

***Obligatorisk Selvstændig Valgfri Opgave I
(OSVAL I)***

Blodglukose kontrol hos diabetikere under hjertekirurgi

Skrevet af Stud.med. Amardeep Singh (5. semester) under vejledning af
Overlæge Stig Yndgaard (*Thoraxanæstesiologisk afdeling, Rigshospitalet*)
Censor: Overlæge Allan Hjortrup (*Gastrokirurgisk afsnit, Rigshospitalet*)

Dato for aflevering: 01/09-2003

***Københavns Universitet
2003***

Blodglukose kontrol hos diabetikere under hjertekirurgi

Introduktion

Diabetes mellitus er den hyppigste af alle endokrine sygdomme. Den forekommer med stigende prævalens hos 5-10% i alderen 60-80 år og hos 1-2% af befolkningen som helhed [1]. I 1995 var der 135 millioner personer med diabetes [2]. Det forventes at tallet i år 2010 vil være steget til 213 millioner [3], og i 2025, vil der være 300 millioner mennesker i hele verden med diabetes [4]. Patienter med diabetes mellitus har øget risiko for operativt indgreb. Diabetes er en velkendt risikofaktor i udviklingen af bl.a. hjerte-kar sygdomme og hjerteinfarkt [5]. Patienter med diabetes har væsentligt øget kort- og langtidsmortalitet i forbindelse med kirurgi [6]. Et retrospektivt studie fra 1985 [7] har vist at velregulerede diabetes ikke nødvendigvis er forbundet med en øget postoperativ morbiditet. En nyere belgisk undersøgelse har vist at blodglukose (BG) mellem 4,5-6,1 hos intensive patienter giver færre komplikationer og bedre overlevelse i det intensive forløb [8].

Formålet med denne opgave er at beskrive de hormonelle og metaboliske ændringer der foregår under kirurgi; at beskrive de to former for diabetes mellitus; at undersøge effekten af BG på den postoperative morbiditet og mortalitet; at beskrive konventionelle samt den nyere intensive behandlingsregimer for blodglukose kontrol under kirurgi; at forklare hvordan den præoperative evaluering kan minimere risiko for postoperative komplikationer; og til sidst, med eget studie af 46 diabetespatienter under hjertekirurgi på Rigshospitalet at undersøge hvorvidt det er muligt at holde blodglukose på et lavere niveau ved brug af den intensive regime fremfor de konventionelle.

Den hormonelle regulering af blodglukosekoncentrationen

Insulin secernerer fra β -cellerne i de Langerhanske øer i pancreas. Indtagelse af føde øger insulinkoncentration i plasma, idet bl.a. glukose i føden stimulerer insulin sekretion hvorved blodglukose nedsættes¹. *Glukagon* syntetiseres i α -cellerne i de Langerhanske øer, og virker diametralt modsat insulin ved at øge koncentrationen af blodglukose. *Væksthormon* (hGH), dannes i hypofysens forlap og påvirker bl.a. metabolismen ved at danne insulinresistens, øge lipolysen, samt øge opbygningen af muskelproteiner. *Kortisol* er en steroid hormon som dannes i binyrerne stimuleret af Adrenokortikotrop hormon (ACTH), og påvirker blodglukosen ved at øge den. Kortisol i plasma øges ved stress, hvorfor der ses en stigning i plasma koncentration af glukose [9,10,11]

¹ Hvordan insulin påvirker metabolismen ligger udenfor opgavens omfang, og skal derfor ikke gennemgås nærmere.

Blodglukose kontrol hos diabetikere under hjertekirurgi

Diabetes mellitus (Sukkersyge)

Diabetes mellitus kan inddeles i to hovedtyper: *Insulinkrævende diabetes mellitus* (IDDM, type-1, ungdomsdiabetes) og *Ikke-insulin krævende diabetes mellitus* (NIDDM, type-2, aldersdiabetes), som ses hos 90-95% af alle diabetes patienter [4]. IDDM er karakteriseret ved nedsat eller ophørt produktion af insulin fra B-cellerne i pancreas. Ved NIDDM er der nedsat følsomhed for insulin i vævene, men ingen reduktion i insulinproduktionen. Der er nedsat insulinstimuleret glukoseoptagelse i perifert væv og nedsat insulinstimuleret hæmning af glukoneogenesen i leveren [12].

Den normale blodglukose koncentration er ved faste på 3,5-5,5 mmol/l, og ca. 7-8 mmol/l efter indtagelse af kulhydratrig kost, men falder til den ovennævnte normale grænse i løbet af ca. to timer. Hos diabetikeren er blodglukoset både ved faste og efter måltid naturligvis forhøjet.

Elektiv kirurgis påvirkning på organismens metabolisme

Den *kirurgiske trauma* medfører hormonelle og metaboliske forandringer, som fremmer katabolisme, gluconeogenese, hyperglykæmi og ketogenese [13,14]. **Macdonald et al.** [15] målte i 1975 plasmakoncentrationer af blodglukose (BG) og væksthormon (hGH) i 23 patienter som undergik hjertekirurgi og fandt at BG var forhøjet omkring det operative forløb. Dette er bekræftet af Malatinskys undersøgelser senere i 1984 [16]. hGH var ligeledes forhøjet i begge studier. Kirurgi giver desuden øget sekretion af ACTH [1]. Denne samlede øgning af hormonel sekretion ledsages af en stigning i glukagonsekretionen, samt en initial hæmning af insulinsekretionen. Endvidere stimuleres lipolysen som udtryk for den lave insulin sekretion samt perifer insulin resistens og stigning i katekolaminkoncentrationen. Kortisol koncentrationen i blodplasma er forhøjet under operationen [4, 15].

De fleste *anæstetika* påvirker metabolismen i meget mindre grad end selve kirurgien [1]. **Malatinsky et al. (1986)** viste i deres undersøgelse af 123 patienter som undergik mindre såvel som større operative indgreb, at anæstesi ikke medfører store ændringer i metabolismen [17].

Faste forårsager et fald i blodglukose og insulin og samtidig en stigning i koncentrationen af lipidmetabolitter, der tjener som vigtige alternative energikilder og hjælper med at bevare vævsprotein [1]. Blod-alanin koncentrationen falder, mens glukagon koncentrationen stiger, medførende at leveren bruger mere alanin til gluconeogenesen. Nyere undersøgelser har vist, at det præoperative faste slet ikke er nødvendig og endda skadeligt for blodglukose niveauet (herom senere i afsnittet: *Den præoperative forberedelse*).

Blodglukose kontrol hos diabetikere under hjertekirurgi

Alle patienter (diabetikere såvel som ikke-diabetikere) oplever den kirurgiske stress. Men i modsætning til normale, ikke-insulin krævende patienter, kan diabetikere ikke kompensere med en øget insulinsekretion. Det metaboliske respons på kirurgi hos den insulinbehandlede patient afhænger derfor bl.a. af mængden af exogent tilført insulin og insulinresistensen. De metaboliske og hormonelle ændringer accentureres ved diabetes [1, 14]. Det er derfor væsentligt at være opmærksom på svingninger i BG under kirurgi hos diabetikere. De samme ændringer ses hos den NIDDM-patient, men i mindre grad pga. den endogene insulin produktion. Det skal understreges, at ændringer i metabolismen ikke altid er så simple som det fremgår i denne opgave. Der må f.eks. tages højde for individuelle forskelle [18].

Morbiditet og mortalitet i forbindelse med kirurgi

Hjertekirurgi medfører ændringer i insulinsekretionen og insulinresistens. Dette medfører

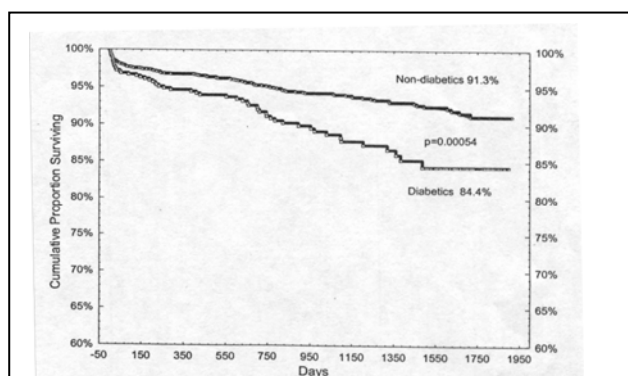


Fig 1. Kumulativ 5-års overlevelse (Kaplan-Meier) hos diabetes og ikke-diabetes patienter efterfølgende koronararterie bypass operation. (Szabo et al. 2002)

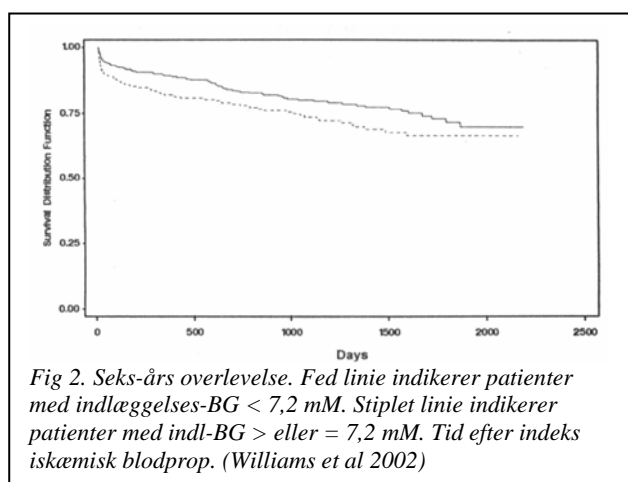


Fig 2. Seks-års overlevelse. Fed linie indikerer patienter med indlæggelses-BG < 7,2 mM. Stiplet linie indikerer patienter med indl-BG > eller = 7,2 mM. Tid efter indeks iskæmisk blodprop. (Williams et al 2002)

hyperglykæmi – i ekstreme tilfælde helt op til ca. 55 mmol/L [19]. Hyperglykæmi er en kendt faktor i forværringen af neurologiske skader som følge af cerebralt iskæmi. Dette sker formentlig pga. den anerobe glycolyse-induceret omdannelse af glukose til lactat, som forårsager intracellulær acidose og ringe cellulær funktion.

Williams et al (2002) [20] har undersøgt effekter af hyperglykæmi på kort- og langtidsmortalitet.

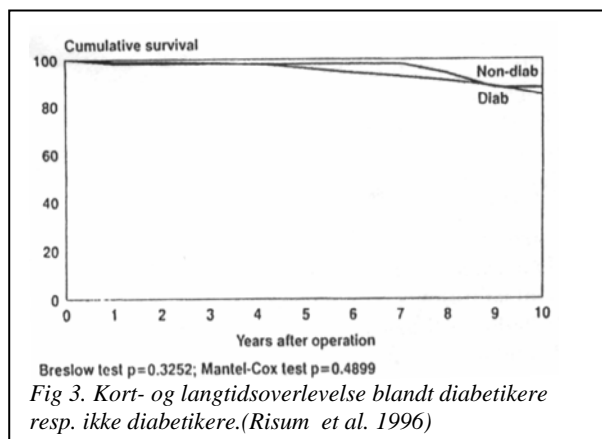
De undersøgte over 650 patienter indlagt pga. iskæmiske tilstande og fandt, at selvom hyperglykæmi (over 7,2 mmol/l) var hyppigt blandt patienterne, blev de behandlet suboptimalt mhp. blodglukoseregulation. 90% af disse patienter som havde hyperglykæmi ved indlæggelse fortsatte med den høje blodglukose under sygehusopholdet. 43% af alle hyperglykæmiske patienter modtog ingen behandling for hyperglykæmi. Andre studier har

ligeledes dokumenteret dårlig blodglukose kontrol på sygehusene [21,22]. Denne øget mortalitet varer

Blodglukose kontrol hos diabetikere under hjertekirurgi

fra 30 dage efter infarkt, til mindst 6 år efter (Fig. 1 og 2). De præcise mekanismer for hvordan hyperglykæmi påvirker mortaliteten efter blodprop kendes imidlertid ikke.

En større norsk undersøgelse, med 1000+ patienter har vist, at diabetiske patienter efter blodprop har en øget langtids mortalitet rate end ikke-diabetikere; uden at have en øget korttids mortalitet rate (Fig. 3) [23]. Denne konklusion støttes af en nyere undersøgelse af **Szabo et al.(2002)**, som har sammenlignet mortalitet og morbiditet tendenser i over 2500 diabetiske og ikke-diabetiske patienter



der er blevet opereret for hjerteoperation. Også de fandt, at langtids mortalitet og morbiditet øges for diabetikere, mens korttids mortalitet og morbiditet var den samme blandt diabetikere og ikke-diabetikere. Det er især insulinbehandlede diabetikere, der er i fare for postoperative komplikationer. Tablet- og/eller diæt behandlede, har større risiko end ikke-diabetikere, men mindre end insulinbehandlede diabetikere [5].

Konventionelle regimer til blodglukoseregulation under kirurgi

Insulinmangel og/eller insulinresistens som det ses ved diabetes mellitus vil, som nævnt før, disponere til et abnormt metabolisk respons på kirurgi. Dette karakteriseres ved hyperglykæmi og ketonstofdannelse med deraf følgende risiko for polyuri, dehydrering, hyperosmolaritet, elektrolytforskydninger og evt. koma [24]. *Den egentlige udfordring i behandlingsprincipperne under kirurgi går ud på at vedligeholde metabolisk stabilitet, og undgå af hypoglykæmi og excessiv hyperglykæmi [6].* Jeg vil nedenfor diskutere og senere sammenligne de forskellige regimer, der har været mest anvendt indenfor kirurgien gennem tiderne.

Teoretisk set ville det være ideelt at holde blodglukose nær det normale i forbindelse med kirurgi. Men faren ved dette er øget risiko for hypoglykæmi, som er livsfarligt i forbindelse med hjertekirurgi, da patienten ligger bevidstløs under påvirkning af anæstetika; i bevidstløs tilstand, vil patienten ikke vise de almindelige tegn på hypoglykæmi, og man vil derfor være meget afhængig af blodglukose målinger. BG under 1,5 mmol/l er livstruende inden for 3-5 minutter og hypoglykæmi er således en begrænsende faktor i forsøget om at normalisere BG i insulinkrævende diabetiske patienter [25]. Man

Blodglukose kontrol hos diabetikere under hjertekirurgi

har tidligere forsøgt at holde blodglukose tæt på de optimale værdier under kirurgiske indgreb, men der findes ikke bevis for at dette er nødvendigt [26]. Sarita Bajaj har ment at behandlingsregimer ikke bør tilstræbe normoglykæmi; det har ikke nogen positiv effekt på den postoperative behandlingsforløb, og risikoen for hypoglykæmi forøges betydeligt [27]. De fleste behandlingsformer tilstræbte for nogle år siden en let hyperglykæmi (5 – 12 mmol/L) under kirurgi. Nogle forfattere har foreslået at der sættes ind med behandling for BG, når den overstiger 11,1 mmol/l, idet nyrernes tærskelværdi for glukose ligger på mellem 10 - 11,1 mmol/l [4]. Højere BG-værdier kan give anledning til osmotisk diurese med vand- og elektrolyttab som følge. Disse følger kan muligvis forårsage forværret sårheling. Endvidere kan den efterfølgende dehydrering være forbundet med betydelige hæmodynamiske ændringer og dårlig vævsperfusion [13].

Det er væsentligt at skelne mellem de to former for diabetes mellitus NIDDM og IDDM, når man skal fastlægge behandlingsregimet under operationen; da typen påvirker krav til farmaka og risiko af metaboliske komplikationer i forhold til insulin sensitivitet og insulinopeni [27].

NIDDM

I forbindelse med mindre kirurgiske indgreb, er der sjældent behov for insulinbehandling hos NIDDM-patienter i diæt –og/eller peroral antidiabetisk behandling. I disse tilfælde er det vigtigt at undgå glukoseinfusion, så der ikke opstår hyperglykæmi [13]. Alle NIDDM-patienter, der er i insulinbehandling, skal behandles med insulin i forbindelse med kirurgi. NIDDM-patienter, der er i behandling med perorale antidiabetika og/eller diæt skal ligeledes behandles med insulin i forbindelse med større kirurgiske indgreb. Hvis den metaboliske status er utilfredsstillende, kan patienten ligeledes behandles med insulin ved mindre kirurgi. Ifølge **Malling (1991)**, anbefales GIK-regimet i forbindelse med større elektiv operation af NIDDM-patienter [1]. Dog er denne anbefaling baseret på undersøgelser, hvor GIK-behandlingen er sammenlignet med en behandling, hvor patienterne ikke får insulin, orale diabetika eller glukose/laktatholdige infusioner.

IDDM

I 1989, undersøgte **Mescheryakov et al.** forandringer i glukose metabolismen hos 177 patienter der undergik hjertekirurgi [28]. Han delte patienterne i tre grupper: Gruppe I fik tilført *glukose* under operationen; Gruppe II fik *hverken glukose eller insulin*; Gruppe III fik *både glukose og insulin*.

Blodglukose kontrol hos diabetikere under hjertekirurgi

Det viste sig, at patienterne i Gruppe I udviklede hyperglykæmi pga. forhøjet glukose koncentration i blodplasma, og nedsat insulin sekretion; Gruppe II udviklede forhøjet antal af antistoffer mod insulin samt nedsat funktion af β -cellerne i de Langerhanske øer i 16-18 timer efter operationen; mens Gruppe III opnåede en normal BG umiddelbart efter operationen. Dagen efter operationen, fandtes der hos Gruppe III, normal koncentrationer af plasma insulin og C-peptid². Dette studie har vist, at infusion indeholdende både insulin og glukose er den mest optimale behandling under kirurgi. Et stort antal studier har anbefalet den kontinuerlige insulin infusion for IDDM-patienter, mens velregulerede NIDDM-patienter kan klare sig uden nogen særlig insulin behandling [4]. Dog bør der gribes ind med insulinbehandling når BG-værdierne stiger udenfor et afgrænset område.

Man inddeler som regel de hyppigst anvendte behandlingsformer for IDDM-patienter i to hovedgrupper [27]:

- Subkutane insulinbehandling med jævne mellemrum
- Kontinuerlig intravenøs insulinbehandling.

Det ældste regimen for insulinbehandling, den **subkutane regime** består hovedsageligt i subkutan administration af insulin med jævne mellemrum efter behov. Insulin kan ligeledes administreres intravenøst med jævne mellemrum. Ulempen ved disse intermitterende regimer er, at absorption af insulin kan være variable og uforudsigelig, hvilke kan medføre store udsving i blodglukose. Denne variation i absorption skyldes metaboliske ændringer i kroppen i løbet af dagen, og under kirurgi [29]. **Hemmerling et al. (2001)** [4] undersøgte 48 insulin-afhængige type-2 diabetikere, og fandt GIK og den subkutane regime som værende lige gode. Den subkutane er dog mere praktisk idet den er mere simpel end GIK. Desuden undersøgte de glukose niveauet hos disse patienter postoperativt (op til 4 timer efter operationen), som viste sig at være stabil ved begge regimer. Denne relative stabilitet kan forklares ved den endogene insulin produktion, om end nedsat. I andre studier, har GIK-regimet givet bedre diabetisk kontrol hos insulin-krævende patienter under mindre kirurgi, end den subkutane regime. Desuden har den også givet bedre blodglukose kontrol under større kirurgi [30]. Erfaring viser, at den postoperative behandling med supplerende hurtigvirkende insulin er meget krævende og kan let give anledning til usikkerhed og konfusion hos plejepersonalet [13]. Mange anser den subkutane regime for at værende uacceptabel ved større former for kirurgi [29].

² C-peptid (eng.:connecting peptide) er et biologisk inaktivt fragment af proinsulin, der fraspaltes under sekretionen. Da C-peptid har en længere halveringstid i plasma end insulin har, anvendes den klinisk til at vurdere den endogene insulinproduktion.

Blodglukose kontrol hos diabetikere under hjertekirurgi

Det **intravenøse regime**, først introduceret af **Alberti et al.** i 1979 anses af mange for at være den mest rationale og fysiologiske behandlingsmetode under den operative periode [26, 29]. Denne metode er sikker, effektiv og fleksibel. Metoden kræver dog hurtige og nøjagtige ”bed-side” blodglukose målinger. Der findes mindst to regimer til intravenøs administration af insulin og glukose:

- 1) Samlede infusion af glukose, insulin og kalium (**GIK**).
- 2) Separat infusion af glukose og insulin³ (**SIGI**).

Det vides ikke med sikkerhed hvilken af de to intravenøse regimer er bedst egnet til perioperativ behandling af diabetes patienter. GIK regimet er fordelagtig fordi den er simpel [29]. Endvidere, undgås svær metabolisk dysregulation, da der samtidig ændres på mængden af glukose og insulin . Ulempen er det ekstra arbejde det giver ved at skifte hele posen ud, hver gang blodglukose er uden for de acceptable grænser. Dette er dog ikke tilfældet med ca. 60% af alle patienter, som vil kunne opretholde en blodglukosekoncentration indenfor det terapeutiske område under det kirurgiske indgreb [31]. Trods dens udbredt anvendelse, anså **Dunnet et al.** i 1988 ikke GIK regimet som værende den optimale regime til regulation af BG [6]. Han forudså, at fremtiden formentligt kunne byde på regimer der tilstræbte normoglykæmi, hellere end den sikre metode med let forhøjet BG.

SIGI-regimet er derimod langt mere fleksible, idet glukose og insulin infunderes med separate pumper, således at man kan regulere individuelt på infusionen. SIGI har den fleksibilitet, der er nødvendig i forbindelse med komplicerede operationer, såsom åben hjertekirurgi [13]. Behandlingen af IDDM-patienter, som skal under operative indgreb, er meget omdiskuteret. Der findes ikke en insulindoseringsprogram, der gælder for alle insulinbehandlede patienter, da det kirurgiske respons, insulinabsorptionen, og insulinfølsomheden varierer, ikke kun mellem patienterne, men også for den enkelte patient i den perioperative periode [24].

Præoperativ evaluering og forberedelse

Tidligere var det almindeligt, at insulinkrævende diabetikere blev indlagt 2-3 døgn før det kirurgiske indgreb, til regulation af diabetesen [14, 24]. Men der foreligger ingen bevis for, at dette var nødvendigt. I 1988 anbefalede **Alberti & Marshall**, at patienten blev indlagt dagen før operationen, og såfremt blodglukose på indlæggelsesdagen var mellem 5-12 mmol/L, skulle der ikke foretages yderligere før

³ Det må erindres, at insulin har stimulerende virkning på Na⁺-K⁺-ATPasen, som i særlige tilfælde kan medføre en livstruende hypokaliæmi. Ved disse tilfælde kan man indgive kalium ved SIGI regimet.

Blodglukose kontrol hos diabetikere under hjertekirurgi

operationen [1]. I disse dage er sygehusvæsenet i de vestlige lande blevet effektueret, m.h.p. at formindske diverse omkostninger. Det er derfor mere praktisk at diabetes-patienter indlægges på selve operationsdagen [27].

Insulinresistens – Glukose behandling

Som tidligere nævnt, vil kroppen reagere med diverse metaboliske ændringer, når den udsættes for stress eller skade. Den mest åbenlyse ændring er en stigning i blodglukose ved insulinresistens. Denne resistens overfor insulin sker til dels ved at blokere optagelse af glukose i insulin-sensitive væv, primært skeletmuskulatur. Denne proces er associeret med en ændring i responsen på de specifikke glukosetransporterende proteiner (GLUT4). I normale raske personer translokeres disse proteiner fra intracellulære membraner til cellemembranen, hvor de faciliterer glukose transport. Dette er hensigtsmæssigt, da glukosen dirigeres til vigtigere steder i kroppen, i dette tilfælde CNS og blodlegemer, m.h.p. overlevelse. Denne proces sker ikke tilstrækkeligt postoperativt, med efterfølgende hyperglykæmi [32].

Frem til slutning af 1980'erne har den præoperative faste været en del af forberedelserne til kirurgiske indgreb⁴. Men i slutningen af 80'erne, er man begyndt at undre sig over vigtigheden af fasten. Flere lande er begyndt at anbefale væsker (juice, vand, kaffe, te uden mælk) op til 2 timer før operationen [33]. Ifølge **Ljungqvist (2003)** er den præoperativt faste over midnat ikke nødvendig. Indtagelse af væske og solid kost op til hhv. 2 og 6 timer før operationen er ufarlig, og kan forbedre patientens tilstand, primært ved at formindske tørst [34]. Denne metode formindsker sandsynligheden for postoperative komplikationer, idet den også nedsætter insulin resistensen efter operationen.

For nyligt har man opdaget, at den posttraumatiske hyperglykæmi kan skade patienten. Ljungquist (2002) [32] viste at glukose behandling i forbindelse med intensiv insulin behandling i brandsår patienter, kan forbedre heling af transplanterede hud. Insulin resistens kan påvirke indlæggelsestiden på sygehus. Det er muligt at halvere resistens overfor insulin hos patienter, ved at behandle dem med glukose enten i.v. eller peroralt før operationen, i stedet for den præoperative faste. Denne halvering har medført et kortere ophold, og derved en større effektivisering af behandlingen. Desuden har behandlingen vist at reducere komplikationer efter hjertekirurgi.

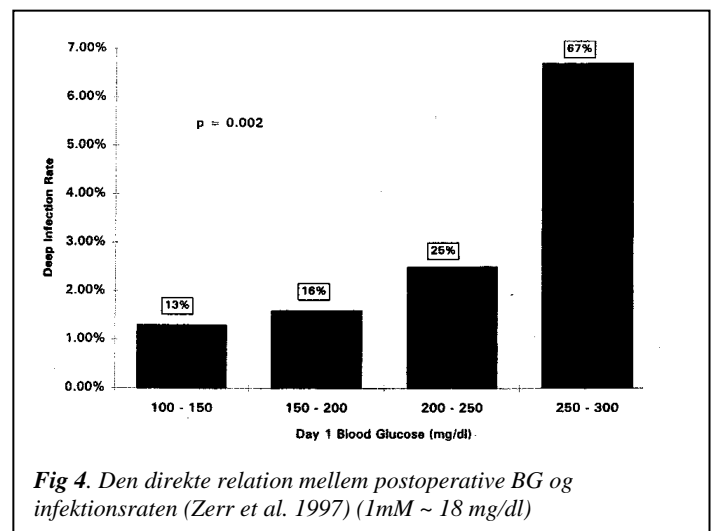
⁴ Den præoperative faste blev indført allerede i 1848, da en kvinde under påvirkning af anæstesi kastede (nedsat/ophørt laryngeale reflekser) op og aspirerede med døden som følge af *aspiration pneumoni*.

Blodglukose kontrol hos diabetikere under hjertekirurgi

Meget tyder på vigtigheden af reguleringen af patientens kostplan før operationen [27]. I et studie af patienter under elektive hofteoperationer [35], blev der anvendt en kombineret infusion af insulin, samt variable infusion af glukose. Denne behandling begyndte få timer før operationen, fortsatte under operationen, og varede få timer efter operationen. Det viste sig, at disse patienter ikke udviklede resistens overfor insulin; der var ikke forhøjet kortisol sekretion og substrat oxidation blev vedligeholdt. Dette medførte til bedre kontrol af blodglukose, med mindre risiko for hyperglykæmi.

Overvejelser mod de konventionelle regimer

De tidligere, konventionelle regimer bestræbte efter at holde blodglukoseet mellem 5 til 12 mmol/l. De forskellige behandlingprincipper i disse regimer tilsigtede at tilføre insulin i mængder, således at svær hyperglykæmi og ketoacidose kunne undgås, uden at patienten blev påført hypoglykæmi. Dette behandlingsprincip blev anerkendt på baggrund af observationer som har antydnet, at moderat (op til ca. 15 mmol/L) hyperglykæmi ikke er nogen væsentlig operativ risikofaktor hos diabetespatienter. Hypoglykæmi derimod er livstruende indenfor få minutter. Nyere undersøgelser har derimod vist, at hyperglykæmi i det operative forløb kan, som tidligere nævnt forårsage og forværre akutte iskæmiske skader på hjernen. Dette kan skyldes acidose i hjernevæv; øget permeabilitet i blodhjerne barrieren; og øget tendens til hjerneblødning [20]. Hyperglykæmi hos diabetiske patienter under kirurgi er tæt forbundet med cerebral og myokardiel iskæmi [4]. Desuden svækkes immunforsvaret, som især er vigtig i den postoperative forløb [36]. Endvidere øger hyperglykæmi sandsynligheden for postoperative infektioner og længden af sygehusopholdet [37]. **Trick et al.** har identificeret BG koncentrationer på 11,1 mol/l i diabetes patienter, som værende risikofaktor for sternalinfektion efter et bypass-operation [38]. **Zerr et al.** viste i 1997, at optimal BG kontrol (under 11,1 mol/l) formindskede risikoen for infektion i diabetiske patienter [39].



Den intensive regime (Blodglukose: 4,5-6,1 mmol/L)

Trods forbedringer indenfor behandling af kirurgiske patienter gennem årene, ligger ca. 30% af patienterne i kirurgiske intensive afdelinger længere end 5 dage efter operationen. Mortaliteten og betydeligt morbiditet blandt disse patienter er omkring 20% [40]. Der er bevis for at hyperglykæmi er tæt forbundet med disse postoperative komplikationer. Selv milde elevationer i blodglukose er associeret med øget morbiditet og mortalitet efterfølgende det operative indgreb [40]. På Rigshospitalet i København er man gået over til en nyere regime til regulering af blodglukose under hjertekirurgi, da den anses for at være den mest optimale. Denne er baseret på en belgisk undersøgelse fra 2001 ved Leuven University [41]. I undersøgelsen indgik over 1500 respiratorpatienter på intensiv afdelingen. Ca. halvdelen af patienterne modtog den konventionelle behandling (<12 mmol/l), mens resten fik den nyere intensive behandling (BG = 4,5 - 6,1 mmol/l). Resultaterne var overbevisende. De viste et fald i ICU⁵ mortalitet på 43% (p = 0,036); sygehusemortalitet på 34% and betydelige fald i morbiditet, ved anvendelse af den intensive behandling overfor den konventionelle behandling. Faldet i mortaliteten var især tydeligt hos de længerevarende intensiv patienter (se figur 5). En videre analyse af morbiditeten viste desuden et reduceret risiko for septikæmi med 46% (p=0,003) hos patienterne på ICU. Hele opholdet på intensiv afdeling blev også reduceret med ca. 30% (p < 0,01). Denne undersøgelse viser, at den postoperative morbiditet og mortalitet samt hele opholdet på intensiv afdeling formindskes betydeligt, hvis man tilstræber en perioperativ BG på ml. 4,5-6,1 mmol/l. Risikoen for myocardie iskæmi nedsættes ligeledes ved intensiv insulin behandling [42].

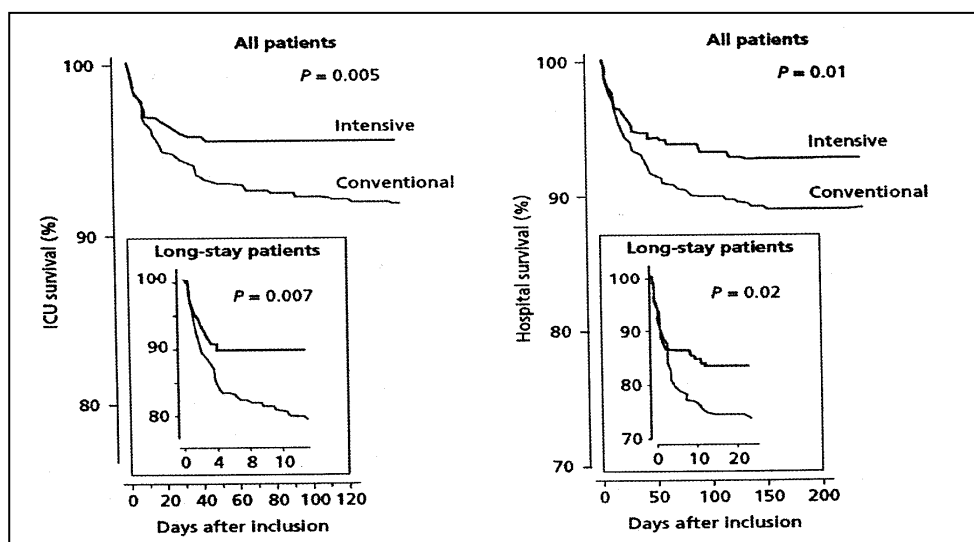


Fig 5. Sandsynlighed for overlevelse i ICU (til venstre) og sygehus (til højre) ved brug af hhv. den intensive og den konventionelle regime. Det er imidlertid fortsat en gåde, om ændringen direkte skyldes tilførelsen

⁵ ICU(eng.: Intensive Care Unit) = Intensiv afd.

Blodglukose kontrol hos diabetikere under hjertekirurgi

Trods forbedringer i den postoperative tilstand, som ifølge Berghe et al. skyldes normoglykæmi under kirurgi, har en anden undersøgelse af ikke-diabetiske patienter som undergik hjertekirurgi vist, at en ”streng kontrol” (”tight control”) af intraoperativ blodglukose ikke var opnåelig. Desuden kan denne protokol give anledning til postoperativt hypoglykæmi [19].

Jeg har forsøgt at sammenligne blodglukose kontrol hos 46 diabetes patienter under hjertekirurgi, som involverede brug af hjerte-lungemaskine. Halvdelen blev behandlet med den konventionelle regime (Hold K) som tilstræbte en moderat hyperglykæmi (5-12 mmol/l) under operationen, mens den anden halvdel (Hold I) modtog den intensive behandlingsform, som tilstræbte et blodglukose på mellem 4,5 - 6,1 mmol/l. Der blev anvendt separat infusion af glukose og insulin (SIGI). Anæstesiologen anvendte højdosis opioid anæstesi (fentanyl) for at minimere stress responset. Bemærk at det er især en øget insulininfusion der har medført ændringer i BG mellem hold K og I. Formålet med denne sammenligning var, at undersøge hvor *vidt det er muligt* at holde blodglukose i så snævre grænser. Figur 5a og 5b viser en sammenfatning af resultaterne. Blodglukose hos patienterne i Hold K, var i gennemsnit 8,75 mmol/L, mens den hos hold I var lavere, 7,5 mmol/L. Man har, strengt taget *ikke* opnået målet som var et BG på mellem 4,5-6,1 i gennemsnit. 7 ud af 23 i hold I havde en BG på mellem 4,5-6,1; alle i hold K havde BG > 6,1. I hold K, havde patienterne BG på mellem 6,6 og 16,2 mmol/L; i hold I, mellem 5,35 og 10,7 mmol/L. Selvom det ikke lykkedes at holde BG mellem de angivne værdier for hold I, fremgår det, at den intensive behandling er bedre til at kontrollere blodglukose end den konventionelle. Ifølge Zerr et al (1997) [39], har patienterne i hold I, en risiko på 13% for at udvikle postoperativ infektion. Hold K med et gennemsnits BG på 8,75 har større risiko for udvikling af postoperativ infektion, 16%. Det fremgår ligeledes af fig. 4, at der er 67% risiko for udvikling af infektion ved BG på mellem 13,9 og 16,7. Det lykkedes at holde BG på ethvert tidspunkt på under 13,9 i hold I; mens det ikke var tilfældet med den konventionelle regime. Ulempen ved min sammenligning er et forholdsvis lavt antal patienter. Desuden vides det ikke, om diabetes patienterne har NIDDM eller IDDM, og hvor godt reguleret diabetesen er før og efter det operative forløb. Denne sammenligning har imidlertid vist, hvor svært det kan være at opnå normoglykæmi under kirurgi. Det skal bemærkes, at alle ”upassende” BG-koncentrationer var over den øvre grænse på 6,1 for hold I og 12 mmol/L for hold K. Det tyder på, at hypoglykæmi fortsat anses for at være langt farligere end

Blodglukose kontrol hos diabetikere under hjertekirurgi

hyperglykæmi. (fig. 5a, 5b) Den postoperative morbiditet og mortalitet er ikke blevet undersøgt.

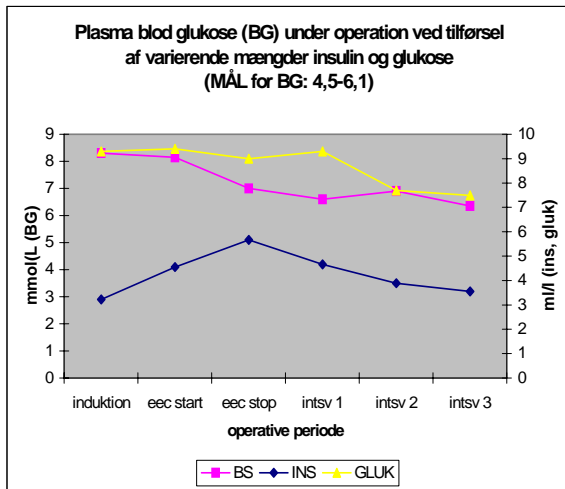


fig 5a

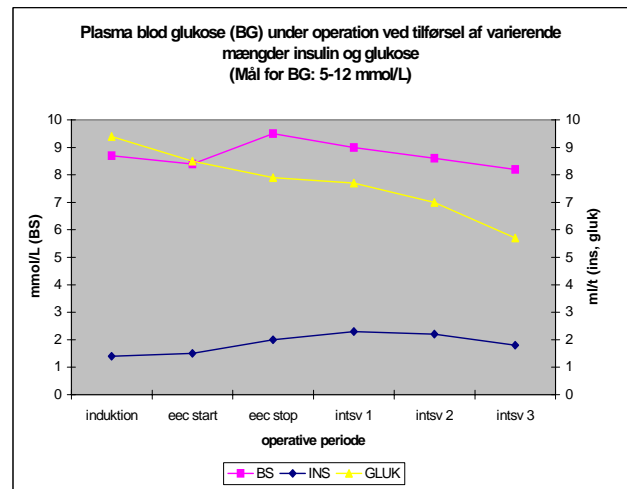


fig 5b

Konklusion

Formålet med denne opgave har været, at diskutere forskellige behandlingsregimer til regulering af blodglukose under hjertekirurgi. Nogle forfattere foretrækker den subkutane behandling, mens andre foretrækker GIK. Mange steder har man valgt i dag, at anvende SIGI som anses for at være den mest fleksible under hjertekirurgi. De ældre konventionelle regime havde som mål, at holde BG på mellem 5-12 mmol/L. En nyere belgisk studie har vist, at ved at tilstræbe BG på mellem 4,5-6,1, nedsættes risiko for postoperative komplikationer betydeligt. Samme resultater er dog ikke blevet opnået med ikke-diabetiske patienter under hjertekirurgi, hvor risikoen for hypoglykæmi postoperativt er forøget. Der kræves yderligere undersøgelser for at skelne mellem konsekvenserne af hyperglykæmi på diabetiske resp. ikke-diabetiske kirurgiske patienter, samt mellem type-1 resp. type-2 diabetiske patienter [36]. Ved at udføre undersøgelser af denne slags på mere varierede patient populationer, vil det være muligt for lægerne at videreudvikle den optimale regime for kontrol af blodglukose under kirurgi.

Min sammenligning af disse to regimer har vist, at det er svært at holde BG mellem så snævre grænser. Ikke desto mindre har den øget insulininfusion givet lavere blodglukose værdier, og det kan således konkluderes at det er muligt at sænke BG koncentrationer under hjertekirurgi, uden at påføre patienten hypoglykæmi. Perioperativ diabetes behandling er snarere et kunst i sig selv end det er ren videnskab [27].

Blodglukose kontrol hos diabetikere under hjertekirurgi

Nyere undersøgelser i forbindelse med behandling af hyperglykæmi har vist, at det ved brug af GLP-1 (Glukagon-lignende-peptid 1) intravenøst er muligt at opnå normoglykæmi hos både NIDDM og IDDM-patienter [43,44]. Hvor vidt GLP-1 behandlingen er anvendelig under kirurgi, er ikke blevet oplyst.

Blodglukose kontrol hos diabetikere under hjertekirurgi

Referencer:

1. Malling BV, Christansen CL, Schurizek BA, Knudsen L, Hermansen K. (1991): Perioperativ diabetesbehandling (Perioperative treatment of diabetics). *Udskr. for læger* 153/10, 3/91: 698-700
2. Ekoé JM, Zimmet P, Williams R: The Epidemiology of Diabetes Mellitus (2001); John Wiley & Sons Ltd
3. Mario UM, Leonetti F, Pugliese G, Sbraccia P, Signore A: Diabetes in the New Millenium (2000); John Wiley & Sons Ltd.
4. Hemmerling TM, Schmid MC, Schmidt J, Kern S, Jacobi KE (2001): Comparison of a continuous glucose-insulin-potassium infusion versus intermittent bolus application of insulin on perioperative glucose control and hormone status in insulin-treated type 2 diabetics. *J Clin Anesth*; 13(4): 293-300
5. Szabo Z, Håkanson E, Svedjeholm R (2002): Early Postoperative Outcome and Medium-Term Survival in 540 Diabetic and 2239 Nondiabetic Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting. *Ann Thorac Surg*, 74: 712-9
6. Dunnet J M, Holman R R, Turner R C, Sear J W (1988): Diabetes mellitus and anaesthesia. *Anaesthesia*; 43: 538-542
7. Hjortrup A, Sørensen C, Dyremose E, Hjortsø NC, Kehlet H (1985): Influence of diabetes mellitus on operative risk. *Br J Surg*, 72:783-5
8. Berghe G V d, Wouters P J, Bouillon R, Weekers F, Verwaest C, Schetz M, Vlasselaers D, Ferdinande P, Lauwers P (2003): Outcome benefit of intensive insulin therapy in the critically ill: Insulin dose versus glycemic control. *Crit Care Med*; 31 (2): 356-366
9. Berne RM & Levy, MN: Physiology (1998); 4. udg; Mosby.
10. Geneser F: Histologi – på molekylærbiologisk grundlag (1999); 1. udg, Munksgaard.
11. Nielsen K, Krukow N: Biokemi (2001), 2 udgave; FADL
12. Pedersen OB (1995): Studier af den molekylærgenetiske baggrund for ikkeinsulinkrævende diabetes mellitus (Statusartikel). *Udskr. læger* 157/29: 4115-4117
13. Hermansen Kjeld, Sten Madsbad, Steen Henneberg & Henrik Kehlet (1994): Diabetes og kirurgi (Klaringsrapport 1/94).
14. Rossini A A, Hare J W (1976): How to control the Blood Glucose Level in the Surgical Diabetic Patient. *Arch Surg* 111: 945-949
15. Macdonald RG, Buckler JMH, Deverall PB, Watson DA, Ballint M (1975): Growth hormone and blood-glucose concentrations during cardiopulmonary bypass. *Br J Anaesth*, 47, 713-717
16. Malatinsky J, Vigas M, Jezova D, Jurcovicova J, Samel M, Vrsansky (1984): The effects of open surgery on growth hormone, cortisol and insulin levels in man. Hormone levels during open heart surgery. *Resuscitation* 11 (1-2): 57-68
17. Goschke H, Bar E, Girard J, Leutenegger A, Niederer W, Oberhoize M, Wolff G (1978): Glucagon, insulin, cortisol, and growth hormone levels following major surgery: their relationship to glucose and free fatty acid elevation. *Horm Metab Res*; 10 (6): 465-70
18. Malatinsky J, Vigas M, Jurcovicova J, Jezova D, Garayova S, Minarikova M (1986): The patterns of endocrine response to surgical stress during different types of anesthesia and surgery in man. *Acta Anæsthesiologica Belgica* 37: 23-31
19. Chaney MA, Nikolov MP, Blakeman BP, Bakhos M (1999): Attempting to Maintain Normoglycemia During Cardiopulmonary Bypass with Insulin May Initiate Postoperative Hypoglycemia. *Anesth Analg*; 89:1091
20. Williams LS, Rotich J, Qi R, Fineberg N, Espay A, Bruno A, Fineberg SE, Tierney WR (2002): Effects of admission hyperglycemia on mortality and costs in acute ischemic stroke. *Neurology*; 59: 67-70
21. Queale WS, Seidler AJ, Brancati FL (1997): Glycemic control and sliding scale insulin use in medical inpatients with diabetes mellitus. *Arch Intern Med*, 157:545-552
22. Levetan CS, Passaro M, Jablonsky K, Kass M, Ratner RE (1998): Unrecognized diabetes among hospitalized patients. *Diabetes Care*; 21: 246-249

Blodglukose kontrol hos diabetikere under hjertekirurgi

23. Risum Ø, Abdelnoor M, Svennevig L, Levorstad K, Gullestad L, Bjørnerheim R, Simonsen S, Nitter-Hauge S (1996): Diabetes mellitus and morbidity and mortality risks after coronary artery bypass surgery. *Scand J Thor Cardiovasc Surg*; 30: 71-75
24. Hjortrup A, Madsbad S, Kehlet H (1987): Diabetes mellitus og kirurgi *Udskr. læger* 149/30: 2002-6
25. Cryer PE, Binder C, Bolli GB, Cherrington AD, Gale EAM, Gerich JE, Sherwin RS (1989). Hypoglycaemia in IDDM. *Diabetes* 38: 1193-9.
26. Jacober S J, Sowers J R (1999): An update on Perioperative Management of Diabetes. *Arch Intern Med*, 159: 2405-2411
27. Bajaj S: Diabetes and surgery. MLN Medical College Allahabad, India. (Fra www.diabetes-india.com)
28. Mescheryakov AV, Kozlov IA, Dementyeva II, Lakhter MA, Ermolyn AJ, Galyibin AA. (1989). Glucose metabolism and insulin activity during cardiac surgery. *J Cardiothorac Anesth* Oct; 3(5): 536-43 (artiklen kan ikke fås i Danmark, derfor kun abstract)
29. Peters A, Kerner W (1995): Perioperative management of the diabetic patient. *Exp Clin Endocrinol* 103: 213-215
30. Christiansen CL, Schurizek BA, Malling B, Knudsen L, Alberti KGMM, Hermansen K (1988): Insulin treatment of the insulin-dependent diabetic patient undergoing minor surgery. *Anaesthesia*; 43: 533-53
31. Gill G V, Alberti K G M M (1992): The Care of the Diabetic Patient During Surgery. I: Alberti, K G M M, DeFronzo RA, Keen H, Zimmer P: International Textbook of Diabetes Mellitus. John Wiley & Sons Ltd, 1992, 1173-1183
32. Ljungqvist O, Nygren J, Thorell A (2002): Modulation of post-operative insulin resistance by pre-operative glucose loading. *Proceedings of the Nutrition Society*, 61: 329-335
33. Erikson LL, Sandin R (1996): Fasting guidelines in different countries. *Acta Anaesthesiol Scand*; 40: 971-974
34. Ljungqvist O, Søreide E (2003): Preoperative fasting *Br J Surg*; 90: 400-406
35. Nygren J, Soop M, Thorell A, Efendic S, Nair KS, Ljungqvist O. (2002): Preoperative oral carbohydrate administration reduces postoperative insulin resistance. *Clin Nutr*, Apr;17(2):65-71
36. Aragon D, Ring CA, Covelli M. (2003): The influence of diabetes mellitus on postoperative infections. *Crit Care Nurs Clin North Am*;15(1):125-35
37. Guvener M, Pasaoglu I, Demircin M, OC M (2002): Perioperative hyperglycemia is a strong correlate of postoperative infection in type II diabetics patients after coronary artery bypass grafting. *Endocrine Journal* 49 (5): 531-537
38. Kohli M, Yuan L, Escobar M, David T, Gillis G, Garcia M, Conly J (2003): A Risk Index for Sternal Surgical Wound Infection After Cardiovascular Surgery. *Infect Control Hosp Epidemiol*; 24:17-25
39. Zerr K J, Furnary A P, Grunkemeier G L, Bookin S, Kanhere V, Starr A (1997): Glucose Control Lowers the Risk of Wound Infection in Diabetics After Open Heart Operations. *Ann Thorac Surg*; 63: 356-61
40. Van den Berghe G. (2002) Beyond diabetes: saving lives with insulin in the ICU *Int J Obes Relat Metab Disord*, Sep;26 Suppl 3:S3-8
41. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, Vlasselaers D, Ferdinande P, Lauwers P, Bouillon R. (2001): Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med*, Nov 8;345(19):1359-67
42. Stefanidis A, Melidonis A, Tournis S, Zairis M, Handanis S, Olympios C, Asimacopolous P, Foussas S (2002): Intensive insulin treatment reduces ischaemic episodes during acute coronary events in diabetic patients. *Acta Cardiol*; 57(5):357-364
43. Zander M, Taskiran M, Toft-Nielsen MB, Madsbad S, Holst JJ (2001): Additive Glucose-Lowering Effekts of Glucagon-Like Peptide-1 and Metformin in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 24: 720-725
44. Zander M, Madsbad S, Madsen JL, Holst JJ (2002): Effect of 6-week cours of glucagon-like peptide 1 on glycaemic control, insulin sensitivity, and B-cell function in type 2 diabetes: a parallel group study. *Lancet*; 359, 824-30
45. Frier B, Fisher M: Hypoglycaemia and Diabetes – Clinical and Physiological Aspects (1993); Edward Arnold.
46. Moller DE: Insulin Resistance (1993); John Wiley & Sons Ltd.

Blodglukose kontrol hos diabetikere under hjertekirurgi