

Léčba hyperglykemie u kriticky nemocných pacientů: srovnání standardního protokolu a počítačového algoritmu

J. Křemen¹, J. Bláha², P. Kopecký², L. Bošanská¹, E. Kotrlíková¹, T. Roubíček¹, K. Anderlová¹, Š. Svačina¹, M. Matias², J. Rulíšek², R. Hovorka³, M. Haluzík¹

¹ III. interní klinika 1. lékařské fakulty UK a VFN Praha, přednosta prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc., MBA

² Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny 1. lékařské fakulty UK a VFN Praha, přednosta MUDr. Martin Střítešský, CSc.

³ Department of Paediatrics, School of Clinical Medicine, University of Cambridge, Velká Británie, přednosta prof. Ieuan Hughes, MD, Ph.D.

Souhrn: Úvod: U kriticky nemocných pacientů hospitalizovaných na jednotkách intenzivní péče se velmi často vyskytuje hyperglykemie. Bylo prokázáno, že udržení euglykemie pomocí intenzivní inzulinové terapie výrazně zlepšuje prognózu těchto pacientů. Cílem naší studie bylo porovnat standardní protokol intenzifikované inzulinové terapie používaný na pooperační JIP kardiokardiologické kliniky VFN a počítačový algoritmus pro kontrolu glykemie MPC (Model Predictive Control). *Soubor nemocných a metodika:* Do studie bylo zařazeno 20 pacientů s glykemií při příjmu na JIP vyšší než 6,7 mmol/l. 10 pacientů bylo randomizováno pro léčbu podle standardního protokolu, 10 pro léčbu pomocí MPC algoritmu. Glykemie byly měřeny v hodinovém intervalu po dobu 48 hod, u MPC algoritmu byla rychlost inzulinové infuze upravována po 1 hod, u standardního protokolu po 1–2 hod. *Výsledky:* MPC algoritmus udržel glykémii v cílových mezích (4,4–6,1 mmol/l) déle než standardní protokol (26,3 ± 2,1 vs 20,3 ± 2,5 hod), rovněž průměrná glykemie byla při použití počítačového algoritmu nižší (6,47 ± 0,11 vs 6,72 ± 0,23 mmol/l). Použití standardního algoritmu umožnilo rychlejší dosažení cílových hodnot glykemie (8,9 ± 1,2 vs 10,3 ± 0,9 hod). Doba v hyperglykemii se u obou skupin výrazněji nelišila (7,3 ± 1,9 vs 7,3 ± 1,3). Průměrná spotřeba inzulinu byla vyšší při použití MPC algoritmu (230,2 ± 38,8 vs 199,1 ± 27,8 IU/48 hod). U 2 pacientů léčených podle standardního protokolu se vyskytla 1 hypoglykemická epizoda. *Závěr:* Naše výsledky ukazují, že použití počítačového algoritmu vede k lepší kontrole glykemie u kriticky nemocných pacientů než standardní protokol.

Klíčová slova: těsná kontrola glykemie – kriticky nemocní – počítačový algoritmus

The treatment of hyperglycaemia in critically ill patients: comparison of standard protocol and computer algorithm

Summary: *Introduction:* Hyperglycemia is commonly observed in patients hospitalized on intensive care units. It has been demonstrated that normalization of blood glucose level using intensive insulin therapy significantly improves prognosis of these patients. The aim of our study was comparison of standard protocol of intensive insulin therapy used on cardiac surgery ICU in General University Hospital in Prague and computer algorithm MPC (Model Predictive Control). *Patients and methods:* 20 patients with glycaemia higher than 6.7 mmol/l at the time of admission to ICU were included into the study, 10 subjects were randomized for standard treatment, 10 for treatment with MPC algorithm. Glycaemia was measured hourly during 48 hours, insulin infusion was rate was adjusted hourly in MPC algorithm or in 1–2 hours in standard protocol group. *Results:* Blood glucose levels were in the target range significantly longer in MPC relative to standard protocol group (26.3 ± 2.1 hrs vs 20.3 ± 2.5 hrs). Mean blood glucose was also lower using MPC algorithm (6.47 ± 0.11 vs 6.72 ± 0.23 mmol/l). On the contrary the target range was established faster using standard protocol (8.9 ± 1.2 vs 10.3 ± 0.9 hrs), duration of hyperglycaemia was the same in both groups (7.3 ± 1.9 in standard protocol vs 7.3 ± 1.3 hrs in MPC algorithm). Average 48-hours insulin dose was higher in MPC than standard protocol group (230.2 ± 38.8 vs 199.1 ± 27.8 IU/48 hrs). 2 hypoglycaemic episodes occurred in 2 patients in standard protocol group. *Conclusions:* Our results show that the use of MPC algorithm result in more effective blood glucose control in critically ill patients than standard protocol.

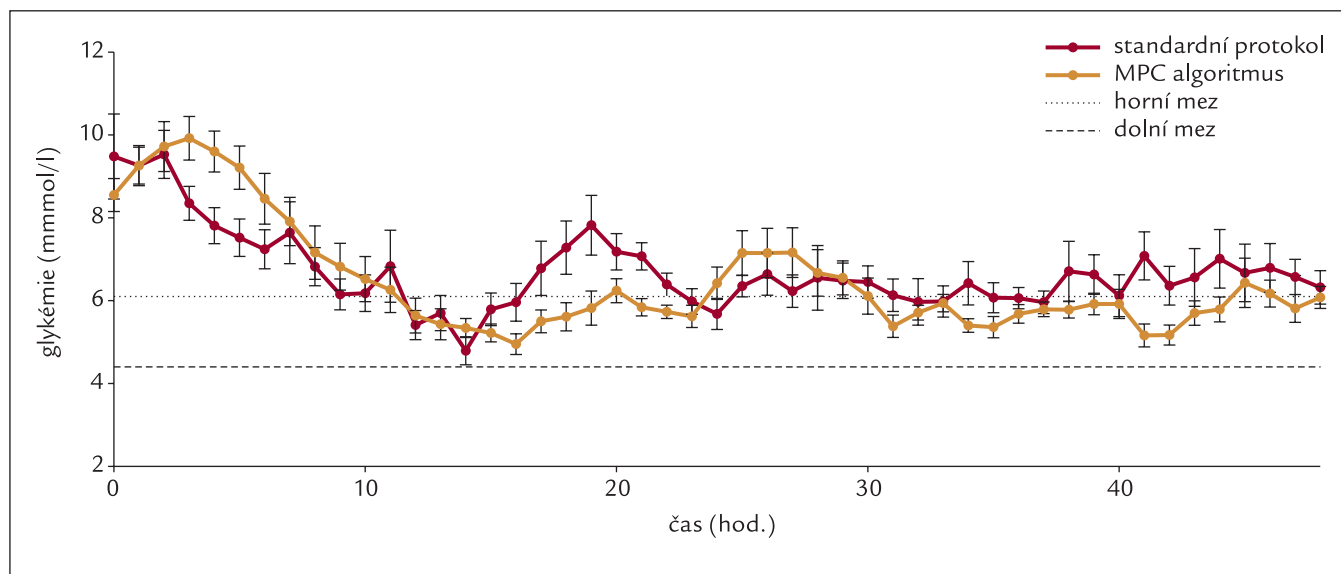
Keywords: tight control of blood glucose – critically ill patients – computer algorithm

Úvod

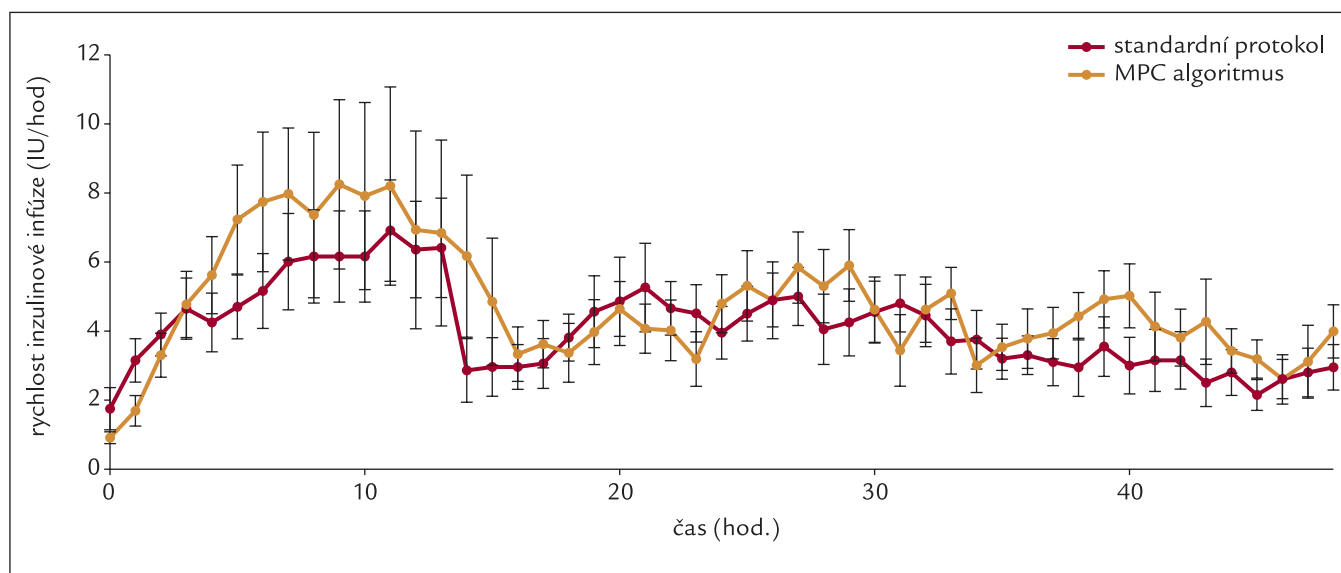
Hyperglykemie je velmi častým jevem u kriticky nemocných pacientů hospitalizovaných na jednotkách intenzivní

péče [5,10,18]. Bývá též často nazývána „diabetes z poškození“ a vyskytuje se jak u diabetiků, tak u pacientů bez předchozí anamnézy diabetu, neboť

bývá způsobena poněkud odlišnými mechanismy než diabetes mellitus 1. či 2. typu [22]. Hlavní příčinou hyperglykemie u kriticky nemocných pa-



Graf 1. Srovnání průměrné glykémie v čase při použití standardního protokolu a počítačového algoritmu. Vyjádřeno jako průměry $\pm$ směrodatná odchylka (SD).



Graf 2. Srovnání průměrné rychlosti inzulínové infuze v čase při použití standardního protokolu a počítačového algoritmu. Vyjádřeno jako průměry $\pm$ směrodatná odchylka (SD).

cientů bývá vzestup hladin stresových hormonů (katecholaminy, kortizol, glukagon, růstový hormon) a prozánětlivých cytokinů, které zvyšují hladinu glykémie a některé z nich také na post-receptorové úrovni významně ovlivňují inzulínovou signální kaskádu [7,16]. Hyperglykemie kriticky nemocných má řadu nežádoucích účinků, jakými jsou například predispozice k infekčním komplikacím [4], negativní vliv na funkci kardiovaskulárního systému [13,14], podíl na vzniku endoteliální dysfunkce [3,21,26], renál-

ního selhání [2], zvýšený oxidační stres [1,15,17], protrombogenní efekt [12] a další [23].

Mnohé klinické studie prokázaly, že léčba hyperglykemie pomocí intenzivní inzulínové terapie zlepšuje prognózu a snižuje výskyt komplikací u kriticky nemocných pacientů [19]. Zásadní v tomto ohledu je tzv. Leuvenská studie [25] provedená na téměř 1 600 pacientech po kardiokirurgickém výkonu, ve které byla srovnávána léčba pomocí intenzivní inzulínové terapie (cílové rozmezí glykémie bylo 4,4 až

6,1 mmol/l) s dosud používanou konvenční léčbou, kdy byla tolerována mírná hyperglykemie a terapie inzulínem byla zahajována po překročení koncentrace glukózy v krvi 11,1 mmol/l. Těsná kontrola glykémie vedla k významnému snížení nemocniční mortality (až o 42 %), dále k poklesu další morbidit a orgánového poškození, stejně jako ke zkrácení pobytu na jednotce intenzivní péče. Významné snížení morbidit a zlepšení prognózy pacientů potvrdila i novější studie prováděná v belgickém Leuvenu na interně

orientované jednotce intenzivní péče, během níž byl pozorován nižší výskyt nově vzniklého renálního selhání a urychlení odvykání od umělé plicní ventilace. V této studii však nedošlo k významnému poklesu mortality [24].

Na základě výsledků těchto studií začalo mnoho jednotek intenzivní péče využívat různé protokoly pro těsnou kontrolu glykémie [6,20]. Udržení glykémie v cílovém rozmezí je však velmi náročné, vyžaduje velice časté krevní odběry, čímž se značně zvyšuje jak záťaž pacienta, tak i ošetrujícího personálu. Jisté nebezpečí přináší i zvýšené riziko hypoglykemie a chybování ve výpočtu rychlosti inzulinové infuze. Proto je v současné době snaha o vývoj systémů, které by byly schopny samostatně a bezpečně zajistit těsnou kontrolu glykémie. Cílem projektu CLINICIP (Closed Loop INsulin Infusion in Critically Ill Patients) je vývoj systému, který bude schopen samostatně kontinuálně měřit glykémii [11], vyhodnocovat ji a adekvátně dávkovat inzulin tak, aby bylo dosaženo cílového rozmezí glykémie. Součástí tohoto systému je i MPC (Model Predictive Control) algoritmus pro vyhodnocování změn glykémie a dávkování inzulinu. Hlavní komponentou MPC algoritmu [8,9] je model napodobující glukoregulační systém umožňující postupnou optimalizaci dávky inzulinu. Tento algoritmus rovněž umožňuje kalkulovat i s příjmem enterální i parenterální výživy. Vstupními parametry pro MPC algoritmus jsou hodnota glykémie a množství podávané výživy a inzulinu v zadaném čase, dále pak hmotnost pacienta a jednoduchá diabetická anamnéza. Na základě těchto údajů generuje algoritmus požadovanou rychlost inzulinové infuze. Všechny tyto parametry jsou poté zobrazeny v přehledném grafu a ukládány na paměťové médium.

Cílem naší randomizované pilotní studie bylo porovnání tohoto algoritmu s protokolem pro těsnou kontrolou glykémie používaným na pooperační

Tab. 1. Standardní protokol pro těsnou kontrolu glykémie.

1. Před nasazením inzulinu zkontrolujte kalemii, je-li nižší než 4 mmol/l, konzultujte lékaře.
2. Před nasazením inzulinu zkontrolujte, zda není podáván inzulin jinou formou.
3. Před nasazením inzulinu zkontrolujte, zda nebyl podán s.c. inzulin či perorální antidiabetika v posledních 12 hod.
4. Je-li zastavena výživa, zastavte inzulin.
5. Podmínkou pro použití protokolu je konstantní příjem glukózy, parenterální či enterální výživy podle protokolu pro výživu.

Základní startovací dávka:

glykémie (mmol/l)	bolus i.v. inzulinu (IU)	počáteční rychlost inzulinové infuze (ml/h)
6,5–7,9	0	1
8,0–9,9	5	1
10,0–12,9	7	2
13,0–15,9	10	3
16,0–19,9	13	4
> 20	15	5

Kontrola glykémie za 2 hod, dále pokračujte, je-li:

glykémie (mmol/l)	intervence	další kontrola
< 2,5	Stop inzulin, podat G 40 % 40 ml i.v. – volejte lékaře!	30 min
2,5–3,5	Stop inzulin, podat G 40 % 10 ml i.v. – volejte lékaře! Inzulin poloviční rychlostí při další glykémii přes 6 mmol/l	1 hod
3,6–4,5	Stop inzulin Inzulin o 2 ml/h méně při další glykémii přes 6 mmol/l	1 hod
4,6–5,0	Pokud byla předchozí glykémie pod 5 mmol/l, pak beze změny Pokud byla předchozí glykémie 5,0–7,5 mmol/l, snížit o 1 ml/h	2 hod
5,1–5,9	Pokud byla předchozí glykémie pod 4,5 mmol/l, zvýšit o 0,5 Pokud byla předchozí glykémie 4,5–6,5 mmol/l, stejná rychlost Pokud je ve 2 měřeních stabilní glykémie, možno měřit po 4 hod Pokud byla předchozí glykémie nad 6,5 mmol/l, snížit o 0,5	2 hod
6,0–6,9	Pokud byla předchozí glykémie pod 6 mmol/l, zvýšit o 1 ml/h Pokud byla předchozí glykémie 6–7 mmol/l, zvýšit o 0,5 ml/h Pokud byla předchozí glykémie nad 7 mmol/l, stejná rychlost	2 hod
7,0–7,9	Pokud byla předchozí glykémie pod 7 mmol/l, zvýšit o 1,5 ml/h Pokud byla předchozí glykémie 7–8 mmol/l, zvýšit o 1 ml/h Pokud byla předchozí glykémie nad 8 mmol/l, snížit o 0,5 ml/h	2 hod
8,0–9,9	Pokud byla předchozí glykémie pod 8 mmol/l, zvýšit o 2 ml/h Pokud byla předchozí glykémie 8–10 mmol/l, zvýšit o 1,5 ml/h Pokud byla předchozí glykémie nad 10 mmol/l, stejná rychlost	2 hod
10,0–12,9	Bolus 5 IU, zvýšit o 3 ml/h	1 hod
13,0–15,9	Bolus 5 IU, zvýšit o 4 ml/h	1 hod
16,0–19,9	Bolus 10 IU, zvýšit o 5 ml/h	1 hod
> 20,0	Bolus 15 IU, zvýšit o 5 ml/h	1 hod

Při poklesu glykémie o více než 1/3 mezi 2 měřeními, snížit rychlost o 1/3!

Při poklesu glykémie o více než 1/2 mezi 2 měřeními, snížit rychlost na 1/2 a kontaktovat lékaře!

jednotce intenzivní péče (JIP) II. kliniky kardiovaskulární chirurgie 1. LF UK a VFN (tab. 1). Tento standardní

protokol je svoji koncepcí velmi podobný protokolu použitému ve výše popsané Leuenské studii.

Tab. 2. Charakteristika pacientů (*p > 0,05).

	standard	MPC
počet pacientů (muži/ženy)	10 (9/1)	10 (5/5)
věk (roky)	65 ± 13	69 ± 9*
BMI (kg/m ²)	27,3 ± 3,4	26,6 ± 4,6*
glykemie při přijetí na JIP (mmol/l)	8,6 ± 1,5	8,6 ± 1,3*

Tab. 3. Srovnání sledovaných parametrů těsné kontroly glykemie při použití standardního protokolu a počítačového algoritmu (*p = 0,02, *p > 0,05)

	standard	MPC
doba v normoglykemii (hod)	20,3 ± 2,5	26,3 ± 2,1*
průměrná glykemie (mmol/l)	6,72 ± 0,23	6,47 ± 0,11*
doba k dosažení cílových hodnot (hod)	8,9 ± 1,2	10,3 ± 0,9*
doba v hyperglykemii > 8,3 mmol/l (hod)	7,3 ± 1,9	7,3 ± 1,3*
hypoglykemické epizody	2	0*
spotřeba inzulínu (IU/24 hod)	199,1 ± 27,8	230,2 ± 38,8*

Soubor nemocných a metodika

Do studie bylo zařazeno 20 pacientů, kteří podstoupili plánovaný kardiochirurgický výkon (aortokoronární bypass či chlopenní náhradu) a u nichž vstupní glykemie při přijetí na JIP byla vyšší než 6,7 mmol/l, v naší studii splnili toto kritérium všichni pacienti. 10 pacientů bylo randomizováno k léčbě pomocí počítačového algoritmu, 10 k léčbě podle standardního protokolu. Mezi pacienty bylo 14 mužů a 6 žen, 6 pacientů bylo diabetiků (2 ve skupině léčených pomocí standardního protokolu, 4 ve skupině léčených pomocí počítačového algoritmu). Podrobnější charakteristika pacientů je uvedena v tab. 2. Všichni účastníci před vstupem do studie podepsali informovaný souhlas, byla od nich odebrána demografická data, anamnéza a provedeno fyzikální a laboratorní předoperační vyšetření. Vylučovacími kritérii byla alergie na inzulín, mentální omezení respektive neschopnost porozumět a podepsat informovaný souhlas. Studie byla schválena etickou komisí 1. LF UK.

Průměrný věk pacientů byl 67 ± 11 let, průměrné BMI bylo 27,0 ± 4,0 kg/m², průměrná glykemie při přijetí na JIP byla 9 ± 2,4 mmol/l. Délka studie byla 48 hod, cílová glykemie byla 4,4 až

6,1 mmol/l v souladu s Leuvenskou studií.

Bezprostředně po přijetí pacienta z operačního sálu na jednotku intenzivní péče mu byla změřena arteriální glykemie a zahájena intenzivní inzulínová terapie dle protokolu, resp. počítačového algoritmu. Arteriální glykemie byla měřena v hodinových intervalech na přístroji ABL 700 analyzátor (Radiometer Medical A/S, Copenhagen, Dánsko), dále bylo na stejném přístroji provedeno vyšetření základního mineralogramu, krevních plynů a červeného krevního obrazu. Zaznamenávány byly dále vitální funkce, bilance tekutin, tělesná teplota, saturace hemoglobinu, medikace, výživa, ev. další podstatné klinické údaje. MPC algoritmus byl provozován na komerčně dostupném přenosném PC. Rychlost inzulínové infuze byla měněna v hodinových intervalech u počítačového algoritmu, resp. v 1–2hodinových intervalech dle požadavku standardního protokolu. Inzulín Actrapid HM (NovoNordisk, Beahsvard, Dánsko) v ředění 50 IU v 50 ml fyziologického roztoku byl podáván intravenózní cestou centrálním žilním katétrelem.

Statistická analýza byla provedena pomocí programu SigmaStat software (Jandel Scientific, USA), výsledky

jsou vyjádřeny jako průměrné hodnoty ± směrodatná odchylka (SD). Skupiny byly porovnávány pomocí t-testu nebo pomocí Mann-Whitney Rank Sum testu.

Byla hodnocena doba, po kterou byli pacienti v cílovém rozmezí, průměrná glykemie, doba potřebná k dosažení cílového rozmezí, doba v závažnější hyperglykemii (glykemie > 8,3 mmol/l), celková spotřeba inzulínu a počet závažných hypoglykemických epizod (glykemie < 2,9 mmol/l).

Výsledky

Srovnání sledovaných parametrů je shrnuto v tab. 3 a znázorněno v grafech 1 a 2. MPC algoritmus byl schopen udržet glykemii v cílovém rozmezí po delší dobu než standardní protokol, rovněž průměrná glykemie byla při použití tohoto algoritmu nižší. Standardní protokol se ukázal jako efektivnější v rychlejší dosažení cílových hodnot glykemie. Doba, po kterou byli pacienti v hyperglykemii nad 8,3 mmol/l, se u obou algoritmů výrazněji nelišila. Byly zaznamenány 2 hypoglykemické epizody u pacientů léčených pomocí standardního protokolu na rozdíl od MPC algoritmu, u nichž nebyla zaznamenána žádná epizoda hypoglykemie. Spotřeba inzulínu byla vyšší při použití MPC algoritmu.

Diskuse

Počítačový algoritmus použitý v naší studii umožnil efektivnější kontrolu glykemie než běžně používaný standardní protokol. Tento velmi příznivý výsledek může být částečně způsoben kratším intervalem mezi jednotlivými odběry glykemie při použití MPC algoritmu (standardní protokol užívá v případě stabilní glykemie 2hodinový interval). Je ovšem nutné vzít v úvahu, že MPC algoritmus je primárně určený pro automatizovaný systém, který umožňuje častější, prakticky kontinuální monitorování glykemie. Přesto nelze opomenout hlavní výhody počítačového algoritmu, jakými jsou flexibilní přizpůsobení výpočtu rychlosti

inzulinu danému pacientovi (sledováním vývoje jeho inzulínové rezistence, přesnější kalkulací s energetickým příjmem) a významně vyšší bezpečnost. Použití MPC algoritmu umožňuje přesněji dokumentovat průběh vlastní inzulínové terapie, jednoduchým ovládáním významně zvyšuje komfort uživatele a snižuje riziko chyby ošetřujícího personálu, neboť odpadá poměrně složitý „manuální“ výpočet. Přesto byla vyvinuta verze počítačového algoritmu s variabilním intervalem měření glykemie (eMPC), která je testována v současné době a jejíž pilotní výsledky dávají naději, že efektivita algoritmu zůstane zachována, či se dokonce zlepší i při delším časovém úseku mezi jednotlivými odběry. Využití algoritmu lze vidět rovněž v jeho možné implementaci do „polouzavřeného“ systému, který by umožňoval přímou integraci funkce algoritmu a infuzní pumpy v jednom přístroji a podstatně tak zjednodušil práci ošetřujícího personálu.

Závěr

Naše studie prokázala, že použití MPC počítačového algoritmu umožňuje efektivní a bezpečnou kontrolu glykemie u kriticky nemocných pacientů. Jeho hlavní výhody spočívají v jednoduché použitelnosti, bezpečnosti a zvýšení komfortu pro ošetřující personál. Cílem jeho využití je však implementace v automatizovaném uzavřeném systému.

Studie byla podporována 6. rámcovým projektem EU CLINICIP a MZO 000064165.

Literatura

1. Aulak KS, Koeck T, Crabb JW et al. Dynamics of protein nitration in cells and mitochondria. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004; 286: H30–H38.
2. Basi S, Pupim LB, Simmons EM et al. Insulin resistance in critically ill patients with acute renal failure. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005; 289: F259–F264.
3. Beckman JA, Goldfine AB, Gordon MB et al. Ascorbate restores endothelium-dependent vasodilation impaired by acute hyperglycemia in humans. *Circulation* 2001; 103: 1618–1623.
4. Butler SO, Btaiche IF, Alaniz C. Relationship between hyperglycemia and infection in critically ill patients. *Pharmacotherapy* 2005; 25: 963–976.
5. Furnary AP, Wu Y, Bookin SO. Effect of hyperglycemia and continuous intravenous insulin infusions on outcomes of cardiac surgical procedures: the Portland Diabetic Project. *Endocr Pract* 2004; 10(Suppl 2): 21–33.
6. Goldberg PA, Siegel MD, Sherwin RS et al. Implementation of a safe and effective insulin infusion protocol in a medical intensive care unit. *Diabetes Care* 2004; 27: 461–467.
7. Grimble RF. Inflammatory status and insulin resistance. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2002; 5: 551–559.
8. Hovorka R, Canonico V, Chassin LJ et al. Nonlinear model predictive control of glucose concentration in subjects with type 1 diabetes. *Physiol Meas* 2004; 25: 905–920.
9. Hovorka R, Chassin LJ, Wilinska ME et al. Closing the loop: the adicol experience. *Diabetes Technol Ther* 2004; 6: 307–318.
10. Johan Groeneveld AB, Beishuizen A, Visser FC. Insulin: a wonder drug in the critically ill? *Crit Care* 2002; 6: 102–105.
11. Křemen J, Bláha J, Matias M et al. Monitorování glykemie u kriticky nemocných pacientů: srovnání arteriálních a intersticiálních hladin glukózy měřených pomocí mikrodialýzy tukové tkáně. *Vnitř Lék* 2006; 52: 777–781.
12. Levi M, ten Cate H. Disseminated intravascular coagulation. *N Engl J Med* 1999; 341: 586–592.
13. Marfella R, Nappo F, De Angelis L et al. Hemodynamic effects of acute hyperglycemia in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2000; 23: 658–663.
14. Marfella R, Nappo F, De Angelis L et al. The effect of acute hyperglycaemia on QTc duration in healthy man. *Diabetologia* 2000; 43: 571–575.
15. Marik PE, Raghavan M. Stress-hyperglycemia, insulin and immunomodulation in sepsis. *Intensive Care Med* 2004; 30: 748–756.
16. McCowen KC, Malhotra A, Bistrian BR. Stress-induced hyperglycemia. *Crit Care Clin* 2001; 17: 107–124.
17. Mechanick JL. Metabolic mechanisms of stress hyperglycemia. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2006; 30: 157–163.
18. Mizock BA. Alterations in carbohydrate metabolism during stress: a review of the literature. *Am J Med* 1995; 98: 75–84.
19. Pittas AG, Siegel RD, Lau J. Insulin therapy for critically ill hospitalized patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2004; 164: 2005–2011.
20. Scott JF, Robinson GM, French JM et al. Glucose potassium insulin infusions in the treatment of acute stroke patients with mild to moderate hyperglycemia: the Glucose Insulin in Stroke Trial (GIST). *Stroke* 1999; 30: 793–799.
21. Title LM, Cummings PM, Giddens K et al. Oral glucose loading acutely attenuates endothelium-dependent vasodilation in healthy adults without diabetes: an effect prevented by vitamins C and E. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 2185–2191.
22. Van den Berghe G. How does blood glucose control with insulin save lives in intensive care? *J Clin Invest* 2004; 114: 1187–1195.
23. Van den Berghe G. Neuroendocrine pathobiology of chronic critical illness. *Crit Care Clin* 2002; 18: 509–528.
24. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med* 2006; 354: 449–461.
25. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 2001; 345: 1359–1367.
26. Williams SB, Goldfine AB, Timimi FK et al. Acute hyperglycemia attenuates endothelium-dependent vasodilation in humans in vivo. *Circulation* 1998; 97: 1695–1701.

MUDr. Jaromír Křemen
www.vfn.cz
e-mail: jkrem@lf1.cuni.cz

Doručeno do redakce: 23. 4. 2007
Přijato po recenzi: 31. 8. 2007