174. Reshef L, Olswang Y, Cassuto H, Blum B, Croniger CM, Kalhan SC, Tilghman SM, Hanson RW. Glyceroneogenesis and the triglyceride/fatty acid cycle. *J Biol Chem.* 2003; 278(33):30413-6. doi: 10.1074/jbc.R300017200. (PMID:12788931)

175. Mesotten, D, Swinnen JV, Vanderhoydonc F, Wouters PJ, Van den Berghe G. Contribution of circulating lipids to the improved outcome of critical illness by glycemic control with intensive insulin therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89(1):219-6.
176. Mesotten, D. Mechanisms of insulin-induced alterations in metabolism during critical illness. *Nestle Nutr Workshop Ser Clin Perform Programme.* 2004;9:69-75. (PMID:15361679)
177. Fan J, Li YH, Wojnar MM, Lang CH. Endotoxin-induced alterations in insulin-stimulated phosphorylation of insulin receptor, IRS-1, and MAP kinase in skeletal muscle. *Shock.* 1996; 6(3):164-70. (PMID:8885080)
178. Rafacho A, Gonçalves-Neto LM, Ferreira FB, Protzek AO, Boschero AC, Nunes EA, Zoccal DB. Glucose homeostasis in rats exposed to acute intermittent hypoxia. *Acta Physiol (Oxf).* 2013. doi: 10.1111/apha.12118. [Epub ahead of print] (PMID:23692825)
179. Thorell A, Loftenius A, Andersson B, Ljungqvist O. Postoperative insulin resistance and circulating concentrations of stress hormones and cytokines. *Clin Nutr.* 1996;15(2):75-9. (PMID:16844002)
180. Shoelson SE, Lee J, Goldfine AB. Inflammation and insulin resistance. *J Clin Invest.* 2006;116(7):1793-801. (PMID:16823477)
181. Wei Y, Sowers JR, Clark SE, Li W, Ferrario CM, Stump CS. Angiotensin II-induced skeletal muscle insulin resistance mediated by NF- κ B activation via NADPH oxidase. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2008;294(2):E345-51. (PMID:18073321)
182. Tamrakar AK, Schertzer JD, Chiu TT, Foley KP, Bilan PJ, Philpott DJ, Klip A. NOD2 activation induces muscle cell-autonomous innate immune responses and insulin resistance. *Endocrinology.* 2010; 151(12):5624-37. doi: 10.1210/en.2010-0437. (PMID:20926588)
183. Gao Z, Hwang D, Bataille F, Lefevre M, York D, Quon MJ, Ye J. Serine phosphorylation of insulin receptor substrate 1 by inhibitor kappa B kinase complex. *J Biol Chem.* 2002;277(50):48115-21. (PMID:12351658)
184. de Alvaro C, Teruel T, Hernandez R, Lorenzo M. Tumor necrosis factor alpha produces insulin resistance in skeletal muscle by activation of inhibitor kappaB kinase in a p38 MAPK-dependent manner. *J Biol Chem.* 2004; 279(17):17070-78. (PMID:14764603)
185. DeFronzo RA.. Insulin resistance, lipotoxicity, type 2 diabetes and atherosclerosis: the missing links. The Claude Bernard Lecture 2009. *Diabetologia.* 2010; 53(7):1270-87. doi: 10.1007/s00125-010-1684-1. (PMID:20361178)
186. Jager J, Grémeaux T, Cormont M, Le Marchand-Brustel Y, Tanti JF. Interleukin-1 β -induced insulin resistance in adipocytes through down-regulation of insulin receptor substrate-1 expression. *Endocrinology.* 2007;148(1):241-51. (PMID:17038556)
187. Winer DA, Winer S, Shen L, Wadia PP, Yantha J, Paltser G, Tsui H, Wu P, Davidson MG, Alonso MN, Leong HX, Glassford A, Caimol M, Kenkel JA, Tedder TF, McLaughlin T, Miklos DB, Dosch HM, Engleman EG. B Lymphocytes Promote Insulin Resistance through Modulation of T Lymphocytes and Production of Pathogenic IgG Antibody. *Nat Med.* 2011; 7(5):610-17. doi: 10.1038/nm.2353. (PMID:21499269)
188. de Winther MP, Kanters E, Kraal G, Hofker MH. Nuclear factor kappaB signaling in atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005;25(5):904-14. (PMID:15731497)
189. Jeschke MG, Finnerty CC, Herndon DN, Song J, Boehning D, Tompkins RG, Baker HV, Gauglitz GG. Severe injury is associated with insulin resistance, endoplasmic reticulum stress response, and unfolded protein response. *Ann Surg.* 2012;255(2):370-8. doi: 10.1097/SLA.0b013e31823e76e7. (PMID:22241293)
190. Ozcan U, Cao Q, Yilmaz E, Lee AH, Iwakoshi NN, Ozdelen E, Tuncman G, Görgün C, Glimcher LH, Hotamisligil GS. Endoplasmic reticulum stress links obesity, insulin action, and type 2 diabetes. *Science.* 2004;306(5695):457-61. (PMID:15486293)

191. Rains JL, Jain SK. Oxidative stress, insulin signaling, and diabetes. *Free Radic Biol Med* 2011;50(5):567-75. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2010.12.006. (PMID:21163346)
192. Wagner J, Tennen H, Wolpert H. Continuous glucose monitoring: a review for behavioral researchers. *Psychosom med*. 2012;74(4),356-65. doi:10.1097/PSY.0b013e31825769ac. (PMID:22582333)
193. Komorousova J, Beran J, Rusavy Z, Jankovec Z. Glycemic control improvement through treatment of depression using antidepressant drugs in patients with diabetes mellitus type 1. *Neuro Endocrinol Lett*. 2010;31(6):801-6. (PMID:21196929)
194. Handa RJ, Weiser MJ. Gonadal steroid hormones and the hypothalamo-pituitary-adrenal axis. *Front Neuroendocrinol*. 2013 Nov 16. [Epub ahead of print] doi: pii: S0091-3022(13)00067-8. 10.1016/j.yfrne.2013.11.001. (PMID:24246855)
195. Oomura Y, Ono T, Ooyama H, Wayner MJ. Glucose and osmosensitive neurones of the rat hypothalamus. *Nature*. 1969;222(5190):282-4. (PMID:5778398)
196. Miki T, Liss B, Minami K, Shiuchi T, Saraya A, Kashima Y, Horiuchi M, Ashcroft F, Minokoshi Y, Roeper J, Seino S. ATP-sensitive K⁺ channels in the hypothalamus are essential for the maintenance of glucose homeostasis. *Nat. Neurosci*. 2001;4(5): 507-12. (PMID:11319559)
197. Fioramonti X, Lorsignol A, Taupignon A, Pénicaud L. A new ATP-sensitive K⁺ channel-independent mechanism is involved in glucose-excited neurons of mouse arcuate nucleus. *Diabetes*. 2004;53(11):2767-75. (PMID:15504956)
198. Yettefti K, Orsini JC, Perrin J. Characteristics of glycemia-sensitive neurons in the nucleus tractus solitarius: possible involvement in nutritional regulation. *Physiol Behav*. 1997; 61(1):93-100. (PMID:8976538)
199. Boden G, Chen X, DeSantis R, Kolaczynski J, Morris M. Evidence that suppression of insulin secretion by insulin itself is neurally mediated. *Metabolism*. 1993;42(6):786-9. (PMID:8510525)
200. Seino Y, Miki T, Fujimoto W, Lee EY, Takahashi Y, Minami K, Oiso Y, Seino S. Cephalic phase insulin secretion is K_{ATP} channel independent. *J Endocrinol*. 2013;218(1): 25-33. doi: 10.1530/JOE-12-0579. (PMID:23608222)
201. Bonal CB, Baronnier DE, Pot C, Benkhoucha M, Schwab ME, Lalive PH, Herrera PL. Nogo-A Downregulation Improves Insulin Secretion in Mice. *Diabetes*. 2013; 62(5):1443-52. doi: 10.2337/db12-0949. (PMID:23274909)
202. Svensson MK, Jansson PA, Persson AL, Sjostrand M, Eriksson JW. Atropine Improves Insulin Sensitivity in Both Lean and Abdominally Obese Subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(11):E1843-47. doi: 10.1210/jc.2011-0669. (PMID:21865364)
203. Herman MA, Kahn BB. Glucose transport and sensing in the maintenance of glucose homeostasis and metabolic harmony. *J Clin Invest*. 2006;116(7):1767-75. doi:10.1172/JCI29027. (PMID:16823474)
204. Kanazawa I, Yamaguchi T, Yamamoto M, Yamauchi M, Kurioka S, Yano S, Sugimoto T. Serum osteocalcin level is associated with glucose metabolism and atherosclerosis parameters in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(1):45-9. doi: 10.1210/jc.2008-1455. (PMID:18984661)
205. Patterson-Buckendahl P. Osteocalcin is a stress-responsive neuropeptide. *Endocr Regul*. 2011;45(2):99. (PMID:21615194)
206. Geurts L, Muccioli GG, Delzenne NM, Cani PD. Chronic endocannabinoid system stimulation induces muscle macrophage and lipid accumulation in type 2 diabetic mice independently of metabolic endotoxaemia. *PLoS One*. 2013;8(2):e55963. doi: 10.1371/journal.pone.0055963. (PMID:23393605)
207. Kitada M, Kume S, Takeda-Watanabe A, Kanasaki K, Koya D. Sirtuins and renal diseases: relationship with aging and diabetic nephropathy *Clin Sci (Lond)*. 2013;124(3):153-64. doi: 10.1042/CS20120190. (PMID:23075334)

208. Martins IJ, Wilson AC, Lim WLF, Laws SM, Fuller SJ, Martins RN. Sirtuin-1 mediates the obesity induced risk of common degenerative diseases: Alzheimer's disease, coronary artery disease and type 2 diabetes. *Health*. 2012;12A(4):1448-56. doi:10.4236/health.2012.412A209.
209. Paneni F, Volpe M, Lüscher TF, Cosentino F. SIRT1, p66Shc, and Set7/9 in Vascular Hyperglycemic Memory Bringing All the Strands Together. *Diabetes*. 2013;62(6):1800-07. doi: 10.2337/db12-1648. (PMID:23704521)
210. Sack MN. Emerging characterization of the role of SIRT3-mediated mitochondrial protein deacetylation in the heart. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2011;301(6):H2191-7. doi: 10.1152/ajpheart.00199.2011. (PMID:21984547)
211. Liang F, Kume S, Koya D. SIRT1 and insulin resistance. *Nat Rev Endocrinol*. 2009;5(7):367-73. doi: 10.1038/nrendo.2009.101. (PMID:19455179)
212. Thompson LH, Kim HT, Ma Y, Kokorina NA, Messina JL. Acute muscle-type specific insulin resistance following injury. *Mol Med*. 2008;14(11-12):715-23. doi: 10.2119/2008-00081. (PMID:19009015)
213. Ma Y, Wang P, Kuebler JF, Chaudry IH, Messina JL. Hemorrhage induces the rapid development of hepatic insulin resistance. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2003; 284(1):G107-15. (PMID:12388175)
214. Ruzzin J, Wagman AS, Jensen J. Glucocorticoid-induced insulin resistance in skeletal muscles: defects in insulin signalling and the effects of a selective glycogen synthase kinase-3 inhibitor. *Diabetologia*. 2005;48(10):2119-30. (PMID:16078016)
215. Falkenstein E, Tillmann HC, Christ M, Feuring M, Wehling. Multiple actions of steroid hormones - a focus on rapid, nongenomic effects. *Pharmacol Rev*. 2000; 52(4):513-56. (PMID:11121509)
216. Xu J, Kim HT, Ma Y, Zhao L, Zhai L, Kokorina N, Wang P, Messina JL. Trauma and hemorrhage-induced acute hepatic insulin resistance: dominant role of tumor necrosis factor (TNF)- α . *Endocrinology*. 2008;149(5):2369-82. doi: 10.1210/en.2007-0922. (PMID:18187553)
217. Egi M, Bellomo R, Stachowski E, French CJ, Hart G, Stow P. Circadian rhythm of blood glucose values in critically ill patients. *Crit Care Med*. 2007;35(2):416-21. (PMID:17205020)
218. Bakalar B, Duska F, Pachel J, Fric M, Otahal M, Pazout J, Anđel M. Parenterally administered dipeptide alanyl-glutamine prevents worsening of insulin sensitivity in multiple-trauma patients. *Crit Care Med*. 2006; 34(2):381-6. (PMID:16424718)
219. Steinberg HO, Tarshoby M, Monestel R, Hook G, Cronin J, Johnson A, Bayazeed B, Baron AD. Elevated circulating free fatty acid levels impair endothelium-dependent vasodilation. *J Clin Invest*. 1997;100:1230-39. (PMID:9276741)
220. Li H, Li H, Bao Y, Zhang X, Yu Y. Free fatty acids induce endothelial dysfunction and activate protein kinase C and nuclear factor- κ B pathway in rat aorta. *Int J Cardiol*. 2011; 20;152(2):218-24. doi: 10.1016/j.ijcard.2010.07.019.(PMID:20692055)
221. Wolfe RR, Martini WZ. Changes in intermediary metabolism in severe surgical illness. *World J Surg*. 2000;24(6):639-47. (PMID:10773115)
222. Taegtmeier H, McNulty P, Young ME. Adaptation and maladaptation of the heart in diabetes: Part I General concepts. *Circulation*. 2002; 105(14):1727-33. (PMID:11940554)
223. Klein D, Schubert T, Horch RE, Jauch KW, Jeschke MG. Insulin treatment improves hepatic morphology and function through modulation of hepatic signals after severe trauma. *Ann Surg*. 2004;240(2):340-9. (PMID:15273560)
224. Schilling J, Lai L, Sambandam N, Dey CE, Leone TC, Kelly DP. Toll-Like Receptor-Mediated Inflammatory Signaling Reprograms Cardiac Energy Metabolism by Repressing Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ Coactivator-1 Signaling Clinical Perspective. *Circ Heart Fail*. 2011;4(4):474-82. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.110.959833. (PMID:21558447)

225. Marfella R, Nappo F, De Angelis L, Siniscalchi M, Rossi F, Giugliano D. The effect of acute hyperglycaemia on QTc duration in healthy man. *Diabetologia*. 2000; 43(5):571-5. (PMID:10855531)
226. a) Taubert D, Rosenkranz A, Berkels R, Roesen R, Schomig E: Acute effects of glucose and insulin on vascular endothelium. *Diabetologia*. 2004;47(12):2059-71. (PMID:15662548)
226. b) Cosentino F, Hishikawa K, Katusic ZS, Luscher TF. High glucose increases nitric oxide synthase expression and superoxide anion generation in human aortic endothelial cells. *Circulation*. 1997;96(1):25-8. (PMID:9236411)
227. a) Hempel A, Maasch C, Heintze U, Lindschau C, Dietz R, Luft FC, Haller H. High glucose concentrations increase endothelial cell permeability via activation of protein kinase C alpha. *Circ Res*. 1997;81(3):363-9. (PMID:9285638)
227. b) Kocsis E, Pacher P, Posa I, Nieszner E, Pogatsa G, Koltai MZ: Hyperglycaemia alters the endothelium-dependent relaxation of canine coronary arteries. *Acta Physiol Scand*. 2000; 169(3):183-7. (PMID:10886032)
227. c) Williams SB, Goldfine AB, Timimi FK, Ting HH, Roddy MA, Simonson DC, Creager MA. Acute hyperglycemia attenuates endothelium-dependent vasodilation in humans in vivo. *Circulation*. 1998;97(17):1695-701. (PMID: 9591763)
227. d) Giugliano D, Marfella R, Coppola L, Verrazzo G, Acampora R, Giunta R, Nappo F, Lucarelli C, D'Onofrio F. Vascular effects of acute hyperglycemia in humans are reversed by L-arginine. Evidence for reduced availability of nitric oxide during hyperglycemia. *Circulation*. 1997;95(7):1783-90. (PMID: 9107164)
228. Marfella R, Nappo F, De Angelis L, Paolisso G, Tagliamonte MR, Giugliano D. Hemodynamic effects of acute hyperglycemia in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2000;23(5):658-63. (PMID:10834426)
229. Pandolfi A, Giaccari A, Cilli C, Alberta MM, Morviducci L, De Filippis EA, Buongiorno A, Pellegrini G, Capani F, Consoli A. Acute hyperglycemia and acute hyperinsulinemia decrease plasma fibrinolytic activity and increase plasminogen activator inhibitor type 1 in the rat. *Acta Diabetol*. 2001;38(2):71-6. (PMID:11757804)
230. Kulp GA, Tilton RG, Herndon DN, Jeschke MG. Hyperglycemia exacerbates burn-induced liver inflammation via noncanonical nuclear factor- κ B pathway activation. *Mol Med*. 2012;18:948-56. doi: 10.2119/molmed.2011.00357. (PMID:22572938)
231. Morohoshi M, Fujisawa K, Uchimura I, Numano F. Glucose-dependent interleukin 6 and tumor necrosis factor production by human peripheral blood monocytes in vitro. *Diabetes*. 1996; 45(7):954-9. doi:10.2337/diabetes.45.7.954. (PMID:8666148)
232. Esposito K, Nappo F, Marfella R, Giugliano G, Giugliano F, Ciotola M, Quagliaro L, Ceriello A, Giugliano D. Inflammatory cytokine concentrations are acutely increased by hyperglycemia in humans. *Circulation*. 2002;106(16):2067-72. (PMID:12379575)
233. Andersen SK, Gjedsted J, Christiansen Ch, Tønnesen E. The roles of insulin and hyperglycemia in sepsis pathogenesis. *J Leukoc Biol Suppl*. 2004;(75)3:413-21. (PMID:14657207)
234. Nilsson - Berglund LM, Zetterquist AV, Nilsson-Öhman J, Sigvardsson M, González Bosc LV, Smith ML, Salehi A, Agardh E, Fredrikson GN, Agardh CD, Nilsson J, Wamhoff B, Hultgårdh-Nilsson A, Gomez MF. Nuclear factor of activated T cells regulates osteopontin expression in arterial smooth muscle in response to diabetes-induced hyperglycemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010; 30(2):218-24. doi: 10.1161/ATVBAHA.109.199299. (PMID:19965778)
235. Marhoffer W, Stein M, Maeser E, Federlin K. Impairment of polymorphonuclear leukocyte function and metabolic control of diabetes. *Diabetes care*. 1992; 15(2):256-60. (PMID:1547682)
236. Kurosawa S. Anesthesia in patients with cancer disorders. *Curr opin anaesth*. 2012;25(3):376-84. doi: 10.1097/ACO.0b013e328352b4a8. (PMID:22450698)

237. Turina M, Fry DE, Polk HC Jr. Acute hyperglycemia and the innate immune system: clinical, cellular, and molecular aspects. *Crit Care Med.* 2005;33(7):1624-33. (PMID:16003073)
238. Turina M, Miller FN, Tucker CF, Polk HC. Short-term hyperglycemia in surgical patients and a study of related cellular mechanisms. *Ann Surg.* 2006;243(6):845-51; discussion 851-3. (PMID:16772788)
239. Turina M, Miller FN, Tucker C, Polk HC. Effects of hyperglycemia, hyperinsulinemia, and hyperosmolarity on neutrophil apoptosis. *Surg Infect (Larchmt).* 2006;7(2):111-21. (PMID:16629601)
240. Collier B, Dossett LA, May AK, Diaz JJ. Glucose control and the inflammatory response. *Nutr Clin Pract.* 2008;23(1):3-15. (PMID: 18203960)
241. a) Ceriello A, Quagliaro L, D'Amico M, Di Filippo C, Marfella R, Nappo F, Berrino L, Rossi F, Giugliano D. Acute hyperglycemia induces nitrotyrosine formation and apoptosis in perfused heart from rat. *Diabetes.* 2002;51(4):1076-82. (PMID:11916928)
241. b) Mapanga RF, Joseph D, Symington B, Garson KL, Kimar C, Kelly-Laubscher R, Essop MF. Detrimental effects of acute hyperglycaemia on the rat heart. *Acta Physiol (Oxf).* 2013 Oct 25. doi: 10.1111/apha.12184. [Epub ahead of print] (PMID:24286628)
241. c) Quijano C, Castro L, Peluffo G, Valez V, Radi R. Enhanced mitochondrial superoxide in hyperglycemic endothelial cells: direct measurements and formation of hydrogen peroxide and peroxyntrite. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2007;293(6):H3404-3414. (PMID:17906108)
242. Ceriello A. Cardiovascular effects of acute hyperglycaemia: pathophysiological underpinnings. *Diab Vasc Dis Res.* 2008;5(4):260-8. doi: 10.3132/dvdr.2008.038. Review. (PMID:18958835)
243. Vanhorebeek I, De Vos R, Mesotten D, Wouters PJ, De Wolf-Peeters C, Van den Berghe G. Protection of hepatocyte mitochondrial ultrastructure and function by strict blood glucose control with insulin in critically ill patients. *Lancet.* 2005;365(9453):53. (PMID:15639679)
244. Kuricová K, Pácal L, Knopfová L, Tomandl J, Tanhäuserová V, Kaňková K. Účinek hyperglykémie na aktivitu pentózového cyklu in vitro. *Diabetologie, metabolismus, endokrinologie a výživa.* 2012;15(Suppl.1):57
245. Spanheimer RG, Umpierrez GE, Stumpf V. Decreased collagen production in diabetic rats. *Diabetes.* 1988;37(4):371-76. (PMID:3378683)
246. Efrati S, Berman S, Abu Hamad R, El Nakib R, Chanimov M, Siman-Tov Y, Weissgarten J. Hyperglycaemia, inflammation, RAS activation. Three culprits to blame for acute kidney injury emerging in healthy rats during general anaesthesia. *Nephrology.* 2012; 17(7):591-602. doi: 10.1111/j.1440-1797.2012.01638.x. (PMID:22725830)
247. Lecomte P, Van Vlem B, Coddens J, Cammu G, Nollet G, Nobels F, Vanermen H, Foubert L. Tight perioperative glucose control is associated with a reduction in renal impairment and renal failure in non – diabetic cardiac surgical patients. *Crit care.* 2008; 12(6): R154. doi: 10.1186/cc7145. (PMID:19055829)
248. Coward RJM, Welsh GI, Koziell A, Hussain S, Lennon R, Ni L, Tavaré JM, Mathieson PW, Saleem MA. Nephin Is Critical for the Action of Insulin on Human Glomerular Podocytes. *Diabetes.* 2007;56(4):1127-1135. (PMID:17395751)
249. Saleh MA, Boesen EI, Pollock JS, Savin VJ, Pollock DM. Endothelin receptor A-specific stimulation of glomerular inflammation and injury in a streptozotocin-induced rat model of diabetes. *Diabetologia.* 2011;54(4):979-88. doi: 10.1007/s00125-010-2021-4. (PMID:21191784)
250. Tomlinson DR, Gardiner NJ. Glucose neurotoxicity. *Nat Rev Neurosci.* 2008; 9(1): 36-45. (PMID:18094705)

251. Sieber FE, Traystman RJ. Special issues: glucose and brain. *Crit Care Med.* 1992; 20(1):104–14. (PMID:1729027)
252. Bilotta F, Spinelli A, Giovannini F, Doronzio A, Delfini R, Rosa G. The effect of intensive insulin therapy on infection rate, vasospasm, neurologic outcome, and mortality in neurointensive care unit after intracranial aneurysm clipping in patients with acute subarachnoid hemorrhage: a randomized prospective pilot trial. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2007;19:156-60. (PMID:17592345)
253. Meier R, Béchir M, Ludwig S, Sommerfeld J, Keel M, Steiger P, Stocker R, Stover JF. Differential temporal profile of lowered blood glucose levels (3.5 to 6.5 mmol/l versus 5 to 8 mmol/l) in patients with severe traumatic brain injury. *Crit Care.* 2008;12(4): R98. doi: 10.1186/cc6974. (PMID:18680584)
254. Pasternak JJ, McGregor DG, Schroeder DR et al. Hyperglycemia in patients undergoing cerebral aneurysm surgery: its association with long-term gross neurologic and neuropsychological function. *Mayo Clin Proc.* 2008;83(4):406-17. doi: 10.4065/83.4.406. (PMID:18380986)
255. Kramer AH, Roberts DJ, Zygun DA. Optimal glycemic control in neurocritical care patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2012;16(5):R203. [Epub ahead of print] (PMID:23082798)
256. Suh SW, Gum ET, Hamby AM, Chan PH, Swanson RA. Hypoglycemic neuronal death is triggered by glucose reperfusion and activation of neuronal NADPH oxidase. *J Clin Invest.* 2007;117(4):910-8. (PMID:17404617)
257. Oddo M, Schmidt JM, Carrera E, Badjatia N, Connolly ES, Presciutti M, Ostapovich ND, Levine JM, Le Roux P, Mayer SA. Impact of tight glycemic control on cerebral glucose metabolism after severe brain injury: a microdialysis study. *Crit Care Med.* 2008;36: 3233-8. doi: 10.1097/CCM.0b013e31818f4026. (PMID:18936695)
258. Naidech AM, Levasseur K, Liebling S, Garg RK, Shapiro M, Ault ML, Afifi S, Batjer HH. Moderate hypoglycemia is associated with vasospasm, cerebral infarction, and 3-month disability after subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care.* 2010, 12:181-7. doi: 10.1007/s12028-009-9311-z. (PMID:19967566)
259. a) Fan X, Ning M, Lo EH, Wang X. Early insulin glycemic control combined with tPA thrombolysis reduces acute brain tissue damages in a focal embolic stroke model of diabetic rats. *Stroke.* 2013 Jan;44(1):255-9. doi: 10.1161/STROKEAHA.112.663476. Epub 2012 Nov 1. (PMID:23117722)
259. b) Southerland AM, Johnston KC. Considering hyperglycemia and thrombolysis in the Stroke Hyperglycemia Insulin Network Effort (SHINE) trial. *Ann N Y Acad Sci.* 2012 Sep;1268:72-8. doi: 10.1111/j.1749-6632.2012.06731.x. Review. (PMID:22994224)
- 260 a) Richardson DK, Kashyap S, Bajaj M, Cusi K, Mandarino SJ, Finlayson J, DeFronzo RA, Jenkinson CP, Mandarino LJ. Lipid infusion decreases the expression of nuclear encoded mitochondrial genes and increases the expression of extracellular matrix genes in human skeletal muscle *J Biol Chem.* 2005;280(11):10290-7. (PMID:15598661)
260. b) Ceriello A, Quagliaro L, Piconi L, Assaloni R, Da Ros R, Maier A, Esposito K, Giugliano D. Effect of postprandial hypertriglyceridemia and hyperglycemia on circulating adhesion molecules and oxidative stress generation and the possible role of simvastatin treatment. *Diabetes.* 2004;53(3):701-10. (PMID:14988255)
261. Steinberg HO, Tarshoby M, Monestel R, Hook G, Cronin J, Johnson A, Bayazeed B, Baron AD. Elevated circulating free fatty acid levels impair endothelium-dependent vasodilation. *J Clin Invest.* 1997;100(5):1230-9. (PMID:9276741)
262. Taniguchi CM, Emanuelli B, Kahn CR. Critical nodes in signalling pathways: insights into insulin action. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2006;7(2):85-96. (PMID:16493415)
263. Chin JH, Azhar S, Hoffman BB. Inactivation of endothelial derived relaxing factor by oxidized lipoproteins. *J Clin Invest.* 1992; 89(1):10–18. (PMID:1309534)

264. Sechterberger MK, Bosman RJ, Oudemans-van Straaten HM, Siegelaar SE, Hermanides J, Hoekstra JB, De Vries JH. The effect of diabetes mellitus on the association between measures of glycaemic control and ICU mortality: a retrospective cohort study. *Crit Care*. 2013;17(2):R52. (PMID:23510051)
265. Krinsley JS. Glycemic variability: A strong independent predictor of mortality in critically ill patients. *Crit care med*. 2008;36(11):3008-13. doi: 10.1097/CCM.0b013e31818b38d2. (PMID:18824908)
266. Egi M, Bellomo R, Stachowski E, French CJ, Hart G: Variability of blood glucose concentration and short-term mortality in critically ill patients. *Anesthesiology*. 2006;105(2):244-52. (PMID:16871057)
267. 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):838-42. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181cc4be9. (PMID:20035218)
268. Wintergerst KA, Buckingham B, Gandrud L, Wong BJ, Kache S, Wilson, DM. Association of hypoglycemia, hyperglycemia, and glucose variability with morbidity and death in the pediatric intensive care unit. *Pediatrics*. 2006;118(1):173-9. (PMID:16818563)
269. Ceriello A, Ihnat MA, Thorpe JE. The "metabolic memory": is more than just tight glucose control necessary to prevent diabetic complications?. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94(2):410-15. doi: 10.1210/jc.2008-1824. (PMID:19066300)
270. Ceriello A, Esposito K, Piconi L, Ihnat M, Thorpe J, Testa R, Bonfigli AR, Giugliano D. Glucose "peak" and glucose "spike": Impact on endothelial function and oxidative stress. *Diabetes Res Clin Pract*. 2008;82(2):262-67. doi: 10.1016/j.diabres.2008.07.015. (PMID:18950890)
271. Siegelaar SE, Holleman F, Hoekstra JB, DeVries JH. Glucose variability; does it matter? *Endocr Rev*. 2010;31(2):171-82. doi: 10.1210/er.2009-0021. (PMID:19966012)
272. Schisano B, Tripathi G, McGee K, McTernan PG, Ceriello A. Glucose oscillations, more than constant high glucose, induce p53 activation and a metabolic memory in human endothelial cells. *Diabetologia*. 2011;54(5):1219-26. doi: 10.1007/s00125-011-2049-0. (PMID:21287141)
273. Hirsch IB, Brownlee M. Should minimal blood glucose variability become the gold standard of glycemic control? *J Diabetes Complications*. 2005;19(3):178-81. (PMID:15866065)
274. Šoupal J, Škrha J jr., Fajmon M, Kvasnička J, Škrha J, Prázný M. Glykemická variabilita je spojená s aktivací endotelu (cytoadhezívními molekulami ICAM1 a VCAM) u pacientů s diabetem 1. typu bez komplikací, ale nikoliv u pacientů s komplikacemi. *Diabetologie, metabolismus, endokrinologie, výživa*. 2013;16(Suppl 1):28.
275. Siegelaar SE, Holleman F, Hoekstra JB, DeVries JH (2010). Glucose variability; does it matter? *Endocr rev*. 2010;31(2):171-82.
276. Ceriello A, Kilpatrick ES. Glycemic variability: both sides of the story. *Diabetes Care*. 2013;36 Suppl 2:S272-5. doi: 10.2337/dcS13-2030. (PMID:23882058)
277. Kilpatrick ES, Rigby AS, Atkin SL. For debate. Glucose variability and diabetes complication risk: we need to know the answer. *Diabet Med*. 2010;27(8):868-71. doi: 10.1111/j.1464-5491.2010.02929.x. (PMID:20653742)
278. McNulty PH. Comparison of local and systemic effects of insulin on myocardial glucose extraction in ischemic heart disease. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2000; 278(3):H741-H747. (PMID:10710341)
279. Mehta SR, Yusuf S, Díaz R, Zhu J, Pais P, Xavier D, Paolasso E, Ahmed R, Xie C, Kazmi K, Tai J, Orlandini A, Pogue J, Liu L; CREATE-ECLA Trial Group Investigators. Effect of glucose-insulin-potassium infusion on mortality in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the CREATE-ECLA randomized controlled trial. *JAMA*. 2005;293(4):437-46. (PMID:15671428)
280. a) Gu W, Pagel PS, Warltier DC, Kersten JR. Modifying cardiovascular risk in diabetes mellitus. *Anesthesiology*. 2003;98(3):774-9. (PMID: 20144379)

- 280 b) Ebel D, Müllenheim J, Fräsdorf J, Heinen A, Huhn R, Bohlen T, Ferrari J, Südkamp H, Preckel B, Schlack W, Thämer V. Effect of acute hyperglycaemia and diabetes mellitus with and without short-term insulin treatment on myocardial ischaemic late preconditioning in the rabbit heart in vivo. *Pflugers Arch*. 2003;446(2):175-82. Epub 2003 Mar 26. (PMID:12739155)
281. Das UN. Insulin: an endogenous cardioprotector. *Curr Opin Crit Care*. 2003;9(5):375-83. (PMID:14508150)
282. Aljada A, Saadeh R, Assian E, Ghanim H, Dandona P. Insulin inhibits the expression of intercellular adhesion molecule-1 by human aortic endothelial cells through stimulation of nitric oxide. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000, 85(7): 2572-2575. (PMID:10902810)
283. Sinha AK, Bhattacharya S, Acharya K, Mazumder S: Stimulation of nitric oxide synthesis and protective role of insulin in acute thrombosis in vivo. *Life Sci*. 1999;65(25):2687-96. (PMID:10622278)
284. Kahn MB, Yuldasheva NY, Cubbon RM, Smith J, Rashid ST, Viswambharan H, Imrie H, Abbas A, Rajwani A, Aziz A, Baliga V, Sukumar P, Gage M, Kearney MT, Wheatcroft SB. Insulin resistance impairs circulating angiogenic progenitor cell function and delays endothelial regeneration. *Diabetes*. 2011;60(4):1295-03. doi: 10.2337/db10-1080. (PMID:21317296)
285. Blakytyn R, Jude EB, Martin Gibson J, Boulton AJ, Ferguson MW. Lack of insulin-like growth factor 1 (IGF1) in the basal keratinocyte layer of diabetic skin and diabetic foot ulcers. *J Pathol*. 2000;190(5):589-94. (PMID:10727985)
286. Fulzele K, Clemens TL. Novel functions for insulin in bone. *Bone*. 2012; 50(2):452-6. doi: 10.1016/j.bone.2011.06.018. (PMID:21723973)
287. Fulzele K, Riddle RC, DiGirolamo DJ, Cao X, Wan C, Chen D, Faugere MC, Aja S, Hussain MA, Brüning JC, Clemens TL. Insulin receptor signaling in osteoblasts regulates postnatal bone acquisition and body composition. *Cell*. 2010;142(2):309-19. doi: 10.1016/j.cell.2010.06.002. (PMID:20655471)
288. Plum L, Schubert M, Brüning JC. The role of insulin receptor signaling in the brain. *Trends Endocrinol Metab*. 2005;16(2):59-65. doi: 10.1016/j.tem.2005.01.008. (PMID:15734146)
289. Deng HP, Chai JK. The effects and mechanisms of insulin on systemic inflammatory response and immune cells in severe trauma, burn injury, and sepsis. *Int Immunopharmacol*. 2009;9(11):1251-9. doi: 10.1016/j.intimp.2009.07.009. (PMID:19647101)
290. Sunahara KK, Sannomiya P, Martins JO. Briefs on insulin and innate immune response. *Cell Physiol Biochem*. 2012;29(1-2):1-8. doi: 10.1159/000337579. (PMID:22415069)
291. Dandona P, Aljada A, Mohanty P, Ghanim H, Hamouda W, Assian E, Ahmad S. Insulin inhibits intranuclear nuclear factor kappaB and stimulates IkappaB in mononuclear cells in obese subjects: evidence for an anti-inflammatory effect? *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(7):3257-65. (PMID:11443198)
292. Dandona P, Aljada A, Mohanty P. The anti-inflammatory and potential anti-atherogenic effect of insulin. *Diabetologia*. 2002;45(6):924-30. (PMID:12107738)
293. Hansen TK, Thiel S, Wouters PJ, Christiansen JS, Van den Berghe G. Leuven Intensive Insulin Therapy Trial in which mannose-binding lectin (MBL) and C-reactive protein (CRP) levels were significantly suppressed by intensive insulin therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(3):1082-8. (PMID:12629088)
294. Leffler M, Hrach T, Stuerzl M, Horch RE, Herndon DN, Jeschke MG. Insulin attenuates apoptosis and exerts anti-inflammatory effects in endotoxemic human macrophages. *J Surg Res*. 2007;143(2):398-406. (PMID:17583747)
295. Esmann V. The polymorphonuclear leukocyte in diabetes mellitus. *J Clin Chem Clin Biochem*. 1983;21(9):561-7. (PMID:6226761)
296. Rassias, AJ, Marrin CA, Arruda J, Whalen PK, Beach M, Yeager MP. Insulin infusion improves neutrophil function in diabetic cardiac surgery patients. *Anesth Analg*. 1999; 88(5): 1011-6. (PMID:10320160)

297. Martins JO, Wittlin BM, Anger DB, Martins DO, Sannomiya P, Jancar S. Early phase of allergic airway inflammation in diabetic rats: role of insulin on the signaling pathways and mediators. *Cell Physiol Biochem*. 2010; 26(4-5):739-48. doi: 10.1159/000322341. (PMID:21063111)
298. Viardot A, Grey ST, Mackay F, Chisholm D. Potential antiinflammatory role of insulin via the preferential polarization of effector T cells toward a T helper 2 phenotype. *Endocrinology*. 2007;148(1):346-53. (PMID:17008395)
299. Perfield JW 2nd, Lee Y, Shulman GI, Samuel VT, Jurczak MJ, Chang E, Xie C, Tschlis PN, Obin MS, Greenberg AS. Tumor Progression Locus 2 (TPL2) Regulates Obesity-Associated Inflammation and Insulin Resistance. *Diabetes*. 2011;60(4):1168-76. doi: 10.2337/db10-0715. (PMID:21346175)
300. Shi H, Kokoeva MV, Inouye K, Tzameli I, Yin H, Flier JS. TLR4 links innate immunity and fatty acid-induced insulin resistance. *J Clin Invest*. 2006;116(11): 3015-25. (PMID:17053832)
301. Schwartz EA, Zhang WY, Karnik SK, Borwege S, Anand VR, Laine PS, Su Y, Reaven PD. Nutrient Modification of the Innate Immune Response. Nutrient modification of the innate immune response: a novel mechanism by which saturated fatty acids greatly amplify monocyte inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010;30(4):802-8. doi: 10.1161/ATVBAHA.109.201681. (PMID:20110572)
302. Feuerer M, Herrero L, Cipolletta D, Naaz A, Wong J, Nayer A, Lee J, Goldfine AB, Benoist C, Shoelson S, Mathis D. Lean, but not obese, fat is enriched for a unique population of regulatory T cells that affect metabolic parameters. *Nat Med*. 2009;15(8): 930-9. doi: 10.1038/nm.2002. (PMID:19633656)
303. Viardot A, Heilbronn LK, Samocha-Bonet D, Mackay F, Campbell LV, Samaras K. Obesity is associated with activated and insulin resistant immune cells. *Diabetes Metab Res Rev*. 2012;28(5):447-54. doi: 10.1002/dmrr.2302. (PMID:22492715)
304. Kaplan JL, Shi HN, Walker WA. The role of microbes in developmental immunologic programming. *Pediatr Res*. 2011;69(6):465-72. doi: 10.1203/PDR.0b013e318217638a. (PMID:21364495)
305. Klein S, Fontana L, Young VL, Coggan AR, Kilo C, Patterson BW, Mohammed BS. Absence of an effect of liposuction on insulin action and risk factors for coronary heart disease. *N Engl J Med*. 2004;350(25):2549-57. (PMID:15201411)
306. Bikman BT, Zheng D, Pories WJ, Chapman W, Pender JR, Bowden RC, Reed MA, Cortright RN, Tapscott EB, Houmard JA, Tanner CJ, Lee J, Dohm GL. Mechanism for improved insulin sensitivity after gastric bypass surgery. Mechanism for improved insulin sensitivity after gastric bypass surgery. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93 (12):4656-63. doi: 10.1210/jc.2008-1030. (PMID:18765510)
307. Palička V. Kostní tkáň a hormony. *Postgraduální medicína*. 2013;15(7):737-40.
308. Poudel RR. Renal glucose handling in diabetes and sodium glucose cotransporter 2 inhibition. *Indian J Endocrinol Metab*. 2013;17(4):588-93. doi: 10.4103/2230-8210.113725.(PMID:23961473)
309. Laplante M, Sabatini DM. mTORC1 activates SREBP-1c and uncouples lipogenesis from gluconeogenesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107(8), 3281-3282. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(8):3281-2. doi: 10.1073/pnas.1000323107. (PMID:20167806)
310. Wolfrum C, Asilmaz E, Luca E, Friedman JM, Stoffel M. Foxa2 regulates lipid metabolism and ketogenesis in the liver during fasting and in diabetes. *Nature*. 2004;432(7020):1027-32. (PMID:15616563)
311. Li G, Barrett EJ, Ko SH, Cao W, Liu Z. Insulin and Insulin-Like Growth Factor-I Receptors Differentially Mediate Insulin-Stimulated Adhesion Molecule Production by Endothelial Cells. *Endocrinology*. 2009;150(8):3475-82. doi: 10.1210/en.2009-0172. (PMID:19423756)
312. Piatti PM, Monti LD, Zavaroni I, Valsecchi G, Van Phan C, Costa S, Conti M, Sandoli EP, Solerte B, Pozza G, Pontirolli AE, Reaven G. Alterations in nitric oxide/cyclic-CMP pathways in nondiabetic siblings of patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrin Metab*. 2000;85(7):2416-20. (PMID:10902787)

313. Folli F, Saad MJ, Velloso L, Hansen H, Carandente O, Feener EP, Kahn CR. Crosstalk between insulin and angiotensin II signalling systems. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 1999; 107(2):133-9. doi:10.1055/s-0029-1212088. (PMID:10320054)
314. Roubíček T, Dolinková M, Bláha J, Haluzíková D, Bosanská L, Mráz M, Kremen J, Haluzík M. Increased angiotensinogen production in epicardial adipose tissue during cardiac surgery: possible role in a postoperative insulin resistance. *Physiol Res*. 2008;57(6):911-17. (PMID:18052686)
315. ADVANCE Collaborative Group. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee D, Hamet P, Harrap S, Heller S, Liu L, Mancia G, Mogensen CE, Pan C, Poulter N, Rodgers A, Williams B, Bompoint S, de Galan BE, Joshi R, Travert F. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358(24):2560-72. doi: 10.1056/NEJMoa0802987. (PMID:18539916)
316. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, Zieve FJ, Marks J, Davis SN, Hayward R, Warren SR, Goldman S, McCarren M, Vitek ME, Henderson WG, Huang GD, VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2009;360(2):129-39. doi: 10.1056/NEJMoa0808431. (PMID:19092145)
317. Pivovarova O, Gögebakan Ö, Klötting N, Sparwasser A, Weickert MO, Haddad I, Nikiforova VJ, Bergmann A, Kruse M, Seltmann AC, Blüher M, Pfeiffer AF, Rudovich N. Insulin Up-Regulates Natriuretic Peptide Clearance Receptor Expression in the Subcutaneous Fat Depot in Obese Subjects: A Missing Link between CVD Risk and Obesity? *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(5):E731-739. doi: 10.1210/jc.2011-2839.(PMID:22419733)
318. Rubler S, Dlugash J, Yuceoglu YZ, Kumral T, Branwood AW, Grishman A. New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis. *Am J Cardiol*. 1972;30(6):595-602. (PMID:4263660)
319. Young ME, McNulty P, Taegtmeier H. Adaptation and maladaptation of the heart in diabetes: Part II: potential mechanisms. *Circulation*. 2002;105(15):1861-70. (PMID:11956132)
320. Sarma S, Ardehali H, Gheorghiadu M. Enhancing the metabolic substrate: PPAR-alpha agonists in heart failure. *Heart fail Rev*. 2012;17(1):35-43. doi: 10.1007/s10741-010-9208-0. (PMID:21104312)
321. Boudina S, Abel ED. Diabetic cardiomyopathy. *Rev Endocr Metab Disord*. 2010;11(1): 31-39. doi: 10.1007/s11154-010-9131-7. (PMID:20180026)
322. Boudina S, Bugger H, Sena S, O'Neill BT, Zaha VG, Ilkun O, Wright JJ, Mazumder PK, Palfreyman E, Tidwell TJ, Theobald H, Khalimonchuk O, Wayment B, Sheng X, Rodnick KJ, Centini R, Chen D, Litwin SE, Weimer BE, Abel ED. Contribution of impaired myocardial insulin signaling to mitochondrial dysfunction and oxidative stress in the heart. *Circulation*. 2009;119(9):1272-83. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.792101. (PMID:19237663)
323. Kolaczynski JW. Concept paper: antihyperglycemic therapy and the diabetic heart—do we really know enough? *J Diabetes Complications*. 2011;25(1):63-72. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2009.07.002. (PMID: 19781960)
324. Burgos LG, Ebert TJ, Asiddao C, Turner LA, Pattison CZ, Wang-Cheng R, Kampine JP. Increased intraoperative cardiovascular morbidity in diabetics with autonomic neuropathy. *Anesthesiology*. 1989;70(4):591-7. (PMID: 2929996)
325. Spallone, V., Ziegler, D., Freeman, R., Bernardi, L., Frontoni, S., Pop-Busui, R., Stevens M, Kempler P, Hilsted J, Tesfaye S, Low P, Valensi P. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management. *Diabetes Metab Res Rev*. 2011;27(7):639-53. doi: 10.1002/dmrr.1239. (PMID: 21695768)
326. Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes care*. 2003;26(5):1553-79. (PMID: 12716821)

327. Maser RE, Mitchell BD, Vinik AI, Freeman R. The association between cardiovascular autonomic neuropathy and mortality in individuals with diabetes a meta-analysis. *Diabetes care*. 2003;26(6):1895-901. (PMID: 12766130)
328. Maser RE, Lenhard MJ. Cardiovascular autonomic neuropathy due to diabetes mellitus: clinical manifestations, consequences, and treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(10): 5896-903. (PMID: 16014401)
329. Keyl C, Lemberger P, Palitzsch KD, Hochmuth K, Liebold A, Hobbhahn J. Cardiovascular autonomic dysfunction and hemodynamic response to anesthetic induction in patients with coronary artery disease and diabetes mellitus. *Anesth Analg*. 1999;88(5):985-991. (PMID: 10320156)
330. Knuttgen D, Buttner-Belz U, Gernot A, Doehn M. Unstable blood pressure during anesthesia in diabetic patients with autonomic neuropathy. *Anasth Intensivther Notfallmed*. 1990;25(4):256-62. (PMID: 2221299)
331. Latson TW, Ashmore TH, Reinhart DJ, Klein KW, Giesecke AH. Autonomic reflex dysfunction in patients presenting for elective surgery is associated with hypotension after anesthesia induction. *Anesthesiology*.1994;80(2):326-37. (PMID:8311315)
332. Kitamura A, Hoshino T, Kon T, Ogawa R. Patients with diabetic neuropathy are at risk of a greater intraoperative reduction in core temperature. *Anesthesiology*.2000;92(5):1311-8. (PMID: 10781276)
333. Sobotka PA, Liss HP, Vinik AI. Impaired hypoxic ventilatory drive in diabetic patients with autonomic neuropathy. *J Clin Endocrinol Metab*. 1986; 62(4):658-3. (PMID:3081568)
334. Sharma AC, Fogelson BG, Nawas SI, Vigneswaran WT, Sam AD, Alden KJ, Ferguson JL, Law WR: Elevated coronary endothelin-1 but not nitric oxide in diabetics during CABG. *Ann Thorac Surg*. 1999;67(6):1659-63. (PMID:10391271)
335. Matata BM, Galiñanes M. Effect of diabetes on nitric oxide metabolism during cardiac surgery. *Diabetes*. 2011;50(11):2603-10. (PMID:11679441)
336. Matata BM, Galiñanes M. Cardiopulmonary bypass exacerbates oxidative stress but does not increase proinflammatory cytokine release in patients with diabetes compared with patients without diabetes. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2000;120(1):1-11. (PMID:10884648)
337. Hayden MR, Tyagi SC. Is type 2 diabetes mellitus a vascular disease (atheroscleropathy) with hyperglycemia a late manifestation? The role of NOS, NO, and redox stress. *Cardiovasc Diabetol*. 2003;2:2. (PMID:12628022)
338. Crabtree MJ, Smith CL, Lam G, Goligorsky MS, Gross SS. Ratio of 5,6,7,8-tetrahydrobiopterin to 7,8-dihydrobiopterin in endothelial cells determines glucose-elicited changes in NO vs. superoxide production by eNOS. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2008;294(4):H1530-40. doi: 10.1152/ajpheart.00823.2007. Erratum in: *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2010 Aug;299(2):H576. (PMID:18192221)
339. Reyes Toso CF, Linares LM, Rodríguez RR. Blood sugar concentrations during ketamine or pentobarbitone anesthesia in rats with or without alpha and beta adrenergic blockade. *Medicina (B Aires)*. 1995;55(4):311-6. (PMID: 8728870)
340. Desborough JP, Jones PM, Persaud SJ, Landon MJ, Howell SL. Isoflurane inhibits insulin secretion from isolated rat pancreatic islets of Langerhans. *Br J Anaesth*. 1993;71(6):873-6. (PMID: 8280557)
341. Lattermann R, Schricker T, Wachter U, Georgieff M, Goertz A. Understanding the mechanisms by which isoflurane modifies the hyperglycemic response to surgery. *Anesth Analg*. 2001;93:121-7. (PMID: 11429352)
342. Larsen R. a kolektiv. *Anestezie*. Grada Publishing 1998:431.
343. Kurochkin M Iu. Central neuroaxial blockade and metabolic stress-answer in a newborn and babies in surgical diseases. *Klin Khir*. 2013;(5):58-60. Russian. (PMID:23888812.)

344. Nasr DA, Abdelhamid HM. The efficacy of caudal dexmedetomidine on stress response and postoperative pain in pediatric cardiac surgery. *Ann Card Anaesth.*2013;16(2):109-14. (PMID: 23545865)
345. Pflug AE, Halter JB. Effect of spinal anesthesia on adrenergic tone and the neuroendocrine responses to surgical stress in humans. *Anesthesiology* 1981;55(2):120-6. (PMID: 7258714)
346. Wolf AR, Eyres RL, Laussen PC, Edwards J, Stanley IJ, Rowe P, Simon L. Effect of extradural analgesia on stress responses to abdominal surgery in infants. *Br J Anaesth.* 1993;70(6):654-60. (PMID: 8392359)
347. Anderson RE, Ehrenberg J, Barr G, Brismar K, Owall A, Alserius T, Ivert T. Effects of thoracic epidural analgesia on glucose homeostasis after cardiac surgery in patients with and without diabetes mellitus. *Eur J Anaesthesiology.*2005;22(7):524-9. (PMID: 16045142)
348. Rehman HU, Mohammed K. Perioperative management of diabetic patients. *Curr Surg.* 2003;60(6):607-11. (PMID: 14972202)
349. Scherpereel PA, Tavernier B. Perioperative care of diabetic patients.*Eur J Anaesthesiol.*2001;18(5):277-94. (PMID: 11350470)
350. Kawano T, Tanaka K, Chi H, Eguchi S, Yamazaki F, Kitamura S, Kumagai N, Yokoyama M. Biophysical and pharmacological properties of glucagon-like peptide-1 in rats under isoflurane anesthesia. *Anesth Analg.* 2012;115(1):62-9. doi:10.1213/ANE.0b013e318253cbf0. (PMID: 22504208)
351. Tanaka K, Kehl F, Gu W, Krolikowski JG, Pagel PS, Warltier DC, Kersten JR. Isoflurane-induced preconditioning is attenuated by diabetes. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2002;282(6):H2018-23. (PMID: 15101859)
352. Van den Brom CE, Bulte CS, Loer SA, Bouwman RA, Boer C. Diabetes, perioperative ischaemia and volatile anaesthetics: consequences of derangements in myocardial substrate metabolism. *Cardiovasc Diabetol.* 2013;12:42. doi: 10.1186/1475-2840-12-42. (PMID: 23452502)
353. Li H, Zhou C, Chen D, Fang N, Yao Y, Li L. Failure to protect against myocardial ischemia-reperfusion injury with sevoflurane postconditioning in old rats in vivo. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2013;57(8):1024-31. doi: 10.1111/aas.12156. (PMID: 23848060)
354. Raphael J, Gozal Y, Navot N, Zuo Z. Hyperglycemia inhibits anesthetic-induced postconditioning in the rabbit heart via modulation of phosphatidylinositol-3-kinase/Akt and endothelial nitric oxide synthase signaling. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2010;55(4):348-57. doi: 10.1097/FJC.0b013e3181d26583. (PMID: 20125034)
355. Vlastic N, Ge ZD, Leucker T, Brzezinska AK, Du JH, Shi Y, Warltier DC, Pratt PF Jr, Kersten JR. Decreased tetrahydrobiopterin and disrupted association of Hsp90 with eNOS by hyperglycemia impair myocardial ischemic preconditioning. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2011;301(5):H2130-9. doi: 10.1152/ajpheart.01078.2010. Epub 2011 Sep 9. (PMID: 21908789)
356. Kosiborod M, Inzucchi SE, Krumholz HM, Xiao L, Jones PG, Fiske S, Masoudi FA, Marso SP, Spertus JA: Glucometrics in patients hospitalized with acute myocardial infarction: Defining the optimal outcomes-based measure of risk. *Circulation* 2008;117(8):1018-27. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.740498. (PMID: 18268145)
357. Kersten JR, Montgomery MW, Ghassemi T, Gross ER, Toller WG, Pagel PS, Warltier DC. Diabetes and hyperglycemia impair activation of mitochondrial KATP channels. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2001;280(4):H1744-H750. (PMID: 11247788)
358. Kehl F, Krolikowski JG, Mraovic B, Pagel PS, Warltier DC, Kersten JR: Hyperglycemia prevents isoflurane-induced preconditioning against myocardial infarction. *Anesthesiology.* 2012; 96(1):183-8. (PMID: 11753019)

359. Bell G, Dickson U, Arana A, Robinson D, Marshall C, Morton N. Remifentanyl vs fentanyl/morphine for pain and stress control during pediatric cardiac surgery. *Paediatr Anaesth.* 2004;14(10):856-60. (PMID:15385015)
360. Bozkurt P, Kaya G, Yeker Y, Altintas F, Bakan M, Hacibekiroglu M, Bahar M. Effectiveness of morphine via thoracic epidural vs intravenous infusion on postthoracotomy pain and stress response in children. *Paediatr Anaesth.* 2004;14(9):748-4. (PMID: 15330957)
361. Chelazzi C, Consales G, Margiacchi L, De Gaudio AD. Remifentanyl for postoperative analgo-sedation: effects on glycaemia and HOMA score. *Critical Care.* 2010;14:P481.
362. Karci A, Tasdogan A, Erkin Y, Aktas G, Elar Z. The analgesic effect of morphine on postoperative pain in diabetic patients. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2004;48(5):619-24. (PMID:15101859)
363. Bláha, J. Kontrola glykémie v intenzivní péči. Ne jestli, ale jak. *Anesteziologie a intenzivní medicína.* 2009;19(3):128-30.
364. Rice MJ, Pitkin AD, Coursin, DB. Glucose measurement in the operating room: More complicated than it seems. *Anesth Analg.* 2010;110(4):1056-65. doi:10.1213/ANE.0b013e3181cc07de. (PMID:20142354)
365. Finkielman JD, Oyen LJ, Afessa B. Agreement between bedside blood and plasma glucose measurement in the ICU setting. *Chest.* 2005;127(5):1749-51. (PMID: 15888855).
366. Kanji S, Buffie J, Hutton B, Bunting PS, Singh A, McDonald K, Fergusson D, McIntyre LA, Hebert PC. Reliability of point-of-care testing for glucose measurement in critically ill adults. *Crit Care Med.* 2005;33(12):2778-2785. (PMID: 18352960)
367. Desachy A, Vuagnat AC, Ghazali AD, Baudin OT, Longuet OH, Calvat SN, Gissot V. Accuracy of bedside glucometry in critically ill patients: Influence of clinical characteristics and perfusion index. *Mayo Clin Proc.* 2008;83(4):400-5. (PMID: 18380985)
368. Sechterberger MK, van der Voort PHJ, De Vries JH. Intra-arterial versus subcutaneous continuous glucose monitoring in post-operative cardiac surgery patients in the ICU. *Diabetes Technol Ther.* 2014;16(Suppl 1):144-5.
369. a) Chee F, Fernando T, van Heerden PV. Closed-loop glucose control in critically ill patients using continuous glucose monitoring system (CGMS) in real time. *IEEE Trans Inf Technol Biomed.* 2003;7(1):43-53. (PMID:12670018)
- 369 b) Kumareswaran K, Evans ML, Hovorka R. Closed-loop insulin delivery: towards improved diabetes care. *Discov Med.* 2012;13(69):159-70. (PMID:22369975)
370. Damiano ER, El-Khatib FH, Zheng H, Nathan DM, Russell SJ A Comparative Effectiveness Analysis of Three Continuous Glucose Monitors. *Diabetes care.* 2013;36(2):251-9. Clinical trial reg. no. NCT01161862, clinicaltrials.gov. doi: 10.2337/dc12-0070. (PMID: 23275350)
371. Luijck YM, Mader JK, Doll W, Pieber T, Farret A, Place J, Renard E, Bruttomesso D, Filippi A, Avogaro A, Arnolds S, Benesch C, Heinemann L, Devries On Behalf Of The Ap Home Consortium JH. Accuracy and Reliability of Continuous Glucose Monitoring Systems: A Head-to-Head Comparison. *Diabetes Technol Ther.* 2013;(15): A13-A14. (PMID:23650900)
372. Kovatchev B, Anderson S, Heinemann L, Clarke W. Comparison of the Numerical and Clinical Accuracy of Four Continuous Glucose Monitors. *Diabetes Care.* 2008;31(6):1160-4. doi: 10.2337/dc08-1037. (PMID: 18820226).
373. Siegelaar SE, Barwari T, Hermanides J, Stooker W, van der Voort PH, DeVries JH. Accuracy and Reliability of Continuous Glucose Monitoring in the Intensive Care Unit: A Head-to-Head Comparison of Two Subcutaneous Glucose Sensors in Cardiac Surgery Patients. *Diabetes Care.* 2011;34(3):e31. doi:10.2337/dc10-1882. (PMID:21357356)

374. Stoszkova A, Dostal P, Musil F, Smahelova A, Zadak Z, Cerny V. Blood and tissue glucose level in critically ill patients: a comparison of different methods of measuring interstitial glucose levels. *Intensive Care Med.* 2009;35(7):1318. doi: 10.1007/s00134-009-1437-0. (PMID:19238356)
375. Ligtenberg JJ, Borggreve HF, Sternerdink A, Zijstra JG. Subcutaneous glucose measurements and glucose regulation (?). *Intensive Care Med.* 2010;36(5):897-8. doi: 10.1007/s00134-010-1779-7.(PMID:20145909)
376. Price GC, Stevenson K, Walsh TS. Evaluation of a continuous glucose monitor in an unselected general intensive care population. *Crit Care Resusc.* 2008;10(3):209-16. (PMID:18798719)
377. Logtenberg SJ, Kleefstra N, Snellen FT, Groenier KH, Slingerland RJ, Nierich AP, Bilo HJ. Pre- and Postoperative Accuracy and Safety of a Real-Time Continuous Glucose Monitoring System in Cardiac Surgical Patients: A Randomized Pilot Study. *Diabetes Technol Ther.* 2009;11(1):31-7. doi: 10.1089/dia.2008.0028. (PMID:19132853)
378. Brunner R, Kitzberger R, Miehsler W, Herkner H, Madl C, Holzinger U. Accuracy and reliability of a subcutaneous continuous glucose-monitoring system in critically ill patients. *Crit Care Med.* 2011;39(4):659-4. doi: 10.1097/CCM.0b013e318206bf2e. (PMID:21221002)
379. 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):467-2. doi: 10.2337/dc09-1352. (PMID:20007948)
380. 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. *Intensive Care Med.* 2009;35(8):1383-9. doi: 10.1007/s00134-009-1471-y. (PMID:19350213)
381. Rice MJ, Coursin DB. Continuous Measurement of Glucose: Facts and Challenges. *Anesthesiology.* 2012;116(1):199–204. doi: 10.1097/ALN.0b013e318236abf6. (PMID:21970886)
382. Allen HF, Rake A, Roy M, Brenner D, McKiernan CA. Prospective detection of hyperglycemia in critically ill children using continuous glucose monitoring. *Pediatr Crit Care Med.* 2008;9 (2):153-8. doi: 10.1097/PCC.0b013e3181668b33. (PMID:18477928)
383. Pronovost PJ, Goeschel CA, Wachter RM. The wisdom and justice of not paying for “preventable complications”. *JAMA.* 2008;299(18):2197-9. doi: 10.1001/jama.299.18.2197. (PMID: 18477787)
384. Kovatchev BP, Clarke WL, Breton M, Brayman K, McCall A. Quantifying temporal glucose variability in diabetes via continuous glucose monitoring: mathematical methods and clinical application. *Diabetes Technol Ther.* 2005;7(6):849-62. (PMID:16386091)
385. 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 Technol Ther.* 2004;6(3):339-47. (PMID:15198837)
386. Rowen M, Schneider DJ, Pratley RE, Sobel BE. On rendering continuous glucose monitoring ready for prime time in the cardiac care unit. *Coron Artery Dis.* 2007;18(5):405-9. (PMID:17627191)
387. Combs AH, Harjunmaa HII, Kun S, Burrell RA, Keating J, Flaton K, Lock JP, Peura RA. Optical noninvasive glucometer achieves ISO required clinical accuracy in pilot study. *In Diab Technol Ther.* 2013;(15): A5.
388. Piper HG, Alexander JL, Shukla A, Pigula F, Costello JM, Laussen PC, Jaksic T, Agus MSD. Real-Time Continuous Glucose Monitoring in Pediatric Patients During and After Cardiac Surgery. *Pediatrics.* 2006;118 (3):1176-84. (PMID: 16951013)
389. Mlcák P, Fialová J, Trnková K, Chlup R. A Continuous Glucose Monitoring System (CGMS) - a promising approach for improving metabolic control in persons with type 1 Diabetes mellitus treated by insulin pumps. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2004;148(1):33-8. (PMID:15523543)
390. Karolina P, Chlup R, Jana Z, Kohnert KD, Kudlova P, Bartek J, Nakladalova M, Doubravova B, Seckar P.J. Influence of oral antidiabetic drugs on hyperglycemic response to foods in persons with type 2 diabetes mellitus

as assessed by continuous glucose monitoring system: a pilot study. *Diabetes Sci Technol.* 2010;4(4):983-92. (PMID:20663465)

391. Chlup R, Jelenova D, Chlupova K, Zapletalova J, Chlupova L, Bartek J. Function and accuracy of glucose sensors beyond their stated expiry date. *Diab. Technol Ther.* 2006;8(4):495-504. (PMID: 16939374)

392. Štechová K, Černý M, Brabec R, , Ulmannová T, Bartášková D, Špálová J, Zoban P. Kontinuální monitorování glykémie v reálném čase jako nástroj k odhalení pozdních hypoglykémii během postnatální adaptace glukózové homeostázy u novorozenců diabetických matek – výsledky pilotní studie. *Diabetologie, metabolismus, endokrinologie, výživa.* 2013;16(Suppl.1):20.

393. Boyne MS, Silver DM, Kaplan J, Saudek CD. Timing of Changes in Interstitial and Venous Blood Glucose Measured With a Continuous Subcutaneous Glucose Sensor. *Diabetes.* 2003;52(11):2790-4. (PMID: 14578298)

394. Žourek M, Hyková P, Kyselová P, Čechurová D, Rušavý Z. Porovnání dynamiky změn glykemií v podkoží, svalu a viscerálním tuku při použití CGMS během clampu u laboratorního potkana – pilotní projekt. *Diabetologie, metabolismus, endokrinologie, výživa.* 2012;16(Suppl.1):24.

395. Malmstedt J, Wahlberg E, Jorreskog G, Swedenborg J. Influence of perioperative blood glucose levels on outcome after infrainguinal bypass surgery in patients with diabetes. *Br J Surg.* 2006;93(11):1360–7. (PMID: 16779879)

396. Vriesendorp TM, Morelis QJ, Devries JH, et al. Early post-operative glucose levels are an independent risk factor for infection after peripheral vascular surgery. A retrospective study. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2004;28(5):520-5. (PMID: 15465374)

397. Halkos ME, Puskas JD, Lattouf OM, Kilgo P, Kerendi F, Song HK, Guyton RA, Thourani VH. Elevated preoperative hemoglobin A1c level is predictive of adverse events after coronary artery bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2008;136(3):631-40. doi: 10.1016/j.jtcvs.2008.02.091. doi: 10.1016/j.jtcvs.2008.02.091. (PMID: 18805264)

398. Gustafsson UO, Thorell A, Soop M, Ljungqvist O, Nygren J. Haemoglobin A1c as a predictor of postoperative hyperglycaemia and complications after major colorectal surgery. *Br J Surg.* 2009;66(11):1358-64. doi: 10.1002/bjs.6724. (PMID: 19847870)

399. Stryker LS, Abdel MP, Morrey ME, Morrow MM, Kor DJ, Morrey BF. Elevated Postoperative Blood Glucose and Preoperative Hemoglobin A1C Are Associated with Increased Wound Complications Following Total Joint Arthroplasty. *J Bone Joint Surg.* 2013;95(9):808-14. doi: 10.2106/JBJS.L.00494. (PMID: 23636187)

400. Hudson CC, Welsby IJ, Phillips-Bute B, Mathew JP, Lutz A, Chad Hughes G, Stafford-Smith M; Cardiothoracic Anesthesiology Research Endeavors (C.A.R.E.) Group. Glycosylated hemoglobin levels and outcome in non-diabetic cardiac surgery patients. *Can J Anaesth.* 2010;57(6):565-72. doi: 10.1007/s12630-010-9294-4. (PMID: 20221858)

401. Cohen O, Dankner R, Chetrit A, Luxenburg O, Langenauer C, Shinfeld A, Smolinsky AK. Multidisciplinary intervention for control of diabetes in patients undergoing coronary artery bypass graft (CABG). *Cardiovasc Surg.* 2003;11(3):195-200. (PMID: 12704328)

402. Soop M, Nygren J, Myrenfors P, Thorell A, Ljungqvist O. Preoperative oral carbohydrate treatment attenuates immediate postoperative insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2001;280(4):E576-83. (PMID: 11254464)

403. Z'graggen K, Guweidhi A, Steffen R, Potoczna N, Biral R, Walther F, Komminoth P, Horber F. Severe recurrent hypoglycemia after gastric bypass surgery. *Obes Surg.* 2008;18(8):981-8. doi: 10.1007/s11695-008-9480-4. (PMID: 18438618)

404. Goldfine AB, Mun EC, Devine E, Bernier R, Baz-Hecht M, Jones DB, Schneider BE, Holst JJ, Patti ME. Patients with Neuroglycopenia after Gastric Bypass Surgery Have Exaggerated Incretin and Insulin Secretory Responses to a Mixed Meal. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(12):4678-85. (PMID: 17895322)

405. Marsk R, Jonas E, Rasmussen F, Näslund E. Nationwide cohort study of post-gastric bypass hypoglycaemia including 5,040 patients undergoing surgery for obesity in 1986–2006 in Sweden. *Diabetologia*. 2010;53(11):2307-11. doi: 10.1007/s00125-010-1798-5. (PMID: 20495972)
406. Richtrová M, Havránková P, Žurek J, Košut P, Fedora M. XX. kongres České společnosti anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny. Abstrakt před publikací: Anesteziologie a intenzivní péče 2013(5).
407. Sovik O, Thordarson H. Dead-in-bed syndrome in young diabetic patients. *Diabetes Care*. 1999;22(Suppl 2):B40-2. Erratum in: *Diabetes Care* 1999 Aug;22(8):1389. (PMID: 10097898)
408. Virally ML, Guillausseau PJ. Hypoglycemia in adults. *Diabetes Metab*. 1999;25(6):477-90. (PMID: 10633872)
409. Tu E, Twigg SM, Dufflou J, Semsarian C. Causes of death in young Australians with type 1 diabetes: a review of coronial postmortem examinations. *Med J Aust*. 2008;188:699–702. (PMID: 18558891)
410. Frier BM, Schernthaner G, Heller SR. Hypoglycemia and cardiovascular risks. *Diabetes Care*. 2011;34(Suppl 2):S132-7. doi: 10.2337/dc11-s220. (PMID: 21525444)
411. Robinson RT, Harris ND, Ireland RH, Lee S, Newman C, Heller SR. Mechanisms of abnormal cardiac repolarization during insulin-induced hypoglycemia. *Diabetes*. 2003;52(6):1469-74. (PMID: 12765959)
412. Lipska KJ, Warton EM, Huang ES, Moffet HH, Inzucchi SE, Krumholz HM, Karter AJ. HbA1c and Risk of Severe Hypoglycemia in Type 2 Diabetes: The Diabetes and Aging Study. *Diabetes Care*. 2013;36(11):3535-42. doi: 10.2337/dc13-0610. (PMID: 23900589)
413. Steil GM, Langer M, Jaeger K, Alexander J, Gaies M, Agus MS. Value of continuous glucose monitoring for minimizing severe hypoglycemia during tight glycemic control. *Pediatr Crit Care Med*. 2011;12(6):643-8. doi: 10.1097/PCC.0b013e31821926a5. (PMID: 21499183)
414. Imperatore G, Cadwell BL, Geiss L, Saadine JB, Williams DE, Ford ES, Thompson TJ, Narayan KM, Gregg EW. Thirty-year trends in cardiovascular risk factor levels among US adults with diabetes: National Health and Nutrition Examination surveys, 1971–2000. *Am J Epidemiol*. 2004;160(6):531–9. (PMID: 15353413)
415. Tao LS, Mackenzie CR, Charlson ME. Predictors of postoperative complications in the patient with diabetes mellitus. *J Diabetes Complications*. 2008;22(1):24-8. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2007.05.008. (PMID: 18191074)
416. Moreno PR, Fuster V. New aspects in the pathogenesis of diabetic atherothrombosis. *Am Coll Cardiol*. 2004;44(12):2293-300. (PMID: 15607389)
417. Costacou T, Levy AP. Haptoglobin genotype and its role in diabetic cardiovascular disease. *J Cardiovasc Transl Res*. 2012;5(4):423-35. doi: 10.1007/s12265-012-9361-z. Epub 2012 Mar 24. Review. (PMID: 22447230)
418. Purushothaman KR, Purushothama M, Levy AP, Sharma SK, Fuster V, Moreno PR. Neovascularization and Intra-plaque Hemorrhage: Role of Haptoglobin, Macrophages, and Heme-Oxygenase-1 Pathway. In *Therapeutic Angiogenesis for Vascular Diseases*. 2011; 237-56. Springer Netherlands.
419. Purushothaman M, Krishnan P, Purushothaman KR, Baber U, Tarricone A, Perez JS, Wiley J, Kini A, Sharma S, Fuster V, Moreno PR. Genotype-Dependent Impairment of Hemoglobin Clearance Increases Oxidative and Inflammatory Response in Human Diabetic Atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012;32(11):2769-75. doi: 10.1161/ATVBAHA.112.252122. (PMID: 22982461)
420. Suleiman M, Aronson D, Asleh R, Kapeliovich MR, Roguin A, Meisel SR, Shochat M, Sulieman A, Reisner SA, Markiewicz W, Hammerman H, Lotan R, Levy NS, Levy AP. Haptoglobin polymorphism predicts 30-day mortality and heart failure in patients with diabetes and acute myocardial infarction. *Diabetes*. 2005;54:2802–6. (PMID: 16123372)

421. Ammar RF Jr, Gutterman DD, Brooks LA, Dellsperger KC. Impaired dilation of coronary arterioles during increases in myocardial O₂ consumption with hyperglycemia. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2000; 279:E868–E874. (PMID: 11001770)
422. Davenport DL, Ferraris VA, Hosokawa P, Henderson WG, Khuri SF, Mentzer RM Jr. Multivariable predictors of postoperative cardiac adverse events after general and vascular surgery: results from the patient safety in surgery study. *J Am Coll Surg.* 2007;204(6):1199-210. (PMID: 17544078)
423. Devereaux PJ. Vascular events in noncardiac surgery patients cohort evaluation. *ClinicalTrials.gov* [homepage on the Internet]. c2010. Available from: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00512109>.
424. Bukhari A. Perioperative myocardial infarction. *Anesthesia: Essays and Researches*, 2012;6(1):1.
425. Ryan L, Biccarr BM. The treatment of perioperative myocardial infarctions following noncardiac surgery. *Southern African Journal of Anaesthesia and Analgesia*, 2012;18(2).
426. Biccarr BM, Rodseth RN. The pathophysiology of perioperative myocardial infarction. *Anaesthesia.* 2010;65(7):733-41. DOI: 10.1111/j.1365-2044.2010.06338.x.
427. Landesberg, G., Beattie, W. S., Mosseri, M., Jaffe, A. S., & Alpert, J. S. Perioperative myocardial infarction. *Circulation.* 2009;119(22), 2936-44. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.828228.
428. Alcock RF, D Kouzios D, Naoum C, Hillis GS, Brieger DB. Perioperative myocardial necrosis in patients at high cardiovascular risk undergoing elective non-cardiac surgery. *Heart.* 2012;98(10):792-8. doi: 10.1136/heartjnl-2011-301577. (PMID: 22543837)
429. Piyayotai D. Incidence of perioperative myocardial infarction among high risk patients who undergo preoperative evaluation for non-cardiac surgery by cardiologists. *J Med Assoc Thai.* 2010;93(Suppl 7):S171-6. (PMID: 21298841)
430. Badner NH, Knil RL, Brown JE, Novick TV, Gelb AW. Myocardial infarction after noncardiac surgery. *Anesthesiology.* 1998;88(3):572-8. (PMID: 9523798).
431. Devereaux PJ, Xavier D, Pogue J, Guyatt G, Sigamani A, Garutti I, Leslie K, Rao-Melacini P, Chrolavicius S, Yang H, Macdonald C, Avezum A, Lanthier L, Hu W, Yusuf S; POISE (PeriOperative ISchemic Evaluation) Investigators. Characteristics and short-term prognosis of perioperative myocardial infarction in patients undergoing noncardiac surgery: a cohort study. *Ann Intern Med.* 2011;154(8):523-8. doi: 10.7326/0003-4819-154-8-201104190-00003. (PMID: 21502650)
432. POISE Study Group, Devereaux PJ, Yang H, Yusuf S, Guyatt G, Leslie K, Villar JC, Xavier D, Chrolavicius S, Greenspan L, Pogue J, Pais P, Liu L, Xu S, Málaga G, Avezum A, Chan M, Montori VM, Jacka M, Choi P. Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery (POISE trial): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2008;371(9627):1839-47. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60601-7. (PMID:18479744)
433. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Practice Bulletins: ACOG practice bulletin. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. *Obstetrics and Gynecology.* Pregestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol.* 2005(3);105(3):675–85. (PMID: 15738045)
434. 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):307-10. (PMID: 16036889)
435. Harris DL, Battin BR, Weston PJ, Harding JE. Continuous Glucose Monitoring in Newborn Babies at Risk of Hypoglycemia. *J Pediatr.* 2010; 157(2):198-202. doi: 10.1016/j.jpeds.2010.02.003. (PMID: 20338573)

436. Harris, D.L., Battin B.R., Williams C.E. et al. Cotside EEG and interstitial glucose monitoring during insulin-induced hypoglycaemia in newborn lambs. *Neonatology*. 2009;95(4):271-8. doi: 10.1159/000166847. (PMID: 18984967)
437. Platas II, Lluch MT, Alminana. NP, Palomo MA, Sanz IM, Vidal KX. Continuous glucose monitoring in infants of very low birth weight. *Neonatology*. 2009;95(3):217-23. doi: 10.1159/000165980. (PMID: 18971588)
438. Allen HF, Rake A, Roy M, Brenner D, McKiernan CHA. Prospective detection of hyperglycemia in critically ill children using continuous glucose monitoring. *Pediatr Crit Care Med*. 2008;9(2):153-8. doi: 10.1097/PCC.0b013e3181668b33. (PMID: 18477928)
439. Hay WW Jr, Rozance PJ. Continuous Glucose Monitoring for Diagnosis and Treatment of Neonatal Hypoglycemia. *J Pediatr*. 2010;157(2):180-2. doi: 10.1016/j.jpeds.2010.04.007. (PMID: 20472249)
440. Hay WW Jr. Care of the infant of the diabetic mother. *Curr Diab Rep*. 2012;12(1):4-15. doi: 10.1007/s11892-011-0243-6. (PMID: 22094826)
441. Cowett RM. The infant of the diabetic mother. In *Principles of Perinatal—Neonatal Metabolism*, 1998:1105-29). Springer New York.
442. Faustino EV, Hirshberg EL, Bogue CW. Hypoglycemia in critically ill children. *J Diabetes Sci Technol*. 2012;6(1):48-57. (PMID: 22401322)
443. Verbruggen SC, Landzaat LJ, Reiss IK, van Goudoever JB, Joosten KF. Efficacy and safety of a tight glucose control protocol in critically ill term neonates. *Neonatology*. 2012;101(3):232-8. doi: 10.1159/000330846. (PMID: 22085889)
444. Beardsall K, Vanhaesebrouck S, Ogilvy-Stuart AL, Vanhole C, VanWeissenbruch M, Midgley P, Thio M, Cornette L, Ossueta I, Palmer CR, Iglesias I, de Jong M, Gill B, de Zegher F, Dunger DB. Validation of the continuous glucose monitoring sensor in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2013;98(2):F136-40. doi: 10.1136/archdischild-2012-301661. (PMID: 22791467)
445. Macrae D, Pappachan J, Grieve R, Parslow R, Nadel S, Schindler M, Baines P, Fortune PM, Slavik Z, Goldman A, Truesdale A, Betts H, Allen E, Snowdon C, Percy D, Broadhead M, Quick T, Peters M, Morris K, Tasker R, Elbourne D. Control of hyperglycaemia in paediatric intensive care (CHiP): study protocol. *BMC Pediatr*. 2010;10:5. doi: 10.1186/1471-2431-10-5. (PMID: 20137090)
446. MDM terapie v léčbě chronické neuropatické bolesti a hojení ran. Záhumenský E. *Lékařské listy, odborná příloha Zdravotnických novin*. 2013; 10: 6 - 7.
447. Karnath BM. Preoperative cardiac risk assessment. *Am Fam Physician*. 2002;66(10):1889-96. (PMID: 12469963)
448. Chassot PG, Delabays A, Spahn DR. Preoperative evaluation of patients with, or at risk of coronary artery disease undergoing non-cardiac surgery. *Br J Anaesth*. 2002;89:747-59. (PMID: 12393774)
449. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;339(4):229-34. (PMID: 9673301)
450. Szturz P, Maca J, Tichy J, Sukenik P, Chylek V, Sklienka P, Jahoda J, Kula R. Maintenance of cardiac index within normal range is associated with mortality reduction in patients undergoing major urological surgery. *Critical Care*, 2010; 14: 1-2.
451. Hogan KJ, Burmester JK, Caldwell MD, Hogan QH, Coursin DB, Green DN, Selzer RM, Broderick TP, Rusy DA, Poroli M, Lutz AL, Sanders AM, Oldenburg MC, Koelbl JA, de Arruda-Indig M, Halsey JL, Day SP, Domanico MJ. Perioperative genomic profiles using structure-specific oligonucleotide probes. *Clin Med Res*. 2009;7(3):69-84. doi: 10.3121/cm.2009.837 (PMID:19474452)
452. Chaloupka V. Trimetazidin v léčbě anginy pectoris a ostatních forem ICHS. *Kardiol Rev*. 2005,7(1):17-20.

453. Rosano GM, Vitale C, Fragasso G. Metabolic therapy for patients with diabetes mellitus and coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 2006;98(5A):14J-18J. (PMID: 16931201)
454. Fragasso G, Piatti Md PM, Monti L, Pallosi A, Setola E, Puccetti P, Calori G, Lopaschuk GD, Margonato A. Short-and long-term beneficial effects of trimetazidine in patients with diabetes and ischemic cardiomyopathy. *Am Heart J.* 2003;146(5):E18. (PMID: 14597947)
455. Szwed H, Sadowski Z, Pachocki R, Domżał-Bocheńska M, Szymczak K, Szydłowski Z, Paradowski A, Gajos G, Kałuża G, Kulon I, Wator-Brzezińska A, Elikowski W, Kuźniak M. Proposed antiischemic effects of trimetazidine in coronary diabetic patients. A substudy from TRIMPOL-1. *Cardiovasc Drugs Ther.* 1999;13(3):217-22. (PMID: 10439884)
456. Svantfeldt M, Thorell A, Nygren J, Ljungqvist O. Postoperative parenteral nutrition while proactively minimizing insulin resistance. *Nutrition.* 2006;22(5):457-64. (PMID: 16473497)
457. Lidder P, Flanagan D, Fleming S, Russell M, Morgan N, Wheatley T, Rahamin J, Shaw S, Lewis S. Combining enteral with parenteral nutrition to improve postoperative glucose control. *Br J Nutr.* 2010;103(11):1635-41. doi: 10.1017/S0007114509993631. (PMID: 20211036)
458. Pontes-Arruda A. The Use of an Inflammation-Modulating Diet in Patients With Acute Lung Injury or Acute Respiratory Distress Syndrome: A Meta-Analysis of Outcome Data. *J Parenter Enteral Nutr.* 2008 Nov-Dec;32(6):596-605. doi: 10.1177/0148607108324203. (PMID: 18974237)
459. Berdal M, Appelbom HI, Eikrem JH, Lund A, Zykova S, Busund LT, Seljelid R, Jenssen T. Aminated β -1, 3-d-glucan improves wound healing in diabetic db/db mice. *Wound Repair Regen.* 2007;15(6):825-32. (PMID: 18028130)
460. Belhoula M, Ciébiéra JP, De La Chapelle A, Boisseau N, Coeurveille D, Raucoules-Aimé M. Clonidin premedication improves metabolic control in type 2 diabetic patients during ophthalmic surgery. *Br J Anaesth.* 2003;90(4):434-439. (PMID: 12644413)
461. Sato H, Carvalho G, Sato T, Hatzakorzian R, Lattermann R, Codere-Maruyama T, Matsukawa T, Schricker T. Statin Intake Is Associated With Decreased Insulin Sensitivity During Cardiac Surgery. *Diabetes care.* 2012;35(10):2095-9. (PMID: 22829524)
462. Akcay MN, Akcay G, Ozturk G. The effects of metformin and oral propranolol on insulin resistance in thermally injured patients. *Pain Clinic-Leiden,* 2005;17(2):189-92.
463. Brackbill ML, Rahman A, Sandy JS, Stam MD, Harralson AF. Adjunctive sitagliptin therapy in postoperative cardiac surgery patients: a pilot study. *Int J Endocrinol.* 2012;2012:810926. doi: 10.1155/2012/810926. (PMID: 23056044)
464. Meier JJ, Weyhe D, Michaely M, Senkal M, Zumtobel V, Nauck MA, Holst J, Schmidt W, Gallwitz B. Intravenous glucagon-like peptide 1 normalizes blood glucose after major surgery in patients with type 2 diabetes. *Crit care med.* 2004;32(3):848-51. (PMID: 15090972)
465. Umpierrez G, Smiley D, Jacobs S, Peng L, Temponi A, Mulligan P, Umpierrez D, Newton CH, Olson D, Rizzo M. Randomized Study of Basal - Bolus Insulin Therapy in the Inpatient Management of Patients With Type 2 Diabetes Undergoing General Surgery (RABBIT 2 Surgery). *Diabetes Care.* 2011;34(2):256-61. doi: 10.2337/dc10-1407. (PMID: 21228246)
466. Kang H, Ahn KJ, Choi JY, Park HJ, Park SJ, Lee SK. Efficacy of insulin glargine in perioperative glucose control in type 2 diabetic patients. *Eur J Anaesthesiol.* 2009;26(8):666-70. doi: 10.1097/EJA.0b013e32832a0bff. (PMID: 19367171)
467. Liao Y, Zhang J, Li Y, Xie J. Insulin glargine plus insulin aspart for perioperative patients with type 2 diabetes [J]. *Acta Academiae Medicinae Militaris Tertiae.* 2008;18:029.

468. Killen J, Tonks K, Greenfield JR, Story DA. New insulin analogues and perioperative care of patients with type 1 diabetes. *Anaesth Intensive Care*. 2010;38(2):244-9. Erratum in: *Anaesth Intensive Care*. 2010;38(4):770. (PMID: 20369755)

11. VÝZNAM ZKRATEK A SYMBOLŮ, VYSVĚTLIVKY

ACCORD.....Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes, studie zkoumající vliv intenzivního snižování glykémie na výskyt nežádoucích KV příhod, zahrnující 10 251 pacientů sledovaných 3,5 roku. Výsledky publikovány r. 2008 v New England Journal of Medicine. (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00000620)

ACD.....Arteria coronaria dextra, koronární arterie

ADVANCE..... Action in Diabetes and Vascular Disease study, studie vyhodnocující vliv antihypertenzivní léčby a glykémii snižující léčby, v letech 2005 – 2008. (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00145925)

ANP Atrial natriuretic peptide (atriální natriuretický peptid)

Acetyl-CoA Acetyl koenzym-A, koenzym nezbytný pro syntézu a oxidaci mastných kyselin a oxidaci pyruvátu v Krebsově cyklu

AGEs..... Advanced glycation end-products (produkty neenzymatické glykace proteinů)

AIM..... akutní infarkt myokardu

Akt (= PKB).....Protein Kinase B (proteinkináza B), serin/threoninová kináza, klíčový regulátor mnoha nitrobuněčných procesů týkajících se glukózového metabolismu (izoforma Akt1 se účastní buněčného růstu, proliferace a blikuje apoptózu, Akt2 se účastní signální dráhy inzulinu, Akt3 je přítomna v mozkových buňkách)

AMPK..... AMP - aktivovaná proteinkináza, ubikvitární evolučně zakonzervovaný senzor energetického stavu buňky aktivovaný zvýšením poměru AMP/ATP

APCs.....Angiogenic progenitor cells (angiogenní progenitorové buňky)

AS.....Ateroskleróza

ASAAmerican Society of Anesthesiologists (Americká anesteziologická společnost), zároveň zkratka klasifikačního systému používaná pro určení rizika operovaného pacienta (ASA physical status classification system), který má 5 stupňů (rizikovitost narůstá od 1. do 5. stupně, 6. stupeň se používá k označení dárce orgánu s potvrzenou smrtí mozku)

BMP – 4..... Bone morphogenetic protein (BMP)-4

CA..... Celková anestezie

CABG.....Coronary artery bypass graft (koronární bypass)

CARSCounterregulatory anti-inflammatory response syndrome

CBG..... Corticosteroid binding globulin

CGMContinuous glucose monitoring

CGMS Continuous glucose monitoring systems

CGRP..... Calcitonin gene-related peptide

ChREBPCarbohydrate response element-binding protein; transkripční faktor zprostředkující genomické účinky glukózy - syntézu proteinů potřebných k glykolýze a lipogenezi

CNS.....centrální nervový systém

CMP.....centrální mozková příhoda

COX-2.....Cyklooxygenáza 2

CREB.....cAMP-responsive-element-binding protein

CRP.....C-reactive protein (C reaktivní protein); protein akutní fáze a první rozpoznávaný PPR

CRF.....Corticosteroid releasing factor

CV..... Coefficient of variation; intraindividuální index glukózové variability

ČR..... Česká republika

DAG Diacylglycerol

DAMPs.....Damage-associated molecular patterns; molekulární znaky pocházející z poškození vlastních tkání organismu

DAN..... diabetická autonomní neuropatie

DCTT..... Diabetes Control and Complications Trial, studie sledující vliv intenzivní kontroly glykémie u diabetiků 1. typu na výskyt a závažnost mikrovaskulárních a neurologických komplikací, uzavřena r. 2010. (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00360815)

DCCT-HbA_{1c} ...viz HbA_{1c} DCCT

DIC..... Disseminated intravascular coagulation (Diseminovaná intravaskulární koagulace)

DK dolní končetina

DKMP.....diabetická kardiomyopatie

DMDiabetes mellitus

ECT..... Extracelulární tekutina

EGR-1 Early growth response protein 1; transkripční faktor totožný s Zif268 (zinc finger protein 225) a NGFI-A (nerve growth factor-induced protein A)

EGF..... Epidermal growth factor

EKG.....elektrokardiogram

eNOS..... Endothelial NO synthase, endoteliální (konstitutivní) syntáza oxidu dusného

ENS.....Enteric nervous system (střevní nervový systém)

ER.....Endoplazmatické retikulum (ve svalech: sarkoplazmatické retikulum)

EU..... Evropská unie

FN..... Fakultní nemocnice

FOXO..... Forkhead box O; transkripční faktor - člen rodiny FOX (Forkhead box); má roli v inzulínové signalizaci, v regulaci glukoneogenezy a glykogenolýzy, ovlivňuje diferenciaci adipocytů

FP Femoropopliteální

FXRFarnesoid X receptor; jaderný receptor, jehož ligandy jsou žlučové kyseliny a chenodeoxycholová kyselina

GALT.....Gut-associated lymphoid tissue; lymfatická tkáň ve střevní mukóze, za fyziologických okolností brání translokaci mikrorganismů a jejich toxinů

GFAT (= GFPT1)...Glutamine-fructose-6-phosphate transaminase (Glutaminfruktózo-6-fosfát aminotransferáza); katalyzuje regulační bod hexosaminové cesty produkující glykosaminoglykany, proteoglykany a glykolipidy, její aktivita koreluje s glukózovou senzitivitou, adipozitou a hyperleptinemií

Gliptiny..... perorální antidiabetika, inhibitory dipeptidyl peptidázy 4 (DPP-4)

GFPT1..... viz GFAT

GH..... Growth hormone (růstový hormon)

GIK.....Glucose + insulin + kalium; infúze s těmito komponentami

Grb-2Growth factor receptor-binding protein-2, adaptorový protein vážící se na receptor epidermálního růstového faktoru (EGFR) v dráze integrinové signalizace a buněčné migrace

GVGlycaemic variability (glykemická variabilita)

GSK3..... Glycogen synthase kinase 3; serin/threoninová kináza inaktivující glykogenházu; sama je inaktivována inzulínovou signalizací (GSK3 inhibitor v experimentech potlačuje DM)

Guidelines..... anglicky: doporučené postupy

Haptoglobin (Hp)...protein vázající volný hemoglobin

HIF.....Hypoxia-inducible factor; transkripční faktor reagující na hypoxii tkáně (existuje skupina těchto faktorů - HIFs)

HbA_{1c}Hemoglobin A_{1c} (glykovaný hemoglobin), uváděný v literatuře ve třech typech jednotek viz níže), možnost přepočtu: <http://www.diab.cz/prepocet-hba1c>

HbA_{1c} mmol/mol.....Referenční metoda metoda HbA_{1c} v jednotkách mmol/mol (desetinásobek hodnot HbA_{1c} IFCC %), platná v ČR od 1.1.2012.

HspHeat shock protein (protein tepelného šoku); rodina proteinů, která svínuje a rozvíjí jiné proteiny - jejich hladina stoupá při stresu buňky

HPA.....Hypothalamic–pituitary–adrenal axis (osa hypotalamicko hypofyzárně – nadlebinová); stresová endokrinní osa

HOMA-IR.....Homeostatic model assessment; metoda kvantifikující inzulínovou rezistenci (tzv. HOMA index inzulínové rezistence)

ICAM..... Intercellular Adhesion Molecule

ICHS..... ischemická choroba srdeční

ICT.....Intracranial pressure (nitrolební tlak)

IFCC..... International Federation of Clinical Chemistry (Světová federace klinické chemie a laboratorní medicíny)

IFCC-HbA_{1c}.....viz HbA_{1c}

IFG.....Impaired fasting glucose (zvýšená glykémie nalačno)

IGF-1Insulin-like growth factor 1

IGFBP-1.....Insulin-like growth factor-binding protein 1

IGTImpaired glucose tolerance, snížená glukózová tolerance

IIT.....Intensive insuline therapy (intenzivní léčba inzulínem)

IκBInhibitor of κB (inhibitor kappa B proteinu)

IKK = IκB kinase..... Inhibitor kappa B kinase, kináza inhibitoru kappa B

Il-1Interleukin 1

IM..... Infarkt myokardu

Inflamazom..... složitý nitrobuněčný molekulový komplex, který zprostředkuje produkci cytokinů

InsRs..... Insuline receptors (inzulínové receptory)
 IR Insuline resistance (inzulínová rezistence)
 IRS, IRS-1, IRS-2..... Insulin receptor substrate (izoformy 1,2,3)
 i.v. Intravenózní

 JAK 2..... Janus kinase 2 (Janus tyrozinkináza 2)
 JIP.....Jednotka intenzivní péče
 JNKc-jun-N terminal kinase (c-jun-N terminální kináza)

 KV Kardiiovaskulární
 KCT..... Kraniocerebrální trauma

 LADA..... Late onset autoimmune diabetes of adults
 LXRLiver X receptor; rodina jaderných receptorů - transkripčních faktorů, ovlivňujících metabolismus cholesterolu, mastných kyselin a glukózy

 MAPK/ERK (= Ras-Raf-MEK-ERK) = Mitogen activated protein kinase pathway = Ras/mitogen-activated protein kinase /extracellular signal-regulated kinase
 (MEK/ERK).....signalizační dráha inzulinu s prorůstovými a mitogenními účinky
 MDM..... Mesodiencefalická modulace
 MCP-1.....Monocyte chemotactic protein-1
 MMP-2, MMP-9 Metalloproteinase-2, metalloproteinase-9 (izoformy metaloproteináz)
 MRI..... Magnetic resonance imaging (nukleárně magnetická rezonance)
 MK..... Mastné kyseliny
 MODS.....Multiple organ failure syndrome (syndrom multiorgánového selhání)
 MODY.....Maturity onset diabetes of the young, autozomálně dominantní „monogenní“ DM
 NADPH..... redukovaný nikotinamidadenindinukleotidfosfát (NADP⁺), koenzym v biosyntetických drahách; je potřebný při regeneraci glutathionu (antioxidační systém), spotřebovává se při přeměně glukózy na sorbitol katalyzované aldolreduktázou

(polyolová cesta glukózového metabolismu), má roli v tvorbě oxidu dusného (NO). NADPH systém však slouží také ke generaci volných kyslíkových radikálů ve fagocytech („oxiadaťivní vzplanutí“)

Nefrin..... transmembránový protein z imunoglobulinové rodiny, přítomný v podocytu; umožňuje „docking“ a splynutí vezikul obsahujících GLUT-1 a GLUT-4 s membránou, jeho poruchy souvisí s proteinurií

NICE – SUGAR.....Normoglycaemia in Intensive Care Evaluation Survival Using Glucose Algorithm Regulation. předčasně ukončená multicentrická kanadsko - australská studie sledující vliv udržování normoglykémie na výskyt komplikací v intenzivní péči, vyhodnocená r. 2009. (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00220987)

NLRs.....Nod-like receptors; druh cytosolových PPRs, potřebný k tvorbě inflamazomu

NOS.....Nitric oxid synthase (syntáza oxidu dusnatého)

NO.....Nitric oxide (oxid dusnatý)

NPY.....Neuropeptide Y (neuropeptid Y)

NS.....nervový systém

NF-kBNuclear factor-kappa B; transkripční faktor klíčový pro zánětlivou odpověď buňky

PAI-1Plasminogen activator inhibitor-1 (inhibitor aktivátoru plazminogenu)

Pain Service Anesteziologická pohotovostní služba dohlížející na pooperační analgézi

PAMPsPathogen-associated molecular patterns, obecné molekulární znaky pocházející z patogenů, reagují s PPRs

PDK4Pyruvate dehydrogenase kinase 4, (pyruvátdehydrogenáza - kináza 4); enzym potlačující funkci PDH (pyruvátdehydrogenázy)

PDGF..... Platelet-derived growth factor (destičkový růstový faktor)

PDH.....Pyruvat dehydrogenase (pyruvátdehydrogenáza) ,

PEPCKPhosphoenol pyruvate carboxylase (fosfoenolpyruvát karboxykináza)

Perioperative Goal-Directed Therapy (PGDT).....

.....protokol hemodynamické optimalizace pacienta v perioperativním období za pomoci monitoringu specifických hemodynamických parametrů

PG Plasmatic glucose (koncentrace glukózy v plazmě)

PGProstaglandin

(PGC)-1 α /Peroxisome Proliferator Activated Receptor (PPAR) α = Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha
.....klíčový regulátor využití metabolických substrátů v energetickém metabolismu, transkripční koaktivátor interagující s jaderným receptorem PPAR- γ , ovlivňující několik transkripčních faktorů - CREB, NRFs (nuclear respiratory factors) aj.; zprostředkující vliv externích stimulů na regulaci mitochondriální biogeneze; determinující typ svalových vláken

PI3K.....Phosphoinositolkinase 3 (fosfoinositolkináza 3)

PI 3-kinase/Akt/mTOR ...signalizační dráha inzulínu ovlivňující především intermediární metabolismus

PKB = Akt..... viz Akt

PKC Protein kinase C (proteinkináza C); serin/threoninová kináza, specifická pro různé typy buněk (je známých 15 izoforem), ovlivňuje růst buňky, imunitní odpověď aj.

PMI..... Perioperative myocardial infarction (infarkt myokardu v perioperativním období)

PONS.....Postoperative nausea and vomiting; pooperační nevolnost a zvracení

PPAR... Peroxisome-proliferator-activated receptor; skupina jaderných transkripčních faktorů regulující diferenciaci a metabolismus buňky

PPRs.....Pattern-recognition receptors; receptory rozpoznávající znaky. Mohou být povrchové (TLRs)) či cytosolové (NLRs, RLHs),potřebné k vytvoření inflamazomů - vážou PAMPs a DAMPs

Preconditioningve vztahu k myokardu: ischemické přivykání, ochrana před ischemicko – reperfučním traumatem, kterou lze navodit ischemií, a to i vzdálenějšího orgánu; také přechodným rozpětím vláken myokardu, stimulací tachykardie, zvýšením koncentrace volných radikálů, zvýšenou extracelulární koncentrací vápníku, hypertermií a některými dalšími substancemi (např. bradykininem)

PRRPattern recognition receptors; receptory vrozené imunity na povrchu i v cytoplazmě antigen - prezentujících buněk

RAGE.....Receptors for advanced glycation end products (receptory produktů pokročilé glykace); receptory pro glykované bílkoviny se změněnými fyzikálními i chemickými vlastnostmi)

RAS.....Renin – angiotenzinový systém

RC.....Ramus circumflexus, větev koronární arterie

RD.....Ramus diagonalis, větev koronární arterie

RBP-4.....Retinol-binding protein-4

RIA.....Ramus interventricularis anterior, větev koronární arterie

RLHs.....Rig-like helikases, druh cytosolových PPRs, potřebný k tvorbě inflamazomu

ROS.....Reactive oxygen species (Reaktivní formy kyslíku, volné radikály)

SAB.....Subarachnoideální blokáda (= spinální anestezie)

SHIPSrc homology 2 domain-containing inositol 5'-phosphatase

SID..... Stress - induced dysglycaemia (stresem navozená dysglykémie), synonyma: critical illness-induced hyperglycemia, diabetes of injury, critical illness diabetes

SIRS.....Systemic Inflammatory Response Syndrome (syndrom systémové zánětlivé odpovědi organismu)

Sirtuiny.....členové SIR (Silent information regulators) rodiny, histonové deacetylázy III. třídy, vážící se s NAD⁺ a acetyl-lysinem na cílových proteinech

SIRT1 Sirtuin1; má vliv na signalizaci inzulínu v buňce (zvyšuje inzulínovou senzitivitu za hladovění), na sekreci inzulínu, ovlivňuje geny cirkadiálního rytmu, zabraňuje ukádaní nadměrných zásob tuku vlivem na PPAR- γ , PPAR- α , LXR, FXR, SREBP a FOXO, deacetyluje NF- κ B. Vede tedy k umlčení některých genů, snížení apoptózy, zvýšení mitochondriální biogeneze, potlačení zánětu, modulaci metabolismu glukózy a lipidů a adaptaci na buněčný stres.

Sliding scale.....Protokol podávání inzulínu spočívající v předem určené dávce inzulínu podle změřené glykémie

SOCS..... Suppressor of cytokine signalling proteins; genová rodina regulující JAK-STAT signalizační dráhu (tato je exprimována hlavně v leukocytech, reaguje na signály zprostředkované interferonem, interleukiny a růstovými faktory a reguluje imunitní odpověď)

SOCS-1 a 6Transkripční faktory pro tvorbu antiinflamačních cytokinů

SOS Son of sevenless; proteiny působí na Ras rodinu malých GTPáz (guanosintrifosfatáz)

SREBP-1c..... Transkripční faktor aktivující lipogenetický program

STAT.....Signal Transduction and Activator of Transcription proteins; transkripční faktory této rodiny regulují růst, přežití a diferenciaci buněk, jsou aktivovány Janus kinázou (= JAK - „Just Another Kinase“)

SAA..... Serum amyloid A (sérový amyloid A)

SP..... Substance P

TF.....Tissue factor (tkáňový faktor); prokoagulační působek

TG Triglyceridy

THBP.....5,6,7,8-Tetrahydrobiopterin (BH₄); esenciální kofaktor eNOS

TK.....Tlak krevní

TLRs.....Toll - like receptors (toll- like receptory); skupina proteinů, která se vyskytuje především na makrofázích a dendritických buňkách, rozpoznává strukturálně zakonzervované mikrobiální proteiny a aktivuje nespecifickou imunitní odpověď

TNF- α Tumor necrosis factor α (= TNF, dříve také kachektin); adipokin produkovaný převážně makrofágy, případně CD4+ lymfocyty, NK buňkami a neurony; endogenní pyrogen; stimuluje odpověď akutní fáze a systémovou zánětlivou odpověď

TPL 2..... Tumor progression locus 2; gen kódující serin/threoninovou proteinkinázu Tpl-2, spojenou s progresí nádorového bujení

UCP2..... Uncoupling protein 2; mitochondriální protein separující oxidativní fosforylaci od syntézy ATP

UPR Unfolded protein response; signální dráha stresu endoplazmatického retikula

ÚZIS ČR..... Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky

VISEPEfficacy of Volume Substitution and Insulin Therapy in Sepsis, klinická studie publikovaná r. 2011 (ClinicalTrials.gov: NCT00962156)

VIP..... Vasoactive intestinal polypeptide (vazoaktivní intestinální polypeptid)

VEGF..... Vascular endothelial growth factor

VMK..... volné mastné kyseliny

VCAM -..... Vascular cell adhesion molecule 1

Wasting syndrome..... syndrom plýtvání živinami v rámci neuroendokrinní odpovědi na trauma či závažnou infekci

12. SEZNAM OBRÁZKŮ, TABULEK, GRAFŮ A ZÁZNAMŮ CGM

	Strana
Obr.č. 1. Perioperační glukózová homeostáza.	35
Obr. č. 2. Guardian® REAL-Time CGMS firmy Medtronic	44
Obr. č. 3. Anesteziologická příprava v předsálí operačního sálu, CGMS.	44
Obr. č. 4. Pacient P.K., amputace in femore.	47
Obr. č. 5,6. Pacient P.K. Dva senzory paralelně snímající glykémii v podkoží, monitory umístěné v dosahu transmitteru i očí anesteziologa na operačním stole.	50
Obr. č. 7. Pacientka K.B. Status localis po snesení 5. prstu PDK.	64
Tab. č. 1. Soupis monitorovaných případů.	43
Tab. č. 2. Hodnoty glykémie snímané paralelně dvěma senzory.	49
Tab. č. 3. Výskyt maximálních naměřených glykemií v našem souboru.	51
Tab. č. 4. Výskyt reoperací v závislosti na perioperační glykemické kompenzaci pacienta.	52
Graf č.1. CGM záznam P.K. Diskrepance mezi hodnotami naměřenými senzorem a glukometrem.	48
Graf č. 2. Hodnoty glykémie snímané paralelně dvěma senzory, grafické znázornění.	50

Záznamy CGM:

Kazuistika č. 1. Hyperglykémie v den operace, nižší hyperglykémie v den po operaci.	55
Kazuistika č. 2. Setrvalá (perzistentní) perioperativní hyperglykémie.	56-57
Kazuistika č. 3. Problematika preoperační infúze.	56
Kazuistika č. 4. Perioperativní glykemická variabilita.	59
Kazuistika č. 5. Perioperativní hypoglykémie.	60
Kazuistika č. 6. IGT nebo diabetes mellitus? Osobní perorální zátěžový test glukózou prostřednictvím CGM.	61
Kazuistika č. 7. Porušení léčebného režimu.	62
Kazuistika č. 8. Pooperační infarkt myokardu.	63

13. PŘEHLED PUBLIKACÍ A PŘEDNÁŠEK

I. Původní práce v recenzovaných časopisech:

1. Poljakova I, Elsikova E, Chlup R, Kalabus S, Hasala P, Zapletalova J. Glucose sensing module – is it time to integrate it into real-time perioperative monitoring? An observational pilot study with subcutaneous sensors. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2013;157(4):346-57. doi: 10.5507/bp.2013.049. (PMID:23887609)

Impakt Faktor 0.990

2. Chlup R, Zapletalova J, Peterson K, Poljakova I, Lenhartova E. et.al. Impact of buccal glucose spray, liquid sugars and dextrose tablets on the evolution of plasma glucose concentration in healthy persons. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2009;153(3):205-9. (PMID:19851433)

3. Elšíková E, Poljaková I. Použití kontinuálního monitoringu glykemie u dekompenzované psychózy. Psychiatrie pro praxi. 2011;12(3):108-111.

II. Přehledové články v recenzovaných časopisech:

4. Poljaková I. Anesteziolog a nové trendy v kontrole glukózové homeostázy. Anesteziologie a intenzivní medicína. 2012;23(4) :188-196. (Review.)

III. Abstrakta:

5. Poljakova I, Chlup R, Poljak M. Incidence of perioperative hyperglycemia evaluated by CGM method in patients with DM/IGT undergoing amputation or bypass surgery. Diabetes Technol Ther. 2014; 16 (Suppl 1): 141-2. (DOI: 10.1089/dia.2014.1502) Impakt faktor: 2.205

6. Chlup R, Zapletalova J, Peterson K, Perera R, Poljakova I. Impact of buccal glucose spray, liquid sugars and dextrose tablets on the evolution of plasma glucose concentration in healthy persons. *Diabetologia*. 2009;52(Suppl 1):813. Impakt faktor: 6.551
7. Poljaková I, Indráková J, Šiška D. Kontinuální monitoring glykémie v cévní chirurgii. V. sjezd české společnosti kardiovaskulární chirurgie. Sborník abstrakt str 98. 5.11.2012 Brno.
8. Poljaková I, Chlup R. Transkutánní kontinuální monitoring glykémie v perioperačním období. *Diabetologie, metabolismus, endokrinologie, výživa*. 2013;16 (Suppl 1):48.
9. Poljaková I, Chlup R, Kalabus S, Lajmar K, Indráková J, Zapletalová J. Zkušenosti s perioperativním kontinuálním monitoringem glykémie. *Anesteziologie a intenzivní medicína*. 2011;22(5):286.
10. Poljaková I, Chlup R, Poljak M. Srovnání perioperační kompenzace pacientů s DM/IGT na standardních odděleních a na jednotkách intenzivní péče prostřednictvím subkutánního kontinuálního monitoringu glykémie. 16. Postgraduální kurz SEPSE a MODS v Ostravě 21.-24.1.2014. Elektronická publikace „16. postgraduální kurz SEPSE a MODS“ ISBN 978-80-260-5812-0.
11. Poljaková I, Chlup R, Poljak M. Výskyt perioperační hyperglykémie hodnocený metodou CGM – srovnání dvou souborů pacientů s IGT či DM 2. typu operovaných pro cévní komplikace na dolních končetinách. XX. Kongres České společnosti anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny, 2.- 4. 10. 2013. *Anesteziologie a intenzivní medicína*. 2014;25(2):169.
12. Chlup R, Poljaková I, Kudlová P, Peterson K, Příbylová H. Kontinuální monitorování glykémie transkutánními senzory v běžném životě a v souvislosti s diagnostickými a léčebnými výkony. Sborník abstrakt – diabetes mellitus – oční komplikace, 12. Sympozium 8. 12. 2011. Olomouc. Str. 8.
13. Poljaková I, Elšíková E, Peterson K, Chlup R, Příbylová H, Zapletalová J. Přínos kontinuálního monitoringu glykémie (CGM) pro pacienty operované pro cévní komplikace diabetu. Konference vědeckých prací studentů DSP 6.-7. září 2011 Olomouc, str. 52.

IV. Přednášky

14. Poljaková I. Metabolický syndrom a monitoring glykémie v perioperačním období. Sborník „Od fyziologie k medicíně – integrace vědy, výzkumu, odborného vzdělávání a praxe“ PřF UP 2011:7.

15. Poljaková I. Použití kontinuálního monitoringu glykémie u cévních operací ve FNOL. Markův den 24. 5. 2012. Klinika anesteziologie a resuscitace FN Olomouc.

V. Postery

16. Poljakova I, Zapletalova J. Can we predict the intensity of the perioperative hyperglycemia? Pilot clinical study with the perioperative use of CGMS. 5.konference Advanced Technologies and Treatments for Diabetes, 8.– 11. 2.2012 Barcelona.

17. Poljaková I. Kontinuální monitoring glykémie v akutních stavech. 15.ročník konference Technologie v diabetologii. „Žínkovy dny“. 6.- 8.10.2011 Darovanský dvůr.

VI. Populárně naučné články

18. Stav 2012: Věda kontra cukrovka. Reportáž z 5. konference Pokročilé technologie a postupy v léčbě diabetu (Advanced technologies and treatments of diabetes). Barcelona 8. - 11. února 2012. Žurnál UP 2012 (21); 18:7.

19. Reportáž ze 7. mezinárodní konference Advanced Technologies & Treatments for Diabetes. Akutně. cz. 12.2.2014. <http://www.akutne.cz/index.php?pg=aktuality&aid=463>

14. CURRICULUM VITAE

Iveta Poljaková, roz. Geryková, MUDr.

Narozena 1.1.1967 v Kroměříži

E-mail: iveta.poljakova@seznam.cz

Vzdělání a profesní zkušenosti

1981 – 1985 Gymnázium J. Škody v Přerově

1985 – 1991 Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci,

Směr: všeobecné lékařství

1991 – 1994 Nemocnice v Přerově,

1994 - 1. Atestace z všeobecného lékařství

1994 – 1997 Fakultní nemocnice s poliklinikou v Ostravě,

1997 – 1. Atestace z anesteziologie a resuscitace

2001 - dosud: Ústav fyziologie LF UP v Olomouci – odborná asistentka

Postgraduální studium: Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci, doktorský studijní program, obor: Fyziologie a patologická fyziologie

2009 – 2010 Kroměřížská nemocnice a.s.

2010 – dosud Středomoravská nemocniční a.s. – nemocnice v Přerově

Stáže a studijní pobyty v zahraničí:

Univerzitní nemocnice Tübingen, SRN
Univerzitní nemocnice Bern, Švýcarsko
Albany Medical Center, New York, U.S.A.

Členství v odborných společnostech:

Česká lékařská komora
Česká lékařská společnost J.E.Purkyně

Jazykové znalosti:

angličtina, němčina, ruština – aktivně
francouzština, italština - pasívně

Vědecké práce (neuvedené v kapitole 13):

Geryková I (provdaná Poljaková I), Buláková D. Užití vlákniny potravy v klinické praxi.
Studentská vědecká činnost Univerzity Palackého. Katedra chorob vnitřních II. Skolitel:
MUDr. Ivo Šimek, CSc. 3. místo v Interní sekci II přehlídky SVOČ na LF UP, 22.4.1987.

Anotace

Jméno a příjmení: Iveta Poljaková

Název práce: Využití subkutánního kontinuálního monitoringu glykémie ke sledování glukózy v perioperačním období a v zátěžových stavech.

Obor: Fyziologie a patologická fyziologie

Školící pracoviště: Ústav fyziologie, Lékařská fakulta Univerzity Palackého
v Olomouci, Česká republika, EU

Školitel: Doc. MUDr. Rudolf Chlup, CSc.

Rok obhajoby: 2014

Počet stran: 93

Počet zdrojů: 468

Počet tabulek: 4

Počet obrázků: 7

Počet grafů: 2

Počet záznamů CGM: 8

Klíčová slova: DIABETES MELLITUS, GLYKÉMIE, PERIOPERATIVNÍ
MONITORING, CGMS, STRESOVÁ DYSGLYKÉMIE

Tato práce je výstupem grantového projektu IGA UP LF 2010/009:

**Přínos kontinuálního monitoringu glykémie (CGMS) pro pacienty operované
pro cévní komplikace diabetu**

Annotation

First and last name: Iveta Poljaková

Thesis title: Continuous monitoring of glucose homeostasis by subcutaneous sensors in the perioperative period and in physiologic stress conditions.

Research field: Physiology and pathophysiology

Supervising department: Department of Physiology, Faculty of Medicine, Palacký University, Olomouc, EU

Supervisor: Rudolf Chlup, M.D., CSc., Associate Professor of Medicine

Year of defence: 2014

Number of pages: 93

Number of sources: 468

Number of tables: 4

Number of figures: 7

Number of diagrams: 2

Number of CGM surveys: 8

Keywords: DIABETES MELLITUS, GLYCAEMIA, PERIOPERATIVE MONITORING, CONTINUOUS GLUCOSE MONITORING SYSTEMS, STRESS-INDUCED DYSGLYCAEMIA

This thesis was supported by a research grant IGA UP LF 2010/009:

The effect of Continuous Glucose Monitoring in persons undergoing surgery for diabetic vascular complications