

Uniwersytet Medyczny
im. Karola Marcinkowskiego
w Poznaniu

Jakub Szrama

Wpływ wybranego schematu insulinoterapii na profil
glikemiczny i przebieg ciężkiej sepsy chorych leczonych w
oddziale intensywnej terapii

Praca doktorska napisana pod kierunkiem
Prof. dr hab. Leona Drobnika

Poznań 2012

OŚWIADCZENIE

Niniejszym oświadczam, iż jestem autorem pracy pt.:

.....
.....
.....
.....

Praca ta została przeze mnie napisana samodzielnie (bez jakiegokolwiek udziału osób trzecich), przy wykorzystaniu wykazanej w pracy literatury przedmiotu i materiałów źródłowych, stanowi ona pracę oryginalną nie narusza praw autorskich oraz dóbr osobistych osób trzecich i jest wolna od jakichkolwiek zapożyczeń.

Oświadczam również, że wymieniona praca nie zawiera danych i informacji, które zostały uzyskane w sposób niedozwolony prawem oraz nie była dotychczas przedmiotem żadnej urzędowej procedury związanej z uzyskaniem tytułu....., a złożona przeze mnie dyskietka/płyta CD zawiera elektroniczny zapis przedstawionej przeze mnie pracy.

Jednocześnie oświadczam, że nieodpłatnie udzielam Uniwersytetowi Medycznemu im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu licencji do korzystania z wyżej wymienionej pracy bez ograniczeń czasowych i terytorialnych w zakresie obrotu nośnikami, na których pracę utrwalono przez: wprowadzanie do obrotu, użyczenie lub najem egzemplarzy w postaci elektronicznej a nadto upoważniam Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu do przechowywania i archiwizowania pracy w zakresie wprowadzania jej do pamięci komputera oraz do jej zwielokrotniania i udostępniania w formie elektronicznej oraz drukowanej.

Imię i nazwisko.....

Data, podpis.....

Moją pracę doktorską dedykuję
ukochanej żonie w podziękowaniu
za wsparcie i natchnienie

SPIS TREŚCI

1	Wstęp.....	5
2	Sepsa.....	7
2.1	Definicje.....	7
2.2	Epidemiologia.....	8
2.3	Patofizjologia.....	9
2.4	Wytyczne leczenia.....	10
3	Metabolizm glukozy w organizmie.....	11
3.1	Metabolizm glukozy w warunkach fizjologii.....	11
3.1.1	Szlaki metaboliczne glukozy w ustroju.....	11
3.1.2	Mechanizmy kontrolujące przemianę glukozy.....	14
3.2	Metabolizm glukozy w warunkach stresu.....	15
3.2.1	Stress hyperglycemia.....	15
3.2.2	Niekorzystne następstwa hiperglikemii.....	17
4	Metabolizm glukozy w kontekście dysfunkcji wybranych narządów.....	19
4.1	Choroby wątroby.....	19
4.2	Choroby nerek.....	20
4.3	Niewydolność nadnerczy związana z krytyczną chorobą - Critical Illness Related Corticoid Insufficiency.....	22
4.4	Niewydolność trzustki.....	23
5	Badania własne.....	25
5.1	Hipotezy badawcze.....	25
5.2	Materiał i metoda badań.....	26
5.3	Wyniki.....	29
5.4	Dyskusja.....	75
5.5	Wnioski.....	85
6	Streszczenie.....	86
7	Abstract.....	88
8	Piśmiennictwo.....	90

1 Wstęp

Wstrząs septyczny jest jedną z najczęstszych przyczyn niewydolności wielonarządowej, która odpowiada za prawie 50 % zgonów chorych w oddziale intensywnej terapii [1]. Według raportu z 2002 roku sepsa stanowi 10 przyczynę zgonów mieszkańców Stanów Zjednoczonych [2]. Rozpowszechnianie wiedzy na temat sepsy, jej epidemiologii, manifestacji klinicznej oraz leczenia bierze swój początek w lipcu 2001, kiedy to opublikowano badanie epidemiologiczne pokazujące, że w Stanach Zjednoczonych liczba zgonów z powodu uogólnionej infekcji jest zbliżona do liczby zgonów z powodu zawału serca [3]. Doniesienia takie przyczyniły się do powstania międzynarodowej inicjatywy określanej Surviving Sepsis Campaign, założonej w 2002 roku, której celem było między innymi zwiększenie świadomości i wiedzy na temat sepsy, wpływ na opinię publiczną oraz zmniejszenie śmiertelności z powodu sepsy o 25 % w ciągu 5 lat. Owocem tej kampanii są wytyczne SSC, przedstawiające obszerne informacje na temat standardów postępowania terapeutycznego w sepsie [4]. Autorzy wśród takich podstawowych elementów terapii, jak optymalizacja stanu hemodynamicznego czy kontrola źródła zakażenia, zwracają uwagę na terapię wspomagającą, czyli między innymi wentylację mechaniczną, terapię nerkozastępczą czy kontrolę glikemii. I to właśnie ten ostatni element stał się w ostatniej dekadzie źródłem zaciętych dyskusji i polemik klinicznych i autorskich, a to wszystko za sprawą kilku badań przynoszących sprzeczne rezultaty i wprowadzających zamęt w umysłach klinicystów na co dzień walczących z sepsą przy łóżkach chorych. Sepsa podobnie jak większość krytycznych stanów chorobowych powoduje rozchwianie funkcjonowania całego ustroju, powodując ogólnoustrojową odpowiedź obronną organizmu. Rezultatem tej walki jest hiperglikemia, czyli poziomy glukozy we krwi powyżej 180 mg/dl, u chorych nie cierpiących na cukrzycę. Zjawisko to określono mianem "stress diabetes", czyli cukrzyca towarzyszącej reakcji stresowej organizmu na ostry stan chorobowy. Z początku uważano zjawisko to za odpowiedź obronną organizmu i przypisywano mu korzystne skutki dla organizmu walczącego z chorobą, twierdząc, że do walki niezbędne jest przecież paliwo, czyli glukoza [5]. Lata 90-te XX wieku przyniosły serię badań klinicznych zgodnie z duchem evidence based medicine, które udowodniły szkodliwe następstwa hiperglikemii u pacjentów z zawałem mięśnia sercowego i udarem mózgu [6,7,8]. Opierając się na takich doniesieniach postanowiono przenieść ich założenia na grunt oddziałów intensywnej terapii i krytycznie chorych. W 2001 roku opublikowano przełomowe badanie tzw. Leuven Study (nazwa pochodzi od miasta Leuven w Belgii), które na następne 10 lat zmieniło podejście do hiperglikemii u krytycznie chorych. Autorzy udowodnili bowiem, iż utrzymywanie niskich wartości

glikemii 80 - 110 mg/dl u chorych w intensywnej terapii powoduje zmniejszenie śmiertelności [9]. Zachwył nad tym odkryciem wiązał się z faktem, iż dotychczas tylko dla niewielu interwencji terapeutycznych u chorych w stanie krytycznym udało się udowodnić zmniejszenie śmiertelności. Udało się to przykładowo dla wentylacji oszczędzającej płuca w ARDS, czy tzw. early goal directed therapy w sepsie. Badacze z Leuven mieli swoich następców, ale doniesienia z kolejnych badań i metaanaliz przynosiły sprzeczne rezultaty co do korzyści z utrzymywanie niskich wartości glikemii u krytycznie chorych. Kres entuzjastycznym wynikom badania z Leuven przyniosło badanie NICE SUGAR, które jednoznacznie wykazało, że glikemia w przedziale 80 - 110 mg/dl wiąże się z większą śmiertelnością chorych w oddziałach intensywnej terapii oraz pociąga za sobą znaczne ryzyko ciężkich hipoglikemii [10]. Badanie to okazało się na tyle istotne, że autorzy wytycznych SSC postanowili zmienić dotychczasowe zalecenia dotyczące kontroli glikemii w sepsie, wydając nowe zmodyfikowane zalecenie dotyczące tylko zagadnienia kontroli poziomu glukozy u chorych septycznych [11]. Rekomendacja autorów dotycząca kontynuowania badań nad optymalnym poziomem glikemii u chorych z sepsą oraz gorąca dyskusja w literaturze ostatnich 10 lat dotycząca tego aspektu stały się inspiracją do podjęcia przeze mnie zmagania z zagadnieniem glikemii u krytycznie chorych z ciężką sepsą.

2 Sepsa

2.1 Definicja

Obecność w organizmie człowieka źródła infekcji stanowi bodziec do ogólnoustrojowej reakcji obronnej organizmu. Pojęcia takie jak SIRS, sepsa, ciężka sepsa czy wstrząs septyczny charakteryzują progresję ciężkości stanu chorego cierpiącego z powodu uogólnionego zakażenia [12]. SIRS, rozwijając angielski skrót oznacza Systemic Inflammatory Response Syndrome, będącą ogólnoustrojową odpowiedzią zapalną, reakcją układu immunologicznego na bodziec naruszający homeostazę organizmu ludzkiego. Reakcja ta towarzyszy nie tylko sepsie, ale i innym stanom chorobowym, takim jak ostre zapalenie trzustki, oparzenie, uraz, rozległy zabieg operacyjny, które angażując układ odpornościowy powodują określoną odpowiedź ustroju [12]. Termin SIRS został wprowadzony w roku 1992 w związku z trudnościami dotyczącymi definiowania sepsy, którą pierwotnie określano jako odpowiedź organizmu na znane źródło infekcji z obecnością bakterii we krwi [13]. Problemy z definiowaniem sepsy wynikały z faktu, że często mimo objawów klinicznych charakteryzujących reakcję obronną ustroju, nie udawało się potwierdzić obecności bakterii we krwi chorego. Zgodnie z postanowieniami konferencji uzgodnieniowej American College of Chest Physicians i Society of Critical Care Medicine z 1992 SIRS rozpoznajemy, gdy spełnione są następujące kryteria :

- temperatura ciała $> 38,5^{\circ}\text{C}$ lub $< 36^{\circ}\text{C}$
- czynność serca $> 90/\text{min}$
- częstość oddechów $> 20/\text{min}$ lub $\text{PaCO}_2 < 32\text{ mmHg}$ (prężność dwutlenku węgla we krwi tętniczej)
- liczba leukocytów $> 12 \times 10^9/\text{L}$ lub $< 4 \times 10^9/\text{L}$ lub $> 10\%$ niedojrzałych neutrofilii w rozmazie krwi obwodowej [14]

Na tej samej konferencji wprowadzono definicje sepsy, ciężkiej sepsy, wstrząsu septycznego. Sepse rozpoznawano, gdy spełnione były dwa lub więcej kryteria SIRS oraz gdy znaleziono lub podejrzewano źródło infekcji. Definicja ta na konferencji International Sepsis Definitions Conference w 2001 roku została rozszerzona i uzupełniona o wybrane parametry kliniczne i laboratoryjne takie jak zaburzenia świadomości, istotne obrzęki lub dodatni bilans płynowy $> 20\text{ml/kg}$ w ciągu 24 godzin, hiperglikemia $> 110\text{mg/dl}$ u pacjenta nie chorującego wcześniej na cukrzycę, stężenie CRP $> 2\text{ SD}$ wartości prawidłowych, stężenie prokalcytoniny $> 2\text{ SD}$ wartości

prawidłowych [15]. Ciężką sepsę definiuje się jako sepsę, której towarzyszy dysfunkcja narządowa charakteryzowana hipoperfuzją narządową (podwyższony poziom mleczanów, oliguria, zaburzenia krążenia obwodowego, zaburzenia stanu świadomości), zaburzeniami ze strony układu krzepnięcia (trombocytopenia, rozsiane wykrzepianie wewnątrznaczyniowe), układu oddechowego (ARDS), nerek (ostra niewydolność nerek), układu pokarmowego z dysfunkcją wątroby. Wstrząs septyczny rozpoznawano, gdy hipotensja (skurczowe ciśnienie tętnicze < 90 mmHg lub spadek o > 40 mmHg w stosunku do wartości wyjściowej) indukowana sepsą utrzymywała się pomimo właściwej płynoterapii [16].

2.2 Epidemiologia

Pomimo spektakularnych postępów w diagnostyce i terapii sepsy pozostaje ona wiodącą przyczyną zgonów chorych w oddziałach intensywnej terapii (OIT). SIRS i sepsa dotyczy około 750 tysięcy pacjentów rocznie w Stanach Zjednoczonych z wzrastającym odesetkiem zachorowań, rzędu 1,5% rocznie [17]. Śmiertelność w sepsie waha się od 30 - 70 %, przy kosztach dla budżetu służby zdrowia w Stanach Zjednoczonych około 16,7 biliona dolarów rocznie [18]. Badanie z 2000 roku obrazujące epidemiologię sepsy w Stanach Zjednoczonych w latach 1979 - 2000 pokazuje wzrost śmiertelności z powodu sepsy. Autorzy wyciągnęli wniosek, iż ciężka sepsa to częsta, kosztowna i związana z dużą śmiertelnością jednostka chorobowa, z roczną liczbą zgonów porównywalną z liczbą zgonów z powodu zawału serca [19]. W Wielkiej Brytanii 27,1 % chorych dorosłych przyjmowanych do oddziału intensywnej terapii rozwija sepsę w ciągu pierwszych 24 godzin pobytu [20]. Zgodnie z doniesieniami z 2003 roku zmienia się natura drobnoustrojów odpowiedzialnych za wywoływanie ciężkiej sepsy. Podczas gdy za większość zakażeń wewnątrzszpitalnych odpowiadały bakterie Gram ujemne, coraz częściej spotyka się infekcje bakteriami Gram dodatnimi (30 - 50 % przypadków) oraz szczepami wielolekoopornymi lub grzybami (25%) [19,21]. W okresie między grudniem 2004 a czerwcem 2005 roku przeprowadzono badanie mające na celu określić częstość sepsy w oddziałach intensywnej terapii w Polsce. Autorzy tego badania stwierdzili, iż około 35 % chorych oddziałów intensywnej terapii jest leczonych z powodu różnych form sepsy. Przewidywaną częstość zachorowania na ciężką sepsę określono jako 34 na 100 tysięcy osób. Z kolei wystąpienie dowolnej formy sepsy szacuje się jako 91 przypadków na 100 tysięcy osób. Uwzględniając fakt, że badanie objęło tylko chorych oddziałów intensywnej terapii rzeczywista częstość sepsy wydaje się być 2 - 4 krotnie większa [22].

2.3 Patofizjologia

Patofizjologiczna odpowiedź organizmu w sepsie opiera się na nadmiernej reakcji układu odpornościowego na bodziec wywołujący sepsę [23]. Kluczową rolę odgrywa zachowanie równowagi układu immunologicznego między jego funkcją obronną, a jego nadmierną reakcją prowadzącą do uszkodzenia własnych tkanek, która to równowaga jest zaburzona w SIRS i w sepsie [12]. W początkowym etapie sepsy dochodzi do aktywacji układu immunologicznego, zarówno jego mechanizmów komórkowych, jak i humoralnych [12]. Decydującą rolę w rozpoznaniu zakażenia i aktywacji kaskady układu odpornościowego odgrywa odporność wrodzona. Odpowiedź wrodzona w przypadku bakterii Gram ujemnych aktywowana jest obecnością LPS, czyli lipopolisachardu zwanego też endotoksyną, składnika ściany komórkowej tychże bakterii. LPS wiąże się ze specyficznym białkiem osoczym LBP (LPS binding protein), po czym kompleks ten aktywuje receptor CD 14 na powierzchni makrofagów i komórek śródbłonka [24]. Z kolei odpowiedź na infekcję bakteriami Gram dodatnimi jest wtórna do produkcji swoistej egzotoksyny lub częściej jest reakcją na fragment błony komórkowej tych bakterii [24]. Odpowiedź układu immunologicznego wiąże się z aktywacją komórek śródbłonka, neutrofilów, makrofagów i limfocytów, które produkują mediatory prozapalne, takie jak czynnik martwicy nowotworów TNF α , interleukinę 6 i 8. Wzrasta stężenie białek ostrej fazy (CRP - białko C reaktywne), dochodzi do aktywacji układu dopełniacza z produkcją jego składowych C3a i C5a. Wzrostowi stężenia cytokin prozapalnych towarzyszy wzrost także mediatorów przeciwzapalnych. Komórki fagocytarne (neutrofile i makrofagi) w odpowiedzi na cytokiny uwalniają enzymy ze swoich ziarnistości i wytwarzają aktywne formy tlenu, które odpowiadają za śmierć bakterii. Reaktywne formy tlenu obok tlenku azotu (NO) odpowiadają za uszkodzenie tkanek, zwiększoną przepuszczalność naczyń i w konsekwencji niewydolność narządów [12]. NO produkowany jest przez dwie formy enzymu syntazy (NOS - NO synthase): konstytutywną cNOS (obecną w neuronach i w śródbłonku) i indukowaną iNOS (obecną między innymi w komórkach mięśni gładkich, makrofagach). Ekspresja iNOS stymulowana jest przez reakcję zapalną, a enzym ten produkuje większe ilości NO niż forma konstytutywna cNOS. Nadmierna produkcja NO powoduje zaburzenie funkcjonowania łańcucha oddechowego w mitochondriach powodując powstawanie wolnych rodników tlenowych, które z kolei niszczą kompleks I i III łańcucha oddechowego prowadzą do apoptozy komórek. Dysfunkcja mitochondriów została potwierdzona w wielu tkankach podczas sepsy, między innymi w monocytach, komórkach błony śluzowej jelit czy wątrobie [24]. Aby ułatwić migrację komórek fagocytarnych do miejsca infekcji dochodzi do zwiększonej ekspresji molekuł adhezyjnych na

powierzchni komórek śródbłonna (ICAM-1, E selektyny) i neutrofilach (CD11b/CD18) [25]. Reakcjom tym towarzyszy także aktywacja układu krzepnięcia i fibrynolizy, których dysfunkcja może doprowadzić do rozwoju rozsianego wykrzepiania śródnaczyniowego - DIC (disseminated intravascular coagulation). Ten wczesny etap sepsy określane jest jako etap hiperdynamiczny i klinicznie charakteryzuje go tachykardia, wzrost rzutu serca i wzrost oporu naczyń obwodowych [12]. W późniejszym etapie sepsy produkowane są mediatory przeciwzapalne, między innymi IL-10 i 13, których rola polega na antagonizowaniu działania cytokin prozapalnych wytworzonych w wczesnej fazie sepsy. Interleukiny te powodują supresję czynnika NF- κ B, która skutkuje zmniejszeniem aktywacji określonych genów odpowiedzialnych za syntezę mediatorów prozapalnych [26]. Produkcja mediatorów przeciwzapalnych i ich działanie nosi miano CARS - compensatory anti-inflammatory response syndrome, w analogii do SIRS [27]. Progresja zakażenia i sepsy prowadzi do zmniejszonej aktywności fagocytarnej neutrofilów i makrofagów, do zmniejszonej produkcji rodników tlenu, mniejszej zdolności bakteriobójczej, zmniejszonej chemotaksji i produkcji cytokin. Mechanizmy prowadzące do tej immunosupresji nie są jeszcze w pełni poznane. Przystawienie się z aktywności prozapalnej na przeciwzapalną, rozwój stanu "anergii immunologicznej" (utrata zdolności układu odpornościowego do odpowiedzi zapalnej), apoptoza komórek układu odpornościowego oraz immunosupresyjny efekt limfocytów prowadzą do supresji całego układu immunologicznego pacjentów z sepsą [28]. Ten "paraliż" układu odpornościowego i hyporeaktywna odpowiedź obronna organizmu występujące w późnym etapie sepsy charakteryzują się klinicznie zmniejszonym rzutem serca, bradykardią i zmniejszonym oporem obwodowym naczyń krwionośnych [12]. Konsekwencją reakcji układu immunologicznego, zaburzeń układu krzepnięcia, upośledzenia funkcji komórek śródbłonna, zaburzeń metabolizmu i oddychania komórkowego jest rozwój niewydolności wielonarządowej [24,29].

2.4 Wytyczne leczenia

Celem powstania kampanii Surviving Sepsis Campaign było między innymi wprowadzenie ujednoczonych standardów terapeutycznych w sepsie. W wytycznych tych wyróżnione zostały dwie grupy postępowania terapeutycznego I - Management of Severe Sepsis oraz II - Supportive Therapy of Severe Sepsis [4]. W pierwszej grupie zaleceń rekomenduje się tzw. goal directed therapy, czyli postępowanie terapeutyczne służące osiągnięciu określonych celów, wartości parametrów takich jak ośrodkowe ciśnienie żyłne, średnie ciśnienie tętnicze, saturacja mieszanej krwi żyłnej, diureza godzinowa. Podstawowe postępowanie w sepsie obejmuje resuscytację

początkową, wczesne rozpoznanie, identyfikację źródła infekcji, antybiotykoterapię empiryczną i celowaną, płynoterapię, stosowanie amin katecholowych, steroidów i rekombinowanego białka C (w świetle doniesień badania PROWESS SHOCK obecnie nie zaleca się stosowania rekombinowanego białka C). Kontrola glikemii obok odpowiedniej strategii wentylacji mechanicznej, terapii nerkozastępczej, przetoczeń preparatów krwiopochodnych, sedacji i analgezji, wymieniana jest w drugiej grupie zaleceń - terapii wspomagającej - Supportive Therapy. W odniesieniu do kontroli glikemii w 2008 roku zalecano stosowanie dożylną insulinoterapii celem kontroli hiperglikemii zgodnie ze sprawdzonymi, zatwierdzonymi protokołami insulinoterapii oraz zalecono utrzymywanie glikemii poniżej 150 mg/dl. W czerwcu 2009 roku w związku z doniesieniami badania NICE SUGAR opublikowano nowe rekomendacje odnośnie kontroli glikemii w sepsie. Taka precedensowa zmiana mimo licznych badań klinicznych nad sepsą dotyczyła jedynie rekombinowanego białka C (badanie PROWESS SHOCK) oraz zagadnienia glikemii, co obrazuje jak istotne okazały się wyniki badania NICE - SUGAR, a także pokazuje, iż mimo wielu publikacji na temat glikemii w sepsie, kwestia ta pozostaje wciąż niezwykle problematyczna. Zgodnie z tymi zmodyfikowanymi rekomendacjami nie jest zalecana już ścisła kontrola glikemii i utrzymywanie glikemii w przedziale 80 - 110 mg/dl, gdyż wiadomo, że nie zmniejsza ona śmiertelności, a wiąże się z częstszymi epizodami hipoglikemii. Zaleca się włączenie terapii insuliną dożylną, gdy glikemia przekracza 180 mg/dl oraz utrzymywanie jej na poziomie około 150 mg/dl. Autorzy na wstępie swych doniesień podkreślają, że ilość informacji z randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych jest niewystarczająca, aby zalecić konkretne docelowe wartości glikemii u pacjentów z sepsą [30,31].

3 Metabolizm glukozy w organizmie

3.1 Metabolizm glukozy w warunkach fizjologii

3.1.1. Szlaki metaboliczne glukozy w ustroju

Glukoza jest najważniejszym węglowodanem, ponieważ większość węglowodanów zawartych w pokarmach wchłania się do krwioobiegu jako glukoza lub jest przekształcana w nią w wątrobie, a w organizmie z glukozy mogą powstać wszystkie inne cukry. Glukoza stanowi źródło energii w tkankach, jest składnikiem proteoglikanów tworzących istotę podstawową tkanek oraz glikoprotein obecnych w błonach komórkowych. Glukoza metabolizowana jest we wszystkich komórkach ustroju w procesie glikolizy do pirogronianu i mleczanu. Wyjątkowa rola glukozy jako substratu polega na tym, że może być metabolizowana także w nieobecności tlenu; wówczas produktem końcowym glikolizy jest mleczan. Przemiana glukozy w procesie glikolizy prowadzi do powstania acetylo-CoA, który wchodzi w cykl kwasu cytrynowego, ulegając całkowitemu utlenieniu i uwalniając znaczne ilości energii wykorzystywanej do syntezy ATP w procesie fosforylacji oksydacyjnej. Inne szlaki przemiany glukozy to synteza glikogenu - zapasowego polimeru glukozy, zwłaszcza w mięśniach szkieletowych; szlak pentozofosforanowy, który jest dostawcą równoważników redukujących do biosyntezy kwasów tłuszczowych (brak jednego z enzymów szlaku pentozofosforanowego prowadzi do niedokrwistości hemolitycznej) oraz jest źródłem rybozy do syntezy nukleotydów i kwasów nukleinowych. Produkty pośrednie przemian glukozy uczestniczą w tworzeniu acylogliceroli, aminokwasów, kwasów tłuszczowych i cholesterolu, będącego prekursorem wszystkich steroidów syntetyzowanych w organizmie. Z kolei w procesie glukoneogenezy wytwarzana jest glukoza z prekursorów niecukrowych, między innymi z mleczanu, aminokwasów i glicerolu.

Glukoza powstająca w wyniku trawienia węglowodanów jest wchłaniana z jelit do żyły wrotnej, którą kierowana jest do wątroby. Wątroba wychwytuje nadmiar glukozy i przekształca ją w glikogen (glikogenogeneza) lub w tłuszcz (lipogeneza). Między posiłkami, w celu uzupełnienia stężenia glukozy we krwi, wątroba uwalnia ją ze zmagazynowanego glikogenu (glikogenoliza) lub, wraz z nerką, przekształca metabolity niecukrowe, takie jak mleczan (cykl Cori - cykl kwasu

mlekowego), glicerol i aminokwasy (cykl glukozowo-alaninowy), w glukozę (glukoneogeneza). Glukoneogeneza może zachodzić tylko w wątrobie i w nerce z uwagi na obecność w tych tkankach specyficznego enzymu - glukozo 6 fosfatazy, który przekształcając glukozo 6 fosforan w glukozę, umożliwia uwolnienie glukozy do krążenia z tych tkanek. Utrzymanie właściwego stężenia glukozy we krwi jest konieczne ze względu na tkanki takie jak mózg i erytrocyty, dla których jest ona obowiązkowym źródłem energii [32,33].

Przenikanie glukozy do większości komórek odbywa się drogą dyfuzji ułatwionej, poprzez wiązanie się z błonowym białkiem nośnikowym, które przenosi cząsteczkę glukozy zgodnie z gradientem stężeń. Zidentyfikowano 5 rodzajów transporterów przezbłonowych glukozy - GLUT, z których najważniejsze znaczenie mają GLUT 1, 2 i 4 [34]. GLUT 1 występuje w wielu tkankach i jest odpowiedzialny za przenikanie glukozy do komórek w warunkach podstawowej przemiany materii. GLUT 2 z kolei odpowiada za swobodne, dwukierunkowe przenikanie glukozy przez komórki wątroby oraz za zależną od glukozy sekrecję insuliny [35]. Glukoza po wnikięciu do komórek β trzustki wchodzi w szlak glikolityczny i wytwarzane są duże ilości ATP, który blokuje ATP-wrażliwe kanały potasowe, powodując depolaryzację błony komórek β , co poprzez wzrost stężenia jonów Ca^{2+} napływających przez zależne od napięcia kanały wapniowe, powoduje egzocytozę insuliny [32]. Z kolei izoforma GLUT 4 obecna jest w tkance mięśniowej, tłuszczowej i w sercu, w których to tkankach pobieranie glukozy zależne jest od insuliny. Insulina pobudza migrację zlokalizowanego w cytoplazmie komórki transportera GLUT 4 do błony komórkowej [34]. W warunkach podstawowej przemiany materii 80 % całkowitego poboru glukozy przez tkanki odbywa się drogą transportu niezależnego od insuliny (z ang. NIMGU non insulin mediated glucose uptake), głównie przez komórki ośrodkowego układu nerwowego [36]. 20 % poboru glukozy przez tkanki odbywa się w tkance mięśniowej, z czego połowa jest to transport NIMGU, a połowa transport zależny od insuliny (z ang. IMGU - insulin mediated glucose uptake). Insulina nie ma bezpośredniego wpływu na wnikanie glukozy do komórki wątrobowej; większe znaczenie w tym aspekcie odgrywa stężenie glukozy w żyłach wrotnej oraz aktywność enzymów wątrobowych (np. glukokinazy) oraz stężenie produktów pośrednich metabolizmu glukozy (glukozo - 6 fosforan) [37,38]; po dłuższym czasie jednak w wyniku działania na syntezę enzymów kontrolujących glikolizę, glikogenogenezę i glukoneogenezę wzmagają się pobieranie glukozy przez wątrobę [32].

3.1.2. Mechanizmy kontrolujące przemianę glukozy

Kontrola stężenia glukozy we krwi odbywa się przez interakcję mechanizmów hormonalnych, nerwowych oraz wątrobowych. Stężenie osoczowe glukozy jest ściśle regulowane, mimo znacznych wahań w dostarczaniu i zużywaniu glukozy przez organizm. Insulina obniża poziom glukozy we krwi poprzez nasilenie pobierania glukozy przez tkanki, przez wzmożenie syntezy glikogenu oraz zahamowanie glukoneogenezy. Z kolei glukagon, katecholaminy, kortyzol i hormon wzrostu zwiększają stężenie glukozy we krwi przez stymulację glikogenolizy oraz glukoneogenezy i hamowanie obwodowego zależnego od insuliny poboru glukozy [5]. Regulacja sekrecji insuliny różni się od regulacji sekrecji innych hormonów. W warunkach spoczynkowych stężenie insuliny w osoczu zmienia się szybko w odpowiedzi na zmiany poziomu glikemii. Z kolei hormony antagonistyczne pobudzane są przez hipoglikemię lub inne bodźce takie jak oparzenia, urazy lub sepsę [5]. Glukagon produkowany przez komórki α trzustki w odpowiedzi na hipoglikemię, powoduje wzmożoną glikogenolizę i glukoneogenezę. Hormon wzrostu z kolei zmniejsza pobieranie glukozy przez mięśnie, a długotrwałe podawanie hormonu wzrostu prowadzi do cukrzycy. Glikokortykosteroidy nasilają glukoneogenezę w wyniku zwiększonego katabolizmu białek, zwiększonego pobierania aminokwasów przez wątrobę, wzrostu aktywności enzymów glukoneogenezy; hamują one także zużywanie glukozy w tkankach pozawątrobowych. Adrenalina również wywiera działanie hiperglikemizujące poprzez wzmożenie glikogenolizy w wątrobie i mięśniach oraz przez nasilenie glukoneogenezy [32].

W ośrodkowym i obwodowym układzie nerwowym istnieją receptory monitorujące poziom glikemii. W odpowiedzi na hiperglikemię zwiększa się aktywność neuronów glukoreceptorowych jądra brzuszno-przyśrodkowego podwzgórza, co w konsekwencji powoduje zahamowania wpływu układu współczulnego na trzustkę i prowadzi do sekrecji insuliny. Z kolei hipoglikemia zwiększa wyładowania w jądrze pasma samotnego i glukoreceptorach bocznej części podwzgórza, co zwiększa aktywność układu współczulnego, prowadząc do podwyższenia poziomu glikemii przez pobudzenie glikogenolizy i hamowanie sekrecji insuliny. W układzie nerwowym obwodowym receptory dla glukozy w żyłę wrotnej, wątrobie i w jelicie cienkim zmniejszają swoje wyładowanie w odpowiedzi na hiperglikemię. Ten sygnał jest przewodzony przez nerw błędny do podwzgórza i jądra pasma samotnego w rdzeniu przedłużonym, wskutek czego hamowana jest aktywność układu współczulnego, a pobudzany jest układ przywspółczulny co zwiększa wydzielanie insuliny i hamuje sekrecję katecholamin [39]. Sygnał o zwiększonym poziomie glikemii w żyłę wrotnej dociera także do ośrodkowego układu nerwowego, w wyniku czego stymulowane jest wątrobowe pobieranie glukozy.

W kontroli poziomu glikemii odgrywa rolę proces autoregulacji wątrobowej, który prowadzi do zmniejszenia wątrobowej produkcji glukozy w odpowiedzi na wzrost glikemii osoczowej. Wątrobowa produkcja glukozy regulowana jest poprzez tworzenie glukozy - 6 fosforanu powstającego w procesie glikogenolizy, glukoneogenezy i glikolizy oraz jego defosforylację do glukozy. Hiperglikemia prowadzi do spadku wątrobowej produkcji glukozy o 60 %, zmniejszenia glikogenolizy wskutek wzrostu wewnątrzwątrobowego poziomu glukozy 6 fosforanu powstającego w wyniku działania glukokinazy na glukozę osoczową wnikającą do hepatocytów [40]. Autoregulacja wątrobowa zapobiega też nadmiernemu uwalnianiu glukozy do krążenia w sytuacji wzrostu stężenia prekursorów glukoneogenezy. Infuzja mleczanu lub glicerolu powoduje stymulację glukoneogenezy, ale nie zwiększa endogennej produkcji glukozy [41]. Wydaje się, że kluczową rolę w autoregulacji wątrobowej odgrywają wątrobowe zapasy glikogenu [42].

3.2 Metabolizm glukozy w warunkach stresu

3.2.1. Stress hyperglycemia

Związek między urazem a wzrostem poziomu glikemii w osoczu zauważył już w XIX wieku fizjolog francuski Claude Bernard. Zależność ta ma w literaturze różne określenia "stress diabetes", "traumatic diabetes", "diabetes of injury" oraz używane obecnie "stress hyperglycemia". U pacjentów, którzy wcześniej nie chorowali na cukrzycę, a którzy doznali zawału mięśnia sercowego stress hyperglycemia występuje u 3 do 71 % chorych [8]. Wzrost poziomu glukozy w osoczu obserwuje się także u około 50 % chorych z sepsą, którzy wcześniej nie chorowali na cukrzycę [43]. Odpowiedź organizmu na stres, ciężką chorobę czy uraz obejmuje aktywację ośrodkowego układu nerwowego, pobudzenie wydzielania hormonów stresu oraz mobilizację układu cytokin. Aktywacja ośrodkowego układu nerwowego prowadzi do pobudzenia osi podwzgórze- przysadka - nadnercza, układu współczulnego oraz rdzenia nadnerczy [44]. Kluczową rolę odgrywa tu podwzgórzowy hormon uwalniający kortykotropinę (CRH) oraz noradrenergiczne neurony miejsca sinawego, przysadki i pnia mózgu [44]. Pobudzenie osi podwzgórze-przysadka - nadnercza prowadzi do wzrostu produkcji kortyzolu przez korę nadnerczy. W regulacji tej osi znaczenie mają także cytokiny prozapalne (m.in TNF α , IL-1, IL-2, IL-6, INF α) uwalniane w sytuacji stresu, które pobudzają produkcję CRH, ACTH oraz kortyzolu bezpośrednio w nadnerczach [44,45,46]. Kaskada reakcji wywołana sytuacją stresową lub urazem prowadzi do wzrostu poziomu glukozy w osoczu.

Początkowo skutek działania katecholamin dochodzi do pobudzenia glikogenolizy wątrobowej, ze szczytem tej reakcji w ciągu trzech godzin od urazu [47]. W tym początkowym etapie nie odgrywa istotnej roli glukagon, gdyż jego stężenia osoczowe bezpośrednio po urazie pozostają w normie [48,49]. Następnie dochodzi do wzmożonej produkcji wątrobowej glukozy w procesie glukoneogenezy. Tutaj większe znaczenie niż katecholaminom, przypisuje się glukagonowi [50] oraz kortyzolowi [51,52]. Stężenie osoczowe kortyzolu jest umiarkowanie podwyższone w następstwie urazu i wydaje się, że rolą kortyzolu jest potencjalizacja wątrobowego działania glukagonu i adrenaliny, stymulującego produkcję glukozy [5]. Podczas odpowiedzi stresowej na uraz dochodzi także do wzrostu poziomu hormonu wzrostu, który przyczynia się do hiperglikemii przez nasilenie glukoneogenezy i hamowanie zależnego od insuliny obwodowego poboru glukozy do komórek (IMGU) [5]. Rola cytokin polega na bezpośrednim wpływie na metabolizm glukozy oraz na stymulacji hormonów regulatorowych. Lang i wsp. zaobserwowali, że infuzja TNF α powoduje hiperglikemię, zwiększoną produkcję glukozy oraz oporność tkanek obwodowych na insulinę [53]. Z kolei Flores i wsp. doniesli, że TNF zwiększa osoczną glikemię przez stymulację glukoneogenezy wynikającą z pobudzenia sekrecji hormonów stresu [54]. Hiperglikemia będąca skutkiem działania cytokin wynika także z ich działania hamującego wydzielanie insuliny [55].

Podczas reakcji stresowej głównymi substratami dla wątrobowej glukoneogenezy są mleczany i alanina [56]. U pacjentów z ostrym uszkodzeniem płuc (ALI), to właśnie płuca stanowią największe źródło mleczanów; inne źródła mleczanów podczas stresu to układ pokarmowy oraz rany [5,57]. Ważnym komórkowym producentem mleczanów są neutrofile oraz makrofagi. Infekcja oraz uraz powodują ich stymulację i nasilenie produkcji wolnych rodników tlenu, co jest związane ze zwiększonym przepływem glukozy przez szlak pentozofosforanowy i glikolizę, której produktem końcowym jest mleczan [58].

Reakcja stresowa powoduje zwiększenie uwalniania alaniny z mięśni szkieletowych, która następnie jest przekształcana w glukozę [59] oraz nasilenie lipolizy, której produktem jest glicerol także wykorzystywany w glukoneogenezie [5].

Ciężki uraz oraz infekcja są związane ze zwiększonym pobieraniem glukozy przez wszystkie tkanki organizmu. Jest to skutek nasilenia NIMGU przez cytokiny, który jest najwyraźniej zaznaczony w narządach zaangażowanych w odpowiedź zapalną na uraz lub infekcję (płuca, wątroba, śledziona i rany) [59,60,61,62]. Nasilenie NIMGU wynika ze zwiększonej syntezy, koncentracji błonowej i aktywności transportera GLUT -1 [63,64]. Reakcja stresowa jest stanem oporności na insulinę, gdyż hiperglikemii towarzyszy zazwyczaj podwyższone lub normalne osoczowe stężenie insuliny. Obwodowa oporność na insulinę wynika głównie z upośledzonego zależnego od insuliny poboru glukozy do komórek mięśni szkieletowych [36]. Odpowiadają za to cytokiny (TNF, IL -1, IL - 6),

które wpływają na szlak transdukcji sygnału receptorów dla insuliny zaburzając aktywację kinazy fosfatydyloinozytolu oraz na przemieszczanie się transporterów GLUT 4 do błony komórkowej [5, 65,66]. Rola katecholamin w rozwoju oporności na insulinę została zaobserwowana w badaniu, w którym blokada receptorów β_2 u septycznych szczurów zapobiegała zmniejszeniu zależnego od insuliny poboru glukozy do komórek (IMGU) [67]. Nie jest znane dokładnie molekularne podłoże wpływu katecholamin na rozwój insulinooporności mięśni szkieletowych. W tkance tłuszczowej katecholaminy zmniejszają IMGU przez upośledzenie fosforylacji reszty tyrozynowej kinazy receptora dla insuliny [5].

Ośrodkowa insulinooporność może być definiowana jako zmniejszenie zdolności fizjologicznych stężeń insuliny do supresji zwiększonej wątrobowej produkcji glukozy [38]. Defekt ten może być jednak zniesiony przez duże dawki egzogennej insuliny [52].

Inne możliwe przyczyny hiperglikemii u pacjentów w ciężkim stanie to żywienia pozajelitowe [68], utajona lub wcześniejsza cukrzyca, marskość wątroby, zapalenie trzustki, leki (glukokortykoidy, diuretyki tiazydowe, fenytoina), hypokalemia, obniżenie poziomu chromu [5].

3.2.2. Niekorzystne następstwa hiperglikemii

Następstwa długotrwałej hiperglikemii u cukrzyków takie jak rozwój choroby niedokrwiennej serca, nefropatii cukrzycowej, retinopatii czy polineuropatii są powszechnie znane. Hiperglikemia towarzysząca ostrym stanom chorobowym także ma swoje negatywne konsekwencje. W 2005 roku przeprowadzono badanie na szczurach, u których indukowano hiperglikemię, następnie podawano endotoksynę i po 2 godzinach mierzono poziomy mediatorów zapalnych. W grupie hiperglikemicznych szczurów w porównaniu z kontrolą stwierdzono istotnie wyższe wartości mediatorów prozapalnych TNF α , Il -1, $\alpha 1$ kwaśnej glikoproteiny oraz kortykosteronu [69]. W badaniu z 2007 także zaobserwowano, iż hiperglikemia nasila stres oksydacyjny, produkcję czynników prozapalnych TNF α i Il-1, a z drugiej strony zmniejsza wytwarzanie antyoksydantów. Ponadto hiperglikemia jest uznawana za jedną z głównych przyczyn systemowej reakcji zapalnej SIRS [70]. Hiperglikemia powoduje zaburzenia gospodarki wodno -elektrolitowej indukowane przez glukozurię i odwodnienie organizmu. Podwyższony poziom glukozy w osoczu zaburza funkcję leukocytów, upośledzając adhezję granulocytów do komórek śródbłonna, upośledzając chemotaksję, fagocytozę, produkcję wolnych rodników, zabijanie wewnątrzkomórkowe oraz powoduje glikację układu dopełniacza zaburzając opsonizację [71]. Wszystkie te elementy osłabiające odpowiedź obronną organizmu sprzyjają zakażeniom czy to miejscowym czy

ogólnoustrojowym, które z większą częstością towarzyszą chorym hiperglikemicznym. Dodatkowo hiperglikemia nasila stres oksydacyjny, potencjalizuje cytokinową odpowiedź prozapalną, sprzyja reakcji prozakrzepowej i powoduje nieprawidłową odpowiedź naczyń krwionośnych na czynniki wazoaktywne, co w istotny sposób może zaburzać stan hemodynamiczny chorych z hiperglikemią [72]. U chorych z udarem niedokrwiennym serca zaobserwowano, iż hiperglikemia powoduje zwiększenie śmiertelności, zwłaszcza u pacjentów nie chorujących wcześniej na cukrzycę oraz przyczynia się do większego upośledzenia sprawności chorych po udarze niedokrwiennym [73,74]. Metaanaliza z 2000 roku dotycząca zaburzeń glikemii u chorych z ostrymi zespołami wieńcowymi wykazała, że pacjenci nie chorujący na cukrzycę z glikemią powyżej 110 mg/dl mieli 4 krotnie większe ryzyko zgonu w porównaniu z chorymi z niższymi wartościami glikemii. Stwierdzono także, iż glikemia przy przyjęciu powyżej 144 mg/dl u pacjentów nie chorujących wcześniej na cukrzycę wiązała się z większym ryzykiem rozwoju niewydolności serca oraz wstrząsu kardiogenego [5]. Z kolei badania nad zastosowaniem hormonu wzrostu u chorych oddziałów intensywnej terapii po zabiegach operacyjnych, urazach, z ostrą niewydolnością oddechową pokazały wzrost ryzyka zgonu o ponad 50 % w grupie chorych, u których stosowano hormon wzrostu. Autorzy tego badania dowodzą, że różnica w śmiertelności wynikała z wyższych wartości glikemii u chorych w grupie, w której stosowano hormon wzrostu [75].

4 Metabolizm glukozy w kontekście dysfunkcji wybranych narządów

4.1 Choroby wątroby

Uraz czy krytyczna choroba powodują reakcję obronną organizmu z uruchomieniem kaskady cytokin i hormonów, które powodują zwiększoną wątrobową produkcję glukozy. Badania w grupie chorych oparzonych pokazały, iż produkcja glukozy wzrasta 1,5 krotnie w porównaniu do osób zdrowych [76]. Podczas gdy w warunkach fizjologicznych dzienna produkcja glukozy wynosi 200 g, chorzy oparzeni mogą zwiększyć produkcję glukozy do 320g/ dzień; wynika to ze zwiększonej glukoneogenezy [76]. Cewnikowanie naczyń nerkowych pokazało, że u chorych po urazie nie dochodzi do zwiększonej nerkowej produkcji glukozy w procesie glukoneogenezy, wobec czego wątroba odpowiada całkowicie za wzrost produkcji glukozy [76]. W związku z decydującą rolą wątroby w metabolizmie glukozy, choroby wątroby czy też zaburzenia jej funkcjonowania wynikające z uogólnionej infekcji powodują zaburzenia gospodarki węglowodanowej.

W badaniu z 2011 roku przedstawiającym metabolizm lipidów i węglowodanów u chorych z niealkoholowym stłuszczeniem wątroby (NASH), uznawanym za wątrobową manifestację zespołu metabolicznego, wykazano rozwój insulinooporności oraz upośledzenie testu doustnej tolerancji glukozy OGTT u pacjentów z wykładnikami NASH. Zaburzenia metabolizmu węglowodanów w tej jednostce chorobowej, prowadzącej do marskości wątroby, wynikają z uszkodzenia hepatocytów przez metabolity wolnych kwasów tłuszczowych, wolne rodniki tlenu oraz przez rozwój stanu zapalnego w obrębie komórek wątroby [77]. Zaburzenia glikemii oraz insulinooporność zaobserwowano także w badaniu z 2009 analizującym chorych z niealkoholową stłuszczeniową chorobą wątroby (NAFLD) oraz przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C. Chorzy z NAFLD manifestują hiperglikemię oraz oporność na insulinę, których przyczyną mogą być nieprawidłowości gospodarki żelazem. Przeładowanie żelazem nasila wątrobowy stres oksydacyjny, który przyczynia się do włóknienia wątroby oraz zaburza przekazywanie sygnału od receptorów insuliny. Skutkiem zwłóknienia wątroby, hiperglikemii i hiperinsulinemii jest właśnie insulinooporność i zaburzenia poziomu glukozy w osoczu. Podobne nieprawidłowości dotyczą chorych z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C [78]. Badanie z 2011 roku dotyczące wpływu białka X wirusa HBV na glikemię u myszy zarażonych tym wirusem wykazało

zwiększoną ekspresją genów kodujących enzymy glukoneogenezy w wątrobie myszy zakażonych HBV. Stan zapalny wywołany infekcją wirusa HBV powoduje uwolnienie mediatorów zapalenia, TNF α oraz tlenku azotu, które powodują dysfunkcję wątroby, insulinooporność i upośledzają działanie insuliny w obrębie wątroby [79]. W zmienionej zapalnie wątrobie pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B wykazano zwiększoną ekspresją indukowalnej syntazy tlenku azotu [79], której poziom wzrasta także w przebiegu wstrząsu septycznego. W omawianym badaniu autorzy wykazali zwiększony poziom mRNA iNOS w wątrobie myszy zainfekowanych wirusem HBV, konkludując iż hiperaktywność iNOS może odpowiadać za zwiększoną glukoneogenezę wątrobową zakażonych myszy. Badacze wykazali także, że pozbawienie części myszy ekspresji genu iNOS przyczyniło się do normalizacji poziomów glukozy [79]. Równocześnie stan zapalny w obrębie wątroby prowadzący do jej dysfunkcji jest wymieniany wśród czynników odpowiadających z występowaniem epizodów hipoglikemii [80].

4.2 Choroby nerek

Wątroba oraz nerki są jedynymi narządami zdolnymi do produkcji glukozy w procesie glukoneogenezy. Enzym glukozo - 6 - fosfataza obecny tylko w tych dwóch narządach powoduje odłączenie reszty fosforanowej od cząsteczki glukozy i uwolnienie wolnej glukozy do krążenia [5,32]. Pacjenci oddziałów intensywnej terapii mogą cierpieć na przewlekłą chorobę nerek jeszcze przed przyjęciem do oddziału intensywnej terapii lub mogą rozwinąć ostrą niewydolność nerek w przebiegu obecnej krytycznej choroby. Jako że nefropatia cukrzycowa stanowi najczęstszą przyczynę przewlekłej niewydolności nerek, zaburzenia glikemii wpisują się w obraz stanu klinicznego pacjentów z tym schorzeniem. Nadciśnienie tętnicze będące elementem zespołu metabolicznego, który charakteryzuje się insulinoopornością i wobec tego także zaburzeniami glikemii, stanowi drugą najczęstszą przyczyną przewlekłej choroby nerek. Nadciśnienie tętnicze ponadto, łącznie z hiperglikemią są niezależnymi czynnikami przyspieszającymi postęp przewlekłej niewydolności nerek. Z kolei wykazano, że przewlekła niewydolność nerek zwiększa ryzyko hiperglikemii [81,82]. Inne badanie analizujące najczęstsze przyczyny hipoglikemii, dowodzi, że niewydolność nerek stanowi drugie najczęstsze rozpoznanie u chorych z epizodem hipoglikemii (najczęstsze rozpoznanie stanowi cukrzyca) [80]. W badaniu z 2005 roku dokonującym analizy subpopulacji większego badania PICARD (Program to Improve Care in Acute Renal Disease), które zajmowało się chorymi oddziałów intensywnej terapii z ostrą niewydolnością nerek, wykazano, że w grupie

chorych, którzy przeżyli poziom glikemii był niższy, niż w grupie pacjentów, którzy zmarli. Związek między przeżyciem, a lepszą kontrolą glikemii był niezależny od wcześniejszej cukrzycy, wieku, płci, rasy, ciężkości choroby, poziomu kortyzolu w osoczu, stanu odżywienia, ciężkości ostrej niewydolności nerek definiowanej jako potrzeba terapii nerkozastępczej oraz sposobu żywienia. Stężenia insuliny były istotnie statystycznie wyższe w grupie chorych z ostrą niewydolnością nerek, którzy zmarli w porównaniu z chorymi, którzy przeżyli. Analiza logistyczna mająca na celu określenie niezależnych czynników predykcyjnych zgonu chorych z ostrą niewydolnością nerek, uwzględniająca wiek, płeć, rasę, wynik w skali APACHE III, stężenie glukozy w okresie 5 tygodni, ciężkość ostrej niewydolności nerek (potrzebę terapii nerkozastępczej), stan odżywienia (poziom prealbumin) oraz sposób żywienia pacjentów, wykazała, że najlepszym czynnikiem predykcyjnym śmiertelność była ciężkość ostrej niewydolności nerek, stężenie glukozy, stężenie prealbumin i wynik w skali APACHE III. Autorzy badania wykazują także, iż u chorych z ostrą niewydolnością nerek dochodzi do rozwoju insulinooporności, stąd hiperglikemia i podwyższony poziom insuliny osoczowej u tych pacjentów. Konkludują, że insulinooporność może być czynnikiem wpływającym na śmiertelność u krytycznie chorych z ostrą niewydolnością nerek. Pacjenci w stanie krytycznym rozwijają insulinooporność w przebiegu ciężkiego stanu chorobowego, a ostra niewydolność nerek związana z utratą funkcji metabolicznej nerek może nasilać stan insulinooporności. W warunkach fizjologicznych insulina powoduje zmniejszenie nerkowej produkcji glukozy [83,84]. Brak natomiast doniesień na temat nerkowej produkcji glukozy u pacjentów z krytyczną chorobą. McGuinness i wsp. wykazali, że infuzja hormonów stresu psom powoduje wzrost nerkowej produkcji glukozy [81]. W stanie ostrej niewydolności nerek insulina traci jeden z istotnych organów docelowych swojego działania, wobec czego może pojawiać się insulinooporność. Podwyższony poziom mocznika w ostrej niewydolności nerek zmniejsza wątrobowe i obwodowe pobieranie glukozy przez komórki, także przyczyniając się do zaburzeń glikemii. W badaniach na szczurach, które miały podwyższony poziom mocznika wykazano zmniejszoną ilość transporterów dla glukozy w adipocytach [85]. Z drugiej strony hiperglikemia i hiperinsulinemia nasilając ostrą odpowiedź prozapalną i stres oksydacyjny mogą pogarszać rokowanie u chorych w stanie krytycznym z ostrą niewydolnością nerek [84,86,87].

4.3 Niewydolność nadnerczy związana z krytyczną chorobą - Critical Illness Related Corticoid Insufficiency

W gospodarce węglowodanowej nieodzowną rolę odgrywają nadnercza i produkowane przez nie glikokortykosteroidy, które nasilają glukoneogenezę w wyniku zwiększonego katabolizmu białek, zwiększonego pobierania aminokwasów przez wątrobę, wzrostu aktywności enzymów glukoneogenezy; hamują one także zużywanie glukozy w tkankach pozawątrobowych, prowadząc do wzrostu poziomu glukozy osoczowej [32]. Jednym z istotnych elementów rozpoznania niewydolności nadnerczy, ostrej czy też przewlekłej jest hipoglikemia, wynikająca z braku hormonów kory nadnerczy [88]. Oprócz klasycznych form niewydolności nadnerczy, jak przykładowo choroba Addisona, rozpoznaje się też względną niewydolność nadnerczy (relative adrenal insufficiency), która występować może u krytycznie chorych. W ostatnim czasie dużo uwagi poświęcano funkcji nadnerczy i terapii steroidowej u krytycznie chorych [89]. Stosowanie dużych dawek steroidów (10,000 do 40,000 mg hydrokortyzonu w ciągu doby) u chorych z ciężką sepsą i ARDS nie wiązało się z poprawą rokowania, wręcz przeciwnie skutkowało większą ilością zdarzeń niepożądanych [89,90]. Stosowanie dawek 200 do 350 mg na dobę przez okres 21 dni wiązało się z krótszym okresem wentylacji mechanicznej, krótszym pobytem w szpitalu oraz zmniejszyło śmiertelność w okresie kilku pierwszych dni pobytu w wybranych populacjach krytycznie chorych [91,92,93]. Chorzy, którzy odnieśli korzyści z terapii kortykosteroidami mieli nasiloną odpowiedź prozapalną, zwiększony poziom cytokin prozapalnych, takich jak TNF α , które odpowiadają za zmniejszoną syntezę glikokortykoidów przez hamowanie osi podwzgórze-przysadka-nadnercza, powodując względną niewydolność nadnerczy [89]. Dodatkowo u chorych w stanie krytycznym dochodzi do rozwoju oporności tkanek obwodowych na glikokortykosteroidy. Zjawisko to z angielskiego określane jako Critical Illness Related Corticosteroid Insufficiency (CIRCI), definiujemy jako nieadekwatną odpowiedź i aktywność glikokortykosteroidów w stosunku do ciężkości choroby. Manifestuje się niewystarczającą regulacją w dół czynników transkrypcyjnych mediatorów zapalenia, zależną od glikokortykoidów. Analogicznie do obrazu patofizjologicznego cukrzycy typu II (względny niedobór insuliny), w CIRCI dochodzi do oporności tkanek obwodowych na kortyzol oraz nieprawidłowego poziomu wolnego kortyzolu krążącego we krwi. W warunkach fizjologii ponad 90% kortyzolu krążącego we krwi związane jest z globuliną wiążącą kortyzol (CBG), a 10 % pozostaje w formie niezwiązanej [94]. W stanie choroby krytycznej, w szczególności w sepsie, poziom CBG obniża się o ponad 50 % i w konsekwencji zwiększa się poziom wolnego kortyzolu we krwi [95,96]. Oporność tkanek

obwodowych na kortyzol występuje w przebiegu takich chorób jak przewlekła obturacyjna choroba płuc, astma oskrzelowa, toczeń układowy, wrzodziejące zapalenie jelita grubego oraz reumatoidalne zapalenie stawów [89]. Podobnie w przypadku ostrego stanu zapalnego, jaki rozwija się w sepsie czy w ostrym uszkodzeniu płuc (ALI - acute lung injury), także dochodzi do oporności tkanek obwodowych na kortyzol [97]. Badania na modelu zwierzęcym ALI indukowanym toksyną E.coli wykazały zmniejszoną zdolność wiązania kortyzolu przez jego receptor jądrowy, która była przywracana do normy przez przeciwciała neutralizujące TNF i Il -1 [89]. Dodatkowo poza opornością tkanek na kortyzol, systemowej reakcji zapalnej towarzyszy niewydolność osi podwzgórze - przysadka - nadnercza, która występuje u około 20 % krytycznie chorych i u 60 % chorych z ciężką sepsą i wstrząsem septycznym [98]. Na niewystarczającą produkcję kortyzolu wpływa zmniejszona produkcja CRH, ACTH, zmiany strukturalne gruczołu nadnerczowego oraz niektóre leki, a także cytokiny prozapalne TNF i Il -1. TNF upośledza uwalnianie ACTH stymulowane przez CRH, a liczne badania dowodzą niskiego poziomu ACTH u chorych z ciężką sepsą [89,99]. TNF zmniejsza także syntezę kortyzolu hamując wpływ ACTH i angiotensyny II na nadnercza [89]. Zmniejszona produkcja kortyzolu może także wynikać z niedoborów substratów do produkcji tego hormonu, gdyż u krytycznie chorych, w tym chorych z sepsą, dochodzi do obniżenia poziomu cholesterolu HDL [100]. Manifestacja kliniczna niewydolności nadnerczy towarzyszącej krytycznej chorobie jest konsekwencją nasilonej odpowiedzi prozapalnej organizmu. Często jest spadek ciśnienia tętniczego niereagujący na płynoterapię, wymagający włączenia amin katecholowych [101]. W badaniach laboratoryjnych u chorych z CIRCI występuje eozynofilia i hipoglikemia, rzadziej hiponatremia i hiperkalemia [89]. Zalecenia SSC z 2008 rekomendują stosowanie hydrokortyzonu dożylnie w dawce < 300mg/dobę we wstrząsie septycznym nie reagującym na płynoterapię i wazopresory.

4.4 Niewydolność trzustki

Pacjenci oddziałów intensywnej terapii najczęściej chorują na ostre zapalenie trzustki, które z jednej strony zaburza funkcję trzustki jako gruczołu dokrewnego, produkującego kluczowe hormony gospodarki węglowodanowej, a z drugiej strony uruchamia kaskadę cytokin prozapalnych wywołujących SIRS i prowadzących do hiperglikemii. Hiperglikemia, która stosunkowo często występuje w przebiegu ostrego zapalenia trzustki, jest związana ze zwiększonym ryzykiem powikłań infekcyjnych i zwiększoną śmiertelnością [102]. W badaniach oceniających funkcję trzustki i homeostazę glikemiczną u chorych, którzy przebyli ostre zapalenie trzustki, wykazano, iż

u części chorych dochodzi do zaburzeń przemiany glukozy [103,104]. Szczególnie dotyczy to chorych z ciężką postacią ostrego zapalenia trzustki, którzy w badaniu z 2010 roku mieli wyższe wartości glikemii na czczo, wyższe wartości glikemii w 120 minucie doustnego testu obciążenia glukozą. Prawie 80 % chorych z ciężką postacią ostrego zapalenia trzustki spełniało kryteria rozpoznania cukrzycy oraz upośledzonej tolerancji glukozy. Chorzy, którzy rozwinęli cukrzycę mieli wyższe wartości peptydu C na czczo oraz wyższe poziomy insuliny wskazujące na insulinooporność. Z drugiej strony chorzy ze zmianami martwiczymi trzustki mają zmniejszoną liczbę komórek β i wobec tego mieli niższe poziomy peptydu C i insuliny, co także może wpływać na hiperglikemię u tych chorych [103].

5 Badania własne

Rekomendacje autorów wytycznych Surviving Sepsis Campaign zalecające kontynuowanie badań nad ustaleniem optymalnego poziomu glikemii u chorych z sepsą oraz burzliwe rozważania w literaturze ostatnich 10 lat dotyczące intensywnej insulinoterapii i kontroli glikemii u chorych oddziałów intensywnej terapii stały się fundamentem do zanalizowania profilu glikemicznego oraz schematu insulinoterapii stosowanego w oddziale intensywnej terapii poznańskiego szpitala klinicznego.

5.1 Hipotezy badawcze

Postawione zostały następujące hipotezy badawcze:

1. Pacjenci, którzy zmarli z powodu ciężkiej sepsy lub wstrząsu septycznego mieli częściej epizody hiperglikemii i hipoglikemii.
2. Pacjenci, którzy zmarli z powodu ciężkiej sepsy lub wstrząsu septycznego mieli większe dobowe wahania glikemii.
3. Funkcja innych narządów oraz interwencje terapeutyczne wpływają na profil glikemii u chorych z ciężką sepsą oraz wstrząsem septycznym.

5.2 Materiał i metoda badań

Materiał badawczy stanowiła dokumentacja medyczna 98 chorych Kliniki Anestezjologii, Intensywnej Terapii i Leczenia Bólu Szpitala Klinicznego im. Heliodora Świącickiego w Poznaniu przyjętych do oddziału w latach 2005 - 2009 z rozpoznaniem ciężkiej sepsy i wstrząsu septycznego klasyfikowanych zgodnie z zaleceniami American College of Chest Physicians i Society of Critical Care Medicine z 1992 roku, konferencji uzgodnieniowej International Sepsis Definitions Conference w 2001 oraz rekomendacjami Surviving Sepsis Campaign z 2008 roku. Retrospektywnej analizie poddano profil glikemiczny pacjentów z sepsą w szerokim kontekście uwzględniającym choroby współistniejące, dysfunkcję kluczowych narządów oraz interwencje terapeutyczne. Badaniem objęto okres pierwszych czternastu dni pobytu w oddziale intensywnej terapii, który charakteryzował się najbardziej intensywnym postępowaniem diagnostyczno-terapeutycznym.

Schemat insulinoterapii stosowany w oddziale polega na dożylnym ciągłym wlewie ludzkiej insuliny krótkodziałającej przy pomocy pomp infuzyjnych według ustalonego schematu przedstawionego w tabeli poniżej.

Stężenie glukozy (mg/dl)	Szybkość wlewu insuliny (IU/h)
0 - 80	0
80 - 125	1
126 - 180	2
181 - 235	3
236 - 305	4
306 - 380	5
> 380	wezwanie lekarza

Schemat ten nadzorowany jest przez zespół pielęgniarski, który dostosowuje szybkość wlewu insuliny do wartości aktualnie zmierzonej glikemii zgodnie ze schematem z tabeli. Standardowo co sześć godzin pobierana jest próbka krwi tętniczej, wykonywana jest gazometria i poziom glikemii. Docelowa wartość glikemii mieści się w przedziale 80 - 150 mg/dl. Gdy poziom glikemii wykracza poza rekomendowany przedział pomiar glikemii wykonywany jest co 1 lub 2 godziny, do czasu powrotu wartości glikemii do zalecanego poziomu. Lekarz jest informowany, gdy glikemia spada

poniżej 80 mg/dl lub gdy przekracza wartość 380 mg/dl. Analizie lekarskiej poddawany jest także całodobowy profil glikemiczny danego pacjenta. Decyzje terapeutyczne podejmowane są indywidualnie dla każdego pacjenta. W przypadku hipoglikemii podawany jest z reguły dożylnie bolus 10 ml 20% lub 40 % glukozy. Z kolei w przypadku wysokich wartości glikemii przykładowo zmniejszana jest szybkość podaży żywienia pozajelitowego lub wprowadza się do diety enteralnej jednonienasycone kwasy tłuszczowe jako główne źródło energii.

Analiza profilu glikemicznego chorych z ciężką sepsą oraz wstrząsem septycznym obejmowała średnie poziomy glikemii, dobowe wahania glikemii (określane jako różnica między maksymalną a minimalną wartością glikemii w ciągu doby), czas insulinoterapii, średnie dawki insuliny w przeliczeniu na godzinę oraz na dobę, epizody hipoglikemii < 40 mg/dl - określane w piśmiennictwie jako ciężka hipoglikemia, hipoglikemii < 60 mg/dl - określane jako wartość graniczna glikemii dla funkcjonowania komórek ośrodkowego układu nerwowego, hipoglikemii spontanicznej < 40 mg/dl i < 60 mg/dl - definiowanej jako hipoglikemia, gdy ciągły dożylny wlew insuliny przez pompę infuzyjną był wstrzymany przynajmniej na 4 godziny oraz hipoglikemii < 40 i < 60 mg/dl występujące w trakcie dożylnego wlewu insuliny. Ponadto analizowano epizody hipoglikemii < 80 mg/dl - jest to górna wartość przedziału, w którym według schematu insulinoterapii stosowanego w oddziale nie należy podawać wlewu insuliny; hiperglikemii > 150 mg/dl - gdzie wartość 150 mg/dl stanowi górną granicę wartości glikemii zalecanych u chorych z sepsą, hiperglikemii > 180 mg/dl - granicznej wartości glikemii zalecanej w badaniu NICE - SUGAR oraz epizodów hiperglikemii > 200 mg/dl, która to wartość stanowi jedno z kryteriów rozpoznania cukrzycy. W analizie uwzględniono choroby współistniejące (cukrzyca, ostra lub przewlekła niewydolność nerek, ostre zapalenie trzustki, choroba niedokrwienna serca, nadciśnienie tętnicze, choroba nowotworowa w wywiadzie), wybrane parametry laboratoryjne (gazometrię tętniczą, poziom białka C reaktywnego - CRP, mleczanów, elektrolitów, parametry morfologii, funkcji nerek i wątroby), leki (aminy katecholowe, steroidy) i działania terapeutyczne (stosowanie żywienia pozajelitowego, hemodializoterapia, ciągła żylna-żylna hemofiltracja - CVVH) mogące wpłynąć na profil glikemiczny. Ocenę profilu glikemicznego przeprowadzono porównując grupę chorych, którzy zmarli w oddziale intensywnej terapii i którzy przeżyli wypisani do innego oddziału oraz grupę chorych, którzy zmarli w szpitalu w trakcie analizowanej hospitalizacji z grupą chorych, którzy zostali wypisani ze szpitala. Pozostałe analizy porównawcze uwzględniały jako zmienną grupującą cukrzycę rozpoznaną przed przyjęciem do oddziału intensywnej terapii, ostre zapalenie trzustki, wystąpienie epizodu hipoglikemii < 60 mg/dl, epizodu hiperglikemii > 180 mg/dl, stosowanie terapii nerkozastępczej, steroidów, żywienia pozajelitowego, noradrenaliny, poziom wskaźnika INR > 1.5, poziom bilirubiny > 1.0 mg/dl odzwierciedlające funkcję wątroby oraz poziom

kreatyniny > 1.2 mg/dl odzwierciedlający funkcję nerek.

Analiza statystyczna została przeprowadzona w oparciu o program komputerowy Statistica edycja 8. Zebrane dane zostały podzielone względem skali interwałowej i nominalnej, w oparciu o te skale dokonano analizy statystycznej bazującej na porównywaniu dwóch grup względem wybranego parametru, takiego jak przykładowo zgon bądź przeżycie w oddziale intensywnej terapii, wystąpienie epizodu hipoglikemii < 60 mg/dl. Ponadto dokonano oceny czynników ryzyka wystąpienia określonych zdarzeń, przeprowadzając obliczenia współczynnika odds ratio, czyli ilorazu szans. Analizy ilorazu szans dokonano dla tych parametrów, które okazały się istotne statystycznie. Za poziom istotności statystycznej przyjęto p - wartość równą 0,05. W pierwszym etapie sprawdzano wystąpienie rozkładu normalnego danych w skali interwałowej stosując test Shapiro-Wilka. Dane, które spełniały warunki normalności analizowano używając testu t-studenta, korzystając z obliczenia parametrów testu Levene'a. Gdy p - wartość testu Levene'a wynosiła powyżej 0,05 korzystano z testu t-studenta, natomiast gdy p - wartość testu Levene'a wynosiła poniżej 0,05 korzystano z testu z niezależną estymacją wariancji - testu Welcha. Przedstawiając dane w skali interwałowej, które spełniały warunek normalności stosowano wartości średnie i odchylenie standardowe danego parametru. Dane, które nie spełniały warunku rozkładu normalnego analizowano testami nieparametrycznymi, bazując na teści U Manna - Whitneya. W odniesieniu do danych nie spełniających kryteriów normalności stosowano medianę i wartości minimalne i maksymalne. Z kolei dane w skali nominalnej, takie jak przykładowo wystąpienie epizodu hiperglikemii > 200 mg/dl bądź obecność choroby nowotworowej w wywiadzie analizowano korzystając z tabeli porównawczej 2×2 i dokładnego testu Fishera dwustronnego. Dane w skali nominalnej przedstawiono w postaci wartości liczbowych i wartości procentowych.

5.3 Wyniki

Oceny profilu glikemicznego chorych septycznych dokonano porównując wybrane parametry demograficzne, kliniczne oraz laboratoryjne względem zmiennych grupujących, takich jak zgon w oddziale intensywnej terapii, zgon szpitalny, wystąpienie epizodu hipoglikemii < 60 mg/dl, wystąpienie epizodu hiperglikemii > 180 mg/dl, stosowanie terapii nerkozastępczej CRRT (continuous renal replacement therapy), żywienia pozajelitowego, noradrenaliny, choroba trzustki, cukrzyca, poziom INR > 1.5 , poziom bilirubiny > 1 mg/dl, poziom kreatyniny > 1.2 mg/dl.

1. Porównanie chorych z ciężką sepsą i wstrząsem septycznym, którzy zmarli w oddziale intensywnej terapii z chorymi, którzy przeżyli

Tabela 1. Dane demograficzne i kliniczne

Zmienna	Grupa 1 – Zgon w OIT	Grupa 2 – Przeżycie	p - wartość
Liczba chorych	24	74	
Wiek (mediana; min - max)	59 (18 - 76)	53 (18 - 83)	0.170
Masa ciała (kg) (mediana; min - max)	67,5 (28 - 98)	72,5 (37 - 160)	0.790
Liczba mężczyzn (%)	14 (58.3 %)	47 (63.5 %)	0.800
Powód przyjęcia chirurgiczny - liczba chorych (%)	8 (33.3 %)	52 (70.3 %)	0.001
Powód przyjęcia internistyczny - liczba chorych (%)	16 (66.6 %)	22 (29.7 %)	0.001
Nagły tryb przyjęcia do OIT - liczba chorych (%)	14 (58.3 %)	22 (29.7 %)	0.015
Dni w OIT (mediana; min-max)	9 (2 - 40)	14 (1 - 75)	0.018
Choroba nowotworowa - liczba chorych (%)	7 (29.2 %)	22 (29.7 %)	1.000
Cukrzyca - liczba chorych (%)	5 (20.8 %)	10 (13.5 %)	0.510
Choroba niedokrwienna serca - liczba chorych (%)	5 (20.8 %)	9 (12.2 %)	0.320
Nadciśnienie - liczba chorych (%)	6 (25 %)	15 (20.3 %)	0.770
Ostre zapalenie trzustki - liczba chorych (%)	5 (20.8 %)	14 (18.9 %)	1.000
Niewydolność nerek - liczba chorych (%)	5 (20.8 %)	9 (12.2 %)	0.320

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między chorymi, którzy zmarli w oddziale intensywnej terapii, a chorymi którzy przeżyli podwzględem danych demograficznych. Podobnie w odniesieniu do chorób współistniejących porównywalny odsetek chorych w obu analizowanych grupach miał rozpoznane ostre zapalenie trzustki, cukrzycę, nadciśnienie tętnicze, chorobę niedokrwinną serca, chorobę nowotworową oraz ostrą niewydolność nerek. Zaobserwowano, iż chorzy z ciężką sepsą i wstrząsem septycznym, którzy zmarli w oddziale intensywnej terapii byli przyjmowani do oddziału w trybie nagłym oraz z powodów tzw. internistycznych, z angielskiego medical.

Tabela 2. Mierzone wielkości laboratoryjne - część 1

Zmienna	Zgon w OIT	Przeżycie	p - wartość
Bakteremia - liczba chorych (%)	13 (54.2 %)	38 (51.3 %)	1.000
Temperatura (średnia +- SD)	36.6 +- 0.8	36.8+-0.5	0.210
Stężenie CRP (Mediana; min - max)	169.6 (59.7 - 375.2)	122.7 (33.6 - 333.5)	0.023
Liczba Leukocytów x 10 ³ /ml (Mediana; min - max)	15.7 (0.3 - 42.2)	14.6 (6.6 - 44.2)	0.596
Poziom Hemoglobiny mg/dl (Mediana; min - max)	8.27 (6.5 - 15.8)	8.5 (6.5 - 11.8)	0.210
Liczba Płytek krwi x 10 ³ /ml (Mediana; min - max)	170.2 (11.8 - 514.3)	212.5 (20.5 - 871.1)	0.090
Poziom INR (Mediana; min - max)	1.37 (1.05 - 2.26)	1.43 (1.05 - 3.7)	0.460
Stężenie Fibrynogenu (Mediana; min - max)	572.7 (102 - 790.8)	512.9 (102 - 1058)	0.250
Stężenie Aminotransferazy Alaninowej Alat U/ml (Mediana; min - max)	54.5 (5.2 - 4884)	28 (6 - 373.6)	0.006
Stężenie Aminotransferazy Asparaginowej Aspat U/ml (Mediana; min - max)	90.5 (13 - 4224)	35.5 (9 - 930)	<0.001
Stężenie Bilirubiny mg/dl (Mediana; min - max)	1.66 (0.23 - 14.4)	0.84 (0.17 - 8.2)	0.001

Tabela 3. Mierzone wielkości laboratoryjne - część 2

Zmienna	Zgon w OIT	Przeżycie	p - wartość
Stężenie Mocznika mg/dl (Mediana; min - max)	72.9 (33.7 - 202.4)	36.6 (12.3 - 178.7)	<0.001
Stężenie Kreatyniny mg/dl (Mediana; min - max)	2.04 (0.22 - 7.36)	0.71 (0.14 - 5.6)	0.001
pH (Mediana; min - max)	7.37 (6.93 - 7.48)	7.45 (7.3 - 7.78)	<0.001
Stężenie HCO ₃ mmol/L (średnia +-SD)	22.7+- 4.6	26.8+-2.6	<0.001
BE średnia +-SD)	-2.7 +-6.3	2.5+-2.5	<0.001
Luka anionowa AG (Mediana; min - max)	9.26 (4.36 - 21.5)	6.07 (0.7 - 14)	<0.001
pO ₂ mmHg (Mediana; min - max)	107.4 (78.3 - 188)	111.0 (90.5 - 152.8)	0.150
Stężenie mleczanów mg/dl (Mediana; min - max)	3.57 (1.14 - 26.4)	1.5 (0.8 - 23.3)	0.033

Analiza danych laboratoryjnych wykazała, iż chorzy którzy zmarli w oddziale intensywnej terapii mieli statystycznie istotnie wyższe wartości parametrów funkcji wątroby - Alat, Aspat, bilirubina oraz funkcji nerek - kreatynina oraz mocznik. Podobnie chorzy ci mieli zdecydowanie gorsze parametry gospodarki kwasowo-zasadowej, takie jak pH, HCO₃, BE, luka anionowa, stężenie mleczanów, z wyjątkiem prężności tlenu pO₂. W odniesieniu do markerów stanu zapalnego chorzy, którzy zmarli w oddziale intensywnej terapii mieli wyższe wartości CRP. Zależności takiej nie wykazano dla temperatury oraz ilości leukocytów. Porównywalne między obu grupami były wartości morfologii krwi, takie jak stężenie hemoglobiny, liczba płytek krwi oraz parametry układu krzepnięcia - INR oraz stężenie fibrynogenu.

Tabela 4. Zmienne związane ze stosowaną terapią

Zmienna	Zgon w OIT	Przeżycie	p - wartość
Żywienie pozajelitowe AIO liczba chorych (%)	16 (66.6 %)	51 (68.9 %)	1.000
Steroidy liczba chorych (%)	10 (41.7 %)	42 (56.7 %)	0.240
Wentylacja mechaniczna liczba godzin ((Mediana; min - max)	174 (7 - 336)	133 (0 - 336)	0.540
Wentylacja mechaniczna liczba godzin/dzień pobytu (Mediana; min - max)	23.8 (3.5 - 24)	13.8 (0 - 24)	<0.001
Średnia dawka levonoru mcg/kg/min (Mediana; min - max)	0.20 (0.05 - 1.16)	0.12 (0 - 0.8)	0.004
Levonor liczba chorych (%)	24 (100 %)	60 (81.1 %)	0.018
MAP mmHg (Mediana; min - max)	81.9+-12.7	95.1+-8.7	<0.001
HR (Mediana; min - max)	101.4+-15.3	90.8 +-13.2	0.003
CRRT liczba chorych (Mediana; min - max)	21 (87.5 %)	35 (47.3 %)	<0.001

W odniesieniu do elementów terapii chorych z ciężką sepsą oraz wstrząsem septycznym nie wykazano różnicy w odsetku chorych w obu grupach, którzy wymagali żywienia pozajelitowego oraz steroidoterapii, a także w sumarycznej liczbie godzin wentylacji mechanicznej. Zaobserwowano natomiast, iż chorzy, którzy zmarli w oddziale intensywnej terapii wymagali większych dawek levonoru oraz większej liczby godzin wentylacji mechanicznej w przeliczeniu na dzień pobytu. Chorzy ci mieli także istotnie statystycznie niższe wartości średniego ciśnienia tętniczego oraz większą częstość pracy serca. Podobnie większy odsetek chorych, którzy nie przeżyli wymagał stosowania amin presyjnych oraz terapii nerkozastępczej.

Tabela 5. Profil glikemiczny - część 1

Zmienna	Zgon w OIT	Przeżycie	p - wartość
Średnie stężenie glukozy mg/dl (Mediana; min - max)	124.5 (80.4 - 160.3)	124.8 (85.6 - 165.4)	0.650
Dawka insuliny/godzinę (Mediana; min - max)	1.43 (0.75 - 5.89)	1.43 (0.24 - 4.65)	0.530
Dawka insuliny/dzień pobytu (Mediana; min - max)	22.8 (0.43 - 129.5)	21.3 (1.32 - 112.5)	0.950
Godzina insuliny/dzień pobytu (Mediana; min - max)	15.5 (0.5 - 24)	17.2 (0 - 24)	0.680
Liczba pomiarów glikemii/dzień pobytu (Mediana; min - max)	6.9 (3.5 - 17)	6.7 (3 - 11.3)	0.430
Wahania dobowe stężenia glukozy mg/dl (Mediana; min - max)	74.2 (29.4 - 227)	47.9 (22.5 - 205.4)	0.002
Liczba chorych z epizodem hipoglikemii < 40 (%)	5 (20.8 %)	2 (2.7 %)	0.009
Liczba chorych z epizodem hipoglikemii < 40 indukowanej insulinoterapią (%)	2 (8.3 %)	2 (2.7 %)	0.250
Liczba chorych z epizodem spontanicznej hipoglikemii < 40 (%)	4 (16.6 %)	0 (0 %)	0.003
Liczba chorych z epizodem hipoglikemii < 60 (%)	11 (45.8 %)	16 (21.6 %)	0.033
Liczba chorych z epizodem hipoglikemii < 60 indukowanej insulinoterapią (%)	3 (12.5 %)	12 (16.2 %)	1.000
Liczba chorych z epizodem spontanicznej hipoglikemii < 60 (%)	9 (37.5 %)	6 (8.1 %)	0.001

Tabela 6. Profil glikemiczny - część 2

Zmienna	Zgon w OIT	Przeżycie	p - wartość
Liczba chorych z epizodem hipoglikemii < 80 (%)	19 (79.2 %)	52 (70.3 %)	0.444
Liczba chorych z epizodem hipoglikemii < 80 indukowanej insulinoterapią (%)	15 (62.5 %)	45 (60.8 %)	1.000
Liczba chorych z epizodem spontanicznej hipoglikemii < 80 (%)	14 (58.3 %)	25 (33.8 %)	0.053
Liczba chorych z epizodem hiperglikemii >150 (%)	24 (100 %)	67 (90.1 %)	0.188
Liczba chorych z epizodem hiperglikemii >180 (%)	18 (75 %)	40 (54 %)	0.094
Liczba chorych z epizodem hiperglikemii >200 (%)	14 (58.3 %)	32 (43.2 %)	0.242

Analiza profilu glikemicznego wykazała, iż porównywane grupy chorych nie różniły się pod względem średnich wartości glikemii, zapotrzebowania na insulinę mierzonego w godzinach insulinoterapii w przeliczeniu na dzień pobytu oraz dawkach insuliny na godzinę oraz dzień pobytu. Zaobserwowano natomiast, iż chorzy którzy zmarli w oddziale intensywnej terapii mieli statystycznie istotnie wyższe dobowe wahania poziomu glikemii. Większy odsetek chorych, którzy zmarli z powodu ciężkiej sepsy oraz wstrząsu septycznego miał przynajmniej jeden epizod hipoglikemii < 40 mg/dl, hipoglikemii spontanicznej < 40 mg/dl, hipoglikemii < 60 mg/dl oraz hipoglikemii spontanicznej < 60 mg/dl. Zależności takiej nie zaobserwowano dla epizodów hipoglikemii < 40 mg/dl, < 60 mg/dl < 80 mg/dl indukowanych insuliną, dla epizodów hipoglikemii < 80 mg/dl, hipoglikemii spontanicznej < 80 mg/dl, hiperglikemii > 150 mg/dl, > 180 mg/dl oraz > 200 mg/dl.

Tabela 7. Iloraz szans (odds ratio) dla czynników wpływających na ryzyko zgonu w OIT

Zmienne	Odds Ratio (CI 95%)	p - wartość
Powód przyjęcia internistyczny do oddziału intensywnej terapii	5.04 (1.85 - 13.7)	0.002
Nagły tryb przyjęcia do oddziału intensywnej terapii	3.31 (1.26 - 8.68)	0.015
Cukrzyca	1.68 (0.50 - 5.62)	0.390
AIO	0.90 (0.33 - 2.43)	0.837
Steroidy	0.54 (0.21 - 28.9)	0.204
CRRT	7.8 (2.10 - 28.9)	0.002
Średnie stężenie glukozy	1.00 (0.97 - 1.03)	0.737
Dobowe wahania glikemii	1.017 (1.00 - 1.03)	0.007
Hipoglikemia < 40 mg/dl	9.47 (1.66 - 53.86)	0.012
Hipoglikemia spontaniczna < 40 mg/dl	32 (1.69 - 633)	0.003
Hipoglikemia < 60 mg/dl	3.067 (1.14 - 8.23)	0.026
Hipoglikemia spontaniczna < 60 mg/dl	6.8 (2.06 - 22.34)	0.001
Hipoglikemia < 80 mg/dl	1.607 (0.52 - 4.918)	0.401
Hipoglikemia spontaniczna < 80 mg/dl	2.74 (1.05 - 7.13)	0.039
Hiperglikemia > 150 mg/dl	5.44 (0.299 - 98.9)	0.189
Hiperglikemia > 180 mg/dl	2.55 (0.89 - 7.24)	0.078
Hiperglikemia > 200 mg/dl	1.83 (0.714 - 4.726)	0.204

Analiza czynników zwiększających ryzyko zgonu chorych z ciężką sepsą oraz wstrząsem septycznym wykazała, iż chorzy przyjmowani w trybie nagłym oraz z powodów tzw. internistycznych mają większe ryzyko zgonu. Zaobserwowano także, iż stosowanie terapii nerkozastępczej, epizody hipoglikemii 40 mg/dl, < 60 mg/dl oraz hipoglikemii spontanicznej < 40 mg/dl, < 60 mg/dl, < 80 mg/dl stanowią czynnik ryzyka śmierci w oddziale intensywnej terapii. Zwiększenie dobowych wahań glikemii o 1 mg/dl powoduje wzrost ryzyka zgonu 1.017 razy; natomiast wzrost dobowych wahań glikemii o 50 mg/dl powoduje ponad dwukrotny wzrost ryzyka zgonu (OR=2.37). Cukrzyca, stosowanie żywienia pozajelitowego, steroidów, średnie stężenie glukozy, epizod hipoglikemii < 80 mg/dl, hiperglikemii > 150 mg/dl, > 180 mg/dl (p=0.078), > 200 mg/dl nie wpływają jako pojedynczy czynnik na ryzyko zgonu.

2. Porównanie chorych z ciężką sepsą i wstrząsem septycznym, którzy zmarli w szpitalu z chorymi, którzy przeżyli i zostali wypisani do domu

Tabela 8. Dane demograficzne i kliniczne

Zmienna	Zgon w szpitalu	Przeżycie	p - wartość
Liczba chorych	32	53	
Wiek (mediana; min - max)	61.5 (18 - 83)	53 (18 - 83)	0.049
Masa ciała (kg) (mediana; min - max)	70.5+-17.1	73.8+-17.8	0.454
Liczba mężczyzn (%)	19 (59.4 %)	33 (62.3 %)	0.820
Powód przyjęcia - chirurgiczny - liczba chorych (%)	15 (46.9 %)	38 (71.7 %)	0.037
Powód przyjęcia - internistyczny - liczba chorych (%)	17 (53.1 %)	15 (28.3 %)	0.037
Nagły tryb przyjęcia do OIT - liczba chorych (%)	15 (46.9 %)	15 (28.3 %)	0.103
Dni w OIT (mediana; min-max)	9 (2 - 40)	17 (3 - 76)	0.004
Choroba nowotworowa - liczba chorych (%)	13 (24.5 %)	13 (40.6 %)	0.147
Cukrzyca - liczba chorych (%)	6 (11.3 %)	7 (21.9 %)	0.222
Choroba niedokrwienna serca - liczba chorych (%)	6 (18.7 %)	6 (11.3 %)	0.354
Nadciśnienie - liczba chorych (%)	9 (28.1 %)	10 (18.9 %)	0.421
Ostre zapalenie trzustki - liczba chorych (%)	5 (15.6 %)	12 (22.6 %)	0.578
Niewydolność nerek - liczba chorych (%)	5 (15.6 %)	7 (13.2 %)	0.757

W analizie porównawczej chorych z ciężką sepsą, którzy zmarli w szpitalu z chorymi, którzy zostali wypisani do domu uwzględniono liczbę 85 pacjentów z 98 chorych, którzy przebywali w oddziale intensywnej terapii, gdyż 13 chorych zostało przekazanych z oddziału intensywnej terapii do innego szpitala i nie była możliwa analiza ich dalszego losu. Zaobserwowano, iż chorzy, którzy zmarli w szpitalu byli starsi od chorych, którzy przeżyli, przebywali krócej w oddziale intensywnej terapii oraz byli częściej przyjmowani z przyczyn tzw. internistycznych, z angielskiego medical. Nie wykazano natomiast istotności statystycznej w odniesieniu do płci, liczby mężczyzn, nagłego trybu przyjęcia do oddziału intensywnej terapii oraz chorób współistniejących.

Tabela 9. Mierzone wielkości laboratoryjne

Zmienna	Zgon szpitalny	Przeżycie	p - wartość
Bakteremia - liczba chorych (%)	17 (53.1 %)	28 (52.8 %)	1.000
Temperatura (średnia +- SD)	36.6+-0.73	36.9+-0.47	0.080
Stężenie CRP (Mediana; min - max)	159.5 (59.7 - 375.2)	126.7 (33.6 - 333.5)	0.080
Liczba Leukocytów x 10 ³ /ml (Mediana; min - max)	17.2+-10.9	15.7+-5.3	0.484
Poziom Hemoglobiny mg/dl (Mediana; min - max)	8.55 (6.5 - 15.9)	8.24 (6.5 - 11.7)	0.586
Liczba Płytek krwi x 10 ³ /ml (Mediana; min - max)	150.7 (11.8 - 514.3)	256.5 (20.5 - 871.7)	0.016
Poziom INR (Mediana; min - max)	1.32 (1.05 - 2.26)	1.42 (1.05 - 3.7)	0.080
Stężenie Fibrynogenu (Mediana; min - max)	571.2+-196.9	501.5+-158.7	0.070
Stężenie Aminotransferazy Alaninowej Alat U/ml (Mediana; min - max)	37.7 (5.2 - 4844.3)	29.6 (6 - 373.6)	0.044
Stężenie Aminotransferazy Asparginowej Aspat U/ml (Mediana; min - max)	64.4 (13 - 4224.6)	35.8 (9 - 930.4)	0.002
Stężenie Bilirubiny mg/dl (Mediana; min - max)	1.36 (0.23 - 14.4)	0.91 (0.17 - 3.83)	0.010
Stężenie Kreatyniny mg/dl (Mediana; min - max)	1.73 (0.14 - 7.36)	0.67 (0.20 - 5.62)	0.003
Stężenie Mocznika mg/dl (Mediana; min - max)	69.3 (20.3 - 202.4)	32.14 (12.3 - 178.75)	<0.001
pH (Mediana; min - max)	7.38 (6.93 - 7.48)	7.45 (7.33 - 7.78)	<0.001
Stężenie HCO ₃ mmol/L (średnia +-SD)	23.35+-4.32	26.85+_2.76	<0.001
BE (średnia +-SD)	-1.78+-5.83	2.53+-2.5	<0.001
Luka anionowa AG (Mediana; min - max)	7.12 (4.36 - 21.5)	5.98 (1.46 - 12.71)	0.002
pO ₂ mmHg (Mediana; min - max)	107.9 (78.3 - 188.1)	111.7 (90.5 - 139.8)	0.669
Stężenie mleczanów mg/dl (Mediana; min - max)	2.00 (1.14 - 26.5)	1.5 (0.8 - 4.2)	0.127

Chorzy, którzy nie przeżyli pobytu szpitalnego mieli niższą liczbę płytek krwi, wyższe wartości parametrów funkcji wątroby - Alat, Aspat, bilirubiny oraz parametrów funkcji nerek - kreatyniny oraz mocznika. Z wyjątkiem mleczanów oraz prężności tlenu także parametry gospodarki kwasowo zasadowej były istotnie gorsze w tej grupie chorych. Nie zaobserwowano różnic pod względem wykładników funkcji układu krzepnięcia - INR, stężenie fibrynogenu, stężenia hemoglobiny oraz nasilenia stanu zapalnego mierzonego stężeniem CRP, temperaturą oraz liczbą leukocytów.

Tabela 10. Zmienne związane ze stosowaniem terapii

Zmienna	Zgon szpitalny	Przeżycie	p - wartość
Żywienie pozajelitowe AIO liczba chorych (%)	21 (65.6 %)	42 (79 %)	0.204
Steroidy liczba chorych (%)	15 (47 %)	30 (56.6 %)	0.500
Wentylacja mechaniczna liczba godzin ((Mediana; min - max)	131.5 (0 - 336)	152 (0 - 336)	0.795
Wentylacja mechaniczna liczba godzin/dzień pobytu (Mediana; min - max)	22.9 (0 - 24)	12.4 (0 - 24)	0.002
Średnia dawka lewonoru mcg/kg/min (Mediana; min - max)	0.16 (0.04 - 1.16)	0.12 (0 - 0.81)	0.063
Levonor liczba chorych (%)	32 (100 %)	42 (79 %)	0.006
MAP mmHg (Mediana; min - max)	85.3+-12.7	95.2+-9.2	<0.001
HR (Mediana; min - max)	99.7+-14.1	91.6+-13.5	0.018
CRRT liczba chorych (Mediana; min - max)	25 (78 %)	26 (49 %)	0.012

Chorzy, którzy zmarli z powodu ciężkiej sepsy oraz wstrząsu septycznego mieli niższe wartości średniego ciśnienia tętniczego, wyższą częstość pracy serca oraz wymagali większej liczby godzin wentylacji mechanicznej w przeliczeniu na dzień pobytu. Większy odsetek chorych z tej grupy wymagał stosowania amin presyjnych oraz terapii nerkozastępczej. Nie zaobserwowano natomiast istotnych statystycznie różnic między analizowanymi grupami w odsetku chorych, którzy otrzymywali żywienie pozajelitowe i steroidy oraz w średnich dawkach amin presyjnych (p=0.063).

Tabela 11. Profil glikemiczny

Zmienna	Zgon szpitalny	Przeżycie	p - wartość
Średnie stężenie glukozy mg/dl (Mediana; min - max)	122.9 (80.4 - 162.6)	124.9 (85.6 - 165.4)	0.660
Dawka insuliny/godzinę (Mediana; min - max)	1.4 (0.5 - 5.89)	1.4 (0.6 - 4.65)	0.903
Dawka insuliny/dzień pobytu (Mediana; min - max)	21.1 (0.43 - 129.5)	21.5 (1.3 - 112.6)	0.610
Godzina insuliny/dzień pobytu (Mediana; min - max)	15.5 (0.5 - 24)	17.2 (0 - 24)	0.723
Liczba pomiarów glikemii/dzień pobytu (Mediana; min - max)	6.9 (3 - 17)	6.7 (3 - 9.6)	0.516
Wahania dobowe stężenia glukozy mg/dl (Mediana; min - max)	71.6 (22.5 - 227)	42 (26 - 122.1)	<0.001
Liczba chorych z epizodem hipoglikemii < 40 (%)	5 (15.7 %)	1 (1.9 %)	0.026
Liczba chorych z epizodem hipoglikemii < 40 indukowanej insulinoterapią (%)	2 (6.3 %)	1 (1.9 %)	0.553
Liczba chorych z epizodem spontanicznej hipoglikemii < 40 (%)	4 (12.5 %)	0 (0 %)	0.017
Liczba chorych z epizodem hipoglikemii < 60 (%)	14 (43.8 %)	10 (18.9 %)	0.024
Liczba chorych z epizodem hipoglikemii < 60 indukowanej insulinoterapią (%)	6 (18.7 %)	7 (13.2 %)	0.542
Liczba chorych z epizodem spontanicznej hipoglikemii < 60 (%)	10 (31.3 %)	4 (7.5 %)	0.006
Liczba chorych z epizodem hipoglikemii < 80 (%)	25 (78 %)	37 (69 %)	0.450
Liczba chorych z epizodem hipoglikemii < 80 indukowanej insulinoterapią (%)	21 (65.6 %)	30 (56.6 %)	0.495
Liczba chorych z epizodem spontanicznej hipoglikemii < 80 (%)	17 (53.1 %)	18 (34 %)	0.111
Liczba chorych z epizodem hiperglikemii >150 (%)	30 (93.7 %)	50 (94.3 %)	1.000
Liczba chorych z epizodem hiperglikemii >180 (%)	23 (71.9 %)	26 (49 %)	0.044
Liczba chorych z epizodem hiperglikemii >200 (%)	19 (59.4 %)	20 (37.7 %)	0.073

Porównując profil glikemiczny obu grup nie stwierdzono różnic w średnich wartościach glikemii, w dawkach oraz godzinach insulinoterapii. Wykazano natomiast, iż chorzy którzy zmarli w trakcie hospitalizacji mieli większe dobowe wahania glikemii. Większy odsetek chorych w tej grupie chorych miał przynajmniej jeden epizod hipoglikemii < 40 mg/dl, hipoglikemii spontanicznej < 40 mg/dl, hipoglikemii < 60 mg/dl, hipoglikemii spontanicznej < 60 mg/dl oraz hiperglikemii > 180 mg/dl. Zależności takiej nie zaobserwowano dla epizodów hipoglikemii < 40 mg/dl, < 60 mg/dl < 80 mg/dl indukowanych insuliną, dla epizodów hipoglikemii < 80 mg/dl, hipoglikemii spontanicznej < 80 mg/dl, hiperglikemii > 150 mg/dl, oraz > 200 mg/dl (p=0.073)

Tabela 12. Iloraz szans (odds ratio) dla czynników wpływających na ryzyko zgonu w szpitalu

Zmienne	Odds Ratio (CI 95%)	p - wartość
Powód przyjęcia internistyczny do oddziału intensywnej terapii	3.157 (1.23 - 8.06)	0.017
Nagły tryb przyjęcia do oddziału intensywnej terapii	2.23 (0.88 - 5.66)	0.089
Cukrzyca	2.19 (0.653 - 7.36)	0.200
AIO	0.5 (0.18 - 1.36)	0.170
Steroidy	0.67 (0.27 - 1.65)	0.387
CRRT	3.7 (1.349 - 10.2)	0.017
Średnie stężenie glukozy	1.008 (0.98 - 1.03)	0.553
Dobowe wahania glikemii	1.029 (1.01 - 1.04)	0.001
Hipoglikemia < 40 mg/dl	9.62 (1.03- 89.5)	0.046
Hipoglikemia spontaniczna < 40 mg/dl	16.89 (1.44 - 325.26)	0.018
Hipoglikemia < 60 mg/dl	3.34 (1.23 - 9.04)	0.018
Hipoglikemia spontaniczna < 60 mg/dl	5.568 (1.54 - 20.1)	0.009
Hipoglikemia < 80 mg/dl	1.54 (0.546 - 4.36)	0.407
Hipoglikemia spontaniczna < 80 mg/dl	2.203 (0.886 - 5.478)	0.088
Hiperglikemia > 150 mg/dl	0.9 (0.137 - 5.88)	0.911
Hiperglikemia > 180 mg/dl	2.65 (1.02 - 6.88)	0.045
Hiperglikemia > 200 mg/dl	2.41 (0.96 - 5.99)	0.058

Wykazano, iż stosowanie terapii nerkozastępczej, epizody hipoglikemii 40 mg/dl , $< 60 \text{ mg/dl}$, hipoglikemii spontanicznej $< 40 \text{ mg/dl}$, $< 60 \text{ mg/dl}$ oraz hiperglikemii $> 180 \text{ mg/dl}$ stanowią czynnik ryzyka zgonu szpitalnego chorych z ciężką sepsą oraz wstrząsem septycznym. Zwiększenie dobowych wahań glikemii o 1 mg/dl powoduje wzrost ryzyka zgonu szpitalnego 1.029 razy; natomiast wzrost dobowych wahań glikemii o 50 mg/dl powoduje ponad czterokrotny wzrost ryzyka zgonu (OR=4.31). Cukrzyca, nagły tryb przyjęcia do oddziału intensywnej terapii, stosowanie żywienia pozajelitowego, steroidów, średnie stężenie glukozy, epizod hipoglikemii $< 80 \text{ mg/dl}$, hipoglikemii spontanicznej $< 80 \text{ mg/dl}$, hiperglikemii $> 150 \text{ mg/dl}$, $> 200 \text{ mg/dl}$ nie wpływają jako pojedynczy czynnik na ryzyko zgonu szpitalnego chorych leczonych w oddziale intensywnej terapii z powodu ciężkiej sepsy oraz wstrząsu septycznego.

3. Porównanie chorych z ciężką sepsą i wstrząsem septycznym, którzy mieli przynajmniej jeden epizod hipoglikemii < 60 mg/dl z chorymi, którzy nie mieli spadku glikemii < 60 mg/dl

Tabela 13. Dane demograficzne i kliniczne

Zmienna	Hipoglikemia < 60 mg/dl - tak	Hipoglikemia < 60 mg/dl - nie	p - wartość
Liczba chorych	27	71	
Wiek (mediana; min - max)	54 (18 - 77)	53 (18 - 83)	0.860
Masa ciała (kg) (mediana; min - max)	65 (28 - 98)	75 (47 - 160)	0.031
Liczba mężczyzn (%)	16 (59 %)	45 (63 %)	0.816
Powód przyjęcia - chirurgiczny - liczba chorych (%)	13 (48 %)	47 (66 %)	0.111
Powód przyjęcia - internistyczny - liczba chorych (%)	14 (52 %)	24 (34 %)	0.111
Nagły tryb przyjęcia do OIT - liczba chorych (%)	7 (26 %)	29 (41 %)	0.241
Dni w OIT (mediana; min - max)	16 (2 - 76)	14 (2 - 55)	0.980
Zgon w OIT liczba chorych (%)	11 (40.7 %)	13 (18.3 %)	0.034
Zgon szpitalny liczba chorych (%)	14 (z 24 chorych) (58.3 %)	18 (z 61 chorych) (29.5 %)	0.024
Choroba nowotworowa - liczba chorych (%)	6 (22.2 %)	23 (32.4 %)	0.458
Cukrzyca - liczba chorych (%)	9 (33.3 %)	6 (8.4 %)	0.004
Choroba niedokrwienna serca - liczba chorych (%)	5 (18.5 %)	9 (12.7 %)	0.522
Nadciśnienie - liczba chorych (%)	7 (26 %)	14 (20 %)	0.583
Ostre zapalenie trzustki - liczba chorych (%)	5 (18.5 %)	14 (19.7 %)	1.000
Niewydolność nerek - liczba chorych (%)	4 (14.8 %)	10 (14.1 %)	1.000
Ponowne przyjęcie do OIT liczba chorych (%)	3 (11.1 %)	11 (15.5 %)	0.751

Analizując chorych z ciężką sepsą i wstrząsem septycznym leczonych w oddziale intensywnej terapii zaobserwowano, iż chorzy, którzy doznali epizodu hipoglikemii < 60 mg/dl mieli większą śmiertelność w oddziale intensywnej terapii oraz śmiertelność szpitalną. Nie zaobserwowano różnic między obu grupami w odniesieniu do takich zmiennych jak wiek, płeć, powód przyjęcia do oddziału intensywnej terapii, tryb przyjęcia do oddziału intensywnej terapii, czas pobytu w oddziale intensywnej terapii oraz konieczność ponownego przyjęcia do oddziału intensywnej terapii. Podobnie chorzy ci nie różnili się pod względem częstości występowania chorób współistniejących, takich jak nadciśnienie tętnicze, choroba niedokrwienna serca, choroba nowotworowa, niewydolność nerek, ostre zapalenie trzustki, z wyjątkiem cukrzycy, która występowała u większego odsetka chorych z epizodem hipoglikemii < 60 mg/dl.

Tabela 14. Mierzone wielkości laboratoryjne -część 1

Zmienna	Hipoglikemia < 60 mg/dl - tak	Hipoglikemia < 60 mg/dl - nie	p - wartość
Bakteremia - liczba chorych (%)	11 (40.7 %)	40 (56.3 %)	0.182
Temperatura (średnia +- SD)	36.48+-0.69	36.95+-0.47	<0.001
Stężenie CRP (Mediana; min - max)	125.8 (46 - 273.6)	131.1 (33.6 - 375.2)	0.839
Liczba Leukocytów x 10 ³ /ml (Mediana; min - max)	14.5 (2.5 - 44.2)	14.8 (0.3 - 42.2)	0.780
Poziom Hemoglobiny mg/dl (Mediana; min - max)	8.5 (6.5 - 10.8)	8.5 (6.5 - 15.9)	0.556
Liczba Płytek krwi x 10 ³ /ml (Mediana; min - max)	134.5 (11.8 - 409.3)	221.5 (14.2 - 871.7)	0.006
Poziom INR (Mediana; min - max)	1.42 (1.05 - 2.59)	1.42 (1.05 - 3.7)	0.379
Stężenie Fibrynogenu (Mediana; min - max)	487.4 (102 - 1058)	532.5 (102 - 1058)	0.039
Stężenie Aminotransferazy Alaninowej Alat U/ml (Mediana; min - max)	29.6 (6.5 - 4844.3)	34 (5.2 - 373.6)	0.879
Stężenie Aminotransferazy Asparaginowej Aspat U/ml (Mediana; min - max)	35.3 (11.2 - 4224.7)	39.6 (9 - 930.4)	0.668
Stężenie Bilirubiny mg/dl (Mediana; min - max)	0.96 (0.22 - 14.4)	0.99 (0.17 - 9.12)	0.920

Tabela 15. Mierzone wielkości laboratoryjne - część 2

Zmienna	Hipoglikemia < 60 mg/dl - tak	Hipoglikemia < 60 mg/dl - nie	p - wartość
Stężenie Kreatyniny mg/dl (Mediana; min - max)	0.97 (0.2 - 6.17)	0.75 (0.14 - 7.36)	0.324
Stężenie Mocznika mg/dl (Mediana; min - max)	47.7 (12.3 - 178.8)	43 (12.5 - 202.4)	0.312
pH (Mediana; min - max)	7.41 (6.93 - 7.49)	7.45 (7.3 - 7.78)	0.004
Stężenie HCO ₃ mmol/L (średnia +-SD)	26.3+-2.7	24.5+-5.4	0.120
BE (Mediana; min - max)	1.07 (-20.95 - 7.96)	2.45 (-5.88 - 9.57)	0.024
Luka anionowa AG (Mediana; min - max)	6.88 (2.53 - 19.5)	6.2 (0.7 - 21.5)	0.391
pO ₂ mmHg (Mediana; min - max)	107.8 (91.7 - 188.1)	111.7 (78.3 - 144.9)	0.759
Stężenie mleczanów mg/dl (Mediana; min - max)	1.79 (0.8 - 18.1)	1.64 (0.85 - 26.5)	0.762

Analizując dane laboratoryjne wykazano, iż chorzy którzy doznali epizodu hipoglikemii < 60 mg/dl mieli niższe wartości płytek krwi, fibrynogenu, pH oraz BE. Pozostałe parametry laboratoryjne odzwierciedlające nasilenie stanu zapalnego, funkcję nerek oraz wątroby oraz stan gazometryczny nie różniły się istotnie między badanymi grupami.

Tabela 16. Zmienne związane ze stosowaniem terapii

Zmienna	Hipoglikemia < 60 mg/dl - tak	Hipoglikemia < 60 mg/dl - nie	p - wartość
Żywienie pozajelitowe AIO liczba chorych (%)	17 (63 %)	50 (70.4 %)	0.477
Steroidy liczba chorych (%)	13 (48.1 %)	39 (54.9 %)	0.651
Wentylacja mechaniczna liczba godzin ((Mediana; min - max)	168 (0 - 336)	138 (0 - 336)	0.624
Wentylacja mechaniczna liczba godzin/dzień pobytu (Mediana; min - max)	18.7 (0 - 24)	16.1 (0 - 24)	0.740
Średnia dawka levonoru mcg/kg/min (Mediana; min - max)	0.14 (0 - 1.16)	0.12 (0 - 0.46)	0.174
Levonor liczba chorych (%)	24 (89 %)	60 (84.5 %)	0.751
MAP mmHg (Mediana; min - max)	85.9+-14.2	94.3+-9.2	0.013
HR (Mediana; min - max)	96.8+-14.1	92.1+-14.5	0.181
CRRT liczba chorych (Mediana; min - max)	18 (66.6 %)	38 (53.5 %)	0.262

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między obu analizowanymi grupami w kontekście stosowania żywienia pozajelitowego, steroidów, godzin wentylacji mechanicznej, dawek amin presyjnych, terapii nerkozastępczej, średnich wartości tętna, z wyjątkiem średniego ciśnienia tętniczego, które było niższe w grupie chorych z epizodem hipoglikemii < 60 mg/dl.

Tabela 17. Profil glikemiczny

Zmienna	Hipoglikemia < 60 mg/dl - tak	Hipoglikemia < 60 mg/dl - nie	p - wartość
Średnie stężenie glukozy mg/dl (Mediana; min - max)	122.6 (80.4 - 162.3)	125.4 (99.3 - 165.4)	0.207
Dawka insuliny/godzinę (Mediana; min - max)	1.5 (0.8 - 5.9)	1.4 (0.2 - 4.6)	0.561
Dawka insuliny/dzień pobytu (Mediana; min - max)	19.4 (0.4 - 129.5)	22.8 (1.3 - 112.6)	0.587
Godzina insuliny/dzień pobytu (Mediana; min - max)	15 (0 - 24)	17.8 (0 - 24)	0.066
Liczba pomiarów glikemii/dzień pobytu (Mediana; min - max)	7 (3 - 17)	6.7 (3 - 11)	0.435
Wahania dobowe stężenia glukozy mg/dl (Mediana; min - max)	68.8 (27 - 227)	46.3 (22.5 - 127.3)	<0.001
Liczba chorych z epizodem hipoglikemii < 40 (%)	7 (26 %)	0 (0 %)	<0.001
Liczba chorych z epizodem hipoglikemii < 40 indukowanej insulinoterapią (%)	4 (15 %)	0 (0 %)	0.005
Liczba chorych z epizodem spontanicznej hipoglikemii < 40 (%)	4 (15 %)	0 (0 %)	0.005
Liczba chorych z epizodem hipoglikemii < 80 (%)	27 (100 %)	44 (62 %)	<0.001
Liczba chorych z epizodem hipoglikemii < 80 indukowanej insulinoterapią (%)	22 (81 %)	38 (53 %)	0.012
Liczba chorych z epizodem spontanicznej hipoglikemii < 80 (%)	21 (78 %)	18 (25 %)	<0.001
Liczba chorych z epizodem hiperglikemii > 150 (%)	26 (96 %)	65 (92 %)	0.669
Liczba chorych z epizodem hiperglikemii > 180 (%)	18 (66.6 %)	40 (56 %)	0.490
Liczba chorych z epizodem hiperglikemii > 200 (%)	16 (59 %)	30 (42 %)	0.174

Porównanie profilu glikemicznego obu grup nie wykazało różnic w średnich wartościach glikemii, zapotrzebowaniu na insulinę oraz w odsetku chorych, którzy doświadczyli epizodów hiperglikemii > 150 mg/dl, > 180 mg/dl oraz > 200 mg/dl. Zaobserwowano natomiast, iż chorzy którzy doznali epizodu hipoglikemii < 60 mg/dl mieli większe dobowe wahania glikemii oraz doświadczyli częściej epizodów hipoglikemii < 40 mg/dl, zarówno spontanicznych jak i indukowanych insulinoterapią; identyczną zależność wykazano dla hipoglikemii < 80 mg/dl.

Tabela 18. Iloraz szans (odds ratio) dla czynników wpływających na ryzyko hipoglikemii < 60 mg/dl

Zmienne	Odds Ratio (CI 95%)	p - wartość
Powód przyjęcia internistyczny do oddziału intensywnej terapii	1.81 (0.73 - 4.52)	0.196
Nagły tryb przyjęcia do oddziału intensywnej terapii	0.506 (0.187 - 1.37)	0.178
Cukrzyca	5.41 (1.67 - 17.49)	0.005
AIO	0.714 (0.277 - 1.836)	0.481
Steroidy	0.76 (0.309 - 1.87)	0.520
CRRT	1.73 (0.679 - 4.43)	0.245
Levonor	1.46 (0.369 - 5.82)	0.583
MAP	0.93 (0.88 - 0.97)	0.006
HR	1.02 (0.98 - 1.06)	0.180
dawka insuliny/godzinę	1.17 (0.72 - 1.92)	0.506
dawka insuliny/dzień pobytu	0.99 (0.97 - 1.01)	0.853
godziny insulinoterapii/dzień pobytu	0.94 (0.88 - 1.01)	0.093
Dobowe wahania glikemii	1.02 (1.01 - 1.04)	<0.001
Hiperglikemia > 150 mg/dl	2.4 (0.26 - 21.5)	0.430
Hiperglikemia > 180 mg/dl	1.55 (0.605 - 3.96)	0.356
Hiperglikemia > 200 mg/dl	1.98 (0.748 - 4.94)	0.138
INR	0.58 (0.15 - 2.21)	0.427
bilirubina	1.10 (0.89 - 1.36)	0.368
kreatynina	1.16 (0.88 - 1.53)	0.279

Wykazano, iż czynnikiem ryzyka wystąpienia epizodu hipoglikemii jest cukrzyca, średnie ciśnienie tętnicze krwi oraz dobowe wahania glikemii. Wzrost dobowych wahań glikemii o 1 mg/dl powoduje wzrost ryzyka hipoglikemii < 60 mg/dl 1.02 razy; z kolei wzrost dobowych wahań glikemii o 50 mg/dl powoduje prawie czterokrotny wzrost ryzyka wystąpienia epizodu hipoglikemii < 60 mg/dl (OR=3.78). W odniesieniu do średniego ciśnienia tętniczego krwi MAP zaobserwowano, iż wzrost MAP o 10 mmHg powoduje zmniejszenie prawie o połowę ryzyka epizodu hipoglikemii < 60 mg/dl (OR=0.49). Zarówno występowanie cukrzycy, stosowanie żywienia pozajelitowego, steroidów, lewonoru, terapii nerkozastępczej oraz dawki insuliny nie zwiększają ryzyka wystąpienia epizodu hipoglikemii < 60 mg/dl. Podobnie epizody hiperglikemii > 150 mg/dl, > 180 mg/dl, > 200 mg/dl, funkcja nerek oraz wątroby nie stanowią pojedynczego niezależnego czynnika ryzyka epizodu hipoglikemii < 60 mg/dl.

4. Porównanie chorych z ciężką sepsą i wstrząsem septycznym, którzy mieli przynajmniej jeden epizod hiperglikemii > 180 mg/dl z chorymi, którzy nie doświadczyli takiego epizodu

Tabela 19. Dane demograficzne i kliniczne

Zmienna	Hiperglikemia > 180 mg/dl - tak	Hiperglikemia > 180 mg/dl - nie	p - wartość
Liczba chorych	58	40	
Wiek (mediana; min - max)	24 (18 - 83)	53.5 (18 - 83)	0.920
Masa ciała (kg) (mediana; min - max)	70 (28 - 110)	80 (37 - 160)	0.092
Liczba mężczyzn (%)	33 (57 %)	28 (70 %)	0.209
Powód przyjęcia - chirurgiczny - liczba chorych (%)	31 (53.5 %)	29 (72.5 %)	0.062
Powód przyjęcia - internistyczny - liczba chorych (%)	27 (46.5 %)	11 (27.5 %)	0.062
Nagły tryb przyjęcia do OIT - liczba chorych (%)	25 (43 %)	11 (27.5 %)	0.138
Dni w OIT (mediana; min - max)	15 (2 - 76)	14 (2 - 55)	0.505
Zgon w OIT liczba chorych (%)	18 (31 %)	6 (15 %)	0.095
Zgon szpitalny liczba chorych (%)	23 (z 49 chorych) (47 %)	9 (z 36 chorych) (25 %)	0.045
Choroba nowotworowa - liczba chorych (%)	15 (25.9 %)	14 (35 %)	0.372
Cukrzyca - liczba chorych (%)	13 (22.4 %)	2 (5 %)	0.022
Choroba niedokrwienna serca - liczba chorych (%)	12 (20.7 %)	2 (5 %)	0.039
Nadciśnienie - liczba chorych (%)	12 (20.7 %)	9 (22.5 %)	1.000
Ostre zapalenie trzustki - liczba chorych (%)	13 (22.4 %)	6 (15 %)	0.441
Niewydolność nerek - liczba chorych (%)	12 (20.7 %)	2 (5 %)	0.039
Ponowne przyjęcie do OIT liczba chorych (%)	5 (8.6 %)	9 (22.5 %)	0.077

Nie wykazano różnic w kontekście parametrów demograficznych, takich jak wiek, płeć, masa ciała oraz danych związanych z rodzajem przyjęcia do oddziału intensywnej terapii, trybem przyjęcia do oddziału intensywnej terapii, długości pobytu w oddziale, śmiertelności w oddziale intensywnej terapii oraz konieczności ponownego przyjęcia do oddziału intensywnej terapii. Zaobserwowano natomiast, iż śmiertelność szpitalna była istotnie statystycznie wyższa w grupie chorych, którzy doznali epizodu hiperglikemii > 180 mg/dl. Podobnie w kwestii chorób współistniejących chorzy z epizodami hiperglikemii > 180 mg/dl częściej mieli w wywiadzie cukrzycę, chorobą niedokrwienną serca oraz niewydolność nerek. Zależności takiej nie zaobserwowano dla innych chorób współistniejących, takich jak ostre zapalenie trzustki, nadciśnienie tętnicze czy choroba nowotworowa.

Tabela 20. Mierzone wielkości laboratoryjne - część 1

Zmienna	Hiperglikemia > 180 mg/dl - tak	Hiperglikemia > 180 mg/dl - nie	p - wartość
Bakteremia - liczba chorych (%)	30 (51 %)	21 (52.5 %)	1.000
Temperatura (średnia +- SD)	36.8+-0.65	36.9+-0.43	0.910.
Stężenie CRP (Mediana; min - max)	129.9 (58.7 - 339)	131.7 (33.6 - 375.2)	0.426
Liczba Leukocytów x 10 ³ /ml (Mediana; min - max)	14.47 (0.3 - 44.23)	14.95 (6.7 - 42.2)	0.794
Poziom Hemoglobiny mg/dl (Mediana; min - max)	8.5 (6.5 - 15.9)	8.4 (6.5 - 11.7)	0.399
Liczba Płytek krwi x 10 ³ /ml (Mediana; min - max)	187.3 (11.8 - 871.7)	212.5 (50.2 - 604.5)	0.347
Poziom INR (Mediana; min - max)	1.4 (1.05 - 3.7)	1.45 (1.07 - 2.59)	0.885
Stężenie Fibrynogenu (Mediana; min - max)	523 (102 - 1058)	499.7 (102 - 759.5)	0.476
Stężenie Aminotransferazy Alaninowej Alat U/ml (Mediana; min - max)	30.4 (5.2 - 4844.3)	37.9 (9.5 - 931.5)	0.736
Stężenie Aminotransferazy Asparaginowej Aspat U/ml (Mediana; min - max)	40.4 (9 - 4224.7)	37.5 (13.4 - 2232.5)	0.525
Stężenie Bilirubiny mg/dl (Mediana; min - max)	0.96 (0.17 - 8.2)	0.99 (0.49 - 14.4)	0.377

Tabela 21. Mierzone wielkości laboratoryjne - część 2

Zmienna	Hiperglikemia > 180 mg/dl - tak	Hiperglikemia > 180 mg/dl - nie	p - wartość
Stężenie Kreatyniny mg/dl (Mediana; min - max)	0.74 (0.14 - 6.2)	0.86 (0.2 - 7.36)	0.585
Stężenie Mocznika mg/dl (Mediana; min - max)	47.1 (12.5 - 178.8)	41.5 (12.3 - 202.4)	0.753
pH (Mediana; min - max)	7.45 (6.93 - 7.51)	7.45 (7.16 - 7.78)	0.858
Stężenie HCO ₃ mmol/L (średnia +-SD)	26.2 (9.8 - 32.3)	25.6 (17.9 - 33.2)	0.731
BE (średnia +-SD)	1.89 (-20.95 - 9.57)	1.93 (-9.2 - 6.93)	0.783
Luka anionowa AG (Mediana; min - max)	6.21 (1.46 - 19.46)	6.3 (0.7 - 21.5)	0.420
pO ₂ mmHg (Mediana; min - max)	109.8 (78.3 - 188.1)	108.2 (90.5 - 141.2)	0.982
Stężenie mleczanów mg/dl (Mediana; min - max)	1.73 (1.12 - 23.3)	1.65 (0.8 - 26.5)	0.806

Nie wykazano żadnych różnic między obu analizowanymi grupami w odniesieniu do parametrów laboratoryjnych stanu zapalnego, morfologii krwi, układu krzepnięcia, funkcji nerek, wątroby czy równowagi kwasowo-zasadowej.

Tabela 22. Zmienne związane ze stosowaną terapią

Zmienna	Hiperglikemia > 180 mg/dl - tak	Hiperglikemia > 180 mg/dl - nie	p - wartość
Żywnienie pozajelitowe AIO liczba chorych (%)	39 (67 %)	28 (70 %)	0.827
Steroidy liczba chorych (%)	33 (57 %)	19 (45.7 %)	0.410
Wentylacja mechaniczna liczba godzin (Mediana; min - max)	170.5 (0 - 336)	111.5 (0 - 336)	0.169
Wentylacja mechaniczna liczba godzin/dzień pobytu (Mediana; min - max)	17.8 (0 - 24)	14.5 (0 - 24)	0.180
Średnia dawka levonoru mcg/kg/min (Mediana; min - max)	0.14 (0 - 0.58)	0.12 (0 - 1.16)	0.354
Levonor liczba chorych (%)	45 (77.6 %)	35 (87.5 %)	0.290
MAP mmHg (średnia +-SD)	91.1+-11.6	92.9+-10.9	0.468
HR (średnia +-SD)	93.4,+-13.5	93.4+-15.6	0.998
CRRT liczba chorych (%)	35 (60 %)	21 (52.5 %)	0.534

Nie zaobserwowano różnic między chorymi, którzy doznali epizodu hiperglikemii > 180 mg/dl, a chorymi którzy nie doświadczyli takiego epizodu w odniesieniu do stosowania żywienia pozajelitowego, steroidów, amin presyjnych, terapii nerkozastępczej, godzin wentylacji mechanicznej czy średnich wartości tętna czy średniego ciśnienia tętniczego.

Tabela 23. Profil glikemiczny

Zmienna	Hiperglikemia > 180 mg/dl - tak	Hiperglikemia > 180 mg/dl - nie	p - wartość
Średnie stężenie glukozy mg/dl (Mediana; min - max)	131.7 (80.4 - 165.4)	116 (85.6 - 136.5)	<0.001
Dawka insuliny/godzinę (Mediana; min - max)	1.68 (0.6 - 5.89)	1,06 (0 - 2,06)	<0.001
Dawka insuliny/dzień pobytu (Mediana; min - max)	30.9 (3.42 - 129.5)	13.7 (0 - 40.9)	<0.001
Godzina insuliny/dzień pobytu (Mediana; min - max)	18.5 (0.5 - 24)	13.3 (0 - 24)	0.001
Liczba pomiarów glikemii/dzień pobytu (Mediana; min - max)	7.03 (3 - 17)	6.3 (3 - 10.5)	<0.001
Wahania dobowe stężenia glukozy mg/dl (Mediana; min - max)	71.6 (27 - 227)	38.5 (22.5 - 102)	<0.001
Liczba chorych z epizodem hipoglikemii < 40 (%)	5 (8.6 %)	2 (5 %)	0.697
Liczba chorych z epizodem hipoglikemii < 40 indukowanej insulinoterapią (%)	2 (3.4 %)	2 (5 %)	1.000
Liczba chorych z epizodem spontanicznej hipoglikemii < 40 (%)	4 (6.9 %)	0 (0 %)	0.142
Liczba chorych z epizodem hipoglikemii < 60 (%)	18 (31 %)	9 (22.5 %)	0.490
Liczba chorych z epizodem hipoglikemii < 60 indukowanej insulinoterapią (%)	12 (20.7 %)	3 (7.5 %)	0.091
Liczba chorych z epizodem spontanicznej hipoglikemii < 60 (%)	9 (15.5 %)	6 (15 %)	1.000
Liczba chorych z epizodem hipoglikemii < 80 (%)	47 (81 %)	24 (60 %)	0.037
Liczba chorych z epizodem hipoglikemii < 80 indukowanej insulinoterapią (%)	42 (74.1 %)	18 (45 %)	0.108
Liczba chorych z epizodem spontanicznej hipoglikemii < 80 (%)	27 (46.5 %)	31 (53.5 %)	0.141
Liczba chorych z epizodem hiperglikemii >150 (%)	58 (100 %)	33 (82.5 %)	0.001
Liczba chorych z epizodem hiperglikemii >200 (%)	46 (79 %)	0 (0 %)	<0.001

Analizując profil glikemiczny obu porównywanych grup wykazano, iż chorzy z epizodami hiperglikemii mieli wyższe średnie wartości glikemii, wyższe wahania dobowe glikemii, wymagali większych dawek insuliny oraz dłuższej insulinoterapii. Większy odsetek chorych w tej grupie doznał także epizodów hipoglikemii < 80 mg/dl, hiperglikemii > 150 mg/dl oraz > 200 mg/dl. Zależności takiej nie wykazano dla epizodów hipoglikemii < 40 mg/dl, < 60 mg/dl oraz epizodów spontanicznej oraz indukowanej insuliną hipoglikemii < 80 mg/dl.

Tabela 24. Iloraz szans (odds ratio) dla czynników wpływających na ryzyko hiperglikemii > 180 mg/dl

Zmienne	Odds Ratio (CI 95%)	p - wartość
Powód przyjęcia internistyczny do oddziału intensywnej terapii	2.14 (0.89 - 5.14)	0.087
Nagły tryb przyjęcia do oddziału intensywnej terapii	1.99 (0.83 - 4.80)	0.121
Cukrzyca	5.48 (1.14 - 26.3)	0.034
Ostre zapalenie trzustki	1.63 (0.55 - 4.81)	0.366
INR	1.34 (0.45 - 4.03)	0.589
Bilirubina	0.902 (0.72 - 1.12)	0.352
Kreatynina	0.99 (0.76 - 1.298)	0.964
AIO	0.879 (0.364 - 2.12)	0.773
Steroidy	1.45 (0.64 - 3.31)	0.362
Levonor	0.77 (0.23 - 2.56)	0.676
CRRT	1.37 (0.60 - 3.13)	0.442
Hipoglikemia < 40 mg/dl	1.79 (0.32 - 9.94)	0.507
Hipoglikemia < 60 mg/dl	1.55 (0.60 - 3.96)	0.356
Hipoglikemia < 80 mg/dl	2.84 (1.13 - 7.17)	0.027

Przeprowadzona analiza wykazała, iż cukrzyca oraz epizod hipoglikemii < 80 mg/dl zwiększają ryzyko wystąpienia epizodu hiperglikemii > 180 mg/dl. Zaobserwowano także iż stosowanie żywienia pozajelitowego, steroidów, lewonoru, terapii nerkozastępczej, epizody hipoglikemii < 40mg/dl oraz < 60 mg/dl, a także wystąpienie ostrego zapalenia trzustki oraz parametry funkcji nerek i wątroby nie wpływają na ryzyko wystąpienia epizodu hiperglikemii > 180 mg/dl.

5. Porównanie chorych z ciężką sepsą i wstrząsem septycznym, u których stosowano steroidy, z chorymi u których steroidów nie stosowano

Tabela 25. Profil glikemiczny - część 1

Zmienna	Terapia steroidami - tak	Terapia steroidami - nie	p - wartość
Liczba chorych	52	46	
Średnie stężenie glukozy mg/dl (Mediana; min - max)	126.5 (99.3 - 165.4)	121.5 (80.4 - 162.3)	0.088
Dawka insuliny/godzinę (Mediana; min - max)	1.52 (0.5 - 4.62)	1.20 (0.6 - 5.9)	0.094
Dawka insuliny/dzień pobytu (Mediana; min - max)	24.8 (4.25 - 107.6)	17.4 (0.43 - 129.5)	0.010
Godzina insuliny/dzień pobytu (Mediana; min - max)	17.3 (4 - 24)	15 (0 - 24)	0.048
Liczba pomiarów glikemii/dzień pobytu (Mediana; min - max)	7 (4.4 - 9.5)	6.5 (3 - 17)	0.021
Wahania dobowe stężenia glukozy mg/dl (Mediana; min - max)	55.8 (22.5 - 159.3)	52.1 (26 - 227)	0.489
Liczba chorych z epizodem hipoglikemii < 40 (%)	3 (5.7 %)	4 (8.7 %)	0.703
Liczba chorych z epizodem hipoglikemii < 40 indukowanej insulinoterapią (%)	2 (3.85 %)	2 (4.35 %)	1.000
Liczba chorych z epizodem spontanicznej hipoglikemii < 40 (%)	2 (3.85 %)	2 (4.35 %)	1.000

Tabela 26. Profil glikemiczny - część 2

Zmienna	Terapia steroidami - tak	Terapia steroidami - nie	p - wartość
Liczba chorych z epizodem hipoglikemii < 60 (%)	13 (25 %)	14 (30 %)	0.651
Liczba chorych z epizodem hipoglikemii < 60 indukowanej insulinoterapią (%)	8 (15.4 %)	7 (15.2 %)	1.000
Liczba chorych z epizodem spontanicznej hipoglikemii < 60 (%)	7 (13.4 %)	8 (17.4 %)	0.779
Liczba chorych z epizodem hipoglikemii < 80 (%)	39 (75 %)	32 (69.5 %)	0.651
Liczba chorych z epizodem hipoglikemii < 80 indukowanej insulinoterapią (%)	34 (65.4 %)	26 (56.5 %)	0.410
Liczba chorych z epizodem spontanicznej hipoglikemii < 80 (%)	21 (40.4 %)	19 (39.1 %)	1.000
Liczba chorych z epizodem hiperglikemii >150 (%)	49 (94.2 %)	42 (91.3 %)	0.702
Liczba chorych z epizodem hiperglikemii >180 (%)	33 (63.4 %)	25 (54.3 %)	0.413
Liczba chorych z epizodem hiperglikemii >200 (%)	25 (48.1 %)	21 (45.6 %)	0.847

Porównując obie grupy chorych zaobserwowano iż, chorzy którzy otrzymywali steroidy wymagali większych dawek insuliny w przeliczeniu na dzień pobytu oraz wymagali dłuższej insulinoterapii. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do dawek insuliny na godzinę, średnich wartości glikemii, wahań dobowych glikemii oraz epizodów hipoglikemii < 40 mg/dl, < 60 mg/dl, < 80 mg/dl oraz hiperglikemii > 150 mg/dl, > 180 mg/dl i > 200 mg/dl.

6. Porównanie chorych z ciężką sepsą i wstrząsem septycznym, u których stosowano żywienie pozajelitowe z chorymi u których nie stosowano takiej terapii

Tabela 27. Profil glikemiczny - część 1

Zmienna	Żywienie pozajelitowe - tak	Żywienie pozajelitowe - nie	p - wartość
Liczba chorych	67	31	
Średnie stężenie glukozy mg/dl (Mediana; min - max)	124.6 (80.4 - 165.4)	125.5 (97.6 - 163)	0.556
Dawka insuliny/godzinę (Mediana; min - max)	1.4 (0.5 - 4.65)	1.48 (0.24 - 5.89)	0.760
Dawka insuliny/dzień pobytu (Mediana; min - max)	22.75 (0.43 - 112.6)	17.5 (2.25 - 129.5)	0.240
Godzina insuliny/dzień pobytu (Mediana; min - max)	17.8 (0 - 24)	15 (0 - 24)	0.030
Wahania dobowe stężenia glukozy mg/dl (Mediana; min - max)	54.5 (22.5 - 227)	54.6 (26 - 205.4)	0.298
Liczba chorych z epizodem hipoglikemii < 40 (%)	5 (7.5 %)	2 (6.5 %)	1.000
Liczba chorych z epizodem hipoglikemii < 40 indukowanej insulinoterapią (%)	2 (3 %)	2 (6.5 %)	0.588
Liczba chorych z epizodem spontanicznej hipoglikemii < 40 (%)	4 (6 %)	0 (0 %)	0.304

Tabela 28. Profil glikemiczny - część 2

Zmienna	Żywienie pozajelitowe - tak	Żywienie pozajelitowe - nie	p - wartość
Liczba chorych z epizodem hipoglikemii < 60 (%)	17 (25.4 %)	10 (32.3 %)	0.477
Liczba chorych z epizodem hipoglikemii < 60 indukowanej insulinoterapią (%)	9 (13.4 %)	6 (19.3 %)	0.548
Liczba chorych z epizodem spontanicznej hipoglikemii < 60 (%)	10 (15 %)	5 (16 %)	1.000
Liczba chorych z epizodem hipoglikemii < 80 (%)	53 (79 %)	18 (58 %)	0.502
Liczba chorych z epizodem hipoglikemii < 80 indukowanej insulinoterapią (%)	43 (64 %)	17 (55 %)	0,383
Liczba chorych z epizodem spontanicznej hipoglikemii < 80 (%)	27 (40.3 %)	12 (38.7 %)	1.000
Liczba chorych z epizodem hiperglikemii >150 (%)	64 (95.5 %)	27 (87 %)	0.202
Liczba chorych z epizodem hiperglikemii >180 (%)	39 (58.2 %)	19 (61.3 %)	0.827
Liczba chorych z epizodem hiperglikemii >200 (%)	33 (49.3 %)	13 (42 %)	0.522

Zaobserwowano, iż chorzy otrzymujący żywienie pozajelitowe wymagali dłuższego okresu insulinoterapii, co nie przekładało się na zapotrzebowanie na insulinę. Nie wykazano różnic między obu analizowanymi grupami w odniesieniu do średnich wartości glikemii, wahań dobowych glikemii oraz epizodów hipoglikemii < 40 mg/dl, < 60 mg/dl, < 80 mg/dl oraz hiperglikemii > 150 mg/dl, > 180 mg/dl i > 200 mg/dl.

7. Porównanie chorych z ciężką sepsą i wstrząsem septycznym, u których rozpoznano ostre zapalenie trzustki, z chorymi u których nie rozpoznano tej jednostki chorobowej

Tabela 29. Profil glikemiczny - część 1

Zmienna	Ostre zapalenie trzustki - tak	Ostre zapalenie trzustki - nie	p - wartość
Liczba chorych	19	79	
Średnie stężenie glukozy mg/dl (Mediana; min - max)	130.1 (114.5 - 165.4)	122.6 (80.4 - 163)	0.021
Dawka insuliny/godzinę (Mediana; min - max)	1.53 (0.87 - 4.62)	1.4 (0.5 - 5.9)	0.275
Dawka insuliny/dzień pobytu (Mediana; min - max)	24.7 (7.2 - 107.6)	21.2 (0.43 - 129.5)	0.080
Godzina insuliny/dzień pobytu (Mediana; min - max)	18.7 (6.3 - 24)	15.7 (0 - 24)	0.023
Liczba pomiarów glikemii/dzień pobytu (Mediana; min - max)	7 (4 - 11.3)	6.7 (3 - 17)	0.307
Wahania dobowe stężenia glukozy mg/dl (Mediana; min - max)	55 (29.4 - 205.4)	54.4 (22.5 - 227)	0.491
Liczba chorych z epizodem hipoglikemii < 40 (%)	2 (10.5 %)	5 (6.3 %)	0.618
Liczba chorych z epizodem hipoglikemii < 40 indukowanej insulinoterapią (%)	1 (5.3 %)	3 (3.8 %)	1.000
Liczba chorych z epizodem spontanicznej hipoglikemii < 40 (%)	1 (5.3 %)	3 (3.8 %)	1.000

Tabela 30. Profil glikemiczny - część 2

Zmienna	Ostre zapalenie trzustki - tak	Ostre zapalenie trzustki - nie	p - wartość
Liczba chorych z epizodem hipoglikemii < 60 (%)	5 (26.3 %)	22 (27.8 %)	1.000
Liczba chorych z epizodem hipoglikemii < 60 indukowanej insulinoterapią (%)	3 (15.8 %)	12 (15.2 %)	1.000
Liczba chorych z epizodem spontanicznej hipoglikemii < 60 (%)	2 (10.5 %)	13 (16.5 %)	0.728
Liczba chorych z epizodem hipoglikemii < 80 (%)	12 (63.2 %)	59 (74.7 %)	0.391
Liczba chorych z epizodem hipoglikemii < 80 indukowanej insulinoterapią (%)	10 (52.6 %)	50 (63.3 %)	0.438
Liczba chorych z epizodem spontanicznej hipoglikemii < 80 (%)	6 (31.6 %)	33 (41.7 %)	0.457
Liczba chorych z epizodem hiperglikemii >150 (%)	19 (100 %)	72 (91 %)	0.339
Liczba chorych z epizodem hiperglikemii >180 (%)	13 (68.4 %)	45 (57 %)	0.441
Liczba chorych z epizodem hiperglikemii >200 (%)	11 (57.9 %)	35 (44.3 %)	0.316

Chorzy z ostrym zapaleniem trzustki mieli wyższe średnie wartości glikemii oraz wymagali większej liczby godzin insulinoterapii w porównaniu do chorych bez rozpoznanej choroby trzustki. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do dawek insuliny na godzinę, dawek insuliny na dzień pobytu, wahań dobowych glikemii oraz epizodów hipoglikemii < 40 mg/dl, < 60 mg/dl, < 80 mg/dl oraz hiperglikemii > 150 mg/dl, > 180 mg/dl i > 200 mg/dl.

8. Porównanie chorych z ciężką sepsą i wstrząsem septycznym, u których wartość wskaźnika INR wynosiła > 1,5, z chorymi u których wskaźnik INR wynosił < 1,5

Tabela 31. Profil glikemiczny - część 1

Zmienna	INR > 1,5	INR < 1,5	p - wartość
Liczba chorych	27	71	
Średnie stężenie glukozy mg/dl (Mediana; min - max)	124.9 (80.4 - 165.4)	124.6 (85.6 - 162.9)	0.901
Dawka insuliny/godzinę (Mediana; min - max)	1.4 (0.67 - 4.6)	1.46 (0.5 - 5.89)	0.763
Dawka insuliny/dzień pobytu (Mediana; min - max)	23 (0.4 - 107.6)	21.5 (2.25 - 129.5)	0.957
Godzina insuliny/dzień pobytu (Mediana; min - max)	18.7 (0.5 - 24)	15.4 (0 - 24)	0.245
Wahania dobowe stężenia glukozy mg/dl (Mediana; min - max)	49.3 (26 - 227)	58 (22.5 - 205.4)	0.326
Liczba chorych z epizodem hipoglikemii < 40 (%)	1 (3.7 %)	6 (8.45 %)	0.669
Liczba chorych z epizodem hipoglikemii < 40 indukowanej insulinoterapią (%)	0 (0 %)	4 (5.6 %)	0.572
Liczba chorych z epizodem spontanicznej hipoglikemii < 40 (%)	1 (3.7 %)	3 (4.2 %)	1.000

Tabela 32. Profil glikemiczny - część 2

Zmienna	INR > 1,5	INR < 1,5	p - wartość
Liczba chorych z epizodem hipoglikemii < 60 (%)	5 (18.5 %)	22 (31 %)	0.312
Liczba chorych z epizodem hipoglikemii < 60 indukowanej insulinoterapią (%)	1 (3.7 %)	14 (19.7 %)	0.061
Liczba chorych z epizodem spontanicznej hipoglikemii < 60 (%)	4 (14.8 %)	11 (15.5 %)	1.000
Liczba chorych z epizodem hipoglikemii < 80 (%)	17 (63 %)	54 (76 %)	0.213
Liczba chorych z epizodem hipoglikemii < 80 indukowanej insulinoterapią (%)	14 (51.9 %)	46 (64.8 %)	0.255
Liczba chorych z epizodem spontanicznej hipoglikemii < 80 (%)	8 (29.6 %)	31 (43.6 %)	0.251
Liczba chorych z epizodem hiperglikemii >150 (%)	25 (93 %)	66 (93 %)	1.000
Liczba chorych z epizodem hiperglikemii >180 (%)	15 (55.5 %)	43 (60.5 %)	0.653
Liczba chorych z epizodem hiperglikemii >200 (%)	11 (40.7 %)	35 (49 %)	0.502

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między chorymi z wartością INR >1,5, a chorymi z wartością INR < 1,5 w odniesieniu do dawek insuliny na godzinę, dawek insuliny na dzień pobytu, godzin insulinoterapii, średnich wartości glikemii, wahań dobowych glikemii oraz epizodów hipoglikemii < 40 mg/dl, < 60 mg/dl, < 80 mg/dl oraz hiperglikemii > 150 mg/dl, > 180 mg/dl i > 200 mg/dl.

9. Porównanie chorych z ciężką sepsą i wstrząsem septycznym, którzy mieli stężenie bilirubiny powyżej 1 mg/dl z chorymi, którzy mieli stężenie bilirubiny < 1 mg/dl

Tabela 33. Profil glikemiczny - część 1

Zmienna	bilirubina > 1 mg/dl	bilirubina < 1 mg/dl	p - wartość
Liczba chorych	46	52	
Średnie stężenie glukozy mg/dl (Mediana; min - max)	122.9 (97.6 - 160.3)	126 (80.4 - 165.4)	0.442
Dawka insuliny/godzinę (Mediana; min - max)	1.23 (0.5 - 4.65)	1.62 (0.6 - 5.89)	0.080
Dawka insuliny/dzień pobytu (Mediana; min - max)	20.8 (0.43 - 112.6)	25.1 (2.25 - 129.5)	0.345
Godzina insuliny/dzień pobytu (Mediana; min - max)	17.5 (0.6 - 24)	16.5 (0 - 23.2)	0.775
Liczba pomiarów glikemii/dzień pobytu (Mediana; min - max)	6.7 (4 - 11)	6.8 (3 - 17)	0.808
Wahania dobowe stężenia glukozy mg/dl (Mediana; min - max)	52.3 (22.5 - 159.3)	60.3 (25.9 - 227)	0.371
Liczba chorych z epizodem hipoglikemii < 40 (%)	5 (10.9 %)	2 (3.85 %)	0.247
Liczba chorych z epizodem hipoglikemii < 40 indukowanej insulinoterapią (%)	3 (6.5 %)	1 (1.9 %)	0.338
Liczba chorych z epizodem spontanicznej hipoglikemii < 40 (%)	3 (6.5 %)	1 (1.9 %)	0.338

Tabela 34. Profil glikemiczny - część 2

Zmienna	bilirubina > 1 mg/dl	bilirubina < 1 mg/dl	p - wartość
Liczba chorych z epizodem hipoglikemii < 60 (%)	13 (28.3 %)	14 (26.9 %)	1.000
Liczba chorych z epizodem hipoglikemii < 60 indukowanej insulinoterapią (%)	7 (15.2 %)	8 (15.4 %)	1.000
Liczba chorych z epizodem spontanicznej hipoglikemii < 60 (%)	7 (15.2 %)	8 (15.4 %)	1.000
Liczba chorych z epizodem hipoglikemii < 80 (%)	34 (73.9 %)	37 (71.1 %)	0.823
Liczba chorych z epizodem hipoglikemii < 80 indukowanej insulinoterapią (%)	26 (56.5 %)	34 (65.4 %)	0.410
Liczba chorych z epizodem spontanicznej hipoglikemii < 80 (%)	22 (47.8 %)	17 (32.7 %)	0.151
Liczba chorych z epizodem hiperglikemii >150 (%)	42 (91.3 %)	49 (94.2 %)	0.702
Liczba chorych z epizodem hiperglikemii >180 (%)	27 (58.7 %)	31 (59.6 %)	1.000
Liczba chorych z epizodem hiperglikemii >200 (%)	19 (41.3 %)	27 (51.9 %)	0.317

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między chorymi ze stężeniem bilirubiny >1.0 mg/dl, a chorymi ze stężeniem bilirubiny < 1.0 mg/dl w odniesieniu do dawek insuliny na godzinę, dawek insuliny na dzień pobytu, godzin insulinoterapii, średnich wartości glikemii, wahań dobowych glikemii oraz epizodów hipoglikemii < 40 mg/dl, < 60 mg/dl, < 80 mg/dl oraz hiperglikemii > 150 mg/dl, > 180 mg/dl i > 200 mg/dl.

10. Porównanie chorych z ciężką sepsą i wstrząsem septycznym, którzy mieli stężenie kreatyniny > 1.2 mg/dl z chorymi, którzy mieli stężenie kreatyniny < 1.2 mg/dl

Tabela 35. Profil glikemiczny

Zmienna	Kreatynina > 1,2 mg/dl	Kreatynina < 1,2 mg/dl	p - wartość
Liczba chorych	36	62	
Średnie stężenie glukozy mg/dl (Mediana; min - max)	127.1 (80.4 - 162.6)	123.8 (85.6 - 165.4)	0.339
Dawka insuliny/godzinę (Mediana; min - max)	1.4 (0.5 - 5.9)	1.45 (0.6 - 4.6)	0.647
Dawka insuliny/dzień pobytu (Mediana; min - max)	20.2 (0.4 - 129.5)	24 (1.3 - 107.6)	0.534
Godzina insuliny/dzień pobytu (Mediana; min - max)	14.7 (0.5 - 24)	17.3 (0 - 24)	0.283
Wahania dobowe stężenia glukozy mg/dl (Mediana; min - max)	57.2 (22.5 - 227)	54.5 (26 - 127.3)	0.201
Liczba chorych z epizodem hipoglikemii < 40 (%)	4 (11.1 %)	3 (4.8 %)	0.417
Liczba chorych z epizodem hipoglikemii < 40 indukowanej insulinoterapią (%)	3 (8.3 %)	1 (1.6 %)	0.138
Liczba chorych z epizodem spontanicznej hipoglikemii < 40 (%)	2 (5.6 %)	2 (3.2 %)	0.623

Tabela 36. Profil glikemiczny - część 2

Zmienna	Kreatynina > 1,2 mg/dl	Kreatynina < 1,2 mg/dl	p - wartość
Liczba chorych z epizodem hipoglikemii < 60 (%)	13 (36.1 %)	14 (22.6 %)	0.166
Liczba chorych z epizodem hipoglikemii < 60 indukowanej insulinoterapią (%)	6 (16.7 %)	9 (14.5 %)	0.778
Liczba chorych z epizodem spontanicznej hipoglikemii < 60 (%)	8 (22.2 %)	7 (11.3 %)	0.159
Liczba chorych z epizodem hipoglikemii < 80 (%)	28 (77.8 %)	43 (69.3 %)	0.483
Liczba chorych z epizodem hipoglikemii < 80 indukowanej insulinoterapią (%)	24 (66.7 %)	36 (58 %)	0.591
Liczba chorych z epizodem spontanicznej hipoglikemii < 80 (%)	14 (38.9 %)	25 (40.3 %)	1.000
Liczba chorych z epizodem hiperglikemii >150 (%)	35 (97.2 %)	56 (90.3 %)	0.256
Liczba chorych z epizodem hiperglikemii >180 (%)	20 (55.6 %)	38 (61.3 %)	0.671
Liczba chorych z epizodem hiperglikemii >200 (%)	17 (47.2 %)	29 (46.7 %)	1.000

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między chorymi ze stężeniem kreatyniny > 1.2 mg/dl, a chorymi ze stężeniem kreatyniny < 1.2 mg/dl w odniesieniu do dawek insuliny na godzinę, dawek insuliny na dzień pobytu, godzin insulinoterapii, średnich wartości glikemii, wahań dobowych glikemii oraz epizodów hipoglikemii < 40 mg/dl, < 60 mg/dl, < 80 mg/dl oraz hiperglikemii > 150 mg/dl, > 180 mg/dl i > 200 mg/dl.

11. Porównanie chorych z ciężką sepsą i wstrząsem septycznym, którzy wymagali terapii nerkozastępczej (CRRT) z chorymi, którzy nie wymagali takiej terapii

Tabela 37. Profil glikemiczny - część 2

Zmienna	CRRT - tak	CRRT - nie	p - wartość
Liczba chorych	56	42	
Średnie stężenie glukozy mg/dl (Mediana; min - max)	125.5 (80.4 - 165.4)	123.1 (85.6 - 160.3)	0.231
Dawka insuliny/godzinę (Mediana; min - max)	1.55 (0.75 - 5.9)	1.33 (0.5 - 2.55)	0.014
Dawka insuliny/dzień pobytu (Mediana; min - max)	23.4 (0.43 - 129.5)	18 (1.3 - 54.8)	0.078
Godzina insuliny/dzień pobytu (Mediana; min - max)	17.3 (0.5 - 24)	16.3 (0 - 24)	0.429
Wahania dobowe stężenia glukozy mg/dl (Mediana; min - max)	58.7 (25.9 - 227)	47 (22.5 - 120)	0.056
Liczba chorych z epizodem hipoglikemii < 40 (%)	6 (10.7 %)	1 (2.4 %)	0.233
Liczba chorych z epizodem hipoglikemii < 40 indukowanej insulinoterapią (%)	4 (7.1 %)	0 (0 %)	0.132
Liczba chorych z epizodem spontanicznej hipoglikemii < 40 (%)	3 (5.3 %)	1 (2.4 %)	0.632

Tabela 38. Profil glikemiczny - część 2

Zmienna	CRRT - tak	CRRT - nie	p - wartość
Liczba chorych z epizodem hipoglikemii < 60 (%)	18 (32.1 %)	9 (21.4 %)	0.262
Liczba chorych z epizodem hipoglikemii < 60 indukowanej insulinoterapią (%)	10 (17.9 %)	5 (11.9 %)	0.573
Liczba chorych z epizodem spontanicznej hipoglikemii < 60 (%)	11 (19.6 %)	4 (9.5 %)	0.257
Liczba chorych z epizodem hipoglikemii < 80 (%)	46 (82.1 %)	25 (59.5 %)	0.214
Liczba chorych z epizodem hipoglikemii < 80 indukowanej insulinoterapią (%)	36 (64.3 %)	24 (57.1 %)	0.533
Liczba chorych z epizodem spontanicznej hipoglikemii < 80 (%)	28 (50 %)	11 (26.2 %)	0.021
Liczba chorych z epizodem hiperglikemii >150 (%)	54 (96.4 %)	37 (88.1 %)	0.134
Liczba chorych z epizodem hiperglikemii >180 (%)	35 (62.5 %)	23 (54.8 %)	0.534
Liczba chorych z epizodem hiperglikemii >200 (%)	27 (48.2 %)	19 (45.2 %)	0.839

Zaobserwowano, iż chorzy u których stosowano terapię nerkozastępczą wymagali większych dawek insuliny w przeliczeniu na godzinę oraz mieli częściej epizod spontanicznej hipoglikemii < 80 mg/dl. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między obu grupami w odniesieniu do dawek insuliny na dzień pobytu ($p=0.078$), godzin insulinoterapii, średnich wartości glikemii, wahań dobowych glikemii ($p=0.0557$) oraz epizodów hipoglikemii < 40 mg/dl, < 60 mg/dl, < 80 mg/dl, z wyjątkiem wspomnianych epizodów spontanicznych hipoglikemii < 80 mg/dl oraz hiperglikemii > 150 mg/dl, > 180 mg/dl i > 200 mg/dl.

12. Porównanie chorych z ciężką sepsą i wstrząsem septycznym, u których stosowano aminy presyjne (levonor) z chorymi, którzy nie wymagali takiej terapii

Tabela 39. Profil glikemiczny - część 1

Zmienna	Levonor - tak	Levonor - nie	p - wartość
Liczba chorych	80	18	
Średnie stężenie glukozy mg/dl (Mediana; min - max)	124.5 (80.4 - 165.4)	129.7 (112.6 - 160.3)	0.931
Dawka insuliny/godzinę (Mediana; min - max)	1.48 (0.5 - 5.9)	1.1 (0.6 - 2.55)	0.311
Dawka insuliny/dzień pobytu (Mediana; min - max)	22 (0.43 - 129.5)	14.5 (3.4 - 54.8)	0.276
Godzina insuliny/dzień pobytu (Mediana; min - max)	17.1 (0 - 24)	13.8 (4 - 21.6)	0.266
Wahania dobowe stężenia glukozy mg/dl (Mediana; min - max)	54.2 (22.5 - 227)	64.1 (36.6 - 120.0)	0.807
Liczba chorych z epizodem hipoglikemii < 40 (%)	6 (7.5 %)	1 (5.6 %)	1.000
Liczba chorych z epizodem hipoglikemii < 40 indukowanej insulinoterapią (%)	4 (5 %)	0 (0 %)	1.000
Liczba chorych z epizodem spontanicznej hipoglikemii < 40 (%)	3 (3.8 %)	1 (5.6 %)	0.562

Tabela 40. Profil glikemiczny - część 2

Zmienna	Levonor - tak	Levonor - nie	p - wartość
Liczba chorych z epizodem hipoglikemii < 60 (%)	22 (27.5 %)	5 (27.8 %)	1.000
Liczba chorych z epizodem hipoglikemii < 60 indukowanej insulinoterapią (%)	14 (17.5 %)	1 (5.6 %)	0.291
Liczba chorych z epizodem spontanicznej hipoglikemii < 60 (%)	11 (13.8 %)	4 (22.2 %)	0.467
Liczba chorych z epizodem hipoglikemii < 80 (%)	59 (73.8 %)	12 (66.7 %)	0.567
Liczba chorych z epizodem hipoglikemii < 80 indukowanej insulinoterapią (%)	48 (60 %)	12 (66.7 %)	0.790
Liczba chorych z epizodem spontanicznej hipoglikemii < 80 (%)	32 (40 %)	7 (38.9 %)	1.000
Liczba chorych z epizodem hiperglikemii >150 (%)	73 (91.3 %)	18 (100 %)	0.343
Liczba chorych z epizodem hiperglikemii >180 (%)	45 (56.3 %)	13 (72.2 %)	0.291
Liczba chorych z epizodem hiperglikemii >200 (%)	35 (43.8 %)	11 (61.1 %)	0.202

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między chorymi, u których stosowano levonor, a chorymi którzy nie wymagali takiej terapii w odniesieniu do dawek insuliny na godzinę, dawek insuliny na dzień pobytu, godzin insulinoterapii, średnich wartości glikemii, wahań dobowych glikemii oraz epizodów hipoglikemii < 40 mg/dl, < 60 mg/dl, < 80 mg/dl oraz hiperglikemii > 150 mg/dl, > 180 mg/dl i > 200 mg/dl.

13. Porównanie chorych z ciężką sepsą i wstrząsem septycznym, którzy mieli stosowany levonor w dawkach powyżej mediany (0.125 mcg/kg/min) z chorymi, którzy mieli stosowany levonor w dawkach poniżej mediany (0.125 mcg/kg/min)

Tabela 41. Profil glikemiczny - część 1

Zmienna	Levonor w dawce powyżej mediany (0.125 mcg/kg/min)	Levonor w dawce poniżej mediany (0.125 mcg/kg/min)	p - wartość
Liczba chorych	40	58	
Średnie stężenie glukozy mg/dl (Mediana; min - max)	124.9 (80.4 - 165.4)	124.8 (85.6 - 163)	0.723
Dawka insuliny/godzinę (Mediana; min - max)	1.55 (0.5 - 5.9)	1.3 (0.6 - 3.9)	0.155
Dawka insuliny/dzień pobytu (Mediana; min - max)	24 (0.43 - 129.5)	21 (1.3 - 87.6)	0.994
Godzina insuliny/dzień pobytu (Mediana; min - max)	15.6 (0.5 - 24)	17.3 (0 - 24)	0.409
Wahania dobowe stężenia glukozy mg/dl (Mediana; min - max)	56.2 (22.5 - 227)	51.8 (26.7 - 205.4)	0.395
Liczba chorych z epizodem hipoglikemii < 40 (%)	4 (10 %)	3 (5.2 %)	0.438
Liczba chorych z epizodem hipoglikemii < 40 indukowanej insulinoterapią (%)	2 (5 %)	2 (3.5 %)	1.000
Liczba chorych z epizodem spontanicznej hipoglikemii < 40 (%)	3 (7.5 %)	1 (1.7 %)	0.301

Tabela 42. Profil glikemiczny - część 2

Zmienna	Levonor w dawce powyżej mediany (0.125 mcg/kg/min)	Levonor w dawce poniżej mediany (0.125 mcg/kg/min)	p - wartość
Liczba chorych z epizodem hipoglikemii < 60 (%)	13 (32.5 %)	14 (24.2 %)	0.369
Liczba chorych z epizodem hipoglikemii < 60 indukowanej insulinoterapią (%)	7 (17.5 %)	8 (13.8 %)	0.776
Liczba chorych z epizodem spontanicznej hipoglikemii < 60 (%)	8 (20 %)	7 (12.1 %)	0.393
Liczba chorych z epizodem hipoglikemii < 80 (%)	32 (80 %)	39 (67.3 %)	0.178
Liczba chorych z epizodem hipoglikemii < 80 indukowanej insulinoterapią (%)	23 (57.5 %)	37 (63.8 %)	0.536
Liczba chorych z epizodem spontanicznej hipoglikemii < 80 (%)	18 (45 %)	21 (36.2 %)	0.410
Liczba chorych z epizodem hiperglikemii >150 (%)	38 (95 %)	53 (91.4 %)	0.697
Liczba chorych z epizodem hiperglikemii >180 (%)	26 (65 %)	32 (55.2 %)	0.404
Liczba chorych z epizodem hiperglikemii >200 (%)	20 (50 %)	26 (44.8 %)	0.682

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między chorymi, którzy mieli stosowany levonor w dawkach powyżej mediany, a chorymi, którzy mieli stosowany levonor w dawkach poniżej mediany w odniesieniu do dawek insuliny na godzinę, dawek insuliny na dzień pobytu, godzin insulinoterapii, średnich wartości glikemii, wahań dobowych glikemii oraz epizodów hipoglikemii < 40 mg/dl, < 60 mg/dl, < 80 mg/dl oraz hiperglikemii > 150 mg/dl, > 180 mg/dl i > 200 mg/dl.

14. Porównanie chorych z ciężką sepsą i wstrząsem septycznym, którzy mieli rozpoznaną cukrzycę, z chorymi u których cukrzyca nie była rozpoznana

Tabela 43. Profil glikemiczny - część 1

Zmienna	Cukrzyca - tak	Cukrzyca - nie	p - wartość
Liczba chorych	15	83	
Średnie stężenie glukozy mg/dl (Mediana; min - max)	146.2 (113 - 162.9)	123.2 (80.4 - 165.4)	0.002
Dawka insuliny/godzinę (Mediana; min - max)	2.1 (0.7 - 5.9)	1.4 (0.5 - 4.6)	0.002
Dawka insuliny/dzień pobytu (Mediana; min - max)	37.8 (8.9 - 129.5)	21.2 (0.43 - 107.6)	0.012
Godzina insuliny/dzień pobytu (Mediana; min - max)	17.8 (4.5 - 24)	15.6 (0 - 24)	0.227
Liczba pomiarów glikemii/dzień pobytu (Mediana; min - max)	7.5 (3.5 - 17)	6.6 (3 - 11)	0.014
Wahania dobowe stężenia glukozy mg/dl (Mediana; min - max)	100.4 (27 - 205.4)	49.3 (22.5 - 227)	<0.001
Liczba chorych z epizodem hipoglikemii < 40 (%)	3 (20 %)	4 (4.8 %)	0.070
Liczba chorych z epizodem hipoglikemii < 40 indukowanej insulinoterapią (%)	2 (13.3 %)	2 (2.4 %)	0.110
Liczba chorych z epizodem spontanicznej hipoglikemii < 40 (%)	2 (13.3 %)	2 (2.4 %)	0.110

Tabela 44. Profil glikemiczny - część 2

Zmienna	Cukrzyca - tak	Cukrzyca - nie	p - wartość
Liczba chorych z epizodem hipoglikemii < 60 indukowanej insulinoterapią (%)	6 (40 %)	9 (10.8 %)	0.011
Liczba chorych z epizodem spontanicznej hipoglikemii < 60 (%)	5 (33.3 %)	10 (12 %)	0.050
Liczba chorych z epizodem hipoglikemii < 80 (%)	13 (86.7 %)	58 (69.9 %)	0.224
Liczba chorych z epizodem hipoglikemii < 80 indukowanej insulinoterapią (%)	11 (73.7 %)	49 (59 %)	0.393
Liczba chorych z epizodem spontanicznej hipoglikemii < 80 (%)	8 (53.3 %)	31 (37.3 %)	0.261
Liczba chorych z epizodem hiperglikemii >150 (%)	14 (93.3 %)	77 (92.7 %)	1.000
Liczba chorych z epizodem hiperglikemii >180 (%)	13 (86.7 %)	45 (54.2 %)	0.223
Liczba chorych z epizodem hiperglikemii >200 (%)	12 (80 %)	34 (40.1 %)	0.010
Kreatynina > 1,2 mg/dl liczba chorych (%)	9 (60 %)	27 (32.5 %)	0.078
CRRT liczba chorych (%)	12 (80 %)	44 (53 %)	0.087

Zaobserwowano, iż chorzy z cukrzycą mieli wyższe średnie wartości glikemii, większe dobowe wahania glikemii, wymagali większych dawek insuliny w przeliczeniu na godzinę i dzień pobytu. Podobnie większy odsetek chorych z cukrzycą doznał epizodów hipoglikemii < 60 mg/dl, hipoglikemii < 60 mg/dl indukowanej insulinoterapią, epizodów spontanicznej hipoglikemii < 60 mg/dl oraz hiperglikemii > 200 mg/dl. Nie wykazano natomiast statystycznie istotnych różnic między obu grupami w odniesieniu do godzin insulinoterapii, epizodów hipoglikemii < 40 mg/dl ($p=0.07$), < 80 mg/dl, hiperglikemii > 150 mg/dl, > 180 mg/dl oraz liczby chorych z wartościami kreatyniny > 1.2 mg/dl ($p=0.07$), liczby chorych wymagających terapii nerkozastępczej ($p=0.08$).

5.4 Dyskusja

W przeprowadzonej przeze mnie pracy opartej na analizie profilu glikemicznego chorych septycznych średnie wartości glikemii były porównywalne w grupie chorych, którzy zmarli w oddziale intensywnej terapii oraz w grupie chorych, którzy przeżyli. Podobnie zbliżone średnie wartości glikemii mieli chorzy, którzy zmarli w trakcie hospitalizacji oraz chorzy, którzy zostali wypisani ze szpitala do domu. Analiza wyłącznie średnich wartości glikemii mogłaby sugerować porównywalny profil glikemiczny badanych grup chorych. Okazało się jednak, iż zarówno chorzy, którzy zmarli w OIT oraz w szpitalu mieli istotnie statystycznie wyższe dobowe wahania glikemii. Problem wahań glikemii został także zaznaczony w wytycznych SSC z 2008 roku. Przytaczane tam badanie z 2006 roku w grupie 7049 chorych wykazało wyższą wartość odchylenia standardowego SD średnich glikemii u chorych, którzy zmarli w oddziale intensywnej terapii. Stosując metody analizy logistycznej autorzy tego badania wykazali, że zarówno średnie wartości glikemii oraz odchylenie standardowe były związane z wyższą śmiertelnością w oddziale intensywnej terapii oraz ze śmiertelnością szpitalną i stanowią niezależny czynnik prognostyczny zgonu. Badacze podkreślają również, że zmniejszenie wahań glikemii stanowi ważny element kontroli glikemii [105]. Kolejne badanie analizujące grupę ponad 66 tysięcy dorosłych chorych z oddziałów intensywnej terapii w Australii i Nowej Zelandii także dowodzi, iż wahania glikemii wiążą się z wyższą śmiertelnością w oddziale intensywnej terapii oraz wyższą śmiertelnością szpitalną. Autorzy zauważają związek między wahaniami poziomu glikemii a chorobami współistniejącymi, przyjęciem do oddziału w trybie nagłym, cięższym stanem ogólnym chorego oraz rozpoznaniem sepsy [106]. Wobec tych doniesień potwierdza się zatem fakt istotności dobowych wahań glikemii u chorych septycznych, które to wahania dobowe z jednej strony wpływają na śmiertelność w oddziale intensywnej terapii oraz śmiertelność szpitalną, a z drugiej strony chorzy septyczni są niejako predysponowani do wystąpienia u nich wahań poziomu glikemii. W przeprowadzonej przeze mnie pracy wykazano, iż zwiększenie dobowych wahań glikemii o 1 mg/dl powoduje wzrost ryzyka zgonu w oddziale intensywnej terapii 1.017 razy; natomiast wzrost dobowych wahań glikemii o 50 mg/dl powoduje ponad dwukrotny wzrost ryzyka zgonu w oddziale intensywnej terapii (OR=2.37). Z kolei w odniesieniu do śmiertelności szpitalnej zwiększenie dobowych wahań glikemii o 1 mg/dl powoduje wzrost ryzyka zgonu szpitalnego 1.029 razy; natomiast wzrost dobowych wahań glikemii o 50 mg/dl powoduje ponad czterokrotny wzrost ryzyka zgonu szpitalnego (OR=4.31).

Wahania poziomu glikemii wynikają z epizodów hipoglikemii oraz hiperglikemii. W przeprowadzonej przez mnie analizie chorych septycznych nie wykazano istotnej statystycznie zależności między epizodami hiperglikemii powyżej 150 mg/dl, powyżej 180 mg/dl oraz powyżej 200 mg/dl a śmiertelnością w oddziale intensywnej terapii. Jednakże dla wartości 180 mg/dl p-wartość zbliżała się do granicy istotności statystycznej ($p=0,09$), co może sugerować, iż zgodnie z doniesieniami badania NICE SUGAR graniczna wartość glikemii u chorych w oddziale intensywnej terapii to wartość 180mg/dl, powyżej której zaczyna wzrastać śmiertelność. W odniesieniu natomiast do śmiertelności szpitalnej wykazano, iż więcej chorych, którzy zmarli w szpitalu miało epizody hiperglikemii powyżej 180 mg/dl oraz powyżej 200 mg/dl (p-wartość odpowiednio 0,04 i 0,07). Zależności takiej nie wykazano dla hiperglikemii powyżej 150 mg/dl. Ponownie wyniki te wydają się być w zgodzie z najnowszymi trendami pozwalającymi na utrzymywanie glikemii u chorych intensywnej terapii na wyższym pułapie sięgającym 180 mg/dl, powyżej którego zaczyna wzrastać śmiertelność szpitalna. Zjawisko hiperglikemii towarzyszące ostrym procesom chorobowym czy urazom określane jako "stress hyperglycemia" zauważone zostało już w XIX wieku przez francuskiego fizjologa Claude Bernarda. Uważano, iż wzrost poziomu glikemii w następstwie urazu miał na celu kompensację utraty płynów poprzez "ściągnięcie wody komórkowej" do przestrzeni naczyniowej na skutek wzrostu osmolarności osocza wynikającego z hiperglikemii. Hiperglikemia miała też stanowić źródło energii dla mózgu i fagocytów w sytuacji urazu [5]. Kolejne badania dowodziły jednak niekorzystnych następstw hiperglikemii towarzyszącej ostrym stanom chorobowym. U chorych z ostrym zawałem serca wartości glikemii powyżej przedziału 110-140 mg/dl wiązały się z trzykrotnie większym ryzykiem zgonu oraz z ryzykiem rozwoju niewydolności serca [8]. Podobnie u chorych z udarem niedokrwinnym wartości glikemii przekraczające zakres 110 - 140 mg/dl były związane z większą śmiertelnością oraz gorszym poziomem sprawności po wypisaniu ze szpitala [71]. Badanie DIGAMI "Diabetes and Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction" wykazało w grupie chorych na cukrzycę, iż stosowanie intensywnej insulinoterapii i utrzymywanie poziomu glikemii poniżej 200 mg/dl wiąże się z większą przeżywalnością długoterminową w okresie trzech miesięcy po zawale mięśnia sercowego. Z kolei poziom glukozy oraz HbA1c przy przyjęciu były niezależnymi czynnikami zgonu. W 2001 roku Van Den Berghe wykazała w grupie chorych po zabiegach kardiochirurgicznych wentylowanych mechanicznie, iż intensywna insulinoterapia utrzymująca poziom glikemii w zakresie 80 - 110 mg/dl wiąże się z istotnym statystycznie zmniejszeniem śmiertelności w oddziale intensywnej terapii oraz śmiertelności szpitalnej. Największe korzyści odnieśli chorzy przebywający w OIT powyżej 5 dni oraz chorzy z niewydolnością wielonarządową w przebiegu sepsy. W badaniu tym wykazano także zmniejszenie

bakteremii, epizodów ostrej niewydolności nerek wymagających terapii nerkozastępczej, zmniejszenie konieczności przetaczania preparatów krwiozastępczych oraz zmniejszenie epizodów polineuropatii krytycznie chorych [9]. W 2003 roku Krinsley opublikował pracę, w której wykazał związek między śmiertelnością, a hiperglikemią u chorych w oddziale intensywnej terapii. Udowodnił on w badaniach grupy 1826 chorych, iż średnie i maksymalne wartości glikemii były istotnie wyższe w grupie chorych, którzy zmarli w oddziale intensywnej terapii. Podobne wyniki uzyskał analizując podgrupy chorych przyjętych do oddziału intensywnej terapii z przyczyn kardiologicznych, pulmonologicznych czy neurologicznych. Zależności takiej nie udało się natomiast wykazać dla chorych septycznych. Najniższą śmiertelność szpitalną 9,6 % mieli chorzy z wartościami glikemii w przedziale 80 - 99 mg/dl. Śmiertelność szpitalna wzrastała progresywnie razem z wartościami glikemii wynosząc 42,5 % u chorych, u których średnie wartości glikemii przekraczały 300 mg/dl [107]. Kolejne badania oraz metaanalizy przedstawiały korzyści ze stosowania intensywnej insulinoaterapii u krytycznie chorych [108,109]. Z czasem jednak zaczęły pojawiać się głosy krytyczne, które dowodziły braku pozytywnych rezultatów związanych ze ścisłą kontrolą glikemii, a nawet wskazywały na niekorzystne następstwa tego typu interwencji [110-118]. Badacze z Leuven próbowali powtórzyć swój sukces z 2001 roku w badaniach grupy chorych tzw. "medical". Wyniki ich badania z 2006 roku wykazały brak wpływu intensywnej insulinoaterapii na śmiertelność szpitalną [119]. Metaanaliza z 2008 roku obejmująca 29 badań z randomizacją i ponad 8432 chorych wykazała brak wpływu ścisłej kontroli glikemii na śmiertelność szpitalną oraz na rozwój niewydolności nerek. Udowodniła jednak, iż intensywna insulinoaterapia związana jest z częstszymi incydentami hipoglikemii < 40 mg/dl [119]. Podobnie badanie z 2008 roku zajmujące się intensywną insulinoaterapią oraz płynoterapią u chorych septycznych zostało przedwcześnie przerwane, gdyż wykazano brak wpływu ścisłej kontroli glikemii na śmiertelność szpitalną oraz funkcję narządów. Stosowanie zaś ścisłej kontroli glikemii wiązano natomiast z częstymi epizodami hipoglikemii [117]. Pojawiły się zarzuty wobec badania Van Den Berghe z 2001 roku, których autorzy zwracali uwagę na ryzyko hipoglikemii, której epizody występowały częściej w grupie intensywnej insulinoaterapii. Aby im zapobiec konieczny jest między innym wysoki wskaźnik personelu pielęgniarskiego w stosunku do łóżek w oddziale intensywnej terapii, który może być osiągnięty tylko w niektórych takich oddziałach [120]. Poza tym brak dowodów na wartość graniczną glikemii poniżej której wartości glikemii nie są już związane z podwyższonym ryzykiem zgonu [121]. Ostateczne rozstrzygnięcie kwestii utrzymywania glikemii u krytycznie chorych na poziomie 80 - 110 mg/dl przyniosło badanie NICE SUGAR opublikowane w 2009 roku, które w wyniku badań u 6104 chorych udowodniło, iż stosowanie intensywnej insulinoaterapii wiązało się z większym ryzykiem zgonu oraz częstszymi epizodami hipoglikemii < 40 mg/dl, bez wpływu

natomiast na liczbę dni w oddziale intensywnej terapii, liczbę dni w szpitalu, dni wentylacji mechanicznej oraz terapii nerkozastępczej [10]. W związku z opublikowaniem wyników badania NICE SUGAR w marcu 2009 roku autorzy wytycznych SSC wprowadzili zmiany zalecając włączanie terapii insuliną, gdy poziomy glikemii wynoszą 180 mg/dl i utrzymywanie glikemii w pobliżu wartości 150 mg/dl. Zalecenia te wydają się być w zgodzie z wynikami przeprowadzonej przez mnie pracy, które wskazują, iż wartości glikemii poniżej 180 mg/dl są na chwilę obecną wartościami bezpiecznymi dla chorych oddziałów intensywnej terapii, a z kolei wystąpienie epizodu hiperglikemii > 180 mg/dl wiązało się z ponad 2,5 krotnym wzrostem ryzyka zgonu szpitalnego chorych z ciężką sepsą oraz wstrząsem septycznym (OR=2.65).

Wśród elementów które mogą wpływać na występowanie hiperglikemii wymienia się żywienie parenteralne, stosowanie leków jak steroidy czy noradrenalina, wcześniej istniejąca cukrzyca, marskość wątroby, zapalenie trzustki, hipokalemia oraz zaawansowany wiek [5]. Stosowanie żywienia pozajelitowego może wiązać się z epizodami hiperglikemii dotyczącymi nawet połowy chorych otrzymujących tego rodzaju żywienie, zwłaszcza gdy ładunek glukozy przekracza 5mg/kg/min [122]. W odniesieniu do tych faktów przeprowadzona została przez mnie analiza porównawcza licznych parametrów demograficznych, klinicznych i laboratoryjnych względem zmiennej grupującej jaką było wystąpienie epizodu hiperglikemii powyżej 180 mg/dl. Poza większym odsetkiem chorych na cukrzycę i na chorobę niedokrwienną serca w grupie pacjentów, którzy doświadczyli hiperglikemii > 180 mg/dl nie było statystycznie istotnych różnic między chorymi, którzy doznali epizodu hiperglikemii > 180 mg/dl a chorymi którzy nie doznali takiego zdarzenia w kontekście funkcjonowania poszczególnych narządów, wyrażonego wartościami parametrów morfologicznych, gazometrycznych, układu krzepnięcia, nerkowych czy enzymów wątrobowych. Analiza ilorazu szans (odds ratio) wykazała, iż tylko cukrzyca oraz epizod hipoglikemii < 80 mg/dl stanowią czynnik ryzyka epizodu hiperglikemii > 180 mg/dl. Zależności takiej nie wykazano dla stosowania żywienia pozajelitowego, steroidów, levonoru oraz terapii nerkozastępczej. Doniesienia te przemawiają za faktem, iż pojedyncze czynniki jakimi są stosowane leki czy metody terapeutyczne oraz funkcjonowanie narządów zaangażowanych w przemianę glukozy, nie wpływają na wystąpienie epizodów hiperglikemii > 180 mg/dl. Wystąpienie tych epizodów było raczej związane z całością stanu klinicznego, interakcją narządów oraz interwencji terapeutycznych.

Przyczyną hiperglikemii u chorych w stanie krytycznym mogą być także zaburzenia funkcjonowania bariery krew-mózg. W obrębie bariery krew - mózg istnieją receptory dla insuliny, które pozwalają na transport insuliny z krążenia obwodowego do komórek ośrodkowego układu nerwowego [123]. Funkcjonowanie tych receptorów i transport insuliny może podlegać pewnym modyfikacjom, które

może wywoływać przykładowo insulinopodobny czynnik wzrostu IGF -1, który mając swoje własne układy transportowe w obrębie bariery krew - mózg, może też hamować transport insuliny do ośrodkowego układu nerwowego [124]. W badaniu na myszach z 2001 roku wykazano, iż podaż lipopolisacharydu (LPS) powoduje zwiększony transport insuliny do komórek ośrodkowego układu nerwowego niezależnie od uszkodzenia bariery krew - mózg, poprzez specyficzne układy transportowe. Ten zwiększony transport insuliny z krążenia obwodowego do ośrodkowego układu nerwowego może nasilać ośrodkowe działanie insuliny i przyczyniać się do rozwoju oporności tkanek obwodowych na insulinę, która towarzyszy reakcji zapalnej i zakażeniu [125]. Uwolnienie lipopolisacharydu z komórek bakterii Gram ujemnych może prowadzić do zwiększonego transportu insuliny do ośrodkowego układu nerwowego i może indukować insulinooporność towarzyszącą reakcji septycznej [126]. Działanie ośrodkowe insuliny ma efekt przeciwny do jej działań obwodowych [126]. Insulina podana do ośrodkowego układu nerwowego hamuje łaknienie, zwiększa osoczowe stężenie glukozy i zmniejsza osoczowe stężenie insuliny [127]. Modułacja przepuszczalności bariery krew - mózg i kontrola stężenia mózgowego insuliny może wynikać ze zmian zachodzących w krążeniu obwodowym, które wydawałoby się nie powinny mieć wpływu na funkcje neurologiczne [124]. Wgląd w funkcjonowanie bariery krew - mózg w kontekście jej dysfunkcji towarzyszącej reakcji septycznej oraz nasilonemu transportowi insuliny do ośrodkowego układu nerwowego w odpowiedzi na uwalniany lipopolisacharyd, pokazuje jak złożony jest aspekt profilu glikemicznego chorych z ciężką sepsą oraz wstrząsem septycznym

Porównanie przeze mnie badanej populacji chorych septycznych oddziały intensywnej terapii względem czynnika jakim było stosowanie steroidów, jako oczywistego elementu działającego hiperglikemizująco i wpływającego na szlak przemian glikemicznych nie wykazało istotnych statystycznie różnic w profilu glikemicznym analizowanych podgrup. Zaobserwowano natomiast, iż chorzy którzy otrzymywali steroidy mieli większe zapotrzebowanie na insulinę wyrażone dawką insuliny w przeliczeniu na godzinę, na dzień pobytu w OIT oraz liczbą godzin insulinoterapii. Uwzględniając fakt, iż zgodnie z zaleceniami SSC steroidy włączane są do terapii wstrząsu septycznego w sytuacji najcięższych postaci tego wstrząsu nie reagujących na płynoterapię i wazopresory, możnaby wysunąć wniosek, iż tym najcięższym postaciom wstrząsu septycznego towarzyszy jeszcze bardziej nasilona insulinooporność i stąd konieczność większych dawek insuliny celem zachowania porównywalnego profilu glikemii. Doniesienia badania COITSS z 2010 roku sugerują, iż w grupie chorych septycznych otrzymujących steroidy stosowanie ścisłej kontroli glikemii wiąże się z ryzykiem hipoglikemii [128]. Fakt ten nie potwierdził się jednak w odniesieniu do schematu insulinoterapii stosowanego w analizowanej przeze mnie populacji chorych septycznych oddziały intensywnej terapii.

Przeprowadzone przeze mnie badanie wykazało, iż stosowanie noradrenaliny. nie miało wpływu na profil glikemiczny chorych septycznych, zarówno na epizody hiperglikemii czy hipoglikemii oraz na zapotrzebowanie na insulinę. Chorzy, u których stosowano noradrenalinę mieli podobne parametry glikemiczne, jak chorzy u których nie było konieczności stosowania amin presyjnych. Wyznaczono także medianę dawki noradrenaliny i porównano profil glikemiczny chorych, którzy mieli wyższe dawki z chorymi, u których stosowano mniejsze dawki tej aminy. Analiza ta także przyniosła porównywalne wyniki w odniesieniu do profilu glikemicznego tych podgrup chorych. Być może kwestie braku wpływu noradrenaliny na gospodarkę węglowodanową można tłumaczyć prawie wybiórczym powinowactwem noradrenaliny do receptorów α 1, których główna rola polega na obkurczaniu łożyska naczyniowego, w mniejszym stopniu na pobudzeniu glikogenolizy, która to razem ze szlakiem glukoneogenezy pobudzana jest przede wszystkim przez stymulację receptorów β 2 [32].

Równocześnie z wprowadzeniem ścisłej kontroli glikemii oraz schematów intensywnej insulinoterapii pojawił się problem hipoglikemii. W przeprowadzonym przeze mnie badaniu większy odsetek chorych, którzy zmarli w oddziale intensywnej terapii doświadczył epizodów hipoglikemii < 40 mg/dl oraz < 60 mg/dl oraz epizodów hipoglikemii spontanicznej < 40 mg/dl i < 60 mg/dl. Analogicznie większy odsetek chorych, którzy zmarli w szpitalu doznał epizodów hipoglikemii < 40 mg/dl i < 60 mg/dl, a także epizodów hipoglikemii spontanicznej < 40 mg/dl i < 60 mg/dl. Zależności takiej nie wykazano dla epizodów hipoglikemii indukowanych insulinoterapią.

Problem hipoglikemii towarzyszącej stosowaniu intensywnej insulinoterapii podnoszony był w licznych badaniach zajmujących się ścisłą kontrolą glikemii, które wykazywały, iż epizody hipoglikemii występują cztery do siedmiu razy częściej podczas stosowania ścisłej kontroli glikemii [10,31,107,129,130,131]. Dwa wieloośrodkowe randomizowane badania dotyczące intensywnej insulinoterapii u krytycznie chorych zostały przerwane z powodu częstych epizodów hipoglikemii. Badanie VISEP (Efficacy of Volume Substitution and Insulin Therapy in Severe Sepsis), które dotyczyło bezpieczeństwa i skuteczności ścisłej kontroli glikemii u chorych z ciężką sepsą oraz wstrząsem septycznym zostało przerwane po dwóch latach z powodu braku korzystnego wpływu intensywnej insulinoterapii na śmiertelność. Intensywna insulinoterapia wiązała się natomiast ze znaczącym zwiększeniem liczby epizodów hipoglikemii < 40 mg/dl [120]. Podobnie w 2009 roku z powodu częstych epizodów hipoglikemii przerwane zostało badanie Glucontrol [132]. Zdecydowanie częściej epizody hipoglikemii występowały w grupie intensywnej insulinoterapii w porównaniu do grupy konwencjonalnej w badaniu NICE Sugar (6,8 % vs 0,5 %, $p < 0,001$). Wśród czynników ryzyka hipoglikemii wymieniana jest sepsa, cukrzyca, wstrząs, niewydolność wątroby,

stosowanie terapii nerkozastępczej oraz zmiany żywienia bez dostosowania dawki insuliny. [129]. Badanie z 2009 roku analizujące epizody hipoglikemii u chorych w stanie krytycznym wykazało, iż czynnikami ryzyka wystąpienia hipoglikemii są: skrajna niewydolność nerek, choroba wątroby, przyjęcie do oddziału intensywnej terapii w trybie pilnym, ciężki stan ogólny chorego oraz diagnoza sepsy [107]. Zwraca się także uwagę, iż czynnikiem wpływającym na korzyści oraz ryzyko wynikające z intensywnej insulinoterapii, i tym samym na częstość hipoglikemii, może być status glikemiczny przed przyjęciem do szpitala [133]. Z kolei autorzy badania COITSS zwracają uwagę na następujące czynniki ryzyka hipoglikemii, a mianowicie na stosowanie ścisłej kontroli glikemii, glikemię > 190 mg/dl oraz ciężki stan chorego wyrażony jako > 60 punktów w skali SAPS II; podczas gdy dawka insuliny, poziom mleczanów, wentylacja mechaniczna, terapia nerkozastępcza nie były związane z epizodami hipoglikemii [128,133].

Przeprowadzona przeze mnie analiza porównawcza względem zmiennej grupującej, jaką było wystąpienie epizodu hipoglikemii < 60 mg/dl, nie wykazała różnic w parametrach funkcji nerek czy wątroby między chorymi, którzy doznali epizodu hipoglikemii < 60 mg/dl, a chorymi którzy nie doznali takiego zdarzenia. Podobnie u porównywalnego odsetka chorych, u których wystąpił epizod hipoglikemii < 60 mg/dl oraz u chorych, którzy nie doznali takiego zdarzenia, stosowano steroidy, levonor, terapię nerkozastępczą oraz żywienie pozajelitowe. Z chorób współistniejących jedynie wcześniejsza cukrzyca wiązała się z częstszymi epizodami hipoglikemii < 60 mg/dl. Zależności takiej nie wykazano bowiem dla niewydolności nerek, ostrego zapalenia trzustki, choroby niedokrwiennej serca czy choroby nowotworowej. Analiza ilorazu szans wykazała, iż cukrzyca, dobowe wahania glikemii oraz średnie ciśnienie tętnicze krwi stanowią czynnik ryzyka wystąpienia epizodu hipoglikemii < 60 mg/dl. W odniesieniu do średniego ciśnienia tętniczego krwi MAP zaobserwowano, iż wzrost MAP o 10 mmHg powoduje zmniejszenie prawie o połowę ryzyka wystąpienia epizodu hipoglikemii < 60 mg/dl (OR=0.49).

Przyczyną hipoglikemii, a zwłaszcza hipoglikemii spontanicznej, może być niewydolność nadnerczy towarzysząca krytycznej chorobie. Nasiloną odpowiedź prozapalną poprzez cytokiny prozapalne prowadzi do zahamowania osi podwzgórze - przysadka - nadnercza, powodując niewydolność nadnerczy. Dodatkowo zwraca się uwagę na oporność tkanek obwodowych na kortykosteroidy. Zjawiska te towarzyszą stanowi określanemu jako niewydolność nadnerczy związanej z krytyczną chorobą (Critical Illness Related Corticoid Insufficiency), który to stan definiuje się jako niedostateczną odpowiedź i aktywność steroidów w stosunku do ciężkości stanu chorego. Częstość niewydolności nadnerczy u chorych w krytycznym stanie określa się na około 20 %, a u chorych z rozpoznaniem wstrząsem septycznym częstość niewydolności nadnerczy może dochodzić nawet do 60 %. Niewydolność nadnerczy oraz oporność tkanek obwodowych na

kortykosteroidy rozwijające się w przebiegu CIRCI prowadzą do nadmiernej odpowiedzi prozapalnej, hipotensji nie reagującej na płynoterapię, wymagającej wazopresorów oraz do hipoglikemii [90]. Przeprowadzona przeze mnie analiza porównawcza chorych, którzy otrzymywali steroidy z tymi, którzy ich nie wymagali wykazała jedynie większe zapotrzebowanie na insulinę w kontekście godzin insulinoterapii i dawki insuliny w przeliczeniu na dzień pobytu w grupie chorych, u których stosowano steroidy. Nie zaobserwowano natomiast różnic w średnich wartościach glikemii, wahaniami dobowych glikemii czy epizodach hiperglikemii i hipoglikemii. .

Uwzględniając hiperglikemiczny potencjał żywienia pozajelitowego [9,102] dokonano analizy porównawczej profilu glikemicznego chorych z ciężką sepsą oraz wstrząsem septycznym względem zmiennej grupującej jaką było stosowanie żywienia pozajelitowego. W przeprowadzonym przeze mnie badaniu nie wykazano istotnych różnic w profilu glikemicznym chorych, którzy otrzymywali żywienie pozajelitowe w porównaniu do chorych żywionych wyłącznie enteralnie. Wykazano jedynie, iż chorzy żywieni pozajelitowo wymagali dłuższego okresu wlewu insuliny w ciągu doby, co nie wiązało się jednak z większymi dawkami insuliny. Nie zaobserwowano różnic w liczbie epizodów hipoglikemii, hiperglikemii, średnich wartościach glikemii czy dobowych wahaniami glikemii. Wydaje się wobec tego, iż stosowanie żywienia pozajelitowego, znowu analizując je jako pojedynczy czynnik, nie wywierało istotnego wpływu na profil glikemiczny badanej grupy chorych septycznych. W badaniach nad chorymi z ostrym zapaleniem trzustki, chorymi z urazami czaszkowo mózgowymi oraz urazami brzucha stwierdzono, iż stosowanie żywienia enteralnego w porównaniu z pozajelitowym wiąże się z rzadszymi epizodami hiperglikemii i mniejszym zapotrzebowaniem na insulinę [102,134].

Analizując prace Van den Berghe zwracano uwagę na kwestię żywienia pozajelitowego, a dokładniej na nietypowy schemat żywienia stosowany w badanej populacji, który polegał na podawaniu w pierwszej dobie po zabiegu kardiochirurgicznym 200-300 g glukozy, a w następnej dobie wprowadzano całkowite żywienie pozajelitowe lub żywienie enteralne. Autorzy badania z 2009 roku twierdzą, iż korzyści ze stosowania intensywnej insulinoterapii w badaniu Van den Berghe z 2001 roku mogły wynikać właśnie z takiego schematu żywienia pooperacyjnego [30]. Metaanaliza z 2010 roku zwraca uwagę, iż ścisła kontrola glikemii ma szczególne znaczenie u chorych żywionych pozajelitowo. Autorzy tejże metaanalizy konkludują, iż intensywna insulinoterapia, obok zwiększania ryzyka hipoglikemii, zwiększa także ryzyko zgonu u chorych, którzy nie otrzymywali żywienia pozajelitowego [72]. Twierdzą oni także, iż żywieniu pozajelitowemu częściej towarzyszy hiperglikemia, a średni poziom glikemii u chorych żywionych parenteralnie w jednym z analizowanych badań wynosił 224 mg/dl w porównaniu do 130 mg/dl u chorych żywionych enteralnie. Podobnie epizody ciężkiej hiperglikemii > 300 mg/dl występowały u 20 % chorych żywionych pozajelitowo w porównaniu do 1,5 % chorych żywionych

dojelitowo. Wyższe wartości glikemii u chorych żywionych pozajelitowo wynikają z większego ładunku węglowodanowego zawartego w mieszankach stosowanych do żywienia parenteralnego. Ponadto doustnie podawana glukoza powoduje większy wyrzut insuliny wynikający ze stymulacji śluzówki jelit do produkcji inkretyn, czynników pobudzających sekrecję trzustkową insuliny. Efekt inkretynowy odpowiada za 50-70 % całkowitego ładunku insuliny wydzielanej w odpowiedzi na doustną podaż glukozy. Dodatkowo podwyższona zawartość glukozy w żyłę wrotnej powoduje zmniejszenie wątrobowej produkcji glukozy [72].

Profil glikemiczny kształtowany jest w wyniku funkcjonowania i współdziałania wielu narządów, w tym trzustki, wątroby i nerek, których dysfunkcja może prowadzić do zachwiania metabolizmu węglowodanowego. Zaburzenia ze strony trzustki u chorych oddziałów intensywnej terapii najczęściej wynikają z ostrego zapalenia trzustki. W przebiegu ostrego zapalenia trzustki dochodzi często do hiperglikemii, za którą odpowiada rozwój objawów układowej odpowiedzi zapalnej, martwica trzustki i spadek liczby komórek β oraz insulinooporność tkanek obwodowych [103]. Wprawdzie ostre zapalenie trzustki nie jest wymieniane jako czynnik ryzyka hipoglikemii, ale ciężki stan chorego i wysoka punktacja w skali APACHE II u chorego w przebiegu ostrego zapalenia trzustki są związane z ryzykiem hipoglikemii [106]. W przeprowadzonym przeze mnie badaniu chorzy z ostrym zapaleniem trzustki mieli wyższe średnie wartości glikemii oraz zapotrzebowanie na insulinę, wyrażone w godzinach insulinoterapii oraz dawce insuliny w przeliczeniu na dobę pobytu, co potwierdzałoby hiperglikemiczny profil i przebieg ostrego zapalenia trzustki, a także rozwój insulinooporności w przebiegu ostrego zapalenia trzustki. Nie wykazano jednak różnic w częstości epizodów hiperglikemii, hipoglikemii oraz dobowych wahań glikemii.

Choroby wątroby lub jej zaburzona funkcja w przebiegu wstrząsu septycznego także wpływają na profil glikemiczny chorych w stanie krytycznym. Z jednej strony dysfunkcja hepatocytów prowadzi do insulinooporności i do epizodów hiperglikemii, a z drugiej strony dysfunkcyjne hepatocyty nie są w stanie magazynować glikogenu, co może przyczyniać się do rozwoju hipoglikemii [56]. Ponadto rozwój powikłań septycznych prowadzi do zmniejszonej wątrobowej syntezy glukozy w procesie glukoneogenezy prowadząc do hipoglikemii [56]. Choroba wątroby jest także wymieniana jako jeden z czynników ryzyka hipoglikemii u chorych w stanie krytycznym [106]. W przeprowadzonym przeze mnie badaniu chorzy, którzy zmarli w oddziale intensywnej terapii i w szpitalu mieli istotnie wyższe wartości parametrów funkcji wątroby (bilirubina, Alat, Aspat), co mogło mieć wpływ na różnice w profilu glikemicznym tych podgrup chorych. Celem wyjaśnienia tej kwestii przeprowadzono analizę porównawczą profilu glikemicznego badanej populacji chorych względem zmiennej grupującej jaką była wartość INR powyżej i poniżej 1,5 oraz wartość bilirubiny

powyżej i poniżej 1 mg/dl. Przeprowadzone przeze mnie analizy nie wykazały istotnych statystycznie różnic w średnich wartościach glikemii, w zakresie wahań dobowych glikemii, liczbie epizodów hiperglikemii i hipoglikemii, a także w zapotrzebowaniu na insulinę w podgrupach chorych z upośledzoną i prawidłową funkcją wątroby. Wyniki te mogą świadczyć, iż analiza odrębnego czynnika jakim jest dysfunkcja wątroby w oddzieleniu od pozostałych narządów kształtujących profil glikemiczny, nie jest wystarczające celem oceny gospodarki węglowodanowej chorego w stanie septycznym.

Podobnie jak upośledzenie funkcji wątroby może zaburzać homeostazę glikemiczną chorych w stanie krytycznym, dysfunkcja nerek także może wpłynąć na profil glikemiczny tych chorych. Analogicznie do zaburzeń funkcjonowania wątroby, niewydolność nerek z jednej strony przyczynia się do insulinooporności i do hiperglikemii, a z drugiej strony badanie analizujące najczęstsze przyczyny hipoglikemii, dowodzi, że niewydolność nerek stanowi drugie najczęstsze rozpoznanie u chorych z epizodem hipoglikemii [80]. Dodatkowo oceniając wpływ niewydolności nerek na profil glikemiczny należy wziąć pod uwagę stosowanie terapii nerkozastępczej, która stanowi nieodłączny element leczenia niewydolności nerek oraz jest też często wykorzystywana w terapii samego wstrząsu septycznego. Stosowanie terapii nerkozastępczej wymieniane jest wśród czynników ryzyka hipoglikemii u chorych w stanie krytycznym [129]. W przeprowadzonej przeze mnie analizie zaobserwowano, iż chorzy, którzy zmarli w oddziale intensywnej terapii oraz w szpitalu w porównaniu z chorymi, którzy przeżyli, mieli wyższe wartości kreatyniny oraz większy odsetek tych chorych wymagał terapii nerkozastępczej, mimo iż odsetek chorych z niewydolnością nerek był porównywalny w obu grupach. Stosowanie terapii nerkozastępczej w analizie ilorazu szans okazało się czynnikiem ryzyka zgonu w oddziale intensywnej terapii (OR=7.8) oraz zgonu szpitalnego (OR=3.7). Analiza porównawcza chorych względem zmiennej grupującej jaką jest poziom kreatyniny powyżej lub poniżej 1.2 mg/dl nie wykazała różnic w zapotrzebowaniu na insulinę, mierzonego liczbą godzin insulinoterapii, dawką insuliny, oraz w średnich wartościach glikemii, w dobowych waniach glikemii, w liczbie epizodów hiperglikemii i hipoglikemii. Analogiczne porównanie profilu glikemicznego dokonano dzieląc chorych względem zmiennej grupującej, jaką jest stosowanie terapii nerkozastępczej. Chorzy, u których stosowano terapię nerkozastępczą wymagali większych dawek insuliny w przeliczeniu na godzinę oraz na dzień pobytu w oddziale intensywnej terapii ($p=0.078$). Nie zaobserwowano większego odsetka epizodów hipoglikemii < 40 mg/dl, < 60 mg/dl oraz < 80 mg/dl, z wyjątkiem epizodów hipoglikemii spontanicznej < 80 mg/dl u tych chorych. Fakt ten może w pewnym stopniu potwierdzić doniesienia o terapii nerkozastępczej jako czynniku ryzyka wystąpienia hipoglikemii u chorych w stanie krytycznym.

5.5 Wnioski

- 5.5.1. Chorzy z ciężką sepsą oraz wstrząsem septycznym, którzy zmarli w oddziale intensywnej terapii oraz w trakcie analizowanej hospitalizacji mieli większe dobowe wahania glikemii.
- 5.5.2. Większy odsetek chorych, którzy zmarli w oddziale intensywnej terapii oraz w trakcie analizowanej hospitalizacji doświadczył epizodów hipoglikemii < 40 mg/dl, hipoglikemii spontanicznej < 40 mg/dl, hipoglikemii < 60 mg/dl oraz hipoglikemii spontanicznej < 60 mg/dl, a czynnikiem ryzyka wystąpienia epizodu hipoglikemii < 60 mg/dl jest cukrzyca i nieprawidłowe średnie ciśnienie tętnicze.
- 5.5.3. Większy odsetek chorych, którzy zmarli w trakcie analizowanej hospitalizacji doświadczył epizodów hiperglikemii > 180 mg/dl, a czynnikiem ryzyka wystąpienia takiego epizodu jest cukrzyca.
- 5.5.4. Analiza porównawcza względem pojedynczego czynnika, takiego jak stosowanie steroidów, stosowanie żywienia pozajelitowego, stosowanie terapii nerkozastępczej, stosowanie amin presyjnych, wystąpienie ostrego zapalenia trzustki, wartość wskaźnika INR > 1.5 , stężenie bilirubiny > 1.0 mg/dl, stężenie kreatyniny > 1.2 mg/dl z wyjątkiem cukrzycy, nie wykazała istotnych różnic w profilu glikemicznym chorych z ciężką sepsą.

6 Streszczenie

Chorzy z ciężką sepsą oraz wstrząsem septycznym, u których dochodzi do rozwoju zjawiska "stress hyperglycemia" i towarzyszącej temu hiperglikemii wymagają dożylnego wlewu insuliny oraz ciągłego monitoringu poziomu glukozy we krwi. Burzliwa dyskusja w literaturze dotycząca optymalnego zakresu terapeutycznego glikemii zakończyła się zmianą wytycznych Surviving Sepsis Campaign z 2008 roku z zaleceniem stosowania dożylnego wlewu insuliny, gdy wartości glikemii przekraczają 180 mg/dl i utrzymywanie wartości glikemii na poziomie około 150 mg/dl.

Zalecany zakres terapeutyczny wartości glikemii ewoluował od zaleceń stosowania intensywnej insulinoterapii i ścisłej kontroli glikemii w przedziale 80 - 110 mg/dl poprzez badania zwracające uwagę na problem hipoglikemii związanych z intensywną insulinoterapią i brak korzyści ze ścisłej kontroli glikemii do ostatnich doniesień badania NICE SUGAR przeprowadzonego w grupie ponad 6000 chorych, które udowodniło większą śmiertelność w grupie chorych, u których stosowano intensywną insulinoterapię i które przyczyniło się do zmiany wytycznych SSC w 2009 roku.

W przeprowadzonej pracy dokonano analizy porównawczej profilu glikemicznego chorych z ciężką sepsą oraz wstrząsem septycznym. Grupę badawczą stanowiła dokumentacja medyczna 98 chorych przyjętych do oddziału intensywnej terapii w latach 2005 - 2009. W oddziale stosowany jest schemat insulinoterapii nadzorowany przez zespół pielęgniarstwa, polegający na dożylnym ciągłym wlewie ludzkiej insuliny krótkodziałającej przy pomocy pomp infuzyjnych według ustalonego protokołu, dostosowując szybkość wlewu insuliny do wartości aktualnie zmierzonej glikemii. Docelowa wartość glikemii mieści się w przedziale 80 - 150 mg/dl.

Wykazano, iż chorzy z ciężką sepsą oraz wstrząsem septycznym, którzy zmarli w oddziale intensywnej terapii oraz w trakcie analizowanej hospitalizacji mieli większe dobowe wahania glikemii, które okazały się także czynnikiem ryzyka zgonu w oddziale intensywnej terapii oraz zgonu szpitalnego. Większy odsetek chorych, którzy zmarli w oddziale intensywnej terapii oraz w trakcie analizowanej hospitalizacji doświadczył epizodu hipoglikemii < 40 mg/dl, hipoglikemii spontanicznej < 40 mg/dl, hipoglikemii < 60 mg/dl oraz hipoglikemii spontanicznej < 60 mg/dl. Wystąpienie tych epizodów hipoglikemii okazało się także czynnikiem ryzyka zgonu w oddziale intensywnej terapii oraz zgonu szpitalnego. Podobnie większy odsetek chorych z ciężką sepsą oraz wstrząsem septycznym, którzy zmarli w trakcie analizowanego pobytu w szpitalu doświadczył epizodu hiperglikemii > 180 mg/dl, który także stanowił czynnik ryzyka zgonu szpitalnego. Analiza

uwzględniająca fakt wzajemnych oddziaływań poszczególnych narządów oraz interwencji terapeutycznych, które wpływają na profil glikemii wykazała, że czynnikiem ryzyka wystąpienia epizodu hipoglikemii < 60 mg/dl jest cukrzyca oraz średnie ciśnienie tętnicze, a czynnik ryzyka wystąpienia epizodu hiperglikemii > 180 mg/dl to cukrzyca. Analiza porównawcza względem pojedynczego czynnika, takiego jak stosowanie steroidów, stosowanie żywienia pozajelitowego, stosowanie terapii nerkozastępczej, stosowanie amin presyjnych, wystąpienie ostrego zapalenia trzustki, wartość wskaźnika INR > 1.5 , stężenie bilirubiny > 1.0 mg/dl, stężenie kreatyniny > 1.2 mg/dl z wyjątkiem cukrzycy, nie wykazała istotnych różnic w profilu glikemicznym chorych z ciężką sepsą oraz wstrząsem septycznym, potwierdzając fakt, iż analiza odrębnego, pojedynczego czynnika w oddzieleniu od interwencji terapeutycznych oraz funkcjonowania narządów kształtujących profil glikemiczny, nie jest wystarczająca celem oceny gospodarki węglowodanowej chorego w stanie septycznym.

Przeprowadzone badanie wykazało podkreślany obecnie w piśmiennictwie aspekt dobowych wahań glikemii i ich większego znaczenia niż średnie wartości glikemii oraz problem epizodów hipoglikemii, które wpływają na śmiertelność chorych z sepsą. Zwrócono także uwagę na złożoność czynników wpływających na status glikemiczny chorych z ciężką sepsą, uwzględniając także aspekt funkcjonowania bariery krew - mózg w kontekście jej dysfunkcji towarzyszącej reakcji septycznej, nasilonego transportu insuliny do ośrodkowego układu nerwowego w odpowiedzi na uwalniany lipopolisacharyd oraz antagonistycznego działania insuliny w tkankach obwodowych i w ośrodkowym układzie nerwowym. Fakty te pokazują jak złożone jest zagadnienie profilu glikemicznego chorych z ciężką sepsą oraz wstrząsem septycznym oraz jak długa droga czeka badaczy zanim ustalony zostanie optymalny zakres terapeutyczny glikemii i sposób jego kontroli

7 Abstract

Patients with severe sepsis and septic shock who experience "stress hyperglycemia" and associated elevated blood glycemia levels require intravenous insulin infusion and continuous monitoring of blood glucose levels. The debate over most appropriate blood glucose level ended with the change of Surviving Sepsis Campaign guidelines from the year 2008 with new recommendations to start insulin infusion when blood glucose level is above 180 mg/dl and to keep blood glucose level in the area of 150 mg/dl. The recommended blood glucose level changed through the years starting with the recommendations of intensive insulin therapy and tight glycemia control in the range of 80 -110 mg/dl. However further studies showed no benefits from intensive insulin therapy and noticed a significant risk of episodes of severe hypoglycemia associated with tight glycemia control. The results of the NICE SUGAR study which included over 6000 patients proved an increased risk of death in patients treated according to the intensive insulin therapy protocols and were associated with the change of Surviving Sepsis Campaign guidelines in the year 2009.

The performed study compared glycemia profile of patients with severe sepsis and septic shock. The study included 98 patients admitted to intensive care unit in the years 2005-2009. An insulin therapy protocol supervised by the nursing staff is being used in the intensive care unit, in which short acting insulin is being administered intravenously with the use of an automatic pump with the dosage of insulin adjusted to the measured glycemia level according to specific protocol. The recommended level of glycemia is between 80 and 150mg/dl.

The study showed that patients with severe sepsis and septic shock who died in the intensive care unit or who died in the hospital had statistically significant higher daily glycemia variations, which proved to be a risk factor of intensive care unit and hospital death. A higher percent of patients who died in the intensive care unit and in the hospital had episodes of hypoglycemia < 40 mg/dl, spontaneous hypoglycemia < 40 mg/dl, hypoglycemia < 60 mg/dl and spontaneous hypoglycemia < 60 mg/dl. The episodes also proved to be risk factors of intensive care unit and hospital mortality. Similarly a higher percent of patients with severe sepsis and septic shock who died in the hospital had episodes of hyperglycemia > 180 mg/dl, which was also a risk factor of inhospital death. An analysis which included cooperation of vital organs and therapeutic interventions which affect glycemia profile showed that diabetes and mean arterial pressure MAP are risk factors of hypoglycemia < 60 mg/dl and diabetes is a risk factor of hyperglycemia > 180 mg/dl. There was no

statistically significant difference in the glycemia profile when patients with severe sepsis and septic shock were compared according to the usage of steroids, parenteral nutrition, renal replacement therapy, vasopressors, diagnosis of acute pancreatitis, INR > 1.5, bilirubin level > 1.0 mg/dl, creatinine level > 1.2 mg/dl, except diabetes. These results confirmed the fact that the analysis of a single parameter without paying attention to the influence of many therapeutic interventions and cooperation of organs is not sufficient to evaluate glycemia homeostasis of a septic patient.

The performed study proved that daily glycemia variations are more important than mean glycemia levels. Daily glycemia variations together with episodes of hypoglycemia had a significant impact on mortality of septic patients. The study paid also attention to the broad variety of factors influencing glycemic profile of septic patients, including dysfunction of blood-brain barrier which is the result of sepsis, increased transport of insulin to the central nervous system as a response to the release of the bacterial lipopolysaccharide and the opposite reactions of peripheral insulin and insulin in the central nervous system. These facts show the complexed aspect of glycemia profile of patients with severe sepsis and septic shock which makes finding the optimal glycemia level even more difficult.

8 Piśmiennictwo

1. Mayr DV, Dünser WM, Greil V et al: Causes of death and determinants of outcome in critically ill patients. *Critical Care* 2006, 10:R154
2. National Vital Statistics Report, 2004 Volume 53, Number 5
3. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J et al: Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Critical Care Medicine* 2001 ;29:1303-10.
4. Dellinger P, Levy M, Carlet J et al: Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Critical Care Medicine* 2008; 36:296-327.
5. Mizock B: Alterations in fuel metabolism in critical illness: hyperglycaemia. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology and Metabolism* 2001; 15:533-551.
6. Malmberg K, Norhammar A, Wedel H et al: Glycometabolic State at Admission: Important Risk Marker of Mortality in Conventionally Treated Patients With Diabetes Mellitus and Acute Myocardial Infarction: Long-Term Results From the Diabetes and Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI) Study. *Circulation* 1999; 99:2626-2632.
7. Wang Y, Lim L, Levi C et al: Influence of Hyperglycemia on Stroke Mortality. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* 2001; 10:11-18.
8. Capes S, Hunt D, Malmberg K et al: Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview. *Lancet* 2000; 355:773–78.
9. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F et al: Intensive Insulin Therapy in Critically Ill Patients. *New England Journal of Medicine* 2001; 345:1359–1367.
10. The NICE-SUGAR Study Investigators: Intensive versus Conventional Glucose Control in Critically Ill Patients. *New England Journal of Medicine* 2009; 360: 1283-1297.
11. Dellinger P and the SSC Executive Committee: Surviving Sepsis Campaign Statement on Glucose Control in Severe Sepsis 2009.
12. Hoesel L, Ward P: Mechanisms of inflammatory response syndrome in sepsis. *Drug Discovery Today: Disease Mechanisms* 2004; 1(3)
13. Bone R.C. et al: Sepsis syndrome: a valid clinical entity. *Methylprednisolone Severe Sepsis*

- Study Group. *Critical Care Medicine* 1989; 17: 389–393.
14. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference (1992): Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Critical Care Medicine* 1992; 20: 864–874.
 15. Levy M et al: SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Medicine* 2001; 29: 530–538.
 16. Rivers E, McIntyre L, Morro D et al: Early and innovative interventions for severe sepsis and septic shock: taking advantage of a window of opportunity. *Canadian Medical Association Journal* 2005; 173:1054-1065.
 17. Ward P.A: The dark side of C5a in sepsis. *Nature Reviews Immunology* 2004; 4: 133–142.
 18. Angus D.C. et al: Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Critical Care Medicine* 2001; 29: 1303–1310.
 19. Martin GS, Mannino DM, Eaton S et al: The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *New England Journal of Medicine* 2003; 348:1546–1554.
 20. Padkin A, Goldfrad C, Brady AR et al: Epidemiology of severe sepsis occurring in the first 24 hrs in intensive care units in England, Wales, and Northern Ireland. *Critical Care Medicine* 2003; 31:2332–2338.
 21. Annane D, Aegerter P, Jars- Guincestre MC et al: Current epidemiology of septic shock: the CUB-Rea Network. *Am J Respir Critical Care Medicine* 2003; 168:165–172.
 22. Kübler A, Mayzner-Zawadzka E, Durek G et al: Częstość występowania sepsy w oddziałach intensywnej terapii w Polsce. *Anestezjologia Intensywna Terapija* 2007; 2: 90-94.
 23. Blackwell T.S, Christman J.W: Sepsis and cytokines: current status. *British Journal of Anesthesia* 1996; 77: 110-117.
 24. Snowden C, Kirkman E: The pathophysiology of sepsis. *British Journal of Anesthesia* 2002; 2 : 11-14.
 25. Adams D.H, Shaw S: Leucocyte–endothelial interactions and regulation of leucocyte migration. *Lancet* 1994; 343: 831–836.
 26. Riedemann N.C. et al: Regulatory role of C5a in LPS-induced IL-6 production by neutrophils during sepsis. *Journal of the Federation of American Societies for Experimental Biology* 2004; 18: 370–372.
 27. Bone R.C: Sir Isaac Newton, sepsis, SIRS, and CARS. *Critical. Care Medicine* 1996; 24; 1125–1128.

28. Hotchkiss R.S, Karl I.E: The pathophysiology and treatment of sepsis. *New England Journal of Medicine* 2003; 348:138–150.
29. Remick D.G: Pathophysiology of Sepsis. *The American Journal of Pathology* 2007; 170: 1435-1444.
30. 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. *Canadian Medical Association Journal* 2009;180: 799-800.
31. Wiener RS, Wiener DC, Larson RJ: Benefits and risks of tight glucose control in critically ill adults: A meta-analysis. *Journal of American Medical Association* 2008; 300: 933–44.
32. Murray RK, Granner DK, Mayes Peter et al. *Biochemia Harpera*. PZWL 2004
33. Traczyk W, Trzebski A: Fizjologia człowieka z elementami fizjologii stosowanej i klinicznej. PZWL 2007
34. Pessin JE, Bell G: Mammalian facilitative glucose transporter family: structure and molecular regulation. *Annual Review of Physiology* 1992; 54: 911-930.
35. Yki-Jarvinen H: Action of insulin on glucose metabolism in vivo. *BallieÁre's Clinical Endocrinology and Metabolism* 1993; 7: 903-927.
36. Baron AD, Brechtel G, Wallace P et la: Rates and tissue sites of non-insulin- and insulin-mediated glucose uptake in humans. *American Journal of Physiology* 1988; 255: 769-774.
37. Pagliassotti MJ, Cherrington AD: Regulation of net hepatic glucose uptake in vivo. *Annual Review of Physiology* 1992; 54: 847-860.
38. Aarsland A, Chinkes DL, Sakurai Y et al: Insulin therapy in burn patients does not contribute to hepatic triglyceride production. *Journal of Clinical Investigation* 1998; 101: 2233-2239.
39. Niijima A: Neural mechanisms in the control of blood glucose concentration. *Journal of Nutrition* 1989; 119: 833-840.
40. Rossetti L, Giaccari A, Barzilai N et al: Mechanism by which hyperglycemia inhibits hepatic glucose production in conscious rats. *Journal of Clinical Investigation* 1993; 92: 1126-1130.
41. Tappy L, Cayeux MC, Schneiter P et al: Effects of lactate on glucose metabolism in healthy subjects and in severely injured hyperglycemic patients. *American Journal of Physiology*

- 1995; 268: 630-635.
42. Moore MC, Connolly CC, Cherrington AD: Autoregulation of hepatic glucose production. *European Journal of Endocrinology* 1998; 138: 240-248.
 43. Frankenfield DC, Omert LA, Bedellino MM et al: Correlation between measured energy expenditure and clinically obtained variables in trauma and sepsis patients. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 1994; 18: 398-340.
 44. Chrousos G: The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune-mediated inflammation. *New England Journal of Medicine* 1995; 332: 1351-1360.
 45. Akira S, Hirano T, Taga T et al: Biology of multifunctional cytokines: IL-6 and related molecules (IL 1 and TNF). *Journal of the Federation of American Societies for Experimental Biology* 1990; 4: 2860-2867.
 46. Imura H, Fukata J: Endocrine-paracrine interaction in communication between the immune and endocrine systems. Activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in inflammation. *European Journal of Endocrinology* 1994; 130: 32-37.
 47. Frayn KN, Little RA, Maycock PF: The relationship of plasma catecholamines to acute metabolic and hormonal responses to injury in man. *Circulatory Shock* 1985; 16: 229-240.
 48. Frayn KN: Hormonal control of metabolism in trauma and sepsis. *Clinical Endocrinology* 1986; 24:577-599.
 49. McLeod MK, Carlson DE, Gann DS: Hormonal responses associated with early hyperglycemia after graded hemorrhage in dogs. *American Journal of Physiology* 1986; 251: 597-600.
 50. Siegel JH, Cerra FB, Coleman B et al. Physiological and metabolic correlations in human sepsis. *Surgery* 1979; 86: 163-193.
 51. Miyoshi H, Shulman GI, Peters EJ et al. Hormonal control of substrate cycling in humans. *Journal of Clinical Investigation* 1988; 81: 1545-1555.
 52. Wolfe RR: Substrate utilization/insulin resistance in sepsis/trauma. *Baillière's Clinical Endocrinology and Metabolism* 1997; 11: 645-647.
 53. Lang CH, Dobrescu C, Bagby GL: Tumor necrosis factor impairs insulin action on peripheral glucose disposal and hepatic glucose output. *Endocrinology* 1992; 130: 43-52.
 54. Flores EA, Istfan N, Pomposelli JJ et al. Effect of interleukin-1 and tumor necrosis factor/cachectin on glucose turnover in the rat. *Metabolism* 1990; 39: 738-743.
 55. Mehta VK, Hao W, Brooks-Worrell BM et al: Low-dose interleukin 1 and tumor necrosis factor individually stimulate insulin release but in combination cause suppression. *European Journal of Endocrinology* 1994; 130: 208-214.

56. Wilmore DW, Goodwin CW, Aulick LH et al. Effect of injury and infection on visceral metabolism and circulation. *Annals of Surgery* 1980; 192: 491-500.
57. Kellum JA, Kramer DJ, Lee K et al. Release of lactate by the lung in acute lung injury. *Chest* 1997; 111: 1301-1305.
58. Haji-Michael PG, Ladriere L, Sener A et al: Leukocyte glycolysis and lactate output in animal sepsis and ex vivo human blood. *Metabolism* 1999; 48: 779-785.
59. Mizock BA: Alterations in carbohydrate metabolism during stress: a review of the literature. *American Journal of Medicine* 1995; 98: 75-84.
60. Sakurai Y, Zhang XJ, Wolfe RR: TNF directly stimulated glucose uptake and leucine oxidation and inhibits FFA flux in conscious dogs. *American Journal of Physiology* 1996; 270: 864-872.
61. Mezaros K, Lang CH, Bagby GJ et al: Contribution of different organs to increased glucose consumption after endotoxin administration. *Journal of Biological Chemistry* 1987; 262: 10965-10970.
62. Lang CH, Brobrescu C: Gram-negative infection increases noninsulin-mediated glucose disposal. *Endocrinology* 1991; 128: 645-653.
63. Meszaros K, Lang CH, Bagby GJ et al: Tumor necrosis factor increases in vivo glucose utilization of macrophage-rich tissues. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 1987; 149: 1-6.
64. Bird TA, Davies A, Baldwin SA et al: Interleukin-1 stimulates hexose transport in fibroblasts by increasing the expression of glucose transporters. *Journal of Biological Chemistry* 1990; 265: 13578-13583.
65. Sun XJ, Crimmins DL, Myers MG Jr et al: Pleiotropic insulin signals are engaged by multisite phosphorylation of IRS-1. *Molecular and Cellular Biology* 1993; 13: 7418-7428.
66. del Aguila L, Claeys KP, Kirwan JF: TNF- α impairs insulin signaling and insulin stimulation of glucose uptake in C2C12 muscle cells. *American Journal of Physiology* 1999; 276: 849-855.
67. Lang CH: Sepsis-induced insulin resistance in rats is mediated by a β -adrenergic mechanism. *American Journal of Physiology* 1992; 263: 703-711.
68. Rosmarin DK, Wardlaw GM, Mirtallo J: Hyperglycemia associated with high, continuous infusion rates of total parenteral nutrition dextrose. *Nutrition in Clinical Practice* 1996; 11: 151-156.
69. Pei-Ra Ling, Smith RJ, Bistrian BR: Hyperglycemia enhances the cytokine production and oxidative responses to a low but not high dose of endotoxin in rats. *Critical Care Medicine*

- 2005; 33: 1084-1089.
70. Pei-Ra Ling, Smith RJ, Bistran BR: Acute effects of hyperglycemia and hyperinsulinemia on hepaticoxidative stress and the systemic inflammatory response in rats. *Critical Care Medicine* 2007; 35: 555–560.
 71. Montori VM, Bistran BR, McMahon MM: Hyperglycemia in Acutely Ill Patients. *Journal of American Medical Association*, 2002;288 : 2167-2169.
 72. Marik PE, Preiser JC: Toward Understanding Tight Glycemic Control in the ICU. A Systematic Review and Metaanalysis. *Chest* 2010;137; 544-551.
 73. Wang Y, Lim L, Levi C et al: Influence of Hyperglycemia on Stroke Mortality. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* 2001;10: 11-18.
 74. O'Neill PA, Davies I, Fullerton KJ et al: Stress hormone and blood glucose response following acute stroke in the elderly. *Stroke* 1991; 22: 842-847.
 75. Takala J, Ruokonen E, Webster NR, et al: Increased mortality associated with growth hormone treatment in critically ill adults. *New England Journal of Medicine* 1999; 341:785-792.
 76. Wilmore DW, Goodwic CW, Aulick LH et al: Effect of Injury and Infection on Visceral Metabolism and Circulation. *Annals of Surgery* 1980; 192: 491-502.
 77. Zimmermann A, Zimmermann T, Schattenberg J et al: Alterations in lipid, carbohydrate and iron metabolism in patients with non-alcoholic steatohepatitis (NASH) and metabolic syndrome. *European Journal of Internal Medicine* 2011; 22: 305–310.
 78. Lecube A, Hernandez C, Sim´o R: Glucose abnormalities in non-alcoholic fatty liver disease and chronic hepatitis C virus infection: the role of iron overload. *Diabetes Metabolism Research and Reviews* 2009; 25: 403–410.
 79. Hye-Jun Shin, Young-Ho Park, Sun-Uk Kim et al: Hepatitis B virus X protein regulates hepatic glucose homeostasis via activation of inducible nitric oxide synthase. *Journal of Biological Chemistry* 2011; 286: 29872-29881.
 80. Fischer KF, Lees JA, Newman JH: Hypoglycemia in Hospitalized Patients. *New England Journal of Medicine* 1986; 315: 1245-1250.
 81. McGuinness OP, Tugiwari T, Murrell S et al. Impact of chronic stress hormone infusion on hepatic carbohydrate metabolism in the conscious dog. *American Journal of Physiology* 1993; 265: 314-322.
 82. Stumvoll M, Periello G, Meyer C et la: Role of glutamine in human carbohydrate metabolism in kidney and other tissues. *Kidney International* 1999; 55: 778-792.
 83. Cersosimo E, Judd RL, and Miles JM: Insulin regulation of renal glucose metabolism in

- conscious dogs. *Journal of Clinical Investigations* 1994; 93: 2584–2589.
84. Basi S, Pupim LB, Simmons EM: Insulin resistance in critically ill patients with acute renal failure. *American Journal of Physiology Renal Physiology* 2005; 289: F259-F264.
 85. Jacobs D, Hayes G, Truglia J et al: Alterations of glucose transporter systems in insulin-resistant uremic rats. *American Journal of Physiology Endocrinology Metabolism* 1989; 257: E193–E197.
 86. Andersen SK, Gjedsted J, Christiansen C et al: The roles of insulin and hyperglycemia in sepsis pathogenesis. *Journal of Leukocyte Biology* 2004; 75: 413–421.
 87. Booth G, Stalker TJ, Lefer AM et al: Elevated ambient glucose induces acute inflammatory events in the microvasculature: effects of insulin. *American Journal of Physiology Endocrinology Metabolism* 2001; 280: E848–E856.
 88. Kromah F, Tyroch A, McLean S et al: Relative adrenal insufficiency in the critical care setting: debunking the classic myth. *World Journal of Surgery* 2011; 35:1818-1823.
 89. Marik PE: Critical Illness-Related Corticosteroid Insufficiency. *Chest* 2009;135;181-193.
 90. Annane D, Bellissant E, Bollaert PE et al: Corticosteroids for severe sepsis and septic shock: a systematic review and meta-analysis. *British Medical Journal* 2004; 329:480–489.
 91. Confalonieri M, Urbino R, Potena A et al: Hydrocortisone infusion for severe community-acquired pneumonia: a preliminary randomized study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2005; 171:242–248.
 92. Annane D, Sebille V, Charpentier C et al: Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *Journal of American Medical Association* 2002; 288: 862–871.
 93. Meduri GU, Golden E, Freire AX et al: Methylprednisolone infusion in patients with early severe ARDS: results of a randomized trial. *Chest* 2007; 131:954–963.
 94. Dunn JF, Nisula BC, Rodbard D: Transport of steroid hormones: binding of 21 endogenous steroids to both testosterone-binding globulin and corticosteroid-binding globulin in human plasma. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1981; 53:58–68.
 95. Ho JT, Al-Musalhi H, Chapman MJ et al: Septic shock and sepsis: a comparison of total and free plasma cortisol levels. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2006; 91:105–114.
 96. Dimopoulou I, Alevizopoulou P, Dafni U, et al: Pituitary-adrenal response to human corticotropin-releasing hormone in critically ill patients. *Intensive Care Medicine* 2007; 33:454–459.
 97. Meduri GU, Muthiah MP, Carratu P, et al. Nuclear factor- κ B- and glucocorticoid receptor -

- mediated mechanisms in the regulation of systemic and pulmonary inflammation during sepsis and acute respiratory distress syndrome: evidence for inflammation-induced target tissue resistance to glucocorticoids. *Neuroimmunomodulation* 2005; 12:321–338.
98. Annane D, Maxime V, Ibrahim F et al: Diagnosis of adrenal insufficiency in severe sepsis and septic shock. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2006; 174:1319–1326.
 99. Soni A, Pepper GM, Wyrwinski PM, et al. Adrenal insufficiency occurring during septic shock: incidence, outcome, and relationship to peripheral cytokine levels. *American Journal of Medicine* 1995; 98:266–271.
 100. Chien JY, Jerng JS, Yu CJ et al.: Low serum level of high-density lipoprotein cholesterol is a poor prognostic factor for severe sepsis. *Critical Care Medicine* 2005; 33:1688–1693.
 101. Marik PE, Zaloga GP: Adrenal insufficiency during septic shock. *Critical Care Medicine* 2003; 31:141–145.
 102. Petrov MS, Zagainov VE: Influence of enteral versus parenteral nutrition on blood glucose control in acute pancreatitis: A systematic review. *Clinical Nutrition* 2007; 26, 514–523.
 103. Andersson B, Pendse ML, Andersson R: Pancreatic function, quality of life and costs at long-term follow-up after acute pancreatitis. *World Journal of Gastroenterology* 2010; 16: 4944-4951.
 104. Pelli H, Lappalainen-Lehto R, Piironen A et al: Pancreatic Damage after the First Episode of Acute Alcoholic Pancreatitis and Its Association with the Later Recurrence Rate. *Pancreatology* 2009; 9:245–251.
 105. Moritoki E, Bellomo R, Stachowski E et al. Variability of blood glucose concentration and short-term mortality in critically ill patients. *Anesthesiology*. 2006; 105: 244-252.
 106. Bagshaw SM, Bellomo R, Jacka MJ et al. The impact of early hypoglycemia and blood glucose variability on outcome in critical illness. *Critical Care* 2009; 13: R92.
 107. Krinsley JS: Association between hyperglycemia and increased hospital mortality in a heterogeneous population of critically ill patients. *Mayo Clinic Proceedings* 2003; 78: 1471-1478.
 108. Pittas AG, Siegel RD: Insulin Therapy for Critically Ill Hospitalized Patients A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Archives of Internal Medicine* 2004;164:2005-2011.
 109. Ellger B, Westphal M, Stubbe HD et al: Glycemic control in sepsis and septic shock : Friend or foe. *Anaesthesist* 2008; 57:43-48.
 110. Vanhorebeek I, Langouche L, Van den Berghe G: Tight blood glucose control with insulin in

- the ICU: facts and controversies. *Chest*. 2007; 132: 268- 278.
111. Krinsley JS, Grover A: Severe hypoglycemia in critically ill patients: risk factors and outcomes. *Critical Care Medicine* 2007; 35:(2262-2267.
112. Bellomo R, Egi M: Glycemic control in the intensive care unit: why we should wait for NICE-SUGAR. *Mayo Clinic Proceedings* 2005; 80:1546- 1548.
113. Egi M, Bellomo R, Stachowski E et al: Intensive insulin therapy in postoperative intensive care unit patients: a decision analysis. *American Journal of Respiratory Critical Care Medicine* 2006;173:407-413.
114. Angus DC, Abraham E: Intensive insulin therapy in critical illness. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2005;172:1358-1359.
115. Brunkhorst FM, Kuhat E, Engel C et al: Intensive insulin therapy in patients with severe sepsis and septic shock is associated with an increased rate of hyperglycemia-results from a randomized multicenter study (VISEP). *Infection* 2005; 33:19.
116. Marik PE, Varon J: Intensive insulin therapy in the ICU: is it now time to jump off the bandwagon? *Resuscitation* 2007;74:191-193.
117. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F et al German Competence Network Sepsis (SepNet). Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *New England Journal of Medicine* 2008; 358:125-139.
118. Preiser JC, Devos P: Clinical experience with tight glucose control by intensive insulin therapy. *Critical Care Medicine* 2007;35:S503-S507.
119. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G et al: Intensive insulin therapy in the medical ICU. *New England Journal of Medicine* 2006; 354: 449-461.
120. Bistrian BR, McCowen KC: Nutritional and metabolic support in the adult intensive care unit: key controversies. *Critical Care Medicine* 2006;34:1525–31.
121. McCowen KC, Maykel JA, Bistrian BR: Intensive insulin therapy in critically ill patients. *New England Journal of Medicine* 2002;346:1586–1588.
122. Rosmarin DK, Wardlaw GM, Mirtallo J: Hyperglycemia associated with high, continuous infusion rates of total parenteral nutrition dextrose. *Nutrition in Clinical Practice* 1996; 11: 151-156.
123. Banks W: Denial Versus Dualism: The Blood-Brain Barrier as an Interface of the Gut-Brain Axis. *Endocrinology* 2006; 147:2609–2610.
124. Yu Y, Kastin AJ, Pan W: Reciprocal Interactions of Insulin and Insulin-Like Growth Factor I in Receptor-Mediated Transport across the Blood-Brain Barrier *Endocrinology* 2006; 147:2611–2615.

125. Xiaioa H, Banks WA, Niehoff ML: Effect of LPS on the permeability of the blood–brain barrier to insulin. *Brain Research* 2001; 896: 36-42.
126. Banks WA: The Blood-Brain Barrier: Connecting the Gut and the Brain. *Regulatory Peptides* 2008; 149: 11–14.
127. Bruning JC, Gautam D, Burks DJ et al: Role of brain insulin receptor in control of body weight and reproduction. *Science* 2000; 289:2122–2125.
128. The COITSS Study Investigators: Corticosteroid treatment and intensive insulin therapy for septic shock in adults: a randomized controlled trial. *Journal of American Medical Association* 2010; 303(4):341-348.
129. Vriesendorp TM, DeVries JH, Hoekstra JB et al: Hypoglycemia and strict glycemic control in critically ill patients. *Current Opinion in Critical Care* 2008;14:397-402.
130. Van den Berghe G, Wilmer A, Milants I et al: Intensive insulin therapy in mixed medical/surgical ICU; benefit versus harm. *Diabetes* 2006; 55: 3151-3159.
131. Van Cromphaut S, Wilmer A, Van den Berghe G: Intensive insulin therapy for patients with sepsis in the ICU? *New England Journal of Medicine* 2007; 356: 1179-1181.
132. Preier JC, Devos P, Ruiz-Santana S et al: A prospective randomized multi-centre controlled trial on tight glucose control by intensive insulin therapy in adult intensive care units: the Glucontrol study. *Intensive Care Medicine* 2009; 35: 1738-1748.
133. Annane D: Tight Glycemic Control in Critically Ill Patients. *Journal of American Medical Association* 2010; 303: 1694-1695.
134. Suchner U, Senfleben U, Eckart T et al: Enteral versus parenteral nutrition: effects on gastrointestinal function and metabolism. *Nutrition* 1996;12:13–22.