

Voorwoord

Een schooljaar lang ging ik op zoek naar informatie met betrekking tot mijn onderwerp intensieve insuline therapie. Ik kreeg hierbij de hulp van een aantal belangrijke spelers. Hierbij zou ik hen graag bedanken.

Graag wil ik een dankwoord richten aan mijn eerste lezer voor de opbouwende opmerkingen die zij mij heeft aangeboden.

G. Crollet en Professor De Block van het Universitair ziekenhuis Antwerpen wil ik bedanken voor de leerrijke informatie die ik van hen heb gekregen.

Mijn medestudenten, ouders en zus bedank ik voor de steun, uitleg en suggesties bij het schrijven van deze scriptie.

Samen met hen heb ik mijn kennis kunnen verruimen die mij zeker van nut gaan zijn wanneer ik mijn taak als verpleegkundige op intensieve zorgen zal aanvangen.

Samenvatting

De verhoogde bloedsuikerspiegel bij een kritiek zieke patiënt doet meer goed dan kwaad. Zo blijkt uit experimenteel onderzoek dat intensieve insuline therapie nuttig is bij kritisch zieke patiënten.

Studies, onder leiding van professor Greet Van den Berghe, afdelingshoofd Intensieve Geneeskunde Universitair ziekenhuis Gasthuisberg Leuven bevestigden dat een strikte glycemie controle bij zowel chirurgische als medisch intensieve zorgen patiënten de mortaliteit en morbiditeit terugdringt. Er worden verschillende voordelen en nadelen besproken. Zo zou het gebruik van intensieve insuline therapie een verkorting geven van de hospitalisatieduur, de behoefte aan niervervangende therapieën verminderen en de nood aan langdurige kunstmatige ventilatie doen afnemen. Naast deze voordelen worden er ook bepaalde nadelen naar voor geschoven maar deze wegen echter niet op tegen de veelzeggende voordelen. De theorie van Van den Berghe et al. wordt toegepast op de meeste intensieve zorgen afdelingen.

De maatschappelijke impact van deze eenvoudige en goedkope maatregel is groot. Wel is er een strikte opvolging van het protocol vereist om de gevolgen van een hypoglycemie te voorkomen. Een hypoglycemie heeft echter een negatief effect op de outcome van de intensieve zorgen patiënt.

Het ziet er naar uit dat een volledig geautomatiseerde bloedsuikercontrole voor patiënten op de afdeling intensieve zorgen in de toekomst mogelijk wordt. Hierdoor kan een betere opvolging gebeuren van de glycemie en kan ook de werkdruk op de verpleegkundigen afnemen.

Naast deze overduidelijke positieve resultaten uit de studies van Van den Berghe et al. komen er meer en meer tegenkantingen tegen het gebruik van intensieve insuline therapie. Bijgevolg zal deze relatieve jonge therapie in de toekomst onder vuur komen te staan waardoor er mogelijk een herevaluatie zal komen van de huidige insuline therapie.

Inhoudsopgave

Voorwoord.....	4
Samenvatting	5
Inhoudsopgave	6
Inleiding	7
1. Methodologie	8
2. Anatomie en fysiologie: Pancreas	9
2.1 Exocriene klieren	9
2.2 Endocriene klieren	10
2.2.1 Insuline.....	11
2.2.2 Werking van insuline.....	11
2.3 Hypoglycemie.....	12
2.3.1 Symptomen	13
2.4 Hyperglycemie.....	13
2.4.1 Symptomen	13
3. Glycemie bij kritiek zieke patiënten.....	14
3.1 Inleiding	14
3.2 Glucose metabolisme bij intensieve zorgen patiënten	14
3.3 Stress- Hyperglycemie.....	15
3.3.1 Oorzaken.....	15
3.3.2 Effecten.....	17
3.3.2.1 Het mitochondriën	17
3.3.2.2 Het endotheel	17
4. Intensieve insuline therapie	19
4.1 Inleiding	19
4.2 Onderzoek	19
4.2.1 Volwassenen.....	19
4.2.2 Pediatrie en neonatologie	24
4.3 Voordelen intensieve insuline therapie.....	24
4.3.1 Algemene voordelen	24
4.3.2 Patiëntengroep gebonden voordelen	25
4.4 Nadelen intensieve insuline therapie.....	26
4.5 Voordelen conventionele insuliner therapie.....	28
4.6 Nadelen conventionele insuline therapie	29
4.7 Financieel	29
4.8 Toekomst.....	30
5. Intensieve insuline therapie in de praktijk.....	31
5.1 Huidige protocol: intensieve zorgen UZA.....	31
5.1.1 Inleiding.....	31
5.1.2 Insuline infusie.....	31
5.1.3 Meting van de glycemie.....	32
5.2 Huidige schema: bijlage 1	33
5.2.1 Schema	33
5.2.2 Starten bij opname	34
5.2.3 Frequentie van controle.....	34
5.2.4 Werkschema	34
5.2.5 Aandachtspunten.....	35
5.2.6 Wat bij een hypoglycemie?	35
5.3 Ervaringen op intensieve zorgen	36
5.4 Toekomst op intensieve zorgen.....	36
Besluit	37
Literatuurlijst.....	38
Bijlage: Glycemie protocol UZA intensieve zorgen	40

Inleiding

Hyperglycemie en insuline resistentie zijn vaak voorkomende verschijnselen bij patiënten met een kritieke ziekte, zelfs wanneer hun glucose huishouding voordien normaal was.

Intensieve zorgen patiënten ondervinden heel wat stress. Men heeft steeds aangenomen dat stress zorgt voor een toename van glucose voor belangrijke weefsel zoals de hersenen, zenuwen en bloedcellen. De gestegen bloedsuikerspiegels bij kritiek zieke patiënten werden dan ook geïnterpreteerd als voordelig. De patiënten werden bijgevolg onbehandeld gelaten. Doch, in verscheidene toestanden is er een associatie gevonden tussen de graad van stress hyperglycemie en het risico op een negatieve outcome.

In de afgelopen jaren is strikte glucose regulatie op intensieve zorgen uitgegroeid tot een hot item. In de meeste ziekenhuizen hier in Vlaanderen wordt het bijsturen van de glycemie verricht door de verpleegkundigen mits een strikt protocol.

Ook zijn er steeds meer en meer aanwijzingen dat bij bepaalde patiëntengroepen strikte handhaving van bloedglucosewaarden met behulp van insuline kan bijdrage tot een aanzienlijke reductie van morbiditeit en de mortaliteit. Bij patiënten met een acuut myocardiinfarct zijn er echter al langer aanwijzingen dat toediening van insuline gunstige effecten heeft. Reeds vroeg in de jaren zestig waren hieromtrent onderzoeken.

Als toekomstige intensieve zorgen en spoedgevallen verpleegkundige leek me dit dan ook een uitermate interessant thema om mezelf in te verdiepen. Het werk is opgedeeld in twee delen. Het eerste deel is een theoretisch gedeelte met bevindingen vanuit de literatuur. In het tweede deel toets ik naar het gebruik van intensieve insuline therapie in de praktijk anno 2009.

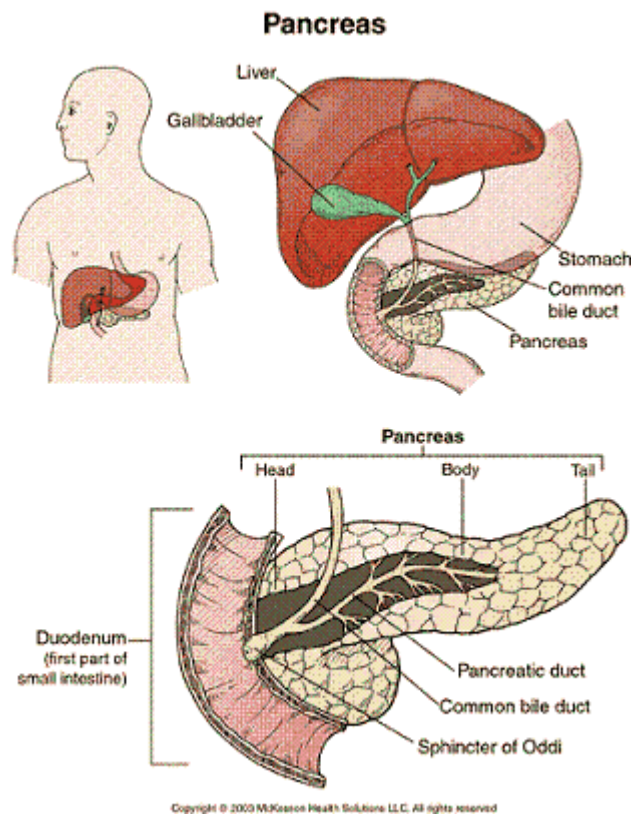
1. Methodologie

Voor het schrijven van deze scriptie heb ik gebruik gemaakt van verschillende databanken. Zo maakte ik onder meer gebruik van Invert, Pubmed en Blackwel. Op deze databanken vond ik voornamelijk Engelstalige wetenschappelijk onderbouwde teksten. Via andere bronnen zoals het Nederlands tijdschrift voor diabetes en de KDG-catalogus (Karel de Grote Hogeschool) bekam ik vooral algemene informatie, Nederlandstalige, wetenschappelijke teksten. De zoektermen die ik gehanteerd heb tijdens mijn zoekproces waren "intensieve insuline therapie" en "intensieve zorgen" in verschillende combinaties.

Vervolgens ben ik met de gevonden literatuur naar de praktijk getrokken. Zo ben ik tot een aantal belangrijke bevindingen gekomen, die een grote bijdrage leverden bij het schrijven van mijn scriptie.

2. Anatomie en fysiologie: Pancreas

De pancreas (alvleesklier) is een langwerpige klier die 15 tot 20 cm lang en 5 tot 6 cm breed is. Ze ligt in horizontale richting achter en tegen de maag, met het kopgedeelte in de bocht van het duodenum en de staart naar links gericht. Het gewicht van de pancreas bedraagt ongeveer 100 gram. De pancreas bestaat uit twee soorten klieren: de exocriene en endocriene klieren.



Figuur 2.1 Anatomie van de pancreas
(Bron: <http://www.med.umich.edu>)

2.1 Exocriene klieren

De exocriene klieren produceren het pancreassap. Per dag zal ongeveer 800 ml sap worden afgescheiden. De productie wordt krachtig gestimuleerd door het parasympatisch zenuwstelsel en wordt geremd door het sympatisch zenuwstelsel. Het geproduceerde sap wordt via de ductus pancreaticus door de papil van Vater in het duodenum gestuurd.

De pancreas bevat exocriene kliertjes met verschillende celtypen, elk gespecialiseerd in de productie van bepaalde secretproducten zoals spijsverteringsenzymen namelijk trypsine, amylase, lipase en protease en grote hoeveelheden natriumbicarbonaat ter neutralisering van het maagzuur. De productie van het pancreassap wordt aangestuurd door twee hormonen die allebei worden geproduceerd in het duodenum: secretine en cholecystokinine. Het secretine stimuleert vooral de productie van waterig secret met veel bicarbonaat, en niet zozeer die van enzymen.

Cholecystokinine doet het omgekeerde, het geeft aanleiding tot de aanmaak van secret met veel enzymen en weinig sap. De functie van secretine is dus gericht op het neutraliseren van de zure spijsbrij, de functie van het cholecystokinine op het verteren van voedsel. Het maag- en darmkanaal past de vraag naar één van beide uitscheidingproducten aan op geleide van voedsel dat zich in de darm bevindt. Zuur voedsel vraagt om veel waterig secret met bicarbonaat, eiwit- of vetrijk voedsel om secret met veel verteringsenzymen.

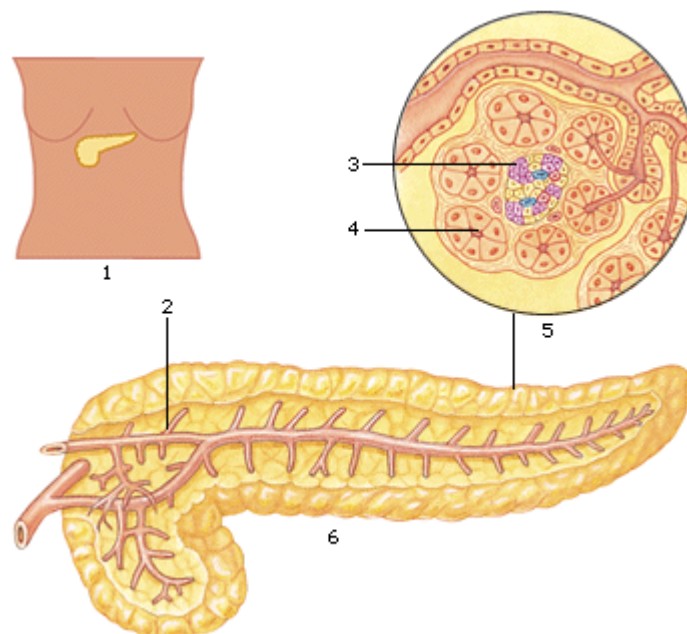
De exocriene klieren van de pancreas spelen ook een belangrijke rol bij de afbraak van alle belangrijke voedingsstoffen die zich in de darm bevinden. Dus zowel eiwitten, vetten als koolhydraten worden gesplitst door enzymen die afkomstig zijn uit de pancreas. Deze enzymen kunnen worden onderverdeeld in drie hoofdgroepen. Het gaat om volgende groepen enzymen:

- 1) Koolhydraten, deze worden gesplitst door amylase, een enzym dat langere ketens splits in enkelvoudige suikers.
- 2) Enzymen die eiwitten splitsen, zoals trypsinogeen, chymotrypsinogeen en carboxypeptidase. De pancreas scheidt deze enzymen uit in de inactieve vorm. Pas in het duodenum worden ze geactiveerd tot hun werkzame vorm.
- 3) Lipasen, in de vorm van een aantal enzymen die verschillende vetten splitsen.

(Geskes en De Groot, 2003)

2.2 Endocriene klieren

De eilandjes van Langerhans zijn groepen van endocriene kliercellen die zich tot eilandjes verenigd hebben. Ze zijn verantwoordelijk voor de overige 20% secret van de pancreas. In een eilandje kunnen minstens drie celtypen worden onderscheiden: α -, β - en δ - cellen, welke respectievelijk de hormonen glucagon, insuline en somatostatine produceren.



Figuur 2.2 Inwendige anatomie van de pancreas
(Bron: <http://www.kiesbeter.nl>)

- | | |
|-----------------------------|-------------------------|
| 1: Ligging van de pancreas | 4: Spijsverteringcellen |
| 2: ductus pancreaticus | 5: Alveeskliercellen |
| 3: Eilandjes van Langerhans | 6: Pancreas |

2.2.1 Insuline

In de β -cellen wordt eerst een voorstadium van insuline gevormd. Deze pro-insuline bestaat uit een lange keten van aminozuren. Mede door zwavelbruggen tussen enkele van deze aminozuren krijgt het eiwit een meer compacte structuur. Onder de invloed van een eiwitsplitsend enzym wordt een deel, de C-keten van het connecting peptide, verwijderd. Nadien resteren de A- en B- ketens: in totaal 51 aminozuren. De afgifte van deze insuline aan het bloed staat onder directe controle van de bloedsuikerspiegel. Hoge glucoseconcentraties stimuleren de insulinesecreties, terwijl bij een dalend glucosegehalte remming optreedt. Er zijn ook echter andere factoren die een invloed uitoefenen. Neutrale en hormonale prikkels uit het maag- en darmkanaal bevorderen de afgifte van insuline, evenals hoge concentraties van aminozuren in het bloed. Adrenaline daarentegen heeft een remmende werking op de β -cellen.

In basale omstandigheden geeft de pancreas voortdurend geringe hoeveelheden insuline aan het bloed af. Na de maaltijd neemt, vooral onder invloed van de gestegen glucosespiegel, de insulinesecretie sterk toe. Nader onderzoek heeft uitgewezen dat er sprake is van een snelle fase, waarbij in enkele minuten vrij veel insuline in de circulatie komt, gevolgd door een tweede fase die later start maar langer voortduurt (Geskes en De Groot, 2003).

2.2.2 Werking van insuline

Insuline oefent diverse effecten uit op talrijke weefsels in het lichaam. Veel van deze effecten hebben als resultaat, dat de voedingstoffen afkomstig van de spijsvertering in een geschikte vorm worden opgeslagen. Het meest in het oog springt de werking van insuline op lever-, spier- en vetweefsel.

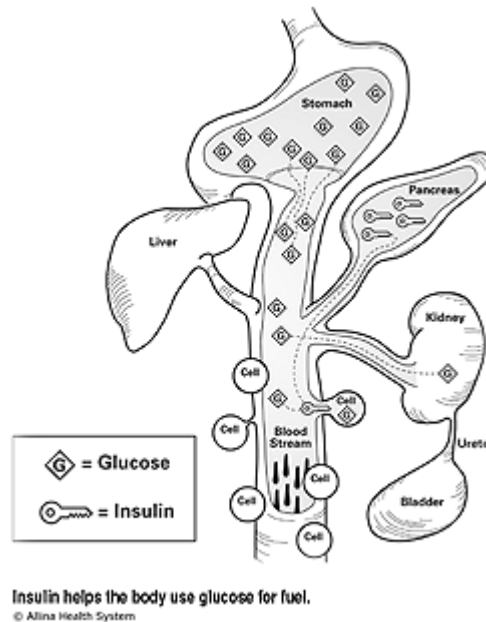
De lever levert een bijdrage aan het op peil houden van het glucose gehalte van het bloed. Ze stapelt het teveel aan glucose op in de vorm van glycogeen en geeft glucose af wanneer het glucosegehalte in het bloed te laag is. De lever is ook instaat uit melkzuur glycogeen te maken. Bij arbeid van de skeletspieren wordt ondermeer melkzuur gevormd, dit wordt grotendeels met het bloed naar de lever gevoerd. De lever maakt hieruit glycogeen. Als het lichaam dan behoefte heeft aan suiker, dan wordt het glycogeen weer afgebroken tot glucose. Dit proces noemt men glucogenolyse.

Het proces wordt bestuurd door de hormonen insuline en glucagon uit de pancreas. Insuline zorgt ervoor dat de bloedsuikerspiegel niet te hoog wordt. Als de bloedsuikerspiegel stijgt, dan zorgt insuline voor een omzetting van glucose in het bloed naar glycogeen in de lever en in de spieren. Glucagon heeft het tegenovergestelde effect. Bij een daling van de bloedsuikerspiegel zorgt het voor het vrijkomen van glucose uit de glycogeenreservoirs. Bovendien is de lever in staat uit sommige aminozuren glucose te maken. Dit proces wordt gestimuleerd door de hormonen cortison en corticosteroiden van de bijnierschors. Dit kan ten koste gaan van de eiwitten van de lever zelf.

Ook in het spierweefsel wordt de vorming van glycogeen gestimuleerd. De benodigde glucose wordt aan de circulatie onttrokken en onder invloed van insuline actief in de spiercel opgenomen. Voorts wordt hier de vorming van eiwitten bevorderd. Op meerdere wijzen stimuleert insuline de opslag van vetten. Evenals bij de spier wordt glucose door middel van insuline actief in de vetcellen getransporteerd. Deze glucose dient als bouwstof voor de productie van vetten. Ook de opname van vetzuren wordt door insuline mogelijk gemaakt. Tevens vertraagt het hormoon de werking van een enzym dat betrokken is bij de vetafbraak.

Veel van de genoemde effecten leiden ertoe dat, onder invloed van insuline de bloedsuikerspiegel daalt. Deze werking van insuline is uniek. Er zijn meer hormonen die de glucoseconcentratie in het bloed beïnvloeden: groeihormoon, schildklierhormoon, glucagon, glucocorticoïden en de catecholaminen. Deze doen echter allemaal de bloedsuikerspiegel stijgen. Een tekort aan insuline kan dan ook een ernstige ontregeling van de stofwisseling tot gevolg hebben.

(Van den Brent, Lindsen en Uffink, 2003)



Figuur 2.3 Functie insuline
(Bron : <http://www.allina.com>)

2.3 Hypoglycemie

De hoogte van de glucoseconcentratie in het bloed wordt bepaald door de verhouding tussen aanvoer en verbruik. Na een maaltijd met koolhydraten vindt de aanvoer van de glucose plaats vanuit het darmstelsel. Wanneer deze aanvoer vijf tot acht uur later tot stilstand komt, wordt de lever de belangrijkste bron van bloedglucose. De hier aanwezige voorraad glycogeen wordt gesplitst tot glucose. Tevens wordt de glucoseaanmaak uit aminozuren bevorderd. De gevormde glucose wordt vervolgens aan de bloedbaan afgegeven en naar de weefsels getransporteerd voor verbruik. Vooral bij lichamelijke inspanning wordt veel glucose aan het bloed onttrokken. De genoemde processen staan onder nauwgezette controle van het endocriene en het neurale systeem. Ook bij zich wijzigende omstandigheden blijft bij gezonde personen de bloedsuikerspiegel binnen enge grenzen van 80 en 110 mg/dl constant. Opmerkelijk hierbij is, dat insuline als enig hormoon een verlagend effect heeft op de glucosespiegel. Indien de glucoseconcentratie in het bloed tot beneden de 40 mg/dl daalt, spreekt men van een hypoglycemie.

Soms kan de hypoglycemie worden veroorzaakt door een te hoge dosis insuline. Dit zien we vooral bij patiënten op intensieve zorgen die vaak in combinatie met onvoldoende voedsel opname een hypoglycemie hebben. Een septische shock gaat eveneens sporadisch gepaard met een hypoglycemie. Bij een hypoglycemie worden in het bloed sterk verhoogde concentraties adrenaline en noradrenaline aangetroffen. Met de toegenomen hoeveelheden circulerend glucagon, cortisol en groeihormoon gaan de catecholaminen de daling van de glucose spiegel tegen.

(Van den Brent, Lindsen en Uffink, 2003)

2.3.1 Symptomen

De symptomen die zich bij een hypoglycemie voordoen zijn deels te herleiden tot de effecten van adrenaline en noradrenaline. Andere verschijnselen zijn het gevolg van een glucose tekort in de hersenen. Het is bekend dat de hersenfunctie benodigde energie vrijwel exclusief door glucose geleverd wordt. Indien een hypoglycemie in een korte tijd ontstaat, ervaart de patiënt vooral symptomen van de adrenerge reactie. Klachten als hartkloppingen, trillen en overmatige transpireren zijn hierbij het meest frequent. Ook is er een gevoel van onrust en soms angst. Bij een langzame daling van de bloedsuikerspiegel vallen met name de verschijnselen van het glucosetekort in de hersenen op: hoofdpijn, gestoord gezichtsvermogen, apathie en andere gedragsveranderingen.

Ernstige hypoglycemieën hebben een coma tot gevolg; soms met fatale afloop tot gevolg. Bij een hypoglycemie is een snelle diagnostiek aangewezen. Bepaling van de bloedsuikerspiegel via een capillaire vingerprik met een teststrookje of in het labo vereist weinig tijd van de verpleegkundige. Ook de therapie voor een hypoglycemie is eenvoudig. De bewuste patiënt zal aangespoord worden om koolhydraten tot zicht te nemen. De comateuze patiënt wordt direct, na de bloedafname voor diagnostiek, een geconcentreerde glucoseoplossing toegediend. Na een langdurige hypoglycemie kan het herstel, door schade aan de hersenen, meer tijd vergen. Veelvuldige hypoglycemieën zijn schadelijk voor het verstandelijk functioneren van de patiënt. Het is dan ook noodzakelijk deze toestand te voorkomen door nauwgezette opvolging van de glycemie (Van den Brent et al., 2003).

2.4 Hyperglycemie

Er is sprake van een Hyperglycemie of "hyper" wanneer de bloedsuiker progressief oploopt en hoog blijft, 250 mg/dl of nog hoger. Bij een hyperglycemie is er een probleem met de glucosehuishouding.

Bij een gebrek aan insuline of wanneer de aanwezige insuline niet effectief kan werken, gaat de glucose zich ophopen in het bloed en er zal een hoge bloedsuikerwaarde ontstaan. De cellen vragen om energie en zenden signalen naar de lever om suiker vrij te geven. Indien op dat ogenblik niet wordt ingegrepen, gaat deze verhoging van bloedsuiker steeds verder in een versnellend tempo, met alsmaar verdere stijging van de glycemie tot gevolg. De verhoogde glycemie ontstaat meestal geleidelijk, tijdens bijvoorbeeld een infectieziekte, na fouten in de behandeling (bij diabetes patiënten), ten gevolge van specifieke medicatie zoals cortisonen, voedingsfouten, stress of zonder aanwijsbare reden.

Bij een ontregeling is het van groot belang de glycemie terug binnen de grenzen van 80- 110 mg/dl te krijgen (Vlaamse diabetes vereniging, 2009).

2.4.1 Symptomen

De meest voorkomende symptomen van hyperglycemie zijn:

- Uitgesproken dorst gevoel
- Polyurie
- Vermoeidheid
- Slecht zicht (bij langdurige hyperglycemie)
- Slecht genezende wonden en wederkerende infecties

Uitzonderlijk kan dit ook leiden tot een verminderd bewustzijn en al dan niet een coma. Soms is het mogelijk dat er braakneigingen, braken en nausea optreedt (Vivion, 2005).

3. Glycemie bij kritiek zieke patiënten

3.1 Inleiding

In de afgelopen jaren is de aandacht voor de adequate bloedglucose regulatie bij patiënten die in het ziekenhuis verblijven sterk toegenomen. Ook zijn er meer en meer aanwijzingen dat er voor bepaalde patiëntengroepen een strikte handhaving van de bloedglucose waarden kan leiden tot een aanzienlijke reductie van mortaliteit en morbiditeit (Vaartjes et al., 2002). Eén van de belangrijkste studies die op het gebied van adequate glucose regulatie is verschenen, is de studie van Van den Berghe et al. Deze studie toonde aan dat bij patiënten op intensieve zorgen het handhaven van glucosewaarden tussen de 80 en 110 mg/dl door middel van intraveneuze insuline therapie resulteerde in een reductie van 30- 40% van belangrijke complicaties zoals nierfalen, beademingsduur en mortaliteit.

Mortaliteit daalde van 8 tot 4.6% in een chirurgische zieke patiëntenpopulatie die intensief met insuline behandeld werd als alternatief voor de conventionele insuline therapie waarbij de maximum toelaatbare glucose 220 mg/dl is (Van den Berghe et al., 2006). De toepassing van de intensieve insuline therapie bij medisch zieke patiënten resulteerde eveneens in een mortaliteitsdaling van 53 tot 43% voor patiënten die minsten 3 dagen op de afdeling intensieve zorgen verbleven (Van den Berghe et al., 2006).

3.2 Glucose metabolisme bij intensieve zorgen patiënten

Zoals reeds eerder besproken is het glucose metabolisme van een gezonde persoon normaal. Het glucose metabolisme bij intensieve zorgen patiënten is afwijkend dan dat van een gezonde persoon.

De gluconeogenese is belangrijk bij de vorming van glucose uit vetten en eiwitten. Gluconeogenese betekent het opnieuw vormen van glucose. Bij de gluconeogenese wordt glucose uit niet- koolhydraatbronnen zoals aminozuren en glycerol, maar vooral uit pyrodruivenzuur, gemaakt. Deze gluconeogenese staat onder invloed van glucagon. Bij niet zieke patiënten spelen de nieren een belangrijke rol in de vorming van glucose. Bij intensieve zorgen patiënten speelt de nier in verhouding tot de lever een geringe rol als het gaat om de vorming van glucose. Bij intensieve zorgen patiënten neemt de zuurstofconsumptie van de lever toe evenals de productie van glucose door de lever door middel van de gluconeogenese.

De glycolyse is het meest ontregelde onderdeel in het glucose metabolisme van de intensieve zorgen patiënt. De glycolyse is omzetting van glucose in pyruvaat en energie en kan vervolgens in de kreb- cyclus verder worden omgezet naar energie. Bij onvoldoende zuurstof zal het pyruvaat niet in de kreb- cyclus geraken en zal er melkzuur worden gevormd (Tepaske, 2002).

Bij intensieve zorgen patiënten is er veelal sprake van een insuline resistentie. Dit kan worden geconcludeerd uit het feit dat er een hyperglycemie bestaat, ondanks de verhoogde insulinespiegels. Het precieze mechanisme achter insuline resistentie is nog niet precies bekend.

3.3 Stress- Hyperglycemie

Stress- hyperglycemie is een fenomeen waarmee intensieve zorgen patiënten regelmatig worden geconfronteerd. Ook bij patiënten die voor de opname geen diabetes mellitus hadden. Het blijkt uit verschillende voorafgaande publicaties dat het optreden van een hyperglycemie gepaard gaat met een verhoogde kans op infecties, polyneuropathie, multiple orgaan falen en een verhoogde mortaliteit (Kaasjager et al., 2000).

Het fenomeen van een verhoogde glycemie bij intensieve zorgen patiënten is reeds lang een bekend verschijnsel. Maar voorheen werd dit gezien als een verhoogd aanbod bij een verhoogde vraag door ernstig ziek zijn en werden hogere glucosewaarden niet gecorrigeerd. Inmiddels zijn de meningen hieromtrent gewijzigd. Hier hebben een aantal belangrijke studies tot bijgedragen. Hoewel de precieze mechanismen van hyperglycemie en insulineresistentie nog onbekend zijn worden er in de internationale literatuur vele mogelijke oorzaken beschreven (Tepaske, 2002).

3.3.1 Oorzaken

Mogelijke oorzaken zijn:

- Kritische ziekte veroorzaakt buitensporige ontwikkeling van insuline antagonistische hormonen.

Glucagon

Glucagon zorgt voor een stijging van de gluconeogenese en verhoogt de hepatische glycogenolyse.

Catecholamines

Epinephrine verhoogt de gluconeogenese.
Epinephrine onderdrukt onmiddellijk de insuline secretie en verhindert ook de insuline binding.

Glucocorticoïden

Glucocorticoïden zorgt voor een stijging van de hepatische glucose productie en verhindert de glucose opname in de spieren.
Het heeft een complex effect op de functie van de β - cellen.

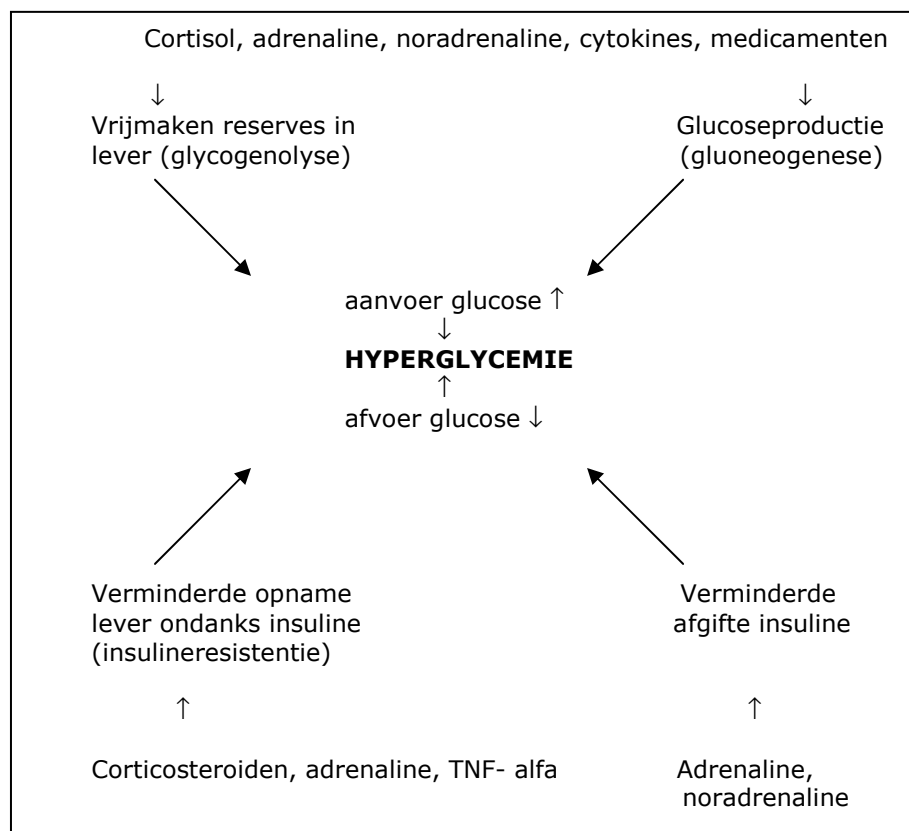
Groeihormoon

Groeihormoon zorgt voor een stijging van de gluconeogenese (De Block et al., 2009).

- Kritische ziekte veroorzaakt een buitensporige hoeveelheid cytokines: IL-1, IL- 6, TNF- α

De cytokines beïnvloeden de glucoseproductie in de lever. De TNF - α heeft daarnaast ook een direct effect op de insuline receptor wat resistentie voor insuline veroorzaakt in de lever. Er wordt dus nieuwe glucose aangemaakt en ter gelijktijd worden de opslag reserves aangesproken terwijl de gevoeligheid van de spieren voor insuline, en daarmee dus een van de belangrijke mogelijkheden om de bloedglucose spiegel te doen dalen, verminderd (De Block et al, 2009).

- Klinische interventies:
 - Corticosteroïden
 - Vasopressoren
 - Glucose bevattende infusievloeistoffen
 - Enterale en parenterale voeding
 - Dialyse (De Block et al., 2009)
- Veranderingen in het carbohydraat metabolisme:
 - Insuline resistentie
 - Relatieve insuline insufficiëntie
 - Vernaderde hepatische glucose productie (De Block et al., 2009)



Figuur 3.1 Oorzaken mogelijke stress hyperglycemie.

3.3.2 Effecten

Bij gezonde individuen wordt, zoals eerder besproken, een tijdelijke hyperglycemie opgevangen door een toegenomen productie van insuline en een daardoor verhoogde opname in spierweefsel. Bij ernstig zieke patiënten is het voor de β -cellen echter niet mogelijk om te voldoen aan de grote vraag naar insuline.

Daarnaast zijn er ook aanwijzingen dat, zowel endogene als toegediende catecholamines, de insuline secretie in de pancreas remmen. Hiertegenover staat dat door ernstig ziek zijn met name de lever veel minder gevoelig wordt voor insuline. Deze insuline resistentie maakt dat de afvoer van glucose beperkt wordt. Al deze mechanismen bij elkaar maken dus dat een ernstig zieke patiënt hoge bloed glucose waarden heeft (Tepaske, 2002).

De patiënt op intensieve zorgen ondergaat dus een zogenaamde fysiologische stress, waardoor de glucosewaarde stijgt. Hormonen als adrenaline, noradrenaline en glucagon maar ook cytokinen komen vrij als respons op de weefselschade (Buiten, 2007). De hyperglycemie heeft ook nog een reeks andere gevolgen voor het menselijke lichaam.

3.3.2.1 Het mitochondriën

De effecten van een hyperglycemie bij kritische zieke patiënten kan reeds na enkele dagen zeer ernstig zijn. Terwijl nog niet ontdekte of slecht ingestelde diabetes patiënten soms jarenlang verhoogde glycemie spiegels hebben en pas op veel langere termijn met de gevolgen van de hyperglycemie worden geconfronteerd. Dit wordt onder andere verklaard door de werking van glucose- transporters (GLUT) in de cel. Normaal gesproken wordt de cel beschermd voor een hyperglycemie door het verminderen van het aantal glucose transporters in de celwand.

Diverse weefsel bezitten verschillende glucosetransporters. In spierweefsels wordt de glucose up- take geregeld door GLUT-4, een insuline afhankelijke glucose transporter. Het glucose verlagende effect van insuline tijdens ernstig ziek zijn, lijkt voornamelijk gereguleerd te worden door deze glucosetransporters. In bijvoorbeeld het endotheel, neuronen, nierweefsel, alveolair epitheel en gladspierweefsel in de vaatwand bevinden zich insuline- onafhankelijke glucosetransporters GLUT-1, GLUT- 2 en GLUT-3 (Tepaske, 2002).

Normaal gesproken wordt onder invloed van hyperglycemie het aantal van deze glucosetransporters verlaagd, zodat deze kwetsbare weefsels niet worden blootgesteld aan intracellulaire glucose waarden. Echter, bij ernstige zieke patiënten geven circulerende cytokines, angiotensine II, endotheline -1, VEGF en TGF- beta juist een vermeerdering van deze glucotransporters. Hiermee verdwijnt dus het normale beschermende mechanismen waardoor de cellen worden overspoeld met glucose. Het lijkt er dan ook op dat deze weefsels, anders dan bijvoorbeeld spierweefsel met zijn insuline afhankelijke glucose up- take, gevoeliger zijn en dus sneller schade ondervinden van hogere glucosewaarden (Tepaske, 2002).

3.3.2.2 Het endotheel

Het fenomeen van een hyperglycemie speelt ook een rol in het endotheel verhaal. Hier bij speelt NO (stikstofmonoxide) een belangrijke rol. NO heeft veel gunstige maar ook veel potentieel nadelige effecten, ook ter hoogte van het endotheel. Een teveel aan NO kan de endotheelcellen beschadigen en kan een ontstekingsreactie activeren. Een tekort aan NO kan op zijn beurt de functie van de endotheelbekleding verstoren. NO volledig uitschakelen zou resulteren in een verstoorde persfusie van de organen en uiteindelijk in orgaanfalen. Het lichaam gebruikt verschillende enzymen om NO aan te

maken, de zogenaamde stikstofmonoxidesynthetases (NOS), met onder meer endotheliaal NOS en induceerbaar NOS (iNOS). Het eerste is altijd in de endotheelcellen aanwezig, dus ook bij gezonde mensen. Het tweede wordt aangemaakt in geval van een ontstekingsreactie. Bij ernstige ziekte kan dit gepaard gaan met een excessieve iNOS- geïnduceerde NO- vrijstelling. Hyperglycemie zou hier een belangrijke rol in spelen (Van den Berghe, 2006).

Andere klinische effecten van een hyperglycemie zijn onder meer:

- Neurologisch

Er is een duidelijk verband tussen de aanwezigheid van een hyperglycemie en een slechte neurologische status. De gevolgen zijn een verminderde pupil reactie, intracraniële hypertensie en een verlengde hospitalisatieduur. Ook ziet men bij patiënten met een CVA (Cerebro Vasculair Accident) in combinatie met een hyperglycemie een verhoogde mortaliteit en slechte revalidatie voor patiënten die overleven (Vanhorebeek et al., 2006).

De stress- hyperglycemie gaat er ook voor zorgen dat de concentratie van glucose ter hoogte van de hersenen gaat toenemen en dit in samenloop met een ischemische geïnduceerde shift naar een anaerobische glycolyse. Een hyperglycemie kan ook zorgen voor een storing in de bloed hersen barrière en bevordert zo de ontwikkeling van een hemorragisch infarct (De Block et al., 2009).

- Cardiovasculair

Voor cardiochirurgie patiënten is een hyperglycemie geassocieerd met een verhoogde mortaliteit en verlengde intubatie tijd. Een hyperglycemie tijdens de operatie zou ook een sterk nadelig effect hebben op de outcome en de mortaliteit van de patiënt (Vanhorebeek et al., 2006). Patiënten met een inadequate insuline response op een hyperglycemie beïnvloeden nadelig de glucose oxidatie, wat zorgt voor een verhoogd zuurstof verbruik en een stijging van het vetzuur metabolisme. De gevolgen zijn een verhoogd risico op ischemie, verminderde myocard contracties en arritmieën (De Block et al., 2009).

- Algemeen

Verschillende studies associëren een hyperglycemie met een hoger risico op mortaliteit en morbiditeit. Gestegen bloedglucose waarden geven ook een risico op een verlengd verblijf op intensieve zorgen en een verlengde nood aan mechanische ventilatie.

Hyperglycemie bij kritisch zieke patiënten is ook geassocieerd met een verhoogd aantal patiënten met wondinfecties, nosocomiale infecties en andere posoperatieve infecties (Vanhorebeek et al., 2006).

Ook kinderen kunnen tijdens het doormaken van een kritische ziekte, geconfronteerd worden met een hyperglycemie. Voor hen is dit ook geassocieerd met een slechte outcome (Vanhorebeek et al., 2006).

4. Intensieve insuline therapie

4.1 Inleiding

De hypothese dat een strikte glycemie controle belangrijk is bij patiënten op een afdeling intensieve zorgen is gebaseerd op vroeger onderzoek over hormonale stoornissen bij een kritiek zieke populatie. In dat onderzoek zijn ze een hormonale parameter op het spoor gekomen, met name IGFBP-1, die toelaat om vroegtijdig te voorspellen of een kritiek zieke patiënt zal overlijden of niet, zonder dat hiervoor klinische aanwijzingen zijn en zonder dat we dat risico goed kunnen inschatten. Zo stelde men vast dat een toenemende IGFBP-1- titer die een dalende insulineactiviteit in de lever weerspiegelt, overeenkomt met een toenemend sterfterisico. Deze bevindingen brachten professor Van den Berghe en haar team tot de hypothese dat een intensieve insuline therapie bij kritiek zieke patiënten wellicht nuttig zou zijn.

Een hypothese die redelijk haaks staat tegenover het algemeen aanvaarde concept dat een verhoogd glycemie de zogenaamde stress- hyperglycemie die voor komt bij alle zwaar zieke patiënten een gunstige reactie van het lichaam zou zijn, om de organen in de kritieke situatie van voldoende glucose te voorzien (Van den Berghe, 2006).

4.2 Onderzoek

4.2.1 Volwassenen

In 2001 werd voor de eerste maal een grote gerandomiseerde studie gehouden omtrent strikte glucose regulatie op een cardiochirurgische intensieve zorgen. Hoewel er reeds lang aanwijzingen waren dat hoge glycemie waarden heel wat verscheidene complicaties met zich konden meebrengen duurde het nog tot 2001 voor er hier onderzoek naar werd verricht (Dorresteijn, Pickkers en Hoedemaekers, 2007).

In 2001 beschreef Van den Berghe et al. het gebruik van insuline bij een hyperglycemie om de bloed glucose waarden te normaliseren en dit binnen de grenzen van 80- 110 mg/dl. In deze studie werd een studiegroep van 1548 beademde patiënten geïnccludeerd. Bij opname op de chirurgische intensieve zorgen werden de patiënten verdeeld onder twee groepen, ofwel in de groep van de conventionele insuline therapie, ofwel in de intensieve insuline therapie groep. De patiënten in de conventionele groep kregen enkel een insuline infuus wanneer hun glycemie hoger was dan 215 mg/dl met doel de glycemie te houden tussen de 180 -200mg/dl. In de groep van intensieve insuline therapie moest de glycemie liggen tussen de 80 -110 mg/dl. door het gebruik van een continu lopende insuline infusie met een controle van de glycemie om het uur. De resultaten van de eerste studie waren echter zeer spectaculair. Het risico op overlijden in de intensieve insuline groep daalde van 10,9% tot 7,2%. Voor patiënten die langer dan 3 dagen verbleven op intensieve zorgen waren er nog meer uitgesproken voordelen. Bij het gebruik van de intensieve insuline therapie verlaagde de mortaliteit hier van 20,6% tot 13,6%.

Daarnaast verlaagde het gebruik van intensieve insulinetherapie het aantal opnames, het aantal beademingsdagen en verminderd het acuut nierfalen. Het aantal septische episoden werden sterk verlaagd en het aantal gevallen van critical- illness neuropathie werden verminderd. Het aantal patiënten met slechte levertesten en hyperbilirubinemie verminderde significant en de nood aan transfusie van erythrocyten verminderde (Derde, Vanhorebeek en Van den Bergeh, 2008). Ook bij patiënten met een geïsoleerd hersentrauma zijn het perifeer en centraal zenuwstelsel beschermd tegen een tweede insult door het gebruik van deze therapie, wat ook op lange termijn in het herstel een voordeel geeft.

De meest belangrijke bijwerking bij het gebruik van insuline therapie is het optreden van hypoglycemieën. Dit trad op bij 5% van de patiënten die werden behandeld met intensieve insuline therapie tegenover slechts 0,8% in de conventionele groep. Uit deze studie concludeerde Van den Berghe et al. dat er gunstig effect was op de mortaliteit en morbiditeit. Ook op lange termijn zagen ze een gunstige evolutie en dit vooral voor patiënten die langer dan drie dagen op intensieve zorgen verbleven. Doordat nu het bewijs geleverd was voor chirurgische patiënten, bleef men met de vraag zitten of ook deze therapie geschikt was voor niet- chirurgische patiënten. Daarom richtten Van den Berghe et al een gelijkaardig onderzoek op in 2006 en dit op een medische intensieve zorgen, vertrekkend van het feit dat intensieve insuline therapie de mortaliteit doet verlagen en morbiditeit doet toenemen bij chirurgische patiënten.

In deze studiegroep zaten 1200 patiënten die opgenomen waren op een medische intensieve zorgen. Ook hier werden er twee groepen gevormd; patiënten die werden behandeld met conventionele insuline therapie en een groep patiënten die werden behandeld met intensieve insuline therapie. Patiënten die in staat waren om van dag één orale voeding op te nemen, werden niet opgenomen in deze studiegroep, omdat deze patiënten meestal minder dan drie dagen op de afdeling verblijven en geen correct beeld weergeven (Van den Berghe et al., 2006).

Het doel van deze studie was om te kijken of de mortaliteit kon verlaagd worden door het gebruik van intensieve insuline therapie bij een opname van minstens drie dagen. De moeilijkheid van deze studie was echter wel dat men moeilijk kon inschatten welke patiënten minstens drie dagen op intensieve zorgen zouden verblijven en of zij al dan niet baat hadden bij het gebruik van de intensieve insuline therapie.

Ook in deze studie werden er duidelijke verschillen aangetoond tussen de conventionele en de intensieve insuline therapie en dit voorop het vlak van de morbiditeit. Zo zien we bij het gebruik van intensieve insuline therapie een vermindering van het aantal beademingsdagen, een aantal patiënten met nierschade en patiënten die de afdeling en het ziekenhuis eerder konden verlaten tegenover de patiënten in de conventionele insuline therapie groep. Daar tegenover staat wel dat patiënten, behandeld met intensieve insuline therapie, veel meer worden geconfronteerd met het doormaken van hypoglycemie dan patiënten in de conventionele groep. Zo blijkt uit de cijfers dat 18,7% van de patiënten in de intensieve insuline therapie groep tegen 3,1% van de patiënten in conventionele insuline groep werden geconfronteerd met het voorkomen van een hypoglycemie (Van den Berghe et al., 2006).

Bij het voorkomen van de hypoglycemie waren er geen hemodynamische veranderingen, convulsies of andere gerelateerde zaken aanwezig. Het voorkomen van een hypoglycemie ligt duidelijk veel hoger dan in de eerdere studie in 2001. De risico's die verbonden zijn aan een hypoglycemie zijn ondermeer een langere hospitalisatie, langer verblijf op intensieve zorgen, nierfalen met als gevolg dialyse en leverfalen. Een ander opvallend item in deze studie was dat de mortaliteit bij patiënten, die een periode van minder dan 3 dagen op intensieve zorgen verbleven en behandeld werden met intensieve insuline therapie, bleek te stijgen. Hierdoor kan het item van intensieve insuline therapie weer in vraag gesteld worden. De vraag was dan ook wat nu juist het mortaliteitsverlagend effect gaf? Is het verlaagd glucose gehalte of is het juist het adequaat toedienen van insuline dat de mortaliteit doet verlagen (Van den Berghe et al., 2006)?

De studie van Van den Berghe et al. in 2006 toont ook aan dat het gebruik van insuline zowel in de intensieve groep als in de conventionele groep geen reductie gaf van bacteriële infecties maar wel een reductie van hyperinflammatie. Het is namelijk geweten dat insuline directe anti-inflammatoire en lipiden verlagende effecten heeft (Van den Berghe et al., 2006). Maar uiteindelijk blijkt het gunstig effect van het gebruik van intensieve insuline therapie afkomstig te zijn van het verlaagd glucose gehalte in het bloed. De combinatie van insuline en corticosteroiden zou ook een positief effect hebben op het herstel (Herman et al., 2007).

In dat zelfde jaar publiceerde Van den Berghe et al na het afronden van haar tweede gerandomiseerd onderzoek naar het gebruik van intensieve insuline therapie op intensieve zorgen een analyse van de opgestelde data uit beide studies. In deze analyse kwam Van den Berghe et al tot het besluit dat het gebruik van intensieve insuline minder dan drie dagen de mortaliteit niet beïnvloedt. Bij het gebruik van intensieve insuline therapie langer dan drie dagen zou er duidelijk een positieve invloed zijn op de mortaliteit en morbiditeit. Het blijft echter voorzichtig omspringen met deze analyses wegens gebrek aan grote gerandomiseerde multicenter studies (Dorresteyn et al., 2007).

In België is één multicenter studie uitgevoerd namelijk de Glucocontrol studie. De resultaten van deze studie konden echter de resultaten van Van den Berghe et al niet reproduceren. De studie werd vroegtijdig onderbroken wegens het uitblijven van de verwachte resultaten. Op dag 28 vonden zij geen verschil in mortaliteit. De studie werd vroegtijdig onderbroken omdat de glycemie controle hier niet werd bereikt en er een verhoogd risico was op het ontwikkelen van een hypoglycemie (Derde et al., 2008). De VISEP (Volume substitution and Insulin Therapy in severe Sepsis), een multicenter onderzoek in Duistland, kreeg reeds veel kritiek voor het uitbrengen van de studie. Wegens het hoge aantal hypoglycemiën in de groep met strikte glucose regulatie 12,1% versus 2,1%. Een verschil in mortaliteit werd ook in deze studie niet aangetoond (Derde et al., 2008).

In 2005 werd er een onderzoek in Nederland uitgevoerd door Vaartjes et al. omtrent het geven van intensieve insuline therapie aan patiënten met een acuut myocardinfarct. Voor patiënten met een acuut myocardinfarct zijn er echter al langer aanwijzingen dat de toediening van insuline gunstige effecten heeft. Zo blijkt dat het toedienen van intraveneuze insuline gevolgd door subcutane insuline gedurende drie maanden aan patiënten met een acuut myocardinfarct en glucose waarden boven de 110 mg/dl resulteerde in een mortaliteitsreductie van 30% in het eerste jaar ten opzichte van een conventioneel behandelde groep. De mensen die intensief werden behandeld vielen onder een protocol opgemaakt in 2003 door het academisch ziekenhuis van Maastricht, omdat er een duidelijke richtlijn nodig was. Het DIADAIM (Diabetes regulatie Door Adequate Insuline therapie en glucose Monitoring) protocol moest een duidelijke richtlijn geven in het toedienen van insuline. De resultaten die in deze studie werden bekomen, kan men niet doortrekken naar de resultaten die Van den Berghe et al. heeft aangetoond in haar eerste studie in 2001. Dit omdat de studie van Van den Berghe et al. beschrijft vooral de effecten op infectie gerelateerde problemen. Deze zijn in het kader van het acuut myocardinfarct minder relevant (Vaartjes et al., 2005).

Vriesendorp uit het academisch ziekenhuis in Amsterdam erkent in 2007 dat de resultaten van het gebruik van intensieve insuline therapie bij een acuut myocardinfarct enigszins verwarrend zijn. Het blijft volgens haar wachten op een goed onderzoek waarin de waarde van intensieve insulinetherapie voor patiënten na een acuut myocardinfarct onder de huidige omstandigheden kan worden aangetoond. Het blijft echter nog de vraag of voor deze specifieke patiëntengroep de scherpe glucoseregulatie winst oplevert. Alleen een klinische trial met intensieve insuline therapie kan een antwoord geven op de vraag of een hyperglycemie slechts een epifenomeen is, of dat

scherpe glucoseregulatie in patiënten buiten de intensieve zorgen, de cardiochirurgie en de myocardinfarcten gunstig is (Buiter, 2007).

Tussen 2004 en 2008 heeft men in Australië een groot multi center onderzoek gedaan naar het effect van intensieve insuline therapie bij intensieve zorgen patiënten. Aan deze studie namen 43 ziekenhuizen deel en ongeveer 6100 patiënten verdeeld over deze ziekenhuizen. De patiënten werden onderverdeeld in twee groepen. Eén groep patiënten bestond uit diegene die behandeld werden met de conventionele insuline therapie groep en de andere groep werd behandeld met intensieve insuline therapie (The NICE- SUGAR study investigators, 2009).

Het opzet van de conventionele therapie was starten met insuline wanneer de glycemie hoger was dan 180 mg/dl. De therapie werd gestaakt wanneer men een glycemie bereikte lager dan 144 mg/dl. Bij de intensieve insuline therapie kreeg de patiënt een continu infuus met insuline toegediend om de glycemie constant te houden tussen 81 mg/dl en 108 mg/dl. Het doel van deze studie was om na te gaan of het gebruik van intensieve insuline therapie nu een betere outcome geeft dan het gebruik van de conventionele insulinetherapie. Uit de resultaten van deze studie is gebleken dat 27.5% van de patiënten in de intensieve insuline therapie groep is overleden tegen over 24.9% in de conventionele groep. Tijdens de studie werden er geen verschillen opgemerkt tussen chirurgische patiënten en niet- chirurgische patiënten wat Van den Berghe et al. wel deed. Ook een opvallend verschil was het voorkomen van hypoglycemieën waarbij de glycemie lager was dan 40mg/dl. Zo zagen we dat 6.8% van de patiënten in de intensieve insuline groep een hypoglycemie doormaakte en slechts 0.5% van de patiënten in de conventionele groep (The NICE- SUGAR study investigators, 2009).

Er waren geen aanduidbare verschillen in beide groepen voor de duur van hospitalisatie, de mechanische ventilatie en de nier vervangende therapie. De resultaten van deze studie zijn echter vernieuwend en tonen aan dat het gebruik van intensieve insuline therapie geen duidelijke veranderingen geeft voor wat betreft de mortaliteit bij intensieve zorgen patiënten. Het onderzoek toonde naast dit ook aan dat de patiënten, die stierven in de intensieve groep, stierven aan cardiovasculaire oorzaken. Dit zou kunnen doordat het gebruik van insuline een tegenovergesteld effect zou hebben op het cardiovasculair systeem. Hoe dan ook is er verder onderzoek nodig om dit te bevestigen omdat deze studie niet in staat was dit mechanisme te onderzoeken.

Uit de gevonden literatuur over het gebruik van intensieve insuline therapie komen vooral de studies van Van den Berghe et al. naar voren. Het gebruik van intensieve insuline therapie wordt dan ook gebruikt in de meeste centra's door het vertrouwen in verminderde mortaliteit en morbiditeit. Naar de toekomst toe blijkt het toch echter noodzakelijk om grote multi center onderzoeken uit te voeren om te kijken of de theorie van Van den Berghe et al. als standaard theorie kan gebruikt worden voor alle intensieve zorgen patiënten. Sinds de studies van Van den Berghe et al. is het gebruik van intensieve insuline therapie wereldwijd aanbevolen om te komen tot een normoglycemie (80 -110mg/dl) dat voor een betere outcome zorgt voor de intensieve zorgen patiënt.

Maar de bevindingen uit het onderzoek uit Australië spreken dit tegen en beweren dat het gebruik van deze therapie niet bijdraagt tot een betere outcome. Het gebruik van de conventionele therapie met als doel een glycemie lager dan 180mg/dl heeft een lagere mortaliteit dan het gebruik van de intensieve insuline therapie waarbij de glycemie tussen de 81 en de 108 mg/dl moet zijn. Op basis van de resultaten van hun studie bevelen zij het niet aan om gebruik te maken van intensieve insuline therapie (The NICE- SUGAR study investigators, 2009).

Uit de verschillende onderzoeken die er nu reeds zijn gebeurd, blijkt er rond dit thema nog geen eenduidige waarheid te zijn. Er is dan ook in België nood aan vernieuwende multi center onderzoeken naar het gebruik van intensieve insuline therapie bij intensieve zorgen patiënten, om te trachten de bevindingen van Van den Berghe et al. op een correcte manier in vraag te stellen en te trachten op een professionele en doordachte manier met al deze bevindingen om te gaan.

Studie	Patiënt	Soort studie	Resultaat
Van den Berghe et al., 2001	Chirurgische	Enkel center, gerandomiseerd onderzoek	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ mortaliteit en morbiditeit • ↓ infecties • ↓ nierfalen • ↓ ventilatie • ↓ kosten • ↓ Transfusie
Vaartjes et al., 2005	Myocardinfarct	Enkel center, gerandomiseerd onderzoek	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ mortaliteit
Van den Berghe et al., 2006	Medische/ chirurgische	Niet gerandomiseerd onderzoek	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ mortaliteit • ↓ nierfalen • ↓ verblijf • ↓ kosten
WISEP, 2008	Sepsis	Multicenter, gerandomiseerd onderzoek	<ul style="list-style-type: none"> • Verhoogd risico op hypoglycemie
Glucontrol, 2008	Medische/ chirurgische	Een enkele, gerandomiseerd onderzoek	<ul style="list-style-type: none"> • Vroegtijdig staken van onderzoek, wegens verhoogd risico op hypoglycemie
NICE-SUGAR, 2009	Medische/ chirurgische	Multicenter, gecontroleerd gerandomiseerd onderzoek	<ul style="list-style-type: none"> • Verhoogde hypoglycemie • ↑ mortaliteit • geen verschil in ventilatie, hospitalisatie, nierfalen,... • negatief effect op het cardiovasculair systeem.

Tabel 4.1 Overzicht uitgebrachte studies

4.2.2 Pediatrie en neonatologie

Ook in pediatrie en neonatale intensieve zorgen is het voorkomen en de duur van een hyperglycemie geassocieerd met een verhoogde mortaliteit en morbiditeit. Zo blijkt uit een studie van Wintergerst et al. bij 980 niet-diabetische pediatrie patiënten dat 87% van deze kinderen een glycemie > 110 mg/dl. Niet alleen een hyperglycemie maar ook een hypoglycemie was geassocieerd met een langer verblijf en een verhoogde mortaliteit. Een andere studie toonde aan dat een hyperglycemie een onafhankelijke factor is voor kinderen met vasoactieve medicatie of mechanische ventilatie. Algemeen is een hyperglycemie wel een negatieve factor en geeft een slechte neurologische outcome op lange termijn bij kinderen met hersenschade (De Block et al., 2008).

Neonaten met necrotiserende enterocolitis of sepsis is een hyperglycemie vaak geassocieerd met een verhoogde mortaliteit en morbiditeit en een verlengd verblijf op intensieve zorgen. Een algemeen besluit over het gebruik van intensieve insuline therapie bij kinderen is er nog niet. Uit de reeds prospectieve gerandomiseerde en gecontroleerde onderzoeken is er echter aangetoond dat de vermindering van mortaliteit erg beperkt kon worden aangetoond. Verder onderzoek omtrent deze populatie wordt dan ook aangewezen (De Block et al., 2008).

4.3 Voordelen intensieve insuline therapie

Voor een duidelijker overzicht te krijgen van de voordelen en nadelen van het gebruik van intensieve insulinetherapie volgt hieronder een duidelijke weergave van de effecten op intensieve zorgen patiënten.

4.3.1 Algemene voordelen

Glucose transporters die werken zoals GLUT- 2 vinden we ook bij kritiek zieke patiënten in andere organen terug en dit in veel hogere concentraties dan bij gezonde mensen. GLUT- 2 zorgt ervoor dat er een concentratiegradiënt aanwezig is waarbij hoe hoger de extracellulaire glucose is, hoe meer glucose de cel opneemt. Dit betekent dat cellen die in normale omstandigheden glucose opnemen zonder dat ze hiervoor van insuline afhankelijk zijn, vatbaar zijn voor glucosetoxiciteit bij kritiek zieke patiënten. Voorbeelden zijn neuronen, endotheelcellen die de binnenkleding vormen van de bloedvaten, de cellen van het immuunsysteem, en de alveolaire cellen die de binnenbekleding vormen van de longen. Als deze redenering klopt, verklaart dat waarom men met één behandeling op al die organen een effect ziet (Van den Berghe et al., 2006).

- Bescherming van de endotheelcellen

Wat de endotheelcellen betreft wees een merker in het bloed inderdaad op minder beschadiging bij intensieve insuline therapie. Stikstofmonoxide speelt hier een belangrijke rol in. Een teveel aan stikstofmonoxide kan de endotheelcellen beschadigen en kan ook de ontstekingsreactie activeren. Ook een tekort kan de endotheelbekleding verstoren. Insulinetherapie blijkt enkel het overmatige stikstofmonoxide weg te nemen. Dit is dus het voordeel van dit soort "fysiologische" behandelingen tegenover een farmacologische behandeling die werkelijk iets uitschakelt (Van den Berghe et al., 2006).

- Daling van de triglyceriden

Insuline heeft tevens ook een effect op het vetmetabolisme. Zo weet men dat het bloed van een kritiek zieke patiënt lipiden bevat. Dit kan men zien wanneer men een bloedstaal afneemt en even laat staan, dan vormt er zich bovenaan een kraagje van lipiden. Dit komt door een sterk verhoogde triglyceriden spiegel. Anderzijds is de cholesterolemie zowel de HDL en LDL sterk verlaagd. Het onderzoek van Van den Berghe et al. bevestigt deze bevindingen. Uit die resultaten blijkt dat de insulinetherapie deze stijging van triglyceriden vrijwel volledig voorkomt en dat de behandeling resulteert in een lichte stijging van de HDL en LDL. Deze forse daling van de triglyceriden gaat gepaard met afname van het sterfterisico.

Bij een laag HDL gaat het risico op sterfte plots heel erg stijgen. Via de insulinetherapie slaagt men erin de patiënt uit deze zone van een te laag HDL te halen. Theoretisch kan men dit verklaren doordat lipoproteïne waar het HDL- cholesterol op vast zit toxische substanties bindt en ze uitscheidt via de gal. Onder bepaalde bloedwaarden voor de HDL loopt de eliminatie mank en duiken er problemen op. De verbeterde dyslipemie onder invloed van insuline therapie speelt hoogst waarschijnlijk een significante rol in de afname van sterfte en orgaanfalen bij kritiek zieke patiënten (Van den Berghe et al., 2006).

4.3.2 Patiëntengroep gebonden voordelen

Chirurgische intensieve patiënten:

- Vermindering van de mortaliteit
- Beschermend effect ter hoogte van alle orgaansystemen
- Verminderd leverfalen met hyperbilirumie
- Minder neurologische complicaties
- Patiënten met hersenschade revalideren beter, zo bereikt 80% na 1 jaar het niveau van zelfzorg.
- Na 4 jaar zien we nog steeds initieel een gunstig effect bij de cardiochirurgische patiënten.

De voordelen voor patiënten die langer dan drie dagen verbleven op intensieve zorgen waren de voordelen meer uitgesproken.

- Mortaliteit vermindert van 20,6% naar 13,6%
- Vermindering van het aantal infecties
- Vermindering van acuut nierfalen en dialyse als gevolg
- Vermindering van het risico op critical illness neuropathie.
Critical illness polyneuropathy is een vorm van polyneuropathie die ontstaat door het effect van micro-organismen die giftige stofwisselingsproducten produceren, die dan vervolgens in het bloed komen. Deze vorm van neuropathie kan voor komen bij ernstig zieke patiënten die op de intensieve zorgen zijn opgenomen zijn met sepsis. Critical illness polyneuropathy ontstaat meestal pas enige tijd na de ziekte. Er blijkt dan bijvoorbeeld dat de patiënt zwakte heeft van armen en benen, en dat hij/zij moeilijk van het beademingstoestel kan. De oorzaak voor dit ziektebeeld is nog onduidelijk, maar langdurige beademing, sepsis, multiple orgaan falen, respiratoir distress syndroom en spierverslappende medicatie kunnen een rol spelen. Meestal zijn er ook tekenen van een myopathie, en wordt deze aandoening critical illness myopathie genoemd.
- Minder nood aan transfusies van erythrocyten
- Verminderde beademingsdagen
- Minder risico op infecties ten gevolge van bacteriën (Derde et al., 2008)

Medische intensieve patiënten:

- Verlaagde morbiditeit
- Preventie van nierproblemen
- Snellere weaning
- Sneller ontslag op de dienst intensieve zorgen
- Mindere lange hospitalisatieduur
- Verminderd voorkomen van critical illness polyneuropathie en een sneller herstel dan bij de conventionele insulinetherapie.
- Verminderd voorkomen van critical illness myopathie

(Derde et al., 2009)

4.4 Nadelen intensieve insuline therapie

De nadelen van intensieve insuline therapie medische en chirurgische intensieve patiënten zijn:

- Hypoglycemieën

Bij het gebruik van intensieve insuline therapie is de kans op het ontstaan van een hypoglycemie redelijk groot. Zo blijkt uit de studies van Van den Berghe et al. dat 18.7% van de populatie die behandeld wordt met intensieve insuline therapie risico loopt op een hypoglycemie, dit tegenover slechts 3.1% in de conventionele groep (Van den Berghe et al., 2006).

Het doormaken van een hypoglycemie gaat tevens gepaard met een verhoogde mortaliteit. De klinische gevolgen van een hypoglycemie zijn reeds uitgebreid onderzocht en zijn ook reeds besproken. Wat de gevolgen nu juist zijn van een hypoglycemie bij ernstig zieken patiënten zijn nog grotendeels onbekend. Voorts is de diagnose van hypoglycemie bij intensieve zorgen patiënten moeilijker te stellen omdat de klinische symptomen zoals overmatig transpireren, trillen, honger en veranderd bewustzijn door bijvoorbeeld de sedatie, onderdrukt worden. Een frequente controle van de glycemie is dan ook onontbeerlijk (Dorresteijn et al., 2007).

De effecten van een hypoglycemie blijken lastig om te onderzoeken. Zo blijkt uit een onderzoek van Vriesendorp et al. dat het doormaken van een hypoglycemie geen directe relatie heeft met de mortaliteit. De studie geeft wel aan dat gezien de multifactoriële problematiek van de intensieve zorgen patiënt het zeer lastig is de diagnose te stellen van hypoglycemische coma (Dorresteijn et al., 2007).

Bij het vaststellen van een hypoglycemie wordt in een studie uit Australië in 2009 aanbevolen om een tweede staal te nemen en op te sturen naar het labo voor men de diagnose van een hypoglycemie kan stellen. Wordt de diagnose hypoglycemie via het labo bevestigd dan kan men de insuline therapie gaan verhogen (The NICE- SUGAR study investigators, 2009).

- Verhoogde mortaliteit

Hoewel er voordien bij algemene voordelen staat dat het gebruik van intensieve insuline therapie een verminderde mortaliteit geeft, moet er bij nadelen van deze therapie ook vermeld worden dat er een risico is op een verhoogde mortaliteit. The NICE- SUGAR study investigators uit Australië hebben een grote studie omtrent het gebruik van intensieve insuline therapie uitgevoerd. Het resultaat van deze studie was duidelijk negatiever dan deze van Van den Berghe et al., en geeft een verhoogd risico op mortaliteit van 27.3% bij het gebruik van intensieve insuline therapie. Ook geeft

deze studie weer dat er zeer voorzichtig en doordacht met de resultaten van voorafgaande studies moet worden omgesprongen (The NICE- SUGAR study investigators, 2009).

- Arbeidsintensief

Het toepassen van intensieve insuline therapie vraagt veel tijd en inspanningen van de verpleegkundigen. Zo moet bij het opstarten van de therapie de glycemie om het uur gecontroleerd worden en de evolutie van de glycemie moet nauwgezet worden opgevolgd om hypoglycemieën te voorkomen. Vaak is het onmogelijk om elk uur een controle uit te voeren wegens de hoge arbeidsdruk, waardoor het controleren van de glycemie pas om de twee of in extreme gevallen om de vier uur zal worden gecontroleerd. Dit kan natuurlijk enkel gedaan worden wanneer de patiënt reeds enkele uren gestabiliseerd is. Het risico op een hypoglycemie blijft.

Voor het invoeren van de intensieve insuline therapie is het aangewezen om duidelijke richtlijnen op te stellen. Ook een adequate educatie is aangewezen, dit voor zowel de verpleegkundigen als artsen om op een veilige manier de strikte bloedglucose controle in te voeren, met optimale bloedglucose waarden en het vermijden van hypoglycemieën (Derde et al., 2008).

- Point-of-care glucose meters

Om een strikte regulatie te kunnen handhaven zal men gebruik maken van de point-of-care glucose meters. Dit zijn de kleine handmeters die erg praktisch en snel zijn in gebruik. Maar ze zijn echter niet gevalideerd voor het gebruik bij intensieve zorgen patiënten. Dit onder meer door de verscheidenheid van gebruik aan medicamenten, het gebruik van arterieel bloed versus capillair bloed en hoge of lage hematocriet spiegels. Deze kunnen valse waarden veroorzaken. De handmeters geven vaak ook vals hoge resultaten wat dus het risico op hypoglycemieën verhoogt.

Doordat deze resultaten onbetrouwbaar zijn is het gevolg hiervan dat er meer gecompliceerde maar betrouwbare laboratorium metingen dienen verricht te worden. Dit geeft dan weer een verhoogde belasting voor de uitvoerende verpleegkundigen (Dorresteyn et al., 2007).

Het gebruik van het arterieel bloedgas machine is een goed alternatief voor het bepalen van de glycemie. Het geeft meer correcte waarden weer dan het point-of-care toestel. Het is ook vlugger in zijn diagnose dan het labo doordat elke intensieve zorgen over een bloedgasanalyse toestel beschikt en de resultaten binnen de twee minuten bekend zijn (Aragon et al., 2006).

- Gebrek aan goed protocol

Bij het opstarten van intensieve insuline therapie is het zeer belangrijk om over een goed onderbouwd en betrouwbaar protocol te beschikken. Wanneer er geen duidelijk en verstaanbaar protocol aanwezig is, is de kans groot dat de therapie niet zal slagen, wat op zijn beurt weer kan bijdragen tot het ontstaan van een hypoglycemie. Een goed insuline protocol moet voldoen aan volgende voorwaarden:

- de concentratie en wijze van toediening
- de frequentie van het meten van de glycemie
- doel streefwaarden voor de glycemie
- de populatie die in aanmerking komt

Als deze vier aspecten aanwezig zijn in het protocol kan men spreken over een volledig en duidelijk protocol, waarop de verpleegkundigen kunnen terug vallen. Het gebruik

van intensieve insuline therapie zal hierdoor vlotter kunnen worden geïmplementeerd op de afdeling, met als resultaat minder risico op hypoglycemieën en een betere outcome (De Block et al., 2008).

- Calorie-inname

Bij het opstarten van intensieve insuline therapie is de kans groot dat de patiënt ook enterale sondevoeding krijgt opgestart. Het vroegtijdig opstarten van enterale sondevoeding bij intensieve patiënten heeft namelijk heel wat voordelen. Zo blijft het gastro- intestinaal stelsel zijn functie bewaren en zal de kolonisatie van bacteriën sterk worden gereduceerd. Door het vroegtijdig opstarten van deze enterale sondevoeding zal de patiënt geconfronteerd worden met een stijging van zijn bloedglucose waarden. Door deze stijging zal de nood aan insuline toenemen, waardoor er op bepaalde momenten grote hoeveelheden zullen moeten toegediend worden om de verhoogde glycemie stabiel te houden. De verhoogde glycemies die ontstaan bij het starten van enterale sondevoeding binnen de eerste drie dagen komt doordat er een reductie is van de productie van endogene glucose waardoor hyperglycemies kunnen ontstaan (Treggiari et al., 2008).

Het blijft vooral de voordelen en nadelen van het starten van de enterale sondevoeding in de eerste drie dagen afwegen tegen de nadelen die er meer gepaard kunnen gaan. De hyperglycemies die door het gebruik van de voeding ontstaan kunnen door het gebruik van de intensieve insuline therapie binnen de grenzen worden gehouden, het nadeel hier is wel dat er een nood is aan hogere dosissen insuline (Treggiari et al., 2008).

4.5 Voordelen conventionele insulinetherapie

De voordelen van conventionele insulinetherapie bij medische en chirurgische intensieve patiënten zijn:

- Minder risico op het ontstaan van hypoglycemieën door het niet continu toedienen van insuline. Insuline zal gestart worden bij een glycemie > 180 mg/dl en gestopt worden bij een glycemie < 140 mg/dl, waardoor het risico sterk verlaagd wordt.
- Minder nood aan hoge dosissen insuline. Wanneer de patiënt zich bevindt tussen de vastgestelde waarden, een glycemie < 140 mg/dl, zal de insuline worden gestopt. De patiënt krijgt geen continue dosis insuline waardoor de totale hoeveelheid aan toegediende insuline ook verlaagd is.
- Minder arbeidsintensief voor de verpleegkundigen. Zij moeten minder intensieve controles uitvoeren om de glycemie te bepalen, wegens geen continue insuline toediening.

(The NICE- SUGAR Investigators, 2009)

4.6 Nadelen conventionele insuline therapie

De nadelen van de conventionele insuline therapie bij medische en chirurgische intensieve patiënten zijn:

- Verhoogd risico op critical illness polyneuropathie en critical illness myopathie. Bij het gebruik van intensieve insuline therapie is er een significante daling voor beide aandoeningen.
- Bij het voorkomen van een hypoglycemie stijgt het risico op mortaliteit meer dan in de intensieve insuline therapie groep. Dit komt doordat een hypoglycemie zelden voorkomt in deze groep, en de glycemie waarden een sterkere daling doormaken dan bij de intensieve insuline therapie groep. De sterkere daling van de glycemie zal dan ook worden geassocieerd met een verhoogde mortaliteit.
- Meer nood aan niervervangende therapieën zoals nierdialyse door hoger voorkomen van acuut nierfalen.
- Meer risico op hyperinflammatie in de conventionele insuline groep dan bij de intensieve insulinegroep.

(Van de Berghe et al., 2006)

De verschillen tussen het gebruik van de conventionele therapie en intensieve insuline therapie zijn minimaal. Waardoor ook het gebruik van de conventionele insuline therapie in de praktijk nog steeds te overwegen blijft. Dat bleek ook uit een recent onderzoek van The NICE- SUGAR Investigators in 2009, dat het gebruik van intensieve insuline therapie zeker niet mag gezien worden als gouden standaard. Een glycemie tussen de 140 mg/dl en 180 mg/dl zou echter volgens deze studie meer voordelen leveren dan een normoglycemie tussen de 80 mg/dl en 110 mg/dl zoals vooropgesteld in de studies van Van den Berghe et al. Deze studies beweren echter dat het gebruik van conventionele insuline therapie minder voordelig is dan de intensieve insuline therapie (The NICE- SUGAR Investigators, 2009).

4.7 Financieel

De benadering en het gebruik van intensieve insuline therapie is erg eenvoudig en goedkoop in zijn gebruik. Dit staat echter in schril contrast met de ontwikkeling van de high tech toestellen en dure medicatie op de intensieve zorgen. Zo bleek uit een gezondheidseconomische analyse op de afdeling intensieve zorgen in Leuven dat men met een intensieve insuline behandeling 2.700 euro per behandelde patiënt kan besparen. Dit komt vooral omdat de patiënten de afdeling sneller kunnen verlaten, omdat er minder dialyses, minder kunstmatige beademing nodig is, minder medicatie nodig is en minder bloedtransfusies nodig zijn. Kortom de patiënt herstelt sneller en zijn behoefte aan dure ingrijpende middelen wordt sterk verminderd. Dit heeft een enorme impact op de uitgaven voor de gezondheidszorg waardoor het economische plaatje er beter gaat uitzien (Van den Berghe, 2006).

4.8 Toekomst

Naar de toekomst toe wil men de werkdruk op de verpleegkundigen bij het uitvoeren van een intensieve glycemie controle trachten te verminderen. Zo beschikt men reeds over een continue meting voor de bloeddruk en cardiac output, dit voor een optimale titratie van vassopressoren en inotropica.

Een continue meting van de glycemie zou dan ook optimaal zijn voor de titratie van insuline op de intensieve zorgen. De aanwezigheid van een continu meetstelsel in de praktijk zou er voor zorgen dat de therapie vlotter en veiliger kan verlopen. Nog een stap verder kan de verpleegkundige werkdruk en hypoglycemiën verlaagd worden door het invoeren van CGM (continu glucose monitoring).

Uit een voorafgaande prospectieve studie rond het gebruik van CGM is gebleken dat pieken en dalen sneller worden opgemerkt dan bij de discontinue monitoring. Zo werden er ook geen specifiek gebonden nadelen aangetoond aan het gebruik van de CGM. Zelfs patiënten die behandeld werden met hoge dosissen Heparine® vertoonden geen bloedingen als complicaties.

De systemen werken volgens een catheter die subcutaan geplaatst wordt. Deze is verbonden met een monitor die continu de glycemie zal meten. Vervolgens is deze monitor verbonden met de computer die de behoefte aan insuline gaat berekenen en de uitgerekende dosis naar de pomp doorgeeft en vervolgens naar de patiënt. Het is een continu systeem waarbij de verpleegkundige minder tijd zal moeten besteden aan het op puntstellen van de therapie. De streefwaarden van de glycemie (80 -110 mg/dl) werden wel slechts in 22% van de tijd bereikt met het gebruik van CGM en in 39% bereikte men een glycemie > 140 mg/dl. 5% van deze patiënten had een glycemie < 60 mg/dl. Door deze niet overtuigend eenduidige positieve resultaten ziet men het invoeren van deze systemen toch vooral positief in.

Het gebruik van CGM ziet er naar de toekomst alvast erg belovend uit. Voorlopig staan deze systemen echter nog in hun kinderschoenen en zal men in de toekomst indien men er gebruik van wil maken, meer onderzoek rond de implementatie en evidentie moeten uitvoeren (De Block et al., 2008).

5. Intensieve insuline therapie in de praktijk

5.1 Huidige protocol: intensieve zorgen UZA

5.1.1 Inleiding

De studies van Van de Berghe et al. tonen aan dat een strikte handhaving van een normale bloedsuikerwaarde (80 –110 mg/dl) gedurende het doormaken van een kritieke ziekte gepaard gaat met een verminderde mortaliteit en morbiditeit. Om dit doel te bereiken is er nood aan een eenduidig en eenvoudig protocol. Naast een goed protocol is het noodzakelijk om exogeen insuline toe te dienen bij vrijwel elke patiënt op intensieve zorgen. De behoefte van deze exogene insuline is niet constant maar gaat variëren naar gelang de huidige insuline productie, reserve en insuline gevoeligheid van de patiënt voorafgaand aan en gedurende de kritische ziekte.

Ook de calorie inname, de ernst en de fase van kritieke ziekte, de aan- of afwezigheid van infecties en andere complicaties, alsook de toediening van medicatie die de insuline gevoeligheid beïnvloeden (glucocorticoïden, somatostatine, etc.) oefenen allemaal een belangrijke invloed uit op de bloedglucosewaarden.

Dit wil zeggen dat de richtlijnen die verder zullen aangetoond worden niet blind dienen te worden toegepast, maar gezien moet worden als richtinggevend, waarbij het nodig kan zijn om al naar gelang de toestand van de individuele patiënt het schema aan te passen.

5.1.2 Insuline infusie

De exogene insuline zal worden toegediend als een continu infuus bij voorkeur via een centrale veneuze lijn. De standaard concentratie is 50 IE insuline (Actrapid®) in 50 ml NaCl 0,9%.

Actrapid® krijgt de voorkeur omdat het een humane snelwerkende insuline is. De werking treedt op binnen het half uur en het maximale effect zal worden bereikt na 1,5 uur tot 3 uur. De totale werkingsduur varieert tussen 7 en 8 uur.



Figuur 5.1 Werkingsprofiel snelwerkende insuline
(Bron: <http://www.diabetesbehandelaar.nl>)

Eventuele bijwerkingen die kunnen optreden bij het gebruik van Actrapid® hebben meestal te maken met een onderdosering of overdosering.

- Te hoge bloedglucose: er wordt te weinig insuline gegeven, de bloedglucose wordt te hoog en er ontstaat een hyperglycemie.
- Te lage bloedglucose: er wordt teveel insuline gegeven, de bloedglucose wordt te laag en er ontstaat een hypoglycemie.

- Overgevoeligheid is mogelijk door de insuline of door toevoegingen, zoals het conserveermiddel. Vroeger gebruikte men dierlijke insuline dat nogal eens allergische reacties veroorzaakten. Tegenwoordig is men in staat 'humane' insuline in het laboratorium te maken. Deze insuline lijkt sprekend op insuline geproduceerd door het menselijk lichaam, zodat allergische reacties in de meeste gevallen achterwege blijven.

Het is dan ook van groot belang deze bijwerkingen te vermijden. Dit door de glycemie nauwgezet op te volgen en indien nodig aanpassingen te doen. De glycemie kan namelijk met het gebruik van Actrapid® snelle dalingen of pieken ondervinden.

Naast bovenstaande bijwerkingen heeft Actrapid® ook medicaties waarmee het in wisselwerking kan gaan. De belangrijkste medicatie zijn hier de bèta- blokkers: bèta- blokkers zijn hart en vaatmiddelen die worden gebruikt bij hypertensie, ritmestoornissen,... Ook bevinden zich bèta- blokkers in oogdruppels tegen de verhoogde oogboldruk. Wanneer de patiënt een bèta- blokker gebruikt, voelt hij, wanneer hij bij bewustzijn is, de signalen van een hypoglycemie minder snel. Dit komt omdat de bèta blokker de waarschuwendende signalen zoals trillen en hartkloppingen gaat onderdrukken. De verpleegkundigen moeten dan meer alert zijn bij de bewuste patiënt op signalen zoals zweten, wazig zien en hongergevoel want deze signalen worden niet onderdrukt. Andere medicaties zoals ACE- remmers, corticosteroiden, oestrogene hormonen, bepaalde diuretica, salicylaten zoals Aspirine®, sympathicomimetica en schildklierhormonen.

Uiteindelijk zullen de 50 IE Actrapid® worden verdund met 50ml NaCl 0.9%. De keuze voor NaCl 0,9% ligt voor de hand. De insuline zal niet worden opgelost in glucose omdat glucose een verhogend effect heeft op de glycemie. De gemaakte oplossing van 50 IE Actrapid® in 50ml NaCl 0,9% is slechts 24 uur stabiel en moet na 24 uur vervangen worden om een optimale werking van de snelwerkende insuline te garanderen.

5.1.3 Meting van de glycemie

De glycemie in het bloed wordt gemeten uit een onverdund arterieel of capillair bloedstaal. Het arterieel bloedstaal wordt verkregen door gebruik te maken van een arteriële katheter ter hoogte van arteria radialis of arteria femoralis. Bij gebruik van deze katheter zal er eerst 5 ml bloed worden verwijderd voor men een correct bloedstaal kan nemen. Het capillair bloedstaal wordt verkregen middels een punctie aan de vingertip. De metingen gebeuren vervolgens in het klinisch laboratorium, via het bloedgas analyse toestel of met behulp van een point- of- care meetapparatuur.

Na opname op intensieve zorgen en tot op het moment dat een normale glycemie bereikt wordt (80- 110mg/dl) zijn metingen per uur of 2 uur aan te raden. Vervolgens zijn metingen per 4 uur voldoende. Wanneer er een scherpe daling of stijging is van de glycemie is een frequentere meting dan 1 keer per 4 uur aan te raden.

5.2 Huidige schema: bijlage 1

5.2.1 Schema

Op een stafvergadering met de geneesheren van intensieve zorgen is er consensus gekomen omtrent het gebruik van intensieve insuline therapie. Zo werd er nagekeken welke richtlijnen er in de literatuur te vinden zijn om de glycemie bij te sturen. Zo werd er besloten te streven naar een normo- glycemie, zowel bij medische als chirurgische intensieve zorgen patiënten. Het opvolgen van de glycemie en doseren van de insuline wordt door de verpleegkundige uitgevoerd.

Glycemie protocol UZA INTENSIEVE ZORGEN				
GLYC (MG/DL)	<80	80-120	121-199	≥200
Δ GLYCEMIE				
↑ > 50	0	↑ met Δ	↑ met 2 Δ	↑ met 2 Δ
↑ 25 - 50	0	↑ met Δ	↑ met Δ	↑ met 2 Δ
↑ 1 - 25	0	0	↑ met Δ	↑ met 2 Δ
0	↓ met Δ	0	↑ met Δ	↑ met Δ
↓ 1 - 25	↓ met Δ	0	0	↑ met Δ
↓ 26 - 50	30 ' stop ↓ met 2 Δ	↓ met Δ	0	0
↓ 51 - 75	30 ' stop ↓ met 2 Δ	30 ' stop ↓ met 2 Δ	↓ met Δ	0
↓ 76 - 100	30 ' stop ↓ met 2 Δ	30 ' stop ↓ met 2 Δ	30 ' stop ↓ met 2 Δ	↓ met Δ
↓ > 100				30 ' stop ↓ met 2 Δ

eenheden/uur	Δ	2Δ	opm. verhoog/verlaag 2 Δ bij start/stop TPN Sondevoeding Peritoneaal dialyse
< 3	0,5	1	
3 - 6	1	2	
6,5 - 9,5	1,5	3	
10 - 14,5	2	4	
15 - 19,5	3	6	
20 - 24,5	4	8	
≥ 25	5	10	

Indien glycemie 40- 60 dien 5gr glucose toe
Indien glycemie < 40 dien 10 gr glucose IV toe

Bij start glycemie elk uur bepalen

Insulinedrip starten aan: (glycemie/100, afgerond naar 0.5 IE), deze hoeveelheid ook in bolus IV.

Indien 4 uur binnen de range glycemie om de 2 uur bepalen.

Indien daarna nog 4 uur binnen de range om de 4 uur bepalen.

Indien frequente aanpassingen nodig toch om de 2 uur blijven volgen, of elk uur.

Bij start corticoiden, somatostatine elk uur volgen.

Tabel 5.2 Protocol UZA

5.2.2 Starten bij opname

Het voorgestelde schema zal worden gebruikt bij de medische intensieve zorgen patiënt. Bij opname zal de verpleegkundige de glycemie bepalen en met deze waarden kan men de intensieve insuline therapie opstarten. De gemeten glycemie zal gedeeld worden door 100 en dit is dan de startdosis. De hoeveelheid die men berekend heeft zal dan ook in bolus worden toegediend.

Voorbeeld: Een patiënt komt binnen op intensieve zorgen met een uitgebreide multi pathologie. De nodige interventies worden uitgevoerd en ook het meten van de glycemie is hier een belangrijke interventie tijdens de opname. Een glycemie van 250 mg/dl wordt gemeten er wordt besloten om intensieve insuline therapie op te starten. De huidige glycemie van 250 mg/dl zal worden gedeeld door 100, en zo komt men bij een start dosis van 2.5 IE/u. Deze hoeveelheid zal ook eenmalig in bolus worden toegediend.

5.2.3 Frequentie van controle

Na het opstarten van de intensieve insuline therapie zal men de glycemie hercontroleren na een uur. Indien de patiënt dan niet binnen de beoogde range zit, zal de glycemie elk uur bepaald worden en de dosering al dan niet worden aangepast volgens schema. Let wel bij opstarten is het mogelijk dat de glycemie binnen het uur niet gedaald is naar een normoglycemie van 80-110mg/dl. Men wacht vervolgens tot het volgende uur voor het schema verder aan te passen.

De insuline heeft namelijk te tijd nodig om een volledige werking te kunnen hebben op de glycemie. Wanneer de patiënt 4 uur binnen de range zit van het schema, kan de glycemie controle en de eventuele aanpassingen om de 2 uur worden gedaan en bij een duidelijke stabilisatie van de glycemie om de 4 uur worden gedaan. Bij het opstarten van de insuline therapie is noodzakelijk de eerste uren de glycemie nauwkeurig op te volgen. Verpleegkundigen in de praktijk moeten hier bewust mee omgaan. Het toedienen van insuline kan namelijk een hypoglycemie veroorzaken. Wanneer deze niet tijdig ontdekt wordt, kan deze bijdragen tot een slechte outcome voor de patiënt.

5.2.4 Werkschema

Het schema kan gebruikt worden in de praktijk als leidraad bij het aanpassen van de insuline infusie. Met volgende gegevens zal men rekening moeten houden bij het gebruik van dit schema:

- Welk is de huidige glycemie waarde?
- Hoe evolueerde de glycemie sinds de vorige bepaling?
- Hoeveel insuline krijgt de patiënt reeds?

Het schema werkt als volgt wanneer een patiënt reeds voor een bepaalde tijd op intraveneuze insuline staat zal de glycemie op regelmatig basis moeten worden gecontroleerd. De patiënt bij opname had een glycemie van 250 mg/dl, insuline zal worden opgestart aan 2.5 IE/u en krijgt ook een bolus van 2.5 IE. Vervolgens zal de glycemie een uur later worden gecontroleerd, deze bedraagt nu 235 mg/dl. De glycemie is matig gezakt maar een aanpassing insuline infusie met het schema zal nog niet onmiddellijk gebeuren. Na een uur zal de glycemie weer gecontroleerd worden deze bedraagt nu 233 mg/dl. De hoeveelheid insuline kan nu worden opgedreven aan de hand van het schema.

Het schema geeft aan dat de insuline moeten worden verhoogd met 1 Δ (delta), de concentratie van 1 Δ staat weergegeven onderaan in de legende. De insuline infusie liep reeds aan 2.5 IE/u dus zal er een verhoging zijn met 0.5 IE/u waardoor de insuline infusie nu continu aan 3 IE/u zal worden toegediend. Elke aanpassing die gebeurt wat betreft de insuline infusie zal vervolgens ook correct en duidelijk moeten worden neergeschreven zodat ook mede collega 's een zicht hebben op alle belangrijke aanpassingen wat betreft de insuline infusie. Ook bij elke aanpassing is het belangrijk dat er nadien een correcte en regelmatige opvolging is van de glycemie om een hypoglycemie en hyperglycemie te vermijden.

In de praktijk zelf komt het zelden voor dat een patiënt een hypoglycemie zal doormaken wanneer men correct omgaat met de insuline infusie en het opgestelde schema. Dit ook door ondermeer op regelmatige basis glycemie controles uit te voeren en indien nodig bepaalde aanpassingen te doen.

5.2.5 Aandachtspunten

Een frequentere controle is aangewezen bij het gebruik van corticoïden. Deze zorgen voor een verhoogde aanmaak van glucose of suiker ter hoogte van de lever uit aminozuren en voor de afbraak van de bloedsuikers die afneemt. Als gevolg van deze twee zaken stijgt het suikergehalte in het bloed, waardoor de insuline- productie ter hoogte van de pancreas moet toenemen met risico tot uitputting van deze.

Ook bij het gebruik van somatostatine is een frequentere controle aangewezen. Dit is een hormoon met verschillende functies. Het werkt ondermeer remmend op de afscheiding van insuline, glucagon en het groeihormoon. Door deze remmende werking zal er te weinig insuline in het lichaam worden geproduceerd met het risico op een hyperglycemie.

Controles moeten ook worden opgedreven worden tijdens een peritoneale dialyse met hypertoon glucose. Deze patiënten hebben ook een verhoogd risico op het doormaken van een hyperglycemie.

Bij het starten of stoppen van TPN (Totale Parenterale Nutritie) of enterale sondevoeding zal de insuline verhogen of verlagen met 2 Δ . De juiste verhoging is afhankelijk van de huidige glycemie en de hoeveelheid insuline die de patiënt reeds krijgt.

5.2.6 Wat bij een hypoglycemie?

- Als eerste zal er verwacht worden van de verpleegkundige dat zij/hij de arts zal verwittigen over de situatie van de patiënt.
- Is de glycemie tussen de 40 -60 mg/dl:
 - * Handel volgens het schema dat zegt stop en/of verminder de insuline.
 - * Geef 5 gr glucose en herevalueer na 5 minuten.
- Is de glycemie lager dan 40 mg/dl:
 - * Handel volgens het schema dat zegt stop en/of verminder de insuline.
 - * Geef 10 gr glucose IV en herevalueer na 15 minuten.

5.3 Ervaringen op intensieve zorgen

Het gebruik van intensieve insuline therapie wordt in de literatuur beschreven als eenvoudige en efficiënte therapie met verbeterde outcome voor de intensieve zorgen patiënt.

Bij het toepassen van deze therapie in de praktijk blijkt dat bepaalde zaken niet haalbaar zijn voor de verpleegkundigen.

De strikte controle en aanpassing van de glycemie is erg arbeidsintensief. Een controle per uur is dan niet altijd haalbaar volgens de verpleegkundigen. In sommige gevallen heeft men de indruk dat bij zeer strikte naleving van het schema men te laat is om een hypoglycemie te voorkomen. Hiermee wordt bedoeld dat wanneer er een controle en aanpassing om het uur moet gebeuren er teveel gewijzigd wordt aan de insuline toediening waardoor de patiënt onopgemerkt binnen het uur naar een hypoglycemie kan dalen. De strikte naleving kan namelijk volgens de verpleegkundigen bijdragen tot het ontstaan van een hypoglycémie.

Over het gebruik van het schema is een duidelijke consensus. Het gebruik ervan is handig als leidraad bij het opstarten en aanpassen van insuline. Vooral voor nieuwe verpleegkundigen op intensieve zorgen, die nog niet vertrouwd zijn met deze therapie, heeft dit schema een duidelijke meerwaarde bij het opvolgen en aanpassen van het schema. Belangrijk is ook dat het insuline schema en de therapie steeds met het nodige gezond verstand moet gebruikt worden. Hiermee wordt bedoeld dat er met het gebruik van het schema zal gestreefd worden naar een variabele normoglycemie van 80 -110 mg/dl.

Bij een stabiele glycemie gedurende enkele opeenvolgende uren van bijvoorbeeld 125 mg/dl zal in de praktijk het schema niet worden aangepast, ook al geeft het schema weer dit wel te doen. Het is namelijk mogelijk dat wanneer de patiënt stabiel is onder een bepaalde glycemie en het schema vervolgens zal worden aangepast het risico op een hypoglycemie zal toenemen en dit kan zich dan vervolgens manifesteren in een slechte outcome.

Verpleegkundigen stellen zich ook de vraag of de intensieve insuline therapie daadwerkelijk bijdraagt tot een betere outcome. De verbeteringen op het niveau van de outcome zijn voor de verpleegkundige niet altijd even overtuigend en duidelijk, waardoor het gebruik ervan in vraag zal worden gesteld.

5.4 Toekomst op intensieve zorgen

Naar de toekomst toe wil men meer gebruik gaan maken van continue glycemie meting door middel van een subcutane elektrode. Het is een weinig invasieve methode. De continue meting zorgt voor de mogelijkheid van een continue bewaking, een continue bijsturing en eventueel een automatische bijsturing.

Enkele bedenkingen omtrent deze nieuwe observatie methode blijven dan ook niet uit. Zo geven de verpleegkundigen weer dat de kwaliteit van de controle afhankelijk is van de callibratie en de gebruikte methode van insuline toediening. Ook de kostprijs kan oplopen wegens een beperkte gebruiksduur van de elektroden (2- 7 dagen). De vraag blijft dan ook of subcutane meetmethode even betrouwbaar zijn bij een kritische zieke patiënt als bij diabetisch patiënten, waar deze meetmethoden reeds langere tijd gebruikt worden.

Besluit

Stress- hyperglycemie is een fenomeen bij intensieve zorgen patiënten dat in associatie staat met een verhoogd risico op een negatieve outcome. Vroeger stelde men echter dat de aanwezigheid van een hyperglycemie tijdens een kritische ziekte normaal was. Men ging er vanuit dat ons lichaam nood had aan deze toegenomen beschikbaarheid van glucose.

Volgens Van den Berghe et al. kon dit niet kloppen en zij zorgde samen met haar collega's voor de eerste twee grote, prospectief, gerandomiseerde en gecontroleerde studies in twee volwassen populaties van kritiek zieke patiënten. Deze toonden een daling van 3-4% in mortaliteit wanneer de bloedsuikerspiegels onder de 110 mg/dl gecontroleerd werden door insuline titratie tijdens het verblijf op intensieve zorgen. Wanneer deze interventie voor enkele dagen voortgezet werd op intensieve zorgen, was de impact zelfs tweemaal zo groot met een duidelijke vermindering van de mortaliteit en morbiditeit.

Zo kan men besluiten dat duizenden patiëntenlevens gered kunnen worden op intensieve zorgen eenheden wereldwijd via deze relatief eenvoudige interventie.

Als student op intensieve zorgen in het Universitair Ziekenhuis Antwerpen heb ik de therapie kunnen toepassen bij een aantal kritisch zieke patiënten die langer dan drie dagen op de eenheid verbleven. Uit deze leerrijke ervaring is gebleken dat het gebruik van deze therapie heel eenvoudig is in gebruik. Toch vraagt de strikte opvolging van glycemie echter de nodige aandacht en tijd, maar eens vertrouwd met deze handelingen verloopt dit erg vlot. Wat betreft de outcome van deze therapie blijf ik met de nodige vragen zitten. Een verbeterde outcome manifesteert zich, in de meeste gevallen, op langere termijn. Het is niet altijd duidelijk of dit het gevolg is van het gebruik van de intensieve insuline therapie.

De wetenschap evolueert en nu al blijken er tegenkanten te zijn tegen het gebruik van intensieve insuline therapie bij kritisch zieke patiënten. Hierdoor zal men naar de toekomst toe tot het besef komen dat de studies van Van den Berghe et al. niet als eenduidige gouden standaard kunnen gezien worden. In de toekomst zal er nood zijn aan studies die deze algemeen aanvaarde bevindingen in vraag durven stellen.

Literatuurlijst

Artikels:

- Aragon, D. (2006). Evaluation of nursing work effort and perceptions about blood glucose testing in tight glycaemic control. *American journal of critical care, Vol.15, 4, 370-377.*
- Brunkhorst, F.M., Wahl, H.G. (2008). Blood glucose measurements in the critically ill more than just a blood draw. *Critical Care, Vol.10, 6, 1-2.*
- De Block, C., Begona, M., Rogiers, P., Jorens, P., Van Gaal, L. (2008). Glucose control and use of continuous Glucose monitoring in the intensive care unit: A critical Review. *Current Diabetes Reviews, 4, 234-244.*
- De La Rosa, G.D.C., Donado, J.H., Restrepo, A.H., Quintero, A.M., González, L.G., Saldarriaga, N.E., Bedoya, M., Toro, J.M., Velasquez, J.B., Valencia, J.C., Arango, C.M., Aleman, P.H., Vasquez, E.M., Chavarriaga, J.C., Yepes, A., Pulido, W., Cavadid, C.A. (2008). Strict glycaemic control in patients hospitalised in a mixed medical and surgical intensive care unit: a randomised clinical trial. *Critical Care, Vol.12, 1-9.*
- Derde, S., Vanhorebeek, I., Van den Berghe, G. (2009). Insuline treatment in intensive care patients. *Karger, Hormone Research, 71, 2-11.*
- Dorresteijn, M., Pickkers, P., Hoedemaekers, C. (2007). Strikte glucoseregulatie op de intensive care. *Venticare, 295-304.*
- Hermans, G., Wilmer, A., Meersman, W., Milants, I., Wouters, P.J., Bobbaers, H., Bruyninckx, F., Van den Berghe, G. (2007). Impact of intensive insulin therapy on neuromuscular complications and ventilator dependency in the medical intensive care unit. *American journal of respiratory and critical care medicine, 175, 480-489.*
- Langouche, L., Vander Perre, S., Wouters, P.J., D'Hoore, A., Hansen, T.K., Van den Berghe, G. (2009). Effect of intensive insuline therapy on insuline sensitivity in the critically ill. *The journal of clinical endocrinology and metabolism, Vol.92, 10, 3890-3897.*
- Langouche, L., Vanhorebeek, I., Vlasselaers, D., Vander Perre, S., Wouters, P.J., Skogstrand, K., Hansen, T.K., Van den Berghe, G. (2005). Intensive insuline therapy protects the endothelium of critically ill patients. *The journal of clinical investigation, Vol.115, 8, 2277-2286.*
- Tepaske, R. (2003). De glucose moet tussen de 4 en 6 Mmol/L zijn: Waarom en hoe doe ik dit ? *Venticare, 343-350.*
- The NICE-SUGAR Study Investigators (2009). Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *The new england journal of medicine, Vol.360, 13, 1283-1297.*
- Treggiari, M.M., Karir, V., Yanez, N.D., Weiss, N.S., Daniel, S., Deem, S.A. (2008). Intensive insuline therapy and mortality in critically ill patients. *Critical Care, Vol.12, 1, 1-10.*
- Vaartjes, I., Vrijhoef, H.J.M., Wils, Y.A.G., Quanjel, M., Jöbses, B., Menheere, P.P.C.A., Partouns, J.M.W., de Zwaan, C., Huijberts, M.S.P. (2005). Intensieve

insuline therapie in de dagelijkse praktijk bij patiënten met hyperglycemie en een acuut myocardinfarct. *Nederlands Tijdschrift voor Diabetologie*, Jrg 3, 2, 42-48.

- Van den Berghe, G. (2004). How does blood glucose control with insulin save lives in intensive care? *The journal of clinical investigation*, Vol. 114, 9, 1187-1195.
- Van den Berghe, G. (2006). Strikte glycemiecontrole bij kritiek zieke patiënten: minder sterfte, sneller herstel. *Zorg, onderzoek en ontwikkeling. Primus inter pares*, 10-17.
- Van den Berghe, G., Wilmer, A., Hermans, G., Meersseman, W., Wouters, J., Milants, I., Van Wijngaerden, E., Bobbaers, H., Bouillon, R. (2006). Intensive insuline therapy in the medical ICU. *The new England Journal of medicine*, Vol.354, 5, 449-461.
- Van den Berghe, G., Wilmer, A., Milants, I., Wouters, P., Bouckaert, B., Bruyninckx, F., Bouillon, R., Schetz, M. (2006). Intensive insuline therapy in mixed medical/surgical intensive care units. Benefit versus harm. *American Diabetes Association*, Vol.55, 3151-3159.
- Vanhorebeek, I., Langouche, L., Van den Berghe, G. (2009). Tight blood glucose control with insuline in the ICU. *Chest Journal*, 132, 268-278.
- Vanhorebeek, I., Peeters, R.P., Vander Perre, S., Jans, I., Wouters, P.J., Skogstrand, K., Hansen, T.K., Bouillon, R., Van den Berghe, G. (2009). Cortisol response to critical illness: effect of intensive insuline therapy. *The journal of clinical endocrinology and metabolism*, Vol.91, 10, 3803-3813.
- Vogelzang, M., Loef, B.G., Regtien, J.G., Van der Horst, I.C.C., Van Assen, H., Zijlstra, F., Nijsten, M.W.N. (2008). Computer-assisted glucose control in critically ill patients. *Intensive Care Medicine*, 34, 1421-1427.

Boeken:

- Bahler, J., De Lange, B., & Romme, N. (2003). *Intensive Care Capita Selecta*. Den Haag: Venticare.
- De Groot, P., Geskes, G. (2003). *Anatomie en fysiologie van de mens*. Maarssen: Elsevier Gezondheidszorg.
- Van den Brent, J., Lindsen, F., Uffink, A. (2003). *Intensive-care-verpleegkunde. Deel 2*. Maarssen: Elsevier Gezondheidszorg.

