



Specialisatieproef

Voorgesteld tot het behalen van het diploma van Bachelor na
Bachelor in de spoedgevallenzorg en intensieve zorgen.

Insulinebeleid anno 2019

Promotor

An Kenis

Inhoudsdeskundige

Maxime Houthoofd

Studenten

Céline Brousmiche

Myrthe Van Hees

Lauren Vandeputte

Britt Vandervelden

1 Inhoud

1	Inhoud.....	3
2	Voorwoord	5
3	Abstract.....	7
4	Inleiding	9
5	Methodologie.....	10
5.1	Zoekstrategie	10
5.2	Limieten	10
5.3	Steekproef	11
6	Pathofysiologie	12
6.1	Insuline	12
6.2	Glucagon	13
6.3	Diabetes	13
6.4	Kritieke ziekte en hyperglycemie.....	13
7	Resultaten.....	16
7.1	Mortaliteit	16
7.2	Morbiditeit	18
7.3	Diabetes	19
7.4	Hypoglycemie.....	20
7.5	Kinderen.....	21
7.6	Algoritmes	22
8	Discussie.....	24
8.1	Mortaliteit	24
8.2	Limitaties.....	24
8.3	Praktijk.....	26
8.4	Protocollen.....	28
9	Conclusie	29
10	Literatuurlijst.....	30
10	Bijlagen	33
10.1	Bijlage 1: Omrekentabel mmol naar mg/dl	33
10.2	Bijlage 2: Verklarende woordenlijst	34
10.3	Bijlage 3: Afkortingen.....	34
10.4	Bijlage 4: Glycemiewaarden per studie	35
10.5	Bijlage 5: Overzicht protocollen in enkele Vlaamse ICU's.....	36
11	Literatuurtabel.....	39

2 Voorwoord

Aan het einde gekomen van onze Bachelor-na-Bachelor opleiding intensieve zorgen en spoedgevallenzorg rest ons deze specialisatieproef om het jaar mee af te sluiten. We hebben gedurende het hele academiejaar 2018-2019 hier met vier studenten aan gewerkt.

Hierbij werden we bijgestaan door enkele personen die we graag willen bedanken. Als eerste willen we onze promotor, An Kenis, bedanken voor de nauwe opvolging en hulp bij het schrijven van dit werk. Geen afspraak of e-mail was te veel en we konden steeds met al onze vragen bij haar terecht. Daarnaast willen we Maxime Houthoofd bedanken. Als inhoudsdeskundige heeft ze ons steeds gerichte informatie uit het werkveld kunnen verschaffen en ons tips gegeven over hoe het bij haar op de intensieve dienst wordt toegepast. Eveneens willen we Jan Gunst bedanken voor zijn tijd en deskundige uitleg betreffende zijn studie in een interview. Een laatste bedanking gaat uit naar de ziekenhuizen die ons hun glycemieprotocol van op intensieve zorgen hebben verschaft.

Ondergetekenden dragen de uiteindelijke verantwoordelijkheid van deze specialisatieproef.

Leuven, mei 2019

Brousmiche Céline

Van Hees Myrthe

Vandeputte Lauren

Vandervelden Britt

3 Abstract

Achtergrond: Het lichaam van kritiek zieke patiënten zal proberen garanderen dat de kwetsbare organen voldoende energietoevoer krijgen. Dit zal het doen door onder meer het bloedsuikergehalte in het bloed te laten stijgen, stress-hyperglycemie genaamd. Vroeger werd het aanzien als een bevorderlijke reactie, waardoor bloedsuikerspiegels meestal niet werden behandeld tenzij hoger dan 220 mg/dl. Uit meerdere artikels blijkt dat er een negatief verband is tussen hyperglycemie bij acute ziektebeelden en verschillende outcome parameters. Enkele jaren verder blijft het onduidelijk welke glycemiewaarden nu effectief het beste zijn voor de kritiek zieke patiënt. In deze specialisatieproef kijken we naar de oude en nieuwe inzichten rondom het veelbesproken onderwerp aan de hand van een kritische literatuurstudie. Daarnaast trachten we te achterhalen welk protocol de Belgische intensieve zorgafdelingen hanteren, om zo eventueel tot een nieuwe aanbeveling te komen.

Methode: Bij het schrijven van deze specialisatieproef maakten we gebruik van een twintigtal artikels uit verschillende databases, om de ideale glycemiewaarden te onderzoeken op vlak van morbiditeit en mortaliteit bij kritiek zieke patiënten op een intensieve dienst. Artikels van 2001 tot 2018 werden geïnccludeerd. We bekwamen een totaal van ongeveer 20 000 pediatrie en volwassen patiënten, verspreid over verschillende wereldwijde onderzoekscentra.

Resultaten: In diverse literatuurstudies wordt gebruik gemaakt van een strikte controlegroep, met glycemiewaarden tussen 80-110 mg/dl en een conventionele groep met >180 mg/dl. In 2001 werd er door Van den Berghe et al. de eerste stap gezet, waarbij ze zagen dat strikte glycemiecontrole een vermindering van de mortaliteit ($p=0.04$) en morbiditeit met zich meebrengt ten opzichte van de conventionele groep. Ook door Van den Berghe et al. (2006a, 2006b) werd dit aangetoond. In 2009 gebeurde er een belangrijke tegenstudie door de NICE-SUGAR Study Investigators, waarbij men zag dat de mortaliteit significant hoger was ($p=0.02$) bij het toepassen van strikte glycemiecontrole, in combinatie met een significant hoger risico op hypoglycemie ($p<0.001$). Op deze artikels zijn veel systematische reviews gebaseerd, die ook de mortaliteit en morbiditeit trachten te bepalen. In 2009 werd er door Vlasselaers et al. een onderzoek gepubliceerd met betrekking tot kinderen, waarbij er een lagere mortaliteit waarneembaar was in de strikte controlegroep ($p=0.038$) en daarbij een reductie in de 30-dagen mortaliteit ($p=0.047$). Daarop werd in 2018 door Chen et al. een review gebaseerd.

Conclusie: Het wordt duidelijk dat er nog geen wereldwijde consensus bestaat over de juiste glycemiedoelwaarden bij kritiek zieke patiënten. Hoewel strikte glycemiecontrole op bepaalde vlakken wel voordelen blijkt te bieden, is het risico op hypoglycemie te groot. Daarom geven wij de aanbeveling om de glycemiewaarden tussen 120-160 mg/dl te houden. Zo blijven zowel de risico's van hypo- als hyperglycemie uit. Ondertussen werd reeds onderzoek gestart naar het gebruik en de implementatie van automated closed-loop systemen, maar verder onderzoek hieromtrent is noodzakelijk. In 2021 zal een multicenter studie gepubliceerd worden van UZ Leuven waarbij een insuline-algoritme getest wordt. We verwachten dat de resultaten van deze studie grote veranderingen zullen teweegbrengen.

4 Inleiding

De intensieve zorgafdeling is een plek waar mensen kunnen terechtkomen met verschillende aandoeningen, omwille van verscheidene redenen. Elke persoon heeft een ander verhaal, een andere voorgeschiedenis en een andere manier om met zijn ziekte om te gaan. Kritiek zieke patiënten hebben doch meestal één ding gemeen: hun lichaam zal proberen garanderen dat de kwetsbare organen voldoende energietoevoer krijgen. Het lichaam doet dit onder meer door het bloedsuikergehalte in het bloed te laten stijgen, genaamd stress-hyperglycemie. Dit fenomeen werd vroeger aanzien als een bevorderlijke reactie voor die kwetsbare organen. Bloedsuikerspiegels werden meestal niet behandeld tenzij hoger dan 220 mg/dl (Vlasselaers & Van den Berghe, 2008).

Er werden meerdere artikels gepubliceerd waaruit duidelijk werd dat er een negatief verband bestaat tussen hyperglycemie bij acute ziektebeelden en verschillende outcome parameters (Vlasselaers & Van den Berghe, 2008). Het was echter pas in 2001 dat er grote veranderingen plaatsvonden in de medische wereld nadat een Leuvense onderzoeksgroep onder leiding van Prof. Dr. Greet Van Den Berghe hun resultaten van een prospectief gerandomiseerde studie publiceerden. Zij ontdekten dat een strikte glycemiecontrole (80-110 mg/dl) aan de hand van intensieve insulinetherapie ervoor zorgde dat het aantal sterfgevallen en kansen op typische ICU-complicaties lager was dan bij de groep die conservatief behandeld werd (Van den Berghe et al., 2001). Deze studie had betrekking op chirurgische patiënten. In 2006 voerden zij een gelijkaardig onderzoek uit, maar dan met medisch intensieve patiënten. Opnieuw waren de resultaten gunstig, voornamelijk bij langere opnames op ICU (Van den Berghe et al. 2006a).

Sindsdien hebben meerdere onderzoeksgroepen deze resultaten proberen bevestigen, met zeer wisselende resultaten. In 2009 werd opnieuw een belangrijke studie gepubliceerd, dit keer door de NICE-SUGAR Study Investigators. Hoewel de methodologie van hun studie sterk verschilde met die van de Leuvense onderzoeksgroep, kwamen zij tot de conclusie dat té strikte glycemiecontrole een te groot risico geeft op hypoglycemie, wat op zijn beurt ook nadelig is op vlak van mortaliteit en morbiditeit. Vele instellingen pasten hun richtlijnen opnieuw aan, dit keer met mildere glycemiedoelwaarden. Al bleek dat voor elke instelling wat te verschillen (The NICE-SUGAR Investigators, 2009).

Ondertussen zijn we weer een decennia verder. Het blijft onduidelijk welke glycemiewaarden nu effectief het beste zijn voor de kritiek zieke patiënt. Op de intensieve diensten in UZ Leuven wordt nog steeds het protocol uit 2001 gehanteerd, waarbij de glycemie van kritiek zieken tussen 80-110 mg/dl wordt gehouden. In deze specialisatieproef kijken we naar de oude en nieuwe inzichten rondom het veelbesproken onderwerp aan de hand van een kritische literatuurstudie. Daarnaast trachten we te achterhalen welk protocol de andere Belgische intensieve zorgenafdelingen hanteren, om zo eventueel tot een nieuwe aanbeveling te komen. In de toekomst komt er misschien plaats voor een veelbelovend gecomputeriseerd programma dat rekening houdt met de verschillende aandachtspunten van elke individuele patiënt in het regelen van de bloedglucosewaarden, en die gebruiksvriendelijk is voor alle zorgverleners (Vanhorebeek, Gunst & Van den Berghe, 2018).

In deze specialisatieproef wordt onderzocht welk glycemiebeleid (strikt of liberaal) de beste resultaten biedt wat betreft mortaliteit en morbiditeit bij kritiek zieke patiënten op een Intensive Care Unit (ICU).

5 Methodologie

Welk glycemiebeleid (strikt of liberaal) geeft bij kritiek zieke patiënten op een Intensive Care Unit (ICU) de beste resultaten wat betreft mortaliteit en morbiditeit?

- P** Kritiek zieke volwassenen en kinderen, met of zonder diabetes op intensieve zorgen
- I** Strikte bloedglucosedoelwaarden (= 80-110 mg/dl) door toediening van insuline
- C** Liberale bloedglucosewaarden (= 120-160 mg/dl) en insuline starten vanaf 180 mg/dl
- O** Minder mortaliteit en/of morbiditeit

In deze literatuurstudie wordt geprobeerd de huidige stand van zaken omtrent het insulinebeleid op intensieve zorgen weer te geven. De laatste twee decennia werden veel studies gepubliceerd aangaande dit onderwerp. In deze specialisatieproef wordt gekeken naar volwassenen en kinderen die door hun kritieke toestand opgenomen zijn op een intensieve zorgafdeling (ICU). Zowel medische, heelkundige, als gemengde ICU's worden geïnccludeerd, met zowel diabetespatiënten (type 1 of type 2) als niet-diabetes patiënten. Het gaat over patiënten die niet in staat zijn om per orale voeding te consumeren door hun ziekte-toestand.

5.1 Zoekstrategie

Ondanks de toegang tot bijzonder veel databases, werd ervoor gekozen om de zoektocht naar literatuur te beperken tot de databases Medline (Pubmed), LIMO, Google Scholar en de Cochrane database. Op deze databases werd veelal gezocht via losse zoektermen, zoals "stress hyperglycemia", "insulin", "tight glycemic control", "conventional glucose control", "ICU", "intensive care unit", "critical illness", "critically ill patients", "blood glucose control", "glycemic control" en "insulin therapy". Ook werd er gebruik gemaakt van MeSH-termen: "intensive critical care", "intensive care units", "blood glucose", "hypoglycemia, mortality", "insulin". Met deze zoektermen werd gepoogd de meest geschikte resultaten te vinden om zo de onderzoeksvraag te kunnen beantwoorden. Hiermee werden een twintigtal bruikbare artikels gevonden in combinatie met de verder vermelde limieten. Daarnaast werd ook gezocht met de termen "stress hyperglycaemia", "pathophysiology" en "critical illness" voor het onderdeel in deze specialisatieproef waarin wordt verduidelijkt hoe kritiek ziek zijn een impact heeft op de normale regulatie van de glycemie. Daarenboven werd gebruik gemaakt van de sneeuwbal methode, en werden er ons drie artikels meegegeven na het interview met Prof. Dr. Jan Gunst uit UZ Leuven.

5.2 Limieten

Omdat er bijzonder veel publicaties zijn omtrent het insulinebeleid bij kritiek zieken, zijn de meest gebruikte studies niet ouder dan 3 – 5 jaar. Echter, vele jaren geleden werden enkele studies gepubliceerd die een bijzondere impact hebben gehad op het insulinebeleid op vele ICU's. Deze studies worden in de medische wereld als 'mijlpalen' gezien, waardoor

ze geïnccludeerd zijn in deze literatuurstudie (Van den Berghe et al, 2001; Van den Berghe et al, 2006a; 2006b; The NICE-SUGAR Study Investigators, 2009).

Daarnaast werd vooral gezocht naar randomized controlled trials, (systematic) reviews en meta-analyses gezien de aard van zulke studies erg waardevol zijn. Aangezien er veel informatie te vinden was rond insuliner therapie op ICU, kon gekozen worden voor studies van hoge kwaliteit. De kwaliteit wordt verder toegelicht in de discussie.

5.3 Steekproef

In deze literatuurstudie worden uiteindelijk vier grote randomised controlled trials besproken. De steekproeven in de studies van Van den Berghe et al. (2001), Van den Berghe et al. (2006a), The NICE-SUGAR Study Investigators (2009) en Kalfon et al. (2014) bedroegen respectievelijk 1548, 1200, 6104 en 2601 patiënten die onderling verdeeld werden in een experimentele- en controlegroep. Dat geeft een totaal van 11 453 patiënten op de intensieve zorgen. Daarnaast gaat het in de geïnccludeerde meta-analyses en systematic reviews nog over andere RCT's, met elk hun eigen populatie. Deze RCT's zullen echter niet in detail besproken worden omdat ze meer dan 5 of zelfs 10 jaar oud zijn.

6 Pathofysiologie

De eilandjes van Langerhans, groepjes gespecialiseerde cellen, liggen over de hele pancreas verdeeld. Deze cellen hebben geen afvoerkanalen, maar de hormonen komen in het bloed terecht door middel van diffusie. Ze worden rechtstreeks in de bloedbaan uitgescheiden en raken zo in de lichaamscirculatie. Drie hoofdtypen cellen worden onderscheiden in de eilandjes van Langerhans. Zo zullen alfacellen glucagon afscheiden, bètacellen, die in de grootste hoeveelheid aanwezig zijn, insuline afscheiden en tot slot zal somatostatine worden uitgescheiden door de gammacellen. Voornamelijk door de tegengestelde werking van insuline en glucagon wordt de bloedsuikerspiegel gereguleerd. Enerzijds zal insuline de glycemie doen dalen en anderzijds zorgt glucagon voor een stijging hiervan. Daarenboven remt somatostatine de secretie van deze twee hormonen (Waugh & Grant, 2013).

6.1 Insuline

Insuline is een polypeptide, bestaande uit ongeveer 50 aminozuren, met een anabolisch effect. Wanneer er een teveel is aan voedingsstoffen in het bloed, naast glucose ook vetzuren en aminozuren, zal insuline dit hoge gehalte aan voedingsstoffen verlagen. Met andere woorden zal het de opslag van voedingsstoffen bevorderen. Wanneer er sprake is van zo'n te hoog gehalte aan voornamelijk glucose, zal insuline op enkele gebieden de opslag hiervan bevorderen. Als eerst zal het, door middel van inwerking op het celmembraan, de opname en het verbruik van glucose door spier- en bindweefsel stimuleren. De glycogenese, dit houdt de omzetting van glucose naar glycogeen in, neemt voornamelijk in de lever en skeletspieren toe. Eveneens zal de synthese van eiwitten versnellen omwille van een betere opname van aminozuren door de cellen. De lipogenese, wat omschreven kan worden als de opslag van vet in vetweefsel en de synthese van vetzuren, zal gestimuleerd worden. Anderzijds zal insuline een negatief effect hebben op de glycogenolyse. Dit wijst op de afbraak van glycogeen in glucose, dewelke wordt verminderd. Daarnaast wordt de gluconeogenese, de aanmaak van nieuwe suikers uit bijvoorbeeld aminozuren, alsook de afbraak van eiwitten en vetten, voorkomen (Waugh & Grant, 2013).

Tot slot wil dit zeggen dat een verhoogde bloedsuikerspiegel, bijvoorbeeld door het eten van een maaltijd, zal leiden tot secretie van insuline en een daling van de bloedsuikerspiegel. Daarentegen bevorderen parasympatische stimulering, verhoogde concentraties aminozuren, vetzuren in het bloed en gastro-intestinale hormonen (gastrine, secretine en cholecystokinine) in beperkte hoeveelheid de secretie van insuline. De secretie van insuline wordt anderzijds geremd door sympatische stimulering van glucagon, adrenaline, hydrocortison en somatostatine, die door de hypothalamus en de eilandjes van Langerhans worden uitgescheiden (Waugh & Grant, 2013).

Naast het regelen van de bloedglucosespiegels, heeft insuline ook enkele effecten op de stofwisseling. Ten eerste zal met behulp van insuline kalium migreren van het plasma tot in de cellen, wat leidt tot een lager serumkaliumgehalte. Als laatste heeft insuline een effect op de citroenzuurcyclus. Deze cyclus wordt bevorderd met als resultaat een lichte fysiologische stijging in het serumlactaat (ongeveer 1 mmol/l). Belangrijk om hierbij te onthouden is dat dit een fysiologisch effect is van insuline en bijgevolg geen alarmerend teken is van een achteruitgaande circulatie (Van den Brink & Lindsen, 2016).

6.2 Glucagon

In tegenstelling tot insuline zal glucagon de bloedsuikerspiegel doen verhogen. Dit wordt bekomen door de glycogenolyse te bevorderen, waarbij glycogeen omgezet wordt in de lever en skeletspieren tot glucose. Ook zorgt glucagon voor een bevordering van de gluconeogenese, de aanmaak van nieuwe suikers. Concluderend wil dit zeggen dat een lage bloedsuikerspiegel en inspanning zorgen dat glucagon wordt uitgescheiden. Daartegenover zorgen somatostatine en insuline dat de glucagonproductie wordt geremd (Waugh & Grant, 2013).

6.3 Diabetes

Wanneer de eilandjes van Langerhans niet of onvoldoende insuline produceren, de endocriene functie van de pancreas met andere woorden is aangetast, spreekt men van diabetes mellitus. Soms gaat dit gepaard met een afgenomen gevoeligheid van de weefsels voor insuline. Ter hoogte van verschillende orgaansystemen (hersenen, ogen, hart, nieren, perifere zenuwen, huid en bloedvaten) kan deze chronische aandoening leiden tot ernstige complicaties. Zeer hoge en zeer lage bloedglucosewaarden doen zich voor bij enkele aandoeningen zoals sepsis met hoge koorts. Voornamelijk bij kritiek zieke patiënten zijn deze uitschieters te vermijden en onwenselijk. Wanneer een hypoglycemie zich voordoet, kan dit op een snelle manier behandeld worden door 50 ml glucose 50% intraveneus toe te dienen (Van den Brink & Lindsen, 2016). Echter het behandelen van een hyperglycemie kan langere tijd duren, uren tot dagen, omwille van het feit dat via een spuitpomp meer insuline intraveneus moet worden gegeven en dit een tragere werking heeft (Van den Brink & Lindsen, 2016).

6.4 Kritieke ziekte en hyperglycemie

Een hyperkatabool wasting syndroom houdt een snelle weefselaafbraak in waarbij de patiënt ongewild lichaamsgewicht verliest in combinatie met spieratrofie, ook wel cachexie genaamd (Torry Pines Institute for Molecular Studies, 2014). Dit syndroom karakteriseert kritieke ziekte in combinatie met een verscheidenheid aan niet-specifieke metabole stoornissen. Een verlies aan eiwitten, in eerste instantie een bewaring of opstapeling van de vetopslag, hypertriglyceridemie, hyperglycemie en insulineresistentie zijn mogelijke gevolgen van dit syndroom. In de chronische onnatuurlijke fase van kritieke ziekte is een buitensporige afbraak van eiwitten nodig. Deze afbraak is nodig om aminozuren te kunnen mobiliseren zodat zij op hun beurt kunnen zorgen voor het helen van weefsels alsook voor de synthese van acute fase eiwitten en glucose in de lever. Deze hyperkatabole staat heeft een diepe afbraak van vetvrije massa tot gevolg dat tijdig herstel in de weg zal staan (Derde et al., 2008).

Stress hyperglycemie is gebruikelijk bij ernstig kritiek zieke patiënten en werd lange tijd gezien als een adaptieve en heilzame reactie van organen die grotendeels afhankelijk zijn van glucose als energiebron. Echter wordt het nu als erkende marker voor nadelige gevolgen gezien. Het gebruik van insulinetherapie, om een normoglycemie na te streven, verbetert de overleving en verlaagt de morbiditeit van patiënten op een intensieve zorgenafdeling (Derde et al., 2008).

Bij ernstig kritiek zieke patiënten komt een hyperglycemie vaak voor. Deze wordt gezien als onafhankelijke risicofactor voor een ongunstige uitkomst in talrijke klinische settings, waaronder ernstig hersenletsel, trauma, myocardiaal infarct en een beroerte. De stress, die zoals eerder vermeld, wordt veroorzaakt door elke vorm van acute ziekte of een letsel, zorgt voor een ontregeling van de glucosehomeostase met ontwikkeling van glucose-intolerantie, hyperglycemie en perifere insulineresistentie. De hepatische glucoseproductie is, ondanks verhoogde bloedglucosespiegels en overvloedige vrijzetting van insuline, gestegen. Door het verhogen van de lipolyse en proteolyse zal deze gluconeogenese verhogen, onder invloed van hoge niveaus van stresshormonen zoals glucagon en cortisol, alsook groeihormonen, catecholamines en pro-inflammatoire cytokines. Tijdens kritieke ziekte zijn ook de glucose opname mechanismen aangetast, waardoor hyperglycemie ontstaat. Omwille van immobilisatie van de patiënt is de belangrijke door inspanning gestimuleerde glucoseopname in skeletspieren afwezig. Eveneens is de door insuline gestimuleerde glucoseopname, die aanwezig is in het hart, de skeletspieren en het vetweefsel, aangetast. Desondanks zal over het hele lichaam de glucoseopname toenemen. Dit wordt veroorzaakt door weefsels die, in tegenstelling tot de skeletspier, niet afhankelijk zijn van insuline voor de opname van glucose, zoals hersenen en bloedcellen. Zo kunnen we stellen dat tijdens kritieke ziekte het beeld van hogere insulineniveaus en een verhoogde glucoseproductie ter hoogte van de lever in combinatie met een verminderde perifere glucoseopname leidt tot de ontwikkeling van perifere insulineresistentie (Derde et al., 2008).

Enkele metabole en niet-metabole effecten van insuline dragen bij tot een gunstige outcome bij kritiek zieke patiënten. Het mechanisme waarmee insulinetherapie de bloedglucosespiegels doet dalen bij kritiek zieke patiënten is niet helemaal duidelijk. Deze patiënten lijden aan insulinesresistentie zowel ter hoogte van de lever als ter hoogte van de skeletspieren. Exogene insuline zal de hepatische insulineresistentie niet beïnvloeden en zal de bloedglucosespiegel verlagen door voornamelijk stimulering van de glucoseopname ter hoogte van de skeletspieren welke insuline gereguleerd zijn. Om zichzelf te beschermen tegen schadelijke effecten, zullen cellen in normale omstandigheden reageren op matige hyperglycemie door downregulatie van insuline onafhankelijke transporteiwitten. Niettemin is aangetoond dat enkele factoren, zoals cytokines, angiotensine-2, endotheline-1, vasculaire endotheel groeifactor en transformerende groeifactor- β welke geïnduceerd worden bij kritieke ziekte, de expressie en membraan lokalisatie van deze transporteiwitten in verschillende celtypen opwaarts reguleren. Omwille van deze reden kan er zich cellulaire glucoseoverbelasting ontwikkelen ter hoogte van insuline-onafhankelijke weefsels, zoals het centrale en perifere zenuwstelsel, alsook de endotheel-, hepatische- en immuuncellen, de niertubuli en de gastro-intestinale mucosa. Daartegenover kunnen weefsels die hoofdzakelijk insulineafhankelijk zijn, zoals skeletspier en myocard, relatief goed beschermd worden tegen hyperglycemie geïnduceerde overbelasting en toxiciteit van cellulaire glucose. Daarom is een reductie van glucoselevels, eerder dan hoge insulinelevels, verantwoordelijk voor een betere lever-, nier-, en endotheelfunctie. Kritieke ziekte leidt eveneens tot een gestoord vetmetabolisme met een hoog gehalte van triglyceriden in combinatie met lage niveaus HDL- en LDL-cholesterol. Door middel van insulinetherapie worden deze stoornissen gedeeltelijk (HDL- en LDL-cholesterol) of volledig (hypertriglyceridemie) omgekeerd. Deze verbetering in de dyslipidemie, gebruikmakende van insulinetherapie, verlaagd de prevalentie van mortaliteit en orgaanfalen bij ernstige kritieke ziekte. Bovendien zal het totaal eiwitgehalte stijgen en wordt door middel van het gebruik van insuline gewichtsverlies voorkomen (Derde et al., 2008).

Op vlak van het niet-metabole effect van insuline is aangetoond dat een overmatige inflammatie wordt voorkomen, zichtbaar in lagere niveaus C-reactief proteïne (CRP-gehalte) en mannosebindend lectine. Preventie van hyperglycemie draagt bij tot het anti-inflammatoir effect, en de preventie van endotheel dysfunctie draagt bij tot een beschermende factor van insulinetherapie. Tot slot verzwakt insuline de cortisolrespons bij kritiek zieke patiënten (Derde et al., 2008).

Er zijn duidelijke richtlijnen nodig, evenals adequate opleiding en training van het medisch en verpleegkundig personeel, om een strikte bloedglucosecontrole veilig te implementeren, met optimale controle van glucosespiegels en het voorkomen van hypoglycemie. Preventie van glucosetoxiciteit door strikte glycemie controle, maar ook andere metabole en niet-metabole effecten van insuline, dragen bij aan deze klinische voordelen (Derde et al., 2008).

In onderstaande tabel worden de aanbevelingen, waarbinnen de bloedglucosewaarden zich volgens de huidige richtlijnen moeten bevinden, weergegeven als er over strikte glycemiecontrole gesproken wordt (Van den Brink & Lindsen, 2016).

Doelgroep	Normaalwaarden glycemie
Volwassenen	70-120 mg/dl
Kinderen	60-100 mg/dl
Zuigelingen	50-80 mg/dl

7 Resultaten

In deze literatuurstudie wordt het glycemiebeleid op intensieve zorgen bekeken aan de hand van een strikte en een conventionele controlegroep. Slechts enkele studies (Vlasselaers et al., 2009) (Fu et al. 2018) hanteerden andere waarden voor de twee controlegroepen, waarbij al dan niet gebruik gemaakt werd van insulinetherapie om de glycemiewaarden binnen de grenzen te houden. Hiervoor werd voornamelijk een spuitdrijver gebruikt met 50 IE insuline aangelengd tot 50 ml NaCl 0,9%. In 2001 werd de eerste basis gelegd ter preventie van de nadelige gevolgen van hyperglycemie veroorzaakt door kritieke ziekte (Van den Berghe et al., 2001). In 2009 vond een tegenstudie plaats met andere begrenzingswaarden waardoor er onduidelijkheid ontstond in de medische wereld (The NICE-SUGAR Study Investigators). Om die reden is huidig onderzoek (J. Gunst, persoonlijke communicatie, 28 januari 2019) lopende naar eenduidigheid omtrent het correcte glycemiebeleid op intensieve zorgen, waar verder nog op wordt ingegaan.

In 2001 werd er door Van den Berghe et al. een prospectieve randomized controlled trial uitgevoerd in een single-center studie te Leuven, over de tijdsperiode van een jaar. Het doel van het onderzoek was om na te gaan of normale bloedglucoselevels door middel van intensieve insulinetherapie een daling teweegbrachten in de mortaliteit en morbiditeit bij kritiek zieke patiënten. Daarbij werden 1548 patiënten onderverdeeld volgens randomisatie in enerzijds de strikte groep (TGC = Tight Glycemic Control), waarbij waarden tussen 80-110 mg/dl werden gehanteerd, en anderzijds in een conventionele groep, waarbij glycemiewaarden tussen 180-200 mg/dl werden nagestreefd. Insulinetherapie werd bij TGC gestart vanaf 110 mg/dl, bij de conventionele groep werd er pas gestart met insuline vanaf een glycemiewaarde van 215 mg/dl.

7.1 Mortaliteit

In de strikte groep van Van den Berghe et al. (2001) was er een mortaliteit te zien van 4.6%, in vergelijking met 8.0% in de conventionele groep ($p=0.04$). Daarbij zag men, in deze eerstgenoemde groep, een vermindering van de inhospitaal mortaliteit, namelijk 7.2% van de patiënten, in vergelijking met 10.9% in de conventionele groep ($p=0.01$). Een significante vermindering was te zien in de mortaliteit bij patiënten die langer dan vijf dagen intensieve zorgen nodig hadden ($p=0.005$). Als patiënten minder dan vijf dagen verbleven op intensieve zorgen, bleek er geen verschil te zijn in mortaliteit ($p=0.9$) (Van den Berghe et al. 2001). Een mortaliteitsreductie werd eveneens gezien onder 150 mg/dl, maar nam toe wanneer de glycemie onder 110 mg/dl werd gehouden (Van den Berghe et al. 2006b). Nochtans gaf de studie van Krinsley et al. (2011) aan dat de mortaliteit even groot was bij patiënten met glucosewaarden boven of gelijk aan 180 mg/dl, als bij waarden tussen 80-110 mg/dl (Krinsley et al., 2011).

Het voordeel van TGC was het verkort verblijf op intensieve zorgen ($p=0.04$), maar het bood geen voordeel op vlak van het totale verblijf in het ziekenhuis (Van den Berghe et al., 2001). Deze studie includeerde enkel chirurgische patiënten ($n=1548$). Daarom werd er in 2006 door dezelfde onderzoeksgroep een gelijkaardige studie gedaan, maar met betrekking op medisch intensieve patiënten ($n=1200$). In deze studie was er een daling in mortaliteit zichtbaar van zodra patiënten langer dan drie dagen op intensieve zorgen verbleven ($p=0.05$). In tegenstelling tot de studie uit 2001 werd er in deze studie wel gezien dat TGC voor een sneller ontslag van intensieve zorgen ($p=0.04$) en uit het ziekenhuis ($p=0.05$) kan zorgen (Van den Berghe et al. 2006a).

Als antwoord op de studies van Van den Berghe et al. (2001, 2006a), publiceerden the NICE-SUGAR Study Investigators in 2009 een randomized controlled trial uitgevoerd in 42 centra (n=6104). In de NICE-SUGAR-trial werden patiënten ingedeeld in een strikte en conventionele groep, met als doelwaarden respectievelijk 81-108 mg/dl of lager dan 180 mg/dl. In dit onderzoek werden de bloedglucosewaarden op verschillende manieren gemeten, met als doel de mortaliteit vanaf het moment van randomisatie tot ontslag, alsook de 90-dagen mortaliteit te bekijken. Het resultaat bekomen in deze studie toonde statistisch significant meer overlijdens ($p=0.02$) op 90 dagen met respectievelijk 27.5% en 24.9% in de strikte en conventionele groep. Rekening houdend met de standaard vooraf bestaande risicofactoren was dit nog steeds significant ($p=0.04$). Een gevolg hiervan was dat de gemiddelde overlevingstijd korter was bij de strikte controlegroep ($p=0.03$). Daarentegen toonde de 28-dagen mortaliteit geen significant verschil ($p=0.17$) met 22.3% en 20.8% in de strikte en conventionele groep (The NICE-SUGAR Study Investigators, 2009).

Ook Kalfon et al. (2014) onderzochten de 28- en 90-dagen mortaliteit bij volwassen kritiek zieke patiënten die verwacht werden meer dan 3 dagen op een ICU te verblijven. Dit is een multicenter studie uitgevoerd op 34 intensieve afdelingen in Frankrijk die een gecomputeriseerd programma genaamd 'Contrôle Glycémique Assisté par Ordinateur' (CGAO) hanteerden (n=2601). Anders dan de NICE-SUGAR-studie kwamen Kalfon et al. (2014), gebruikmakende van dezelfde interventie- en controlegroepen, tot de conclusie dat er tussen de beide groepen geen significant verschil was op vlak van de 28- en 90-dagen mortaliteit (respectievelijk $p=0.72$ en $p=0.32$), alsook het inhospitaal overlijden ($p=0.30$) (Kalfon et al., 2014). Uit het onderzoek van Fu et al. (2018) kwam ook naar voren dat strikte glycemiecontrole geen significante voordelen had voor kritiek zieke patiënten op korte-termijn alsook op het gebied van drie- tot zes maanden mortaliteit.

Ziekenhuismortaliteit is volgens Lv, Ross & Tori (2017) niet anders in de strikte groep in vergelijking met de controlegroep. Dit is het resultaat van een systematische review van acht RCT's uit de periode tussen 2000 en 2015. Enkel Van den Berghe et al. (2001) rapporteerden een gedaalde mortaliteit in de strikte controlegroep. Vijf van de acht RCT's die over de 28-dagen mortaliteit spraken, toonden aan dat er geen significant verschil is tussen de twee controlegroepen. Van de vier RCT's die de 90-dagen mortaliteit beschreven, kon er maar één een noemenswaardige differentie zien: de NICE-SUGAR-studie. Zij bemerkten dat TGC de mortaliteit doet toenemen ($p=0.02$). Één ding dat in elke studie terugkomt, is de toegenomen incidentie van hypoglycemie in de strikte groep (Lv, Ross & Tori, 2017).

In 2016 werd een meta-analyse uitgevoerd, waarbij in totaal 18 098 patiënten geïnccludeerd werden, over een tijdsperiode van 8 jaar, op zowel chirurgische als medische intensieve diensten. Ze deelden de bloedglucosewaarden op in vier groepen en vergeleken deze met elkaar om de voordelen en risico's per groep te identificeren. De groepen werden als volgt ingedeeld: lager dan 110 mg/dl (groep A), tussen 110-144 mg/dl (groep B), tussen 144-180 mg/dl (groep C) en hoger dan 180 mg/dl (groep D). Op vlak van ziekenhuismortaliteit toonde groep C een significant lager resultaat in vergelijking met groep D ($p=0.034$). De beste behandeling met het oog op reductie van deze ziekenhuismortaliteit bestond in de groepen B en C, met respectievelijk 48.4% en 43.6%. Wanneer groep A en groep D met elkaar vergeleken worden, blijkt groep D de slechtste behandeling met het oog op reductie van de ziekenhuismortaliteit, met respectievelijk 7.0% en 68.4% ($p=0.034$). Daarbij blijkt dat groep A en B, met 36.9% en 63.1%, de slechtste behandelingen zijn met als doel een vermindering van het risico op hypoglycemie, in vergelijking met groep C en D. Tussen

deze laatst vernoemde groepen werd echter geen verschil aangetoond op vlak van presentatie van hypoglycemie. De beste behandeling in het voorkomen van deze hypoglycemie, met 91.9%, werd gezien in groep D. Er is geen significant verschil wat betreft mortaliteit en het risico op infectie in groep B en C, echter blijkt groep D de slechtste behandeling in een vermindering van het risico op infectie, met 83.3% (Yatabe et al., 2016).

Later publiceerden Yamada, Shojima, Noma, Yamauchi en Kadowaki (2016) een vergelijkbare systematische review en meta-analyse van 36 RCT's (n=17 996). De controlegroepen werden op dezelfde manier ingedeeld zoals bij Yatabe et al. (2016), namelijk groep A tot D met uiteindelijke exclusie van groep B omwille van een tekort aan gegevens. Het doel van deze meta-analyse was om het mortaliteitsaantal te bepalen en het voorkomen van ernstige hypoglycemie (< 40 mg/dl). Op vlak van mortaliteit kon geen significant verschil worden aangetoond tussen de drie controlegroepen (groep A p=0.36, groep C p=0.72 en groep D p=0.18). Groep C toonde het beste resultaat in de preventie van mortaliteit, gevolgd door groep A en pas daarna groep D. Het beste resultaat op gebied van all-cause mortaliteit zag men in groep C, terwijl het vermijden van cardiovasculaire mortaliteit het best werkte in groep D, gevolgd door groep C en daarna groep A. De kortetermijn mortaliteit vertoonde geen significant verschil tussen groep A en C (p=0.46). De aanwezigheid van diabetes had geen significante invloed op het risico op mortaliteit. Strikte controle (groep A) zorgde voor een hoger risico op de presentatie hypoglycemie dan groep C en D (p=0.001), daarenboven vertoonde de strikte groep ernstigere hypoglycemies (p<0.001). Hypoglycemie kan naast mortaliteit ook minder voor de hand liggende schade teweegbrengen. Sepsis zou een sterke invloed hebben op de mortaliteit in relatie met de glycemiecontrole. De sepsis gerelateerde mortaliteit was het laagst bij patiënten in de groep van de milde glycemiecontrole (140 – 180 mg/dl). De resultaten op vlak van sepsis gerelateerde en cardiovasculaire sterfte waren echter niet significant (Yamada et al., 2016).

7.2 Morbiditeit

Er werden enkele gelijkenissen gezien tussen de twee intensieve zorgen afdelingen, namelijk de chirurgische (Van den Berghe et al., 2001) en de medische (Van den Berghe et al., 2006a). Zo bleek er een positiever resultaat te zijn op vlak van *morbiditeit* bij TGC, zoals de reductie van multi-orgaan falen met een septische focus (p=0.02), een verminderde nood aan ventilatoire ondersteuning (p=0.006), snellere weaning (p=0.03), alsook minder nood aan nierfunctievervangende therapie (p=0.007) en reductie van nieuw verworven nierproblemen (p=0.06). Eveneens was de aanwezigheid van hyperbilirubinemie lager bij TGC (p=0.04), alsook een vermindering van de incidentie van sepsis (p=0.003) en tekenen van inflammatie (p<0.02) waarvoor een minder lange nood aan antibiotica (p<0.001) en het verminderd voorkomen van bacteriëmie (p<0.001). Ten slotte was de complicatie polyneuropathie minder aanwezig bij het gebruik van TGC (p=0.007) (Van den Berghe et al., 2001) (Van den Berghe et al., 2006a).

Er was geen verschil waarneembaar wat betreft de nood aan inotropie of vasopressie (p=0.9), alsook geen verschil in de nood aan rode bloedcellen transfusie (p=0.3). In tegenstelling tot een chirurgische ICU werden op een medische ICU geen duidelijke voordelen gezien bij patiënten op vlak van bacteriëmie (p=0.5), langere nood aan antibiotica (p=0.2), hyperbilirubinemie (p=0.4) en hyperinflammatie (p=0.1) bij patiënten die intensieve insulinothérapie kregen (Van den Berghe et al., 2006a). In tegenstelling

werd er wel een significante vermindering gezien in het voorkomen van bacteriëmie op een chirurgische intensieve dienst bij het toepassen van strikte glycemiecontrole ($p < 0.001$) (Van den Berghe et al., 2001). Aansluitend hierop toonden Kalfon et al. (2014), die zowel chirurgisch als medisch intensieve patiënten includeerden, overeenkomsten aan met een aantal resultaten. Zo was er geen onderscheid tussen beide groepen op gebied van het voorkomen van bacteriëmie ($p = 0.66$), de nood aan antibiotica ($p = 0.22$) en aan bloedtransfusies ($p = 0.29$) (Kalfon et al., 2014). Strikte glycemiecontrole bood volgens Fu, Sun, Zhang & Cheng (2018) geen voordelen op gebied van sepsis en het starten van dialyse. In deze systematische review en meta-analyse, waarbij 27 onderzoeken werden geïnccludeerd ($n = 17\ 582$), gebruikte men brede grenzen. In de strikte groep werd gestreefd naar waarden tussen 80-110 mg/dl of 110-150 mg/dl en anderzijds waarden tussen 125-225 mg/dl in de controlegroep (Fu et al., 2018).

In tegenstelling tot Van den Berghe et al. (2001, 2006a, 2006b) toonden The NICE-SUGAR Study Investigators (2009) aan dat er geen verschil was in het aantal ligdagen op ICU tussen de twee controlegroepen ($p = 0.66$). In het ontwikkelen van nieuw orgaanfalen van één of meerdere organen ($p = 0.11$), mechanische ventilatie ($p = 0.17$) of nierfunctievervangende therapie ($p = 0.34$) kon evengoed geen significant verschil aangetoond worden. Rekening houdende met de 90-dagen mortaliteit, werd er eveneens geen verschil aangetoond tussen patiënten die al dan niet coöperatief¹ zijn ($p = 0.1$), patiënten met of zonder sepsis ($p = 0.93$), met of zonder diabetes ($p = 0.6$) of patiënten met een APACHE II- score lager of hoger dan 25 ($p = 0.84$). In de strikte controlegroep had men meer nood aan insuline, met hogere dosissen ($p < 0.001$). Kritiek zieke patiënten kunnen, volgens deze studie, niet altijd baat hebben bij het nastreven van normoglycemie (TGC), dit kan zelfs schadelijk zijn. Ze raden aan om de bloedglucosespiegel onder de 180mg/dl te houden en niet tussen de 81 en 108mg/dl. Bij kritiek zieke patiënten wordt een lager doel niet aangeraden (The NICE-SUGAR Study Investigators, 2009). Aanvullend hierop raadde de Amerikaanse Diabetes Associatie de richtlijn aan om de bloedglucosespiegel tussen 144-180 mg/dl te houden om het risico op hypoglycemie te verminderen.

Bloedglucosewaarden tussen 110-144 mg/dl en 144-180 mg/dl hadden respectievelijk een waarschijnlijkheid van 61.6% en 31.7%, dat het de beste behandeling zou zijn om het risico op sepsis of bloedbaaninfectie te reduceren. Daarentegen werden waarden boven 180 mg/dl gezien als de slechtste behandeling met 83.3% waarschijnlijkheid (Yatabe, Inoue, Sakaguchi & Egi, 2016). Vergeleken met patiënten zonder hypoglycemie, hadden patiënten met een matige (41-70 mg/dl) tot ernstige (< 40 mg/dl) hypoglycemie meer kans op overlijden door distributieve shock ($p < 0.001$). Patiënten die leden aan ernstige hypoglycemie, hadden meer risico op overlijden door neurologische en respiratoire problemen ($p = 0.002$) in tegenstelling tot patiënten zonder hypoglycemie waarbij er meer cardiovasculaire problemen optraden (The NICE-SUGAR Study Investigators, 2012).

7.3 Diabetes

Bij gekende diabetespatiënten lag de mortaliteit en morbiditeit hoger in de intensieve groep dan in de conventionele groep. Op vlak van de in-hospitaal mortaliteit wanneer de glycemie enerzijds tussen 110-150 mg/dl werd gehouden, was deze 21.2%. Anderzijds, wanneer de glycemie boven 150 mg/dl steeg, was dit 21.6% ($p = 0.9$) en wanneer de

¹ coöperatief = patiënten op een ICU die fysiek meehelpend zijn

glycemie daalde tot onder 110 mg/dl, was de mortaliteit 26.2% ($p=0.4$). Het zou volgens Van den Berghe et al. (2006b) aangewezen zijn om de glycemiewaarden van diabetespatiënten te regelen tot de waarden die ze hadden vóór hun opname, in plaats van ze onder 110 mg/dl te brengen zoals de studie aanbeveelt (Van den Berghe et al. 2006b).

Sechterberger et al. (2013) keken of er een zichtbaar onderscheid kon gemaakt worden tussen diabetespatiënten ($n=1638$) en niet-diabetespatiënten ($n=8682$) op basis van vier factoren: de gemiddelde glucosewaarden, de glucosevariatie, de incidentie van hypoglycemie (<40 mg/dl) of de lage bloedglucosespiegel (41-88 mg/dl). In de groep van de niet-diabetes patiënten werd mortaliteit geassocieerd met alle vier deze factoren. Echter in de diabetesgroep, werd deze relatie enkel op twee van deze factoren gezien, namelijk de gemiddelde glucosewaarde en glucosevariatie (Sechterberger et al., 2013). Tussen diabetespatiënten en niet-diabetespatiënten bleek er een variatie te zijn als het ging om de grens waarop hypoglycemie schadelijk was. Zo was in de niet-diabetesgroep 86.4 mg/dl geassocieerd met een toegenomen risico op mortaliteit ($p=0.01$) en in de diabetesgroep 63 mg/dl ($p=0.01$). Diabetespatiënten tolereerden bredere glucosewaarden beter (Sechterberger et al., 2013).

Endotheel beschadiging wordt veroorzaakt door oxidatieve stress onder invloed van hyperglycemie en inflammatie. Aanpassingsmechanismen hieraan zullen bij patiënten zonder diabetes geactiveerd worden in de acute setting, in tegenstelling tot patiënten met diabetes waarbij het lichaam al aangepast is aan deze insulten en zo een betere tolerantie heeft voor periodes van hypo-hyperglycemie in de acute setting (Sechterberger et al., 2013). De reden van overlijden bij diabetespatiënten was meer van cardiale oorsprong dan bij niet-diabetes patiënten ($p=0.04$) in zowel de intensieve als in de conventionele groep (Van den Berghe et al., 2006b). Dit werd bevestigd door de NICE-SUGAR-trial, echter werd aangegeven dat meer onderzoek nodig was om de mechanismen van deze mortaliteitsstijging te begrijpen (NICE-SUGAR-study-investigators, 2009).

7.4 Hypoglycemie

De Belgische Diabetes Liga spreekt van een hypoglycemie wanneer bloedglucosewaarden dalen onder 65 mg/dl en definieert waarden hoger dan 250 mg/dl als hyperglycemie. In de intensieve groep werden meer periodes van hypoglycemie aangetoond. Hypoglycemie werd gedefinieerd als glycemiewaarden lager dan 60 mg/dl. Van ernstige hypoglycemie was sprake indien de waarden lager dan 40 mg/dl waren (Van den Berghe et al. 2001, 2006a, 2006b). Het risico hierop nam toe naargelang de patiënten langer verbleven op een intensieve dienst. Desalniettemin kon geen verschil aangetoond worden wanneer de patiënt al dan niet diabetes had (Van den Berghe et al. 2006b).

Hypoglycemie kwam bij 39 van de 765 patiënten (5,1%) voor in de strikte groep, in vergelijking met 6 patiënten van de 783 (0,8%) in de conventionele groep (Van den Berghe et al., 2001). Uit de studie van Van den Berghe et al., 2006b is gebleken dat hypoglycemie in de conventionele groep slechts bij 1.8% voorkwam terwijl het in de intensieve groep bij 11.3% aanwezig was ($p<0.0001$). De mortaliteit bleek hoger bij een spontane hypoglycemie, dan bij iatrogene hypoglycemie ($p=0.03$) (Van den Berghe et al., 2006b) (Derde, Vanhorebeek en Van den Berghe, 2008). Echter bestaan er risicofactoren die hypoglycemie kunnen uitlokken bij het toepassen van TGC, zoals sepsis, multi-orgaanfalen en dialyse (Van den Berghe et al., 2006b). De mortaliteit op intensieve zorgen neemt toe wanneer hypoglycemie optreedt ($p=0.001$). Deze mortaliteit bleek het grootst

bij patiënten op een medisch intensieve dienst, wat te wijten zou kunnen zijn aan meer lever- en nierfalen, wat de vatbaarheid voor hypoglycemie doet toenemen (Van den Berghe et al., 2006a).

De incidentie van hypoglycemie (beschreven als een glycemie lager of gelijk aan 40mg/dl) was significant hoger bij de intensieve glycemiecontrolegroep ($p < 0.001$) (The NICE-SUGAR Study Investigators, 2001). Deze resultaten konden bevestigd worden door Kalfon et al. (2014). Vanhorebeek, Gunst & Van den Berghe (2018) toonden eveneens dat het risico op hypoglycemie 17 keer hoger was in de strikte groep. Echter was er vier jaar na randomisatie bij TGC een verbetering van de neurocognitieve functies zichtbaar. In de NICE-SUGAR-studie werd wel aangetoond dat patiënten die in de strikte controlegroep zitten lagere bloedglucosespiegels hebben, meer insuline nodig hebben en meer periodes van ernstige hypoglycemie doormaken (The NICE-SUGAR Study Investigators, 2009). Het risico op het ontwikkelen van matige (< 70 mg/dl) of ernstige (< 40 mg/dl) hypoglycemie werd significant hoger naarmate de patiënten langer of gelijk aan zeven dagen op intensieve zorgen verbleven ($p < 0.001$). De gemiddelde tijd tot hypoglycemie was één dag bij matige hypoglycemie en vier dagen bij ernstige hypoglycemie. Het interval tussen de eerste episode van hypoglycemie en overlijden was in het geval van matige hypoglycemie zeven dagen en acht dagen bij patiënten met een ernstige hypoglycemie (The NICE-SUGAR Study Investigators, 2012).

Met of zonder diabetes bleef de verhouding tussen overlijden en hypoglycemie hetzelfde ($p = 0.42$). Echter werd deze relatie tussen overlijden en hypoglycemie sterker bij patiënten die postoperatief onmiddellijk naar intensieve zorgen werden gebracht, dan bij niet-postoperatieve patiënten. Wanneer matige hypoglycemie aanhield voor meer dan een dag, was deze relatie ook sterker, in vergelijking met patiënten die maar één dag matige hypoglycemie hadden ($p = 0.01$). Eveneens was deze relatie sterker bij patiënten die niet onmiddellijk behandeld werden met insuline voor wanneer de hypoglycemie zich voor het eerst presenteerde ($p = 0.007$ voor matige en $p = 0.003$ voor ernstige hypo). Dit heeft als gevolg dat het interval tussen de eerste periode van hypoglycemie en de dood korter was bij patiënten die niet werden behandeld met insuline toen de hypoglycemie zich voor het eerst manifesteerde ($p = 0.004$ en $p < 0.001$) (The NICE-SUGAR Study Investigators, 2012).

7.5 Kinderen

Vlasselaers et al. voerden in 2009 een single center RCT uit op de pediatrie intensieve afdeling (PICU) te Leuven, met als doel het effect van insulinetherapie te onderzoeken om normoglycemie aangepast aan de leeftijd na te streven. Hier werden kinderen ($n = 700$) van nul tot zestien jaar willekeurig verdeeld in een strikte (50-80 g/dl bij zuigelingen en 70-100 mg/dl bij kinderen) ($n = 349$) en een conventionele controlegroep ($n = 351$). In de conventionele groep startte insuline pas vanaf een waarde boven 214 mg/dl en de glucosewaarden werden tussen 180-214 mg/dl gehouden, insuline werd gestopt onder 180 mg/dl. Driekwart van de patiënten werden opgenomen na hartchirurgie omwille van congenitale hartdefecten. In de conventionele groep was de gemiddelde ochtend (6u) bloedglucosewaarde hoger dan bij de strikte groep bij zuigelingen 115 mg/dl vs. 86 mg/dl ($p < 0.0001$) en bij kinderen 148 mg/dl vs. 95 mg/dl ($p < 0.0001$). In de strikte groep daalde de gemiddelde bloedglucosewaarde van 128 naar 94 mg/dl bij zuigelingen ($p < 0.0001$) en van 158 naar 113 mg/dl bij kinderen. Ook de insulinedosis was hoger (alle $p < 0.0001$) en de bloedglucoseconcentraties waren lager (alle $p < 0.010$) in de strikte groep, afgezien van kinderen op dag acht ($p = 0.064$) (Vlasselaers et al., 2009).

Hypoglycemie werd significant meer aangetoond in de strikte groep (25%), dan in de conventionele groep (1%) ($p < 0.0001$). Enerzijds ernstige hypoglycemie (< 30 mg/dl) kwam voor bij 5% in de intensieve groep en 1% in de conventionele groep ($p = 0.001$). Anderzijds kwam matige hypoglycemie (≤ 40 mg/dl) voor bij 5% in de strikte groep, in vergelijking met 0% in de conventionele groep. Na een hypoglycemische periode werd een verschil gezien in de hoogste glucosewaarde tussen de twee groepen, respectievelijk 144 mg/dl en 112 mg/dl in de conventionele en strikte groep ($p = 0.097$) (Vlasselaers et al., 2009). De mortaliteit in de strikte groep was 2.6% vs. 5.7% in de conventionele groep ($p = 0.038$) en bovendien reduceerde de 30-dagen mortaliteit ($p = 0.047$). Een duidelijk verschil was merkbaar op basis van mortaliteit tussen patiënten met of zonder (secundaire) infecties ($p = 0.003$). Patiënten die een hypoglycemie ontwikkelden (6.5%) hadden meer risico op overlijden dan patiënten zonder hypoglycemie (3.8%) ($p = 0.225$) (Vlasselaers et al., 2009).

Zoals blijkt uit de evolutie van CRP, verzwakt de ontstekingsreactie bij kritiek zieke patiënten in de strikte controlegroep. Hierbij aansluitend verminderde de incidentie van secundaire infecties (29.2% vs. 36.8%), voornamelijk pulmonale (19.5% vs. 25.6%) en bloedbaaninfecties (5.8% vs. 7.4%). Echter geen significant verschil was merkbaar in het aantal dagen antibiotica wanneer er een infectie aanwezig was. In de conventionele groep verkregen patiënten gedurende zes dagen antibiotica en de strikte groep verkreeg zeven dagen antibiotica ($p = 0.77$). Het verblijf op de PICU verkortte significant in de strikte groep ($p = 0.017$). Echter tussen beide groepen werd geen significant verschil bestudeerd op vlak van het aantal dagen dat patiënten afhankelijk zijn van mechanische ventilatie ($p = 0.366$). Wel deed strikte insulinothérapie de nood aan uitgebreide hemodynamische ondersteuning (intraveneus, ingeademd of mechanisch) dalen ($p = 0.004$) (Vlasselaers et al., 2009).

Chen, Li, Fang, Zhang & Faramand (2018) voerden een systematische review en meta-analyse uit van 6 studies ($n = 4030$) met een willekeurige toewijzing van kinderen tot de strikte (< 110 mg/dl) of conventionele (110-140 mg/dl) controlegroep. Omwille van de mogelijke invloed op de outcome, door pathofysiologisch effecten van hyperglycemie en door de eenzijdigheid van de patiëntenpopulatie van een vorige studie, werd er een onderscheid gemaakt tussen chirurgische en niet-chirurgische patiënten. Deze studie werd uitgevoerd om een update te voorzien met de risico's en voordelen van TGC in vergelijking met standaard zorg. Dit hield in dat er geen doelwaarden werden opgesteld, maar dat de behandelde arts besloot wanneer insuline gestart moest worden. Tussen de strikte en conventionele groep kon geen significant verschil aangetoond worden omtrent mortaliteit ($p = 0.82$). De incidentie van nieuwe nood aan dialyse was 5.6%, waarvan 4.5% en 6.8% in respectievelijk de TGC- en standaardzorggroep, dit leidde tot een significante vermindering van de nood aan dialyse ($p = 0.004$). Echter werd er geen significante vermindering gezien op vlak van sepsis ($p = 0.16$) en epilepsie ($p = 0.94$) in de TGC-groep. Deze groep werd eveneens geassocieerd met een verviervoudigd hoger risico op ernstige hypoglycemie (Chen et al., 2018).

7.6 Algoritmes

Vanhorebeek et al. (2018) onderzochten programma's/algoritmes om ideale glucosewaarden te berekenen. Er zijn al enkele gecomputeriseerde algoritmes ontwikkeld die de timing van volgende glucosemetingen en dosissen bepalen. Een voorbeeld van zo'n reeds ontwikkeld algoritme is de LOGIC-Insulin die op dit moment van toepassing is in UZ Leuven. Dit algoritme kan mogelijk efficiënt en veilig zijn, zodat het in een multinationale

setting kan gebruikt worden. Het gebruiken van continue glucosemonitoring zou voor snellere aanpassingen zorgen bij insuline-infusie en zou superieur zijn voor de preventie van ernstige hyper- en hypoglycemie. Echter blijft de continue glucosemonitoring nog experimenteel, en voldoet deze nog niet volledig aan de verwachtingen.

8 Discussie

Welk glycemiebeleid (strikt of liberaal) geeft bij kritiek zieke patiënten op ICU de beste resultaten wat betreft mortaliteit en morbiditeit?

Op een intensieve dienst is het typerend aan kritiek zieke patiënten dat ze te maken krijgen met hyperglycemie. Zoals eerder aangehaald, gaat het om een stressreactie, dewelke ervoor zorgt dat de insulinerregeling in het lichaam verstoord is. In 2001 werd door Van den Berghe et al. reeds een belangrijke stap gezet omtrent het achterhalen van de correcte glycemiewaarden bij een patiënt. De bekomen resultaten vormen nu de basis van de literatuur en bieden een steunpunt voor verder onderzoek.

8.1 Mortaliteit

In dit onderzoek van Van den Berghe (2001) werd er bewezen dat er door het gebruik van strikte glycemiecontroles op een chirurgische intensieve dienst, een verminderde mortaliteit alsook een verminderde inhospitaal mortaliteit te zien was. Eveneens daalde de morbiditeit, met multi-orgaanfalen en sepsis als meest voorkomende oorzaak. Wanneer er sprake is van morbiditeit, gaat het ook over het ontwikkelen van critical illness polyneuropathie, de verminderde nood aan transfusie, de verminderde nood aan medicatie en de verminderde nood aan mechanische beademing (Van den Berghe et al., 2001). In 2006 werd er in Leuven opnieuw een studie gedaan door Van den Berghe et al. (2006a), dit keer met inclusie van medisch intensieve patiënten. Hier werd er gezien dat de mortaliteit daalde wanneer patiënten langer dan drie dagen op intensieve zorgen verbleven ($p=0.05$). Een belangrijke vraag die hierbij gesteld kan worden, is of de hogere mortaliteit binnen drie dagen niet afhankelijk is van de ernst van de ziekte (Van den Berghe et al. 2006a).

In 2009 werd er een belangrijke tegenstudie gedaan. In deze studie, beter gekend als NICE-SUGAR-studie, werd aangetoond dat er een lagere mortaliteit is bij patiënten in de conventionele groep, dan bij patiënten in de strikte groep. Het ging er voornamelijk om de mortaliteit na 90 dagen, waarbij de belangrijkste oorzaak cardiovasculaire problematiek was (NICE-SUGAR-investigators, 2009). Volgens Fu et al. (2018) had strikte glycemiecontrole helemaal geen effect op de 90 dagen- en 6 maanden-mortaliteit, alsook korte termijn mortaliteit, sepsis en dialyseenood. Echter was er wel een significante verhoging te zien in het risico op ontwikkelen van hypoglycemies bij deze patiënten. De resultaten die door Fu et al. (2018) werden bereikt, komen overeen met andere meta-analyses, van Yatabe et al. (2016) en Yamada et al. (2016).

8.2 Limitaties

De studie van Van den Berghe (2001) en van The NICE-SUGAR Investigators (2009) zijn op veel vlakken verschillend van elkaar. Boutin & Gauthier (2014) vergeleken de twee studies, en merkten op dat deze verschillen erg belangrijk zijn om de resultaten te interpreteren. Zo is de RCT van Van den Berghe et al. (2001) een single center onderzoek, terwijl The NICE-SUGAR een multi- center onderzoek is, waar 41 centra in betrokken werden. Dit maakt dat het een grotere steekproef heeft van 6104 patiënten op zowel chirurgische als medische intensieve diensten, in vergelijking met 1548 patiënten in 2001 op enkel chirurgische intensieve diensten. Daarnaast werd er door Van den Berghe et al. (2001) geen gebruik gemaakt van een geautomatiseerd protocol zoals in de NICE-SUGAR-studie, maar ging het om een papieren protocol en de intuïtie van de verpleegkundigen.

Echter was er bij Van den Berghe et al. (2001) een uniformiteit te zien op vlak van afname van de bloedstalen, waarbij enkel arteriële stalen gebruikt werden, terwijl in de NICE-SUGAR-studie zowel arterieel, veneus als capillair bloedstalen gebruikt werden. Voornamelijk capillaire metingen kunnen onbetrouwbare waarden geven, zeker bij patiënten met een shockbeeld omwille van perifere vasoconstrictie (Gunst & Van den Berghe, 2016). In het onderzoek van Van den Berghe et al (2001) werd er bovendien enkel via intraveneuze weg insuline toegediend, terwijl de andere studie ook insuline toediende via subcutane weg (Boutin & Gauthier, 2014).

Deze limitaties maken het moeilijk om de studies correct met elkaar te vergelijken. Daarnaast werd er een belangrijk aspect aangehaald, namelijk de expertise van de zorgverleners. De Leuvense zorgverleners hadden veel meer ervaring, en hadden geen moeite met het voorkomen van hypoglycemies (Boutin & Gauthier, 2014). Echter zeggen Sechterberger et al. (2013) dat er een verschil is tussen een spontaan ontwikkelde hypoglycemie en iatrogene hypoglycemie. Wij stellen ons hier echter de vraag bij hoe dit onderscheid gemaakt kan worden, aangezien dit niet vermeld wordt in het onderzoek (Sechterberger et al., 2013). Ook werden er bij Van den Berghe et al. (2001) 60 tot 95% van alle patiënten op intensieve zorgen geïnccludeerd in de studie, terwijl er in de multicenter NICE-SUGAR-studie (2009) slechts 15% van de patiënten werd geïnccludeerd. Deze lage inclusieratio kan belangrijke bias tot gevolg hebben. Daarbovenop werden patiënten met een therapiebeperking (bv. DNR) geëxcludeerd. In de NICE-SUGAR-studie was er een grotere foutmarge in het aantal overlijdens door het vroegtijdig uitreden van patiënten uit de strikte controlegroep (Boutin & Gauthier, 2014).

Het nadeel van een aantal artikels was de onduidelijkheid over bepaalde aspecten. Het was bijvoorbeeld niet altijd mogelijk om de toedieningswijze van insuline te achterhalen. Ook werd niet altijd aangegeven welke insulinedosissen er toegediend werden. Over de follow-up van patiënten was er ook weinig terug te vinden. Dit kan mogelijk nadelig zijn om laattijdige effecten op vlak van mortaliteit en morbiditeit op te sporen.

Anderzijds kunnen verschillen in de resultaten mogelijk te wijten zijn aan patiëntenkarakteristieken, zoals de hospitalisatiereden, de glycemiecontrole vóór opname, nood aan dialyse, sepsis, geslacht en leeftijd. Ook de setting kan een invloed hebben, namelijk of het gaat om een chirurgische of medische intensieve dienst, de ervaring van de zorgverleners, de frequentie van de bloedglucosecontrole en de manier van bloedglucosebepaling (Yatabe et al., 2016). Hierop aansluitend kunnen mogelijk verschillende resultaten tussen de twee groepen met enerzijds diabetes of geen diabetes verklaard worden door het groot verschil in aantal patiënten geïnccludeerd in elke groep. Zo bestond de groep met diabetespatiënten in de studie van Sechterberger et al. (2013) slechts uit 1638 patiënten ten opzichte van de niet-diabetespatiëntengroep met 8682 patiënten.

Er werd reeds aangehaald dat alle studies over intensieve insulinentherapie hier en daar grote en kleine verschillen hadden als het gaat om de methodologie en de doelen van de studie. Ook in de studie van Lv, Ross & Tori (2017) werd dit aangehaald toen zij hun systematische review van acht RCT's analyseerden. Hierin werd de ernst van ziekte met andere scoresystemen (APACHE II of SAPS II) gemeten en dat er met de term 'mortaliteit' niet altijd over dezelfde tijdsperiode gesproken werd. Noem nog enkele belangrijke verschillen en al snel wordt duidelijk dat het moeilijk wordt om deze studies helemaal juist met elkaar te kunnen vergelijken (Lv, Ross & Tori, 2017). In de meeste RCT's uit deze systematische review, slaagden men er voor een deel niet in om de glycemiewaarden van

de zieke patiënten binnen de grenzen te krijgen waarin 'strikte controle' werd gedefinieerd. Hoe kan men dan aantonen dat bijvoorbeeld mortaliteit al dan niet hoger is wanneer TGC wordt toegepast? Het feit dat men hier niet in slaagden, kan betekenen dat de protocollen te weinig geïmplementeerd waren in de ziekenhuizen (Lv, Ross & Tori, 2017). Om een voorbeeld te noemen: één RCT gaf aan dat minder dan 50% van de patiënten in de strikte groep binnen het target geraakten (De La Rosa Gdel et al., 2008). Een andere RCT (*Glucococontrol*) werd zelfs vroeger dan voorzien stopgezet, omdat het protocol in de strikte groep onvoldoende werd nageleefd (Lv, Ross & Tori, 2017).

Bij kinderen blijkt TGC de verblijfsduur op de PICU te verkorten en het risico op mortaliteit te verkleinen. Nood aan uitgebreide hemodynamische ondersteuning daalde eveneens door TGC (Vlasselaers et al., 2009). Langs de andere kan had strikte glycemiecontrole geen voordeel op vlak van het aantal dagen dat kinderen afhankelijk zijn van mechanische ventilatie. Zoals steeds kwam hypoglycemie ook meer voor bij toepassing van TGC (Vlasselaers et al., 2009). Door Chen et al. (2018) werden enkele problemen ondervonden, door het minimaal aantal onderzoeken. Er werden slechts zes studies geïnccludeerd, wat ervoor zorgde dat er minder resultaten beschikbaar waren. Verder onderzoek bij kinderen is daarom nodig (Chen et al., 2018).

Ten slotte is het belangrijk te vermelden dat de besproken studies hypoglycemie soms anders definiëren. Zo spreekt de NICE-SUGAR-studie (2009) al van hypoglycemie vanaf <70 mg/dl, terwijl alle andere studies dit pas definiëren vanaf 60 mg/dl. Dit geeft als logisch gevolg dat er een hogere incidentie is van hypoglycemie in de NICE-SUGAR-studie. Door Fu et al. (2018) wordt hypoglycemie echter gedefinieerd als <40 mg/dl, terwijl andere studies een glycemie <40 mg/dl definiëren als ernstige hypoglycemie.

8.3 Praktijk

Veel onderzoeken worden gebaseerd op de studies van Van den Berghe et al. (2001 & 2006) om haar theorie al dan niet te bekrachtigen. Sinds de publicatie van de NICE-SUGAR-studie hebben veel centra hun richtlijnen aangepast en worden nieuwe onderzoeken hierop verder gebouwd.

The NICE-SUGAR-Study (2009) beveelt niet aan om strikte glycemiecontrole toe te passen aangezien dit een groter risico heeft op mortaliteit, mede door het ontwikkelen van hypoglycemie. Ook in alle andere studies werd duidelijk dat TGC het risico op hypoglycemie aanzienlijk verhoogd. Dit gegeven is wellicht de belangrijkste reden waarom intensieve diensten wereldwijd hun target aanpasten.

De aanbevolen glycemiewaarden volgens de Amerikaanse Diabetes Associatie is 140–180 mg/dl bij de meerderheid van de kritiek zieke patiënten. Ook de Belgische Diabetes Liga heeft zijn eigen richtwaarden. Deze zijn 70-110 mg/dl "voór de maaltijd" en <180 mg/dl "2u na de maaltijd" (Diabetes Liga, 2019). Volgens Yamada et al. (2016) is de aanbeveling van de Amerikaans Diabetes Associatie echter niet voldoende wetenschappelijk onderbouwd. Toch bleek uit hun meta-analyse dat glycemiewaarden tussen 140–180 mg/dl de beste uitkomsten boden aan patiënten, met betrekking tot mortaliteit van alle oorzaken en hypoglycemie. Dit werd bevestigd door Lv et al. (2017). Daarbij zou het kort gebruik van strikte glycemiecontrole onvoldoende invloed hebben op de mortaliteit van patiënten (Yamada et al. 2016). Een belangrijke aanvulling hierbij is of onregelde diabetespatiënten baat hebben bij het volgen van strikte glycemiecontrole omdat het effect hiervan onduidelijk zou zijn (Vanhorebeek, Gunst & Van den Berghe, 2018).

Het artikel van Marik (2016) heeft een duidelijke visie, en is redelijk offensief ten opzichte van de studies die in Leuven plaatsvonden. In 2016 schreven Gunst & Van den Berghe een reactie op het artikel gepubliceerd door Marik (2016). Het artikel bevat correcte argumenten, maar de argumentatie is gebaseerd op bewijs dat onvoldoende geanalyseerd werd. Er wordt in het artikel van Gunst & Van den Berghe (2016) aangehaald dat ze het daarom niet eens zijn met zijn stelling. Volgens Marik (2016) zijn de ideale bloedglucosewaarden tussen 220–260 mg/dl. Gunst & Van den Berghe (2016) maken echter duidelijk dat er geen literatuur is die deze theorie ondersteunt. Er zijn voldoende studies die bewijzen dat het voorkomen van hyperglycemie leidt tot een betere outcome (Yatabe et al., 2016) (Yadama et al., 2016) (Chen et al., 2018) (Vanhorebeek et al., 2018).

Momenteel is er een multicenter studie lopende, door Gunst & Van den Berghe, in UZ Leuven. Het doel van deze studie is om uniformiteit te bekomen betreffende de range van glycemiewaarden die de voorkeur verkiest, met de meeste voordelen en de minste nadelen voor de patiënt. De studie werd gestart eind 2018 en is nog lopende tot 2021, om op die manier een patiëntenpopulatie te bekomen rond de 9000 patiënten. In deze studie zullen dezelfde strikte- en conventionele groepen (80-110 mg/dl vs. >215 mg/dl) gehanteerd worden als door Van den Berghe et al. in 2001.

Eerder dit jaar interviewden we Prof J. Gunst om meer te weten te komen over zijn vorig onderzoek en het huidig onderzoek. De hypothese van het huidig onderzoek is dat strikte glycemiecontrole nog steeds de beste outcome zal bieden maar afwijkingen zijn zeker mogelijk. Deze studie heeft het voordeel dat het een multi-center onderzoek is waarbij vier verschillende ziekenhuizen deelnemen. We verwachten dat de uitkomst van deze studie wederom een grote impact zal hebben op het huidige glycemiebeleid.

Prof. J. Gunst haalde in zijn interview ook aan dat in de NICE-SUGAR-studie (2009) de glycemie tevens capillair werd bepaald, zoals hierboven reeds vermeld werd. Hij voegde hieraan toe dat het kaliumgehalte bij een capillaire meting niet bepaald kan worden terwijl dat bij een arterieel staal wel het geval is. Insuline doet namelijk het kaliumgehalte zakken. Hij vermoedt dat hierdoor veel hypokaliëmie gemist werden. Prof. J. Gunst gaf daarbovenop aan dat in de NICE-SUGAR-studie veel gebruik werd gemaakt van bolussen insuline, in de plaats van een continue toediening van insuline, wat voor grote schommelingen zorgde.

In de toekomst zal er volgens Boutin & Gauthier (2014) gebruik worden gemaakt van gecomputeriseerde algoritmes, dewelke voor betere opvolging zouden moeten zorgen. Zo'n programma (CGAO) werd bij Kalfon et al. (2014) reeds uitgetest en bleek een aantal voordelen te hebben. Toch blijft grootschalig onderzoek naar onder meer 'automated closed-loop' systemen nodig voordat deze effectief kunnen worden toegepast in de medische wereld. Deze systemen zouden een continue meting teweeg kunnen brengen, waarbij er geen interventie van de verpleegkundige nodig is. Bovendien kan het hypoglycemie en grote glycemie schommelingen voorkomen (Vanhorebeek, Gunst & Van den Berghe, 2018).

Volgens onze visie is er daarom ook nog onderzoek nodig naar wat nu de correcte glycemiewaarden zijn. Er is nog geen eenduidigheid verworven die aantoont dat bijvoorbeeld 80-110 mg/dl de voorkeur verkiest. Doorheen heel deze literatuurstudie en verdieping in het onderwerp, merkten we dat Prof Van den Berghe een belangrijke sleutelpersoon is als het gaat om het insulinebeleid. Er werden verschillende onderzoeken door haar geleid. Dit maakt dat er ook veel onderzoeken hun basis vinden in Leuven. Hieruit kunnen we afleiden dat UZ Leuven, met prof. Van den Berghe als spilfiguur een

beduidende invloed heeft en een belangrijke rol speelt in het onderzoek naar de meest geschikte glucosewaarden bij kritiek zieke patiënten.

8.4 Protocollen

Om te weten te komen welk protocol in België voornamelijk gebruikt wordt, stuurden we naar verschillende Vlaamse ziekenhuizen met een intensieve zorgenafdeling een mail. Uiteindelijk kregen we slechts van acht een antwoord. We hebben deze protocollen vergeleken met elkaar (zie bijlage 5). Elke ICU maakt gebruik van een spuitpomp met 50IE Actrapid aangelengd tot 50 ml NaCl 0.9%. Enkel het AZ Jan Portaels zou daarnaast ook gebruik maken van een subcutaan toedieningsschema. Slechts drie ziekenhuizen houden het target tussen 80-110 mg/dl (H. Hartziekenhuis Mol, St. Trudo en UZ Leuven). Anderen houden als doel 90-160 mg/dl (AZ Oudenaarde), 80-120 mg/dl (AZ Jan Portaels), 90-130 mg/dl op (PICU in UZ Gent), 80-150 mg/dl (ZOL).

Wat opvalt, is dat vooral de bovengrens van het target anders is, maar dat de ondergrens op 80 à 90 mg/dl wordt gehouden. Dit terwijl duidelijk aangetoond is dat zulke lage doelwaarden een hoger risico op hypoglycemie inhouden.

9 Conclusie

Het is duidelijk dat er nog geen wereldwijde consensus bestaat over de juiste glycemiedoelwaarden bij kritiek zieke mensen. Hoewel Van den Berghe et al. (2001; 2006a) ontdekten dat strikte glycemiecontrole voordelig was op de mortaliteit en morbiditeit van de patiënt, blijkt het in vele centra moeilijk om milde of ernstige hypoglycemie te voorkomen. De intuïtie van de Leuvense verpleegkundigen blijkt vaak wel te werken waardoor zulke incidenten meestal voorkomen kunnen worden. Dit maakt duidelijk dat goede educatie belangrijk is, maar ook dat software een toekomst heeft in de optimalisatie van de glycemiewaarden. Om een antwoord te bieden op de onderzoeksvraag, lijkt strikte glycemiecontrole toch niet altijd de beste methode te zijn.

Ondanks uitgebreid onderzoek blijft de optimale glycemiewaarde onduidelijk gedefinieerd. Strikte en veilige glycemiecontrole vergt accurate en frequente monitoring en insulinedosering, alsook voldoende ervaring. Gevalideerde gecomputeriseerde algoritmes samen met continue glycemie monitoring, eventueel closed-loop systemen, kunnen hopelijk hypoglycemie of grote schommelingen vermijden. Voordat zulke technologie geïmplementeerd wordt, moet nog belangrijk onderzoek gebeuren via kwaliteitsvol gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek.

Momenteel loopt in UZ Leuven een grote studie, gebruik makende van het LOGIC-insulin programma. Als blijkt dat het programma geschikt is voor gebruik in verschillende centra, en rekening houdt met de plaatselijke gewoontes, kan het veelbelovend zijn naar de toekomst toe.

In de tussentijd lijkt het volgens ons aannemelijk om te streven naar glycemiewaarden tussen 120-160 mg/dl en te starten met intensieve insuliner therapie van zodra de spiegel boven 180 mg/dl stijgt. Zo is het risico op hypoglycemie kleiner, maar blijft het nadeel van stress-hyperglycemie grotendeels uit. Het blijft daarnaast belangrijk om glycemiewaarden op een ICU enkel te monitoren via arterieel bloed en een bloedgasanalyser. Ook de gebruikelijke insulinedosis van 50E in 50 ml NaCl 0,9% houdt stand.

10 Literatuurlijst

- Boutin, J., & Gauthier, L. (2014). Insulin Infusion Therapy in Critically Ill Patients. *Canadian Journal of Diabetes*, 38(2), 144–150. <https://doi.org/10.1016/j.jcjd.2014.01.016>
- Chen, L., Li, T., Fang, F., Zhang, Y., & Faramand, A. (2018). Tight glycemic control in critically ill pediatric patients: a systematic review and meta-analysis. *Critical Care*, 22(1). <https://doi.org/10.1186/s13054-018-1976-2>
- De La Rosa Gdel C, Donado JH, Restrepo AH, Quintero AM, Gonzalez LG, Saldarriaga NE, Bedoya M., ... Grupo de Investigacion en Cuidado intensivo, G.-H. (2008). Strict glycaemic control in patients hospitalised in a mixed medical and surgical intensive care unit: a randomised clinical trial. *Critical Care*; 12: R120.
- Derde, S., Vanhorebeek, I., & Van den Berghe, G. (2008). Insulin Treatment in Intensive Care Patients. *Hormone Research in Paediatrics*, 71(1), 2–11. <https://doi.org/10.1159/000173736>
- Diabetes Liga. (2019). Aan de slag met je resultaten!. Geraadpleegd op 11 mei 2019, van <https://www.diabetes.be/aan-de-slag-met-je-waarden>
- Fu, Y., Sun, Y., Zhang, J., & Cheng, Y. (2018). Intensive glucose control for critically ill patients: an updated meta-analysis. *Endocrine Connections*, 1288–1298. <https://doi.org/10.1530/ec-18-0393>
- Gunst, J. & Van den Berghe, G. (2016). Blood glucose control in the ICU: don't throw out the baby with the bathwater! *Intensive Care Medicine*, 42(9), 1478-1481. <https://doi.org/10.1007/s00134-016-4350-3>
- Gunst, J., & Van den Berghe, G. (2018, 11 september). Tight Versus Liberal Blood Glucose Control in Adult Critically Ill Patients - ClinicalTrials.gov. Geraadpleegd op 10 maart 2019, van <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03665207>
- International Health Centre The Hague. (zd). Conversion table blood glucose levels to Dutch equivalents. Geraadpleegd in maart 2019 van: <https://ihch.nl/assets/downloads/omrekentabel-mmol-naar-mg-glucosemeters.pdf>
- Kalfon, P., Giraudeau, B., Ichai, C., Guerrini, A., Brechot, N., Cinotti, R., ... Riou, B. (2014). Tight computerized versus conventional glucose control in the ICU: a randomized controlled trial. *Intensive Care Medicine*, 40(2), 171-181. <https://doi.org/10.1007/s00134-013-3189-0>
- Krinsley, J., Schultz, M., Spronk, P., Harmsen, R., van Braam Houckgeest, F., van der Sluijs, J., Mélot, C. & Preiser, J. (2011). Mild hypoglycemia is independently associated with increased mortality in the critically ill. *Critical Care*, 15:173. <https://doi.org/10.1186/cc10322>
- Lv, S., Ross, P., & Tori, K. (2017). The optimal blood glucose level for critically ill adult patients. *Nursing in Critical Care*, 22(5), 312–319. <https://doi.org/10.1111/nicc.12285>

- Marik, P. (2016). Tight glycemic control in acutely ill patients: low evidence of benefit, high evidence of harm! *Intensive Care Medicine*, 42, 1475-1477. <https://doi.org/10.1007/s00134-016-4299-2>
- Sechterberger, M., Bosman, R., Oudemans-van Straaten, H., Siegelaar, S., Hermanides, J., Hoekstra, J., De Vries, H. (2013). The effect of diabetes mellitus on the association between measures of glycaemic control and ICU mortality: a retrospective cohort study. *Critical Care*, 17:R52.
- The NICE-SUGAR Study Investigators. (2012). Hypoglycemia and Risk of Death in Critically Ill Patients. *The New England Journal of Medicine*, 367, 1108-1118. DOI: 10.1056/NEJMoa1204942
- The NICE-SUGAR Study Investigators. (2009). Intensive versus Conventional Glucose Control in Critically Ill Patients. *New England Journal of Medicine*, 360(13), 1283-1297. <https://doi.org/10.1056/nejmoa0810625>
- Torry Pines Institute for Molecular Studies. (2014). Wasting Syndrome (Cachexia). Geraadpleegd in mei 2019 van: <http://www.tpims.org/disease-research/wasting-syndrome>
- Van den Berghe, G., Wouters, P., Weekers, F., Verwaest, C., Bruyninckx, F., Schetz, M., ... Bouillon, R. (2001). Intensive Insulin Therapy in Critically Ill Patients. *New England Journal of Medicine*, 345(19), 1359-1367. <https://doi.org/10.1056/nejmoa011300>
- Van den Berghe, G., Wilmer, A., Hermans, G., Meersseman, W., Wouters, P. J., Milants, I., ... Bouillon, R. (2006a). Intensive Insulin Therapy in the Medical ICU. *New England Journal of Medicine*, 354(5), 449-461. <https://doi.org/10.1056/nejmoa052521>
- Van den Berghe, G., Wilmer, A., Milants, I., Wouters, P., Bouckaert, B., Bruyninckx, F., Bouillon, R. & Schetz, M. (2006b). Intensive Insulin Therapy in Mixed/Surgical Intensive Care Units. *Diabetes*, 55. <http://diabetes.diabetesjournals.org/content/55/11/3151.full-text.pdf>
- Van den Brink, G. T. W. J., & Lindsen, F. W. M. (2016). *Leerboek Intensive-Care-verpleegkunde 2* (6e ed.). Houten: Bohn Stafleu en van Loghum.
- Vanhorebeek, I., Gunst, J., & Van den Berghe, G. (2018). Critical Care Management of Stress-Induced Hyperglycemia. *Current Diabetes Reports*, 18(4). <https://doi.org/10.1007/s11892-018-0988-2>
- Vlasselaers, D., Milants, I., Desmet, L., Wouters, P. J., Vanhorebeek, I., Van den Heuvel, I., ... Van den Berghe, G. (2009). Intensive insulin therapy for patients in paediatric intensive care: a prospective, randomised controlled study. *The Lancet*, 373(9663), 547-556. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(09\)60044-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(09)60044-1)
- Vlasselaers, D., Van den Berghe, G. (2008). Tight glycemic control with intensive insulin therapy: effects on inflammation, endothelial and myocardial function and the facilitation of clinical implementation [Doctoraatsverdediging]. Leuven, KU Leuven: Faculteit Geneeskunde
- Waugh, A. & Grant, A. (2013). *Ross en Wilson, Anatomie en fysiologie in gezondheid en ziekte* (11e ed.). Edinburgh: Churchill Livingstone Elsevier.

- Yamada, T., Shojima, N., Noma, H., Yamauchi, T. & Kadowaki, T. (2017). Glycemic control, mortality, and hypoglycemia in critically ill patients: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Intensive Care Medicine*, 43, 1-15. <https://doi.org/10.1007/s00134-016-4523-0>
- Yatabe, T., Inoue, S., Sakaguchi, M., & Egi, M. (2017). The optimal target for acute glycemic control in critically ill patients: a network meta-analysis. *Intensive Care Medicine*, 43(1), 16-28. <https://doi.org/10.1007/s00134-016-4558-2>

10 Bijlagen

10.1 Bijlage 1: Omrekentabel mmol naar mg/dl

conversion table blood glucose levels to Dutch equivalents

mmol/l	mg/dl	mmol/l	mg/dl	mmol/l	mg/dl
2,1	37,8	6,1	109,8	10,1	181,8
2,2	39,6	6,2	111,6	10,2	183,6
2,3	41,4	6,3	113,4	10,3	185,4
2,4	43,2	6,4	115,2	10,4	187,2
2,5	45	6,5	117	10,5	189
2,6	46,8	6,6	118,8	10,6	190,8
2,7	48,6	6,7	120,6	10,7	192,6
2,8	50,4	6,8	122,4	10,8	194,4
2,9	52,2	6,9	124,2	10,9	196,2
3,0	54	7	126	11	198
3,1	55,8	7,1	127,8	11,1	199,8
3,2	57,6	7,2	129,6	11,2	201,6
3,3	59,4	7,3	131,4	11,3	203,4
3,4	61,2	7,4	133,2	11,4	205,2
3,5	63	7,5	135	11,5	207
3,6	64,8	7,6	136,8	11,6	208,8
3,7	66,6	7,7	138,6	11,7	210,6
3,8	68,4	7,8	140,4	11,8	212,4
3,9	70,2	7,9	142,2	11,9	214,2
4,0	72	8	144	12	216
4,1	73,8	8,1	145,8	12,1	217,8
4,2	75,6	8,2	147,6	12,2	219,6
4,3	77,4	8,3	149,4	12,3	221,4
4,4	79,2	8,4	151,2	12,4	223,2
4,5	81	8,5	153	12,5	225
4,6	82,8	8,6	154,8	12,6	226,8
4,7	84,6	8,7	156,6	12,7	228,6
4,8	86,4	8,8	158,4	12,8	230,4
4,9	88,2	8,9	160,2	12,9	232,2
5,0	90	9	162	13	234
5,1	91,8	9,1	163,8	13,1	235,8
5,2	93,6	9,2	165,6	13,2	237,6
5,3	95,4	9,3	167,4	13,3	239,4
5,4	97,2	9,4	169,2	13,4	241,2
5,5	99	9,5	171	13,5	243
5,6	100,8	9,6	172,8	13,6	244,8
5,7	102,6	9,7	174,6	13,7	246,6
5,8	104,4	9,8	176,4	13,8	248,4
5,9	106,2	9,9	178,2	13,9	250,2
6,0	108	10	180	14	252

IHCH can not be held responsible for incorrect use of this table, it is meant for information purposes only.

Bron: International Health Centre The Hague, zd

10.2 Bijlage 2: Verklarende woordenlijst

APACHE II	Acute Physiology, Age, Chronic Health Evaluation II. Het is een belangrijke meetstaaf, die niet te vergeten is bij kritiek zieke patiënten op een intensieve dienst. Het is een systeem ter classificatie van de ernst van een ziekte bij een patiënt.
SAPS II	Simplified Acute Physiology Score. Schatting van de mortaliteit bij ICU-patiënten, vergelijkbaar met APACHE II.
TISS 28	(Simplified) Therapeutic Intervention Scoring System. Vereenvoudigd scoringsstelsel voor therapeutische interventies om de kosten van de intensieve patiënt en de efficiëntie van het toelatingsproces voor een medische ICU te beoordelen.
Kaplan Meier	De schatting van Kaplan-Meier is één van de beste opties om de fractie van proefpersonen te meten die gedurende een bepaalde tijd na de behandeling leven.
CGAO-REA	Contrôle Glycémique Assisté par Ordinateur
NICE-SUGAR	Normoglycemia in Intensive Care Evaluation-Survival Using Glucose Algorithm Regulation.

10.3 Bijlage 3: Afkortingen

TGC	Strikte (Tight) Glycemie Controle
CGC	Conventionele Glycemie Controle
IIT	Intensieve Insuline Therapie
MGC	Milde Glycemie Controle
ZMGC	Zeer Milde Glycemie Controle
RCT	Randomised Controlled Trial
ICU	Intensive Care Unit

10.4 Bijlage 4: Glycemiewaarden per studie

STUDIE	WAARDEN	
Van den Berghe et al. (2001)	TGC CGC	80 – 110 mg/dl 180 – 200 mg/dl (vanaf glycemie van 215 mg/dl)
Van den Berghe et al. (2006a)	TGC CGC	80-110 mg/dl < 215 mg/dl
Van den Berghe et al. (2006b)	TGC CGC	80-110 mg/dag 180-200 mg/dl
NICE-SUGAR (2009)	TGC CGC	81 – 108 mg/dl < 180 mg/dl
Vlasselaers et al. (2009)	TGC CGC	71-110 mg/dl < 215 mg/dl
Kalfon et al. (2014)	TGC CGC	80 – 110 mg/dl > 180 mg/dl
Yatabe et al. (2016)	/	< 110 mg/dl
	/	110 – 144 mg/dl
	/	144 – 180 mg/dl
	/	> 180 mg/dl
Yamada et al. (2016)	TGC / MGC ZMGC	80 – 110 mg/dl 110 – 140 mg/dl 140 – 180 mg/dl 180 – 210 mg/dl
Lv et al. (2017)	TGC / /	80 – 110 mg/dl 144 – 180 mg/dl > 180 mg/dl
Fu et al. (2018)	TGC CGC	125-225 mg/dl ?
Chen et al. (2018)	TGC MGC CGC	<110 mg/dl 110 – 140 mg/dl Normale zorg
Vanhorebeek et al. (2018)	TGC	80-110 mg/dl

10.5 Bijlage 5: Overzicht protocollen in enkele Vlaamse ICU's

AZ Jan Portaels	<p>Er wordt subcutaan Actrapid toegediend volgens een schema.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1-100 mg/dl = / • 100-150 mg/dl = 2E SC • 150-200 mg/dl = 4E • 200-250 mg/dl = 6E • 250-300 mg/dl = 8E • 300-350 mg/dl = 12E • 350-400 mg/dl = 15E • > 400 mg/dl = arts bellen <p>De glycemie wordt via een sputpomp geregeld.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bij onregelde glycemie: controle om de 2 uur • Bij stabiele glycemie: controle om de 4 uur • Continu infuus starten: <table border="1" data-bbox="470 745 1391 981"> <thead> <tr> <th>Glycemie (mg/dl)</th> <th>Bolus IV</th> <th>NIDDM (ml/u)</th> <th>IDDM (ml/u)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>80-119</td> <td>0</td> <td>0,5</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>120-179</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>180-239</td> <td>0</td> <td>2</td> <td>3,5</td> </tr> <tr> <td>240-299</td> <td>4E</td> <td>3,5</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>300-359</td> <td>8E</td> <td>5</td> <td>6,5</td> </tr> <tr> <td>≥360</td> <td>12E</td> <td>6,5</td> <td>8</td> </tr> </tbody> </table>	Glycemie (mg/dl)	Bolus IV	NIDDM (ml/u)	IDDM (ml/u)	80-119	0	0,5	1	120-179	0	1	2	180-239	0	2	3,5	240-299	4E	3,5	5	300-359	8E	5	6,5	≥360	12E	6,5	8
Glycemie (mg/dl)	Bolus IV	NIDDM (ml/u)	IDDM (ml/u)																										
80-119	0	0,5	1																										
120-179	0	1	2																										
180-239	0	2	3,5																										
240-299	4E	3,5	5																										
300-359	8E	5	6,5																										
≥360	12E	6,5	8																										
AZ Oudenaarde	<p>De glycemie wordt via een sputpomp geregeld vanaf een glycemie >160 mg/dl. Het target is tussen 90-160 mg/dl.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bij start van drip wordt de glycemie ieder uur gecontroleerd tot men 3 opeenvolgende uren in het target zit. Nadien controle om de 2 uur. • Bij het overschrijden van de target: > 160 mg/dl en gedaald ten opzichte van de vorige meting: blijf in dezelfde kolom van het insulineschema. Bij het overschrijden van de target: > 160 mg/dl en niet gedaald of gestegen t.o.v. de vorige meting: ga 1 kolom naar rechts in het insulineschema. 																												

glycaemie	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
		START								
> 450	4,4	8,8	13,2	17,6	22	26,4	30,8	35,2	39,6	44
385-450	3,6	7,2	10,8	14,4	18	21,6	25,2	28,8	32,4	36
334-384	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
290-333	2,5	5	7,5	10	12,5	15	17,5	20	22,5	25
251-289	2,1	4,2	6,3	8,4	10,5	12,6	14,7	16,8	18,9	21
217-250	1,7	3,4	5,1	7,2	8,5	10,2	11,9	13,6	15,3	17
188-216	1,4	2,8	4,2	5,6	7	8,4	9,8	11,2	12,6	14
163-187	1,2	2,4	3,6	4,8	6	7,2	8,4	9,6	10,8	12
151-162	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
141-150	0,9	1,8	2,7	3,6	4,5	5,4	6,3	7,2	8,1	9
131-140	0,8	1,6	2,4	3,2	4	4,8	5,6	6,4	7,2	8
121-130	0,7	1,4	2,1	2,8	3,5	4,2	4,9	5,8	6,3	7
111-120	0,6	1,2	1,8	2,4	3	3,6	4,2	4,8	5,4	6
106-110	0,5	1	1,5	2	2,5	3	3,5	4	4,5	5
101-105	0,4	0,9	1,3	1,8	2,2	2,7	3,1	3,6	4	4,5
96-100	0,4	0,8	1,2	1,6	2	2,4	2,8	3,2	3,6	4
91-95	0,3	0,7	1	1,4	1,7	2,1	2,4	2,8	3,2	3,5
85-90	0,3	0,6	0,9	1,2	1,5	1,8	2,1	2,4	2,7	3
80-84	0,2	0,5	0,7	1	1,2	1,5	1,7	2	2,3	2,5
75-79	0,2	0,4	0,6	0,8	1	1,2	1,4	1,6	1,8	2
70-74	0,1	0,3	0,4	0,6	0,7	0,9	1	1,2	1,3	1,5
60-69	0,1	0,2	0,3	0,4	0,5	0,6	0,7	0,8	0,9	1
< 60	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Mariaziekenhuis	<p>Is dit een toepassing op ICU? Lijkt gewoon van alle afdelingen te kunnen zijn... De glycemie wordt er met gewone bloedbuisjes gecontroleerd en men spreekt over slechts vier controlemomenten ('s ochtends, 's middags, vooravond en avond)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="3">Referentiewaarden (mg/dL)</th> </tr> <tr> <th>Tijdstip</th> <th>Ideaal</th> <th>Accepteerbaar</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>'s Ochtends nuchter (8u)</td> <td>70-90</td> <td>60-130</td> </tr> <tr> <td>'s Middags (12u)</td> <td>70-110</td> <td>60-130</td> </tr> <tr> <td>Vooravond (17u)</td> <td>70-110</td> <td>80-150</td> </tr> <tr> <td>Avond (20u)</td> <td>80-120</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Referentiewaarden (mg/dL)			Tijdstip	Ideaal	Accepteerbaar	's Ochtends nuchter (8u)	70-90	60-130	's Middags (12u)	70-110	60-130	Vooravond (17u)	70-110	80-150	Avond (20u)	80-120	
Referentiewaarden (mg/dL)																			
Tijdstip	Ideaal	Accepteerbaar																	
's Ochtends nuchter (8u)	70-90	60-130																	
's Middags (12u)	70-110	60-130																	
Vooravond (17u)	70-110	80-150																	
Avond (20u)	80-120																		
H. Hartziekenhuis Mol	<p>De glycemie wordt bij kunstmatig geventileerde patiënten geregeld via een sputpomp. Target is 80-110 mg/dl.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Start drip aan 2E indien glycemie >110 mg/dl • Start drip aan 4E indien glycemie >220 mg/dl • Controle na 1 uur: glycemie 80-110 = dosis behouden • Controle na 1 uur: glycemie 110-140 = dosis met 1E verhogen • Controle na 1 uur: glycemie >140 = dosis met 2E verhogen 																		
UZ Gent	PICU: target tussen 90-130 mg/dl. "Bij opstart houden we rekening met eventuele stress (niet te snel dus)".																		
ZOL	<p>Target tussen 80-150 mg/dl. Start Actrapid zodra >150 mg/dl. Controleer de glycemie elke 3 uur na aanpassing van de Actrapid-dosis. Dit protocol is niet van toepassing bij patiënten die geen arteriële katheter hebben, en bij patiënten die eten (zij zijn niet kritiek ziek).</p> <p>Een insulinedrip wordt steeds gestart aan 2E/u, tenzij de glycemie >300 mg/dl: dan starten aan 4E/u. De loopsnelheid van de drip kan aangepast worden met minimum 0,5 IE/uur en maximaal 2 IE/uur (hoger of lagere snelheid per uur).</p>																		

	<p>Hypoglycemie: Wanneer een hypoglycemie toch voorkomt, is het belangrijk de hieronder omschreven procedures te volgen. Als de patiënt een glycemie < dan 80 mg/dl heeft, moet de Actrapid-drip gedurende 1 uur gestopt worden. Na 1 uur moet de glycemie opnieuw gecontroleerd worden. Ook als er sprake is van een glycemie < dan 60 mg/dl moet de Actrapid-drip gestopt worden. Er moet ook een bolus van 5 gram glucose toegediend worden.</p>
--	---

11 Literatuurtabel

STUDIE	DESIGN	POPULATIE (n)	n	INTERVENTIE/OBSERVATIE	OUTCOME
Van den Berghe, G., Wouters, P., Weekers, F., Verwaest, C., Bruyninckx, F., Schetz, M., . . . Bouillon, R. (2001)	Prospective randomized controlled trial	<p>Patiënten opgenomen op een chirurgische intensieve dienst, dewelke mechanische beademd worden.</p> <p>Het onderzoek liep over 12 maanden, en het is een single-center onderzoek.</p>	<p>1548 patiënten werden willekeurig toegewezen in twee groepen.</p> <p>Intensieve groep: START vanaf 110 mg/dl GLYC tussen 80 en 110 mg/dl</p> <p>Conventioneel: START vanaf 215 mg/dl GLYC tussen 180 en 200 mg/dl</p>	Het doel van het onderzoek was nagaan of normale bloedglucoselevels door middel van intensieve insulinertherapie een daling teweegbrengen in de mortaliteit en morbiditeit bij kritisch zieke patiënten.	<p>Het gebruik van intensieve insulinertherapie, met als doel een bloedglucoselevel <110 mg/dl, zorgt voor een vermindering van mortaliteit op een intensieve dienst, mortaliteit in het ziekenhuis en morbiditeit bij patiënten opgenomen op de onderzochte intensieve dienst. (P < 0,04)</p> <p>Er is een significant verminderde mortaliteit te zien bij patiënten die langer dan 5 dagen intensieve insulinertherapie verkrijgen. (P = 0,005)</p> <p>En intensieve insulinertherapie geeft een vermindering van meer dan 40% van het aantal sterftegevallen, veroorzaakt door multi-orgaanfalen en sepsis, ongeacht een geschiedenis van diabetes of hyperglycemie.</p>
Van den Berghe, G., Wilmer, A., Hermans, G., Meersseman, W., Wouters, P., Milants, I., . . . Bouillon, R. (2006a)	Randomized controlled trial	<p>Volwassen patiënten opgenomen op een medisch intensieve dienst, dewelke minstens 3 dagen intensieve zorgen vereisten.</p> <p>Het gaat om een single-center onderzoek, en het onderzoek liep van maart 2002, tot mei 2005.</p>	<p>Een totaal van 1200 patiënten werden willekeurig toegewezen aan ofwel de strikte bloedglucoselevels, of aan de conventionele groep.</p> <ul style="list-style-type: none"> - De strikte groep, waar bloedglucose levels van 80 – 110 mg/dl werden nagestreefd door het gebruik van insulinertherapie. - Conventionele groep, waar insuline pas werd toegediend als de glycemie boven 215 mg/dl was. 	De primaire uitkomstmaat was de dood van eender welke oorzaak in het ziekenhuis. Secundair werd er gekeken naar verschillende aspecten, zoals de mortaliteit op een intensieve dienst, 90-dagen mortaliteit, aantal dagen voor weaning van mechanische ventilatie, aantal dagen op intensieve en in het ziekenhuis, start van dialyse, aantal dagen van inotropie of vasopressoren, ...	<p>Hypoglycemie kwam veel vaker voor in de strikte groep, dan in de conventionele groep.</p> <p>Morbiditeit was verminderd in de strikte groep, namelijk door een reductie van nieuw verworven nierproblemen (P = 0,04) of door snellere weaning na mechanische ventilatie (P = 0,03). Alsook sneller ontslag van de intensieve dienst (P = 0,04) en van het ziekenhuis (P = 0,05).</p> <p>Er was geen significant verschil bij bacteriëmie (P = 0,5), langere nood aan antibiotica (P = 0,2), hyperbilirubinemie (P = 0,4) of hyperinflammatie (P = 0,1).</p> <p>Er was een snellere weaning te zien bij patiënten in de strikte glucosegroep. (P<0,0001).</p>

			16,9% van de patiënten waren patiënten gekend met diabetes.		<p>Er was geen significant verschil in het gebruik van dialyse, bij patiënten die nog geen dialyse verkregen voor ICU (P=0,7) Hyperbilirubinemie was bij 55,2% van de patiënten in de conventionele groep te zien, en bij 47,3% in de intensieve groep (P=0,04).</p> <p>Intensieve therapie vermindert de incidentie van hyperinflammatie (74% bij conventionele groep, en 67% bij intensieve groep) (P=0,03)</p> <p>De mortaliteit in ICU op 3 dagen, en de inhospitale mortaliteit op dag 3 waren niet significant verschillend. Maar na dag 3 was er een reductie te zien van mortaliteit in het ziekenhuis. (Sterfte door verschillende redenen was verminderd).</p> <p>Na 5 dagen in de intensieve groep, was er een mortaliteitsreductie, maar zonder significant effect bij patiënten die minder dan 5 dagen op ICU moesten verblijven. (P=0,50)</p> <p>Er was dus te zien dat strikte glycemieopvolging morbiditeit voorkwam, maar het had geen invloed op het verminderen van mortaliteit bij patiënten op een medisch intensieve dienst.</p>
Van den Berghe, G., Wilmer, A., Milants, I., Wouters, P., Bouckaert, B., Bruyninckx, F., Bouillon, R. & Schetz, M. (2006b)	Randomized controlled trial	Chirurgische ICU patiënten en medische ICU patiënten.	<p>In het totaal namen 2748 patiënten deel aan het onderzoek:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Chirurgische ICU patiënten (n = 1548) - Medische ICU patiënten (n = 1200) 	<p>Sinds de publicatie van de studies (Van den Berghe et al., 2001) en (Van den Berghe et al., 2006) zijn de twijfels toegenomen over de voordelen versus potentiële schade van IIT toegepast op ICU bij een mix van medische/chirurgische casussen.</p> <p>Om deze twijfels aan te pakken hebben ze in deze studie de twee</p>	<p>Intensieve insulinentherapie vermindert zowel de mortaliteit als morbiditeit van medische/chirurgische ICU patiënten, en nog meer wanneer de behandeling minstens drie dagen duurt, onafhankelijk van extra glucose door parenterale voeding, en zonder schade toe te brengen aan patiënten die minder dan 3 dagen behandeld werden.</p> <p>Enkel de subgroep van patiënten met een</p>

				<p>eerder genoemde randomized controlled trials samengevoegd om potentiële schade te onderzoeken bij een korte behandeling van IIT (3 dagen) bij gemengde medische/chirurgische populaties. Daarnaast konden ze dankzij de grote steekproeven, subgroepen ontdekken die geen voordeel zouden hebben aan IIT, om zo de optimale bloedglucose controle te bepalen, en de gevolgen van hypoglycemie te onderzoeken.</p>	<p>voorgeschiedenis van diabetes hadden geen voordeel aan de IIT behandeling. Het behouden van de glycemie tot < 110 mg/dag was effectiever dan 110-150 mg/dl, maar zorgde ook voor het hoogste risico op hypoglycemie. Hypoglycemie zorgde niet voor vroeger overlijden, enkel voor onmiddellijke en voorbijgaande morbiditeit bij een minderheid van patiënten, en geen latere neurologische blijvende schade bij overlevenden in het ziekenhuis. Alhoewel het risico van hypoglycemie in beide conventionele en intensieve insuline groepen met een hoger risico op overlijden samenvielen, kan het niet volledig uitgesloten worden dat hypoglycemie de overlevingskans van IIT wat beperkt.</p>
<p>Derde, S., Vanhorebeek, I. & Van den Berghe G. (2008)</p>	<p>Mini review, narratieve review</p>	<p>Kritiek zieke patiënten op een chirurgische of medische intensieve dienst die stress hyperglycemie ontwikkelen en nood hebben aan eventuele intensieve insulinertherapie.</p>	<p>8 onderzoeken werden vergeleken.</p> <ul style="list-style-type: none"> - 2 randomized controlled single-center studies (van den berghe et al. 2x). N=1548 en n=1200. - 2 randomized controlled trials die vroegtijdig gestopt werden (glucocontol, n=855 en VISEP, n=488). - 3 uitvoeringsstudies (Krinsley n=1600, Grey and Perdrizet n=61, Reed et al. N=7261). - Als laatste wordt er nog gesproken over de enige multicenter studie, een randomized controlled multicenter die nog lopende is. N=6100 	<p>Het effect van hyperglycemie en intensieve insulinertherapie in de kritiek zieke patiënt wordt bekeken.</p> <p>Ook wordt er bestudeerd wat de metabolische en niet-metabolische effecten van insuline zijn, en of deze tot een betere uitkomst lijden bij kritiek zieke patiënten.</p>	<p>Hyperglycemie wordt gezien als een onafhankelijke risicofactor voor een ongunstige uitkomst bij kritiek zieke patiënten, zoals een ernstig hersenletsel, trauma, myocardinfarct en een CVA. De stress die wordt veroorzaakt door elke vorm van acute ziekte of letsel leidt tot een ontregeling van de glucosehomeostase met ontwikkeling van glucose-intolerantie, hyperglycemie en perifere insulineresistentie.</p> <ul style="list-style-type: none"> • De hepatische glucoseproductie is verhoogd. • Hoge levels van stresshormonen zoals glucagon en cortisol, maar ook groeifactoren, catecholamines en inflammatie cytokines spelen een rol bij deze verhoogde gluconeogenese door lipolyse en proteolyse te vergroten. • Ook zijn de glucose-opnamemechanismen aangetast.

					<ul style="list-style-type: none"> • Immobilisatie van de patiënt zal leiden tot een verminderde bewegings-gemedieerde glucoseopname. • Er bestaat ook een wisselende glucoseopname, zo zal de niet-insuline gemedieerde opname stijgen en zal de insuline-gemedieerde opname dalen. • Het gecombineerde beeld van hogere niveaus van insuline, verhoogde glucoseproductie in de lever en verminderde opname van perifere glucose weerspiegelt de ontwikkeling van perifere insulineresistentie tijdens kritieke ziekte. <p>Intensieve insulinetherapie met een strikte bloedglucoselevel controle (80-110mg/dl) leiden tot gedaalde morbiditeit in combinatie met een daling van complicaties (zoals infecties, nierfalen, polyneuropathie, leverdysfunctie, bloedtransfusie, nierdysfunctie, ...). Alsook tot een verminderde afhankelijkheid van mechanische ventilatie, en een verminderde mortaliteit in het ziekenhuis in combinatie met een verkort verblijf op ITE.</p> <p>Intensieve insulinetherapie voorkwam morbiditeit maar verminderde mortaliteit niet significant. Voor patiënten die langer verbleven op ITE dan 3 dagen was er wel een vermindering te zien in zowel morbiditeit als mortaliteit. Wel werd er bij intensieve insulinetherapie een verhoogd risico op hypoglycemie vastgesteld, wat door bijna elke studie werd beaamd. Niet alleen hyperglycemie, maar ook variabiliteit in</p>
--	--	--	--	--	--

					<p>bloedglucosespiegels en hypoglycemie leiden tot een nadelige uitkomst.</p> <p>Nadelige effecten intensieve insulinothérapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verhoogd risico op hypoglycemie, maar een hoger risico op overlijden. Hypoglycemie moet zo snel mogelijk gecorrigeerd worden, zonder risico op over-corrigeren. • Insulinothérapie bij patiënten korter dan 3 dagen op ITE, was er een verhoogd aantal overlijden te zien, wat te wijten kan zijn aan risicofactoren bij opname. • Het verband tussen hoge insulinedosering en mortaliteit kan worden verklaard door ernstiger insulineresistentie bij patiënten met een ernstig risico op overlijden of, als alternatief, door een echt schadelijk effect van hyperinsulinemie. <p>Metabolische en niet-metabolische effecten van insuline die positief bijdragen aan kritiek zieken:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Exogene insuline heeft geen invloed op de insulineresistentie in de lever en verlaagt de bloedsuikerspiegel voornamelijk door stimulering van de glucoseopname van skeletspieren. • Vermindering van glucosespiegels, in plaats van hoge insulinespiegels, is verantwoordelijk voor een verbeterde lever-, nier- en endotheliale functie, terwijl beide factoren bijdragen aan
--	--	--	--	--	--

					<p>een verbeterde leukocyt- en myocardfunctie.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verbetering van de dyslipidemie met insulinetherapie verklaart een significant deel van de verminderde sterfte en orgaanfalen bij kritisch zieke patiënten. • Kritieke ziekte resulteert in een hyperkatabole staat wat gekenmerkt wordt door diepgaande afbraak van eiwitten ondanks adequate enterale of parenterale voeding. Intensieve insulinetherapie kan dit katabool syndroom van langdurige kritieke ziekte verzachten, omdat is aangetoond dat insuline anabole acties uitvoert. Intensieve insulinebehandeling resulteerde inderdaad in een verhoogd totaal eiwitgehalte in de skeletspier van ernstig zieke patiënten en voorkomt gewichtsverlies. • Niet-metabolisch: <ul style="list-style-type: none"> ○ Voorkomt overmatige inflammatie ○ Preventie van endotheliale disfunctie draagt ook bij aan de beschermende effecten van insuline. ○ Intensieve insulinetherapie verzwakt ook de cortisolrespons op kritieke ziekte, zonder betrokkenheid van veranderde cortisolbindende activiteit. <p>Er zijn duidelijke richtlijnen nodig, evenals adequate opleiding en training van het</p>
--	--	--	--	--	---

					medisch en verpleegkundig personeel om een strikte bloedglucosecontrole veilig te implementeren, met optimale controle van glucosespiegels en het voorkomen van hypoglycemie. Preventie van glucosetoxiciteit door strikte glycemische controle, maar ook andere metabole en niet-metabole effecten van insuline, dragen bij aan deze klinische voordelen.
The NICE-SUGAR Study Investigators. (2009)	Randomized, controlled trial.	<p>Volwassen patiënten uit 42 verschillende ziekenhuizen die drie of meer opeenvolgende dagen op de intensieve zorgen een behandeling moesten krijgen.</p> <p>Het onderzoek liep gedurende 90 dagen en is een multi-center onderzoek.</p>	<p>In totaal ondergingen 6104 patiënten de randomisatie. 3054 ondergingen de intensieve glycemiecontrole (81-108 mg/dl) en 3050 patiënten ondergingen de conventionele controle (180 mg/dl of minder).</p> <p>De studie is een samenwerking van de:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group - George Institute for International Health (University of Sydney) - Canadian Critical Care Trials Group - Vancouver Coastal Health Research Institute (University of British Columbia). 	Het doel van dit onderzoek was na te gaan welke glycemiegrenzen (81-108 mg/dl of < 180 mg/dl) in een verminderde mortaliteit resulteerden bij patiënten op de intensieve zorgen.	<p>In totaal stierven 829 patiënten (27,5%) van de intensieve controlegroep en 751 (24,9%) van de conventionele controlegroep. De overtollige sterftegevallen in de intensieve controlegroep waren voornamelijk als gevolg van cardiovasculaire oorzaken. Hierdoor is er een vermoeden dat het verlagen van de glycemiegrenzen door het toedienen van insuline nadelige effecten heeft op het cardiovasculaire systeem.</p> <p>Daarnaast vertoonden 206 (6,8%) van de 3016 patiënten van de intensieve glycemie controlegroep ernstige hypoglycemie (glycemie \leq 40 mg/dl), in vergelijking met 15 (0,5%) van de 3014 van de conventionele controlegroep ($p < 0.001$). Er was geen significant verschil tussen het gemiddeld aantal dagen op de intensieve zorgen ($p = 0.84$) of in het ziekenhuis ($p = 0.39$) of het mediaan aantal dagen van mechanische ventilatie ($p = 0.56$) of niervervangende therapie ($p = 0.39$) tussen de twee groepen.</p> <p>Patiënten van de intensieve glycemie controlegroep hadden meer kans om insuline toegediend te krijgen dan de conventionele controlegroep (2931 van de</p>

					<p>3041 patiënten (97.2%) vs. 2080 van de 3014 (69.0%), $p < 0.001$). Ook kregen ze gemiddeld hogere dosissen insuline (50.2 ± 38.1 eenheden per dag vs. 16.9 ± 29.0 bij de conventionele controlegroep; $p < 0.001$).</p> <p>Vervolgens was de dagelijkse hoeveelheid toegediende niet-eiwit calorieën 891 ± 490 kcal bij de intensieve controlegroep en 872 ± 500 kcal bij de conventionele controlegroep ($p = 0.14$).</p> <p>Het besluit van deze studie is dat glycemiewaarden van minder dan 180 mg/dl voor een verminderde mortaliteit zorgt, dan glycemiewaarden tussen de 81 en de 108 mg/dl. Op basis van deze resultaten raad deze studie het niet aan om te streven naar lage glycemiewaarden bij kritiek zieke patiënten.</p>
<p>Vlasselaers, D., Milants, I., Desmet, L., Wouters, P.J., Vanhorebeek, I., van den Heuven, I., Mesotten, D., ..., Van den Berghe, G. (2008)</p>	<p>Prospectieve, randomised controlled study Single center</p>	<p>Alle zuigelingen en kinderen (0-16 jaar) opgenomen op de PICU van UZ Leuven (n=700). 317 zuigelingen <1jaar, 383 kinderen \geq 1jaar</p> <p>Exclusie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verwacht verblijf van minder dan 24u • Afwezigheid van een arteriële • DNR/therapiebeperking voor PICU opname • Medische aandoening die de behandelende arts als ongeschikt voor deze studie beschouwd • Aanwezigheid in een andere studie 	<p>In de conventionele groep (n=351) werd insuline pas gestart vanaf waarden die twee keer boven de 11.9 mmol/l waren, de dosis werd aangepast door PICU-verpleegkundigen om de glycemie tussen 10.0-11.9mmol/l te houden. Wanneer glucosewaarden zakten onder 10.0mmol/l werd insulinetherapie gestopt.</p> <p>In de intensieve insulinegroep (n=349) werd insuline toegepast om</p>	<p>Ze onderzochten het effect van het richten op leeftijdsgecorrigeerde normoglycemie met insuline-infusie bij ernstig zieke baby's en kinderen (op de uitkomst).</p>	<p>Het merendeel van de patiënten, driekwart, werd opgenomen na hartchirurgie omwille van congenitale hartdefecten.</p> <p>Geen verschil in voedingsinname werd gezien in beide groepen ($p = 0.37$). Bij beiden werd gedeeltelijke enterale voeding getolereerd.</p> <p>In de conventionele groep was de gemiddelde ochtend (6u) bloedglucosewaarde hoger dan bij de strikte groep bij zuigelingen 6.4mmol/l vs. 4.8mmol/l ($p < 0.0001$) en bij kinderen 8.2mmol/l vs. 5.3mmol/l ($p < 0.0001$).</p>

			<p>normoglycemie aangepast aan de leeftijd na te streven.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Neonaten (<4 weken): 1.7-3.3mmol/l • Zuigelingen (4 weken-1 jaar): 2.2-5.0mmol/l • Kinderen <2jaar: 3.3-5.5 mmol/l • Kinderen >2 jaar: 3.9-5.9mmol/l <p>Omwille van eenvoud en veiligheid werden maar 2 leeftijdsaangepaste groepen gemaakt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zuigelingen 0-1 jaar: 2.8-4.4mmol/l • Kinderen 1-16 jaar: 3.9-5.5mmol/l 		<p>De gemiddelde bloedglucosewaarde van alle gemeten waarden werd gereduceerd in de strikte groep van 7.1 naar 5.2 mmol/l bij zuigelingen ($p<0.0001$) en van 8.8 naar 6.3 mmol/l bij kinderen. Alsook de insulinedosis was hoger (alle $p<0.0001$) en de bloedglucoseconcentraties waren lager (alle $p<0.010$) in de strikte groep. Afgezien van kinderen op dag 8 ($p=0.064$). In tegenstelling tot de conventionele groep met 46%, verkreeg bijna elke patiënt in de strikte groep insuline met 99%.</p> <p>Zoals blijkt uit het tijdsverloop van CRP, verzwakt de ontstekingsreactie bij kritiek zieke patiënten. Hierbij aansluitend verminderde de incidentie van secundaire infecties, voornamelijk pulmonale en bloedbaaninfecties.</p> <p>Echter geen significant verschil was merkbaar in het aantal dagen antibiotica wanneer er een infectie aanwezig was. In de conventionele groep verkregen patiënten gedurende zes dagen antibiotica en de strikte groep verkreeg zeven dagen antibiotica ($p=0.77$).</p> <p>Het verblijf op de PICU verkortte significant in de strikte groep ($p=0.017$). Echter tussen beide groepen werd geen significant verschil bestudeerd op vlak van het aantal dagen dat patiënten afhankelijk zijn van mechanische ventilatie ($p=0.366$). Wel deed strikte insulinetherapie de nood aan uitgebreide hemodynamische</p>
--	--	--	---	--	--

					<p>ondersteuning (intraveneus, ingeademd of mechanisch) dalen ($p=0.004$).</p> <p>Hypoglycemie werd significant meer aangetoond in de strikte groep (25%), dan in de conventionele groep (1%) ($p<0.0001$). Enerzijds ernstige hypoglycemie, onder de 1.7mmol/l, kwam voor bij 5% in de intensieve groep en 1% in de conventionele groep ($p=0.001$). Anderzijds, matige hypoglymie gelijk of onder 2.2mmol/l, kwam voor respectievelijk bij 5 en geen % bij de conventionele groep. Bij 89% van de patiënten normaliseerde de hypoglycemie binnen het uur na detectie, na twee uur bij 97%. Na een hypoglycemische periode werd een significant verschil gezien in de hoogste glucosewaarde tussen de twee groepen, respectievelijk 8.0mmol/l en 6.2mmol/l in de conventionele en strikte groep ($p=0.097$). Een periode van hypoglycemie leed bij drie patiënten in de strikte groep tot aritmieën, bij twee patiënten werd dit geassocieerd met supraventriculaire tachycardie en transiente bradycardie bij de andere patiënt. Echter geen patiënten hadden convulsies of overleden na een periode van hypoglycemie.</p> <p>2.6% van de patiënten in de strikte groep versus 5.7% van de conventionele groep overleden ($p=0.038$). Strikte glycemiecontrole deed de mortaliteit dalen</p>
--	--	--	--	--	--

					<p>van 4.3% naar 1.5% bij patiënten die enterale voeding verkregen en van 7.6 naar 3.8% bij patiënten die geen voeding kregen. Alsook de 30-dagenmortaliteit reduceerde (p=0.047). Een duidelijk verschil was merkbaar op basis van mortaliteit tussen patiënten met of zonder (secundaire) infecties (p=0.003).</p> <p>Patiënten die een hypoglycemie ontwikkelde (6.5%) hadden niet significant meer risico op overlijden dan patiënten zonder hypo (3.8%) (p=0.225). Hypoglycemie werd niet gezien als onafhankelijke risicofactor voor mortaliteit (p=0.52 bij een glycemie van ≤ 2.2 mmol/l en p=0.29 bij patiënten met een glycemie van <1.7 mmol/l).</p>
<p>Krinsley, J., Schultz, M., Spronk, P., Harmsen, R., Braam, F., Houckgeest, F., Sluijs, J., Mélot, .,C & Preiser, J (2011)</p>	<p>Prospective randomized trial</p>	<p>Patiënten op intensieve zorgen</p>	<p>Het onderzoek bevat 6240 patiënten</p>	<p>Data die prospectief verzameld is van twee observationele cohorts in de USA en Nederland, en van de prospectieve GLUCOCONTROL trial.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • De verhoogde ernst van hypoglycemie was geassocieerd met een verhoogd risico op mortaliteit. • Patiënten met hypoglycemie hebben een hogere mortaliteit dan patiënten zonder hypoglycemie, ongeacht de diagnostische categorie, diabetes, de tijd op ICU en de frequentie van het nemen van bloedgasen. • Bij patiënten met een glycemie van 80-110 mg/dl was hypoglycemie geassocieerd met 4x meer mortaliteit. • De “hypoglycemie penalty” was 2.8x meer bij patiënten met een glycemie van 110-140 mg/dl en

					<p>2x meer bij een glycemie van 140-180 mg/dl.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zelfs een milde episode van hypoglycemie (< 70 mg/dl) zorgt voor een verhoogd risico op hypoglycemie. • Patiënten met een glycemie van ≥ 180 mg/dl en geen hypoglycemie hebben een even grote mortaliteit dan die met een glycemie van 80-110 mg/dl met hypoglycemie. • Patiënten met hypoglycemie en een glycemie van 80-110 mg/dl hebben een hogere mortaliteit dan degene zonder hypoglycemie en een glycemie van 140-180 mg/dl. • <i>Risico op mortaliteit</i> bij een glycemie van < 40 mg/dl = 421 patiënten (p<0.0001). • <i>Risico op mortaliteit</i> bij een glycemie van 40-55 mg/dl = 789 patiënten (p<0.0001). • <i>Risico op mortaliteit</i> bij een glycemie van 55-70 mg/dl = 1103 patiënten (p<0.0001). • <i>Risico op mortaliteit</i> bij een glycemie van 70-80 mg/dl = 854 patiënten (p=0.0002). • <i>Risico op mortaliteit</i> bij een glycemie van 80-110 mg/dl = 2383 patiënten (geen P-waarde). • <i>Risico op mortaliteit</i> bij een glycemie van ≥ 110 mg/dl = 690 patiënten (p = 0.0046). • <u>% mortaliteit bij patiënten met hypoglycemie:</u>
--	--	--	--	--	--

					<ul style="list-style-type: none"> - 33.9% bij medische patiënten (p<0.0001). - 21.8% bij medisch/chirurgische patiënten (p<0.0001). - 27.2% bij patiënten met diabetes (p<0.0001). - 30% bij patiënten zonder diabetes (p<0.0001). - 28.3% bij patiënten die minder dan 3 dagen op ICU verblijven (p<0.0001). - 29% bij patiënten die 3 tot 7 dagen op ICU verblijven (p<0.0001). - 30.6% bij patiënten die langer dan 7 dagen op ICU verblijven (p=0.0024). - 25.2% bij patiënten waarbij er minder dan 6 keer glycemiecontroles afgenomen worden per dag (p<0.0001). - 31.3% bij patiënten waarbij er 6 tot 9 keer glycemiecontroles afgenomen worden per dag (p<0.0001). - 29.9% bij patiënten waarbij er meer dan 9 keer glycemiecontroles afgenomen worden per dag (p<0.0001). • <u>% mortaliteit bij patiënten zonder hypoglycemie:</u> - 19.2% bij medische patiënten (p<0.0001). - 7.1% bij medisch/chirurgische patiënten (p<0.0001). - 10.5% bij patiënten met diabetes (p<0.0001). - 9.7% bij patiënten zonder diabetes (p<0.0001). - 11.4% bij patiënten die minder dan 3 dagen op ICU verblijven (p<0.0001). - 14.6% bij patiënten die 3 tot 7 dagen op ICU verblijven (p<0.001).
--	--	--	--	--	---

					<ul style="list-style-type: none"> - 22.2% bij patiënten die langer dan 7 dagen op ICU verblijven (p=0.0024). - 14.4% bij patiënten waarbij er minder dan 6 keer glycemiecontroles afgenomen worden per dag (p<0.0001). - 12.1% bij patiënten waarbij er 6 tot 9 keer glycemiecontroles afgenomen worden per dag (p<0.0001). - 13% bij patiënten waarbij er meer dan 9 keer glycemiecontroles afgenomen worden per dag (p<0.0001).
De NICE-SUGAR-investigators. (2012)	Post hoc analyse van de NICE-SUGAR-studie (multicenter randomised controlled trial)	6104 volwassenen op ICUs in 42 ziekenhuizen tussen 2004 en 2008.	3054 ondergingen de intensieve glycemiecontrole (81-108 mg/dl) en 3050 patiënten ondergingen de conventionele controle (180 mg/dl of minder). Ernstige hypo is onder 40mg/dl, matige hypo is tussen 41 en 70mg/dl.	<p>Als eerste werden risicofactoren voor matige of ernstige hypoglycemie onderzocht met behulp van univariabele en multivariabele logistische regressie. Zo werden factoren met een P-waarde van minder dan 0,20 in de univariabele analyse opgenomen in de multivariabele analyse.</p> <p>Daarna werd er een associatie geschat tussen matige of ernstige hypoglycemie en mortaliteit. Vervolgens werd op basis van het aantal dagen waarop hypoglycemische periodes werden vastgelegd de relatie onderzocht tussen matige of ernstige hypoglycemie en of patiënten op het moment van de eerste hypoglycemische periode met insuline behandeld werden.</p> <p>Tenslotte werd ook de associatie van hypoglycemie met oorzaak-specifieke mortaliteit onderzocht, met dezelfde aanpassing van variabelen zoals in de hoofdanalyse.</p>	<p>Van de 6026 patiënten, had 45% een matige hypoglycemie, hiervan behoorde 74.2% tot de intensieve glucosecontrole groep en 15.8% tot de conventionele groep. Daarnaast had 3.7% een ernstige hypoglycemie, 6.9% en 0.5% respectievelijk in de intensieve en conventionele controlegroep. De gemiddelde tijd van randomisatie tot hypoglymie was 1 dag onder de matige hypoglycemie patiënten en 4 dagen bij de ernstige hypoglycemie.</p> <p>Het risico op het ontwikkelen van matige of ernstige hypoglycemie werd significant hoger naarmate de patiënten langer verbleven op ICU, 7 dagen of langer (P<0.001). Echter geen significant verschil werd aangetoond op vlak van mortaliteit (P=0.26). Een langer verblijf op intensieve ging samen met het ontwikkelen van matige of ernstige hypoglycemie. Eveneens moest hun bloedglucosespiegel langer gecontroleerd worden volgens het studieprotocol, moesten ze meer insuline krijgen per dag, hadden meer kans dat er gestart moest worden met parenterale voeding en verkregen meer voeding, hadden een lagere gemiddelde</p>

				<p>Een gevoeligheidsanalyse werd uitgevoerd op basis van gecensureerde follow-up gegevens op datum van ontslag uit de ICU omdat men er niet zeker van was of hypo's ook optraden buiten de ICU. Follow-up data op dag 28 en dag 90</p>	<p>bloedglucosespiegel, hadden meer metingen per dag en hadden een hogere standaarddeviatie voor glucosecontrole.</p> <p>Het interval tussen de eerste periode van hypoglycemie en het overlijden, was in het geval van matige hypoglycemie 7 dagen en 8 dagen bij patiënten met een ernstige hypoglycemie. Dit wijst op een significante stijging van de risico ratio voor overlijden, aangepast aan de behandeling in tegenstelling tot patiënten zonder hypo ($P < 0.001$). Na correctie van de basiskennmerken, bleef deze ratio significant verhoogd ($P < 0.001$), evenals aanpassing van zowel de basiskennmerken, als de postrandomisatie factoren ($P = 0.001$).</p> <p>Er werd geen significant verschil aangetoond in de relatie tussen matige of ernstige hypoglycemie en overlijden voor patiënten in de intensieve of conventionele controlegroep ($P = 0.22$). De risico ratio bleef hetzelfde wanneer follow-up data werden bijgevoegd.</p> <p>Met of zonder diabetes bleef de verhouding tussen overlijden en hypoglycemie hetzelfde ($P = 0.42$). Echter werd deze relatie tussen overlijden en hypoglycemie sterker bij patiënten die postoperatief onmiddellijk naar de ICU zijn gebracht, dan bij niet postoperatieve patiënten. Wanneer matige hypoglycemie aanhield voor meer dan 1 dag, was deze relatie ook sterker, in vergelijking met patiënten die maar 1 dag matige hypoglycemie hadden ($P = 0.01$). Eveneens was deze relatie sterker bij patiënten die niet onmiddellijk behandeld werden met insuline voor wanneer de hypoglycemie zich voor het eerst</p>
--	--	--	--	--	--

					<p>presenteerde (P=0.007 voor matige en P=0.003 voor ernstige hypo). Dit heeft als gevolg dat het interval tussen de eerste periode van hypoglycemie en de dood korter was bij patiënten die niet werden behandeld met insuline toen de hypo zich voor het eerst manifesteerde (P=0.004 en P<0.001).</p> <p>Vergeleken met patiënten zonder hypo, hadden patiënten met een matige tot ernstige hypo meer kans op overlijden door distributieve shock (P<0.001). Patiënten die leden aan ernstige hypoglycemie, hadden meer risico op overlijden op andere vlakken dan cardiovasculair, zoals neurologisch en respiratoir (P=0.002).</p>
<p>Sechterberger, M.K., Bosman, J.R., Oudemans-van Straaten H.M., Siegelaar, S.E., Hermanides, J., Hoekstra, J.B.L. & De Vries, H. (2013)</p>	<p>Retrospectieve cohortstudie</p>	<p>24-beds gemengde intensieve (chirurgisch en medisch) in het Onze Lieve vrouwe Gasthuis te Amsterdam. 10 320 patiënten werden toegewezen voor analyse, nadat 842 heropnames, 105 patiënten met een therapiebeperking en 714 patiënten met minder dan drie dagen glucose-opvolging, geëxcludeerd waren.</p>	<p>8 682 (84.2%) patiënten van de inclusiegroep hadden geen diabetes en 1 683 (15.8%) patiënten leden aan diabetes mellitus op het moment van opname op intensieve. De niet-diabetes: diabetes ratio was 9:1 en de medische: chirurgische ratio was 4:1 (26% waren medisch intensieve patiënten en 74% waren chirurgisch intensieve patiënten). Glucose regulatieprotocol met als doel van de bloedglucosespiegel een concentratie tussen 72 tot 126mg/dl (4.0 tot 7.0mmol/l) sinds Van den Berghe. Daarna werd, door de NICE SUGAR investigators, een nieuw doel beslist, namelijk 90 tot 162 mg/dl (5.0 tot 9.0 mmol/l). Dit</p>	<p>Er werd onderzocht of er een zichtbaar onderscheid kon gemaakt worden tussen diabetespatiënten (n=1638) en niet-diabetespatiënten (n=8682) op basis van vier factoren: de gemiddelde glucosewaarden, de glucosevariatie, de incidentie van hypoglycemie (<40 mg/dl) of de lage bloedglucosespiegel (41-88 mg/dl)</p>	<p>In beide groepen, diabetes vs. geen diabetes, was het percentage patiënten dat minstens een periode van hypoglycemie had, hetzelfde. Echter een lage bloedglucosespiegel kwam frequenter voor bij de diabetes groep. Het opvoeren van het optimale gebied waarin de glycemie moet zitten, gegeven in de studie van 2009, deed niet alleen het aantal periodes van hypoglycemie zakken, maar zorgde ook voor een minder lage glucosespiegel. De ICU-mortaliteit neemt significant toe, wanneer er sprake is van hypoglycemie (P= 0.001). Wanneer er werd gezocht naar de schadelijke glucose grens, werd er een verschil gezien in beide groepen. In de niet-diabetes groep werd een bloedglucose van 86.4mg/dl (4.9 mmol/l) geassocieerd met een verhoogd risico op mortaliteit (P=0.01),</p>

			wordt op routine intensieve afdelingen gehandhaafd.		<p>in tegenstelling tot 63mg/dl (3.5mmol/l) in de diabetes groep (P=0.01).</p> <p>In beide groepen werd er een correlatie gezien tussen hypoglycemie en ICU-mortaliteit, echter enkel in de niet-diabetesgroep was de associatie tussen lage bloedglucosespiegel en ICU-mortaliteit significant.</p> <p>Een significante verhouding werd gezien in de niet-diabetes groep tussen ICU-mortaliteit en alle vier de factoren van glycemiecontrole: het gemiddeld glucosegehalte, de glucose variatie, het voorkomen van hypoglycemie lager dan of gelijk aan 40mg/dl (2.2mmol/l) en lage glucoseconcentraties tot 88 mg/dl (4.9 mmol/l). In tegenstelling werd er in de diabetesgroep enkel een significante verhouding gezien tussen ICU-mortaliteit op vlak van het voorkomen van hypoglycemie en lage glucoseconcentraties tot 63mg/dl (3.5mmol/l). Dit wijst op een verhouding tussen glucosecontrole en ICU-mortaliteit.</p> <p>Er werd een significante verhouding gezien tussen de glucose variatie en mortaliteit bij patiënten zonder diabetes, maar geen significante verhouding bij patiënten met diabetes.</p> <p>Endotheel beschadiging wordt veroorzaakt door oxidatieve stress onder invloed van hyperglycemie en inflammatie. Aanpassingsmechanismen hieraan zullen bij</p>
--	--	--	---	--	--

					patiënten zonder diabetes geactiveerd worden in de acute setting, in tegenstelling tot patiënten met diabetes waarbij het lichaam al aangepast is aan deze insulten en zo een betere tolerantie heeft voor periodes van hyperglycemie in de acute setting. Eveneens is aanpassing aan periodes van hypoglycemie een veel voorkomend fenomeen bij deze populatie.
Boutin, J-M., Gauthier, L. (2014)	Review	Medische of chirurgische patiënten met of zonder diabetes type I of II op een ICU.	Bespreking van voornamelijk twee belangrijke studies: <ul style="list-style-type: none"> - Van Den Berghe (2001). Dit is een single center onderzoek - Finfer, Chittock & Fu (2009). Dit is een multicenter (41 centra) RCT. 	Beoordeling van gepubliceerde data om zo een aantal essentiële elementen te definiëren waaruit een goed protocol omtrent insulinetherapie bestaat. Daarnaast gaat men op zoek naar de voorwaarden opdat het protocol veilig en effectief zou zijn.	De studie van Van Den Berghe (2001) heeft ervoor gezorgd dat wereldwijd de behandeling naar hyperglycemie veranderde. De studie toonde aan dat 'tight glycemie control' of TGC (glycemie tussen 80 – 110 mg-dl) mortaliteit vermindert. Meerdere pogingen om deze resultaten uit Leuven te reproduceren, faalden. Een andere belangrijke studie uit 2009, genaamd 'NICE-SUGAR' kwam erop uit dat TGC (84 – 108 mg/dl) net hogere kans op mortaliteit gaf. Echter, men kan niet besluiten dat deze laatste studie tegenbewijs heeft gegeven tegen de andere, omdat de omstandigheden helemaal anders waren: <ul style="list-style-type: none"> - Leuven: single center VS NICE-SUGAR: multi center (41) - Leuven: 1548 patiënten VS NICE SUGAR: 6104 patiënten - Leuven: chirurgische patiënten VS NICE SUGAR: chirurgische en medische patiënten - Leuven: papieren protocol en intuïtief VS NICE SUGAR: geautomatiseerd protocol - Leuven: arterieel bloed VS NICE SUGAR: capillair, arterieel en veneus bloed - Leuven: vroege parenterale nutritie VS NICE SUGAR: enterale voeding

					<ul style="list-style-type: none"> - Leuven: centrale toediening van insuline VS NICE SUGAR: perifere toediening van insuline - Glucosedoelwaarden (TGC/controlegroep): <ul style="list-style-type: none"> o Leuven: 80-110 mg/dl/180-198 mg/dl o NICE SUGAR: 81-108 mg/dl /144-180 mg/dl - Patiënten met minstens één keer ernstige hypoglycemie (TGC/controlegroep): <ul style="list-style-type: none"> o Leuven: 5,2%/0,8% o NICE SUGAR: 6,8%/0,5% <p>Waaruit een goed protocol volgens deze review bestaat:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Variatie van glucosedoelwaarden naargelang de subgroep (bv. cardiochirurgische patiënten). - Richtlijnen over wanneer de insulinedrip moet gestart worden, vanaf welke glucosewaarde dat geldt. - Richtlijnen omtrent de startdosis van insulinedrip. - Een gevalideerd algoritme om de toedieningssnelheid aan te passen, gebaseerd op de dynamische bloedglucosewaarden in de loop van de tijd. - Drip: 1 eenheid per milliliter. - Bereiden drip: eerst 20 ml verdunning optrekken, nadien pas de eenheden insuline toevoegen. Dit om te voorkomen dat de insuline adsorbeert aan de spuit. - Spuitpomp die in staat is om insuline toe te dienen aan 0,1E per uur.
--	--	--	--	--	---

					<ul style="list-style-type: none"> - Frequentie van bloedglucose-opvolging tijdens insulinetherapie: elke 1 tot 2 uur. Langere intervallen zouden leiden tot meer gevallen van hypoglycemie. - Bloedglucose meting met arterieel bloed en bloedgasanalysers. - Richtlijnen met betrekking tot interventies bij hypoglycemie. - Rekening houden met het nutritioneel beleid. Wat te doen bij tijdelijke stop van continue parenterale voeding (bv. tijdens transport). Wat als de patiënt stabiel is en zelf eet volgens het typisch dagpatroon. <p>Continue glucosemonitoring zou mogelijks de tijdrovende frequentie intermittente glucosecontroles kunnen overnemen. Hierover moet echter nog verder onderzoek gebeuren. Een continu systeem kan mogelijks hypoglycemie voorkomen door trenddetectie, insulinetitratie optimaliseren, de werkdruk van verpleegkundigen verminderen.</p> <p>Ook al is een programma perfect in staat om met al bovenstaande variabelen rekening te houden, daarom is het nog niet zo dat de glycemiewaarden van patiënten uiterst effect en veilig zullen behandeld worden. Veel omgevingsfactoren spelen een grote rol in het juist hanteren van zo'n programma of protocol. Educatie aan de gebruikers is enorm belangrijk.</p>
Kalfon, P., Giraudeau, B., Ichai, C., Guerrini, A., Brechot, N.,	Randomized controlled trial (non-blinded parallelgroup)	Volwassen patiënten die verwacht werden ≥ 3 dagen op een medische, chirurgische of gemengde ICU te zijn.	TGC (80-110 mg/dl) werd bekomen aan de hand van de CGAO (Contrôle Glycémique Assisté par Ordinateur). Dit is	Met deze RCT trachtten de onderzoekers voornamelijk het effect van TGC te bekijken op de 90-dagen mortaliteit.	De 90-dagen mortaliteit was niet significant verschillend tussen de TGC-groep en de CGC-groep ($p = 0.32$). Ook de 28-dagen mortaliteit en het aantal overlijdens binnen het ziekenhuis waren

<p>Cinotti, R., ... Riou, B. (2014)</p>		<p>TGC-groep: n = 1317 CGC-groep: n = 1284</p> <p>Exclusiecriteria zijn:</p> <ul style="list-style-type: none"> - DNR-code - Artsen die niet toegewijd zijn aan volledig ondersteunende zorg - Diabetische ketoacidose of hyperosmolariteit als reden van opname - Wanneer verwacht werd dat de patiënten zouden eten voor het einde van de dag, de dag na opname - Voorgeschiedenis van hypoglycemie met onvolledig neurologisch herstel - Hoog risico voor hypoglycemie <p>Het is een multi-center studie (34 ICU's: 19 academische & 15 perifere ziekenhuizen) uit Frankrijk.</p>	<p>een open-loop software voor glycemiecontrole.</p> <p>In de controlegroep (CGC-groep) werd slechts insulinetherapie gestart vanaf een glycemie van 180 mg/dl.</p> <p>De betrokken verpleegkundigen konden ten allen tijden beslissen om de aanbevelingen van de software te weigeren. De zorgverleners werden getraind op het gebruik van het programma gedurende 1-3 maanden.</p>	<p>Secundair, keek men naar: overlijden in de ICU, overlijden in het ziekenhuis, overlijden < 28 dagen na opname op ICU, SOFA-scores op dag 3-7-14, 28 dagen vrij van: ICU, ziekenhuis, ventilator, catecholamines en ondersteuning. Ten slotte onderzocht men het aantal dagen met antibiotica in de ICU, aanwezigheid van bacteriëmie, aanwezigheid van een tracheostomie (geplaatst tijdens opname op ICU), noodzaak tot bloedtransfusie en het volume van de transfusie.</p>	<p>niet verschillend genoeg tussen de twee groepen om significant te noemen. Daarnaast vond men in alle onderzochte uitkomsten onvoldoende verschillen. Ernstige hypoglycemie kwam 13,2% keer voor in de TGC-groep, in vergelijking met 6,2% in de GCG-groep ($p < 0.001$).</p> <p>Uit deze RCT blijkt dat TGC geen voordeel biedt in vergelijking met de controlegroep. Hun data bevestigt de informatie van de (op dat moment) meest recente meta-analyses. Weliswaar kon het niet aantonen dat TGC hogere mortaliteit geeft, zoals werd aangetoond in de NICE-SUGAR studie.</p>
<p>Yamada, T., Shojima, N., Noma, H., Yamauchi, T., & Kadowaki, T. (2017)</p>	<p>Een systematische review en meta-analyse van RCT's</p>	<p>Patiënten opgenomen op een intensieve dienst.</p>	<p>Uit 36 RCT's werden 17,996 patiënten gebruikt voor het onderzoek. 8956 patiënten werden in de intensieve groep geplaatst, en 9050 patiënten zaten in de controlegroep.</p> <p>Patiënten werden opgedeeld in drie groepen.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Strikte controle, waar waarden van 4,4 – 6,1 mmol/l werden gehanteerd (= 80 – 110 mg/dl) 	<p>Het doel van deze meta-analyse was om het mortaliteitsaantal te bepalen en de frequentie van ernstige hypoglycemie, in vergelijking met verschillende glycemie-grenzen bij kritiek zieke patiënten die insulinetherapie ontvangen.</p>	<p>Strikte glycemie controle werd gerelateerd aan een hoger risico op hypoglycemie. Men zag geen verschil tussen de verschillende soorten glycemie controles, op vlak van sepsis-gerelateerde sterfte of cardiovasculair-gerelateerde sterfte.</p> <p>Uit de resultaten blijkt dat een milde glycemie controle, dus een glycemie tussen 140 en 180 mg/dl de beste uitkomsten biedt met betrekking tot mortaliteit van alle oorzaken en hypoglycemie. Strikte glycemie controles bieden geen verbetering of verslechtering van mortaliteit bij kritiek zieke patiënten.</p>

			<ul style="list-style-type: none"> - Normale controle, tussen 6,1 - <7,8 mmol/l (= 110 – 140 mg/dl) - Milde controle, met waarden van 7,8 - <10,0 mmol/l (= 140 – 180 mg/dl) - En zeer milde controle, waar waarden van 10,0 - <12,2 mmol/l werden gehanteerd (= 180 – 220 mg/dl) 		Strikte glycemie controles worden niet aanbevolen bij kritiek zieke patiënten, echter wel de tussenliggende glucosedoelwaarden.
Gunst, J. & Van den Berghe, G. (2016)	Review	Patiënten opgenomen op een intensieve dienst.	/	In deze studie presenteren de auteurs hun mening over een eerder gepubliceerde studie van Dr. Paul Marik over TGC op de ICU. De auteurs van deze studie vinden dat de argumentatie van Dr. Malik gebaseerd was op een onvolledige analyse van het bewijsmateriaal. Hierdoor presenteren ze in deze studie naar hun mening een andere, meer gebalanceerde, analyse.	
Marik, P.E. (2016)	Review	Volwassen en pediatrie patiënten op chirurgische en medische intensieve zorgen.	Er worden 17 studies vergeleken. Deze omvatten in totaal zo'n 18499 patiënten, zowel volwassenen als kinderen uit medische en chirurgische intensieve diensten. Voor de volwassenen werd in de TGC-groep als target meestal 80-110 mg/dl gehanteerd. In 2 van de 14 studies bij volwassenen was hier een lichte variatie op. De glucosewaarden bij de controlegroepen is wel heel	In dit artikel wil Marik, P. aantonen dat er meer bewijs is voor schade dan voordeel wanneer strikte glycemiecontrole wordt toegepast.	Na de Leuven 1 studie (2001) vonden minstens 14 RCT's plaats met verschillende populaties plaats. Geen van deze RCT's kon een betere outcome reproduceren door gebruik te maken van TGC. De NICE-SUGAR studie uit 2009 was daarvan de grootste studie. Zij toonden aan dat er een 2.6% toename was in de 90-dagen mortaliteit bij patiënten in de TGC-groep. Drie andere studies toonden zelfs aan dat er meer schade was dan voordeel. En bijna alle studies gaven een significant risico op milde of ernstige hypoglycemie. Milde hypoglycemie is geassocieerd met een hoger risico op dood. Op welke

			verschillend, al is het meestal > 180 mg/dl		<p>mechanismen dat gebaseerd is, is niet duidelijk, maar het is waarschijnlijk zo dat hypoglycemie het risico op levensbedreigende hartritmestoornissen vergroot.</p> <p>Ook in de Leuven-studies was het risico op hypoglycemie en glucose variabiliteit groter.</p> <p>Pas in 2010 werd de verklaring voor de botsende bevindingen tussen de Leuvense studie en alle andere onderzoeken duidelijk. De studies uit Leuven testten het beschermende effect van glucoseregulatie bij patiënten die grote hoeveelheden glucose IV toegediend kregen (glucose 5% en vroege TPN). Het ging niet om patiënten die gewone (enterale) voeding kregen.</p> <p>Milde tot moderate stress hyperglycemie is wellicht een adaptief beschermingsmechanisme en er is geen bewijs dat het schadelijk is, tenzij > 220-240 mg/dl.</p>
Yatabe, T., Inoue, S., Sakaguchi, M. en Egi, M. (2017)	Meta-analyse	<p>Patiënten enerzijds opgenomen op een chirurgische intensieve afdeling, een medische intensieve afdeling of een medisch-chirurgische intensieve afdeling.</p> <p>Het gaat om een multicenter onderzoek, over een periode van juni 2008 tot Februari 2016.</p>	<p>Drie systematische reviews werden gebruikt, waarbij 18,098 patiënten geïnccludeerd werden uit 35 studies.</p> <p>De bloedglucose levels die gehanteerd werden waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> - <110 mg/dl - 110-144 mg/dl - 144-180 mg/dl - >180 mg/dl 	Er wordt een meta-analyse uitgevoerd om de optimale bloedglucose doelen te identificeren, in termen van de balans van voordelen (de vermindering van de mortaliteit en de incidentie van infectie) en het risico (de incidentie van hypoglycemie) van insulinetherapie bij ernstig zieke patiënten.	<p>Er is geen statistisch significant verschil te zien bij het vergelijken van de vier bloedglucoselevels, in het risico op mortaliteit en infectie bij kritiek zieke patiënten.</p> <p>Bij bloedglucoselevels van <110 en 110-144 mg/dl is er een groter risico op het ontwikkelen van hypoglycemie.</p> <p>Echter is er geen significant verschil gezien in het risico op hypoglycemie bij een bloedglucoselevel van 144-180 en >180 mg/dl.</p> <p>Bloedglucoselevels onder <110 mg/dl biedt geen reductie van het risico op mortaliteit en infectie, waardoor dit niet als beste behandeling beschouwd wordt bij voor vermindering van mortaliteit en infectie.</p>

					Echter werd een bloedglucoselevel >180 mg/dl wel beschouwd als slechtste behandeling.
Lv, S., Ross, P. & Tori, K. (2017)	Systematic literature review	Patiënten op een volwassen intensieve afdeling met een verschillend doel in bloedglucoselevels in de controle- en interventiegroep met als primaire of secundaire eindpunten sterfte, bacteriëmie, nierinsufficiëntie en ernstige hypoglycemie. Er moesten meer dan 500 patiënten aan de originele randomized clinical trial meedoen.	Acht RCT's van artikels gepubliceerd tussen januari 2000 en maart 2015. 4 single center studies (1 overwegend cardio-thoracale intensieve, de rest was een gemengde medisch-chirurgisch intensieve) en 4 multi center studies (18 centrums in Duitsland, 21 intensieve afdelingen in Europa, 42 intensieve afdelingen in Australië en 34 Franse intensieve afdelingen). De studiegroottes varieerden van 504 tot 6030 ernstig zieke ITE-patiënten.	Er wordt gericht op gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken (RCT) waarbij IIT (intensive insulin therapy) wordt vergeleken met CIT (conventional insulin therapy), met als doel optimale bloedglucosewaarden te identificeren voor ernstig zieke volwassen patiënten. Er wordt dus standaard insulinetherapie vergeleken met intensieve insulinetherapie.	Omwille van de verschillende meetsystemen die gebruikt werden en mortaliteit die op een verschillend punt gemeten werd in de verschillende RCT's is vergelijking moeilijk. Een duidelijke stijging in de 90 dagen mortaliteit was zichtbaar in de IIT-groep van de studie. Daarnaast is er een duidelijke daling in de ICU-morbiditeit en mortaliteit in die groep. Het gebruik van extra hulpmiddelen kan niet alleen protocol naleving bevorderen, maar kan ook het voorkomen en ernst van hypoglycemie doen dalen. Ernstige hypoglycemie kan de gunstige effecten van het handhaven van normoglycemie tenietdoen door IIT-benaderingen te gebruiken. Het merendeel van deze onderzoeken toonde aan dat IIT met een BGL-doelwit van 79.2-109.8 mg/dl of minder mortaliteit, bacteriëmie en nierdysfunctie niet verminderde; het verhoogde echter de incidentie van ernstige hypoglykemie bij ernstig zieke volwassen patiënten. Daarom is het aannemelijk om een benadering te ondersteunen om met insulinetherapie te beginnen wanneer BGL 180 mg/dl bereikt en de BGL tussen 144-180 mg/dl te houden. Naarmate het begrip van stress hyperglycemie toeneemt, is er een tijdperk van een meer gepersonaliseerde benadering van glycemiecontrole in kritieke zorg.

<p>Chen, L., Li, T., Fang, F., Faramand, A. (2018)</p>	<p>Systematische review en meta-analyse</p>	<p>De patiënten zijn kinderen, onder 16 jaar, opgenomen op een PICU-afdeling.</p> <p>Onderzoeken werden gebruikt tot 2017, alsook gaat het om een multi-center onderzoek.</p>	<p>Een totaal van 4030 patiënten uit 6 studies werden geïnccludeerd. Ook hier was er een willekeurige aanwijzing tot de interventie of controlegroep.</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1980 patiënten werden in de strikte glycemie controle geplaatst (< 110 mg/dl) - 2050 patiënten zaten in de controlegroep, met een gemiddelde glycemie controle (110 – 140 mg/dl). 	<p>De meta-analyse werd uitgevoerd om een update te voorzien, met de risico's en voordelen van TGC (strikte glycemie controle), in vergelijking met standaard zorg die uitgevoerd wordt bij kinderen op een intensieve afdeling.</p>	<p>Er was geen significant verschil te zien tussen de strikte en de gemiddelde glycemie controle op vlak van ziekenhuismortaliteit (P = 0,82), sepsis en epilepsie.</p> <p>Er was echter wel een significante reductie, of verminderd risico op dialyse te zien bij patiënten met TGC.</p> <p>Bij patiënten met TGC is er echter wel een significant hoger risico op het ontwikkelen van hypoglycemie.</p>
<p>Fu, Y., Sun, Y., Zhang, J., Cheng, Y. (2018)</p>	<p>Meta-analyse</p>	<p>Patiënten opgenomen op een chirurgische of medische intensieve dienst.</p> <p>Het is een multicenter onderzoek.</p>	<p>17,582 patiënten uit 27 onderzoeken werden geïnccludeerd.</p> <p>De glycemiewaarden:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 6,9 - 12,5 mmol/L (= 125 - 225 mg/dl) onderzoeksgroep - 4,4 – 6,1 mmol/L (80 – 110 mg/dl) of 6,1 – 8,3 mmol/L (110- 150 mg/dl) in de controlegroep 	<p>Het doel van de studie was om een duidelijker beeld te vormen omtrent het insulinebeleid, namelijk wat de invloed is van intensieve glucose controles, op de uitkomst van kritisch zieke patiënten.</p>	<p>Intensieve glucose controle (IGC) biedt geen significante voordelen bij kritisch zieke patiënten op vlak van 3 tot 6 maanden mortaliteit, sepsis en het starten van nieuwe dialyse.</p> <p>IGC biedt enkel een groter risico op het ontwikkelen van hypoglycemie.</p>
<p>Vanhorebeek, I., Gunst, J. & Van Den Berghe, G. (2018)</p>	<p>Review</p>	<p>Neonaten, kinderen en volwassenen opgenomen op een medische of chirurgische ICU.</p>		<p>Overzicht van studies naar bloedglucoseregulatie, de verschillen tussen de studies die leiden tot verschillende outcomes. Het risico van hypoglycemie wordt besproken, alsook strategieën voor veiligere glucoseregulatie.</p>	<p>Verskillende studies hebben geleid tot verschillende resultaten in verband met TGC (tight glycemie controle). Het risico op hypoglycemie wekte grote bezorgdheid op, met nood tot verder onderzoek naar veiligere glycemiecontrole-strategieën die de kans op hypoglycemie aanzienlijk verkleinen.</p> <p>De eerste belangrijkste studie van Van Den Berghe (2001) of de Leuven-studie zei dat TGC (= 80-110 mg/dl) mortaliteit en</p>

					<p>morbiditeit en vele complicaties op ICU verlaagd. Wel is de kans op hypoglycemie met 6 keer verhoogd. Deze studie werd later opnieuw uitgevoerd bij medische patiënten, met gelijkaardige resultaten. Een RCT uit 2009 (NICE SUGAR) kwam erop uit dat de mortaliteit hoger was bij TGC dan bij de standaard zorg. In deze studie kwam hypoglycemie bij TGC 13 keer vaker voor. Tussen deze twee belangrijke zaten echter cruciale verschillen die werden weergegeven in tabel 1. Enkele onderdelen waar de studies verschillen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Niveau van bloedglucosecontrole - Methode om de bloedglucose te meten - Expertise van zorgverleners omtrent glycemiecontrole - Nutritioneel beleid - Reden van opname op ICU <p>Meerdere automatische algoritmes werden reeds ontworpen om de insulinothérapie te begeleiden. Het LOGIC-Insulin algoritme zou bewezen hebben efficiënt en veilig te zijn. Het gebruik van dit algoritme heeft in alle deelnemende centra goede resultaten geboekt. Momenteel wordt een grote RCT uitgevoerd om de impact van TGC te onderzoeken op de outcome wanneer vroege parenterale nutritie wordt achtergehouden.</p> <p>Realtime continue bloedglucosemonitoring werd reeds onderzocht, maar deze technologie voldoet nog niet aan de verwachtingen en blijft grotendeels experimenteel.</p>
--	--	--	--	--	--