

Greet Van den Berghe<sup>1</sup>, Alexander Wilmer<sup>2</sup>, Ilse Milants<sup>1</sup>, Pieter J. Wouters<sup>1</sup>, Bernard Bouckaert<sup>2</sup>, Frans Bruyninckx<sup>3</sup>, Roger Bouillon<sup>2</sup>, Miet Schetz<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Intensive Care Medicine, Catholic University of Leuven, Leuven, Belgium

<sup>2</sup>Department of Medicine, Catholic University of Leuven, Leuven, Belgium

<sup>3</sup>Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Catholic University of Leuven, Leuven, Belgium

# Intensywne leczenie insuliną pacjentów chirurgiczno-internistycznych na oddziałach intensywnej opieki medycznej. Korzyści i wady

**Intensive insulin therapy in mixed medical/surgical intensive care units. Benefit vs. harm**

Przedrukowano za zgodą z: *Diabetes* 2006; 55: 3151–3159

## STRESZCZENIE

Intensywne leczenie insuliną (IIT) poprawia rokowanie u pacjentów w stanie krytycznym długotrwale leczonych na oddziale intensywnej terapii (ICU), natomiast dotychczas nie określono potencjalnych zagrożeń i optymalnego stężenia glikemii. Aby wyjaśnić te wątpliwości, wykorzystano odpowiednią populację dwóch randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych. Niezależnie od ilości glukozy podawanej drogą parenteralną, IIT zmniejszyło śmiertelność z 23,6% do 20,4% w grupie *intention to treat* (n = 2748; p = 0,04) oraz z 37,9% do 30,1% w grupie pacjentów leczonych długotrwale (n = 1389; p = 0,002); nie stwierdzono natomiast istotnej statystycznie różnicy wśród osób leczonych krótkotrwale (8,9% vs. 10,4%; n = 1359; p = 0,4). W porównaniu

z glikemią 110–150 mg/dl śmiertelność była znacznie wyższa przy glikemii powyżej 150 mg/dl [wskaźnik ryzyka: 1,38% (95% CI: 1,10–1,75); p = 0,007] i niższa przy glikemii poniżej 110 mg/dl [0,77 (0,61–0,96); p = 0,02]. Jedynie u chorych na cukrzycę (n = 407) nie wykazano poprawy śmiertelności po IIT. Zapobieganie uszkodzeniu nerek i polineuropatia stanów krytycznych stwarzają konieczność utrzymywania stężenia glukozy w ciągu dnia ściśle poniżej 110 mg/dl, co z kolei wiąże się z najwyższym ryzykiem hipoglikemii. W okresie 24 godzin po hipoglikemii zmarło 3 pacjentów leczonych konwencjonalnie i 1 leczony intensywną insulinoterapią (p = 0,0004), bez różnicy w ogólnej śmiertelności szpitalnej. U pacjentów wypisanych z oddziału intensywnej terapii, u których obserwowano hipoglikemię, nie występowały nowe problemy neurologiczne. Stwierdzono, że IIT zmniejsza śmiertelność u wszystkich pacjentów na oddziałach intensywnej terapii zarówno chirurgicznych, jak i internistycznych, z wyjątkiem chorych na cukrzycę, nie powodując istotnych zagrożeń. Docelowe wartości glikemii poniżej 110 mg/dl okazały się najbardziej korzystne w odniesieniu do śmiertelności, ale wiązały się również z największym ryzykiem hipoglikemii.

**Słowa kluczowe:** cukrzyca, intensywne leczenie insuliną, oddział intensywnej opieki medycznej

Adres do korespondencji: Greet Van den Berghe, MD, PhD

Department of Intensive Care Medicine,

University Hospital Gasthuisberg,

University of Leuven, B-3000 Leuven, Belgium

e-mail: greta.vandenbergh@med.kuleuven.be.

Copyright © 2006 by the American Diabetes Association

American Diabetes Association nie odpowiada za poprawność tłumaczenia

Diabetologia Praktyczna 2007, tom 8, 5, 165–177

Tłumaczenie: dr med. Marek Przeździak

Wydanie polskie: VM Group, Grupa Via Medica

**ABSTRACT**

Intensive insulin therapy (IIT) improves the outcome of prolonged critically ill patients, but concerns remain regarding potential harm and the optimal blood glucose level. These questions were addressed using the pooled dataset of two randomized controlled trials. Independent of parenteral glucose load, IIT reduced mortality from 23.6% to 20.4% in the intention-to-treat group ( $n = 2,748$ ;  $p = 0.04$ ) and from 37.9% to 30.1% among long stayers ( $n = 1,389$ ;  $p = 0.002$ ), with no difference among short stayers (8.9% vs. 10.4%;  $n = 1,359$ ;  $p = 0.4$ ). Compared with blood glucose of 110–150 mg/dl, mortality was higher with blood glucose  $> 150$  mg/dl [odds ratio 1.38 (95% CI 1.10–1.75);  $p = 0.007$ ] and lower with  $< 110$  mg/dl [0.77 (0.61–0.96);  $p = 0.02$ ]. Only patients with diabetes ( $n = 407$ ) showed no survival benefit of IIT. Prevention of kidney injury and critical illness polyneuropathy required blood glucose strictly  $< 110$  mg/day, but this level carried the highest risk of hypoglycemia. Within 24 h of hypoglycemia, three patients in the conventional and one in the IIT group died ( $p = 0.0004$ ) without difference in hospital mortality. No new neurological problems occurred in survivors who experienced hypoglycemia in intensive care units (ICUs). We conclude that IIT reduces mortality of all medical/surgical ICU patients, except those with a prior history of diabetes, and does not cause harm. A blood glucose target  $< 110$  mg/day was most effective but also carried the highest risk of hypoglycemia.

**Key words:** diabetes mellitus, intensive insulin therapy, intensive care unit

**Wstęp**

W przeprowadzonych wcześniej dwóch kontrolowanych, randomizowanych badaniach klinicznych dotyczących pacjentów chirurgicznych ( $n = 1548$ ) i internistycznych ( $n = 1200$ ) leczonych na oddziałach intensywnej terapii (ICU, *intensive care units*) badano wpływ intensywnego leczenia insuliną (IIT, *intensive insulin therapy*) na śmiertelność chorych w stanie krytycznym [1, 2]. W obu badaniach średnie wartości stężenia glukozy w grupie leczonej konwencjonalnie i intensywnie wynosiły, odpowiednio: 150–160 mg/dl i 90–100 mg/dl. W badaniu obejmującym chorych chirurgicznych śmiertelność wewnątrzszpitalna zmniejszyła się z 10,9% do 7,2% w całej grupie 1548 pacjentów, prawdopodobnie ze względu na zdecydowanie większy efekt u pacjentów

leczonych przynajmniej przez kilka dni. Rzeczywiście, śmiertelność spadła z 20,6% do 13,6% wśród pacjentów leczonych przynajmniej 3 dni i z 26,3% do 16,8% wśród chorych leczonych co najmniej 5 dni. W badaniu obejmującym chorych internistycznych zastosowano identyczny protokół i, na podstawie wyników badania chorych chirurgicznych, uzyskano wystarczającą moc statystyczną do oceny efektu wśród osób leczonych na ICU co najmniej 3 dni. W analizie *intention to treat* wszystkich 1200 pacjentów internistycznych nie wykazano statystycznej różnicy w śmiertelności wewnątrzszpitalnej (39,9% w grupie kontrolnej vs. 37,2% w grupie IIT). Z kolei u 767 pacjentów leczonych na ICU przez co najmniej 3 dni IIT znacząco zmniejszała śmiertelność wewnątrzszpitalną z 52,5% do 43%. Wśród pacjentów leczonych przez mniej niż 3 dni więcej zgonów obserwowano w grupie IIT niż leczonej konwencjonalnie, chociaż liczby były zbyt małe, aby można było stawiać definitywne wnioski dotyczące związku przyczynowego.

Po publikacji powyższych badań klinicznych powstały wątpliwości dotyczące: potencjalnych korzyści i zagrożeń wynikających ze stosowania IIT na ICU w mieszanej grupie pacjentów internistyczno-chirurgicznych; w pewnych specyficznych podgrupach pacjentów, takich jak chorzy na posocznicę lub pacjenci krótkoterminowi; optymalnego, docelowego stężenia glukozy; roli żywienia parenteralnego [3–7]. Aby wyjaśnić te wątpliwości, stworzono bazę danych pochodzącą z obu randomizowanych badań klinicznych ( $n = 2748$ ) o dostatecznej mocy statystycznej, pozwalającej na badania potencjalnego wpływu krótkiego ( $< 3$  dni) leczenia w mieszanej, chirurgiczno-internistycznej populacji chorych [8]. Ponadto duży rozmiar próby umożliwił identyfikację podgrup pacjentów, którzy mogliby nie odnieść korzyści z IIT, i określenie optymalnych wartości glikemii oraz ocenę skutków hipoglikemii.

**Protokół badania i metody**

Protokół badania opisywano wcześniej w piśmiennictwie [1, 2]. W skrócie, w momencie przyjęcia na ICU pacjentów randomizowano do grupy IIT lub leczonej konwencjonalnie. Randomizację do poszczególnych grup leczenia przeprowadzano za pomocą metody zaślepionych kopert, stratyfikowanych stosownie do kategorii diagnostycznej i zrównoważonych przy użyciu metody permutacji blokowej po 10 w bloku. W grupie leczonej konwencjonalnie ciągły wlew insuliny [50 j.m. Actrapid HM (Novo Nordisk, Bagsvaerd, Dania)] w 50 ml 0,9% NaCl w pompie infuzyjnej (Perfusor-FM, B. Braun, Melsungen,

Niemcy) rozpoczynano jedynie w przypadku stężenia glukozy w osoczu powyżej 215 mg/dl, następnie wlew insuliny dostosowywano tak, aby glikemia utrzymywała się na poziomie 180–200 mg/dl. W przypadku stężeń glukozy poniżej 180 mg/dl szybkość wlewu zmniejszano i ostatecznie zatrzymywano. W grupie leczonej intensywnie wlew insuliny rozpoczynano, gdy stężenie glukozy we krwi przekraczało 110 mg/dl i dostosowywano tak, aby utrzymać normoglikemię (80–110 mg/dl). Maksymalną dawkę insuliny określono arbitralnie na 50 j.m./h. Przy wypisie z oddziału intensywnej terapii wprowadzano konwencjonalny model leczenia (utrzymanie glikemii  $\leq 200$  mg/dl). Dawkę insuliny dostosowywano odpowiednio do stężenia glukozy we krwi pełnej, pomiarów wykonywano co 1–4 godziny we krwi tętniczej (lub, o ile linia tętnicza nie była dostępna, we krwi włośniczkowej) za pomocą analizatora ABL700 (Radiometer Medical, Kopenhaga, Dania) lub glukometru (Hemo Cue B-glucose, HemoCue, Angelholm, Szwecja). Oba urządzenia skalibrowano w odniesieniu do osoczowego stężenia glukozy. Dawkę insuliny dostosowywał zespół pielęgniarski w składzie 1 pielęgniarka na 2 pacjentów.

Po ustabilizowaniu stanu ogólnego pacjenta rozpoczynano żywienie zgodnie z zaleceniami europejskimi [9]. W obu badaniach u pacjentów, u których spodziewano się braku możliwości karmienia doustnie w okresie 5 dni, włączano żywienie dojelitowe tak szybko, jak to było możliwe. Jeśli nie można było zapewnić dostatecznej podaży kalorii doustnie, stosowano odpowiednie suplementy parenteralnie. Pisemną zgodę uzyskiwano od najbliższego członka rodziny. Protokoły badań zdobyły akceptację komisji bioetycznej Katolickiego Uniwersytetu w Leuven.

### Punkty końcowe

Ponieważ oba badania miały identyczne protokoły i były prowadzone kolejno w latach 2000 i 2005 w jednym ośrodku akademickim, z randomizacją wykonywaną za pomocą metody permutacji blokowej po 10 w bloku, zestawiono łącznie obie bazy danych ( $n = 2748$ ), co pozwoliło na ocenę potencjalnych korzyści i wad w odpowiednio licznej grupie badanych. Wpływ IIT na taką mieszaną populację oceniano za pomocą analizy grupy *intention to treat* ( $n = 2748$ ). Aby określić, czy krótkotrwałe ( $< 3$  dni) stosowanie IIT było niekorzystne, zastosowano zarówno ocenę długoterminową ( $\geq 3$  dni na ICU;  $n = 1389$ ), jak i krótkoterminową ( $< 3$  dni na ICU;  $n = 1359$ ) w grupach o prawie jednakowej liczebności. W celu oceny, czy w niektórych podgrupach,

identyfikowanych przy przyjęciu do ICU, stosowanie IIT może nie być korzystne, duże diagnostyczne podgrupy analizowano osobno. Grupy te stanowili pacjenci chirurgiczni lub internistyczni: 1) z incydentami naczyniowo-sercowymi lub neurologicznymi; 2) z niewydolnością oddechową; 3) z ostrymi schorzeniami gastroenterologicznymi jako przyczyną przyjęcia na ICU; 4) z posocznicą; 5) z nowotworami złośliwymi; 6) z cukrzycą w wywiadzie. W celu wyjaśnienia, czy głównym działaniem IIT jest zapobieganie toksycznym efektem dużego ładunku glukozy podawanej parenteralnie [4, 5, 7], pacjentów podzielono na 3 grupy pokrywające się z zakresami tercyli dobowej dawki glukozy. Analizowano również niezależny wpływ stężenia glukozy w osoczu (średnia wartość dobowa  $< 110$  mg/dl, 110–150 mg/dl lub  $> 150$  mg/dl) i dawki insuliny.

W celu oceny chorobowości rozważano dwa zasadnicze punkty końcowe, na które nie wpływał otwarty model badania:

- nowa niewydolność nerek, która pojawiła się w czasie pobytu na ICU [definicja wg zmodyfikowanych kryteriów RIFLE: *risk, injury, failure, loss, end stage kidney disease* (ryzyko, uraz, niewydolność, utrata, schyłkowa niewydolność nerek)] przebiegająca z przynajmniej 2-krotnym wzrostem wyjściowego stężenia kreatyniny [10];
- polineuropatia ostrych stanów zagrożenia życia. Wszystkich pacjentów pozostających na ICU ( $n = 825$ ) 7. dnia poddano badaniu przesiewowemu w kierunku polineuropatii za pomocą elektromiografii (EMG) wszystkich kończyn. W przypadku przedłużającego się pobytu na oddziale EMG powtarzano co tydzień. Z obserwacji wykluczano pacjentów z wcześniej obecnymi zaburzeniami neuromięśniowymi. Zapis badania EMG oceniał niezależny badacz, który nie był świadomy przydziału pacjenta do grupy leczenia. Rozpoznanie polineuropatii ostrych stanów zagrożenia życia stawiano wyłącznie na podstawie obecności licznych, spontanicznych wyładowań w postaci dodatnich, ostro zakończonych fal oraz potencjałów drobnofalistych w wielu dystalnych i proksymalnych mięśniach wszystkich kończyn. Unikano oceny mięśni podatnych na innervację wynikającą z ucisku.

Skutki hipoglikemii (glikemia  $\leq 40$  mg/dl) oceniano niezależnie dwóch obserwatorów (I.M. i B.B.), którzy nie byli świadomi metody leczenia insuliną. Tę analizę wykonywano, przeglądając wszystkie karty pacjentów z hipoglikemią zarówno z ICU, jak i z całego szpitala. Rejestrowano działania podejmowane w przypadku rozpoznania hipoglikemii i czas do

normalizacji stężenia glukozy. Poty, zapaść lub arytmie, zaburzenia świadomości, napad drgawkowy albo śpiączkę w okresie 8 godzin hipoglikemii traktowano jako możliwe skutki bezpośrednie hipoglikemii. Zmianę stanu neurologicznego, padaczkę, śpiączkę lub zgon po tym czasie aż do momentu wypisu ze szpitala określano jako późne skutki hipoglikemii.

### Analiza statystyczna

Zmienne podstawowe i końcowe porównywano za pomocą testu *t*-Studenta,  $\chi^2$  i testu U Manna-Whitneya. Wpływ rodzaju leczenia na chorobowość i śmiertelność oceniano poprzez porównanie surowych proporcji przy użyciu testu  $\chi^2$ . Ponadto obliczono współczynniki ryzyka (OR, *odds ratio*) za pomocą analizy regresji logistycznej po korekcie względem wskaźnika APACHE II (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II*) [11] i złośliwego procesu rozrostowego.

Aby ocenić wpływ wyrównania stężenia glukozy we krwi, wykonywano podobną analizę regresji, zastępując randomizowaną interwencją (leczenie insuliną konwencjonalne lub intensywne):

- jedną z trzech wartości średniej glikemii porannej (< 110 mg/dl; 110–150 mg/dl; > 150 mg/dl);
- średnią dawką dobową insuliny.

Ponieważ obecność cukrzycy w wywiadzie predysponowała do glikemii wyższych niż 150 mg/dl, w końcowej analizie tercyli kontroli glikemii uwzględniała ten czynnik. Czas do zgonu w szpitalu szacowano na podstawie krzywych Kaplana-Meiera i testu *rang*. Wypis pacjenta ze szpitala określano jako przeżycie. Wpływ na czas do uzyskania dodatniego wyniku elektromiografii w kierunku polineuropatii określano za pomocą szacunków skumulowanego ryzyka testów *rang* po uwzględnieniu przedwczesnych zgonów.

Przedstawione dane są średnimi  $\pm$  odchylenie standardowe (SD, *standard deviation*) lub medianami (25.–75. percentyl), o ile nie określono inaczej. Wartości *p* nie uwzględniały wielokrotnych porównań; mniejsze niż 0,05 uznawano za znamienne statystycznie.

### Wyniki

Podstawowe cechy pacjentów opisano w tabeli 1. Wyjściowo porównywano badane grupy.

### Sposób żywienia i kontrola stężenia glukozy we krwi

Szczegóły dotyczące żywienia, dawek insuliny i kontroli glikemii przedstawiono w tabeli 2.

### Wpływ sposobu leczenia na wyniki końcowe mieszanej populacji pacjentów internistyczno-chirurgicznych oraz na kontrolę optymalnego stężenia glukozy

W analizie *intention to treat* chorobowość i śmiertelność były znamienne niższe w grupie IIT niż leczonej konwencjonalnie; różnica ta była jeszcze wyraźniejsza w podgrupie pacjentów długoterminowych (tab. 3, ryc. 1, 2).

W grupie *intention to treat* śmiertelność wewnątrzszpitalna była wyższa, jeśli średnia glikemia wynosiła powyżej 150 mg/dl [OR: 1,38 (95% CI: 1,1–1,75; *p* = 0,007)], i niższa, jeśli średnia glikemia była mniejsza niż 110 mg/dl [0,77 (0,61–0,96); *p* = 0,02] w porównaniu z przedziałem glikemii 110–150 mg/dl. Korzyści z utrzymywania glikemii poniżej 110 mg/dl w porównaniu z 110–150 mg/dl były jeszcze wyraźniejsze w grupie pacjentów długoterminowych [0,71 (0,54–0,94); *p* = 0,02] (ryc. 1). W grupie *intention to treat*, ale nie w podgrupie pacjentów długoterminowych, większe średnie zapotrzebowanie dobowe na insulinę w stosunku do odpowiedniego stężenia glukozy wiązało się z wyższą śmiertelnością wewnątrzszpitalną [na 10 j. insuliny/d.: 1,04 (1,03–1,06); *p* < 0,0001].

W analizie *intention to treat* OR dla pojawiającej się *de novo* niewydolności nerek przy IIT wyniósł 0,56 (95% CI: 0,41–0,78; *p* = 0,0005). Współczynnik ryzyka dla polineuropatii stanów krytycznych przy IIT wyniósł 0,49 (0,37–0,65; *p* < 0,0001) w porównaniu z grupą leczoną konwencjonalnie. Stężenie glukozy we krwi poniżej 110 mg/dl w ciągu doby było najbardziej efektywne dla uzyskania zmniejszenia śmiertelności (ryc. 2).

### Efekt IIT w różnych podgrupach pacjentów: kiedy nie można się spodziewać korzyści?

We wszystkich dużych grupach diagnostycznych, z wyjątkiem chorych na cukrzycę w wywiadzie, chorobowość i śmiertelność były mniejsze w grupie IIT niż w grupie leczonej konwencjonalnie (tab. 4). Wśród chorych na cukrzycę rozkład ryzyka zgonu dla wszystkich tercyli stężenia glukozy we krwi był podobny jak u pacjentów bez cukrzycy (ryc. 3). U chorych na cukrzycę śmiertelność wewnątrzszpitalna wynosiła 21,2% przy glikemii w przedziale 110–150 mg/dl; u pozostałych pacjentów — 21,6% przy glikemii powyżej 150 mg/dl [OR: 0,98 (95% CI: 0,54–1,77); *p* = 0,9], w porównaniu z glikemią 110–150 mg/dl, i 26,2% przy glikemii poniżej 110 mg/dl [1,28 (0,69–2,35); *p* = 0,4], w porównaniu z glikemią 110–150 mg/dl. Wielkość dawki insuliny nie wykazywała znamiennej zależności z ryzykiem zgonu

Tabela 1. Podstawowa charakterystyka pacjentów

Leczenie insulinią	Grupa leczona (n = 2748)		ICU ≥ 3 dni (n = 1389)		ICU < 3 dni (n = 1359)	
	konwencjonalne intensywne	p	konwencjonalne intensywne	p	konwencjonalne intensywne	p
n	1388		702		686	
Pacjenci internistyczni ICU	606 (43,6)	> 0,9	381 (54,3)		224 (32,7)	
Mężczyźni	939 (67,7)	0,2	458 (65,2)		466 (69,2)	
Wiek (lata)	63 ± 15	0,4	63 ± 16		65 ± 14	0,009
Wskaźnik masy ciała [kg/m <sup>2</sup> ]	25,4 ± 4,9	0,06	25,1 ± 5,3		25,8 ± 4,4	0,5
Cukrzyca w wywiadzie	200 (14,4)	0,5	95 (13,5)		112 (16,6)	0,5
Leczenie insulinią	84 (6,1)		39 (5,6)		47 (6,9)	
Leczenie doustne cukrzycy i/lub dieta	116 (8,3)		56 (7,9)		65 (9,7)	
Grupa diagnostyczna		> 0,9				0,5
sercowo-naczyniowa/wysokie ryzyko kardiologiczne						
lub powikłania chirurgii naczyniowej	549 (39,6)		172 (24,5)		377 (54,9)	
niewydolność oddechowa/powikłania chirurgii płuc lub przełyku						
choroby przewodu pokarmowego lub wątroby/powikłania	317 (22,8)		204 (29,1)		113 (16,5)	
chirurgii jamy brzusznej	210 (15,1)		125 (17,8)		85 (12,4)	
neurologia/neurochirurgia	61 (4,4)		42 (6,0)		19 (2,8)	
hematologia/onkologia	51 (3,7)		37 (5,3)		7 (1,0)	
przeszczepienia narządów	44 (3,2)		15 (2,1)		29 (4,2)	
urazy wielonarządowe	35 (2,5)		29 (4,1)		6 (0,9)	
nefrologia/zaburzenia metaboliczne	31 (2,2)		21 (3,0)		10 (1,5)	
inne	90 (6,5)		57 (8,1)		37 (5,5)	
Posocznicza	471 (33,9)	0,8	324 (46,1)		147 (21,5)	0,7
Czynny złośliwy proces rozrostowy	247 (17,8)	0,5	152 (21,7)		95 (13,8)	0,5
Sztuczna wentylacja przy przyjęciu	1186 (85,4)	0,6	644 (91,7)		542 (79,0)	0,7
Wyjściowy wynik APACHE II	16 ± 9	0,4	18 ± 9		13 ± 9	0,2
Glikemia przy przyjęciu [mg/dl]	152 ± 60	0,2	157 ± 64		146 ± 55	0,2

Dane n to odsetki lub średnie ± SD. Posocznicę definiowano na podstawie zmodyfikowanych kryteriów Bone'a [21] jako podejrzenie kliniczne lub udokumentowana infekcja w dniu przyjęcia do ICU spełniająca przynajmniej 2 spośród 3 kryteriów ogólnoustrojowej reakcji zapalnej: 1. wspomaganie wentylacji; 2. leukocytoza ≤ 4000 lub ≥ 12 000/l; 3. gorączka ≤ 36 st. C. Pacjenci po leczeniu kardiologicznym i urazach zostali wyłączeni z tej definicji; ICU (*intensive care units*) — oddziały intensywnej opieki

Tabela 2. Leczenie insulinią, żywienie, glikemia, kontrola i hipoglikemia

	Grupa leczona (n = 2748)		ICU ≥ 3 dni (n = 1389)		ICU < 3 dni (n = 1359)		p
	konwencjonalne intensywne	p	konwencjonalne intensywne	p	konwencjonalne intensywne	p	
n	1388	1360	702	687	686	673	
Całkowita wartość kaloryczna pożywienia [kcal/kg/d.]	15 ± 8	15 ± 8	20 ± 6	19 ± 7	10 ± 5	10 ± 5	0,7
całkowita liczba kalorii parenteralnie [kcal/kg/d.]*	13 ± 7	13 ± 7	16 ± 7	16 ± 7	10 ± 5	10 ± 5	0,7
liczba kalorii dojelitowo [kcal/kg/d.]†	2,3 ± 0,1	1,9 ± 0,1	4,2 ± 0,2	3,5 ± 0,2	0,4 ± 0,07	0,2 ± 0,04	0,4
liczba pacjentów otrzymujących kalorie przeważnie drogą parenteralną‡	1166 (85)	1175 (87)	525 (75)	531 (77)	641 (96)	644 (97)	0,3
średnia ilość dobowo glukozę dożylnie [g/d.]*	160 ± 66	161 ± 64	179 ± 65	179 ± 64	141 ± 62	143 ± 60	0,6
liczba pacjentów otrzymujących przynajmniej częściowo żywienie dojelitowe‡	555 (40)	511 (38)	468 (67)	443 (64)	87 (13)	68 (10)	0,1
Dobowa dawka insuliny [j./d.]	1 (0-24)	59 (37-84)	7 (0-36)	68 (47-96)	0 (0-12)	48 (30-73)	< 0,0001
Średnie stężenie glukozy we krwi [mg/dl]	152 ± 32	105 ± 24	152 ± 27	103 ± 21§	151 ± 35	107 ± 27§	< 0,0001
w najniższym tercyli glukozy dożylnie	149 ± 37‡	107 ± 26‡	147 ± 28¶	103 ± 14	150 ± 41	109 ± 31‡	< 0,0001
w średnim tercyli glukozy dożylnie	151 ± 30	105 ± 22	152 ± 27	105 ± 19	151 ± 32	104 ± 32‡	< 0,0001
w najwyższym tercyli glukozy dożylnie	154 ± 28‡	104 ± 24‡	155 ± 27¶	103 ± 24	153 ± 29	105 ± 22	< 0,0001
Pacjenci zależnie od zakresu kontroli glikemii							
> 150 mg/dl	656 (47,5)	41 (3,0)	353 (50,3)	10 (1,5)	303 (44,5)	31 (4,6)	< 0,0001
110-150 mg/dl	639 (46,2)	374 (27,7)	322 (45,9)	160 (23,4)	317 (46,6)	214 (32,1)	
< 110 mg/dl	87 (6,3)	935 (69,3)	27 (3,8)	514 (75,1)#	60 (8,8)	421 (63,2)#	
Hipoglikemia	25 (1,8)	154 (11,3)	20 (2,8)	130 (18,9)	5 (0,7)	24 (3,6)	0,0003
Więcej niż 1 incydent hipoglikemii	5 (0,4)	31 (2,3)	3 (0,4)	30 (4,4)	2 (0,3)	1 (0,2)	0,6
Stężenie glukozy we krwi w czasie hipoglikemii [mg/dl]	32 ± 7	33 ± 5	32 ± 7	33 ± 5	32 ± 8	32 ± 6	> 0,99
Hipoglikemia bez insuliny	6 (0,4)	5 (0,4)	5 (0,7)	4 (0,6)	1 (0,1)	1 (0,1)	1,0
Średnia dobowo liczba kilokalorii podawana pacjentom z hipoglikemią [kcal/kg/d.]	20 ± 7	20 ± 7	23 ± 5	22 ± 6	9 ± 5	11 ± 5	0,5
Średnia dobowo liczba kilokalorii podawana pacjentom bez hipoglikemii [kcal/kg/d.]	15 ± 8	14 ± 7	20 ± 6	19 ± 7	10 ± 5	10 ± 5	0,5
Pacjenci z hipoglikemią (n)	25	154	20	130	5	24	
nagle objawy (8 h)	3 (12,0)	6 (3,9)	2 (10,0)	5 (3,8)	1 (20,0)	1 (4,2)	0,4
zgon w okresie 24 h od wystąpienia hipoglikemii	3 (12,0)	1 (0,6)	3 (15,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (4,2)	0,6
śmiertelność wewnątrzszpitalna	13 (52,0)	78 (50,6)	13 (65,0)	71 (54,6)	0 (0,0)	7 (29,2)	0,2
późne powikłania neurologiczne	0 (0,0)	3 (3,9)**	0 (0,0)	3 (5,1)**	0 (0,0)	0 (0,0)	1,0

Dane n to odsetki, średnie ± SD lub mediana (zakres międzykwartylowy), chyba że wskazano inaczej; \*podsumowano wszystkie kalorie podane dożylnie, również podawane z innych wskazań niż żywienie (roztwory leków podawanych dożylnie lub bolusy do korekty hipoglikemii); †dane o niemożliwym rozkładzie przedstawiono jako średnie ± standardowy błąd; wartość p wyliczono za pomocą testu U Manna-Whitneya; ‡mniej niż 1/3 podawanych kalorii drogą dojelitową; §p = 0,02 dla różnicy kontroli glikemii w grupach IIT leczonych przynajmniej 3 dni i krócej niż 3 dni; #p < 0,05 i #p < 0,01 dla porównania między dwoma zaznaczonymi terycjami w grupie ran-domizowanej; \*p < 0,001 dla różnicy w rozkładzie pacjentów w różnych zakresach stężenia glukozy we krwi grupy leczonej krótkoterminowo w porównaniu z grupą leczoną długoterminowo; \*\*śpiączka lub padaczka stwierdzona przed wystąpieniem hipoglikemii; ICU (intensive care units) — oddziały intensywnej terapii

Tabela 3. Wyniki leczenia pacjentów internistyczno-chirurgicznych

Leczenie insuliną	Grupa leczona (n = 2748)		ICU ≤ 3 dni (n = 1389)		ICU < 3 dni (n = 1359)	
	konwencjonalne	intensywne	konwencjonalne	intensywne	konwencjonalne	intensywne
n	1388	1360	702	687	686	673
Zgony w czasie intensywnej terapii	225 (16,2)	179 (13,2)	195 (27,8)	149 (21,7)	30 (4,4)	30 (4,4)
OR (95% CI)*		0,76 (0,60–0,96)		0,67 (0,51–0,87)		1,27 (0,69–2,31)
Zgony wewnątrzszpitalne	327 (23,6)	277 (20,4)	266 (37,9)	207 (30,1)	61 (8,9)	70 (10,4)
OR (95% CI)*		0,80 (0,65–0,98)		0,65 (0,51–0,83)		1,42 (0,93–2,17)
Nowa niewydolność nerek	107 (7,7)	61 (4,5)	101 (14,4)	56 (8,2)	6 (0,9)	5 (0,7)
OR (95% CI)*		0,58 (0,42–0,80)		0,53 (0,38–0,75)		1,28 (0,34–4,81)
		ICU ≥ 7 dni				
n	436	389				
Polineuropatia stanów krytycznych						
(% przebadanych pacjentów)	216 (49,5)	127 (32,6)				
OR (95% CI)*		0,49 (0,37–0,65)				

Dane n to odsetki, o ile nie wskazano inaczej; \*skorygowano względem skali APACHE II i złośliwych procesów rozrostowych; wartości p wyliczono na podstawie testu  $\chi^2$ ; ICU (intensive care units) — oddziały intensywnej terapii; CI (confidence interval) — przedział ufności; OR (odds ratio) — współczynnik ryzyka

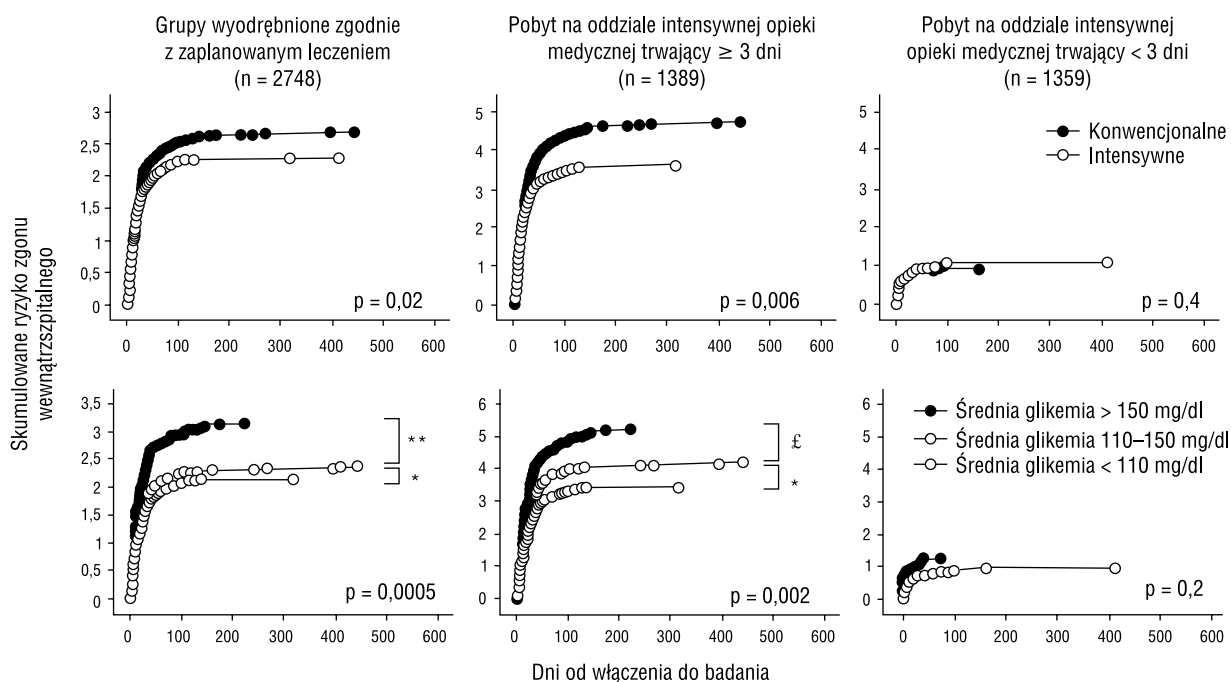
u chorych na cukrzycę. Również hipoglikemia nie była częstsza niż w pozostałych dużych podgrupach (tab. 4). Problemy naczyniowo-sercowe były przyczyną śmierci u chorych na cukrzycę częściej niż u pacjentów bez cukrzycy ( $p = 0,04$ ) zarówno w grupie IIT, jak i w grupie leczonej konwencjonalnie. Z kolei wobec braku wpływu na śmiertelność chorobowość wykazywała tendencję spadkową u chorych na cukrzycę poddanych IIT (tab. 4).

Korzystny efekt IIT występował niezależnie od wielkości podaży glukozy parenteralnie (ryc. 4). U pacjentów długoterminowych śmiertelność w trzech podgrupach, gdzie zastosowano żywienie parenteralne i konwencjonalne leczenie insuliną, była podobna ( $p = 0,6$ ), a pod wpływem IIT spadała z 37% do 23% w najniższym tercylu ( $p = 0,0003$ ), z 36% do 29% w pośrednim tercylu ( $p = 0,05$ ) i z 39% do 34% w najwyższym tercylu ( $p = 0,04$ ) w grupach pacjentów odżywianych parenteralnie (ryc. 4). W grupach leczonych konwencjonalnie stężenia glukozy we krwi były nieznacznie wyższe niż w najwyższym tercylu w porównaniu z najniższym tercylem. W grupie otrzymującej IIT stężenia glukozy we krwi były identyczne lub niższe przy większej dawce glukozy podawanej parenteralnie (tab. 2).

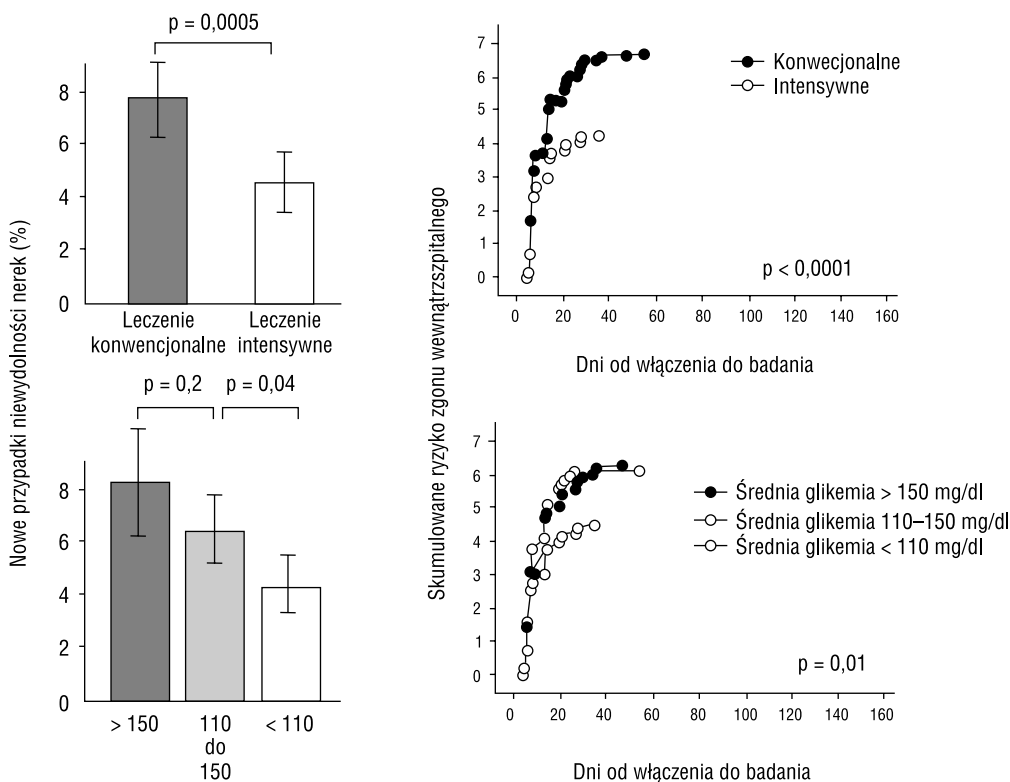
### Potencjalne skutki hipoglikemii

Hipoglikemia wystąpiła u 1,8% pacjentów leczonych konwencjonalnie i u 11,3% otrzymujących IIT ( $p < 0,0001$ ) (tab. 2). Ryzyko hipoglikemii było większe przy niższym średnim stężeniu glukozy we krwi (2,9% przy  $> 150$  mg/dl, 4,3% przy 110–150 mg/dl i 10,7% przy  $< 110$  mg/dl;  $p < 0,0001$ ). Hipoglikemia występowała u pacjentów, którzy otrzymywali nadmiar kalorii; nie obserwowano podobnego efektu u chorych otrzymujących za mało kalorii (tab. 2).

U 62% osób, u których wystąpiła hipoglikemia, normalizacja stężenia glukozy (poprzez zatrzymanie wlewu insuliny i/lub podania dodatkowo glukozy) następowała w ciągu godziny, a u wszystkich, z wyjątkiem 2 pacjentów, w ciągu 4 godzin. Szybko postępujące objawy (poty lub zaburzenia świadomości) wystąpiły u 5% pacjentów z hipoglikemią: w 3 przypadkach w grupie leczonej konwencjonalnie i w 6 przypadkach w grupie leczonej intensywnie ( $p = 0,1$ ); u wszystkich pacjentów objawy całkowicie ustąpiły w ciągu 8 godzin. W przypadku 7 pacjentów powyższa ocena była niemiarodajna ze względu na głęboką sedację lub wystąpienie tych objawów przed hipoglikemią. W okresie 24 godzin od pierwszej hipoglikemii zmarło 3 pacjentów (12%) w grupie leczonej konwencjonalnie i 1 (0,6%) w grupie leczonej intensywnie ( $p = 0,0004$ ) (tab. 2).



**Rycina 1.** Wpływ IIT (górne panele) i stopnia wyrównania glikemii (dolne panele) na czas do zgonu szpitalnego pacjentów krótko- i długoterminowych przebywających na ICU. Numeryczne wartości p uzyskano z testu rang po przekształceniu logarytmicznym. Symbole odpowiadają wartościom p uzyskanym z testu  $\chi^2$  dla analizy regresji logistycznej przez poziom kontroli cukrzycy; \*p = 0,02; \*\*p = 0,007; \$p = 0,07



**Rycina 2.** Wpływ IIT (górne panele) i stopnia wyrównania glikemii (dolne panele) na wystąpienie nowych przypadków niewydolności nerek podczas pobytu na ICU (lewe panele; n = 2748) i na czas pojawienia się pierwszego pozytywnego wyniku EMG diagnozującego polineuropatię stanów krytycznych wśród wszystkich badanych pacjentów (prawe panele; n = 825; przynajmniej 7 dni na ICU). W porównaniu ze średnim stężeniem glukozy we krwi 110–150 mg/dl OR dla nowych przypadków niewydolności nerek przy glikemii < 110 mg/dl wyniósł 0,66 (95% CI: 0,44–0,97) oraz 1,25 (0,86–1,83) dla stężenia glukozy >150 mg/dl. Wartości p dla niewydolności nerek uzyskano za pomocą testu  $\chi^2$  w dolnych panelach w analizie regresji logistycznej w odniesieniu do stężenia glukozy we krwi. Słupki przedstawiają proporcje i 95% CI. Wartości p dla polineuropatii stanów krytycznych uzyskano za pomocą testu rang po przekształceniu logarytmicznym



Tabela 4. Wyniki leczenia podgrup pacjentów

Leczenie insuliną	Intensywne	Konwencjonalne
Choroby sercowo-naczyniowe/kardiochirurgia wysokiego ryzyka lub powikłana chirurgia naczyniowa	549	533
nowa niewydolność nerek	35 (6,4)	17 (3,2)
polineuropatia stanów krytycznych (%)	41 (40,6)	17 (23,3)
śmiertelność na ICU	34 (6,2)	18 (3,4)
śmiertelność szpitalna	48 (8,7)	34 (6,4)
hipoglikemia	3 (0,5)	21 (3,9)
Choroby układu oddechowego/powikłana chirurgia płuc lub przetyku	317	317
nowa niewydolność nerek	36 (11,4)	20 (6,3)
polineuropatia stanów krytycznych (%)	71 (52,9)	48 (35,0)
śmiertelność na ICU	83 (26,2)	68 (21,5)
śmiertelność szpitalna	128 (40,4)	103 (32,5)
hipoglikemia	6 (1,9)	58 (18,3)
Choroby układu oddechowego lub wątroby/powikłana chirurgia jamy brzusznej	210	199
nowa niewydolność nerek	11 (5,2)	7 (3,5)
polineuropatia stanów krytycznych (%)	38 (51,4)	18 (32,7)
śmiertelność na ICU	34 (16,2)	27 (13,6)
śmiertelność szpitalna	60 (28,6)	50 (25,1)
hipoglikemia	6 (2,9)	22 (11,0)
Posocznica	471	479
nowa niewydolność nerek	49 (10,4)	34 (7,0)
polineuropatia stanów krytycznych (%)	114 (53,3)	69 (31,9)
śmiertelność na ICU	128 (27,2)	112 (23,3)
śmiertelność szpitalna	172 (36,5)	160 (33,4)
hipoglikemia	14 (2,9)	94 (19,6)
Czynny złośliwy proces rozrostowy	247	256
nowa niewydolność nerek	23 (9,3)	16 (6,3)
polineuropatia stanów krytycznych (% przebadanych)	54 (54,5)	31 (30,7)
śmiertelność na ICU	77 (31,2)	62 (24,2)
śmiertelność szpitalna	105 (42,5)	95 (37,1)
hipoglikemia	3 (1,2)	39 (15,2)
Cukrzyca w wywiadzie	200	207
nowa niewydolność nerek	14 (7,0)	11 (5,3)
polineuropatia stanów krytycznych (%)	25 (43,9)	14 (32,6)
śmiertelność na ICU	27 (13,5)	27 (13,0)
śmiertelność szpitalna	44 (22,0)	48 (23,2)
hipoglikemia	8 (4,0)	29 (14,0)

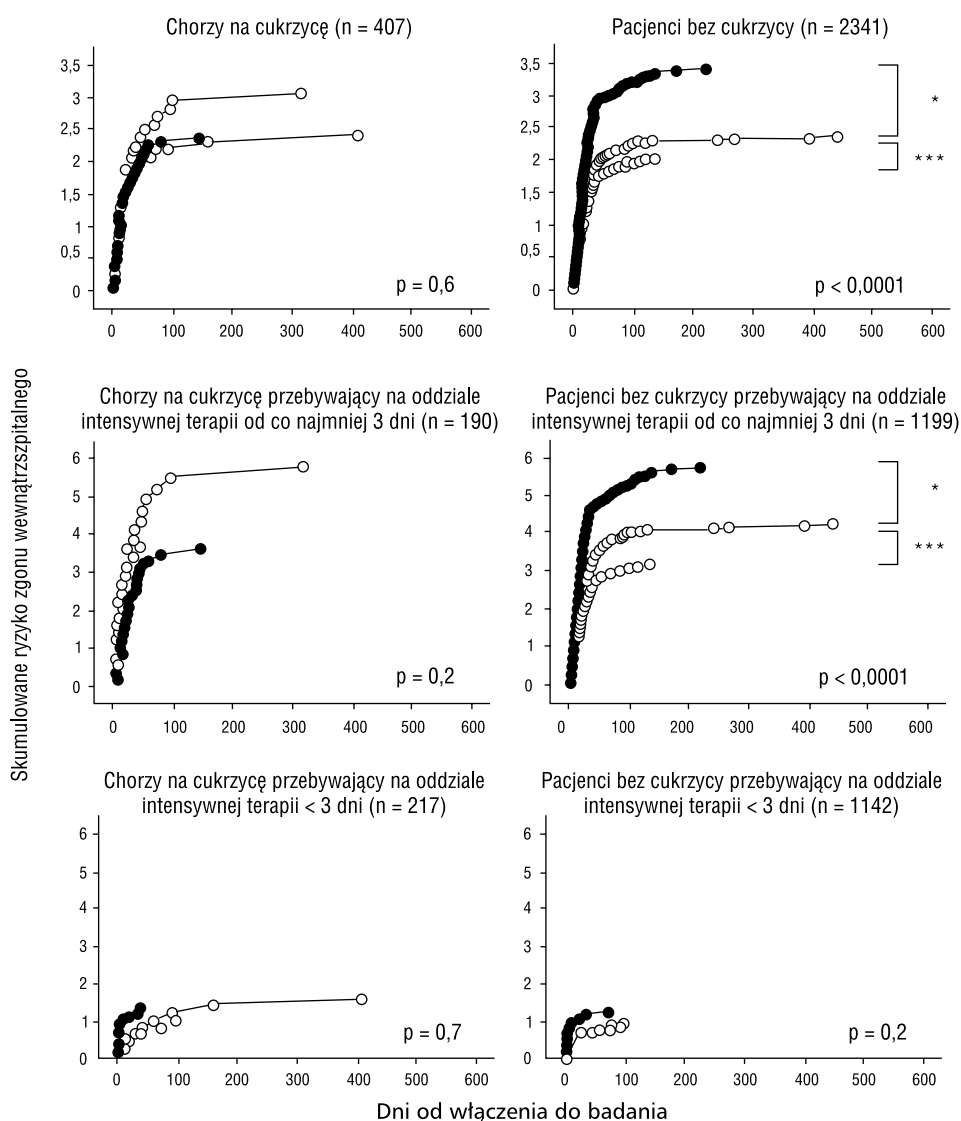
Dane przedstawiono jako n lub n (%). Posocznicę definiowano na podstawie zmodyfikowanych kryteriów Bone'a [21] jako podejrzenie kliniczne lub udokumentowana infekcja w dniu przyjęcia do ICU spełniająca przynajmniej 2 spośród 3 kryteriów ogólnoustrojowej reakcji zapalnej: 1. wspomaganie wentylacji; 2. leukocytoza  $\leq 4000$  lub  $\geq 12\ 000/l$ ; 3. gorączka  $\leq 36^\circ\text{C}$  lub  $\geq 38^\circ\text{C}$ . Pacjentów po leczeniu kardiochirurgicznym i urazach wyłączono z tej grupy; ICU (*intensive care units*) — oddziały intensywnej terapii

Śmiertelność wewnątrzszpitalna (odsetek) była porównywalna wśród pacjentów z hipoglikemią w obu grupach (tab. 2). Mediana czasu od wystąpienia hipoglikemii do zgonu wynosiła 221 godzin (zakres 54–530) w grupie leczonej konwencjonalnie i 152 godziny (zakres 87–407) w grupie poddanej IIT ( $p = 0,9$ ). Ryzyko hipoglikemii w obu grupach wiązało się z wysokim ryzykiem zgonu (tab. 2). Spontaniczna hipoglikemia (występująca u pacjentów nieotrzymujących insuliny;  $n = 11$ ) (tab. 2) wiązała się z 1,7-krotnie większą śmiertelnością niż w trakcie leczenia insuliną ( $p = 0,03$ ).

Wśród pacjentów, u których doszło do hipoglikemii w trakcie pobytu na ICU, nie obserwowano późniejszych powikłań neurologicznych u żadnego chorego, z wyjątkiem 3 osób leczonych intensywnie — u pacjentów tych jednak stwierdzano wcześniej śpiączkę lub padaczkę przed wystąpieniem hipoglikemii, dlatego nie można wnioskować o związku przyczynowo-skutkowym tych powikłań (tab. 2).

### Dyskusja

W obu wcześniejszych randomizowanych badaniach klinicznych [1, 2], dotyczących wpływu IIT na przebieg intensywnej terapii, w oczywisty

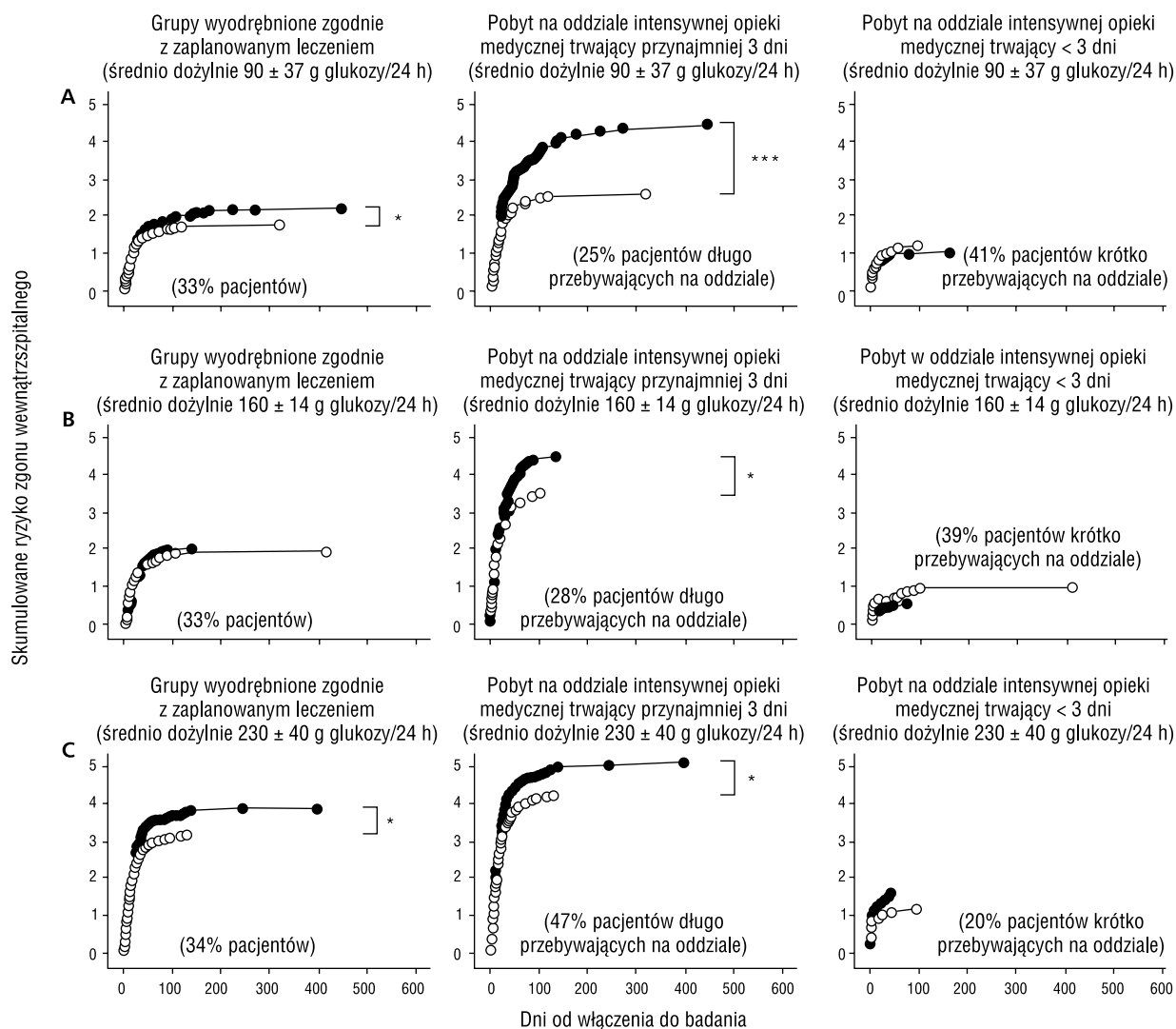


**Rycina 3.** Wpływ stopnia wyrównania glikemii na czas do zgonu szpitalnego pacjentów leczonych w ICU zależnie od cukrzycy w wywiadzie. Numeryczne wartości p uzyskano z testu rang po przekształceniu logarytmicznym. Symbole odpowiadają wartościom p uzyskanym z testu  $\chi^2$  dla analizy regresji logistycznej przez poziom kontroli cukrzycy; \*p = 0,03; \*\*p = 0,002; \*\*\*p < 0,001; ●: pacjenci ze średnim stężeniem glukozy we krwi > 150 mg/dl; ○: pacjenci ze średnim stężeniem glukozy we krwi 110–150 mg/dl; □: pacjenci ze średnim stężeniem glukozy we krwi < 110 mg/dl

sposób wykazano spadek chorobowości i śmiertelności wśród pacjentów leczonych przynajmniej kilka dni na ICU, jednak znaczna część chorych wymaga intensywnej terapii jedynie przez 1–2 dni. Dotychczasowe obserwacje kliniczne wskazywały na zwiększoną liczbę zgonów pacjentów krótkoterminowych przebywających na ICU i otrzymujących IIT. Mimo że powyższe obserwacje nie były znamienne statystycznie i prawdopodobnie wiązały się z błędami w doborze badanej grupy, budziły pewien niepokój w praktyce klinicznej. Gdyby krótkotrwałe stosowanie IIT było niekorzystne, trudno byłoby zalecać takie postępowanie u pacjentów przyjmowanych na ICU, skoro często nie można wstępnie ocenić, jak długo będą

wymagali oni intensywnej terapii. A więc jeśli potencjalne korzyści i szkody nie są oczywiste, wątpliwe jest, czy należy stosować IIT u wszystkich pacjentów przyjmowanych na ICU, również na krótki okres.

Połączenie dwóch baz danych randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych umożliwiło stworzenie dwóch równych prób pacjentów internistycznych lub chirurgicznych długoterminowych i krótkoterminowych leczonych na ICU. Analiza ta charakteryzowała się dostateczną mocą statystyczną, aby można było wykazać korzystny wpływ IIT na chorobowość i śmiertelność w grupie *intention to treat*, szczególnie wyraźny, jeśli leczenie trwało dłużej niż 3 dni, i wykluczyć niekorzystne efekty przy stosowa-



**Rycina 4.** Wpływ IIT na czas do zgonu szpitalnego wśród pacjentów krótko i długo przebywających na oddziale ICU, podzielonych na tercyle w zależności od średniej dobowej dawki podawanej parenteralnej glukozy w czasie pobytu w ICU. Uwzględniono całkowitą ilość glukozy podawanej dożylnie, łącznie z glukozą stosowaną do celów pozażywnościowych. Tercyle dobowej dawki glukozy określono zgodnie z rozkładem w grupie *intention to treat*. Obie grupy leczone insuliną otrzymywały porównywalną średnią ilość glukozy parenteralnie i miały podobny rozkład w 3 tercylach. Pacjenci w najniższym tercylu (rzęd A) otrzymywali średnio 90 g glukozy dziennie (zakres 0–135); pacjenci w środkowym tercylu (rzęd B) otrzymywali średnio 160 g glukozy dziennie (zakres 136–185); pacjenci w najwyższym tercylu (rzęd C) otrzymywali średnio 230 g glukozy dziennie (zakres 186–472). Symbole przedstawiają wartości p uzyskane z testu  $\chi^2$  dla analizy regresji logistycznej; \* $p < 0,05$ ; \*\*\* $p < 0,001$ . ●: leczenie konwencjonalne; ○: leczenie intensywne (IIT)

niu krótkotrwałym ( $< 3$  dni). W grupie *intention to treat* unikanie glikemii powyżej 150 mg/dl wydaje się najbardziej istotnym czynnikiem zmniejszającym śmiertelność, ale większe korzyści można odnieść przy utrzymywaniu glikemii ściśle poniżej 110 mg/dl w ciągu doby. Ciągłe stosowanie IIT przez przynajmniej kilka dni z glikemią poniżej 110 mg/dl daje dalsze korzyści. Utrzymywanie stężenia glukozy w krwi ściśle poniżej 110 mg/dl w ciągu całej doby od momentu przyjęcia na ICU jest niezbędne, by uzyskać ochronny wpływ IIT na nerki i obwodowy układ nerwowy, i nie jest szkodliwe, nawet przy pobycie krótkotrwałym.

Stężenie glukozy we krwi ściśle poniżej 110 mg/dl było nieco częstsze wśród pacjentów długoterminowych niż u krótkoterminowych, co mogło się przyczynić do braku wyraźnych korzyści w tej drugiej grupie. Jednak chociaż statystycznie znamienne, średnia różnica stężenia glukozy we krwi wynosząca 4 mg/dl nie może być istotna klinicznie. Powód przyjęcia do ICU nie był również przyczyną braku efektu u pacjentów krótkoterminowych, ponieważ u tych chorych występowały schorzenia charakteryzujące się mniejszym ryzykiem zgonu (podgrupa sercowo-naczyniowa), dla których wykazano korzyści.

Korzystny wpływ IIT obserwowano w większości podgrup pacjentów, również u chorych z rozpoznaniem posocznicy przy przyjęciu; we wszystkich podgrupach doszło do podobnego zmniejszenia ryzyka zgonu. Z punktu widzenia odmiennego wyjściowego ryzyka zgonu w różnych podgrupach diagnostycznych, obecne i przyszłe próby powinny uwzględnić ten efekt w ocenie mocy badania. Jedynie w grupie chorych na cukrzycę w wywiadzie nie stwierdzono poprawy przeżycia, ryzyko zgonu okazało się najwyższe, chociaż nieznamiennie, przy glikemii poniżej 110 mg/dl w ciągu doby. Przyczyną tego zjawiska nie była częstsza hipoglikemia. Być może podłożem problemu jest zbyt gwałtowna normalizacja stężenia glukozy we krwi u chorych na cukrzycę, u których prawdopodobnie te stężenia były podwyższone przed przyjęciem na ICU, ale wymaga to potwierdzenia w większych próbach badawczych. Jednym z możliwych mechanizmów jest adaptacja do przewlekłej hiperglikemii poprzez zmniejszenie ekspresji transporterów GLUT w niektórych typach komórek [12]; w ten sposób wyjaśnia się progresję powikłań u chorych na cukrzycę [13]. Oczekując na wyniki dalszych badań, uzasadnione wydaje się zalecanie utrzymywania w tej podgrupie pacjentów glikemii raczej zbliżonej do wartości obserwowanych w okresie przed wystąpieniem ostrego zdarzenia niż poniżej 110 mg/dl w ciągu doby. Taka strategia powinna przypominać o konieczności kontroli ciśnienia tętniczego u pacjentów z wcześniej obecnym nadciśnieniem. Wiele danych z trwających wieloośrodkowych badań klinicznych wskazuje na konieczność dużej ostrożności w stosowaniu IIT w populacji chorych na cukrzycę przebywających na ICU [14, 15].

Intensywne leczenie insuliną jest skuteczne niezależnie od dawki parenteralnego obciążenia glukozą. Największe korzyści obserwuje się u pacjentów długoterminowych otrzymujących bardzo niewielkie ilości glukozy parenteralnie lub nieotrzymujących jej wcale, co przeczy sugestii zawartej w ostatnim artykule redakcyjnym, że IIT jedynie przeciwdziała ubocznym efektom nadmiernego żywienia pozajelitowego [4, 5]. Ponadto autorzy artykułu stwierdzają, że obserwowana poprzednio wyższa śmiertelność związana ze zwiększoną dawką żywienia parenteralnego [16], co jest również widoczne w wydzielonych w tym badaniu grupach, zgodnych z zaplanowanym leczeniem (ITT, *intention to treat*), wynika z częstszego stosowania żywienia pozajelitowego u pacjentów długo przebywających na oddziale, a więc bardziej chorych, i dlatego nie odzwierciedla ona związków przyczynowych. Rzeczywiście, wśród pacjentów długoterminowych leczonych kon-

wencjonalnie śmiertelność była podobna we wszystkich trzech przedziałach żywienia dożylnego.

Epizody niedocukrzenia występowały częściej w czasie stosowania IIT niż leczenia konwencjonalnego i wtedy, gdy stężenie glukozy we krwi wynosiło mniej niż 110 mg/dl w ciągu doby. To ryzyko było wyższe u pacjentów długoterminowych niż krótkoterminowych. Największe korzyści były widoczne przy najbardziej ścisłej kontroli glikemii, ale zawsze należy uwzględnić zdarzenia niepożądane pogarszające rokowanie. Poprzez dane uzyskane przez autorów nie można ostatecznie rozstrzygnąć, czy większe ryzyko krótkotrwałej hipoglikemii w czasie IIT w warunkach ICU, intensywnie wyrównywanej jak w badaniu autorów, powoduje jakiegokolwiek szkody. Nie stwierdzono bezpośredniego wzrostu śmiertelności spowodowanego hipoglikemią; rzadko rozpoznano też przejściowe objawy hipoglikemii. Jednak upośledzona przeciwwyregulacja może maskować te bezpośrednie objawy hipoglikemii. Nie wykazano również większej chorobowości z powodu hipoglikemii; stwierdzono, że ryzyko śmierci wewnątrzszpitalnej z tego powodu było podobne w grupie leczonej intensywnie i konwencjonalnie. Jednak w związku z tym, że u większości pacjentów otrzymujących IIT wystąpiła hipoglikemia, nie można do końca wykluczyć, iż hipoglikemia wpływa na śmiertelność i chorobowość. Jeśli tak było, to zapobieganie hipoglikemii przy utrzymywaniu stężenia glukozy poniżej 110 mg/dl powinno przynieść dalsze korzyści, ponieważ nawet w grupie z największym ryzykiem hipoglikemii (stężenie < 110 mg/dl w ciągu doby) śmiertelność była mniejsza. Jako czynniki ryzyka hipoglikemii w czasie pobytu w ICU określono posocznicę, niewydolność narządową i hemodializę [17]. W niedawno zakończonym badaniu klinicznym z grupą kontrolną [18], prowadzonym przez tę samą grupę badaczy, wyraźnie wykazano brak związku przyczynowego między wystąpieniem hipoglikemii w czasie pobytu na ICU a śmiercią, o ile uwzględniono podstawowy stan kliniczny i czas pobytu na ICU. A więc, jak wspomniano wcześniej [19], hipoglikemia w czasie stosowania IIT na ICU reprezentuje po prostu zwiększone ryzyko zgonu, a nie stanowi czynnika ryzyka samego w sobie. Obserwacje autorów, że spontaniczna hipoglikemia była związana z większą śmiertelnością niż hipoglikemia wiktająca leczenie insuliną, potwierdzają taką interpretację. Mniej widoczne skutki hipoglikemii u chorych w stanie krytycznym oraz wpływ czasu, jaki jest konieczny dla uzyskania normalizacji glikemii, jak również stopień zaawansowania hipoglikemii w stanach krytycznych, wymagają dalszych badań na modelach zwierzęcych [20].

Związek statystyczny między dużą dawką insuliny podawaną niezależnie od wartości glikemii oraz ryzyka zgonu można interpretować na dwa sposoby. Albo wskazuje to na znany związek między zaawansowaniem choroby i nasileniem insulinooporności, albo sugeruje dekompensujący wpływ hiperinsulinemii. W niedawno zakończonych badaniach modeli zwierzęcych wykazano, że to nie hiperinsulinemia, a raczej hiperglikemia jest przyczyną zwiększonej chorobowości i śmiertelności w stanach krytycznych [20], co nie potwierdza drugiej interpretacji.

Podsumowując, IIT znamienne zmniejsza chorobowość i śmiertelność w mieszanej populacji internistyczno-chirurgicznych pacjentów leczonych na ICU w analizie *intention to treat*, zwłaszcza jeśli jest stosowana dłużej niż 3 dni, niezależnie od podawanej parenteralnie dawki glukozy. Nie powoduje niekorzystnych efektów przy stosowaniu krócej niż 3 dni. Jedynie w podgrupie chorych na cukrzycę nie stwierdza się korzyści wynikających z IIT. Stężenie glukozy we krwi utrzymywane na poziomie poniżej 110 mg/dl w ciągu dnia było bardziej korzystne niż 110–150 mg/dl, ale jednocześnie wiązało się z największym ryzykiem hipoglikemii. Hipoglikemia nie była przyczyną przedwczesnego zgonu; powodowała jedynie nieznaczne, przejściowe objawy chorobowe u pojedynczych pacjentów i nie stwierdzano odległych powikłań neurologicznych. Jednak skoro ryzyko hipoglikemii zarówno w grupie leczonej konwencjonalnie, jak i intensywnie współistnieje z większym ryzykiem zgonu, nie można całkowicie wykluczyć, że hipoglikemia osłabiła niektóre korzystne efekty IIT.

### Podziękowania

Badania zostały wsparte finansowo grantem badawczym ufundowanym przez Belgijską Fundację Na Rzecz Badań Naukowych (G.0278.03 dla G.V.d.B.), Komisję Naukową przy Uniwersytecie w Leuven (OT/03/56 dla G.V.d.B.), Belgijską fundację na rzecz badań nad wrodzonymi chorobami serca (dla G.V.d.B.) oraz nieograniczonym grantem badawczym ufundowanym przez firmę Novo Nordisk, Dania (dla G.V.d.B.). R.B. jest właścicielem Katedry badań nad cukrzycą J.J. Server. Sponsorzy badania nie byli zaangażowani w projektowanie, proces gromadzenia danych, analizę, interpretację lub w przygotowanie niniejszego artykułu. Chcielibyśmy podziękować personelowi lekarskiemu i pielęgniarskiemu oddziału intensywnej terapii oraz oddziału chirurgicznej intensywnej terapii szpitala *K.U. Leuven Medical* za ich wkład pracy.

### PIŚMIENNICTWO

1. Van den Berghe G., Wouters P., Weekers F. i wsp. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345: 1359–1367.
2. Van den Berghe G., Wilmer A., Hermans G. i wsp. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N. Engl. J. Med.* 2006; 54: 449–461.
3. Finney S.J., Zekveld C., Elia A., Evans T.W. Glucose control and mortality in critically ill patients. *JAMA* 2003; 290: 2041–2047.
4. Malhotra A. Intensive insulin in intensive care. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354: 516–518.
5. Angus D.C., Abraham E. Intensive insulin therapy in critical illness. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 172: 1358–1359.
6. Kinsley J.S. Effect of an intensive glucose management protocol on the mortality of critically ill adult patients. *Mayo Clin. Proc.* 2004; 79: 992–1000.
7. van der Voort P.H.J., Feenstra R.A., Bakker A.J. i wsp. Intravenous glucose intake independently related to intensive care unit and hospital mortality: an argument for glucose toxicity in critically ill patients. *Clin. Endocrinol.* 2006; 64: 141–145.
8. Pocock S.J. *Clinical trials: a practical approach.* John Wiley & Sons, New York 1997; 242–245.
9. Jolliet P., Pichard C., Biolo G. i wsp. Enteral nutrition in intensive care patients: a practical approach: Working Group on Nutrition and Metabolism, ESICM: European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 1998; 824: 848–859.
10. Bellomo R., Ronco C., Kellum J.A., Mehta R., Palevsky P., the ADQI Work Group: acute renal failure: definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit. Care* 2004; 8: R204–R212.
11. Knaus W.A., Draper E.A., Wagner D.P., Zimmerman J.E.; APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit. Care Med.* 1985; 13: 818–829.
12. Klip A., Tsakiridis T., Marrette A., Ortiz P.A. Regulation of expression of glucose transporters by glucose: a review of studies in vivo and in cell cultures. *FASEB J.* 1994; 8: 43–53.
13. Ferris F.L., Davis M.D., Aiello L.M. Treatment of diabetic retinopathy. *N. Engl. J. Med.* 1999; 341: 667–678.
14. National Institute of Health: Glucontrol study: comparing the effects of two glucose control regimens by insulin in intensive care unit patients (artykuł on-line), 2006. Dostępne na: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00107601> (nadesłano 20 maja 2006).
15. Current controlled trials: a multi-centre, open label, randomised controlled trial of two target ranges for glycaemic control in intensive care unit patients (artykuł on-line). Dostępne na <http://controlled-trials.com/isrctn/trial/ISRCTN04968275/0/04968275.htm> (nadesłano 20 maja 2006).
16. Heyland D.K., MacDonald S., Keefe L., Drover J.W. Total parenteral nutrition in the critically ill patient: a meta-analysis. *JAMA* 1998; 280: 2013–2019.
17. Vriesendorp T.M., van Santen S., DeVries J.H. i wsp. Predisposing factors for hypoglycemia in the intensive care unit. *Crit. Care Med.* 2006; 34: 96–101.
18. Vriesendorp T.M., DeVries J.H., van Santen S. i wsp. Evaluation of short-term consequences of hypoglycemia in an intensive care unit. *Crit. Care Med.* (w druku).
19. Mackenzie I., Ingle S., Zaidi S., Buczaski S. Hypoglycaemia? So what! *Intensive Care Med.* 2006; 32: 620–621.
20. Ellger B., Debaveye Y., Vanhorebeek I. i wsp. Survival benefits of intensive insulin therapy in critical illness: impact of normoglycemia versus glycemia-independent actions of insulin. *Diabetes* 2006; 55: 1096–1105.
21. Bone R.C., Balk R.A., Cerra F.B. i wsp. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis: the ACCP/SCCM Consensus Conference Committee: American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest* 1992; 101: 1644–1655.