

# Kontrowersje dotyczące intensywności leczenia hiperglikemii – kolejna runda

Prof. dr hab. med. Józef Drzewoski

Badania ADVANCE, ACCORD i VADT omawiane na łamach ostatniego wydania *Diabetologii po Dyplomie* koncentrowały się na ocenie wpływu intensywnej terapii hipoglikemizującej u chorych na cukrzycę typu 2 (T2DM) na występowanie przewlekłych powikłań o charakterze mikroangiopatii, makroangiopatii oraz zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych.<sup>1,3</sup> Niestety, uzyskane wyniki okazały się w dużej mierze rozczarowujące. Intensywne obniżanie hiperglikemii i dążenie do utrzymania hemoglobiny glikowanej (HbA<sub>1c</sub>) na poziomie 6-7% nie przyniosło oczekiwanych korzyści, zwłaszcza w zakresie makroangiopatii. Zaobserwowano ponadto (patrz badanie ACCORD), że bardzo agresywne obniżanie stężenia glukozy we krwi u chorych na cukrzycę obciążonych dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym wiązało się ze zwiększonym ryzykiem zgonu.

Wyniki trzech wspomnianych badań dostarczyły wiele ważnych informacji, przy czym do najważniejszych należy podkreślenie znaczenia indywidualizacji leczenia i wybierania skutecznych, ale zarazem bezpiecznych sposobów terapii hipoglikemizującej. Obniżanie hiperglikemii, zwłaszcza u osób z grupy podwyższonego i dużego ryzyka kardiologicznego, powinno mieć określoną dynamikę (nie za szybko!), a założony próg optymalnego poziomu HbA<sub>1c</sub> nie powinien zwiększać drastycznie ryzyka wystąpienia ciężkich hipoglikemii (nie za nisko!).

W ostatnim marcowym wydaniu *New England Journal of Medicine* ukazały się wyniki badania o bardzo przewrotnym akronimie: NICE-SUGAR.<sup>4</sup> Zasadniczym celem tej wieloośrodkowej, międzynarodowej, randomizowanej i prospektywnej próby klinicznej było zweryfikowanie hipotezy, że intensywna insulinoterapia prowadząca do szybkiego uzyskania normoglikemii u chorych w stanie krytycznym hospitalizowanych na oddziałach intensywnej terapii (ICU) redukuje śmiertelność.

Badanie NICE-SUGAR (The Normoglycemia in Intensive Care Evaluation – Survival Using Glucose Algorithm Regulation) podjęto, ponieważ obserwacje niektórych badaczy wskazują na ścisłą zależność między stężeniem glukozy we krwi w chwili przyjęcia do szpitala a częstością występowania niepożądanych klinicznych punktów końcowych. Związek ten dotyczy zarówno osób bez, jak i z cukrzycą. Nie udało się jednak dotychczas ustalić, czy hiperglikemia jest istotnym mediatorem zagrożających życiu powikłań, czy jedynie odzwierciedla skutki reakcji kontregulacyjnych (np. wyrzut katecholamin) u osób poddanych dużemu stresowi (np. ciężki uraz, rozległy zabieg chirurgiczny, posocznica itp.).

Badaniem objęto 6104 kolejnych pacjentów wymagających leczenia na ICU w 38 szpitalach akademickich i 4 rejonowych przez co najmniej 3 dni; 3054 przydzielono do grupy, w której prowadzono intensywne obniżanie hiperglikemii. Zgodnie z wcześniejszymi sugestiami grupy belgijskiej<sup>5,6</sup> polegało ono na dążeniu do uzyskania stężenia glukozy we krwi w granicach od 81 do 108 mg/dl (4,5-6,0 mmol/l). W drugiej grupie ( $n = 3012$ ) zastosowano konwencjonalną taktykę obniżania glikemii, zgodną z praktyką stosowaną w Australii, Nowej Zelandii i Kanadzie. Polega ona na obniżeniu hiperglikemii u chorych w stanie krytycznym do poziomu 180 mg/dl lub mniej (10,0 mmol/l lub mniej). Hiperglikemię obniżano dożylnym podawaniem insuliny niezależnie od przydziału do określonej grupy. Insulinę w grupie leczonej konwencjonalnie podawano jedynie wtedy, kiedy stężenie glukozy przekraczało 180 mg/dl i przerywano, jeżeli obniżyło się poniżej 144 mg/dl (8,0 mmol/l).

W okresie 90-dniowej obserwacji zmarło 829 (27,5%) chorych z grupy leczonej intensywnie i 751 (24,9%) spośród leczonych konwencjonalnie (iloraz szans [OR] dla grupy leczonej intensywnie wynosił 1,14, 95% przedział ufności [PU] 1,02-1,28,  $p = 0,02$ ).

Śmiertelność w grupie poddanej intensywnej insulinoterapii była zatem o 14% wyższa niż w grupie odniesienia. Najczęstszą przyczyną zgonów były powikłania sercowo-naczyniowe. Obserwacja ta nie pozwala wykluczyć całkowicie, że miało to związek, poza innymi, licznymi czynnikami występującymi u chorych w stanie krytycznym, ze stosowaniem insuliny. W tym miejscu warto jednak zaznaczyć, że obserwacje badaczy belgijskich sugerują, że za zwiększoną zachorowalność i śmiertelność wśród chorych hospitalizowanych na chirurgicznych ICU może odpowiadać zarówno zwiększona insulinooporność, jak i niedobór endogennej insuliny.<sup>5</sup>

Dane uzyskane w badaniu NICE-SUGAR wskazują, że sposób obniżania hiperglikemii miał istotny wpływ na częstość zgonów u pacjentów hospitalizowanych na ICU. Dotyczyło to zarówno pacjentów leczonych i nieleczonych chirurgicznie oraz z lub bez cukrzycy. Sugeruje to istotny wpływ hiperglikemii, niezależnie od jej charakteru (reaktywna, przewlekła) na kliniczne punkty końcowe. Intensywność obniżania glikemii miała ponadto istotny wpływ na częstość występowania ciężkich hipoglikemii (glikemia  $\leq 40$  mg/dl, [2,2 mmol/l]). W grupie intensywnie leczonej zanotowano 206 epizodów (6,8%), a w grupie odniesienia tylko 15 (0,5%). Nie stwierdzono natomiast różnic między porównywanymi grupami w zakresie długości hospitalizacji na ICU i oddziałach szpitalnych, na których kontynuowano leczenie. Sposób zwalczania hiperglikemii nie miał również wpływu na liczbę dni, w czasie których istniała konieczność stosowania wspomaganego wentylacji lub leczenia nerkozastępczego. Poczynione obserwacje pozwoliły sformułować wniosek, że intensywne obniżanie hiperglikemii u pacjentów w ciężkim stanie klinicznym zwiększa ryzyko zgonu. Z naciskiem należy podkreślić, że jest on sprzeczny z wcześniejszym, powszechnie akceptowanym poglądem. Dane z ICU

szpitala uniwersyteckiego w Leuven (Belgia) wskazują na 42% redukcję śmiertelności wśród pacjentów w stanie krytycznym, u których występująca hiperglikemia była intensywnie zmniejszana do poziomu 81-110 mg/dl.<sup>5</sup>

Wykorzystując zebrane dowody medyczne, Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne (ADA), American Society of Clinical Endocrinologists (ASCE) oraz Institute for Healthcare Improvement zalecają intensywne zwalczanie hiperglikemii u chorych hospitalizowanych na ICU.<sup>7</sup>

Kto zatem ma rację – autorzy badania NICE-SUGAR czy eksperci ustanawiający zalecenia?

Niewątpliwym atutem opisywanego badania jest duża liczba chorych, a tym samym silna wartość statystyczna uzyskanych wyników. Czas obserwacji chorych był również znacznie dłuższy niż w większości dotychczasowych badań. Chorzy objęci badaniem pochodzili z wielu ośrodków medycznych w kilku krajach. Poprzednie badania obejmowały często pacjentów tylko z jednego. Próba miała charakter prospektywny, nie zaś, jak niektóre z wcześniejszych, retrospektywny. Wszyscy pacjenci otrzymywali insulinę według ujednoliconego protokołu, który w założeniu miał skutkować zmniejszeniem ryzyka hipoglikemii. Niestety nie zostało to potwierdzone w przeprowadzonej próbie. Nie dziwi to, ponieważ dotyczy to większości algorytmów intensywnej insulinoterapii.

Według Silvio Inzucchio i Marka Siegela<sup>8</sup>, komentujących wyniki badania NICE-SUGAR, należy postawić kilka pytań:

- Czy niepożądane działania insuliny, takie jak aktywacja układu sympatycznego i retencja wody w organizmie oraz efekty mitogenne mogły decydować o większej liczbie zgonów wśród osób, u których leczenie było bardziej agresywne?
- Czy zwiększona śmiertelność była związana bezpośrednio z hipoglikemią i towarzyszącą neuroglikopenią? Stany te są trudne do rozpoznania u pacjentów zaintubowanych, poddanych działaniu środków sedacyjnych.
- Czy koncentracja na złożonej procedurze obniżania hiperglikemii nie zmniejsza intensywności innych działań leczniczych prowadzonych u chorych w stanie krytycznym?

- Czy hiperglikemia stresowa u osób w stanie krytycznym jest prawidłową reakcją organizmu, mającą na celu przesunięcie energii z czasowo beczynnych mięśni do narządów krytycznych?
- Czy wszystkie zaburzenia metaboliczne (nie wymaga tego np. nieznacznie podwyższone stężenie CO<sub>2</sub>) u osób w stanie krytycznym wymagają korekty?

Na odpowiedzi na te pytania należy poczekać. Dostarczyć ich powinna analiza *post-hoc* wyników badania NICE-SUGAR. Przybliży ona lekarzy pracujących z osobami w stanie krytycznym do optymalizacji leczenia hiperglikemii. Znaleźli się oni obecnie w trudnej sytuacji. Czy powinni postępować zgodnie z zaleceniami towarzystw diabetologicznych, takich jak np. ADA, które zalecają zdecydowaną walkę z hiperglikemią, czy też postępować ostrożniej. Ten drugi kierunek jest poparty wynikami badania ACCORD, sugerującymi niebezpieczny związek między agresywnym leczeniem hipoglikemizującym, a ryzykiem zgonu u pacjentów z grupy dużego ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. Należy podkreślić, że u pacjentów hospitalizowanych na ICU występują często objawy dysfunkcji i uszkodzenia układu sercowo-naczyniowego. Tym samym stanowią oni grupę narażoną na niepożądane skutki zbyt dużego zmniejszenia glikemii. Znajduje to potwierdzenie w ostatnio opublikowanej metaanalizie wyników dostępnych badań klinicznych oceniających skutki obniżania glikemii u osób w stanie krytycznym.<sup>9</sup> Metaanaliza ta obejmuje również wyniki badania NICE-SUGAR. Stwierdzono dzięki niej, że intensywna insulinoterapia zwiększa ryzyko wystąpienia ciężkiej hipoglikemii ze wszystkimi jej niepożądanymi skutkami, natomiast nie prowadzi do zmniejszenia śmiertelności wśród tej grupy chorych. Czy zatem w codziennej praktyce warto forsować niezwykle trudne do osiągnięcia z technicznego punktu widzenia cele intensywne wyrównania hiperglikemii, skoro szanse uzyskania jakichkolwiek korzyści dla pacjenta są znikome w porównaniu do ryzyka hipoglikemii i wynikających z niej groźnych powikłań?

Z drugiej jednak strony nie można bagatelizować niekorzystnego wpływu hiperglikemii na organizm człowieka, w tym

na czynność nerek, parametry hemodynamiczne i aktywność systemu obrony immunologicznej. Dlatego też u osób hospitalizowanych na ICU należy podejmować działania zmierzające do zmniejszenia hiperglikemii, przy czym progiem bezpiecznym wydaje się stężenie glukozy we krwi oscylujące między 144 a 180 mg/dl. Poniżej tych wartości nie należy spodziewać się dodatkowych korzyści klinicznych.

Na zakończenie można przypomniać, gwoli refleksji, że ścisła kontrola glikemii prowadzona u chorych na cukrzycę typu 1 (patrz badanie DCCT) i typu 2 (patrz badanie UKPDS) nie zmniejszyła śmiertelności.<sup>10,11</sup>

## Piśmiennictwo

1. The ADVANCE Collaborative Group: Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560-72.
2. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group: Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545-59.
3. Duckworth W, et al: Glucose Control and Vascular Complications in Veterans with Type 2 Diabetes *N Engl J Med* 2009; 360:129-139.
4. The NICE-SUGAR Study Investigators: Intensive versus Conventional Glucose Control in Critically Ill Patients. *N Engl J Med* 2009;360:1283-97.
5. Van den Bergh G, et al: Intensive Insulin Therapy in Critically Ill Patients. *N Engl J Med* 2001;345:1359-67.
6. Van den Bergh G, et al: Intensive Insulin Therapy in the Medical ICU. *N Engl J Med* 2006; 354:449-61.
7. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2008. *Diabetes Care* 2008; 31: S12-S54.
8. Inzucchi S E, Siegel M D: Glucose Control in the ICU – How Tight Is Too Tight? *N Engl J Med* 2009;360: 1346-49.
9. Griesdale DEG, et al: Intensive insulin therapy and mortality among critically ill patients: a meta-analysis including NICE-SUGAR study data. *CMAJ* 2009;180 (8):821-7.
10. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The Effect of Intensive Treatment of Diabetes on the Development and Progression of Long-Term Complications in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977-86.
11. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-53.

*Profesor Józef Drzewoski jest kierownikiem Kliniki Chorób Wewnętrznych z Oddziałem Diabetologii i Farmakologii Klinicznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, redaktorem działu „Nowe badania kliniczne” i członkiem rady naukowej Diabetologii po Dyplomie.*

