

Robert Hahn, professor, överläkare, anestesikliniken, Södersjukhuset, Stockholm (robert.hahn@anest.sos.sll.se)

Insulin minskar dödligheten inom intensivvården

Tydligast effekt efter hjärtkirurgi

II Insulinresistens förknippas vanligen med åldersdiabetes och det »metabola syndromet X«, men är också en naturlig komponent i kroppens svar på svår sjukdom och kirurgi. Detta fenomen innebär ett minskat insulinstimulerat upptag av glukos, framför allt i muskulatur, och beskrivs ibland som energibesparande. Ett försvårat upptag av glukos medför att blodets glukoshalt ökar. Hyperglykemi är därför mycket vanligt hos patienter som just opererats eller som vårdas på intensivvårdsavdelning.

Andra faktorer kan förstärka denna hyperglykemi. En låg blodvolym tjänar exempelvis som stimulus för glukoneogenes. Det hormonella svaret på exogent glukos är dessutom effektivare vid oral tillförsel än vid intravenös, och just den senare vägen används initialt efter kirurgi.

En måttlig förhöjning av glukoshalten i blod har därför knappast oroat de läkare som arbetar med intensivvård. Insulin ges självklart inför hotande glukosuri, men intresset för att behandla måttliga förhöjningar av blodglukosnivån har varierat.

Överraskande aspekter i ny studie

En studie som nyligen publicerades i *New England Journal of Medicine* bidrar med överraskande aspekter på värdet av insulinbehandling [1]. Drygt 1 500 patienter som intagits vid en kirurgisk intensivvårdsavdelning i Belgien randomiserades av Greet van der Berghe och medarbetare till att erhålla aktiv kontroll av blodglukosnivån, vilket innebar att exogent insulin gavs för att hålla blodsockret på mellan 4,4 och 6,1 mmol/l, eller konventionell blodsockerkontroll, där blodglukos fick ligga på mellan 10,0 och 11,1 mmol/l. Insulin gavs som intravenös infusion och tillförseln justerades efter blodprov var fjärde timme.

Resultatet visar att den mer intensiva behandlingen minskade dödligheten från 8,0 procent till 4,6 procent. Den förbättrade överlevnaden stod att hänföra främst till en minskad risk för multipel organsvikt. Hos dem som vårdades på intensivvårdsavdelningen i mer än fem dagar sjönk därför dödligheten mest: från 20,2 procent till 10,6 procent. Man rapporterar även en halvering såväl av antalet infektioner som av blodtransfusioner och fall av njursvikt.

Van der Berghes studie har fått stor uppmärksamhet både inom sjukvården och i svensk dagspress. Resultatet är intres-

SAMMANFATTAT

Måttlig hyperglykemi är en förväntad effekt av kirurgi och svår sjukdom.

En belgisk studie randomiserade 1 548 patienter inom kirurgisk intensivvård antingen till aktiv blodsockerkontroll med insulin eller till en försiktig behandlingsambition där insulin gavs främst för att förhindra glukosuri.

Aktiv kontroll av blodsockret sänkte dödligheten från 8,0 procent till 4,6 procent.

Denna positiva effekt gällde främst dem som vårdades i mer än fem dygn samt de 70 procent av patienterna som just genomgått toraxkirurgi.

sant genom att det påvisar en kraftig effekt av en relativt begränsad förändring i en ofta komplex behandling.

Ytterligare några detaljer är av värde. Studie- och kontrollgrupp förefaller vara jämförbara vad gäller ålder (63 år) och sjuklighet. En tämligen stor dos glukos gavs intravenöst under första dygnet, motsvarande 2–3 liter 10-procentig glukos per dygn, vilket innebär att även 40 procent av kontrollgruppen behövde tillförsel av insulin. Därefter inleddes total parenteral och/eller oral nutrition.

Risk för missuppfattning av studiens giltighet

Demografiska siffror visar att 70 procent av patienterna i båda grupperna vårdades efter toraxkirurgi. Slagsidan åt postoperativ vård efter toraxingrepp är så tydlig att förhållandet borde ha framgått av artikeltexten, kanske även i arbetets abstract. Den mindre uppmärksamme läsaren riskerar annars att missa denna information.

Frånvaron av medicinsk intensivvård, liksom den kraftiga representationen av patienter med så svår hjärtsjukdom att kirurgi behövts, medför dessutom att studiens resultat inte

okritiskt kan överföras till vilken intensivvårdsavdelning som helst.

I Sverige är patienternas bakgrund vanligen betydligt mer heterogen. Intensivvård efter toraxkirurgi kan snarare ses som ett specialfall av postoperativt omhändertagande som inte förekommer ens på alla sjukhus. Detta behöver inte minska värdet av studien, men missuppfattning kan uppstå vad gäller resultatens giltighet i den egna praktiken.

En tabell innehåller uppgifter om dödligheten i subgrupperna. En tydlig effekt erhöles efter toraxkirurgi, medan insulin knappast förbättrade överlevnaden efter intensivvård till följd av trauma, brännskador, kärlkirurgi eller bukkirurgi med tillstötande peritonit. Författarna berättar själva att studien avbröts i förtid eftersom effekten av insulin var så kraftig. Deras plan var egentligen att studera 2 500 patienter. Jag tycker att man borde ha fortsatt studien för de patienter som erhöles intensivvård av andra skäl än toraxkirurgi. För dem kan studiens hypotes nämligen inte alls anses vara validerad.

Viktigt att utreda effekterna av aktiv blodglukoskontroll

Greet van der Berghes och medarbetares studie kommer säkert att följas av andra som berör värdet av insulinbehandling vid andra sjukdomar än diabetes. Just nu känns det mest angeläget att tydligt identifiera värdet av aktiv kontroll av blodglukos för olika patientgrupper. Mekanismen bakom de förmanliga effekterna bör också utredas. Höga blodglukosvärden gynnar uppkomst av infektioner och neuropati. Det är möjligt att leukocyttaktivering till följd av infektion ökat incidensen av multipel organsvikt med septiskt fokus i kontrollgruppen.

Metabola förändringar kan också tjäna som förklaring. Att både insulin och glukos förs in till cellerna är en intressant konsekvens av intensiv styrning av blodsockret. Insulin är ett anabolt verkande hormon som torde motverka den katabolism som regelmässigt ses efter svår sjukdom och kirurgi. Ökad passage av glukos in till cellerna förbättrar förstås tillgången på energisubstrat, vilket är av tänkbart värde. Upptaget av glukos medför till sist en osmolärt betingad och ganska kraftig hydrering av cellerna, vilket torde mildra den traumainducerade cellkrympning som möjligen är själva signalen till postoperativ katabolism [2].

Andra medicinska observationer

Andra medicinska observationer har blivit intressantare genom Greet van der Berghes studie, t ex det faktum att insulinresistens efter kirurgi tycks kunna motverkas av nutritiv strategi. Olle Ljungqvist och medarbetare i Stockholm har visat att insulinresistensen mildras av att glykogendepåerna fylls på innan operationen börjar [3]. En gammal tradition är annars att patienten skall vara helt fastande sedan natten före operationen.

Ett annat exempel är att ett »stressat« hjärta tycks fungera bättre av att förbränna glukos i stället för fria fettsyror. Intra-venös infusion av glukos och insulin, förkortat GIK, har därför använts för att optimera hjärtfunktionen efter hjärtinfarkt och hjärtkirurgi. Under de första timmarna efter hjärtinfarkt kan GIK möjligen minska dödligheten i denna sjukdom [4]. Hur ofta GIK ges efter hjärtkirurgi varierar mycket, även behandlingens intensitetsgrad.

Rolf Svedjeholm och medarbetare i Linköping har visat att den neuroendokrina responsen på hjärtkirurgi kräver mycket höga doser insulin för att skifta hjärtmuskelnens energituttjande från fria fettsyror till glukos, och samma förhållande gäller för typ II-diabetiker [5, 6]. En sådan högdos-GIK har både positivt inotropa och vasodilaterande egenskaper.

Sammanfattningsvis visar den nya studien att dödligheten

inom kirurgisk intensivvård kan minskas genom att hyperglykemi motverkas med insulin. Andra studier behövs för att avgöra huruvida indikation för sådan aktiv sänkning av blodsockernivån föreligger även för andra patientgrupper än de som genomgår postoperativ vård efter toraxkirurgi. Mekanismen bör också utredas.

Referenser

1. Van der Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2001;345:1 359-67.
2. Häussinger D, Roth E, Lang F, Gerok W. Cellular hydration state: an important determinant of protein catabolism in health and disease. *Lancet* 1993;341:1 330-2.
3. Ljungqvist O, Thorell A, Gutnikak M, Häggmark T, Efendic S. Glucose infusion instead of preoperative fasting reduces postoperative insulin resistance. *J Am Coll Surg* 1994;178:329-36.
4. Diaz R, Paolasso EA, Piegas LS, Tajer CD, Gil Moreno M, Corvalán R, et al. Metabolic modulation of acute myocardial infarction. *Circulation* 1998;98:2227-34.
5. Svedjeholm R, Håkanson E, Vanhanen I. Rationale for metabolic support with amino acids and glucose-insulin-potassium (GIK) in cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 1995;59: S1 5-22.
6. Szabó Z, Arnqvist H, Håkanson E, Jorfeldt L, Svedjeholm R. Effects of high-dose glucose-insulin-potassium on myocardial metabolism after coronary surgery in patients with type II diabetes. *Clin Sci* 2001;101:37-43.