

# Perioperative Glucose and Insulin Administration While Maintaining Normoglycemia (GIN Therapy) in Patients Undergoing Major Liver Resection

Hiroaki Sato, MD,\* Ralph Lattemann, MD, PhD,\* George Carvalho, MD, MSc,\* Tamaki Sato, MD,\* Peter Metrakos, MD,† Mazen Hassanain, MD,† Takashi Matsukawa, MD, PhD,‡ and Thomas Schricker, MD, PhD\*

(Anesth Analg 2010;110:1711–8)

From the Departments of \*Anaesthesia, and †Surgery, Royal Victoria Hospital, McGill University Health Center, Montreal, Canada; and ‡Department of Anesthesiology, Yamanashi University, Yamanashi, Japan.

Accepted for publication February 7, 2010.

Supported by a grant from the Research Institute of Yamanashi University, Japan (to HS), and grants from the Research Institute of the McGill University Health Center, Montreal, Canada (to GC and RL).

Address correspondence and reprint requests to Dr. Hiroaki Sato, Department of Anaesthesia, Royal Victoria Hospital, 687 Pine Ave. West, Rm. C5.20, Montreal, QC, Canada H3A 1A1. Address e-mail to [thomas.schricker@mcgill.ca](mailto:thomas.schricker@mcgill.ca).

## 緒言

- ・ 血糖値の増加と術後の悪い予後との関連が示唆されている
- ・ 128 mg/dl以上の血糖値の外科病棟患者は、正常血糖患者の18倍も死亡率が高いとする報告もある
- ・ Leuvan studyはICUでの厳格な血糖管理で、劇的に死亡率と合併症罹患率を減少させた
- ・ しかし、厳格な血糖管理による低血糖発作は、血糖管理の利点さえも相殺してしまう
- ・ 心臓手術では高血糖が危険因子であることはよく知られているが、非心臓手術においては十分なevidenceはない

# 緒言

- ・ 2004年に著者らはGIN療法を提唱した
- ・ GIN療法とは、ブドウ糖とインスリンを投与して正常血糖を維持するというものである
- ・ インスリンの先制投与後、ブドウ糖の投与量を適宜、調節して63 - 110 mg/dlの正常域を維持する

無作為割り付け試験によって、周術期のGIN療法が、一般的なスライディングスケールより良好な血糖管理が可能であるという仮説を証明することが目的である

# 方法

- Randomized controlled study
- 2007. 7～2008. 6に2区域以上の肝切除術を予定された  
原発性，転移性肝癌患者を対象とした
- 無作為にGIN療法群と標準療法群に割付け

## 【標準療法群（スライディングスケール）】

血糖測定：麻酔導入前，術中；30分毎，ICU；1時間毎

血糖管理：111 mg/dl以上で 1 単位/hrでインスリン開始

スライディングスケールを使用

目標血糖値：術中；63 - 110 mg/dl      ICU；63 - 143 mg/dl

# 方法

**Table 1. Standard Protocol**

<b>If blood glucose mmol · L<sup>-1</sup> (mg · dL<sup>-1</sup>)</b>	<b>Action</b>
During surgery	
>10.0 (180)	Increase insulin infusion by 3 U · h <sup>-1</sup>
8.0–10.0 (144–180)	Increase insulin infusion by 2 U · h <sup>-1</sup>
6.2–7.9 (111–143)	Increase insulin infusion by 1 U · h <sup>-1</sup>
3.5–6.1 (63–110)	Maintain current insulin infusion rate
<3.5 (63)	Stop insulin infusion and administer a 10 mL dextrose 20%
In the intensive care unit	
>10.0 (180)	Increase insulin infusion by 2 U · h <sup>-1</sup>
8.0–10.0 (144–180)	Increase insulin infusion by 1 U · h <sup>-1</sup>
3.5–7.9 (63–143)	Maintain current insulin infusion rate
<3.5 (63)	Stop insulin infusion and administer a 10 mL dextrose 20%
During surgery and in the intensive care unit	
Drops to a lower blood glucose range	Maintain current insulin infusion rate

# 方法

## 【GIN療法群】

血糖測定：麻酔導入前，術中；15分毎，ICU；1時間毎

血糖管理：2 単位静脈投与後，2 mU/kg/minの持続

開始10分後 110 mg/dl未満 → 20% ブドウ糖開始

血糖測定毎に適宜，ブドウ糖投与量変更

ICU入室後は持続を 1 mU/kg/minに減量

看護師がプロトコールに従いブドウ糖量調節

目標血糖値：63 - 110 mg/dl

# 方法

**Table 2. GIN Protocol in the Intensive Care Unit**

<b>If blood glucose mmol · L<sup>-1</sup> (mg · dL<sup>-1</sup>)</b>	<b>Action</b>
>7.0 (126)	Decrease dextrose infusion rate by half
6.5–7.0 (117–126)	Decrease dextrose infusion rate by 15 mL · h <sup>-1</sup>
6.2–6.4 (111–116)	Decrease dextrose infusion rate by 10 mL · h <sup>-1</sup>
5.5–6.1 (99–110)	Decrease dextrose infusion rate by 5 mL · h <sup>-1</sup>
4.6–5.4 (82–98)	Maintain dextrose infusion rate
4.2–4.5 (75–81)	Increase dextrose infusion rate by 5 mL · h <sup>-1</sup>
3.5–4.1 (63–74)	Increase dextrose infusion rate by 10 mL · h <sup>-1</sup> and administer a 10 mL bolus of dextrose 20%
<3.5 (63)	Increase dextrose infusion rate by 15 mL · h <sup>-1</sup> and administer a 20 mL bolus of dextrose 20%

# 方法

## ●血糖値域の定義

重度高血糖 (severe)	181 mg/dl 以上
中等度高血糖 (moderate)	111 - 180 mg/dl
軽度低血糖 (mild)	40 - 63 mg/dl
重度低血糖 (severe)	39 mg/dl 以下

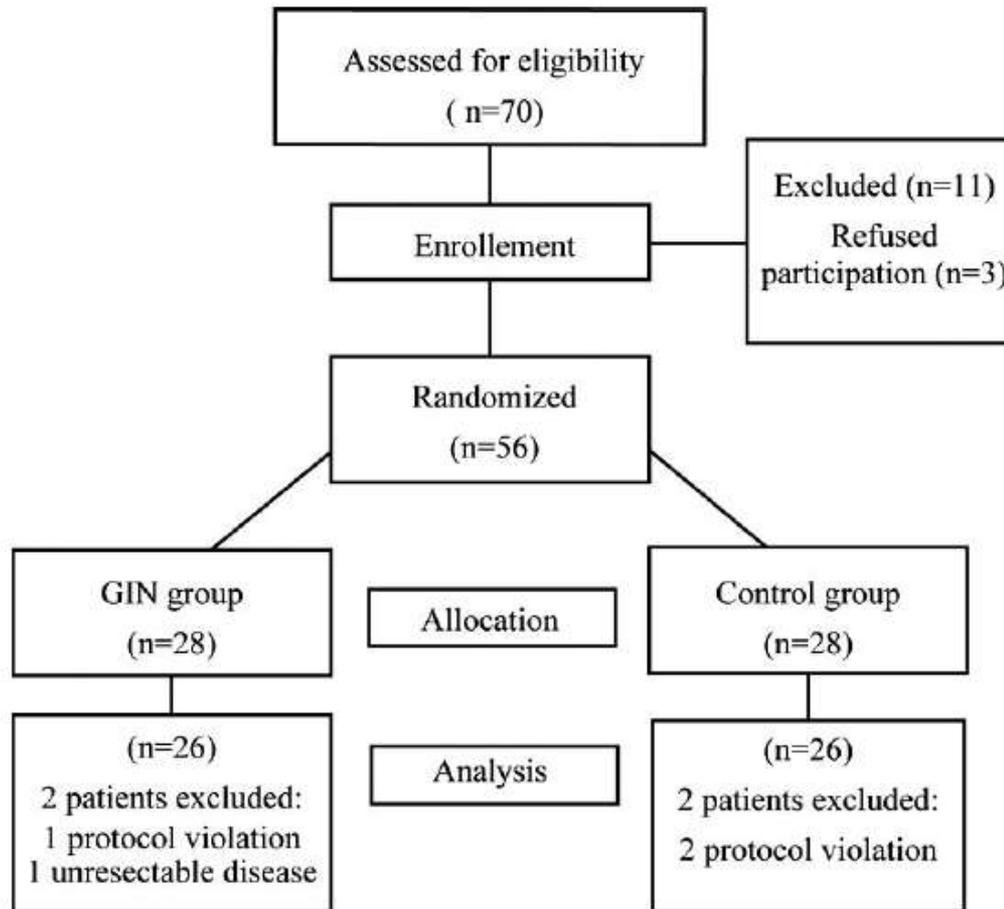
## ●評価項目

正常血糖域に管理された割合

低血糖の頻度

血糖変動

# 結果



**Figure 1.** Patient distribution. Seventy patients were assessed for eligibility for the study and 56 patients were randomized. After randomization, 4 patients were excluded, 1 for unresectable disease and 3 for protocol violations.

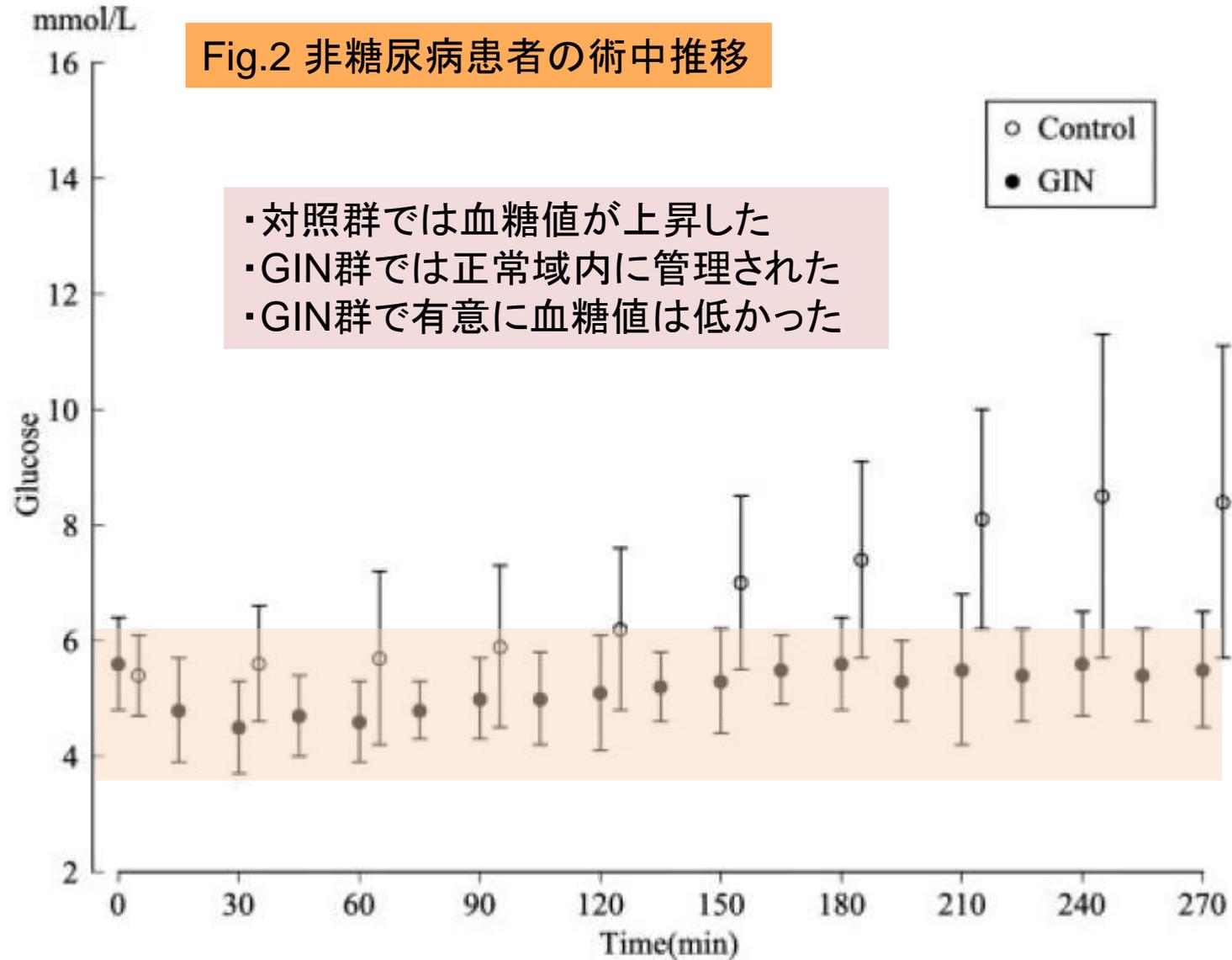
# 結果

**Table 3. Biometric and Surgical Data**

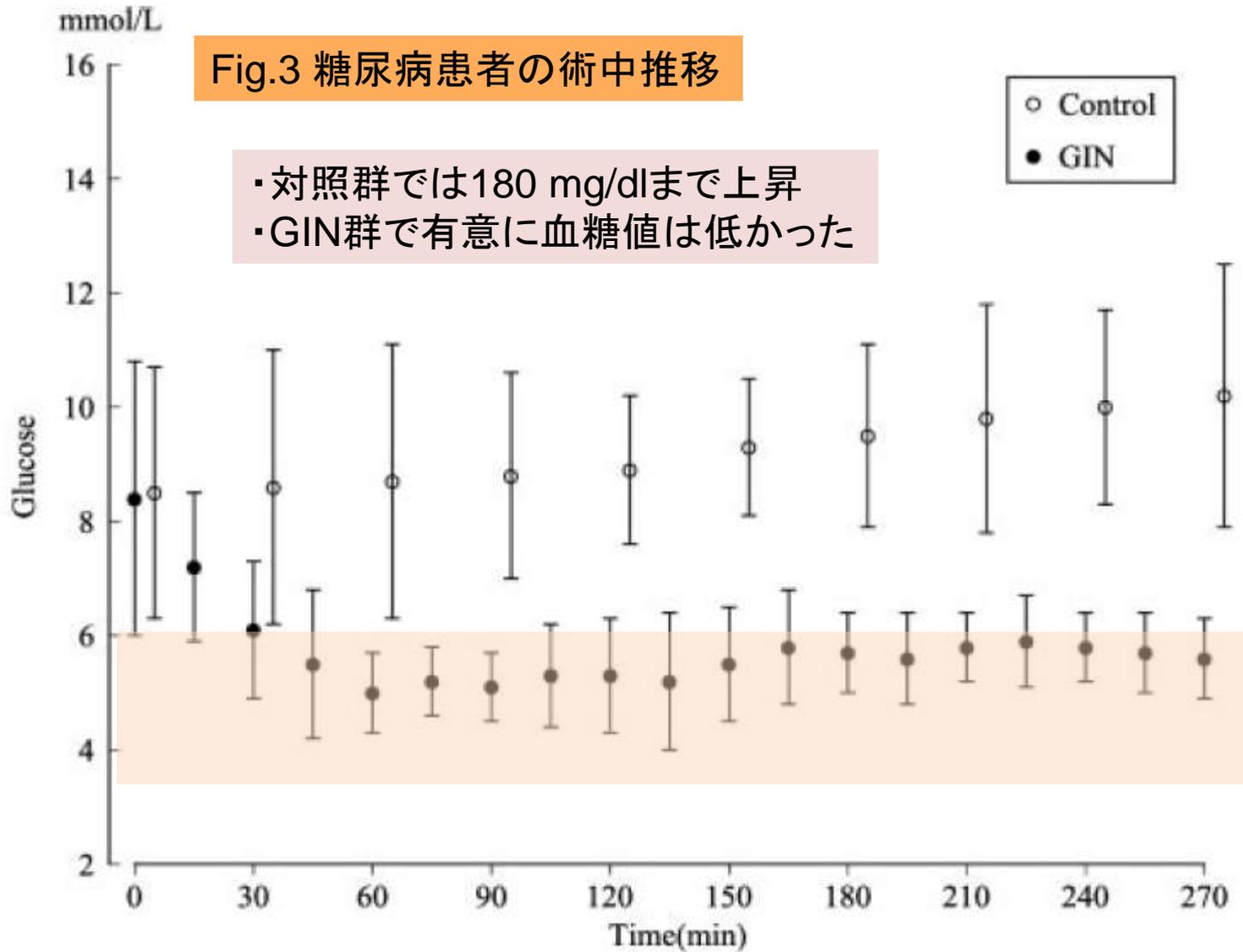
	<b>GIN</b>	<b>Standard</b>
Patients ( <i>n</i> )	26	26
Age (y)	58.7 ± 12.5	56.6 ± 13.7
Gender (M/F)	14/12	14/12
Weight (kg)	70.4 ± 10.5	72.9 ± 10.3
Height (m)	1.65 ± 0.08	1.69 ± 0.06
Body mass index (kg · m <sup>-2</sup> )	25.9 ± 3.0	25.6 ± 3.7
Diabetes, <i>n</i> (%)	7 (27)	7 (27)
Albumin (g · dL <sup>-1</sup> )	3.6 ± 0.8	3.7 ± 0.9
Total bilirubin (mg · dL <sup>-1</sup> )	2.0 ± 2.6	1.9 ± 2.1
Platelet (10 <sup>4</sup> · μL <sup>-1</sup> )	254 ± 97	233 ± 91
INR	1.1 ± 0.2	1.1 ± 0.3
Duration of surgery (min)	183 (163–223)	188 (165–218)
Number of segments resected	3.5 ± 1.0	3.6 ± 0.8
Estimated blood loss (mL)	1150 (850–2000)	1100 (1000–1925)
Blood transfusion, <i>n</i> (%)	21 (81)	22 (85)
Blood transfusion (unit)	4.4 ± 3.7	4.6 ± 3.8

Data are expressed as mean ± SD, *n* (%), or median (interquartile ranges). There were no significant differences between the 2 study groups.

# 結果



# 結果



# 結果

Fig.4 非糖尿病患者のICUでの推移

- ・対照群では126 – 180 mg/dlで推移
- ・GIN群では正常域内に管理された
- ・GIN群で有意に血糖値は低かった

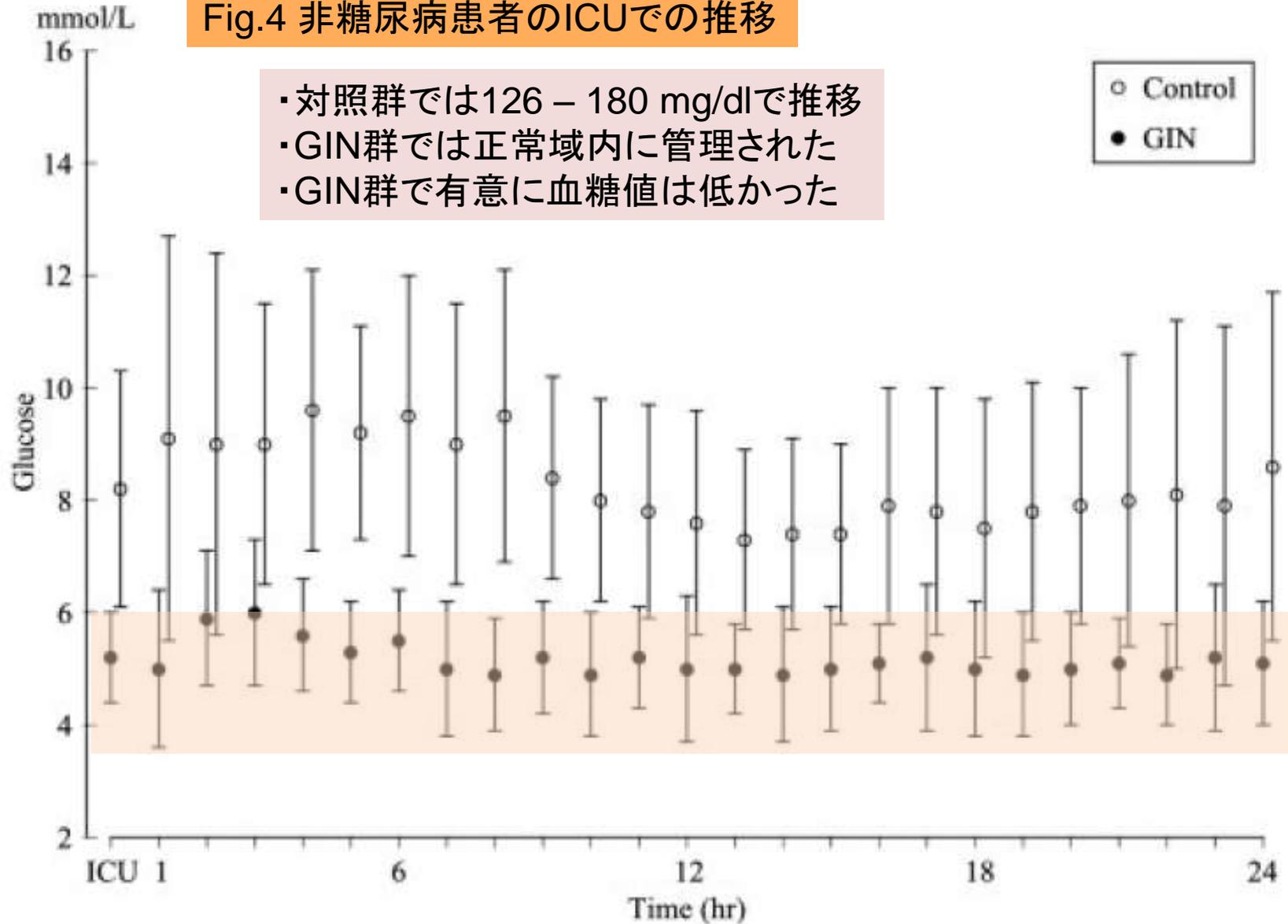
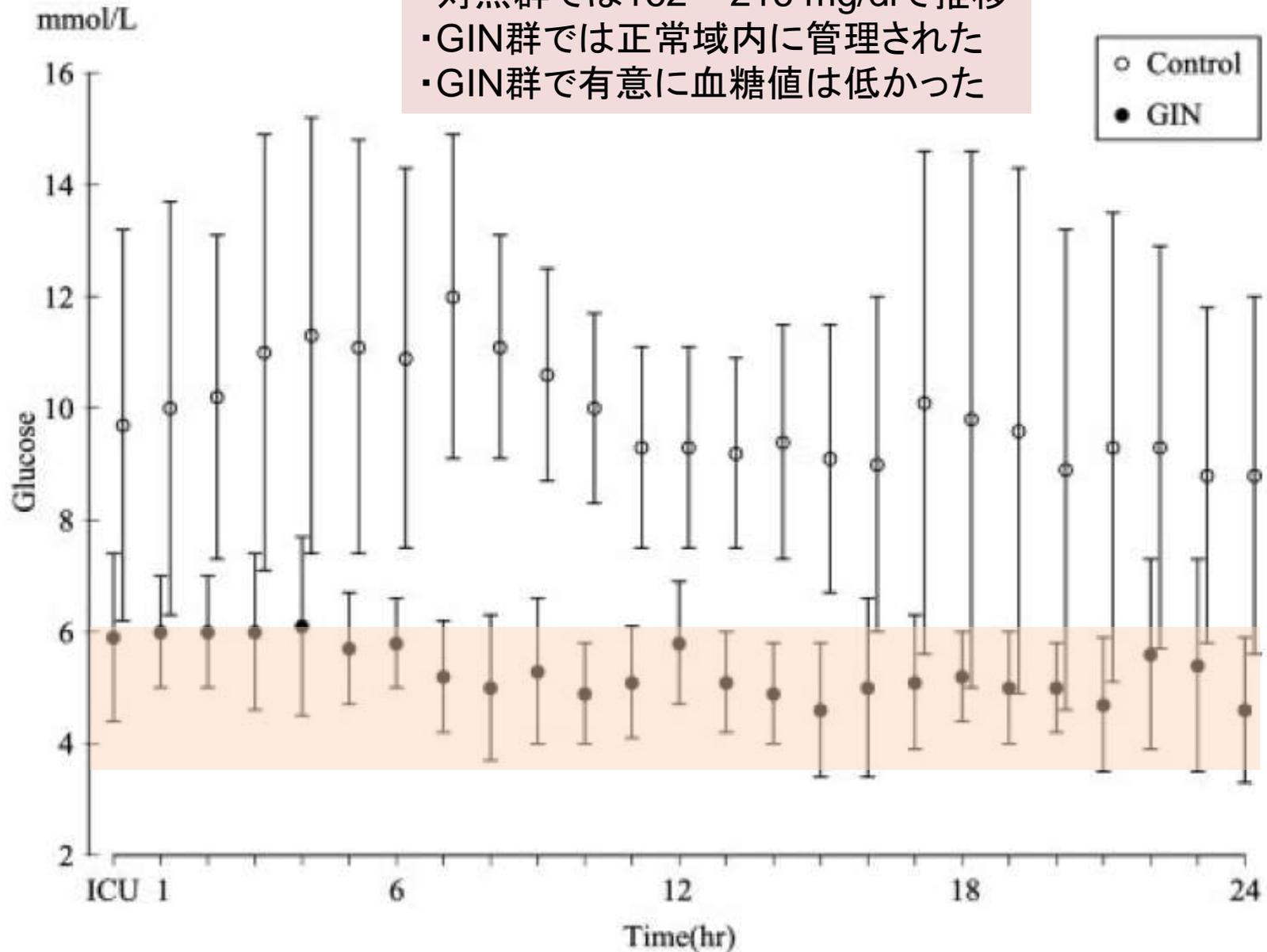


Fig.5 糖尿病患者のICUでの推移

結果

- ・対照群では162 – 216 mg/dlで推移
- ・GIN群では正常域内に管理された
- ・GIN群で有意に血糖値は低かった



# 結果

**Table 4. Glucose Control During and After Surgery**

	GIN		Standard	
	Non-DM	DM	Non-DM	DM
<b>During surgery</b>				
<i>N</i>	19	7	19	7
Blood glucose (mmol · L <sup>-1</sup> )	5.2 ± 0.7	5.3 ± 0.9	7.2 ± 1.7*	9.2 ± 1.8*
SD glucose (mmol · L <sup>-1</sup> )	0.6 ± 0.3	0.6 ± 0.3	0.9 ± 0.6*	1.2 ± 0.6
CV glucose (%)	11.8 ± 4.9	11.1 ± 5.3	12.9 ± 7.3	13.2 ± 8.1
Blood glucose range	2.7–7.4	3.5–7.5	4.6–12.0	5.9–12.9
Measurements ( <i>n</i> )	181	80	115	46
<2.2 mmol · L <sup>-1</sup>	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
2.2–3.4 mmol · L <sup>-1</sup>	2 (1.1%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
<b>3.5–6.1 mmol · L<sup>-1</sup></b>	<b>163 (90.1%)</b>	<b>65 (81.2%)</b>	<b>43 (37.4%)*</b>	<b>2 (4.3%)*</b>
6.2–7.9 mmol · L <sup>-1</sup>	16 (8.8%)	15 (18.8%)	30 (26.1%)*	10 (21.7%)
8.0–10.0 mmol · L <sup>-1</sup>	0 (0%)	0 (0%)	38 (33.0%)*	21 (45.7%)*
>10 mmol · L <sup>-1</sup>	0 (0%)	0 (0%)	4 (3.5%)*	13 (28.3%)*
<b>Intensive care unit</b>				
<i>N</i>	19	7	19	7
Blood glucose (mmol · L <sup>-1</sup> )	5.5 ± 1.1	5.6 ± 1.3	8.3 ± 2.5*	10.2 ± 3.4*
SD glucose (mmol · L <sup>-1</sup> )	1.1 ± 0.3	1.2 ± 0.4	2.2 ± 0.9*	2.6 ± 1.6*
CV glucose (%)	20.6 ± 4.2	21.1 ± 4.5	26.1 ± 9.6*	25.1 ± 11.1
Blood glucose range	2.0–8.7	2.3–9.7	4.0–20.3	5.3–24.4
Measurements ( <i>n</i> )	474	173	475	175
<2.2 mmol · L <sup>-1</sup>	1 (0.2%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
2.2–3.4 mmol · L <sup>-1</sup>	18 (3.8%)	5 (2.9%)	0 (0%)*	0 (0%)*
<b>3.5–6.1 mmol · L<sup>-1</sup></b>	<b>369 (77.8%)</b>	<b>122 (70.5%)</b>	<b>87 (18.3%)*</b>	<b>5 (2.9%)*</b>
6.2–7.9 mmol · L <sup>-1</sup>	80 (16.9%)	42 (24.3%)	144 (30.3%)*	34 (19.4%)
8.0–10.0 mmol · L <sup>-1</sup>	6 (1.3%)	4 (2.3%)	152 (32.0%)*	72 (41.1%)*
>10 mmol · L <sup>-1</sup>	0 (0%)	0 (0%)	92 (19.4%)*	64 (36.6%)*

対照群では目標域にほとんど入っていない

# 結果

**Table 4. Glucose Control During and After Surgery**

	GIN		Standard	
	Non-DM	DM	Non-DM	DM
<b>During surgery</b>				
<i>N</i>	19	7	19	7
Blood glucose (mmol · L <sup>-1</sup> )	5.2 ± 0.7	5.3 ± 0.9	7.2 ± 1.7*	9.2 ± 1.8*
SD glucose (mmol · L <sup>-1</sup> )	0.6 ± 0.3	0.6 ± 0.3	0.9 ± 0.6*	1.2 ± 0.6
CV glucose (%)	11.8 ± 4.9	11.1 ± 5.3	12.9 ± 7.3	13.2 ± 8.1
Blood glucose range	2.7–7.4	3.5–7.5	4.6–12.0	5.9–12.9
Measurements ( <i>n</i> )	181	80	115	46
<2.2 mmol · L <sup>-1</sup>	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
2.2–3.4 mmol · L <sup>-1</sup>	2 (1.1%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
3.5–6.1 mmol · L <sup>-1</sup>	163 (90.1%)	65 (81.2%)	43 (37.4%)*	2 (4.3%)*
6.2–7.9 mmol · L <sup>-1</sup>	16 (8.8%)	15 (18.8%)	30 (26.1%)*	10 (21.7%)
8.0–10.0 mmol · L <sup>-1</sup>	0 (0%)	0 (0%)	38 (33.0%)*	21 (45.7%)*
>10 mmol · L <sup>-1</sup>	0 (0%)	0 (0%)	4 (3.5%)*	13 (28.3%)*
<b>Intensive care unit</b>				
<i>N</i>	19	7	19	7
Blood glucose (mmol · L <sup>-1</sup> )	5.5 ± 1.1	5.6 ± 1.3	8.3 ± 2.5*	10.2 ± 3.4*
SD glucose (mmol · L <sup>-1</sup> )	1.1 ± 0.3	1.2 ± 0.4	2.2 ± 0.9*	2.6 ± 1.6*
CV glucose (%)	20.6 ± 4.2	21.1 ± 4.5	26.1 ± 9.6*	25.1 ± 11.1
Blood glucose range	2.0–8.7	2.3–9.7	4.0–20.3	5.3–24.4
Measurements ( <i>n</i> )	474	173	475	175
<2.2 mmol · L <sup>-1</sup>	1 (0.2%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
2.2–3.4 mmol · L <sup>-1</sup>	18 (3.8%)	5 (2.9%)	0 (0%)*	0 (0%)*
3.5–6.1 mmol · L <sup>-1</sup>	369 (77.8%)	122 (70.5%)	87 (18.3%)*	5 (2.9%)*
6.2–7.9 mmol · L <sup>-1</sup>	80 (16.9%)	42 (24.3%)	144 (30.3%)*	34 (19.4%)
8.0–10.0 mmol · L <sup>-1</sup>	6 (1.3%)	4 (2.3%)	152 (32.0%)*	72 (41.1%)*
>10 mmol · L <sup>-1</sup>	0 (0%)	0 (0%)	92 (19.4%)*	64 (36.6%)*

GIN群では血糖変動は有意に少ない

# 結果

**Table 4. Glucose Control During and After Surgery**

	GIN		Standard	
	Non-DM	DM	Non-DM	DM
<b>During surgery</b>				
<i>N</i>	19	7	19	7
Blood glucose (mmol · L <sup>-1</sup> )	5.2 ± 0.7	5.3 ± 0.9	7.2 ± 1.7*	9.2 ± 1.8*
SD glucose (mmol · L <sup>-1</sup> )	0.6 ± 0.3	0.6 ± 0.3	0.9 ± 0.6*	1.2 ± 0.6
CV glucose (%)	11.8 ± 4.9	11.1 ± 5.3	12.9 ± 7.3	13.2 ± 8.1
Blood glucose range	2.7–7.4	3.5–7.5	4.6–12.0	5.9–12.9
Measurements ( <i>n</i> )	181	80	115	46
<2.2 mmol · L <sup>-1</sup>	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
2.2–3.4 mmol · L <sup>-1</sup>	2 (1.1%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
3.5–6.1 mmol · L <sup>-1</sup>	163 (90.1%)	65 (81.2%)	43 (37.4%)*	2 (4.3%)*
6.2–7.9 mmol · L <sup>-1</sup>	16 (8.8%)	15 (18.8%)	30 (26.1%)*	10 (21.7%)
8.0–10.0 mmol · L <sup>-1</sup>	0 (0%)	0 (0%)	38 (33.0%)*	21 (45.7%)*
>10 mmol · L <sup>-1</sup>	0 (0%)	0 (0%)	4 (3.5%)*	13 (28.3%)*
<b>Intensive care unit</b>				
<i>N</i>	19	7	19	7
Blood glucose (mmol · L <sup>-1</sup> )	5.5 ± 1.1	5.6 ± 1.3	8.3 ± 2.5*	10.2 ± 3.4*
SD glucose (mmol · L <sup>-1</sup> )	1.1 ± 0.3	1.2 ± 0.4	2.2 ± 0.9*	2.6 ± 1.6*
CV glucose (%)	20.6 ± 4.2	21.1 ± 4.5	26.1 ± 9.6*	25.1 ± 11.1
Blood glucose range	2.0–8.7	2.3–9.7	4.0–20.3	5.3–24.4
Measurements ( <i>n</i> )	474	173	475	175
<2.2 mmol · L <sup>-1</sup>	1 (0.2%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
2.2–3.4 mmol · L <sup>-1</sup>	18 (3.8%)	5 (2.9%)	0 (0%)*	0 (0%)*
3.5–6.1 mmol · L <sup>-1</sup>	369 (77.8%)	122 (70.5%)	87 (18.3%)*	5 (2.9%)*
6.2–7.9 mmol · L <sup>-1</sup>	80 (16.9%)	42 (24.3%)	144 (30.3%)*	34 (19.4%)
8.0–10.0 mmol · L <sup>-1</sup>	6 (1.3%)	4 (2.3%)	152 (32.0%)*	72 (41.1%)*
>10 mmol · L <sup>-1</sup>	0 (0%)	0 (0%)	92 (19.4%)*	64 (36.6%)*

GIN群で軽度低血糖の頻度が有意に高かった

# 結果

**Table 5. Plasma Potassium Levels in the Intensive Care Unit**

	<b>GIN</b>	<b>Standard</b>
Potassium (mmol L <sup>-1</sup> )	3.9 ± 0.3	4.3 ± 0.5*
Potassium range	3.2–4.7	3.3–5.6
Measurements ( <i>n</i> )	134	134
Hyperkalemia (5.1–6.3 mmol · L <sup>-1</sup> )	0	5 (3.7%)
Normal range (3.5–4.5 mmol · L <sup>-1</sup> )	117 (87.3%)	86 (64.2%)*
Mild hypokalemia (<3.4 mmol · L <sup>-1</sup> )	14 (10.4%)	5 (3.7%)*

Data are expressed as mean ± SD, *n* (%), or range (minimum–maximum).

\* *P* < 0.05 compared with GIN group.

GIN群で軽度低カリウム血症の頻度は高かった

## 考察

- ・ 今回の研究で、肝切除術は中等度～重度の高血糖を来とし、GIN療法が低血糖の危険性がほとんどなく、正常域に管理するのに有用であることが分かった
- ・ 周術期は低血糖への恐怖から、インスリン量に制限があり、従来法では至適血糖域に管理するのは困難である
- ・ GIN療法は一定のインスリン投与を行い、ブドウ糖の量を可変するというコンセプトである
- ・ 2 mU/kg/minのインスリン投与は、内因性のブドウ糖産生を完全に抑制し、血糖値は投与量と消費量に一致して維持される

## 考察

- ・ **ブドウ糖を投与すること自体**が、肝グリコーゲンを保持し、肝切除における**肝障害を軽減**する上で利点となる
- ・ 人工膵臓による管理の有用性も報告されているが、設定値よりやや高い値の管理となっており、周術期にはアルゴリズムが対応していないので、効果的とはいえない
- ・ 最近では、**血糖変動が予後に影響**を与える可能性が示唆されている
- ・ GIN群の血糖変動は他の報告の生存群と近く、対照群では非生存群と近い値を示していた

## 結語

肝切除術を受けた患者において、糖尿病の有無に関わらず、GIN療法を周術期に使用することで、正常血糖域を維持することが可能となる