

Continuous Glucose Monitoring in pazienti diabetici critici ospedalizzati Esperienza preliminare su trenta soggetti

Aglialoro A.¹, Patrone M.¹, Isetta M.², Magaia O.³, Grondona P.⁴, Guido R.¹, Caviglia E.², Pastorino L.³, Quidaciolu F.⁴, Corsi A.¹



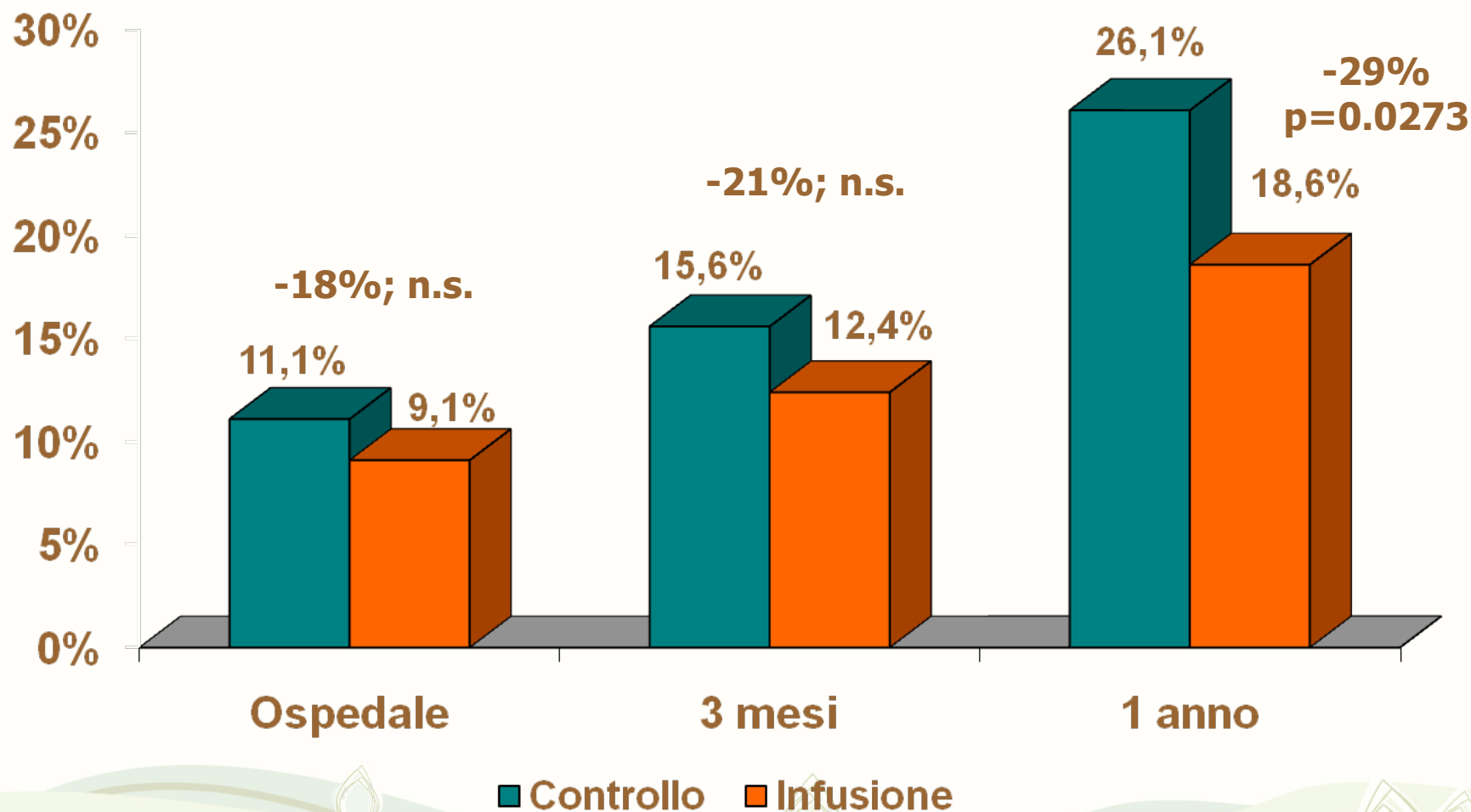
¹SC Diabetologia Endocrinologia e Malattie Metaboliche, ²SC Anestesiologia e Rianimazione, ³SC Cardiologia, ⁴SC Chirurgia
POU Ospedale "Villa Scassi" ASL 3 Genovese, Genova

Introduzione

- La necessità di raggiungere obiettivi glicemici stringenti nel paziente iperglicemico ospedalizzato all'interno dell'area critica è ormai un concetto consolidato
- Gli Standard internazionali di cura del Diabete tuttavia non forniscono raccomandazioni sull'uso del monitoraggio continuo del glucosio (CGM) in pazienti critici ospedalizzati
- Vista la correlazione direttamente proporzionale tra iperglicemia e mortalità generale durante il ricovero ospedaliero e nel post ricovero, un interessante campo di applicazione del CGM è indubbiamente rappresentato dall'utilizzo in pazienti critici, al fine di ottenere informazioni aggiuntive utili per ottimizzare la terapia insulinica e migliorarne quindi la prognosi (1,2,3,4,5)

1. Malmberg K. et al DIGAMI study J Am Coll Cardiol 1995;26:57-65
2. Furnary AP et al J Thorac Cardiovasc Surg 2003;125:1007-1021
3. Van den Berghe G et al N Engl J Med 2001;345:1359-67
4. Umpierrez G et al J Clin Endocrinol Metab 2002;87:978-982
5. Pomposelli JJ et al J Parenter Enteral Nutr 1998;22:77-81

Studio DIGAMI: mortalità ai diversi tempi di follow up



IMA in DM : infusione di insulina nelle prime 48 h+ terapia insulinica intensiva per 3 mesi

Studio Van den Berghe 2001: disegno dello studio

Trattamento convenzionale

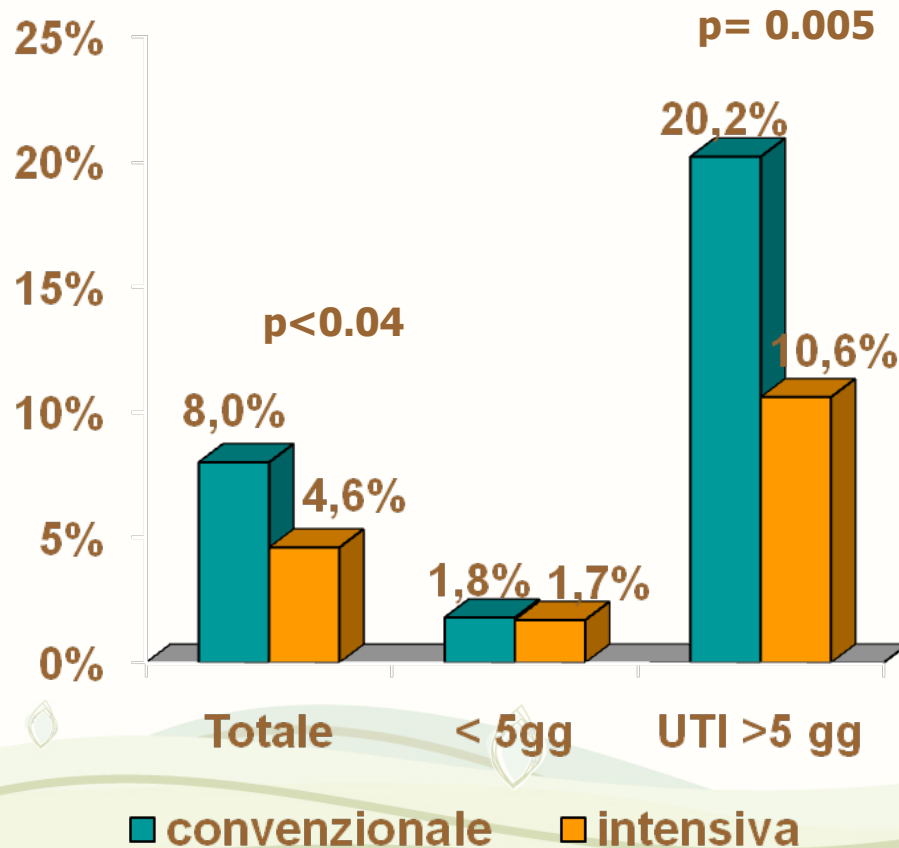
- ❑ Infusione continua di insulina (50 UI in 50% NaCl 0.9%)
- ❑ Inizio: glicemia > 215 mg/ dl
- ❑ Goal: glicemia 180- 200 mg/ dl
- ❑ Controllo glicemia: ogni 1- 4 ore
- ❑ Nutrizione: 200- 300 g glucoso iv/ 24 ore I gior. → parenterale, mista, enterale
- ❑ Terapia post UTI: convenzionale, goal glicemico 180- 200 mg/ dl

Trattamento intensivo

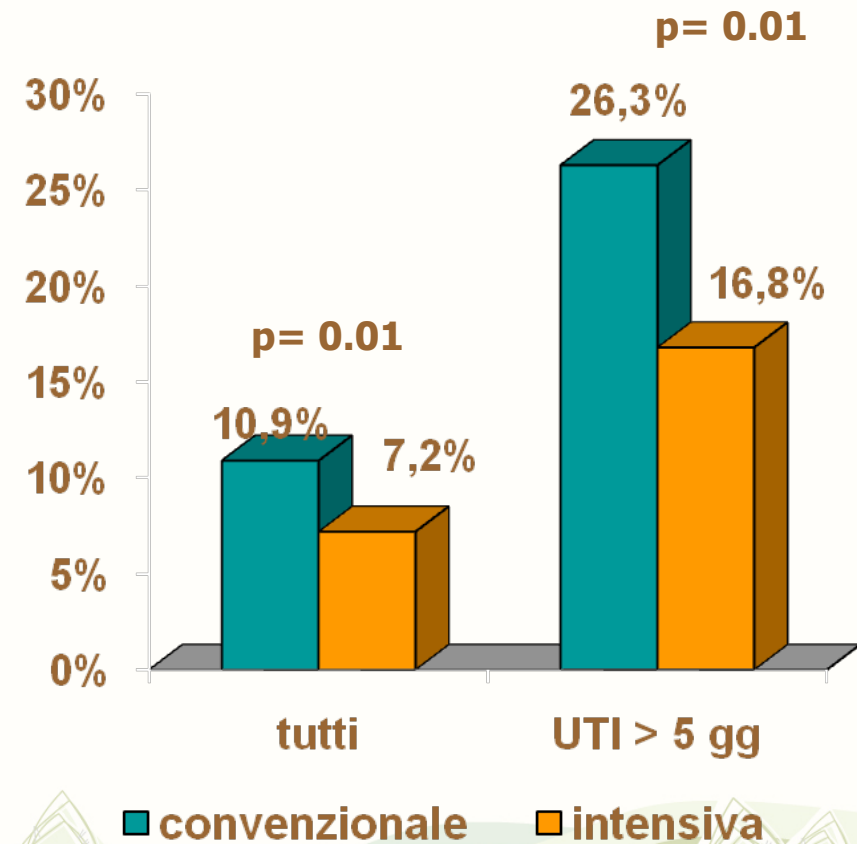
- ❑ Infusione continua di insulina (50 UI in 50% NaCl 0.9%)
- ❑ Inizio: glicemia > 110 mg/ dl
- ❑ Goal: glicemia 80- 110 mg/ dl
- ❑ Controllo glicemia: ogni 1- 4 ore
- ❑ Nutrizione: 200- 300 g glucoso iv/ 24 ore I gior. → parenterale, mista, enterale
- ❑ Terapia post UTI: convenzionale, goal glicemico 180- 200 mg/ dl

Studio Van den Berghe 2001: mortalità intraospedaliera

Mortalità in UTI



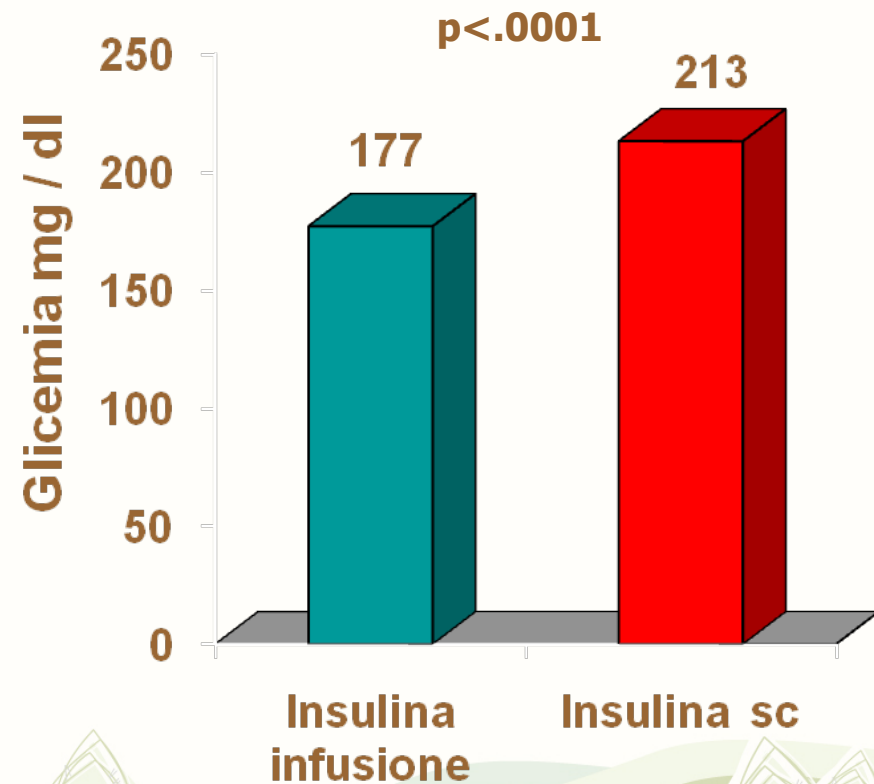
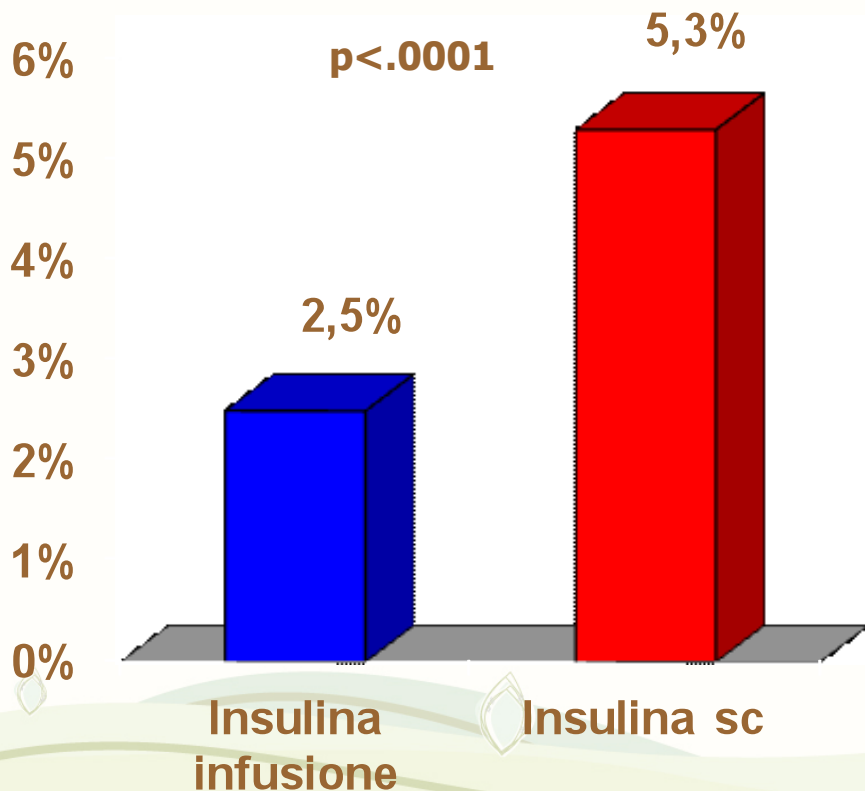
Mortalità in ospedale



Obiettivi glicemici e modalità di trattamento in CABG

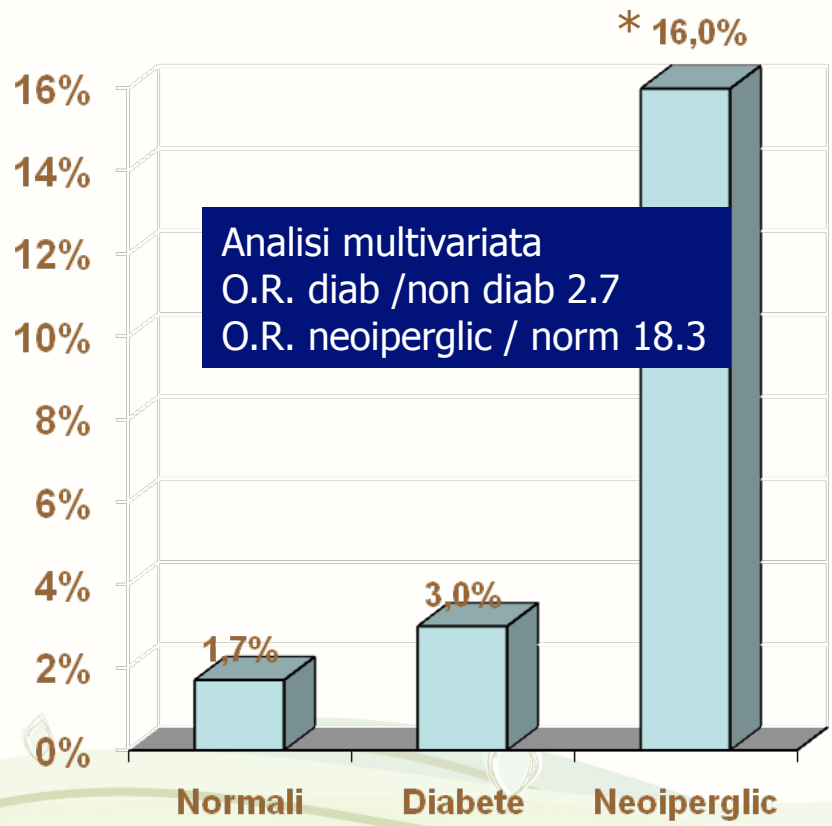
Glicemia media

Mortalità intraospedaliera



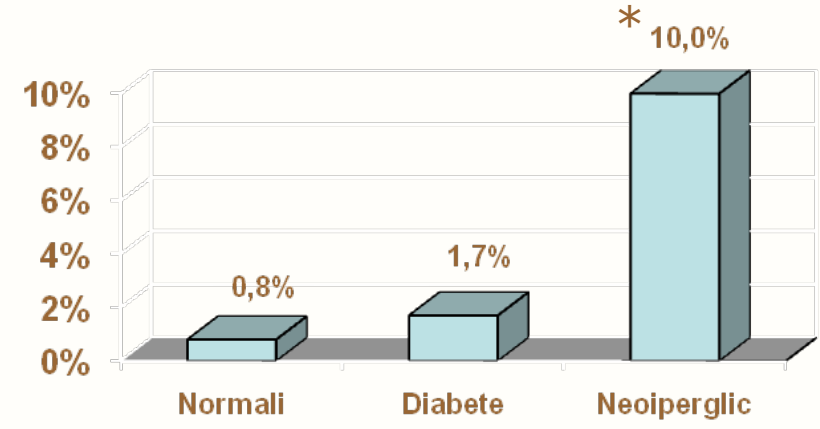
Mortalità intraospedaliera in pazienti normali, diabetici o con neo-iperglicemia

Mortalità intraospedaliera totale

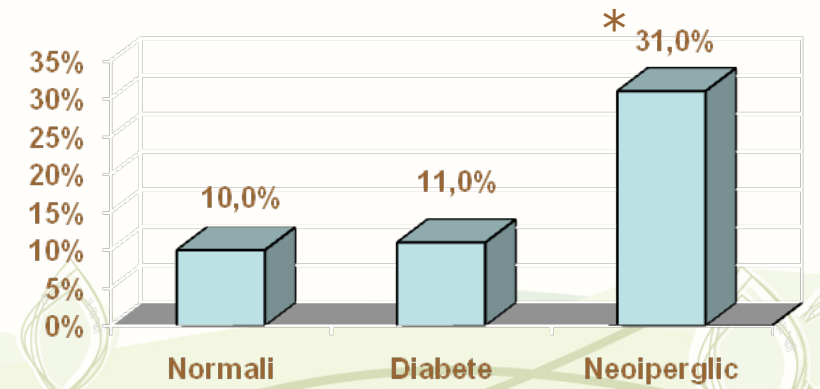


*p<0.001

Mortalità intraospedaliera non UTI



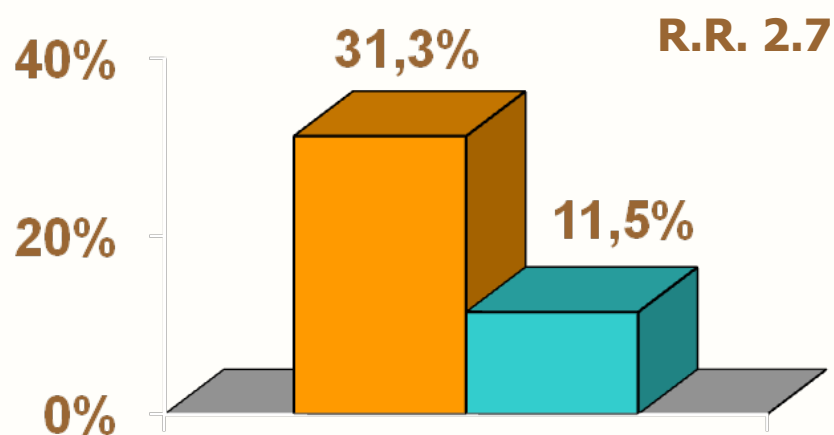
Mortalità intraospedaliera UTI



Obiettivi glicemici: ricoveri chirurgici e medici

Glicemia in I giornata post- operatoria e infezioni nosocomiali

Incidenza di infezioni



- glicemia > 220 mg/ dl
- glicemia < 220 mg/ dl

Pomposelli JJ JPEN 1998, 22:771

Introduzione

- I pazienti critici, inoltre, potrebbero trarre beneficio dall'utilizzo del CGM anche in relazione al fatto che la variabilità glicemica sembra essere un predittore indipendente di mortalità intraospedaliera nelle Unità di Terapia Intensiva UTI (6)
- Alcuni studi hanno confermato come il monitoraggio in continuo rappresenti in queste situazioni un valido aiuto per identificare le escursioni glicemiche ed ottimizzare il trattamento insulinico per il raggiungimento di una condizione di normoglicemia (7, 8, 9)
- L'uso della tecnologia potrebbe rappresentare una novità non facilmente accettabile dal personale

6. Krinsley JS et al Crit Care Med 2008;36:3008-3013

7. Goldberg PA et al Diabetes Technology & Therapeutics 2004;6:339-347

8. De Block et al Diabetes Care 2006;29:1750-6

9. De Block et al Curr Diabetes Rev 2008;4:234-44

Uso del CGM nel paziente critico ospedalizzato (UTI)

DIABETES TECHNOLOGY & THERAPEUTICS
Volume 6, Number 3, 2004
© Mary Ann Liebert, Inc.

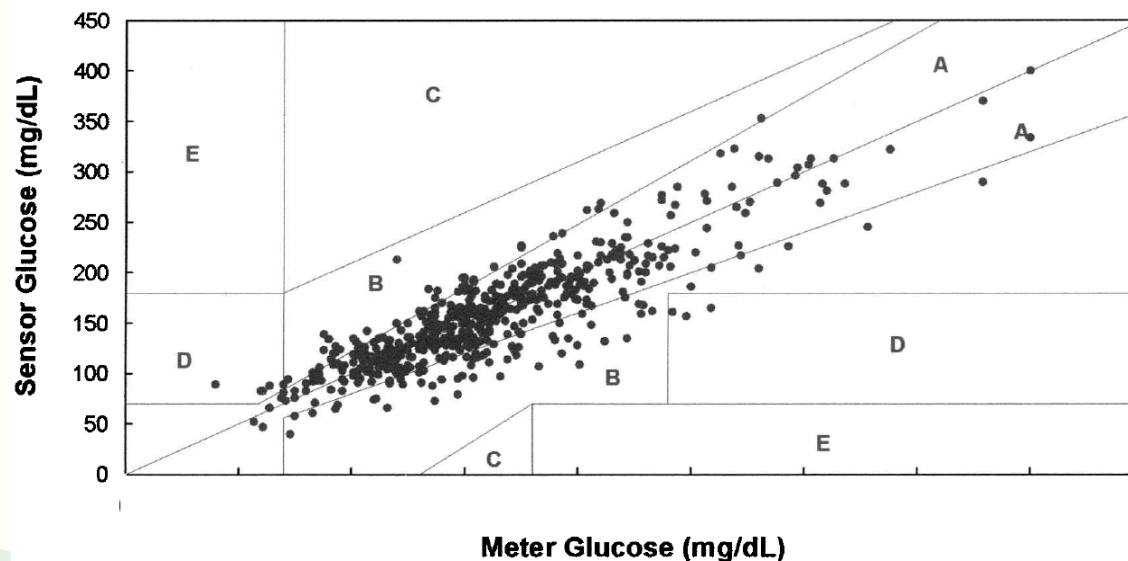
Experience with the Continuous Glucose Monitoring System[®] in a Medical Intensive Care Unit

PHILIP A. GOLDBERG, M.D.,¹ MARK D. SIEGEL, M.D.,² RAYMOND R. RUSSELL, M.D.,³
ROBERT S. SHERWIN, M.D.,¹ JOSHUA I. HALICKMAN,¹ DAWN A. COOPER, M.S., R.N.,⁴
JAMES D. DZIURA, Ph.D.,⁵ and SILVIO E. INZUCCHI, M.D.¹

Accuratezza clinica

Clarke Error-Grid Analysis

Distribution: A: 78.4%, B: 20.3%,
C: 0.0%, D: 1.3%, E: 0.0%



Uso del CGM nel paziente critico ospedalizzato (UTI)

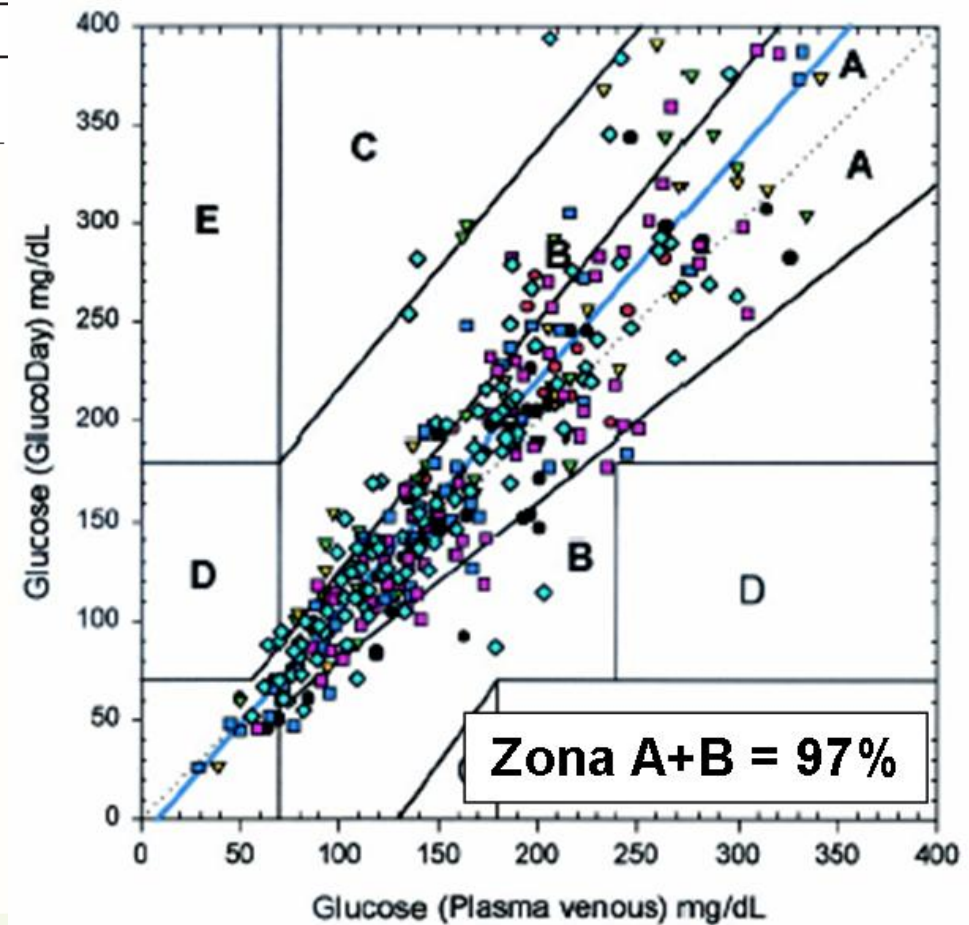
Intensive Insulin Therapy in the Intensive Care Unit

Assessment by continuous glucose monitoring

CHRISTOPHE DE BLOCK, MD, PHD^{1,2,3}
BEGOÑA MANUEL-Y-KEENOV, MD, PHD³

LUC VAN GAAL, MD, PHD^{1,3}
PETER ROGIER, MD²

Accuratezza clinica



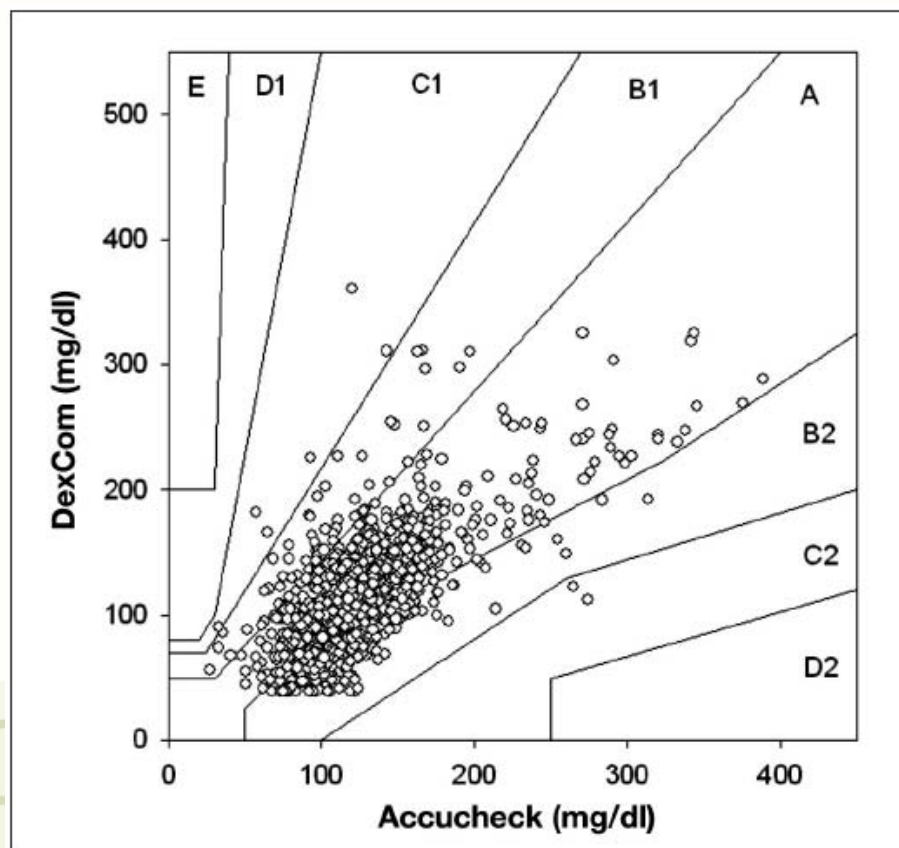
Uso del CGM nel paziente critico ospedalizzato (UTI)

Journal of Diabetes Science and Technology
Volume 3, Issue 4, July 2009
© Diabetes Technology Society

DEVELOPMENTS in
Continuous Glucose Monitoring

Numerical and Clinical Accuracy of a Continuous Glucose Monitoring System during Intravenous Insulin Therapy in the Surgical and Burn Intensive Care Units

Atoosa Rabiee, M.D.,^{1,2} Virginia Andreasik, R.N.,¹ Rania Abu-Hamdah, Ph.D.,¹
Panagis Galiatsatos, B.S.,¹ Zeina Khouri, Ph.D.,¹ B. Robert Gibson, M.D.,¹
Dana K. Andersen, M.D.,¹ and Dariush Elahi, Ph.D.^{1,2}



Accuracy of CGM in ICU patients

68.2% Zone A

31.8% Zone B

Uso del CGM nel paziente critico ospedalizzato (UTI)

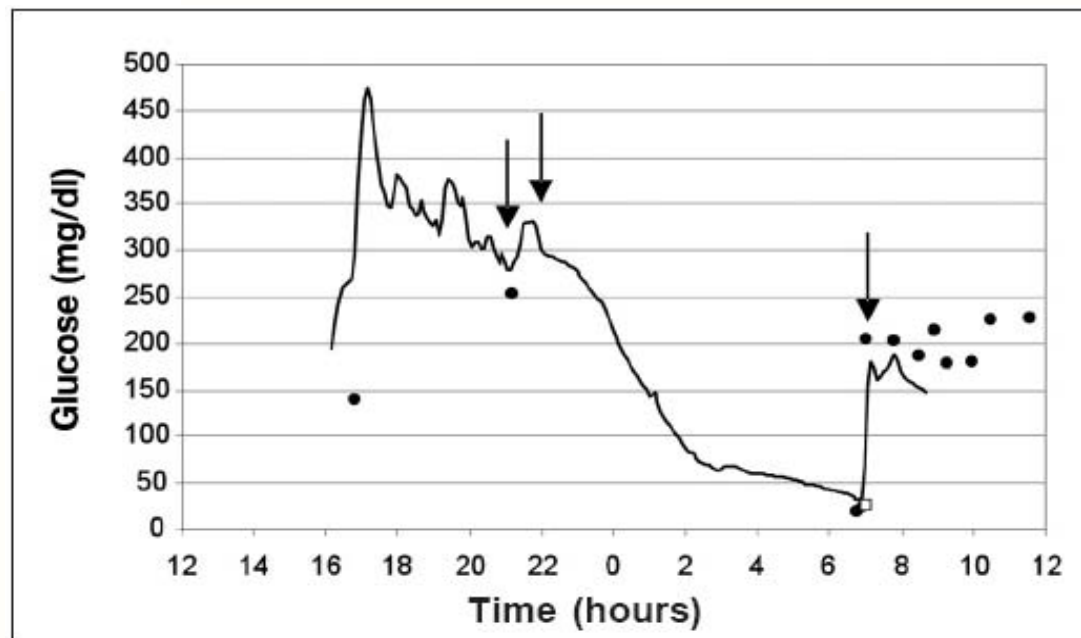
Clinical Need for Continuous Glucose Monitoring in the Hospital

Jeffrey I Joseph, D.O.,¹ Brian Hipszer, Ph.D.,¹ Boris Mraovic, M.D.,¹ Inna Chervoneva, Ph.D.,²
Mark Joseph, B.S.,³ and Zvi Grunwald, M.D.¹

Journal of Diabetes Science and Technology

Volume 3, Issue 6, November 2009

© Diabetes Technology Society



Potential for prevention of severe Hypoglycemia
Patient was unresponsive due to hypoglycemia

Uso del CGM nel paziente critico ospedalizzato (UTI)

Clinical Need for Continuous Glucose Monitoring in the Hospital

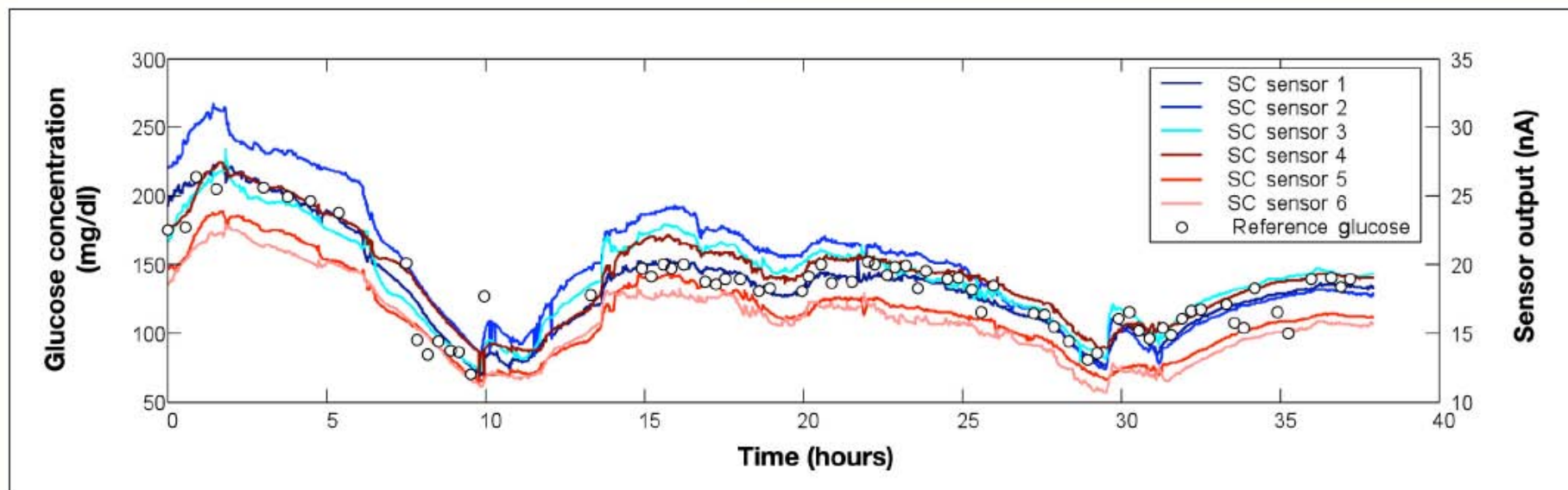
Jeffrey I Joseph, D.O.,¹ Brian Hipszer, Ph.D.,¹ Boris Mraovic, M.D.,¹ Inna Chervoneva, Ph.D.,²
Mark Joseph, B.S.,³ and Zvi Grunwald, M.D.¹

Journal of Diabetes Science and Technology

Volume 3, Issue 6, November 2009

© Diabetes Technology Society

Riproducibilità



CGM after abdominal surgery
Six simultaneous devices

Uso del CGM nel paziente critico ospedalizzato (UTI)

Real-Time Continuous Glucose Monitoring in Critically Ill Patients

A prospective randomized trial

ULRIKE HOLZINGER, MD¹
JOANNA WARSZAWSKA, MD¹
REINHARD KITZBERGER, MD¹
MARLENE WEWALKA, MD¹

WOLFGANG MIEHSLER, MD¹
HARALD HERKNER, MD²
CHRISTIAN MADL, MD¹

difficulty of obtaining near-normoglycemia and thereby avoiding the risk of severe hypoglycemia (9). In critically ill patients, accurate real-time continuous glucose monitoring (CGM) might be the

	Real-time CGM	Control	P
n	63	61	
Mean sensor glucose (mg/dl)	105.8 ± 18.1	110.6 ± 10.4	0.076
Mean blood glucose (mg/dl)	113.2 ± 14.3	114.0 ± 11.0	0.731
Time of glucose <110 mg/dl (%)	59.0 ± 20.4	55.0 ± 18.0	0.245
Time of glucose <150 mg/dl (%)	94.2 ± 7.9	92.9 ± 8.4	0.395
Time to reach 110 mg/dl (min)	150 (48–275)	118 (45–240)	0.557
Rate of hypoglycemia (% of patients)	1.6	11.5	0.031
Insulin (IU/72 h, study period)	104 ± 78	110 ± 52	0.320
Length of stay	17.4 ± 14.4	16.8 ± 12.2	0.785
ICU mortality (%)	22	26	0.677
Hospital mortality (%)	33	31	0.849

Scopi dello studio

- 1) Verificare l'efficacia del CGM nel raggiungimento del target glicemico in pazienti diabetici adulti ricoverati in area critica
- 2) Valutare come il CGM viene "vissuto" dal personale infermieristico rispetto al metodo tradizionale di monitoraggio glicemico

Caratteristiche dei pazienti

Pazienti diabetici critici ospedalizzati:

UTIC n 15

UTI n 7

Chirurgia n 8

totale n 30

Età media 62 ± 16

Sesso (M/F) 16/14

Insulina ev/sc 12/18

Materiali e Metodi

- **CGM:** 7 giorni
real time
sensore sottocutaneo
- **target glicemico:** 140-180 mg/dl (10,11,12)
- **Questionario:** per indagare il livello di accettazione e gradimento degli operatori abbiamo somministrato un questionario secondo una scala Lickert, appositamente costruito



10. Wiener RS et al JAMA 2008;300:933-944

11. The NICE-SUGAR Study Investigators N Engl J Med 2009;360:1283-1297

12. Moghissi ES et al AACE and ADA Consensus Statement Diabetes Care 2009;32:1119-1131

Target Glicemico

JAMA®

Benefits and Risks of Tight Glucose Control in Critically Ill Adults A Meta-analysis

Renda Soylemez Wiener, MD, MPH

Daniel C. Wiener, MD

Robin J. Larson, MD, MPH

IN 2001 VAN DEN BERGHE ET AL¹ published a randomized controlled trial of critically ill surgical patients showing that tight glucose control reduced hospital mortality by one-third. Since the greatest decrease in deaths occurred in the subgroup of patients with sepsis and multisystem organ failure, some speculated that the benefits of tight glucose control might

Context The American Diabetes Association and Surviving Sepsis Campaign recommend tight glucose control in critically ill patients based largely on 1 trial that shows decreased mortality in a surgical intensive care unit. Because similar studies report conflicting results and tight glucose control can cause dangerous hypoglycemia, the data underlying this recommendation should be critically evaluated.

Objective To evaluate benefits and risks of tight glucose control vs usual care in critically ill adult patients.

Data Sources MEDLINE (1950-2008), the Cochrane Library, clinical trial registries, reference lists, and abstracts from conferences from both the American Thoracic Society (2001-2008) and the Society of Critical Care Medicine (2004-2008).

Study Selection We searched for studies in any language in which adult intensive care patients were randomly assigned to tight vs usual glucose control. Of 1358 identified studies, 34 randomized trials (23 full publications, 9 abstracts, 2 unpublished studies) met inclusion criteria.

Wiener RS et al JAMA 2008;300:933-944

Target Glicemico

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

MARCH 26, 2009

VOL. 360 NO. 13

Intensive versus Conventional Glucose Control in Critically Ill Patients

The NICE-SUGAR Study Investigators*

ABSTRACT

BACKGROUND

The optimal target range for blood glucose in critically ill patients remains unclear.

METHODS

Within 24 hours after admission to an intensive care unit (ICU), adults who were expected to require treatment in the ICU on 3 or more consecutive days were randomly assigned to undergo either intensive glucose control, with a target blood glucose range of 81 to 108 mg per deciliter (4.5 to 6.0 mmol per liter), or conventional glucose control, with a target of 180 mg or less per deciliter (10.0 mmol or less per liter). We defined the primary end point as death from any cause within 90 days after randomization.

The NICE-SUGAR study is a collaboration of the Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group, the George Institute for International Health (University of Sydney), the Canadian Critical Care Trials Group, and the Vancouver Coastal Health Research Institute (University of British Columbia). The NICE-SUGAR study writing committee (Simon Finfer, F.R.C.P., F.J.F.I.C.M., Dean R. Chittock, F.R.C.P.C., Steve Yu-Shuo Su, Ph.D., Deborah Blair, R.N., Denise Foster, R.N., Vinay Dhingra, F.R.C.P.C., Rinaldo Bellomo, F.I.F.I.C.M.)

The NICE-SUGAR Study Investigators N Engl J Med 2009;360:1283-1297

Target Glicemico

Reviews/Commentaries/ADA Statements

CONSENSUS STATEMENT

American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association Consensus Statement on Inpatient Glycemic Control

ETIE S. MOGHISSI, MD, FACP, FACE¹
MARY T. KORYTKOWSKI, MD²
MONICA DiNARDO, MSN, CRNP, CDE³
DANIEL EINHORN, MD, FACP, FACE⁴
RICHARD HELLMAN, MD, FACP, FACE⁵

IRL B. HIRSCH, MD⁶
SILVIO E. INZUCCHI, MD⁷
FARAMARZ ISMAIL-BEIGI, MD, PHD⁸
M. SUE KIRKMAN, MD⁹
GUILLERMO E. UMPIERREZ, MD, FACP, FACE¹⁰

trol, addressing a number of systematic implementation barriers in hospitals (11). These efforts contributed to a growing national movement viewing the management of inpatient hyperglycemia as a quality-of-care measure.

Target : 140-180 mg/dl

Moghissi ES et al AACE and ADA Consensus Statement Diabetes Care 2009;32:1119-1131

Questionario di gradimento

Questionario di gradimento del CGM vs monitoraggio glicemico tradizionale da parte del Personale Infermieristico

1. Semplicità d'uso

Ritengo che il sistema CGM integrato alla terapia insulinica sia più semplice rispetto al sistema di monitoraggio tradizionale

1 completamente in disaccordo 2 in disaccordo 3 non saprei 4 d'accordo 5 completamente d'accordo

2. Miglioramento del controllo glicemico

Ritengo che il sistema CGM integrato alla terapia insulinica possa aiutare a migliorare il compenso glicemico rispetto al sistema di monitoraggio tradizionale

1 completamente in disaccordo 2 in disaccordo 3 non saprei 4 d'accordo 5 completamente d'accordo

3. Impegno di tempo

Il sistema CGM rispetto a quello tradizionale non comporta un impegno di tempo maggiore

1 completamente in disaccordo 2 in disaccordo 3 non saprei 4 d'accordo 5 completamente d'accordo

4. Formazione del personale

Sento la necessità di maggiori informazioni spiegazioni sul funzionamento e sulla applicabilità del sistema CGM

1 completamente in disaccordo 2 in disaccordo 3 non saprei 4 d'accordo 5 completamente d'accordo

5. Giudizio complessivo

Complessivamente preferisco il sistema CGM rispetto al sistema tradizionale

1 completamente in disaccordo 2 in disaccordo 3 non saprei 4 d'accordo 5 completamente d'accordo

Materiali e Metodi

Abbiamo valutato la percentuale di tempo in cui le glicemie si distribuivano nelle fasce glicemiche:

< 80 mg/dl

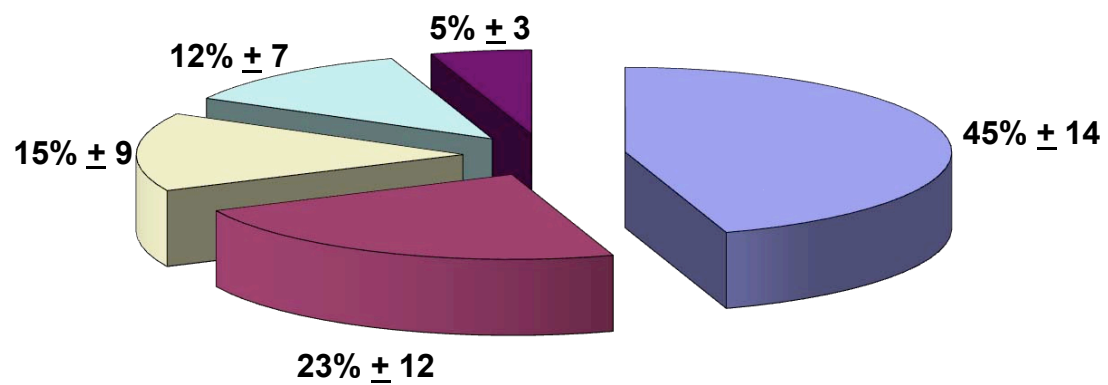
80-109 mg/dl

110-139 mg/dl

140-180 mg/dl

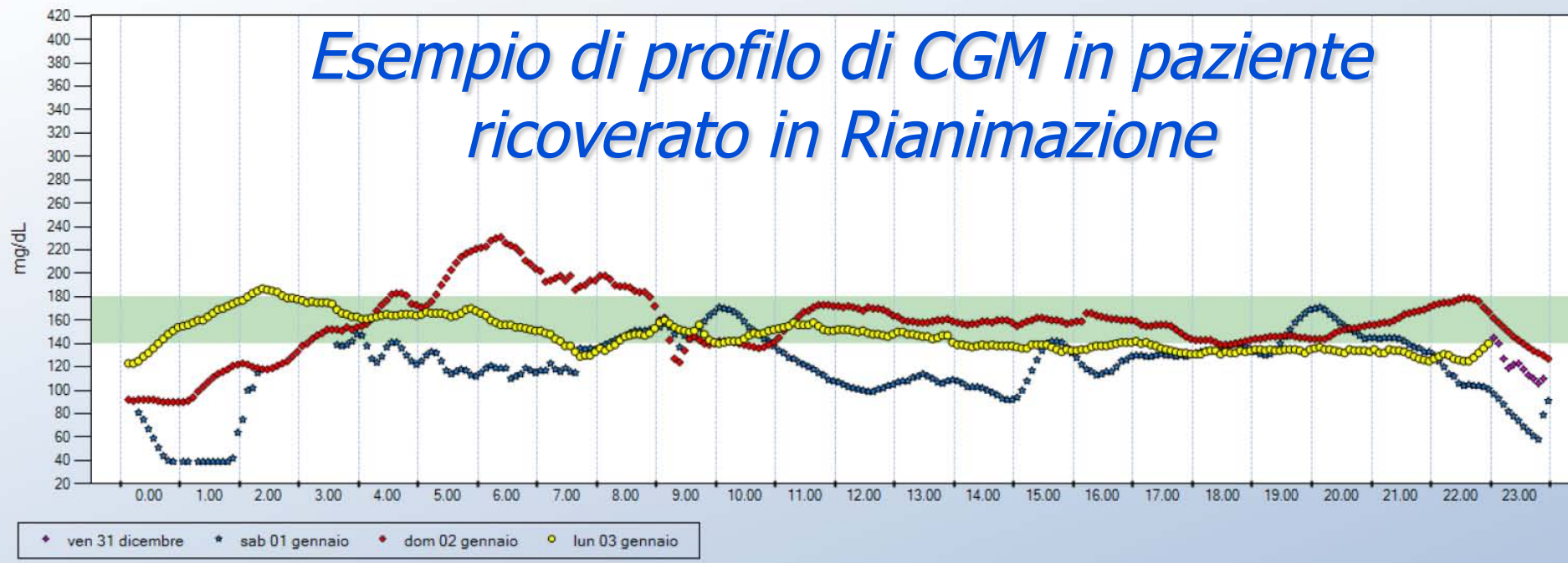
> 180 mg/dl

Results



- Glycemia reached target (140-180 mg/dl)
- Glycemia 110-140 mg/dl
- Glycemia 80-110 mg/dl
- Glycemia >180 mg/dl
- Glycemia < 80 mg/dl

Esempio di profilo di CGM in paziente ricoverato in Rianimazione



Questionario di gradimento

Quesito	SCORE TOTALE				
Semplicità d'uso	5. 83.33%	4. 16.66%	3. 0%	2. 0%	1. 0%
Miglioramento del controllo glicemico	5. 50%	4. 16.66%	3. 25%	2. 8.33%	1. 0%
Impegno di tempo	5. 33.33%	4. 50%	3. 0%	2. 0%	1. 16.66%
Formazione del personale	5. 66.66%	4. 25%	3. 8.33%	2. 0%	1. 0%
Giudizio complessivo	5. 75%	4. 25%	3. 0%	2. 0%	1. 0%

Perceived benefits of CGM in ICU Setting

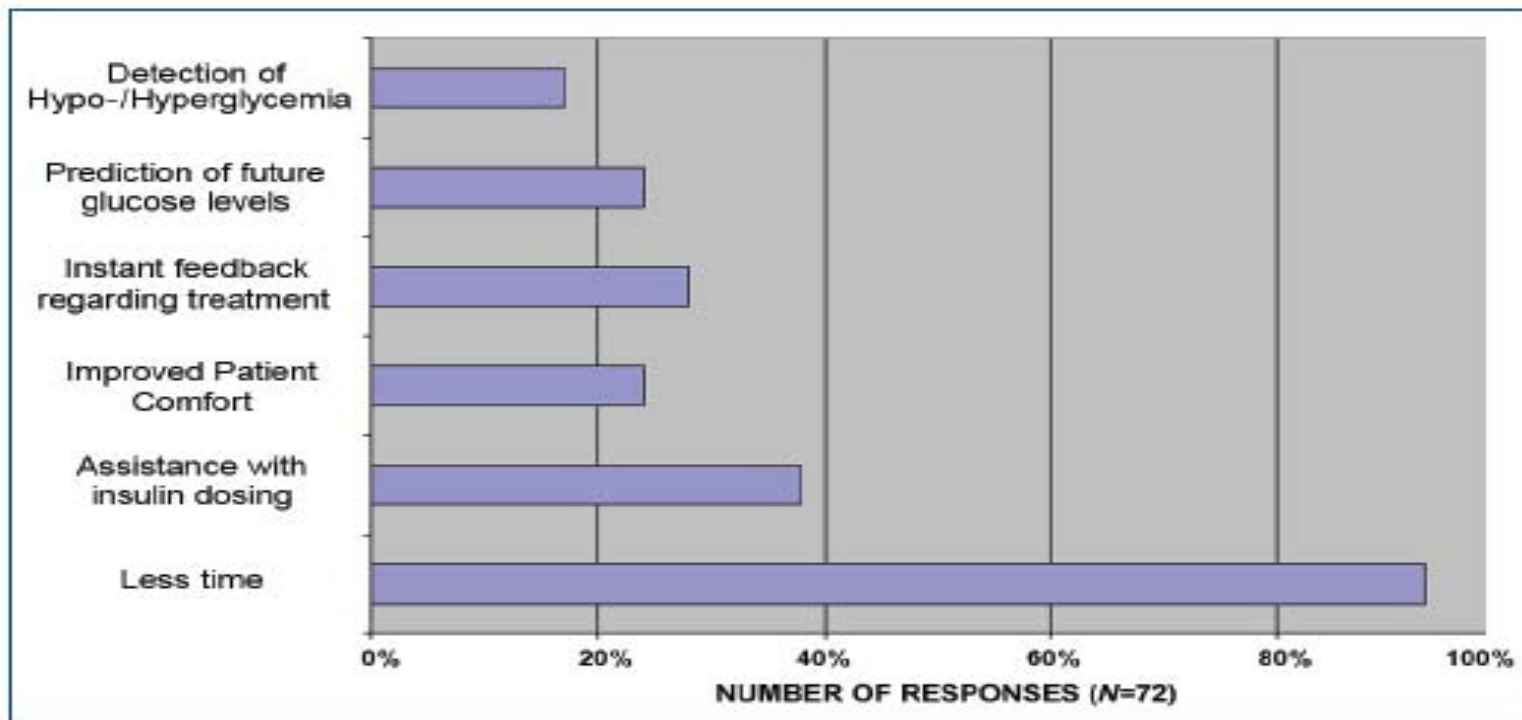
Journal of Diabetes Science and Technology
Volume 1, Issue 6, November 2007
© Diabetes Technology Society

CONTROVERSIES in
Continuous Glucose Monitoring

Convergence of Continuous Glucose Monitoring and In-Hospital Tight Glycemic Control: Closing the Gap between Caregivers and Industry

Michaela Miller, M.B.A., Matthew J. Skladany, B.S., Christopher R. Ludwig, M.B.A.,
and Joshua S. Guthermann, B.S.

Responses of ICU Managers and Nurses



Commenti

- I pazienti che praticavano la **terapia insulinica sc** presentavano rispetto a quelli che praticavano **terapia insulinica ev** un maggior numero di glicemie > 180 mg/dl
- I **valori letti con il CGM** erano **ben correlati con le misurazioni glicemiche capillari e arteriose**
- **No ci sono stati Eventi Avversi**

Commenti

- La glicemia è rimasta a target in quasi la metà del tempo di misurazione e complessivamente è stata al di sopra di 180 mg/dl o al di sotto di 80 mg/dl per una percentuale di tempo assai limitata
- Riteniamo che difficilmente saremmo riusciti ad ottenere glicemie così adeguate e costanti utilizzando il tradizionale schema di variazione insulinica
- Il CGM infatti ha consentito di apportare pronte correzioni della posologia insulinica non appena si evidenziavano valori di glicemia al di fuori del range voluto
- Questo anticipo nell'intervento ha evitato che si aggravassero condizioni di ipo o iperglicemia ed ha certamente favorito il raggiungimento del "target"

Problemi emersi durante l'uso del CGM

- possibilità di valutare i risultati solo dopo 2 ore
- possibili piccole emorragie nel sottocute in pazienti che sono in terapia con eparina a basso peso
- necessità di frequenti calibrazioni (2/die) per rendere il sistema più affidabile
- difficoltà nell'applicazione dello strumento a livello addominale in pazienti sottoposti ad intervento sull'addome
- necessità di maggiore formazione del personale infermieristico (91.7%)

Conclusioni

- La nostra esperienza non è al momento sufficiente per suggerirci delle raccomandazioni uniformemente e sistematicamente applicabili al paziente critico ospedalizzato, in accordo con la letteratura (7,8,9,13,14)
- Tuttavia, non c'è dubbio che l'utilizzo del CGM in questa specifica situazione è un interessante campo di applicazione che verosimilmente vedremo crescere nel prossimo futuro

7. Goldberg PA et al Diabetes Thecnology & Therapeutics 2004;6:339-347

8. De Block et al Diabetes Care 2006;29:1750-6

9. De Block et al Curr Diabetes Rev 2008;4:234-44

13. Beardsall K et al Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2005 Jul;90(4):E307-10

14. Radermecker RP et al Diabetic Medicine 2009;26, 167-170

Uso del CGM nel paziente critico ospedalizzato (UTI)

Journal of Diabetes Science and Technology
Volume 1, Issue 2, March 2007
© Diabetes Technology Society

EDITORIAL

Technology to Treat Hyperglycemia in Trauma

David C. Klonoff, M.D., FACP

Potenziali problemi nell'uso del CGM in pazienti in UTI:

- il lag time tra la glicemia e i livelli di glucosio nell'interstizio può essere prolungato dall'ipotensione, che è comune in UTI, o dall'uso di farmaci vasocostrittori a causa di una riduzione della perfusione cutanea
- i pazienti politraumatizzati e ustionati non sono candidati all'uso del CGM

Il trattamento con insulina ev prevede

- Notevole impegno ed un lavoro in Team per adottare protocolli condivisi
- Formazione del personale sanitario
- Aumento del carico di lavoro per le infermiere: 35% in più delle misurazioni della glicemia
(Kanji S, al; Intensive Care Med, 30; 2004)
- Aumentato rischio di ipoglicemie

Uso del CGM nel paziente critico ospedalizzato (UTI)

Continuous Glucose Monitoring: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline

Klonoff D et al

The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism October 1, 2011 vol. 96 no. 10
2968-2979

Objective: The aim was to formulate practice guidelines for determining settings where patients are most likely to benefit from the use of continuous glucose monitoring (CGM)

Participants: The Endocrine Society appointed a Task Force of experts, a methodologist, and a medical writer

Conclusions: The Task Force evaluated three potential uses of CGM: 1) real-time CGM in adult hospital settings; 2) real-time CGM in children and adolescent outpatients; and 3) real-time CGM in adult outpatients

Ideal Glucose Sensor in Critical Care

- selective for glucose, no drug interference
- a fast response to changing glucose concentrations
- reproducible signal to provide results
- sensor fabrication on large scale
- easy to use
- non invasive
- minimum calibration required
- real-time continuous information regarding glucose
- alert at time of hypoglycemia or rapid glucose change
- computer controlled administration of insulin therapy

Value increased if CGM integrated to implement Closed-Loop Control

'Back to the Future'

1979- BIOSTATOR-Artificial Pancreas: Closed -loop IV Insulin & Glucose Delivery



blood -2ml/hr;
sensor glucose-oxidase;
program set for goal of 5.6mM-
non-linear PD algorithm

'Back to the Future'

Continuous Monitoring Systems



Medtronic REAL-Time



Minimed Mini-link



Abbott Navigator



DexCom Implantable



DexCom STS

'Back to the Future'

In-hospital CGMS Devices using Blood

Not Very User Friendly

Nikkiso STG-22,55



GmbH Glucostator



Glucoscout



Blood vs **Subcutaneous Sensors-**

ADVANTAGES-

across hospital (OR, to ICU, to floor, to home)

no blood issues,

USER FRIENDLY- no technician required,
easier to find sites than blood;
easier in OR because small,
unobtrusive

surprisingly not affected by catechols/ hypotension

Blood vs Subcutaneous Sensors-

ADVANTAGES-

MAY be more **accurate-**

lag issue- (intrinsic sensor lag, time for blood
to get to external sensor)

no hypotension, subcu edema issue

DISADVANTAGES-

Confined to surgical suite, ICUs

blood loss (except where returned to patient)

most, NOT USER FRIENDLY- clunky, tech support, flow
stops

not enough, or good enough veins

change site/vein q2-3 days

? cautery issue,

(heparin)