

Hyperglykämie bei akuten Erkrankungen – eine süsse Gefahr

Robert Thomann, Ulrich Keller

Klinik für Endokrinologie, Diabetologie und Klinische Ernährung, Universitätsspital Basel



Quintessenz

- Chronische Hyperglykämie ist eine Ursache von mikrovaskulären Komplikationen bei Diabetikern.
- In den letzten Jahren hat sich die Evidenz erhärtet, dass die Behandlung der Hyperglykämie bei schwerkranken Patienten eine Senkung der Mortalität und insbesondere eine Verminderung von Komplikationen bewirkt. Dabei spielt es keine Rolle, ob der Patient Diabetiker ist oder nicht.
- Wahrscheinlich ist die Korrektur der Hyperglykämie für die günstige Wirkung der Behandlung wichtiger als die Insulingabe per se.
- Bei medizinischen und chirurgischen Intensivpflegepatienten ist ein Blutzuckerzielbereich von 4,4–6,1 mmol/L im Vollblut bzw. von 5–6,8 mmol/L im Plasma anzustreben.
- Beim akuten Myokardinfarkt kommt der Plasmaglukosekonzentration bei Eintritt bezüglich der Akutmortalität eine grössere Bedeutung zu als den klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren.
- Beim ischämischen zerebrovaskulären Insult verbessert die Behandlung einer Hyperglykämie die Prognose.
- Die aktuelle Evidenz über die Bedeutung der Therapie einer Hyperglykämie hat Anlass dazu gegeben, die Richtlinien für die Behandlung dieser Patienten auf Intensivstationen zu revidieren.

Summary

Hyperglycaemia in acute illness – a sweet danger

- *Chronic hyperglycaemia is an established major cause of microvascular complications in known diabetic patients.*
- *Evidence has accumulated that treatment of hyperglycaemia in surgical and medical ICU patients lowers mortality and lessens the patients' complications.*
- *Curbing hyperglycaemia rather than insulin itself is apparently responsible for the reduction in morbidity and mortality.*
- *Hyperglycaemia on admission is more predictive of mortality in AMI than the classic cardiovascular risk factors.*
- *Treatment of hyperglycaemia has been shown to be beneficial in stroke patients.*
- *The target range for blood glucose levels in medical or surgical ICU patients should be 4.4–6.1 mmol/L, corresponding to plasma glucose levels of 5–6.8 mmol/L.*
- *The current evidence for the beneficial effect of treating hyperglycaemia in the critically ill has led to new recommendations for the treatment of hyperglycaemia in ICU patients.*

Einleitung

Die Erkenntnisse aus der UKPDS- und der DCCT-Studie haben uns gelehrt, dass die chronische Hyperglykämie bei Diabetikern langfristig zu schwerwiegenden Komplikationen führt, insbesondere im mikrovaskulären Bereich [1, 2]. Aufgrund neuerer Studien erhärtet sich die Evidenz, dass auch die Korrektur der akuten Hyperglykämie bei schweren Erkrankungen Komplikationen verhindern und die Prognose der betroffenen Patienten verbessern kann. Neben Diabetikern, die auf akute Erkrankungen mit einem Anstieg des Plasmaglukosespiegels reagieren, führen verschiedene Arten von Stress wie zum Beispiel ein Myokardinfarkt, eine Sepsis, ein Unfall oder ein zerebrovaskulärer Insult auch bei Nichtdiabetikern zu einer Hyperglykämie. Die Stresshyperglykämie bei Schwerkranken wurde 1942 von David Cuthbertson zum ersten Mal beschrieben und dauert üblicherweise 10 bis 14 Tage. Seither wissen wir mehr über die Mechanismen, die bei Stress eine Hyperglykämie auslösen können.

Pathophysiologie

Stress löst eine Kaskade von Reaktionen aus, die unter anderem zu einer Hyperglykämie führen. Der Tumor-Nekrose-Faktor alpha (TNF- α), die Interleukine 1 und 6 (IL-1, IL-6) stimulieren über eine Ausschüttung von CRH die Hypothalamus-Hypophysen-Achse. CRH und Neuronen des Locus caeruleus des Hypothalamus und Hirnstamms wiederum regulieren die Stressantwort. Neben der ACTH- und der konsekutiven Cortisolausschüttung können Zytokine direkt auf adrener Ebene die Cortisolsekretion fördern. Die sympathoadrenale Reaktion führt zu einer massiven Freisetzung von Katecholaminen, bei denen vor allem das Adrenalin den Plasmaglukosespiegel weiter erhöht. Folgen, die zur Hyperglykämie beitragen, sind unter anderem eine erhöhte hepatische Glukoneogenese bei vermehrtem Laktatanfall, eine geringe periphere Utilisation und eine erhöhte Insulinresistenz [3]. Ab einer Plasmaglukose von >12 mmol/L kommt es zu einer Phagozytendysfunktion mit gestörter Adhärenz, Chemotaxis und Phagozytose sowie

zur verminderten Fähigkeit, Bakterien (über reduziertes Superoxid bei aktiviertem Aldose-Reduktase-Weg) abzutöten. Auf kardiovaskulärer Seite führt die Hyperglykämie zu einem Anstieg des systolischen und diastolischen Blutdrucks, zu erhöhter Pulsfrequenz und durch eine catecholamininduzierte Lipolyse zu mehr freien Fettsäuren (FFA) im Plasma. Letztere werden für negative, kardiale Effekte verantwortlich gemacht (z.B. Arrhythmien) [4]. Zu bedenken ist, dass auch Heparin die FFA-Konzentration im Plasma erhöht [5]. TNF- α korreliert mit dem Grad der kardialen Dysfunktion bei einem akuten Myokardinfarkt und ist bei einer Plasmaglukose von >17 mmol/L erhöht. Bei einem zerebrovaskulären Insult zeigen die Penumbra bzw. deren Neuronen und Astrozyten bei Hyperglykämie eine verstärkte Vulnerabilität (durch eine Gewebeazidose und eine Laktaterhöhung) [4, 6].

Insulinwirkung

Dosisabhängig werden die TNF- α -Produktion und die Entstehung von freien Radikalen gehemmt, die Zytokinkonzentration sinkt signifikant, Insulin wirkt antiinflammatorisch bzw. neutralisiert den proinflammatorischen Effekt der Glukose und ist wahrscheinlich neuroprotektiv bei ZNS-Ischämien. Es aktiviert die Janus-Kinase und den nukleären Transkriptionsfaktor κB (NTF- κB) [7]. In einer tierexperimentellen Studie konnte die Gruppe von Van den Berghe et al. kürzlich zeigen, dass wahrscheinlich die Senkung der Hyperglykämie und nicht die Insulingabe die Morbidität und Mortalität bei Patienten auf chirurgischen und medizinischen Intensivstationen günstig beeinflusst [8, 9].

Wen trifft es?

Im Spital haben ungefähr 25% der Patienten die Diagnose eines Diabetes mellitus, bei bis zu 12% wird diese jedoch verpasst. In den Studien von Van den Berghe et al. war ein Diabetes bei 17 bzw. 13% der Patienten bekannt [10, 11]. Bei 75% der Patienten der Studienpopulation lag die Nüchternglukose auf einem Wert von $>6,8$ mmol/L, bei 12% auf einem solchen von $>12,4$ mmol/L [11].

Akuter Myokardinfarkt

Die DIGAMI-Studie hat eindrücklich gezeigt, dass die intensive Behandlung mit Insulin bei Diabetikern mit einem akuten Myokardinfarkt (AMI) die Mortalität senkt [12]. Mit dem DIGAMI-Protokoll wurde 24 Stunden nach der Randomisierung im konventionellen Arm eine Plasmaglukose von 11,7 mmol/L und im Interventionsarm

eine solche von 9,6 mmol/L erreicht. Dabei ist die Mortalität abhängig von der Höhe der Plasmaglukosekonzentration bei Eintritt sowie vom Alter und von einer vorhergehenden Herzinsuffizienz, nicht aber von konventionellen Risikofaktoren oder vom Geschlecht [12, 13]. Die Höhe der Plasmaglukose bei Eintritt war auch bei Nichtdiabetikern ein Risikofaktor für Tod oder einen Reinfarkt [13, 14]. Nicht nur die Hyperglykämie, sondern auch eine Hypoglykämie waren bei hospitalisierten Patienten mit einem AMI mit einer erhöhten Langzeitmortalität assoziiert [15]. In der DIGAMI-Studie konnte durch eine intensivierete Insulintherapie eine Mortalitätsreduktion von 28% nach einem Jahr erreicht werden. Nach 3,5 Jahren liess sich eine absolute Risikoreduktion von 11% nachweisen, was einer NNT von 9 Patienten entspricht, um ein Leben zu retten [12]. Vor allem insulinnaive Patienten und solche mit relativ wenigen kardiovaskulären Risikofaktoren profitierten von der Insulintherapie [12].

Um wieviel sollte nun die Plasmaglukose bei Patienten mit einem AMI gesenkt werden? Die American Diabetes Association (ADA) empfiehlt für diese Patientengruppe eine Zielplasmaglukose von $<6,8$ mmol/L [16]. Dieser Wert stimmt mit einer Metaanalyse bezüglich der relativen Hospitalisationsmortalität von Nichtdiabetikern überein. Das relative Mortalitätsrisiko (RR) betrug bei einer Plasmaglukose von $>6,8$ mmol/L im Vergleich zu einem Wert von $<6,8$ mmol/L 3,9 [4]. Eine Verdoppelung der Plasmaglukose bei Eintritt erhöhte die Einjahresmortalität von 19,3 auf 44% [4].

Akuter zerebrovaskulärer Insult

Hier muss klar unterschieden werden, ob es sich um einen hämorrhagischen oder einen ischämischen Insult handelt. Bei einem akuten hämorrhagischen Insult hat eine Hyperglykämie weder bei Diabetikern noch bei Nichtdiabetikern Einfluss auf die Mortalität [6]. Beim ischämischen Infarkt konnte bei Nichtdiabetikern bei einer Eintrittsplasmaglukose von $>6,8$ mmol/L eine erhöhte 30-Tage-Hospitalisationsmortalität (RR 3,28) dokumentiert werden [6]. Neuere Daten zeigten, dass eine Plasmaglukose von >8 mmol/L bei Eintritt ein unabhängiger Prädiktor für die 30-Tage- und die 1-Jahres-Mortalität war (zitiert in [2]). Ab 7,5 mmol/L war das funktionelle Erholungspotential für alle Patienten eingeschränkt, und bei Werten von $>7,8$ mmol/L war das Infarktvolumen grösser [6, 17]. Bei einer Verdoppelung der Eintrittsplasmaglukose von 5,6 auf 11,2 mmol/L nahm die gerettete Penumbra um 60% bzw. die definitive Infarktgrösse um 56 cm² zu (zitiert in [2]). Grössere Interventionsstudien fehlen bislang; es ist aber anzunehmen, dass auch bei diesen Patien-

ten die Insulintherapie einen Nutzen zeigt – die sogenannte GIST-Studie untersucht gegenwärtig diese Frage [18].

Critical Care

Auf Intensivstationen haben die Studien von Van den Berghe et al. das Patientenmanagement nachhaltig verändert. Der Nutzen einer Insulintherapie mit dem Ziel der Aufrechterhaltung der Euglykämie ist eindrücklich. Die Mortalität während der Hospitalisation konnte bei Patienten einer chirurgischen ICU (Intensive Care Unit) durch eine intensive Insulintherapie (Zielwerte 4,4–6,1 mmol/L im Vollblut) um 34% reduziert werden; die Mortalität auf der ICU wurde um 43% gesenkt, entsprechend einer Sterblichkeit von 4,6% im intensiven Arm gegenüber einer solchen von 8% im konventionellen Arm [11]. Je höher die Plasmaglukose bei Eintritt war, desto höher war die Mortalität. Bereits ab 6,1 mmol/L stieg die Mortalität auf der ICU pro 1,1 mmol/L um 30% an [11]. Die Autorinnen konnten zeigen, dass von den Patienten 46% weniger eine Sepsis durchmachten, 41% weniger eine schwere Niereninsuffizienz erlitten oder dialysebedürftig wurden und 44% weniger eine Critically-Ill-Polyneuropathie entwickelten. Zudem waren die Patienten in der Euglykämiegruppe weniger lange respiratorenpflichtig, es kam seltener zu einem Multiorganversagen.

Die Gruppe von Van den Berghe et al. publizierte vor kurzem auch Daten einer grossen kontrollierten Studie bei Patienten einer medizinischen ICU. Die Autorinnen konnten wiederum einen Nutzen einer intensiven Insulintherapie bezüglich Morbidität (Entwicklung einer Niereninsuffizienz, Dauer des ICU-Aufenthaltes, Hospitalisationsdauer, Entwöhnung vom Respirator) unter Aufrechterhaltung einer Euglykämie zeigen [10]. Allerdings unterschieden sich die Mortalitätswerte in den beiden Interventionsgruppen nicht signifikant voneinander; dies war dadurch bedingt, dass Patienten mit einer kurzen ICU-Dauer eine hohe, von der Insulintherapie unabhängige Mortalität aufwiesen. Deshalb liess sich nur bei Intensivbehandelten, die mehr als drei Tage auf der ICU lagen, eine gegenüber konventionell Behandelten signifikant tiefere Mortalität feststellen. Es ist nahezu zynisch, wenn aus dieser Studie geschlossen wird, dass die intensivierete Insulintherapie auf der medizinischen ICU «nichts nützt», waren doch die nur kurz auf der ICU Behandelten kränker und verstarben häufiger frühzeitig an ihrer Grundkrankheit, die nicht auf eine Insulintherapie ansprach [9]. Zu rasch wird daraus geschlossen, dass sich Intensivmediziner nicht um die aufwendige Insulintherapie zu kümmern hätten, was aus unserer Sicht falsch ist. Diese Studie hat eine Kontroverse ausgelöst, und es wurde der VISEP-Trial (prospektive ran-

domisierte multizentrische Studie zum Einfluss einer kolloidalen versus einer kristalloiden Volumenersatztherapie und einer intensivierten versus einer konventionellen Insulintherapie mit Actrapid® auf die Organfunktion und das Überleben bei Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock) zitiert [19], der wegen einer erhöhten Hypoglykämierate vorzeitig abgebrochen werden musste. Das Problem war nicht die Unwirksamkeit der Insulintherapie, sondern die Unfähigkeit, die Insulintherapie mit genügender Sicherheit und Überwachung (Vermeidung von schweren Hypoglykämien) durchzuführen. In beiden Van-den-Berghe-Studien war kein Todesfall aufgrund von Hypoglykämien aufgetreten, es konnte sogar bei einer grossen Patientenzahl trotz einer höheren Hypoglykämierate eine Senkung der Mortalität gezeigt werden! In der Post-hoc-Analyse waren die Autorinnen der Meinung, dass der Unterschied hinsichtlich der Mortalität zwischen einem ICU-Aufenthalt von weniger bzw. mehr als drei Tagen trotz Randomisierung wahrscheinlich auf eine zufällige Häufung von Patienten, die nur kurz auf der ICU waren oder die nach 72 Stunden aus der Studie ausschieden, im intensiven Insulinarm zurückzuführen gewesen sei [10].

Herzchirurgie, Chirurgie und allgemeine Medizin

Bei Patienten nach einem Herzeingriff ist die postoperative Mortalität bei einer durchschnittlichen Plasmaglukose von <9,3 mmol/L am geringsten [4]. Ab einem Wert von 13,6 mmol/L steigt das Risiko für einen nosokomialen Infekt (z.B. Sternuminfekt nach aortokoronarem Bypass) um das 2,7fache. Wenn Harnwegsinfekte nicht berücksichtigt werden, beträgt das relative Risiko sogar 5,7 [4]. Unabhängig vom Diabetesstatus sind bei der Hyperglykämie Hospitalisationsmortalität und -dauer, die Häufigkeit der ICU-Plazierung und die Rate der neurologischen Komplikationen erhöht bzw. verlängert [4].

Ausserhalb der ICU ist die Evidenz nicht so hoch. Klar ist, dass unabhängig vom Diabetesstatus die Mortalität im Spital mit der Plasmaglukosekonzentration bei Eintritt korreliert [20]. Beträgt sie bei einer Normoglykämie gerade einmal 1,7%, so steigt sie bei einer neu entdeckten Hyperglykämie auf 16% an, insbesondere nimmt auch die Mortalität auf der ICU zu. Ebenso konnte gezeigt werden, dass bei Diabetikern, die sich einer aortokoronaren Bypassoperation unterziehen müssen, eine bessere Einstellung der Plasmaglukose (7–11,1 mmol/L) die Mortalität bis zwei Jahre nach dem Eingriff senkt [21]. Die erdrückende Evidenz bei Kritischkranken hat zur Empfehlung der American Diabetes Association für Diabetiker im Spital geführt. Es wird generell dazu geraten, einen präprandialen Blutzucker von

5–7,2 mmol/L (Mittelwert 6,1 mmol/L) anzustreben, der postprandiale Wert sollte nicht auf >10 mmol/L steigen [16]. Empfehlungen im gleich tiefen Blutzuckerbereich haben auch die American Association of Clinical Endocrinologists und die Endocrine Society in den Vereinigten Staaten herausgegeben.

Schlussfolgerung

Die Hyperglykämie bei Diabetikern und Nichtdiabetikern als Folge einer akuten Erkrankung oder perioperativ wird statt einer harmlosen Begleiterscheinung immer mehr zu einer wichtigen

Therapieindikation. Die Insulintherapie bei chirurgischen ICU-Patienten senkte die Mortalität in stärkerem Ausmass als andere intensivmedizinische Behandlungen [14], etwa die Gabe von Vasoaktiva! Mit der aktuellen Evidenz sollte aus unserer Sicht auf der Intensivstation jede Plasmaglukose von ≥ 8 mmol/L, unabhängig vom Zeitpunkt der Messung, eine Insulintherapie nach sich ziehen. Die Umsetzung dieser Behandlung mit Insulininfusionen sollte zum jetzigen Zeitpunkt Intensivstationen vorbehalten sein, in denen geschultes Personal vorhanden und regelmässige Kontrollen der Plasmaglukose (anfangs alle ein bis zwei Stunden) möglich sind, um das Risiko von Hypoglykämien zu minimieren.

Literatur

- Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998;352(9131):837–53.
- The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med*. 1993;329(14):977–86.
- Mizock BA. Blood glucose management during critical illness. *Rev Endocr Metab Disord*. 2003;4(2):187–94.
- Clement S, et al. Management of diabetes and hyperglycemia in hospitals. *Diabetes Care*. 2004;27(2):553–91.
- Trence DL, Kelly JL, Hirsch IB. The rationale and management of hyperglycemia for in-patients with cardiovascular disease: time for change. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(6):2430–7.
- Capes SE, et al. Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in nondiabetic and diabetic patients: a systematic overview. *Stroke*. 2001;32(10):2426–32.
- Khoury W, et al. Glucose control by insulin for critically ill surgical patients. *J Trauma*. 2004;57(5):1132–8.
- Ellger B, et al. Survival benefits of intensive insulin therapy in critical illness: impact of maintaining normoglycemia versus glycemia-independent actions of insulin. *Diabetes*. 2006;55(4):1096–105.
- der Voort PH, et al. Intravenous glucose intake independently related to intensive care unit and hospital mortality: an argument for glucose toxicity in critically ill patients. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006;64(2):141–5.
- Van den Berghe G, et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med*. 2006;354(5):449–61.
- Van den Berghe G, et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med*. 2001;345(19):1359–67.
- Malmberg K, 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(20):2626–32.
- Foo K, et al. A single serum glucose measurement predicts adverse outcomes across the whole range of acute coronary syndromes. *Heart*. 2003;89(5):512–6.
- Norhammar AM, Ryden L, Malmberg K. Admission plasma glucose. Independent risk factor for long-term prognosis after myocardial infarction even in nondiabetic patients. *Diabetes Care*. 1999;22(11):1827–31.
- Svensson AM, et al. Association between hyper- and hypoglycaemia and 2 year all-cause mortality risk in diabetic patients with acute coronary events. *Eur Heart J*. 2005;26(13):1255–61.
- Standards of medical care in diabetes – 2006. *Diabetes Care*. 2006;29(Suppl 1):S4–42.
- Baird TA, et al. Persistent poststroke hyperglycemia is independently associated with infarct expansion and worse clinical outcome. *Stroke*. 2003;34(9):2208–14.
- Scott JF, et al. Glucose potassium insulin infusions in the treatment of acute stroke patients with mild to moderate hyperglycemia: the Glucose Insulin in Stroke Trial (GIST). *Stroke*. 1999;30(4):793–9.
- Hammer L, Dessertaine G, Timsit JF. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med*. 2006;354(19):2069–71 [author reply 2069–71].
- Umpierrez GE, et al. Hyperglycemia: an independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(3):978–82.
- Lazar HL, et al. Tight glycemic control in diabetic coronary artery bypass graft patients improves perioperative outcomes and decreases recurrent ischemic events. *Circulation*. 2004;109(12):1497–502.

Korrespondenz:
Dr. med. Robert Thomann
Klinik für Endokrinologie
Diabetologie und
Klinische Ernährung
Universitätsspital
Petersgraben 4
CH-4031 Basel
thomannr@uhbs.ch.