

Högt blodsocker hos diabetiker riskfaktor vid akut hjärtinfarkt

Intensiv insulinbehandling – intressant idé som inte fungerar i praktiken



MIKAEL DELLBORG, professor, överläkare
mikael.dellborg@hjl.gu.se



ANN-MARIE SVENSSON, med dr, leg sjuksköterska
båda medicinkliniken, Sahlgrenska Universitetssjukhuset/Östra, Göteborg; avdelningen för akut

och kardiovaskulär medicin, institutionen för medicin, Sahlgrenska akademien, Göteborgs universitet

Såväl tidigare känd som nypupptäckt diabetes är vanligt hos patienter med akut kranskärslssjukdom. Drygt 20 procent av infarktpatienterna har känd diabetes, och hos ytterligare cirka 20 procent demaskeras/diagnostiseras sjukdomen i samband med infarkten.

Hos diabetiker med akut kranskärslssjukdom är behandling med betablockerare och glykoprotein IIb/IIIa-blockerare särskilt gynnsam. Trombolytisk behandling verkar vara det bästa alternativet hos diabetiker med ST-höjningsinfarkt, paradoxalt nog på grund av minskad risk för reinfarkt, enligt DANAMI-studien (Danish trial in acute myocardial infarction) [1].

En rad tidigare undersökningar har visat att patienter med typ 2-diabetes har en nästan fördubblad dödlighet i hjärtinfarkt jämfört med andra infarktpatienter och att såväl kort- som långtidsmortalitet kan relateras till blodsockernivån vid ankomst till sjukhus [2].

Positiv effekt kunde inte reproduceras

Om högt blodsocker är förenat med ökad risk, bör man då inte sträva efter att normalisera detta så snabbt som möjligt?

Ett parallellt koncept har varit att metabolt stödja det ischemiska myokardiet genom att tillföra stora mängder glukos, insulin och kalium, vilket har prövats i flera stora kliniska studier.

DIGAMI 1-studien (Diabetes mellitus

insulin glucose infusion in acute myocardial infarction 1) [3] visade att intensiv insulinbehandling kunde förbättra prognosen för diabetiker med hjärtinfarkt. Det är dock oklart om det var den intensiva insulinbehandlingen i akutfasen (de första 24 timmarna) eller långtidsbehandlingen med flerdosinsulin som genererade de positiva effekterna.

Det är också oklart om det var normaliseringen av blodsockernivåerna eller tillförseln av insulin som var huvudförklaring till de effekter man såg.

Senare har tre stora studier om diabetes och akut hjärtinfarkt presenterats, där de positiva resultaten från DIGAMI 1 inte kunde reproduceras.

Dessa tre studier är dels CREATE-studien (Clinical trial of repivarin and meta-

bolic modulation in acute myocardial infarction treatment evaluation) med över 20 000 patienter [4], dels DIGAMI 2 med drygt 1 200 patienter [5], dels den nyligen publicerade HI-5-studien (Hyperglycemia: intensive insulin infusion in infarction) som omfattade 240 patienter (varav 48 procent diabetiker) med akut hjärtinfarkt [6]. Ingen av dessa studier visade någon effekt av intensiv insulinbehandling på mortalitet hos

infarktpatienter som samtidigt erhöll all annan modern behandling (Tabell I).

Dessa tre studier har delvis olika målgrupper (infarktpatienter med respektive utan känd diabetes, med olika glukosnivåer för inklusion m m) och delvis olika hypoteser som utgångspunkt (»normalisering av förhöjt plasmaglukos är gynnsamt« respektive »metabolt understöd av ischemiskt myokard har gynnsam effekt«).

Resultaten är trots detta tämligen entydiga: Snabb normalisering av förhöjda blodsockervärden respektive tillförsel av stora mängder insulin, glukos och kalium föreföll sakna positiva effekter.

Attraktiv idé – i teorin

Vid toraxkirurgisk intensivvård påvisa-



Foto: Tek Image/Science Photo Library

Ett hägrande koncept som inte håller i kliniken ... varken intensiv insulinbehandling eller metabolt understöd med stora infusionsmängder insulin, glukos och kalium har någon effekt på mortaliteten vid akut hjärtinfarkt hos diabetespatienter med högt blodsocker.

des för några år sedan i en mycket uppmärksam studie lägre mortalitet hos patienter som behandlades med metabolt understöd med tillförsel av höga doser glukos, insulin och kalium och med mycket strikt blodsockerkontroll. Effekten var framför allt begränsning av infektioner/komplikationer [7].

Denna effekt har dock inte kunnat reproduceras i senare studier av intensivvård av mer allmän karaktär [8].

Så varför fungerar inte den teoretiskt så attraktiva idén med metabolt understöd med glukos, insulin och kalium hos

SAMMANFATTAT

Högt blodsocker är en riskfaktor vid akut hjärtinfarkt.

Några vinster med snabb normalisering av förhöjda blodsockervärden har inte konsekvent kunnat påvisas.

Metabolt stöd i form av infusion av insulin, glukos och kalium till ischemiskt myokard har inte visats öka överlevnaden.

TABELL 1. Effekt av intensiv insulinbehandling på mortalitet hos patienter med diabetes och akut hjärtinfarkt. Mortaliteten (procent) mättes i DIGAMI 1 under sjukhusvistelsen samt efter 3 månader och 1 år, i CREATE-ECLA under sjukhusvistelsen och efter 30 dagar, i DIGAMI 2 efter 2 år, i HI-5 under sjukhusvistelsen och efter 6 månader (inom parentes anges 95 procents konfidensintervall). (DIGAMI = Diabetes mellitus insulin glucose infusion in acute myocardial infarction; CREATE-ECLA = Clinical trial of reviparin and metabolic modulation in acute myocardial infarction treatment evaluation – estudios cardiologicos latinoamerica; HI-5 = Hyperglycemia: intensive insulin infusion in infarction.)

Studie	Sjukhusmortalitet		30 dagar–6 månader		12–24 månader	
	Insulin	Standard	Insulin	Standard	Insulin	Standard
DIGAMI 1	9,1 (5,9–12,4)	11,1 (7,3–14,9)	12,4 (8,7–16,1)	15,6 (11,6–19,6)	18,6 (14,2–22,9)	26,1 ¹ (21,2–31,0)
CREATE-ECLA	7,6 (5,7–9,5)	8,1 (6,2–9,9)	10,0 (9,4–10,6)	9,7 (9,1–10,2)		
DIGAMI 2					Insulininfusion + flerdos insulin 23,4 (19,6–26,9)	Insulininfusion + standard 17,9 (13,6–22,3)
HI-5	4,8 (1,04–8,5)	3,5 (0,13–6,9)	7,9 (2,9–13,0)	6,1 (2,1–10,6)		

¹ P=0,0273

diabetiker med akut hjärtinfarkt? Tre huvudsakliga skäl är tänkbara:

- stora mängder insulin–glukos skadar ischemiskt myokard och ökar hjärt-skadans storlek
- de relativt stora volymer vätska som tillförs överbelastar en redan stressad vänsterkammare
- subakuta och akuta hypoglykemier ger kraftiga stresspåslag med höga halter katekolaminer.

I kliniska studier har visats belägg för den andra mekanismen ovan [9], och vår grupp har nyligen rapporterat om den tredje mekanismen, dvs deletära effekter av hypoglykemi i samband med akut hjärtinfarkt [2].

Undvik hypoglykemi

Blodsockernivån vid ankomst till sjukhus predicerar korttids- och långtids-mortalitet. Särskilt vid mycket höga nivåer, P-glukos över 15 mmol/l, är den akuta mortaliteten hög.

På basis av de studier som finns, inklu-

sive mekanistiska data, är det rimligt att behandla så att blodsockret normaliseras inom de närmaste dygnet. Ofta krävs då insulin tillförsel, trots att insulinet i sig kanske inte har någon positiv effekt.

Det finns dock idag inga konklusiva evidens för att infarktpatienter med ankomstblodsocker <11 mmol/l har särskild nytta av snabb blodsockerkorriger-ring, inte heller av att stora mängder insulin tillförs. Tvärtom finns anledning att mana till försiktighet och undvika hypoglykemi.

Det gamla talesättet »aim for perfect, settle for good« förefaller giltigt i detta sammanhang.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

REFERENSER

1. Madsen MM, Busk M, Sondergaard HM, Bottcher M, Mortensen LS, Andersen HR, et al; DANAMI-2 Investigators. Does diabetes mellitus abolish the beneficial effect of primary coronary angioplasty on long-term risk of reinfarction after acute ST-segment elevation myocardial infarction compared with fibrinolysis? (A DANAMI-2 substudy). *Am J Cardiol.* 2005;96:1469-75.
2. Svensson AM, McGuire DK, Abrahamsson P, Dellborg M. Association between hyper- and hypoglycaemia and 2 year all-cause mortality risk in diabetic patients with acute coronary events. *Eur Heart J.* 2005;26:1255-61.
3. Mehta SR, Yusuf S, Diaz R, Zhu J, Pais P, Xavier D, et al; CREATE-ECLA Trial Group Investigators. Effect of glucose-insulin-potassium infusion on mortality in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the CREATE-ECLA randomized controlled trial. *JAMA.* 2005; 293:437-46.
4. Malmberg K, Rydén L, Wedel H, Birkeland K, Bootsma A, Dickstein K, et al; DIGAMI 2 Investigators. Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): effects on mortality and morbidity. *Eur Heart J.* 2005;26: 650-61.
5. Cheung NW, Wong VW, McLean M. The hyperglycemia: intensive insulin infusion in infarction (HI-5) study: a randomized controlled trial of insulin infusion therapy for myocardial infarction. *Diabetes Care.* 2006;29:765-70.

Det finns fler än 29 000 artiklar
i Läkartidningens artikelarkiv.

Som medlem i Sveriges läkarförbund når du arkivet
via www.lakartidningen.se

Utmanande saklig

Läkartidningen