

Kontrola glikemii na oddziale intensywnej opieki

Brian P. Kavanagh, MB, Karen C. McCowen, MD

Department of Critical Care Medicine i Department of Anesthesia, Hospital for Sick Children, University of Toronto, Toronto, Kanada (B.P.K.) oraz Harvard Medical School, Harvard Vanguard Medical Associates i Beth Israel Deaconess Medical Center – wszystkie instytucje w Bostonie, Massachusetts, Stany Zjednoczone (K.C.M.).

Adres do korespondencji

Brian P. Kavanagh, MB
Department of Critical Care Medicine, Hospital for Sick Children,
University of Toronto, 555 University Ave., Toronto, ON M5G 1X8, Canada
e-mail: brian.kavanagh@sickkids.ca

N Engl J Med 2010; 363:2540-2546

Kardiologia po Dyplomie 2011; 10 (3): 12-22

Niniejszy artykuł rozpoczyna się od krótkiego opisu przypadku odnoszącego się do częstego problemu klinicznego. Następnie przedstawiono dowody zasadności różnych strategii postępowania, a także dokonano przeglądu formalnych zaleceń, jeżeli takie istnieją. Na koniec artykułu autorzy zaprezentowali własne zalecenia kliniczne.

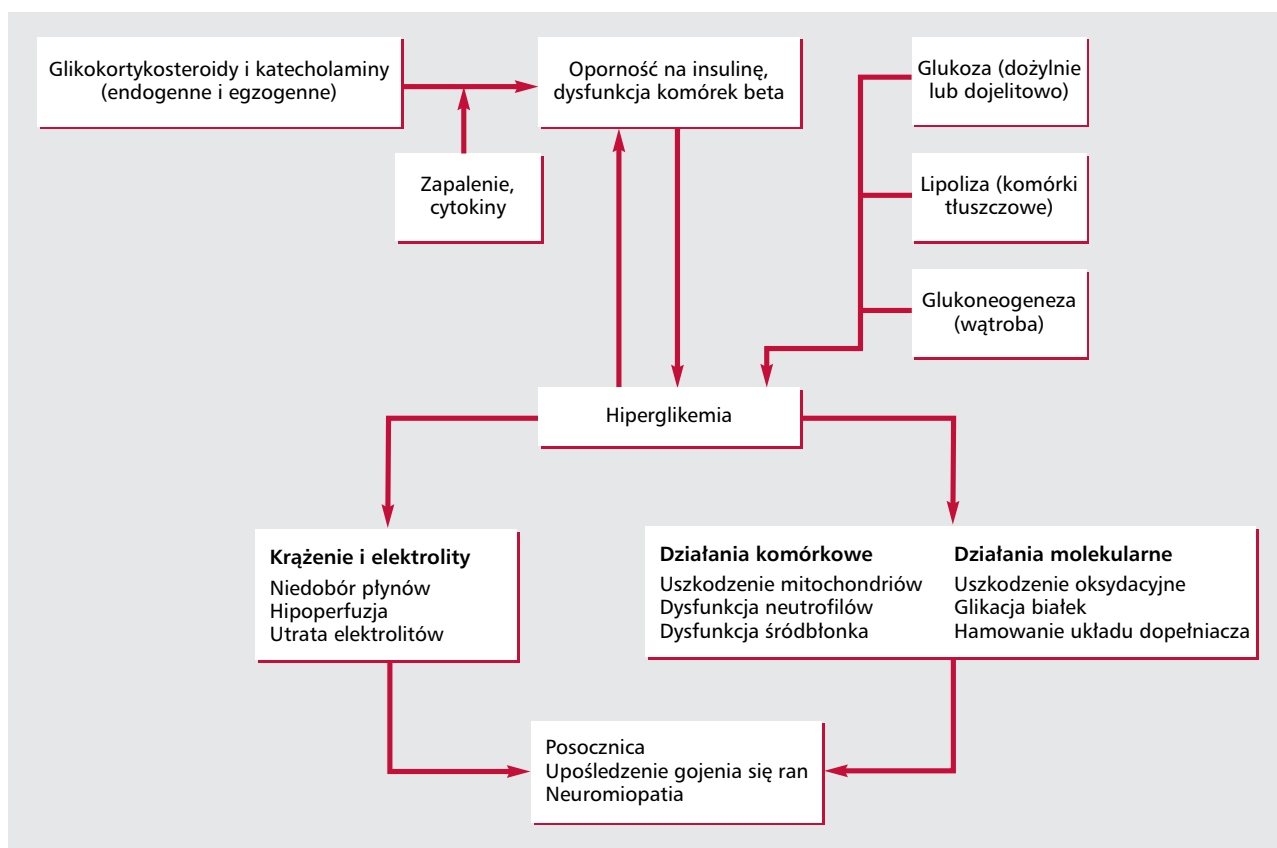
42-letni mężczyzna został przyjęty na oddział intensywnej opieki medycznej (OIOM) z powodu zaostrzenia astmy oskrzelowej w przebiegu pozaszpitalnego zapalenia płuc. Jest leczony cefotaksymem, azytromycyną, salbutamolem w nebulizacji i hydrokortyzonem dożylnie. Wywiad w kierunku cukrzycy jest ujemny. Wkrótce po przyjęciu stężenie glukozy we krwi tętniczej wynosiło 105 mg/dl (5,8 mmol/l), a następnego dnia wzrosło do 195 mg/dl (10,8 mmol/l). Stężenie hemoglobiny glikowanej wynosi 5,3%. Czy należy leczyć to zwiększone stężenie glukozy?

Problem kliniczny

Hiperglikemia stresowa to wzrost stężenia glukozy we krwi w przebiegu ostrej choroby [1]. Do czynników przyczyniających się do hiperglikemii w przebiegu ciężkiej choroby należą: uwalnianie hormonów stresu (np. adrenaliny i kortyzolu), stosowanie leków, takich jak egzogenne glikokortykosteroidy i katecholaminy, a także uwalnianie mediatorów w przypadku posocznicy lub urazu chirurgicznego (ryc. 1), które hamują uwalnianie i działanie insuliny, zwiększając w ten sposób glukoneogenezę, hamując syntezę glikogenu oraz upośledzając zależny

od insuliny wychwyt glukozy przez tkanki. Glukoza podawana dożylnie, często wykorzystywana do żywienia parenteralnego i jako roztwór do podawania antybiotyków, również przyczynia się do hiperglikemii [2].

Nie wykazano jednoznacznie, aby hiperglikemia na OIOM-ie wiązała się z gorszym rokowaniem u pacjentów z wcześniej rozpoznaną cukrzycą. Powiązano natomiast hiperglikemię z gorszym rokowaniem u pacjentów bez wcześniejszego rozpoznania cukrzycy, przyjmowanych na OIOM [3], a zwłaszcza u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym [4] lub udarem mózgu [5]. Związek ten odzwierciedla często nasilenie choroby podstawowej (u cię-



RYCINA 1 Przyczyny i następstwa hiperglikemii stresowej.

Hiperglikemia stresowa może być wywołana przez egzogenne podawanie lub endogenne wytwarzanie glukozy, a także przez oporność na insulinę lub zmniejszone wydzielanie insuliny z powodu dysfunkcji komórek beta trzustki. Spowodowana tym hiperglikemia może nasilać oporność na insulinę. Konsekwencje zwiększonego stężenia glukozy mogą manifestować się na poziomie molekularnym lub komórkowym nieprawidłowościami w tkankach, np. posocznicą, upośledzeniem gojenia się ran i neuromiopatią.

żej chorych pacjentów istnieje większe prawdopodobieństwo wystąpienia hiperglikemii), ale sama hiperglikemia również może przyczyniać się do chorobowości. Dane obserwacyjne wskazują, że w przypadku stężenia glukozy w przedziale 79-200 mg/dl (4,4-11,0 mmol/l) czas ekspozycji na większe stężenia glukozy wykazuje odwrotny związek z przeżywalnością [3].

Zaproponowano kilka hipotetycznych mechanizmów szkodliwego działania hiperglikemii (ryc. 1). Wśród nich być może najważniejszym czynnikiem niekorzystnego rokowania u pacjentów w ciężkim stanie klinicznym jest zwiększona podatność na posocznicę [6]. Brakuje jednak danych, aby określić wartość progową, powyżej której zwiększone stężenie glukozy zaczyna szkodliwie wpływać na tkanki.

Strategie i dowody

OCENA

Tradycyjnie ostrą hiperglikemię definiowano jako stężenie glukozy we krwi w przypadkowym oznaczeniu wynoszące więcej niż 200 mg/dl [2], ale w 2010 roku Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne (American Diabetes Asso-

ciation) zaproponowało wartość progową 140 mg/dl (7,8 mmol/l) [7]. U pacjentów, u których wcześniej nie rozpoznawano cukrzycy, należy oznaczać stężenie hemoglobiny glikowanej: zwiększone stężenie (powyżej 6,5%) wskazuje na wcześniej występującą cukrzycę, która wymaga odpowiedniego długoterminowego leczenia [7].

LECZENIE

Badania dotyczące intensywnej insulinoterapii

Przed 2001 rokiem, wobec braku dowodów, że prawidłowa kontrola glikemii może wpływać na ryzyko choroby lub zgonu, nie przywiązywano zbyt dużej wagi do kontroli hiperglikemii na OIOM-ie. W tej części artykułu przedstawiono krótki przegląd badań, w których oceniano wpływ normalizacji zwiększonego stężenia glukozy we krwi na wyniki leczenia u pacjentów w ciężkim stanie klinicznym [6,8-14]. W tych badaniach docelowy zakres glikemii w grupach intensywnej terapii wynosił 80-110 mg/dl (4,4-6,1 mmol/l).

Jednośrodkowa próba kliniczna przeprowadzona w Leuven w Belgii [6] z udziałem 1548 pacjentów, z których większość poddawano operacji kardiochirurgicznej, dostarczyła pierwszych dowodów korzyści ze ścisłej kon-

troli glikemii na OIOM-ie. Pacjentów przypisywano losowo do intensywnej insulinoterapii (docelowy zakres stężenia glukozy we krwi 80-110 mg/dl) lub standardowego leczenia (docelowy zakres stężenia glukozy 180-200 mg/dl [9,9-11,0 mmol/l]). W grupie, w której stosowano intensywną insulinoterapię, uzyskano docelowe stężenie glukozy (średnia \pm odchylenie standardowe [SD]: 103 \pm 19 mg/dl [5,7 \pm 1,1 mmol/l]), co spowodowało zmniejszenie umieralności na OIOM-ie w porównaniu z grupą, w której stosowano standardowe leczenie (4,6 vs 8%). Obawy budzi jednak to, że u 5% pacjentów, u których stosowano intensywne leczenie, wystąpiła ciężka hipoglikemia (stężenie glukozy we krwi <40 mg/dl [2,2 mmol/l]). Ponadto badanie to nie było zaślepienie, a umieralność w grupie kontrolnej była duża w porównaniu z umieralnością w innych ośrodkach kardiologicznych.

W późniejszej jednoośrodkowej niezaślepionej próbie klinicznej [9] przeprowadzonej przez tę samą grupę badaczy uczestniczyło 1200 pacjentów z chorobami internistycznymi leczonych na OIOM-ach, u których oczekiwano konieczności intensywnego leczenia przez więcej niż 3 dni. Docelowe stężenie glukozy we krwi w grupie przypisanej do intensywnej insulinoterapii i w grupie kontrolnej było identyczne jak w poprzednio omówionym badaniu [6], a stężenie glukozy we krwi uzyskane w grupie intensywnego leczenia również było podobne (110 \pm 19 mg/dl). W przeciwieństwie do wcześniejszego badania intensywna insulinoterapia nie zmniejszała umieralności ogólnej, natomiast wiązała się z dużą częstością występowania ciężkiej hipoglikemii (18,7%). W drugorzędowych analizach stwierdzono, że grupa intensywnego leczenia charakteryzowała się mniejszą częstością występowania nabytego upośledzenia czynności nerek (5,9 vs 8,9%), istotnie krótszym czasem wentylacji mechanicznej, a także istotnie krótszym pobytem na OIOM-ie oraz łącznym pobytem w szpitalu niż grupa kontrolna.

To drugie badanie różniło się od pierwszego nie tylko pod względem charakterystyki chorych leczonych na OIOM-ach (pacjenci oddziałów internistycznych vs pacjenci oddziałów chirurgicznych w pierwszym badaniu), ale również podejścia do żywienia, które było mniej intensywne – w pierwszym badaniu najczęściej stosowano żywienie parenteralne. Umieralność w grupie kontrolnej w drugim badaniu była ponadto mniejsza od oczekiwanej (na podstawie wyników w skali Acute Physiology and Chronic Health Evaluation [APACHE] II), podczas gdy umieralność w grupie kontrolnej w pierwszym badaniu była od oczekiwanej większa. Z przeprowadzonej *post hoc* analizy drugiego badania wynikało, że pacjenci, którzy przebywali na OIOM-ie dłużej niż 3 dni, odnieśli korzyści z intensywnej insulinoterapii (wyrażające się mniejszą umieralnością i częstością występowania zakażeń krwionośnych) [8]. W momencie przyjęcia na OIOM nie można było jednak dokładnie przewidzieć długości pobytu na oddziale, a możliwość lepszych wyników leczenia u pacjentów otrzymujących intensywne leczenie insuliną, którzy przebywali na OIOM-ie dłużej (>3 dni), była równoważona przez potencjalnie gorsze wyniki tego leczenia

wśród pacjentów, którzy przebywali na OIOM-ie przez krótszy czas [15].

W czterech dodatkowych badaniach (dwóch wieloośrodkowych i dwóch jednoośrodkowych próbach klinicznych z udziałem łącznie ponad 2600 pacjentów z 41 ośrodków) oceniono mieszane populacje pacjentów z chorobami internistycznymi i chirurgicznymi leczonych na OIOM-ie [9-11,13]. We wszystkich czterech badaniach docelowe (i uzyskane) stężenie glukozy we krwi w grupach kontrolnych i grupach intensywnego leczenia [9-11,13] było podobne jak w badaniu z Leuven dotyczącym kontroli glikemii u pacjentów z chorobami internistycznymi leczonych na OIOM-ie [8]. W sumie nie stwierdzono, że intensywna insulinoterapia istotnie wpływa na umieralność, natomiast była przyczyną dużej częstości występowania hipoglikemii (8-28%). Poza możliwym wzrostem częstości stosowania leków wazopresyjnych w jednym badaniu [13] nie zaobserwowano również korzyści związanych z intensywną insulinoterapią w odniesieniu do drugorzędowych wyników leczenia (w tym upośledzenia czynności nerek, czasu wentylacji mechanicznej i długości pobytu na OIOM-ie) [9-11,13].

W największej próbie klinicznej dotyczącej ścisłej kontroli glikemii na OIOM-ie, badaniu Normoglycemia in Intensive Care Evaluation-Survival Using Glucose Algorithm Regulation (NICE-SUGAR; numer badania w rejestrze ClinicalTrials.gov: NCT00220987), uczestniczyło 6104 pacjentów z 42 ośrodków, a więc więcej chorych niż we wszystkich pozostałych badaniach łącznie [12]. W porównaniu z grupą kontrolną w grupie intensywnego leczenia w tym badaniu stwierdzono bezwzględny wzrost umieralności o 2,6 punktu procentowego ($p=0,02$) i zwiększoną częstość występowania hipoglikemii (6,8 vs 0,5%). Docelowa glikemia w grupie intensywnego leczenia była podobna do glikemii uzyskanej w innych badaniach, ale uzyskane stężenie glukozy we krwi było większe (118 \pm 25 mg/dl [6,6 \pm 1,4 mmol/l]), a docelowe stężenie glukozy w grupie kontrolnej mniejsze (<180 mg/dl). Średnie stężenie glukozy we krwi uzyskane w grupie kontrolnej – 145 mg/dl (8,0 mmol/l) – osiągnięto za pomocą dużych dawek insuliny [12], a więc w tym badaniu leczenie stosowane w grupie kontrolnej odpowiadało umiarkowanej intensywności, a nie liberalnej kontroli glikemii. Mogły również istnieć zasadnicze różnice między populacją uczestniczącą w tym badaniu a populacją ocenianą w pierwszym badaniu, które wskazało na korzyści z kontroli glikemii [6], ponieważ umieralność w grupie kontrolnej w badaniu NICE-SUGAR (24,9%) była mniejsza od przewidywanej na podstawie wyników w skali APACHE II (39%). Ponadto żywienie stosowane w badaniu NICE-SUGAR było mniej intensywne niż większość schematów żywienia w pozostałych prospektywnych badaniach i polegało głównie na odżywianiu dojelitowym.

Wyniki randomizowanej próby klinicznej, w której oceniano intensywną insulinoterapię w połączeniu z podawaniem glikokortykosteroidów w leczeniu wstrząsu septycznego, wskazały na brak zmniejszenia umieralności i większą częstość występowania hipoglikemii w grupie

intensywnego leczenia w porównaniu z grupą kontrolną (16,4 vs 7,8%). Nie stwierdzono natomiast innych różnic chorobowości [14].

Metaanaliza 26 randomizowanych prób klinicznych (wśród których w wielu badaniach docelowa glikemia została wyznaczona mniej ambitnie niż w wyżej omówionych próbach klinicznych) z udziałem ponad 13 500 pacjentów wykazała, że intensywna insulinoterapia nie wpłynęła na umieralność, natomiast sześciokrotnie zwiększyła częstość występowania hipoglikemii w porównaniu z pacjentami, u których nie stosowano intensywnego leczenia. Analiza ta wskazała jednak na możliwość zmniejszenia umieralności wśród pacjentów z chorobami chirurgicznymi leczonych na OIOM-ie (ryzyko względne 0,63, 95% przedział ufności [PU] 0,44-0,91) [16]. Nowsza metaanaliza ograniczona do siedmiu największych randomizowanych prób klinicznych obejmujących ponad 11 000 pacjentów, z których w sześciu docelowe stężenie glukozy we krwi w grupie intensywnego leczenia wynosiło 80-110 mg/dl, wykazała, że intensywna insulinoterapia nie wpłynęła korzystnie na przeżywalność, natomiast wiązała się ze wzrostem chorobowości [17].

Te wyniki są zgodne z danymi obserwacyjnymi pochodzącymi ze szpitali, w których w ramach leczenia prowadzonego na OIOM-ie zaczęto stosować intensywną insulinoterapię. Na przykład w badaniu kohortowym z udziałem ponad 10 000 pacjentów, w którym porównano wyniki leczenia przed wprowadzeniem oraz po wprowadzeniu polityki intensywnego leczenia insuliną, wykazano, że częstość występowania hipoglikemii zwiększyła się czterokrotnie po wprowadzeniu intensywnej insulinoterapii, natomiast leczenie to nie poprawiało przeżywalności (iloraz szans zgonu 1,15, 95% PU 0,98-1,35) [18].

Podsumowując, większość dostępnych danych wskazuje na to, że w porównaniu ze standardowym leczeniem intensywne leczenie insuliną nie wpływa korzystnie na przeżywalność, może natomiast zwiększać umieralność i częstość występowania hipoglikemii. Korzyści dotyczących drugorzędowych wyników leczenia (np. czynności nerek i długości pobytu na OIOM-ie lub całej hospitalizacji), o których donosiła grupa z Leuven, nie obserwowano w późniejszych próbach klinicznych. Podłoże tych różnych wyników leczenia nie jest jasne, ale może być związane z różnicami między badaniami pod względem charakterystyki pacjentów i stosowanego leczenia.

Monitorowanie stężenia glukozy

Glukozę można oznaczać we krwi pobranej z różnych miejsc (przez cewniki wprowadzone do tętnic lub żył, a także we krwi włosniczkowej pobranej przez nakłucie palca). Należy dokładać starań, aby pobrane próbki nie były zanieczyszczone podawanymi dożylnie roztworami. Przyłóżkowe glukometry mogą być niedokładne (o ponad 20%), zwłaszcza jeżeli wykorzystuje się je do oceny próbek pochodzących od pacjentów z mniejszym stężeniem glukozy [19] lub do oznaczeń we krwi włosniczkowej pacjentów z obrzękiem tkanek (który rozcieńcza próbkę), hipoperfuzją obwodową lub niedokrwistością. Mimo że niektóre OIOM-y donoszą, iż te urządzenia są

dość dokładne, kiedy oznaczeń dokonuje się we krwi pobranej przez cewnik [6], standaryzacja tej technologii jest trudna. Najlepszym sposobem pomiarów stężenia glukozy we krwi jest laboratoryjna ocena osocza, ale wyniki są uzyskiwane zbyt wolno, aby można było posługiwać się tą metodą na oddziale intensywnej terapii. Wiele z nich stosuje analizatory do wykonywania gazometrii, które są bardzo dokładne; jeżeli możliwe jest zminimalizowanie czasu uzyskiwania wyników, to ta metoda jest bardzo praktycznym rozwiązaniem [19].

Ponieważ hipoglikemia występuje nawet podczas częstego (cogodzinne) monitorowania prowadzonego przez doświadczone zespoły [20], być może warto rozważyć nowe technologie, takie jak podskórne czujniki glukozy, które oznaczają stężenie glukozy co 5 minut. Te czujniki mierzą jednak stężenie glukozy w płynie śródmiąższowym, które może zmieniać się z opóźnieniem w stosunku do stężenia we krwi, a więc w przypadku rozwijającej się hipoglikemii jej nasilenie może być znacznie większe, niż wynika z oznaczeń [21]. Wewnątrznaczyniowe czujniki do ciągłego monitorowania glikemii, które są obecnie w fazie rozwoju, umożliwiłyby monitorowanie w czasie rzeczywistym, ale zapotrzebowanie na tę technologię staje się mniejsze, jeżeli docelowy zakres stężenia glukozy będzie mniej rygorystyczny niż 80-110 mg/dl.

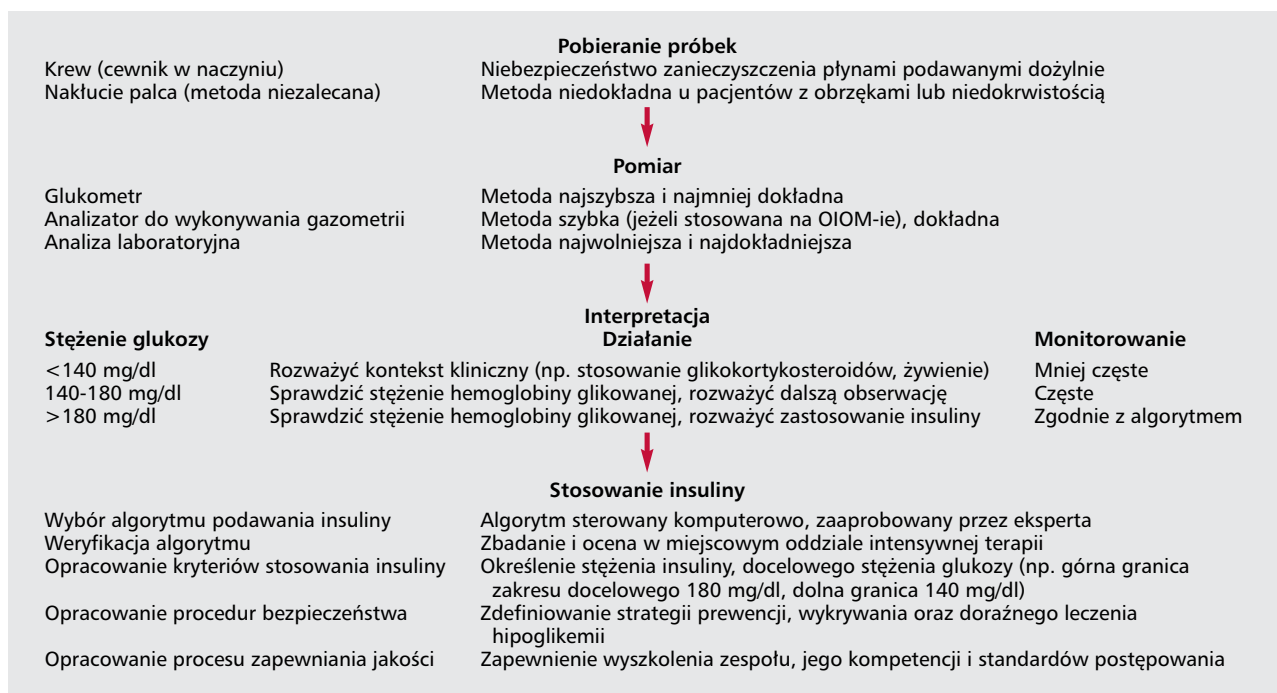
Wlew insuliny

Protokół wlewu insuliny musi zostać zastosowany i zweryfikowany w kontekście praktyki OIOM-ów (ryc. 2). Algorytmy komputerowe są skuteczne [22] i powinny być obsługiwane przez personel pielęgniarski [23]. Dostępne są różne protokoły przeznaczone dla OIOM-ów, których celem jest utrzymywanie stężenia glukozy we krwi w przedziale 80-110 mg/dl. Biorąc jednak pod uwagę wątpliwe korzyści i zagrożenia związane z tak intensywną kontrolą glikemii, rozsądnym alternatywnym rozwiązaniem jest posługiwanie się algorytmem o zweryfikowanej wartości, który zakłada docelowe stężenie glukozy we krwi poniżej 180 mg/dl (10,0 mmol/l) i uwzględnia zarówno same pomiary stężenia glukozy, jak i szybkość zmian glikemii [22]. W wielu OIOM-ach ważnym ograniczeniem jest obsada osobowa. Donoszono, że ryzyko hipoglikemii podczas leczenia insuliną jest większe, jeżeli personel pielęgniarski ma dużo obowiązków i jest przemęczony [24]. Ponadto, ponieważ na OIOM-ie insulina jest zwykle podawana w ciągłym wlewie dożylnym, przed wypisem lub w momencie wypisu z OIOM-u konieczne może być przejście na leczenie insuliną we wstrzyknięciach podskórnych [25].

Niewyjaśnione kwestie

ZMIENNOŚĆ GLIKEMII

Zmiany stężenia glukozy we krwi, określane mianem zmienności glikemii, są zwykle wyrażane jako odchylenie standardowe od średniego stężenia glukozy lub jako średnia amplituda wahań glikemii [26]. Nawet jeżeli



RYCINA 2 Algorytm monitorowania stężenia glukozy i prowadzenia leczenia insuliną w oddziale intensywnej opieki medycznej (OIOM).

Opieka nad pacjentami leczonymi na OIOM-ie powinna obejmować schematy odpowiedniego pobierania próbek krwi, dokładnych pomiarów stężenia glukozy i interpretacji danych. Leczenie insuliną powinno być prowadzone z wykorzystaniem zaakceptowanego i zweryfikowanego protokołu, który został wprowadzony na danym oddziale.

dąży się do konwencjonalnego docelowego zakresu stężenia glukozy, duża zmienność glikemii jest niezależnym czynnikiem predykcyjnym zwiększonego ryzyka zgonu [27] niezależnie od stężenia glukozy [28]. Te obserwacje mogą odzwierciedlać związek między stopniem tej zmienności a ciężkością choroby, ale możliwe jest również, że zależność ta ma charakter przyczynowy. Potencjalne mechanizmy są niejasne, chociaż postulowano, że pewną rolę może odgrywać zwiększony stres oksydacyjny [29].

Jedną z obaw dotyczących intensywnej insulinoterapii jest to, że może ona zwiększać zmienność glikemii [27], zwłaszcza jeżeli stosuje się sztywny protokół podawania insuliny. Bez dowodów z prób klinicznych przedwczesne byłoby zalecenie, aby głównym celem była minimalna zmienność glikemii, a w żadnych prospektywnych próbach klinicznych nie oceniano, czy zmniejszenie zmienności glikemii spowoduje poprawę wyników intensywnego leczenia insuliną.

HIPOGLIKEMIA

Wyrażano pogląd, że niemożność uniknięcia hipoglikemii, wykazującej niezależny związek ze zwiększoną umieralnością, maskuje korzyści z intensywnej insulinoterapii [27]. Co więcej, wzrost ryzyka zgonu następuje równoległe do nasilenia hipoglikemii [28], a połączone dane z dwóch badań przeprowadzonych w Leuven wskazują na to, że ciężka hipoglikemia trzykrotnie zwiększa umieralność [30]. Ciężka hipoglikemia (tj. stężenie glukozy <40 mg/dl) występowała nawet u 28% pacjentów uczestniczących w próbach klinicznych, w których oceniano intensywną insulinoterapię [6,8-14], a w warunkach rze-

czywistej praktyki klinicznej (poza próbami klinicznymi) częstość jej występowania jest prawdopodobnie jeszcze większa, jeżeli dąży się do docelowego stężenia glukozy w przedziale 80-110 mg/dl.

U pacjentów w ciężkim stanie wykrywanie neurologicznych powikłań hipoglikemii jest trudne, ale stanowią one ważny problem. Hipoglikemia może być przyczyną ostrych zmian w elektroencefalogramie [31], a po 4 latach obserwacji w podgrupie pacjentów, u których stosowano intensywną insulinoterapię, stwierdzono pogorszenie jakości życia i funkcjonowania w społeczeństwie w porównaniu z pacjentami, u których stosowano konwencjonalne leczenie [32]. Długoterminowe następstwa jatrogennej hipoglikemii na OIOM-ie są trudne do zmierzenia, a ponadto nie jest jasne, jakie są wartości progowe szkodliwej hipoglikemii.

ŻYWIENIE

W pierwszym badaniu z Leuven, w którym wykazano, że intensywna insulinoterapia wiązała się z poprawą przeżywalności, ważnym źródłem energii dla pacjentów była glukoza podawana parenteralnie [6]. Z niedawnej metaanalizy wynika, że intensywna insulinoterapia zmniejszała umieralność tylko wtedy, gdy znaczną część kalorii podawano parenteralnie [17]. Ta obserwacja pozwala sądzić, że wczesne żywienie parenteralne zapewniające dużą podaż kalorii może być niezbędne w celu uniknięcia hipoglikemii w czasie intensywnej insulinoterapii [17] lub też że intensywna insulinoterapia może zmniejszać ryzyko zgonu tylko wtedy, kiedy stosuje się ją w kontekście intensywnego leczenia żywieniowego. Częstość występowania hipoglikemii stwier-

TABELA Zalecenia towarzystw naukowych dotyczące leczenia hiperglikemii w oddziale intensywnej opieki medycznej (OIOM)*

Rok	Organizacja	Populacja pacjentów	Próg leczenia	Docelowe stężenie glukozy	Definicja hipoglikemii	Uaktualnione po opublikowaniu wyników badania NICE-SUGAR (2009)†
				<i>mg/dl</i>		
2009	American Association of Clinical Endocrinologists i American Diabetes Association	Pacjenci na OIOM-ie	180	140-180	<70	Tak
2009	Surviving Sepsis Campaign	Pacjenci na OIOM-ie	180	150	Nie podano	Tak
2009	Institute for Healthcare Improvement	Pacjenci na OIOM-ie	180	<180	<40	Tak
2008	American Heart Association	Pacjenci z ostrymi zespołami wieńcowymi na OIOM-ie	180	90-140	Nie podano	Nie
2007	European Society of Cardiology i European Association for the Study of Diabetes	Pacjenci z chorobami serca na OIOM-ie	Nie podano	„Ścisła kontrola” ‡	Nie podano	Nie

* Zalecenia wymienionych organizacji są dostępne on-line: American Association of Clinical Endocrinologists i American Diabetes Association (www.aace.com/pub/pdf/guidelines/InpatientGlycemicControlConsensusStatement.pdf), Surviving Sepsis Campaign (www.survivingsepsis.org/About_the_Campaign/Documents/SSC%20Statement%20on%20Glucose%20Control%20in%20Severe%20Sepsis.pdf), Institute for Healthcare Improvement (www.ihl.org/IHI/Topics/CriticalCare/IntensiveCare/Changes/ImplementEffectiveGlucoseControl.htm), American Heart Association (<http://circ.ahajournals.org/cgi/content/short/117/12/1610>) oraz European Society of Cardiology i European Association for the Study of Diabetes (www.easd.org/easdwebfiles/homepage/escandeadsguidelines.pdf).

† Wyniki badania Normoglycemia in Intensive Care Evaluation-Survival Using Glucose Algorithm Regulation (NICE-SUGAR) opublikowali Finfer i wsp. [13].

‡ W wytycznych zalecono „ściśle kontrolę stężenia glukozy we krwi za pomocą intensywnej insulinoterapii”, odnosząc się do badań, w których celem takiego leczenia było stężenie glukozy we krwi w przedziale 80-110 mg/dl (4,4-6,1 mmol/l).

dzona w pierwszym badaniu z Leuven [6] była mniejsza niż w badaniu NICE-SUGAR [12], w którym leczenie żywieniowe było mniej intensywne, a wykorzystanie dożylnego podawania glukozy niewielkie. W takich warunkach przerwanie żywienia dojelitowego mogło częściej prowadzić do hipoglikemii lub utrudniać przestrzeganie protokołu wlewu insuliny. Stosowanie głównie żywienia jelitowego jest zgodne z amerykańskimi [33] i kanadyjskimi [34] wytycznymi dotyczącymi leczenia żywieniowego u pacjentów w ciężkim stanie klinicznym i stanowi standardową praktykę na wielu OIOM-ach. Intensywna insulinoterapia może być korzystniejsza, jeżeli jednocześnie konieczne jest stosowanie żywienia parenteralnego, zwłaszcza za pomocą glukozy podawanej dożylnie.

DOCELOWA GLIKEMIA

Pozostają znaczne niepewności dotyczące optymalnego docelowego stężenia glukozy we krwi u pacjentów na OIOM-ie. Nie jest również jasne, czy docelowa glikemia powinna być zróżnicowana w zależności od wskazań do przyjęcia na OIOM lub stadium ostrej choroby.

Wytyczne towarzystw naukowych

Po opublikowaniu w 2001 roku wyników pierwszego badania z Leuven dotyczącego intensywnej insulinoterapii [6] niektóre towarzystwa naukowe wydały zalecenia doty-

czące docelowej glikemii na OIOM-ie. W jednej z wytycznych zaproponowano docelowe stężenie glukozy wynoszące mniej niż 110 mg/dl [35], a w innych stężenie mniejsze niż 150 mg/dl (8,3 mmol/l) [36]. Po opublikowaniu wyników późniejszych badań większość towarzystw naukowych zwiększyła do 180 mg/dl wartość progową, powyżej której rozpoczyna się leczenie (tabela). Docelowe stężenie glukozy wynosi zwykle 140-180 mg/dl, chociaż niektóre wytyczne wymagają jeszcze uwzględnienia nowszych danych [25]. Ewolucja tych zaleceń nie niepokoi, ponieważ jest odpowiedzią na pojawiające się nowe dane, ale jednocześnie służy jako ostrzeżenie dla autorów – a także czytelników – takich wytycznych, że należy wystrzegać się przedwczesnego opierania zaleceń na wynikach wczesnego, jednośrodkowego, niezasłpionego badania [6].

Podsumowanie i zalecenia

U pacjenta opisanego na początku tego artykułu stwierdzono zwiększone stężenie glukozy we krwi w sytuacji ostrej choroby. Wraz z dalszym stosowaniem glikokortykosteroidów i zastosowaniem leczenia żywieniowego można oczekiwać u niego dalszego wzrostu stężenia glukozy we krwi. Stężenie hemoglobiny glikowanej wynosi 5,3%, co wskazuje na to, że u tego pacjenta wcześniej nie występowała cukrzyca. Mimo że wyniki randomizowanych prób klinicznych dotyczących intensywnej insulinoterapii

u pacjentów leczonych na OIOM-ie są niejednoznaczne, większość danych nie przemawia za słuszością hipotezy, iż takie leczenie korzystnie wpływa na przeżywalność, a niektóre dane wskazywały na zwiększenie umieralności. We wszystkich próbach klinicznych, w których dążono do stężenia glukozy we krwi w przedziale 80-110 mg/dl, obserwowano zwiększoną częstość występowania hipoglikemii. Z kolei znaczną hiperglikemia sama wiąże się ze zwiększonym ryzykiem niepomyślnych wyników leczenia. Do czasu uzyskania więcej danych, które pozwolą na określenie optymalnej glikemii, zalecamy zatem docelowe stężenie glukozy w przedziale 140-180 mg/dl (co jest zgodne z najnowszymi wytycznymi), uzyskiwane za pomocą uznanego, najlepiej skomputeryzowanego algorytmu wlewu insuliny oraz ścisłego monitorowania stężenia glukozy (ryc. 2) [12]. Biorąc pod uwagę tę umiarkowaną docelową glikemię, zalecamy również, aby leczenie żywieniowe wprowadzać stopniowo, najlepiej drogą dojelitową, oraz unikać dożylnych wlewów znacznych ilości glukozy.

Dr McCowen podała, że otrzymywała od firmy Medtronic fundusze na pokrycie wydatków związanych z podróżami. Nie zgłoszono żadnego innego potencjalnego konfliktu interesów odnoszącego się do tego artykułu. Formularze przesłane przez autorów są dostępne wraz z pełnym tekstem tego artykułu na stronie internetowej NEJM.org.

From The New England Journal of Medicine 2010; 363: 2540-6. Translated and reprinted in its entirety with permission of the Massachusetts Medical Society. Copyright © 2010, 2011 Massachusetts Medical Society. All Rights Reserved.

Piśmiennictwo

- Dungan KM, Braithwaite SS, Preiser JC. Stress hyperglycemia. *Lancet* 2009; 373: 1798-807.
- McCowen KC, Malhotra A, Bistrian BR. Stress-induced hyperglycemia. *Crit Care Clin* 2001; 17: 107-24.
- Egi M, Bellomo R, Stachowski E, et al. Blood glucose concentration and outcome of critical illness: the impact of diabetes. *Crit Care Med* 2008; 36: 2249-55.
- Worthley MI, Shrive FM, Anderson TJ, et al. Prognostic implication of hyperglycemia in myocardial infarction and primary angioplasty. *Am J Med* 2007; 120 (7): 643.e1-643.e7.
- Fogelholm R, Murros K, Rissanen A, et al. Admission blood glucose and short term survival in primary intracerebral haemorrhage: a population based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 349-53.
- van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2001; 345: 1359-67.
- Standards of medical care in diabetes – 2010. *Diabetes Care* 2010; 33: Suppl 1: S11-S61.
- van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med* 2006; 354: 449-61.
- Arabi YM, Dabbagh OC, Tamim HM, et al. Intensive versus conventional insulin therapy: a randomized controlled trial in medical and surgical critically ill patients. *Crit Care Med* 2008; 36: 3190-7.
- Brunckhorst FM, Engel C, Bloos F, et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med* 2008; 358: 125-39.
- De La Rosa GDC, Donado JH, Restrepo AH, et al. Strict glycaemic control in patients hospitalised in a mixed medical and surgical intensive care unit: a randomised clinical trial. *Crit Care* 2008; 12 (5): R120.
- The NICE-SUGAR Study Investigators. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009; 360: 1283-97.
- Preiser JC, Devos P, Ruiz-Santana S, et al. A prospective randomised multi-centre controlled trial on tight glucose control by intensive insulin therapy in adult intensive care units: the Glucontrol study. *Intensive Care Med* 2009; 35: 1738-48.
- Annane D, Cariou A, Maxime V, et al. Corticosteroid treatment and intensive insulin therapy for septic shock in adults: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010; 303: 341-8. [Erratum, *JAMA* 2010; 303: 1698].
- Malhotra A. Intensive insulin in intensive care. *N Engl J Med* 2006; 354: 516-8.
- Griesdale DE, de Souza RJ, van Dam RM, et al. Intensive insulin therapy and mortality among critically ill patients: a meta-analysis including NICE-SUGAR study data. *CMAJ* 2009; 180: 821-7.
- Marik PE, Preiser JC. Toward understanding tight glycemic control in the ICU: a systematic review and metaanalysis. *Chest* 2010; 137: 544-51.
- Treggiari MM, Karir V, Yanez ND, et al. Intensive insulin therapy and mortality in critically ill patients. *Crit Care* 2008; 12 (1): R29.
- Corstjens AM, Ligtenberg JJ, van der Horst IC, et al. Accuracy and feasibility of point-of-care and continuous blood glucose analysis in critically ill ICU patients. *Crit Care* 2006; 10 (5): R135.
- Wiener RS, Wiener DC, Larson RJ. Benefits and risks of tight glucose control in critically ill adults: a meta-analysis. *JAMA* 2008; 300: 933-44. [Erratum, *JAMA* 2009; 301: 936.]
- Rabee A, Andreasik RN, Abu-Hamdah R, et al. Numerical and clinical accuracy of a continuous glucose monitoring system during intravenous insulin therapy in the surgical and burn intensive care units. *J Diabetes Sci Technol* 2009; 3: 951-9.
- Davidson PC, Steed RD, Bode BW. Glucomanager: a computer-directed intravenous insulin system shown to be safe, simple, and effective in 120,618 h of operation. *Diabetes Care* 2005; 28: 2418-23.
- Rood E, Bosman RJ, van der Spoel JJ, et al. Use of a computerized guideline for glucose regulation in the intensive care unit improved both guideline adherence and glucose regulation. *J Am Med Inform Assoc* 2005; 12: 172-80.
- Louie K, Cheema R, Dodek P, et al. Intensive nursing work schedules and the risk of hypoglycaemia in critically ill patients who are receiving intravenous insulin. *Qual Saf Health Care* 2010 August 4 (ogłoszone on-line przed publikacją).
- Moghissi ES. Addressing hyperglycemia from hospital admission to discharge. *Curr Med Res Opin* 2010; 26: 589-98.
- Krinsley JS. Glycemic variability: a strong independent predictor of mortality in critically ill patients. *Crit Care Med* 2008; 36: 3008-13.
- Meyfroidt G, Keenan DM, Wang X, et al. Dynamic characteristics of blood glucose time series during the course of critical illness: effects of intensive insulin therapy and relative association with mortality. *Crit Care Med* 2010; 38: 1021-9.
- Egi M, Bellomo R, Stachowski E, et al. Hypoglycemia and outcome in critically ill patients. *Mayo Clin Proc* 2010; 85: 217-24.
- Monnier L, Mas E, Ginet C, et al. Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. *JAMA* 2006; 295: 1681-7.
- Kosiborod M, Inzucchi SE, Goyal A, et al. Relationship between spontaneous and iatrogenic hypoglycemia and mortality in patients hospitalized with acute myocardial infarction. *JAMA* 2009; 301: 1556-64.
- Juhl CB, Højlund K, Elsborg R, et al. Automated detection of hypoglycemia-induced EEG changes recorded by subcutaneous electrodes in subjects with type 1 diabetes – the brain as a biosensor. *Diabetes Res Clin Pract* 2010; 88: 22-8.
- Ingels C, Debaveye Y, Milants I, et al. Strict blood glucose control with insulin during intensive care after cardiac surge-

- ry: impact on 4-years survival, dependency on medical care, and quality-of-life. Eur Heart J 2006; 27: 2716-24.
33. Martindale RG, McClave SA, Vanek VW, et al. Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the adult critically ill patient: Society of Critical Care Medicine and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition: Executive Summary. Crit Care Med 2009; 37: 1757-61.
 34. Heyland DK, Dhaliwal R, Drover JW, et al. Canadian clinical practice guidelines for nutrition support in mechanically ven-

tilated, critically ill adult patients. JPEN J Parenter Enteral Nutr 2003; 27: 355-73.

35. Garber AJ, Moghissi ES, Bransome ED Jr, et al. American College of Endocrinology position statement on inpatient diabetes and metabolic control. Endocr Pract 2004; 10: 77-82.
36. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. Crit Care Med 2004; 32: 858-73. [Errata, Crit Care Med 2004; 32: 1448, 2169-70].



Komentarz

*prof. dr hab. n. med. Bogna Wierusz-Wysocka
Klinika Chorób Wewnętrznych i Diabetologii
Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu*

HIPERGLIKEMIA STRESOWA – LECZYĆ CZY NIE LECZYĆ?

Komentowany artykuł zawiera rozważania na niezwykle ważny temat postępowania terapeutycznego w zakresie zaburzeń gospodarki węglowodanowej u chorych w ciężkim stanie klinicznym. Przeprowadzono dyskusję na przykładzie pacjenta hospitalizowanego na OIOM-ie z powodu zaostrzenia astmy oskrzelowej, z ujemnym wywiadem w kierunku cukrzycy. Pod wpływem steroidoterapii stężenie glukozy we krwi w drugiej dobie hospitalizacji wzrosło od wartości prawidłowych przy przyjęciu do 195 mg/dl (10,8 mmol/l). Autorzy omówili mechanizmy szkodliwego działania hiperglikemii na czynność i strukturę komórek. Zwrócili uwagę na ewoluujące pojęcie „ostrej hiperglikemii”, którą według ostatnich zaleceń Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2010 roku ustala się na poziomie > 140 mg/dl (7,8 mmol/l). Przeprowadzili ponadto przegląd piśmiennictwa dotyczącego stosowania intensywnej insulinoterapii u osób hospitalizowanych z różnych przyczyn na OIOM-ach, podkreślając silny związek między śmiertelnością a występowaniem hipoglikemii. Zdaniem Kavanagha i wsp., skuteczność i bezpieczeństwo terapii hipoglikemizującej u osób w ciężkim stanie klinicznym uwarunkowane jest stosowaniem w takich sytuacjach ścisłego monitorowania glikemii, ciągłego wlewu insuliny z utrzymywaniem glikemii poniżej 180 mg/dl (10,0 mmol/l), a także z prowadzeniem u nich żywienia parenteralnego w celu zapobiegania hipoglikemii.

Całkowicie zgadzam się z opinią autorów. Takie postępowanie polskie środowisko diabetologiczne sugeruje już od lat 90. ubiegłego wieku. Z doświadczenia wynikało bowiem, że dotychczas używane pojęcie „hiperglikemia stresowa”, mogąca ujawnić się w stanach ostrych lub w okresie okołozabiegowym, przyczyniała się do niedostrzeżenia problemu podwyższonych stę-

żeń glukozy we krwi i ich groźnych dla życia następstw. Takie podejście spowodowało, że oznaczenia glikemii przy przyjęciu do szpitala nie wchodziły w skład tzw. badań rutynowych.

Mimo intensywnych działań środowiska diabetologicznego, a następnie anestezjologicznego nadal wielu lekarzy uważa, że wygodniej nie wiedzieć, iż pacjent ma podwyższone stężenie glukozy we krwi. Poznanie aktualnego stanu gospodarki węglowodanowej często wiąże się z koniecznością wdrożenia intensywnej insulinoterapii, a nie wszyscy czują się w tym zakresie kompetentni. W świadomości lekarskiej istnieje ponadto głęboko zakorzeniona obawa przed następstwami hipoglikemii. Obecne zalecenia Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego oraz Polskiego Towarzystwa Anestezjologicznego, chociaż nieco różnią się szczegółami, wskazują wyraźnie, jak w stanach ciężkich można ograniczyć niebezpieczeństwo wystąpienia hipoglikemii. Takie same sugerują w swojej pracy Kavanagh i wsp.

Należy także pamiętać o roli dobrze zebranego wywiadu w zapobieganiu ostrym następstwom zaburzeń gospodarki węglowodanowej. Zdarza się bowiem, że do szpitala w stanie ostrym trafia pacjent z dotychczas dobrze wyrównaną cukrzycą, który znajduje się jeszcze w okresie działania insuliny lub leków doustnych. Oznaczona wówczas glikemia może być zbliżona do wartości prawidłowych, lecz później się podwyższa. Leczenie takiego chorego bez odpowiedniego postępowania hipoglikemizującego spowoduje rozwój kwasicy metabolicznej, nierzadko w takich przypadkach kończącej się zgonem.

W mojej opinii największą zaletą komentowanego artykułu jest ponowne przypomnienie o konieczności kontroli glikemii u każdego chorego znajdującego się w stanie ciężkim, niezależnie od wywiadu cukrzycowego. Jak najszybsze oznaczenie stężenia glukozy we krwi powinno być obowiązkowym, rutynowym bada-

niem przy przyjęciu do szpitala, niezależnie od profilu oddziały, na który chory jest kierowany. Można bowiem odnieść wiele korzyści terapeutycznych, rozpoczynając lub intensyfikując postępowanie hipoglikemizujące u chorych z rozpoznaną wcześniej cukrzycą, gdy stężenie glukozy we krwi przekracza u tych pierwszych 180 mg/dl (10,0 mmol/l). U osób bez wywiadu zaburzeń gospodarki węglowodanowej przyjmuje się obecnie za wartość progową 140 mg/dl (7,8 mmol/l). Niebezpieczeństwo hipoglikemii towarzyszącej insulinoterapii można w takich przypadkach ograniczyć za pomocą dożylnych infuzji insuliny i glukozy oraz dzięki systematycznemu monitorowa-

niu glikemii (co godzinę u dorosłych, a u dzieci co 30 minut), z utrzymaniem jej wartości w granicach od 100-120 do 180 mg/dl. U przewlekle chorych należy uwzględniać wydolność układu krążenia. U pacjentów z niewydolnością serca podaż płynów drogą dożylną można ograniczyć dzięki infuzji 10%, a nie 5% roztworu glukozy. Pamiętać powinniśmy także, że wiele chorób (np. endokrynopatie, choroby wątroby czy trzustki) oraz wiele leków (steroidy, leki przeciwpsychotyczne, leki immunosupresyjne) ma działanie diabetogenne i może zwiększać stężenie glukozy we krwi, co również wymaga rozpoczęcia postępowania hipoglikemizującego.



Komentarz

*dr n. med. Agata Bronisz
Katedra i Klinika Endokrynologii i Diabetologii,
Collegium Medicum im. L. Rydygiera w Bydgoszczy,
Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu*

OPTIMALNY POZIOM GLIKEMII – CZY JUŻ GO ZNAMY?

Autorzy manuskryptu ocenili wyniki przeprowadzonych w ostatnim dziesięcioleciu badań klinicznych, których założeniem było porównanie rezultatów intensywnej (cel terapeutyczny poniżej 110 mg/dl) i standardowej (cel 180-200 mg/dl) insulinoterapii w leczeniu hiperglikemii w stanach zagrożenia życia. Na podstawie tej analizy zaproponowali praktyczne postępowanie terapeutyczne dla pacjenta z podwyższonym stężeniem glukozy przyjętego na oddział intensywnej opieki medycznej (OIOM).

Podsumowanie obecnego stanu wiedzy na temat tzw. hiperglikemii stresowej (stress hyperglycemia, SH) na łamach prestiżowego czasopisma *New England Journal of Medicine* dowodzi, że jest to ważny problem kliniczny, a z treści artykułu wynika, iż nie wypracowano jeszcze jednoznacznych kryteriów diagnostycznych ani terapeutycznych tego stanu. W poglądowym artykule na temat SH opublikowanym w *Lancet* w 2009 roku autorzy przedstawili prace, w których przyjmowano glikemię na czczo ≥ 126 mg/dl, przygodną ≥ 140 mg/dl lub ≥ 200 mg/dl jako wartość diagnostyczną dla SH, choć wskazali na wartość ≥ 200 mg/dl jako najczęściej używaną do rozpoznania punktu odcięcia [1]. Również w omawianym artykule autorzy cytują wartość ≥ 200 mg/dl jako najczęstszą definicję SH, ale zgodnie z zaleceniami Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego (ADA) z 2010 roku sugerują obniżenie diagnostycznej wartości progowej

do stężenia 140 mg/dl. Przyjęcie tej wartości jako kryterium rozpoznawania hiperglikemii stresowej wymaga uściślenia.

W większości dotychczasowych prac pojęcie SH stosowano tylko w odniesieniu do osób niechorujących wcześniej na cukrzycę, u których przy przyjęciu do szpitala w stanie zagrożenia życia obserwowano hiperglikemię. Zgodnie z definicją, hiperglikemia stresowa jest okresowym wzrostem glikemii powyżej wartości uznanych za normę występującym w ostrej fazie choroby jako reakcja organizmu na działanie czynników stresujących, które aktywują oś podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczową i autonomiczny układ nerwowy, uruchamiając wiele przemian metabolicznych prowadzących do hiperglikemii [1-4]. Stan taki u osób wcześniej niechorujących na cukrzycę może spowodować przejściowy wzrost stężenia glukozy powyżej normy, ale również u chorych na cukrzycę powoduje pogorszenie dotychczasowego wyrównania glikemii. W świetle wyników prac oceniających śmiertelność wewnątrzszpitalną w zależności od glikemii przyjęcie takiej samej wartości glikemii jako kryterium diagnostycznego SH dla grupy chorych z cukrzycą i bez niej wydaje się niezasadne. Egi i wsp. wykazali, że ryzyko zgonu chorych bez wcześniej rozpoznanej cukrzycy hospitalizowanych na OIOM-ie rosło od glikemii > 144 mg/dl i do stężenia 180 mg/dl było prawie dwukrotnie większe, natomiast w zakresie 180-200 mg/dl zwiększało się trzykrotnie [5]. Zależności takiej nie

obserwowano u osób z cukrzycą. Podobne wyniki stwierdzono u pacjentów hospitalizowanych z powodu świeżego zawału serca. W swojej metaanalizie Capes i wsp. wykazali, że wysoka glikemia przy przyjęciu jest istotnie silniejszym czynnikiem ryzyka zgonu wewnątrzszpitalnego w grupie pacjentów wcześniej niechorujących na cukrzycę w porównaniu z osobami z cukrzycą w wywiadzie. Ryzyko zgonu w grupie diabetyków narastało dopiero od stężenia powyżej 180 mg/dl i było dwukrotnie mniejsze niż u osób bez cukrzycy, u których rosło już od glikemii powyżej 110 mg/dl [6]. Ci sami autorzy dokonali przeglądu artykułów na temat glikemii przy przyjęciu jako czynnika ryzyka śmiertelności wewnątrzszpitalnej i 30-dniowej u pacjentów po udarze mózgu. Stwierdzili, że również w tej grupie chorych ryzyko zgonu było ponad dwukrotnie większe u osób bez cukrzycy z glikemią przy przyjęciu >108 mg/dl w porównaniu z pacjentami z cukrzycą [7]. Przyjęcie kryterium SH dla wartości >140 mg/dl zgodnie z aktualnymi wytycznymi ADA dotyczy pacjentów bez wcześniejszego rozpoznania cukrzycy. Kryterium rozpoznania SH w grupie chorych na cukrzycę nie zostało w zaleceniach sprecyzowane [8].

Przedmiotem analizy autorów artykułu są wyniki badań oceniających leczenie hipoglikemizujące u chorych hospitalizowanych w OIOM-ie. Są one podstawą zmiany docelowych wartości glikemii zalecanych przy stosowaniu insulinoterapii u pacjentów z tych oddziałów. Wcześniejsze wytyczne oparte na wynikach van den Bergha'a i wsp. z 2001 roku sugerowały utrzymywanie glikemii <110 mg/dl. Kolejne prace nie tylko nie potwierdziły korzystnego wpływu takiego leczenia, ale wskazały na zwiększone ryzyko zgonu związane prawdopodobnie z istotnie częstszym występowaniem hipoglikemii, również ciężkich, w trakcie prowadzenia tak intensywnej insulinoterapii. Autorzy publikacji zalecają, zgodnie ze standardami ADA, osiągnięcie u pacjentów leczonych w OIOM-ie glikemii między 140 a 180 mg/dl.

Prezentowane wyniki są zgodne z danymi z wielu badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia cukrzycy w różnych grupach chorych. Wbrew wcześniejszym oczekiwaniom dążenie do małych wartości glikemii nie okazało się bezpiecznym celem w terapii cukrzycy. Analiza prac porównujących wyniki intensywnego i standardowego leczenia hiperglikemii u pacjentów ze świeżym zawałem serca przyniosła analogiczne wnioski. Jedynie w badaniu DIGAMI, którego wyniki zaprezentowane w 1995 i 1997 roku były podstawą wprowadzenia zaleceń stosowania wlewów glukozy z insuliną i potasem (GIK) w pierwszej dobie zawału, i w badaniu ECLA stwierdzono w grupie leczonej intensywnie mniejszą śmiertelność [9-11]. W publikowanych później pracach, w których oceniano różne schematy podawania insuliny i glukozy w pierwszej dobie zawału, tj. DIGAMI-2, CREATE-ECLA czy HI-5 Study, nie obserwowano zmniejszenia śmiertelności w grupie intensywnej insulinoterapii, a w polskim pro-

jekcie POL-GIK zaprezentowanym w 1999 roku (przed ogłoszeniem wyników wymienionych wyżej programów) stwierdzono istotnie większą śmiertelność w grupie leczenia intensywnego [12-15]. Mimo licznych dyskusji analizujących różnice między wymienionymi badaniami (dotyczące badanych grup chorych, schematów podawania insuliny, czasu rozpoczęcia wlewu od momentu wystąpienia bólu zawałowego czy uzyskania reperfuzji) należy zauważyć, że glikemia osiągnięta w badaniu DIGAMI była ze wszystkich przedstawionych programów najwyższa w grupie intensywnego leczenia i wynosiła średnio 173 mg/dl, a grupa leczenia standardowego tylko w tym badaniu przekroczyła próg 180 mg/dl (średnio 210 mg/dl). W pozostałych programach glikemia uzyskana w grupach intensywnej (IT) i standardowej (ST) terapii były niższe i mieściła się w zakresie 140-180 mg/dl i wynosiła odpowiednio: w badaniu DIGAMI-2 – 164 vs 180 mg/dl, w CREATE-ECLA – 155 vs 135 mg/dl, w próbie HI-5 Study – 149 vs 162 mg/dl. Tylko w polskim badaniu osiągnięto małe stężenia glukozy w trakcie insulinoterapii odpowiednio w grupach IT i ST: 114 vs 117 mg/dl i z powodu większej śmiertelności całkowitej w grupie IT badanie zostało przerwane.

Należy podkreślić, że dyskusja o zasadności podawania GIK w pierwszej dobie zawału nie została jeszcze zamknięta, a z subanaliz wspomnianych badań wynika, że brak korzyści z tej terapii może być związany nie tylko z osiągniętymi wartościami glikemii, ale również istotnie zależy od czasu, który upłynął między rozpoczęciem wlewu a uzyskaniem skutecznej reperfuzji (np. w badaniu CREATE-ECLA randomizacja do GIK następowała późno, średnio godzinę po reperfuzji). Obecnie trwa badanie, w którym zaplanowano rozpoczęcie wlewu jak najszybciej, jeszcze podczas transportu pacjenta do pracowni hemodynamicznej [16].

Warto zwrócić uwagę, że również wyniki badania ACCORD, oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo intensywnego leczenia cukrzycy typu 2, które wykazało istotnie większe ryzyko zgonu chorych leczonych „zbyt” intensywnie, stały się podstawą zmiany wcześniej obowiązujących kryteriów wyrównania cukrzycy typu 2 [17]. Wyniki prac z ostatnich 10 lat stają się powodem zmiany naszego podejścia do leczenia cukrzycy, zalecając rozważę i ostrożność prowadzenia terapii zarówno w stanach zagrożenia życia, jak i w przewlekłej terapii cukrzycy.

Piśmiennictwo

1. Dungan KM, Braithwaite SS, Preiser J-Ch. Stress hyperglycemia. *Lancet* 2009; 373: 1798-1807.
2. Mizock BA. Alterations in carbohydrate metabolism during stress: a review of the literature. *Am J Med* 1995; 98: 75-84.
3. Mechanick JI. Metabolic mechanisms of stress hyperglycemia. *J Parenter Enteral Nutr* 2006; 30: 157-163.

4. Charmandari E, Tsigos C, Chrousos G. Endocrinology of the stress response. *Annu Rev Physiol* 2005; 67: 259-284.
5. Egi M, Bellomo R, Stachowski E, et al. Blood glucose concentration and outcome of critical illness: the impact of diabetes. *Crit Care Med* 2008; 36: 2249-55.
6. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, et al. Stress hyperglycemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview. *Lancet* 2000; 355: 773-8.
7. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, et al. Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in nondiabetic and diabetic patients: a systematic overview. *Stroke*. 2001; 32: 2426-32.
8. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes – 2010. *Diabetes Care* 2010; 33, Suppl 1: S11-S61.
9. Malmberg K, Ryden L, Efendic FS, et al. Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI Study): effects on mortality at 1 year. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26 (1): 57-65.
10. Malmberg K. Prospective randomized study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. *BMJ* 1997; 314: 1512-5.
11. Diaz R, Paolasso EA, Piegas LS, et al. Metabolic modulation of acute myocardial infarction: The ECLA Glucose-Insulin-Potassium Pilot Trial. *Circulation* 1998; 98: 2227-2234.
12. Malmberg K, Ryden L, Wedel H, et al. Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): effects on mortality and morbidity. *Eur Heart J* 2005; 26: 650-661.
13. The CREATE-ECLA Trial Group Investigators: Effect of glucose-insulin-potassium infusion on mortality in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction. The CREATE-ECLA Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2005; 293: 437-446.
14. Cheung NW, Wong VW, McLean M. The hyperglycemia: intensive insulin infusion in infarction (HI-5) Study. *Diabetes Care* 2006; 29: 765-770.
15. Ceremużyński L, Budaj A, Czepiel A, et al. Low-dose glucose-insulin-potassium is ineffective in acute myocardial infarction: results of a randomized multicenter Pol-GIK Trial. *Cardiovasc Drugs Ther* 1999; 13: 191-200.
16. Apstein CS, Opie LH. A challenge to the metabolic approach to myocardial ischaemia. *Eur Heart J* 2005; 26: 956-959.
17. 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: 2545-2559.