

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Litteratur

- Bellomo R, Kellum J, Ronco C. Acute renal failure: time for consensus. *Intensive Care Med* 2001;27:1685-88.
- Schrier R W, Wang W, Poole B et al. Acute renal failure: definitions, diagnosis, pathogenesis, and therapy. *J Clin Invest* 2004;114:5-14.
- Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M et al. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS): a prospective study. *JAMA* 1995;273:117-23.
- Rivers E, Nguyen B, Havstad S et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001;345:1368-77.
- Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2001;345:1359-67.
- Kellum J A, Angus D C, Johnson J P et al. Continuous versus intermittent renal replacement therapy: a meta-analysis. *Intensive Care Med* 2002;28:29-37.
- Metnitz PG, Krenn CG, Steltzer H et al. Effect of acute renal failure requiring renal replacement therapy on outcome in critically ill patients. *Crit Care Med* 2002;30:2051-8.
- Kelly KJ. Distant effects of experimental renal ischemia/reperfusion injury. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:1549-58.
- De Vriese AS, Colardyn FA, Philippé JJ et al. Cytokine removal during continuous hemofiltration in septic patients. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:846-53.
- Ronco C, Bellomo R, Homel P et al. Effects of different doses in continuous venovenous haemofiltration on outcomes of acute renal failure: a prospective randomised trial. *Lancet* 2000;356:26-30.

Endokrinologi hos kritisk syge

Læge Jakob Gjedsted, overlæge Kim M. Larsen &
1. reservelæge Troels Krarup Hansen

Århus Universitetshospital, Århus Sygehus, Intensiv Afsnit ITA,
Immunoendocrine Research Unit,
Medicinsk Forskningslaboratorium og Medicinsk Afdeling M

Endokrin og metabolisk adaptation til akut livstruende sygdom (kritisk sygdom) har gennem evolutionen været en af de vigtigste faktorer for arternes overlevelse. Udviklingen inden for intensiv terapi har medført, at endnu flere patienter overlever den akutte fase af kritisk sygdom. Derfor er det blevet åbenbart, at den endokrine balance ikke er den samme, når den akutte fase går over og bliver kronisk. Mortaliteten hos patienter, som har behov for intensiv terapi mere end 2-3 døgn er fortsat høj (ca. 20%), og tilstanden er bl.a. karakteriseret ved et eller flere organsvigt samt vedvarende tab af muskeltvæv og knoglemasse på trods af sufficient ernæring. Paradoksalt nok synes disse patienter at være ude af stand til at mobilisere fedtvæv som hos de fleste, også intensivpatienter, er det eneste reelle energidepot af betydende omfang [1].

Man har i forskningen påvist, at kritisk sygdom medfører ændringer i stort set alle hormonakser og tillige i hormonbindingsproteiner og intracellulære signalveje. Indtil for nylig har der ikke været nogle større studier, hvori man har kunnet vise bedring i overlevelse hos intensivpatienter ved behandling med hormoner, i flere tilfælde tværtimod. I denne statusartikel vil den aktuelle viden og perspektiver for fremtidig behandling på intensivafdelinger blive gennemgået kort.

Hormonelle ændringer hos kritisk syge

Teleologisk har man traditionelt opfattet det primære hormonelle respons som værende hensigtsmæssigt og medførende øget tilgængelighed af glukose fra lever og nyrer, aminosyrer

fra muskler og fedt fra fedtvæv. Metabolitterne bruges bl.a. i bekæmpelsen af infektion (immunrespons) og til opheling af vævsskade. Omdrejningspunktet for adaptationen er nedsat følsomhed for insulin, såkaldt insulinresistens. Graden af insulinresistens korrelerer med graden af kritisk sygdom [2].

Insulinresistens kan inddeles i perifer og central. Af insulins perifere effekter er det de glukosemetaboliske, der er mest kendt. Omkring 80% af den insulinstimulerede glukoseoptagelse foregår normalt i tværstribet skeletmuskulatur, men insulin har effekter i stort set alle væv. Insulins effekter på cellulært niveau er mange, og de metaboliske synes kun at være en del af dem [3].

De centrale effekter er i lever og nyrer og regulerer omsætning af fedt, aminosyrer og glukose. Lever og nyrer fungerer bl.a. som endogene glukoseleverandører. Ved central insulinresistens ses en igangværende glukoneogenese på trods af hyperglykæmi og hyperinsulinæmi. Insulinresistens hos kritisk syge har været kendt længe og har været betragtet som en markør for kritisk sygdom. Stadig mere peger dog på, at insulinresistens spiller en central patofysiologisk rolle hos mange patienter på intensivafdelinger [1].

Insulinresistensen medieres bl.a. gennem et bifasisk hormonelt respons [4]. En akut aktivering af den såkaldte neuroendokrine akse med hypotalamisk aktivering af specielt den anteriore hypofyse giver stigning i koncentrationer og øget biologisk aktivitet af væksthormon (GH) og kortisol. Insulinresistensen påvirkes også af immunsystemet (bl.a. af cytokiner), og samspillet mellem de endokrine systemer og immunsystemet har tiltrukket sig tiltagende opmærksomhed [1]. Glukosemetabolismen ændres fundamentalt. Den insulinstimulerede glukoseoptagelse nedreguleres, og den samlede glukoseomsætning stiger, overvejende på grund af øget forbrug i væv med insulinafhængig optagelse.

Da glukosedepoterne er begrænsede, vil der hos intensivpatienter de novo fremstilles glukose ved glukoneogenese i

lever og nyrer. Substrat til glukoneogenese er aminosyrer og glycerol fra triglycerid. Insulinresistens og glukoneogenese er hovedårsager til, at patienterne er hyperkatabole på trods af tilsyneladende sufficient ernæring, hvilket synes at være en væsentlig medvirkende faktor til både morbiditet og mortalitet. Intensivpatienter er således bl.a. karakteriseret ved inflammation, hypermetabolisme, hyperkatabolisme og ofte også hyperglykæmi og dyslipidæmi [5].

Man har i flere store studier forsøgt at påvirke dette, først ved at forsøge at dæmpe den inflammation, som ofte ses hos patienterne. Dette blev gjort i flere store studier med aggressiv behandling med højdosis kortikosteroider. Effekten udeblev, faktisk så man i de fleste studier en overdødelighed. En af forklaringerne kan være, at man faktisk påførte patienterne en forværring i insulinresistensen, idet kortisol medfører insulinresistens både centralt og perifert [6].

Generel anvendelse af suprafysiologiske doser af kortikosteroider hos intensivpatienter er således opgivet. Det har derimod vist sig, at mange intensivpatienter har en relativ binyrebarkinsufficiens, især patienter med septisk shock. Substitution med hydrokortison i fysiologiske doser (200-300 mg pr. døgn) medfører signifikant reduktion i mortalitet og varighed af behov for vasopressorbehandling hos de patienter, der har påviselig binyrebarkinsufficiens [7]. I enkelte studier suppleres med mineralokortikoid i form af fludrokortison, men om dette bidrager til den gavnlige effekt er uklart. P.t. afventes resultaterne fra et større multicenterstudie, hvor effekten af kortikosteroider skal belyses.

Gennem 1990'erne kom der øget fokus på det tab af muskelmasse, som ses hos mange intensivpatienter, og igen overførte man normal endokrinologi på intensivpatienter med uheldige konsekvenser til følge. Der blev igangsat to større studier med GH-behandling, et finsk og et europæisk, som overraskende viste en betydelig overdødelighed i interventionsgruppen [8]. Forud var gået flere mindre studier, hvis resultater tydede på positive proteinbesparende effekter hos de svært katabole intensivpatienter. Årsagen til de skadelige effekter af GH kan igen være insulinresistens. GH har direkte og indirekte insulinantagonistiske virkninger, og desuden medieres mange af GH's anabole effekter via *insulin like growth factor* (IGF)-systemet. Produktionen af IGF-I foregår i leveren og er stærkt insulinafhængig.

Der er således mange indikatorer, der peger på insulinresistens som en afgørende faktor for intensivpatienter. Resultater med stram blodsukkerkontrol (4,4-6,1 mmol/l) hos intensivpatienter med kontinuerlig insulininfusion har vist en betydelig og statistisk signifikant morbiditets- og mortalitetsreduktion [9, 10].

Insulins effekter er som nævnt mange. Meget tyder på, at den inflammationsdæmpende effekt er vigtig [1]. Hvorvidt denne er en direkte effekt af insulin eller en indirekte effekt af, at glukose-, lipid- og aminosyreniveauerne normaliseres, debatteres livligt. Ud over normalt blodsukkerniveau synes insu-

lin at normalisere mange af de hormonelle feedbackmekanismer, som er dysfunktionelle, hvorfor man også p.t. arbejder med substitution med bl.a. GH og thyroideahormoner nu i kombination med insulin. De banebrydende resultater fra insulinstudierne har medført øget fokus på de endokrine mekanismer, og fremtiden på intensivafdelinger kan blive, at man substituerer relevante hormoner hos de patienter, som er mest syge.

Korrespondance: Jakob Gjedsted, Medicinsk Forskningslaboratorium, Bygning 3, Århus Sygehus, Århus Universitetshospital, DK-8000 Århus C.
E-mail: jakobgjedsted@dadlnet.dk

Antaget: 11. september 2006
Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. Andersen SK, Gjedsted J, Christiansen C et al. The roles of insulin and hyperglycemia in sepsis pathogenesis. *J Leukoc Biol* 2004;75:413-21.
2. Van den Berghe G. How does blood glucose control with insulin save lives in intensive care? *J Clin Invest* 2004;114:1187-95.
3. Virkamaki A, Ueki K and Kahn CR. Protein-protein interaction in insulin signaling and the molecular mechanisms of insulin resistance. *J Clin Invest* 1999;103:931-43.
4. Vanhorebeek I, Langouche L, van Den Berghe G. Endocrine aspects of acute and prolonged critical illness. *Nat Clin Pract Endocrin Metab* 2006;2:20-31.
5. Christiansen C, Toft P, Jørgensen HS et al. Hyperglycaemia and mortality in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2004;30:1685-8.
6. Rady MY, Johnson DJ, Patel B et al. Corticosteroids influence the mortality and morbidity of acute critical illness. *Crit Care* 2006;10:R101.
7. Nguyen HB, Rivers EP, Abrahamian FM et al. Severe sepsis and septic shock: review of the literature and emergency department management guidelines. *Ann Emerg Med* 2006;48:28-54.
8. Takala J, Ruokonen E, Webster NR et al. Increased mortality associated with growth hormone treatment in critically ill adults. *N Engl J Med* 1999;341:785-92.
9. Van den BG, Wouters P, Weekers F et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 2001;345:1359-67.
10. Van den BG, Wilmer A, Hermans G et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med* 2006;354:449-61.