



UIT

NORGES
ARKTISKE
UNIVERSITET

Det Helsevitenskapelige Fakultet

En perioperativ infusjon av GLP-1 forbedrer perifer insulinsensitivitet etter kirurgi

MED-3950 MK-13

Stud.med. Mikal J. Hole

Master, profesjonsstudium i medisin 2018



Forord

Jeg vil rette en enorm og spesiell takk til min hovedveileder dr. Martin Hagve på Gastrokirurgisk forskningsgruppe for fantastisk veiledning, åpning av dører til forskningens verden, uendelig tålmodighet og utholdenhet, og ikke minst alle våre timer på grislaben som var preget av godt humør, smittende glede over faget og faglige diskusjoner. Hvor samarbeidet og hans kompetente veiledning har ført meg inn på et fagfelt jeg kanskje ikke ville oppdaget på egenhånd.

Prosjektet begynte høsten 2014 hvor vi gjennomførte forsøkene gjennom et halvt års tid med utallige spennede og interessante timer tilbragt på grislaben. Formålet var å gjennomføre et eksperimentelt dyrestudium på postoperativ insulinresistens og potensielt klinisk rettet behandling .

Takk til Mona B. Rydningen for sitt inspirerende engasjement for kirurgi og hjelp i å introdusere meg til forskningsgruppen. Jeg vil også takke Gastrokirurgisk forskningsgruppe med professor Øivind Irtun og dr. Petter Gjessing som var bak kulissene av prosjektet med kompetanse og forskningsglede. Jeg vil også takke lab-ingeniørene Hege Hagerup, Jenny Duangtang, Victoria Steinsund og Harry Jensen for godt samarbeide og humør på grislaben.

Jeg må også takke Villa Medica, en enorm takk til min familie for støtte opp gjennom studiet, Elisabeth og Holger Hole og mine søstre Jenny og Birgitta.

Sist, en spesiell takk til min kjæreste Hanna - som gjør alt litt morsommere og lettere.

“One special advantage of the skeptical attitude of mind is that a man is never vexed to find that after all he has been in the wrong.”

– Sir William Osler, *The Treatment of Disease*

Mikal Jacob Hole, København juni 2018



Innholdsfortegnelse

Utvalgte forkortelser.....	2
Sammendrag	3
1. Innledning.....	4
1.1 Bakgrunn	4
1.2 Postoperativ insulinresistens.....	5
1.2.1 Historisk.....	5
1.2.2 Rasjonale for behandling.....	6
1.2.3 Katekolaminer og glukokortikoider.....	7
1.2.4 Insulins fysiologi	7
1.2.5 «Insulin signaling pathway».....	8
1.2.6 Glukose-oksidasjon, mitokondriell metabolisme og ROS	9
1.2.7 Lipider	10
1.2.8 Inflammasjon	11
1.2.9 Faste og preoperativt karbohydrat-inntak (CHO-loading).....	11
1.3 Inkretiner	12
1.3.1 GLP-1 og dens fysiologi.....	12
1.3.2 Inkretin-effekten	14
1.3.3 GLP-1 - terapeutisk bruk ved postoperativ insulinresistens.....	14
2. Materiale og metode	15
2.1 Studiedesign og kirurgisk intervensjon	15
2.2 Dyr, anestesering og instrumentering.....	16
2.3 Tracer-infusjon og hyperinsulinemisk-euglykemisk step-clamp.....	16
2.4 Hyperglykemisk clamp.....	17
2.5 Hormonanalyser, frie fettsyrer (FFA) og vevs-glykogen-innhold	17
2.6 Western Blots.....	18
2.7 Inflammasjon	18
2.8 Statistikk	18
3. Resultater	19
3.1 Basal glukose-omsetning og glukose-kinetikk under to-steps-euglykemisk-clamp (HEC)	19
3.2 Insulin, glukose og regulatoriske hormoner	19
3.3 Frie fettsyrer (FFA)	20
3.4 Glykogen-innhold i vev	20
3.5 Insulin-signalerende proteiner	20

3.6 Hyperglykemisk clamp	20
3.7 Cytokiner	21
4. Diskusjon	21
5. Konklusjon.....	24
6. Referanser	24
7. Tabeller	31
8. Figurer	32
9. Nøkkelartikler	34

Utvalgte forkortelser

CHO - preoperative oral carbohydrate loading

EGR - endogenous glucose release

ETC - electron transfer chain

FFA - free fatty acids

GIP - gastro inhibitory protein

GLP-1 - glucagone like peptide-1

GLUT-4 - glucose transporter 4

HEC - hyperinsulinemic-euglycemic clamp

PDC - pyruvate dehydrogenase complex

PDK4 - pyruvate dehydrogenase kinase 4

PI3K - phosphoinositide 3-kinase

PPAR - peroxisome proliferator-activated receptor

ROS - reactive oxygen species

WGD - whole body glucose disposal

UCP - uncoupling protein

Sammendrag

Bakgrunn: Postoperativ insulinresistens er assosiert med flere komplikasjoner, og behandling reduserer risiko. Inkretin-analogen GLP-1 forbedrer glykemisk kontroll, uten risiko for skadelig hypoglykemi, og kan potensielt øke postoperativ insulinsensitivitet i perifert vev samt redusere hepatisk glukoseutskillelse. Vi ønsket å finne ut av om en perioperativ infusjon av GLP-1 forbedrer insulinsensitiviteten etter større abdominal kirurgi.

Metode: Vi randomiserte 19 griser til 3 grupper: Kirurgi/kontroll (n=7), kirurgi/GLP-1 (n=7) og narre-kirurgi/GLP-1 (n=5). Begge kirurgiske grupper undergikk abdominal chirurgia major. Whole-body glucose disposal (WGD) og endogenous glucose release (EGR), ble målt og vurdert pre- og postoperativt ved hjelp av en D-[6,6-²H₂]-glukose-infusjon, sammen med en hyperinsulinemisk euglykemisk steg-clamp med merket glukose-infusat. For å måle hormon-nivåer, glykogen-innhold og insulin-signaleringsaktivitet, ble blodprøver og vevs-biopsier samlet parallelt gjennom forsøkene.

Resultater: I kirurgi/kontroll-gruppen var den perifere insulinsensitiviteten (WGD) redusert med 44 % sammenlignet med preoperative målinger, til sammenligning var nedgangen kun 9 % i kirurgi/GLP-1-gruppen ($P < 0.05$). Den hepatiske insulinsensitiviteten (EGR) var uforandret i kirurgi/kontroll-gruppen, mens den derimot ble forbedret etter infusjon av GLP-1 i både kirurgi og narre-kirurgi-gruppen (40% og 104%, henholdsvis, begge $P < 0.05$). Den intraoperative plasma-glukosen økte i kirurgi/kontroll-gruppen (~20%), mens den forble uforandret i begge gruppene som fikk GLP-1 ($P < 0.05$). Innhold av glykogen i skjelettmuskulatur og insulinsignaleringsproteiner etter kirurgi ble ikke påvirket av GLP-1-infusjon.

Konklusjon: En intraoperativ infusjon av GLP-1 normaliserer postoperativ perifer insulinresistens og forbedrer glykemisk kontroll ved større abdominal kirurgi uavhengig av insulin og uavhengig av IRS1-PI3-Akt-pathway.

1. Innledning

1.1 Bakgrunn

Elektive kirurgiske inngrep har blitt vanligere og vanligere i den utviklede delen av verden og med den raske utviklingen innenfor medisinen er det rimelig å anta at antall og forskjellige typer inngrep som blir utført blir å øke. Begrepet stress-respons er en paraply-betegnelse for de metabolske og hormonelle endringene som inntreffer ved og etter skade. Dette inkluderer en endokrin og en immunologisk respons som evolusjonært sett har utviklet seg for å øke overlevelse i forbindelse med sykdom og skade, i en premedisinsk æra uten pleie, medisiner og kirurgi. Nyttige responser kan være mekanismer for å forhindre eksanguinering: optimalisering av cardiac output ved salt- og vannretensjon og hyperglykemi med høyere osmolaritet intravasalt. I en rekonvalesensperiode vil også katabolisme for næringsmobilisering tenkes nyttig.

Insulin er vårt absolutt viktigste anabolske hormon, og resistens i perifer muskulatur og lever mot dens virkninger er en av de mest grunnleggende reaksjonene på stress og skade. Ved sistenevnte oppstår en akutt respons med metabolsk stress som hurtig stanser all anabolsk aktivitet, og man får en katabolsk tilstand med mobilisering av alle næringssubstrater (fett, proteiner og karbohydrater) for konsum og byggestener til akutfaseproteiner og andre substrater som er behøvd. Slike responser har i moderne tid møtt akademisk motstand i lys av dagens situasjon hvor vi kan sørge for adekvat ernæring og andre tiltak i rekonvalesensen. Likevel, er det ikke urimelig å tenke at dette kunne være en benign og nyttig respons som man ikke skal røre ved, også ved elektiv kirurgi og moderne behandling av traumer og sykdommer - hvilket har vært status quo.

I denne debatten har oppmerksomheten rundt hyperglykemi og insulinresistens ved traumer og kirurgi stått sentralt, da man har vist at det er assosiert med økt morbiditet og mortalitet^{1 2}, og at behandling reduserer risiko³. Den postoperative insulinresistensen sin størrelsesorden korrelerer også med størrelsen av det kirurgiske inngrepet, og manglende følsomhet til insulin sees i større og større grad på som et mulig sine qua non for mange sentrale postoperative komplikasjoner^{4 5}.

Inkretinet GLP-1 har fått økt oppmerksomhet grunnet dens egenskaper i behandling av diabetes mellitus type II, og senere ved traumatisk hyperglykemi og insulinresistens da GLP-1

har den fordel at den er strengt glukose-avhengig for å utøve sin pancreatiske effekt, og at hypoglykemi ved insulinbehandling er vist å øke dødeligheten^{6 7}. Det er stadig vekk mange åpne spørsmål knyttet til virkningsmekanismer for både GLP-1 og postoperativ insulinresistens, hvorav noen jeg vil komme nærmere inn på i oppgaven, og mange vil stå ubesvart.

1.2 Postoperativ insulinresistens

1.2.1 Historisk

Forstyrrelser i glukose-homeostasen ved sykdomstilstander og traumer har vært kjent lenge, og allerede i 1853 avdekket Reynoso glukosuri i den post-operative fasen⁸. Drøye 20 år senere kom det et studium av Bernard som viste at hunder som ble utsatt for blødning utviklet hyperglykemi⁹. I 1932 beskrev Cuthbertson metabolske endringer hos mennesker utsatt for skade på underekstremitetene, hvorpå han introduserte begrepene «ebb and flow», hvor han refererte til den initialt kortvarige økte metabolismen etter et traume med generering av næringssubstrater, og den etterfølgende mer klinisk viktige fase med katabolisme, som til sist går over i anabolisme og rekonvalesens¹⁰. Hyperglykemi etter skade og sykdom er godt dokumentert helt tilbake til de første dekader av 1900-tallet, og tidlig kalt for «diabetes of injury» eller «stress diabetes»^{11 12}. Glukose-toleranse-tester gjort tilbake i blant annet 1938 og 1932 hos henholdsvis skadde og septiske pasienter, viste redusert utnyttelse av glukose i perifert vev med hyperglykemi - hos Thomsen i 1932 kalt «traumatic diabetes»^{13 14}. I en artikkel av Black fra 1982, «Mechanisms of insulin resistance following injury», diskuteres det at denne såkalte «diabetes of injury» kunne vært forklart om det faktisk forelå en insulinmangel, dog i «flow»-fasen normaliseres β -celle-responsen til glukose, likevel med en persisterende langvarig hyperglykemi, indikativt på en manglende adekvat respons på insulin i forskjellige typer vev. Ved hjelp av hyperinsulinemisk euglykemisk clamp (HEC) demonstrerte Black at WGD etter traume er redusert og at insulinresistensen hovedsakelig er perifert i skjelettmuskulatur¹¹.

Postoperativ insulinresistens vil nå sin topp på det 2. postoperative døgn, og varer 2-3 uker etter kirurgi^{15 16 5}. Den manglende sensitiviteten til insulin er initialt og primært perifert i sitt opphav, som vist av Black, men det følger også en fase med hepatisk insulinresistens^{17 18}. Graden av insulinresistens samsvarer med alvorlighetsgraden av det kirurgiske traumet⁵.

Mekanismene bak forskes stadig på, og er antagelig en kombinasjon av nevroendokrine virkninger, inflammasjon og frislipp av stresshormoner. Økte nivåer FFA og oksidativt stress er også foreslått som mulige bidragsyttere.

1.2.2 Rasjonale for behandling

Ut fra samme rasjonale som gjør at vi behandler diabetes, har man tidlig tenkt at å forebygge og/eller behandle traumatisk og postoperativ insulinresistens er gunstig og kan redusere komplikasjoner og mortalitet. Furnary et al. har blant annet siden 1992 implementert streng glykemisk kontroll ved hjertekirurgi, og i et stort arbeide vist redusert forekomst av sternale sårinfeksjoner¹⁹. I et annen stort studium som så på data mellom 1990 og 1996 ble det vist at postoperativ insulinresistens er sterkt assosiert med varighet av innleggelse⁵. I det større bildet, har insulinresistens hos kritisk skadde vært et hett tema, særlig siden van den Berghe i 2001 publiserte et prospektiv randomisert-kontrollert studium med 1548 pasienter på en kirurgisk intensivavdeling, hvor man enten fikk aggressiv insulinbehandling med opprettholdelse av glukose < 6.1 mmol/L eller konservativ behandling der man kun intervenerte dersom glukose > 12.0 mmol/L. Blant resultatene var en redusert mortalitet på 40 % samt færre komplikasjoner som dialyse-krevende nyresvikt og sepsis²⁰. Dette medførte en global dreining mot å i større grad behandle hyperglykemi aggressivt hos kritisk syke pasienter.

I 2002 utkom et studium hvor man viste en assosiasjon mellom hyperglykemi ved innleggelse og outcome hos pasienter også ved andre avdelinger enn intensivavdelinger²¹, et viktig bidrag i forståelsen av at insulinresistens ikke er noe som begrenser seg kun til kritisk syke og operative pasienter. I en viktig prospektiv kohorte fra 2010 av Sato et al. med 273 inkluderte pasienter, ble det vist at dårlig glykemisk kontroll og intraoperativ insulinresistens ved hjertekirurgi øker forekomsten av alvorlige komplikasjoner (sepsis, hjertesvikt, sårinfeksjoner, nyresvikt m.m.); de viste blant annet at et fall i insulinsensitivitet med 50 % øker sjansen for alvorlige komplikasjoner 5-6 ganger, og sjansen for alvorlig infeksjon opptil 10 ganger²². Studien er kanskje den første som ga indirekte bevis for at forhindring av postoperativ insulinresistens kan ha en direkte og drastisk forbedring av outcome. Videre, er det vist at å holde tilnærmet normoglykemi intraoperativt, faktisk bedrer insulinsensitiviteten i

seg selv, dette var en RCT fra 2012 med hepatektomerte pasienter og insulinsensitiviten ble målt med gull-standarden hyperinsulinemisk euglykemisk clamp både pre- og postoperativt²³. I lys av evidens som støtter rasjonalen for behandling av postoperativ insulinresistens samt insulins sentrale stilling som anabolsk hormon med virkninger på alle næringssubstrater, er det økende støtte for at tilstanden har en sentral posisjon i utvikling av mange postoperative komplikasjoner som påvirker outcome.

1.2.3 Katekolaminer og glukokortikoider

Kirurgi er definatorisk sett en planlagt traume, og enhver skade mot kroppens vev vil utløse en stress-respons med immunologiske og endokrinologiske reaksjoner. «Fight or flight»-mekanismen aktiverer hypothalamus-hypofyse-binyre-aksen som gir utskillelse av corticotropin-releasing hormone som aktiverer corticotropin (ACTH) fra adenohipofysen som igjen stimulerer binyre-cortex og gir frislipp av kortisol. Videre forekommer det utskillelse av adrenalin fra binyrene samt noradrenalin fra presynaptiske nerveterminaler. Katekolaminene er opphavet til de kardiovaskulære responsene ved stress - tachycardi og hypertensjon. Katekolaminene utøver også flere virkninger på metabolismen. Adrenalin øker glukoneogenesen, lipolysen og pancreatisk sekresjon av insulin, og nivåene av katekolaminer stiger umiddelbart etter skade, men er normaliserte lenge før insulinsensitiviteten^{24 5}.

Kortisol er anerkjent som en induktor av insulinresistens, og i en studie fra 1997 ble det vist at ved glukokortikoid-overskudd blir translokasjon av GLUT-4 i skjelettmuskulatur redusert, sekundært til en redusert hemmende effekt av glukose-6-fosfat på hexokinase-enzymet. De viste også at glukose-oksidasjon og glykogensyntesen ble redusert, sistnevnte via regulering av glykogen-syntase-kinase-3-aktivitet²⁵. Kortisol virker også på transkripsjonsnivå ved å øke ekspresjonen av PDK4 (se avsnitt 1.2.6 for detaljer). Imidlertid, er kortisol og katekolaminer økt umiddelbart etter kirurgi, men faller raskt og anses ikke som en sannsynlig årsak til den persisterende insulinresistensen som kan vedvare i flere uker^{16 5}, selv om de umiddelbart bidrar til redusert WGD.

1.2.4 Insulins fysiologi

Insulin er det primære anabolske hormon endelig isolert i 1921 i det berømte forsøk av kirurg Banting, medisinerstudent Best og professor McLeod, som medførte en behandling for

diabetes og ikke overraskende Nobelprisen. Insulin virker på alle våre hovedbyggeklosser - proteiner, fettsyrer og karbohydrater. Insulin syntetiseres og secernerer fra β -cellen i pancreas i respons til vagal stimuli (cephalisk fase), glukose, inkretinhormer og aminosyrer i tarm. Glukose entrer β -celler i pancreas via GLUT-2, hvor via glykolysen og Krebs syklus det dannes ATP som binder en ATP-sensitiv kalium-kanal som skaper en depolarisering og et aksjonspotensiale som aktiverer spenningsstyrte kalsium-kanaler, dette gir influx av kalsium som påvirker insulin-fylte granuler til å secernere insulin ut i blodet.

Insulin-secernering er bifasisk, og ved intravenøs bolus av glukose inntreer første «hurtige» fase etter 1 minutt som når toppen etter 3-4 minutter og avtar etter 10 minutter. Den andre «trege» fasen inntreer kort tid etter glukose-bolus, og er ikke målbar etter 10 minutter²⁶.

Insulin øker glykogensyntesen ved å defosforylere glykogensyntase som omdanner glukose til glykogen, og hemmer glykogenolysen ved defosforylering av glykogenfosforylase kinase som omdanner glykogen til glukose-1-fosfat. Videre promoterer insulin proteinsyntesen i en rekke vev ved påvirkning av transkripsjon. Insulin hemmer eksempelvis mRNA-transkripsjon for karbamoyl fosfat-syntetase, et nøkkelenzym i urea-syklusen, og dermed bidragende til økt proteinanabolisme. Insulin vil også stimulere fettsyresyntese i adipocytter, brystkjertelvev og lever ved å aktivere og øke fosforylering av acetyl-Coa-karboxylase som er nøkkelenzymet for dannelse av malonyl-CoA som substrat for fettsyredannelse. Fett-oksidasjonen reduseres ved å hemme karnitin-acyltransferase, triglycerid-syntesen stimuleres ved esterifisering av glycerolfosfat, mens triglyceridnedbrytning hemmes ved defosforylering av hormonsensitiv lipase. Kolesterol syntesen økes, og proteinkatabolismen og lipolysen hemmes, og via sistnevnte reduserte mengder frie fettsyrer (FFA) i blod^{26 24}.

1.2.5 «Insulin signaling pathway»

I muskulatur binder insulin til et ekstracellulært domene på insulin-reseptoren, som intracellulært katalyserer fosforyleringen av insulin reseptor-substrat-1 (IRS1). Dette medfører at fosfoinositid-3-kinase (PI3K) fosforilerer og katalyserer omdannelsen av fosfatidylinositol 4,5-bisfosfat (PIP₂) til fosfatidylinositol 3,4,5-trisfosfat (PIP₃). Dette initierer en kaskade av kinaser som til sist aktiverer protein-kinase B (Akt). Dette medfører at

vesikler med GLUT4 translokeres til cellemembranen og dermed fremmes intracellulært glukose-opptak.

Perifert glukoseopptak står for kvantitativt ~ 80 % av total glukose-oksidasjon i kroppen. Det er vist redusert aktivering av IRS1-PI3K-Akt-pathway etter kirurgi²⁷, som da vil kunne gi redusert translokering av GLUT-4 til cellemembranen, men også observert normalt uttrykt IRS1-PI3K-Akt og GLUT-4 postoperativt²⁸, det er dermed uavklart og mindre sannsynlig at IRS1-PI3K-Akt-pathway har en stor eller direkte effekt på postoperativ insulinresistens.

1.2.6 Glukose-oksidasjon, mitokondriell metabolisme og ROS

Intracellulær glukose vil enten omdannes til glykogen via glukose-6-fosfat eller inngå i glykolysen med dannelse av pyruvat som fraktes inn i mitokondrium via pyruvatdehydrogenasekomplekset (PDC) hvor det omdannes til acetyl-Coa. PDC er bindeleddet mellom glykolysen og Krebs syklus. PDC dekarboxylerer pyruvat til acetyl-CoA som inngår i Krebs syklus med reduksjon av NAD^+ til NADH som oksideres i kompleks I i elektrontransportkjeden (ETC) og dermed gir elektroner til den. Videre, succinat-oksidasjon i Krebs syklus reduserer FAD^+ til FADH_2 som oksideres i kompleks II i ETC og elektroner passerer ETC helt til kompleks IV hvor det dannes H_2O . Denne prosessen overfører protoner fra matrix i mitokondrium til intermembranrommet, dermed dannes et mitokondrielt membranpotensial $\Delta\psi_m$, hvor denne energien fosforylerer ADP til ATP via en ATPase (kompleks V) slik at protoner pumpes tilbake til matrix i mitokondrium og $\Delta\psi_m$ reduseres.

All oksidativ fosforylering fører til dannelse av reaktive oksygenradikaler (ROS) på grunn av elektrontap som danner superoxid (O_2^-). I kompleks I dannes O_2^- på matrix-siden av den indre mitokondrielle membranen, mens i kompleks III dannes O_2^- på begge sider. Umiddelbart etter får man H_2O_2 ved superoxid-dismutase (SOD)²⁹. ROS er vist å kunne inducere insulinresistens ved aktivering av diverse stress-kinsaser som direkte virker i IRS1-PI3K-Akt-pathway, det er også studier som viser økte nivåer av ROS i DM-II.^{30 31 32 33 34 35} Dette har konsekvens da postoperativ insulinresistens blant annet gir økt cellulær forsyning av metabolske substrater, hvilket øker mitokondriell metabolisme og dermed økte nivåer av

ROS. Foreløpig er det mangler på studier innenfor postoperativ insulinresistens og betydningen av ROS.

PDC inaktiveres ved økt fosforylering av pyruvat dehydrogenase kinase-4 (PDK4) i skjelettmuskulatur, og dermed reduseres mitokondriell utnyttelse av glukose og i siste instans insulins effekt på WGD^{37 38}. PDK-4 er dermed en sentral regulator for glukoseutnyttelse, og er målgenet for blant annet peroxisom proliferator aktivert reseptor (familie av transkripsjonsfaktorer som øker genekspressjon) (PPAR) som er vist å aktiveres av FFA og medfølgende økt PDK-4-aktivitet hos overvektige^{38 39 40 41 42}, og dermed reduseres glukose-oksidasjonen. I en studie er det også vist at det er en «forkhead transcription factor» (FOXO1) lokalisert nedstrøms i «insulin signaling pathway» som får økt ekspresjon under faste, og mer interessant så man en stor økning i ekspresjon av PDK-4, ved at FOXO1 binder til promotoren for genet⁴³. Det er med andre ord en direkte forbindelse mellom en katabolsk tilstand, hemming av PDC via PDK-4 og dermed glukose-oksidasjon. Det er også vist at binding av kortisol til promotoren til PDK-4 øker ekspresjonen⁴⁴.

1.2.7 Lipider

Som diskutert tidligere hemmer insulin lipolysen ved å defosforylere hormon-sensitiv lipase mens katekolaminer og glukagon har motsatt effekt og gir økte nivåer av FFA. Man har gjort forsøk med lipidinfusjoner som øker FFA i plasma, hvor man har sett en reduksjon i insulinstimulert WGD hos mennesker^{45 46 47}. Ved hjelp av HEC har man i disse studiene sett at insulinsensitiviteten reduseres bare 3-5 timer etter elevasjon i plasma-FFA. Randle et al. har også vist at FFA konkurrerer med glukose i å bli oksidert i muskulatur⁴⁸, følgelig har det vært spekulert i om bakgrunnen for insulinresistensen er en økt fett-oksidasjon. Fra dette ble det teoretifisert at man ville få en økning i mitokondrielt acetyl-Coa:CoA- og NADH:NAD⁺-ratio og medfølgende inaktivering av pyruvatdehydrogenase, hvilket videre ville gi en økning i intracellulære citrat-nivåer og inhibering av fosfofruktokinase og glukose-6-fosfat-akkumulering. Da glukose-6-fosfat hemmer hexokinase-aktivitet ville dette medføre økt intracellulært glukose og redusert glukoseopptak. Dessverre viste studier at glukose-6-fosfat ikke ble økt, men redusert ved økte plasma-FFA, at glukose-oksidasjon og glykogensyntese var 50-60 % lavere ved FFA-infusjon, og at konsentrasjonen av glukose-6-fosfat intracellulært

var redusert med ~90 %. Dette impliserte at effekten var på selve GLUT-4, og man fant at IRS-1 og PI3-kinase også var reduserte^{49 45}. Som diskutert i avsnitt 1.2.6 er FFA vist å aktivere PPAR som blant annet regulerer PDK-4-ekspressjon, samt å promotere ROS-produksjon som påvirker insulinsignalerings^{30 31 32 33 34 35 36 50}. Når det gjelder postoperativ insulinresistens og FFA, er det vist reduserte nivåer av plasma-FFA ved CHO-loading og forbedret insulinsensitivitet postoperativt⁵¹, samt et studium av brannskadde hvor man fant økte nivåer av plasma-FFA og et skifte mot FFA-metabolisme⁵². Likevel, er det ikke enighet og fortsatt mange ubesvarte spørsmål knyttet til FFA og postoperativ insulinresistens.

1.2.8 Inflammasjon

I 1876 demonstrerte Ebstein at behandling med natrium-salicylat (effekt som NSAIDs) ved mild diabetes reduserte glukosuri⁵³. Senere i 1957 ble det oppdaget at diabetikere behandlet med acetylsalisylsyre ikke krevde daglige insulininjeksjoner, og at fastende blod-glukose ble dramatisk redusert⁵⁴. I siste halvdel av 80-tallet ble det vist at cytokinet IL-6 er økt etter elektiv cholecystektomi⁵⁵, og endelig i 1993 ble det vist at nøytralisering av TNF- α (fra adipocytter) ga økt perifert insulin-betinget glukoseopptak⁵⁶, hvilket etablerte den patofysiologiske koblingen mellom inflammasjon og insulinresistens - sistnevnte kardinaltrekket ved DM-II.

Man tenker at økte nivåer av cytokiner ved kirurgi kan indusere insulinresistens på to måter: Å direkte (TNF- α og IL-1 β) aktivere I κ B-kinase- β /NF- κ B-aksen, som hemmer IRS1-PI3K-Akt-pathway⁵⁷. Den andre mekanismen som er studert er ved at cytokiner som tidligere diskutert øker lipolytisk aktivitet og dermed FFA i blod, hvilket induserer insulinresistens som diskutert.

1.2.9 Faste og preoperativt karbohydrat-inntak (CHO-loading)

Siden introduksjonen av generell anestesi har det vært standard retningslinjer å faste pasienter fra midnatt og fram til kirurgi for å unngå pulmonal aspirasjon. Fasting fører til en alvorlig katabolsk tilstand med bare et mulig utfall, og dens mulige uheldige potensiale ved elektiv kirurgi har og er gjenstand for forskning. Preoperativ faste gir økt metabolsk stress og selv kortvarig faste er vist i HEC-studier å redusere insulinsensitiviteten⁵⁸. Retningslinjer for

forebygging av dette er inntak av en glukose-rik-væske (CHO-loading) før midnatt og 2-3 timer før kirurgi⁵⁹. Dette reduserer preoperativt stress, angst, sult, tørst og reduserer insulinresistens^{60 61 62}. Man har dog vist at CHO-loading øker aktiveringen av IRS1-PI3K-Akt-pathway, samt senker nivåene av katekolaminer og cytokiner^{27 51 63}. Om CHO-loading faktisk kan påvirke outcome ved en isolert effekt, er omdiskutert, selv om den bedrer insulinsensitiviteten.

1.3 Inkretiner

1.3.1 GLP-1 og dens fysiologi

I 1923 oppdaget man et hormon fra pancreatiske ekstrakter med en hyperglykemisk effekt, glukagon. Det var også mistenkt at tarmen inneholdt substanser med hyperglykemiske effekter utskilt fra endokrine epiteliale celler som lignet på α -celler i pancreas, L-celler i colon og distale ileum. I 1948 ble det foreslått av Sutherland og DeDuve at ekstrakter fra ventrikkelen kunne inneholde glukagon⁶⁴. Oppfinnelsen av radioimmunoassay for glukagon var et av de første utviklede radioimmunoassay, hvilket kunne bekrefte at tarmen inneholdt stoffer med glukagon-immunoreaktivitet. Man oppdaget precursoren for glukagon, glicentin, men også at det i pancreas ble dannet et annet molekyl, «the major proglucagone fragment» (MPGF), som ikke inneholdt sekvensen for glukagon, men to andre sekvenser for to peptider, GLP-1 og GLP-2. Disse ble utskilt parallelt med glukagon fra pancreas, men med en fysiologisk effekt som skilte seg fra glukagons. Videre ble det klart at L-celler i tarm skiller ut GLP-1 og GLP-2 fra MPGF, mens glicentin ikke ble kløvet videre. GLP-1 inaktiveres hurtig intravasalt av dipeptidyl peptidase 4 (DPP 4) og har en $t_{1/2}$ på < 2 minutter⁶⁵.

GLP-1 sine primære fysiologiske effekter er økt insulinsekresjon, redusert glukagonsekresjon og dermed totalt sett motvirkning av postprandiale glukose-stigninger. Utover dens insulinotrope effekt, stimulerer den også β -celle-proliferasjon, motvirker β -celle-apoptose, hemmer glukagon-secernerer fra pancreatiske α -celler og ventrikkeltømming samt fremmer metthetsfølelse^{66 67 68 65}. For å studere effekten på glukagon, er det infusert GLP-1 i pasienter med DM-I og ingen β -celle-restfunksjon, hvor man så påvirkning av EGR ved redusert fastende blod-glukose, antatt via redusert glukagonsekresjon⁶⁹. At GLP-1 reduserer EGR har dermed vært antatt at dreier seg om regulering av pancreatisk hormonutskillelse.

Dog, det er senere vist at GLP-1 kan redusere EGR hos fastende subjekter uavhengig av pancreatiske hormoner^{70 71}, mens andre studier ikke viser noen påvirkning av hverken EGR eller WGD hos friske individer^{72 73 74}. D'Alessio et al. har vist forbedret perifert glukoseopptak ved GLP-1-infusjon hos friske individer uavhengig av insulin^{75 76}, men metoden har vært noe kritisert da det har vært tvil om i hvor stor grad man har lyktes i å supprimere pancreatic hormonsekresjon.

Studier av GLP-1-reseptoren i myocytter på knock-out mus har foreslått at GLP-1 har en direkte virkning i perifer muskulatur, ved å direkte øke glykogensyntase-aktiviteten, samt virkning i IRS1-PI3K-Akt-kaskaden og dermed økt glukose-forbruk^{77 78 79}. Dette er omdiskutert da man som nevnt har motsigende resultater fra glukose-clamp-studier på friske personer.

Stimuli for sekresjon av GLP-1 er antatt å være næringssubstrater i tarmsystemet, men man har begrenset kunnskap om hvilke virkningsmekanismer som er i spill mellom næringssubstratene og L-cellene^{65 72}. GLP-1 virker på pancreatiske β -celler ved å binde til en G-protein-koblet reseptor, GLP-1-reseptoren. De fleste effektene av denne bindingen er så langt man vet sekundære til aktivering av cAMP, og GLP-1 sin insulinotrope effekt er strengt glukose-avhengig. Under en grense på ~ 8 mmol/L vil selv farmakologiske doser av GLP-1 ikke ha noen effekt på fastende blod-glukose⁸⁰. Kalium-kanalen i β -cellene er sensitiv for ATP, og dermed glukoseforbrenning, men også for protein-kinase A (PKA) som aktiveres av GLP-1. ATP og PKA virker således synergistisk på kanalen og skaper et membranpotensiale som aktiverer kalsium-kanalene og dermed insulin-secernerer. Ytterligere mekanismer for GLP-1 sin effekt er også diskutert i litteraturen⁶⁵.

GLP-1-reseptoren er identifisert i flere typer vev enn pancreas, blant annet myocytter, lever, hjerte, endotelium og adipocytter⁶⁵. Videre, er GLP-1 vist å ha flere gunstige ekstra-pancreatiske effekter, som å redusere ischemisk skade i myokard⁸¹, økt ejeksjonsfraksjon hos pasienter med hjertesvikt⁸² og det er vist nevrotrope effekter der den er foreslått som medikamentell behandling av morbus Alzheimer⁸³. GLP-1 har en vasodilaterende effekt på mikrosirkulasjonen antagelig grunnet frislipp av nitrogenoksid⁸⁴. GLP-1 er også vist å ha antiinflammatorisk og antioksidativ effekt i et studium fra 2014, hvor blant annet IL-6-nivåene ble redusert ved GLP-1-infusjon hos type-II-diabetikere^{85 86}.

I et studium fra 2002 er det vist å redusere insulinresistens hos type-II-diabetikere, og i et annet lignende studium fra 2003 med like samme resultater^{87 88}. Fysiologien bak dette er ikke avdekket, og som tidligere nevnt er det usikkert om den forbedrer insulinresistens via en forbedret glykemisk kontroll, ved en direkte effekt i perifert vev på myocytene, eller ved regulering av inflammasjon.

1.3.2 Inkretin-effekten

Inkretin-effekten har sin plass i et større bilde i den medisinske historie. Fram til 1900-tallet var den regjerende oppfatning at kroppens biologiske funksjon utelukkende var regulert av nerver, men i første dekad av det 20. århundre ble dette utfordret av Bayliss og Starling hvor det ble spekulert i om tractus gastrointestinalis kunne kommunisere med pancreas via substanser i blodet^{89 90}. Med begrepet inkretin-effekten, viser man til at insulin-responsen fra pancreas er større ved et peroralt inntak av glukose, enn ved intravenøs administrering, på grunn av intestinale hormoner som virker i pancreas, hvorav GLP-1 regnes som det mest betydningsfulle. Ved et peroralt inntak av glukose har man sett at insulinresponsen øker 2-3 ganger sammenlignet med samme dose gitt intravenøst, som en følge av inkretiners amplifiserende effekt⁹¹.

1.3.3 GLP-1 - terapeutisk bruk ved postoperativ insulinresistens

Tilbake i 1986 viste Nauck et al. at inkretin-effekten var markant redusert ved langtkommen DM-II, mens GLP-1 sin insulinotrope effekt var bevart⁹². Dette katalyserte den farmakologiske satsningen på GLP-analoger som behandling for DM-II. Hos kritisk syke pasienter burde man tilstrebe glukose < 10 mmol/L (den eksakte grensen er omdiskutert), og flere studier har vist at ved intensiv insulinterapi er det økt forekomst av alvorlig hypoglykemi som er assosiert med økt mortalitet^{6 7}. Dette er sterke indisier på at behandlings-indusert-hypoglykemi burde unngås. GLP-1 hemmer glukagon- og stimulerer insulinsekresjonen i en strengt glukose-avhengig mekanisme, sammens med tidligere nevnte gunstige ekstra-pancreatiske effekter (se 1.3.1 for detaljer). Kontinuerlig insulin-terapi krever også store ressurser og opplæring av personale, med hyppige glukose-målinger og insulinintervensjon som øker sjansen for feilbehandling. Oppsummert, er GLP-1 foreslått som

en attraktiv kandidat for behandling av insulinresistens hos kirurgiske og kritisk syke pasienter, uten risiko for alvorlig hypoglykemi som ved insulinbehandling.

Det er begrensede data på bruk av GLP-1 hos kirurgiske pasienter, men Galiatsatos et al. viste i 2014 at ved ha GLP-1 som adjuvant behandling til insulin hos kritisk syke kirurgiske pasienter, bedret man glykemisk kontroll⁹³. Til vår kjennskap er det ikke gjennomført studier som evaluerer hepatisk og perifer insulinsensitivitet hos postoperative pasienter behandlet med en perioperativ infusjon av GLP-1. Vi har brukt gullstandarden for beregning av perifer og hepatisk insulinsensitivitet (hyperinsulinemisk euglykemisk clamp)⁹⁴. For å kunne si noe om endogen glukoseproduksjon er metoden kombinert med merket glukose - glukose-tracer.

Vi ønsket å evaluere hepatisk og perifer insulinsensitivitet hos elektive kirurgiske studiesubjekter behandlet med en perioperativ GLP-1-infusjon. Videre evaluere glykemisk kontroll, nivåer av stress-hormoner, muskulært glykogeninnhold, «insulin signaling pathway» og pancreatic insulin-sekresjon.

Om GLP-1-terapi reduserer mortalitet og morbiditet hos kirurgiske pasienter gjenstår å se, og omfattes ikke av dette studium.

2. Materiale og metode

2.1 Studiedesign og kirurgisk intervensjon

19 griser ble undersøkt med 2 etterfølgende forsøk på forskjellige dager. På dag 1 ble grisene anestesert og vi målte preoperativ basal glukoseomsetning, deretter ble intraoperativ perifer og hepatisk insulinsensitivitet målt ved hjelp av 2-steps-hyperinsulinemisk euglykemisk clamp (HEC). Pancreatisk insulin-secernerings ble målt ved hjelp av hyperglykemisk clamp. Etterfølgende ble dyrene tillatt 5 dagers hvile, før de ble randomisert til: Kirurgi/GLP-1 (10 pmol/min/kg, n=7), kirurgi/kontroll (n=7) eller narre-kirurgi/GLP-1 (n=5). Dyrene eksponert for kirurgi gjennomgikk en midtlinje-laparotomi med reseksjon av 1,5 m tynntarm, primær anastomose 1,5 m proximalt for valva ileocaecalis (varighet ~ 2 timer). Man lukket og målte postoperativ basal glukoseomsetning, insulinsensitivitet (HEC) og insulin-sekresjonskapasitet

(hyperglykemisk clamp), like etter kirurgisk traume. Både pre- intra- og postoperative blodprøver, lever- og muskelbiopsier ble tatt underveis i forsøkene.

2.2 Dyr, anestisering og instrumentering

Protokollen var godkjent av Mattilsynet og utført i henhold til nasjonale og lokale retningslinjer samt «National Institute of Health» (NIH) *Guide for the Care and Use of Laboratory Animals* [Dept of Health and Human Services (NIH) 85-23, revidert 1985]. Yorkshire/Landrace hybrid-griser med vekt på cirka 29 kg ble akklimatisert i en forskningsavdeling for dyr én uke før forsøkene. Grisene hadde en 12:12-timers lys-mørke-syklus, standardisert diett og ad libitum tilgang til vann. De ble fastet 12 timer før forsøkene, som ble gjennomført mellom klokken 07:00 og 20:00.

Dyrene ble først sedert intramuskulært med 15 mg/kg ketamin, 1 mg/kg midazolam og 1 mg atropin. Deretter ble de vasket og veide. Anestesi foregikk med 4 % isofluran-gass blandet med 100 % O₂. Dyrene ble deretter orotrachealt intubert, med videre gassanestesi blandet med nitrogenoxid og oksygen (40/60 %) og en minimal alveolær konsentrasjon (MAC) mellom 0,5-1,5 %. Dyp anestesi ble gjort ved i.v. bolus 0,01 mg/kg fentanyl og opprettholdt med i.v. infusjon 0,02 mg/kg/t fentanyl og 0,3 mg/kg/t midazolam. Grunnet isoflurans kjente pancreatiske påvirkning ble den seponert under hyperglykemisk clamp, hvor dyp sedasjon ble opprettholdt med 0,9 mg/kg/t midazolam og 0,02 mg/kg fentanyl. Respirasjonen ble monitorert med Capnomac-instrument (Datex, Tewksbury, MA, USA) og anestesi ble justert ved hjelp av blodgasser (ABL 800 FLEX; Radiometer, Copenhagen, Denmark) og snute-reflekser. Alle dyrene hadde arterie-kran og invasiv blodtrykksmonitorering, sammen med måling av hjerterefrekvens og temperatur. Varmetepper eller is ble brukt for å opprettholde normal kjernetemperatur for gris på 38,5 C°.

2.3 Tracer-infusjon og hyperinsulinemisk-euglykemisk step-clamp

Gullstandarden for å evaluere perifer insulinsensitivitet er hyperinsulinemisk euglykemisk clamp⁹¹ Ved en konstant insulin-infusjon (hyperinsulinemisk) vil man supprimere hepatisk glukoseproduksjon og endokrin pancreas (vist ved måling av c-peptid). Mengden infundert glukose som opprettholder euglykemi vil dermed fortelle oss kroppens totale forbruk av glukose (WGD). Hos mennesker med kompromittert insulinsensitivitet vil EGR ikke være

fullstendig supprimert, og det vil være en residualproduksjon som frigjøres i sirkulasjonen. Derfor kombinerer man HEC med merket glukose (tracer), slik at man kan differensiere mellom endogen og eksogen glukose, og følgelig kan man måle både perifert glukoseopptak og hepatisk glukosefrigjøring^{95 96}.

To-steps hyperinsulinemisk euglykemisk clamp, refererer til at man utfører HEC med lav og høy insulininfusjon. Rasjonale bak dette er at clamp på for høy insulinkonsentrasjonen vil nærmest totalt supprimere EGR og man potensielt vil kunne skjule GLP-1 sin effekt på hepatisk glukoseproduksjon. Ved høy insulininfusjon er det ønskelig å supprimere EGR og endokrin pancreas for å evaluere WGD. Insulin ble dermed gitt med hastighet 0,4 mU/kgU/min (HEC 1) og 1,2 mU/kg/min (HEC 2).

Basal glukose-omsetning ble målt under de siste 30 minuttene av en 90 minutter lang (6 mg/kg kontinuerlig 0,12 mg/kg/min) infusjon av D-[6,6-2H₂]glukose (basalperioden). Etterfølgende målte man perifer og hepatisk insulinsensitivitet ved to 120 minutter lange hyperinsulinemiske euglykemiske clamper (~4.5 mmol/L) med merket glukose-infusat (2.1 % «atom percent enrichment» APE%). Glukose-tracer i arterielt blod ble målt ved hjelp av væske kromatografi med tandem massespektrometri (LC-MS/MS) (31). WGD og EGR ble kalkulert ved en modifisert versjon av Steeles-ligning.

2.4 Hyperglykemisk clamp

Hyperglykemisk clamp tar mål på å evaluere pancreatic insulin-secernerings ved å administrere en glukose-bolus (300 mg/kg) over 45 sekunder. Deretter clampet vi i 120 minutter på omtrent 15 mmol/L glukose. Dette gjør at man kan evaluere pancreatic endokrin funksjon. Vi målte insulin hvert 2 minutt i de første 10 minuttene, og deretter hvert 10 minutt. 1. og 2. fase insulin-secernerings ble kalkulert som areal under kurven (AUC) i de første 10 minuttene (AUC₀₋₁₀) og for restansen av clampen (AUC₁₀₋₁₂₀), henholdsvis.

2.5 Hormonanalyser, frie fettsyrer (FFA) og vevs-glykogen-innhold

Vi målte serum-insulin og plasma-glukagon med RIA-metoder (Linco research, Inc., St. Charles, MO, USA). Videre målte vi c-peptid med svin-ELISA-kit (Mercodia, Uppsala, Sweden). S-kortisol målte vi med electrochemiluminescence immunoassay (Roche

Diagnostics, Basel, Switzerland). Plasma-FFA ble bestemt ved hjelp av kolorimetrisk assay-kit (Wako Diagnostics, Richmond, VA, USA). Innhold av glykogen i muskel og lever ble bestemt som glukose-enheter etter hydrolyserende makroglykogen og syre-uløselige proglykogen, ved hjelp av en hexokinase reagens-kit (Horiba ABX, Montpellier, France).

2.6 Western Blots

Skjelett-muskulatur (~30 mg) ble blandet i en RIPA-buffer, som inneholdt fosfatase- og protease-inhibitorer (Roche, Basel, Switzerland). Vi målte protein-konsentrasjonene med DC protein-assay (Bio-rad, Hercules, CA, USA) med antistoffer mot total AKT (#9272), p-AKT (Ser473) (#9271), PI3K p85 (#4292). Det sekundære antistoff, anti-kanin (#7074), ble skaffet fra Cell Signaling (Beverly, MA, USA). Anti-Actin (#A2006, Sigma, Saint Louis, MO, USA) ble brukt som loading kontroll. Videre ble det kvantifisert ved hjelp av Image Studio (LI-COR, Lincoln Neb, USA) og uttrykt som «fold-change» fra preoperative verdier.

2.7 Inflammasjon

Plasmaprøver ble analysert ved hjelp av multiplex cytokin assay (Bio-Rad Laboratories Inc., Hercules, CA, USA) som analyserte TNF α , IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL1 β , IFN α og IFN γ på en Multiplex analysator (Bio-Rad Laboratories) i henhold til produsentens instruksjoner.

2.8 Statistikk

Alle verdiene er vist som gjennomsnitt \pm SEM. Pre- til postoperative endringer innen samme gruppe ble analysert med Students avhengige t-test. Relative endringer fra preoperative verdier ble kalkulert, og en-veis-ANOVA ble brukt for å bestemme forskjell mellom gruppene, etterfulgt av Dunnets post-hoc-test. For å sammenligne repeterte målinger intraoperativt av hormoner og glukose, og for FFA-profiler, ble det brukt to-veis repeterte målinger ANOVA, multiple sammenligninger, sammen med Dunnets post-hoc test. Forskjeller ble ansett signifikante dersom $P < 0.05$

3. Resultater

3.1 Basal glukose-omsetning og glukose-kinetikk under to-steps-euglykemisk-clamp (HEC)

Pre- og postoperative verdier for EGR og WGD i basalperiodene kan sees i tabell 1. I kirurgi/kontroll-gruppen fant vi en reduksjon av både GIR (33%, $P < 0.01$) og insulin-stimulert WGD (44%, $P < 0.01$) under HEC 2, som tydelig viser perifer insulinresistens, mens i kirurgi/GLP-1-gruppen under HEC 2 så vi en nærmest normalisering av både den totale og den perifere insulinsensitiviteten. Verdier for EGR og WGD under HEC kan sees i tabell 2, og insulinrespons i figur 1. I narre-kirurgi/GLP-1-gruppen var GIR og WGD uforandret. Under HEC 1 (lav insulin-dose) i kirurgi/kontroll-gruppen, fant vi at insulin-stimulert suppresjon av EGR var uforandret fra preoperative verdier, men signifikant mer supprimert i kirurgi/GLP-1-gruppen (40%, $P < 0.05$); i tillegg var den i enda større grad supprimert i narre-kirurgi/GLP-1-gruppen (104%, $P < 0.05$). I HEC 2 (høy insulin-dose) var EGR mer supprimert i kirurgi/GLP-1-gruppen (31%, $P < 0.05$), men vi fant ingen forskjell i EGR-suppresjon i narre-kirurgi/GLP-1-gruppen. Til sist sammenlignet vi gruppe-forskjeller i total og perifer insulinsensitivitet, som viste at GIR og WGD i kirurgi/kontroll-gruppen var signifikant mer redusert enn de to GLP-1-gruppene ($P < 0.05$, figur 2).

3.2 Insulin, glukose og regulatoriske hormoner

Intraoperative nivåer av glukose, insulin, glukagon og kortisol er vist i figur 3. I kirurgi/kontroll-gruppen økte glukose med ~20 %, mens den var signifikant lavere i gruppene som fikk GLP-1 ($P < 0.05$). I kirurgi/kontroll-gruppen var insulin uforandret, mens det var en signifikant økning av insulin-nivåene i kirurgi/GLP-1-gruppen ($P < 0.05$). I narre-kirurgi/GLP-1-gruppen fant vi ingen gruppe-forskjell, dog økte insulin innad i gruppen mellom 30-60 minutter etter start av GLP-1-infusjon ($P < 0.05$). Ser vi på kortisol, var den ikke påvirket av GLP-1, dog hadde kirurgi-gruppene høyere kortisol-nivåer enn narre-kirurgi/GLP-1-gruppen ($P < 0.05$). Videre, fant vi at de intraoperative nivåene av glukagon var uforandret i alle gruppene. Pre- og post-operative nivåer av insulin, glukose og glukagon under basalperioden er vist i tabell 1. Selv om det intraoperative nivået av insulin økte under GLP-1-infusjon, var nivåene like postoperative innad og mellom gruppene. I kirurgi/kontroll-gruppen fant vi også en postoperativ økning i glukagon-nivåene (3.3 ganger økning, $P < 0.05$), dog en lignende

endring var ikke å finne i GLP-gruppene. Insulin og glukagon var like under HEC, hvilket bekrefter stabile forhold under clamp.

3.3 Frie fettsyrer (FFA)

Konsentrasjonen av FFA i plasma var innenfor samme område i alle tre gruppene i den postoperative basale perioden (kirurgi/kontroll 285 ± 51 ; kirurgi/GLP-1 295 ± 41 ; narre-kirurgi/GLP-1 178 ± 39 $\mu\text{mol/L}$), videre så vi at konsentrasjonene var senket like mye i de tre gruppene under HEC 1 (kirurgi/kontroll 94 ± 24 ; kirurgi/GLP-1 85 ± 26 ; narre-kirurgi/GLP-1 114 ± 30 $\mu\text{mol/L}$), samt HEC 2 (kirurgi/kontroll 49 ± 45 ; kirurgi/GLP-1 48 ± 23 ; narre-kirurgi/GLP-1 23 ± 10 $\mu\text{mol/L}$).

3.4 Glykogen-innhold i vev

Glykogen-innhold i vev er vist i tabell 3. Akkurat som forventet ledet kirurgi til at glykogenlagrene i lever ble tømt (82% reduksjon i begge kirurgi-gruppene, $P < 0.05$), dog så vi ingen påvirkning fra GLP-1 på glykogenlagrene. De hepatiske nivåene av glykogen var lett økte under HEC i kirurgi/kontroll-gruppen (26 %, $P < 0.05$), med en lignende trend i kirurgi/GLP-1-gruppen ($P < 0.14$). Videre fant vi ingen endringer i noen av gruppene i skjelettmuskulatur sine nivåer av glykogen, hverken i respons til kirurgi eller GLP-1.

3.5 Insulin-signalerende proteiner

Fosforylert Akt (p-Akt) og PI3K-p85 protein-ekspressjon er vist i figur 4. Som forventet fant vi at Akt-fosforylering var økt i respons til insulin-infusjon under clampene. Videre, så vi ingen effekt av GLP-1 på Akt-fosforylering. GLP-1 påvirket heller ikke PI3K-p85-ekspressjon i kirurgi/kontroll- eller kirurgi/GLP-1-gruppen, derimot så vi en signifikant økning i insulin-stimulert PI3K-p85 i narre-kirurgi/GLP-1-gruppen ($P < 0.05$), med en lignende trend i non-insulin-stimulert ekspressjon ($P=0.06$).

3.6 Hyperglykemisk clamp

Vi fant ingen forskjell i 1. fase insulin-secernerings i preoperative eller postoperative clamber, i hverken kirurgi/kontroll-gruppen (172 ± 52 vs. 129 ± 12 $\mu\text{U/min/mL}$), kirurgi/GLP-1-gruppen (232 ± 56 vs. 197 ± 43 $\mu\text{U/min/mL}$) eller narre-kirurgi/GLP-1-gruppen (156 ± 25 vs. 126 ± 47 $\mu\text{U/}$

min/mL). Videre fant vi heller ingen forskjell mellom gruppene. GLP-1 påvirket heller ikke 2. fase insulin-secernerings. Vi fant dog høyere nivåer av sirkulerende insulin etter kirurgi i kirurgi-gruppene, men ikke i narre-kirurgi-gruppen. Mest sannsynlig forårsaket av reduksjon av insulin-clearance i den umiddelbare postoperative fasen hos griser.

3.7 Cytokiner

Vi fant at IFN α var signifikant redusert sammenlignet med preoperative målinger i kirurgi/GLP-1-gruppen (1.74 ± 0.87 vs. 0.64 ± 0.36 pg/mL, $P < 0.05$), mens nivået var uforandret i kirurgi/kontroll-gruppen (0.97 ± 0.55 vs. 0.98 ± 0.78 pg/mL) og narre-kirurgi/GLP-1-gruppen (0.47 ± 0.20 vs. 0.43 ± 0.24 pg/mL). Vi fant en postoperativ økning i IL-6, men som kun var målbar i halvparten av grisene som undergikk kirurgi, videre var det ingen forskjell mellom gruppene. Vi fant ingen forskjell i IL-12-nivåer innad eller mellom gruppene. TNF α , IL-10, IL-4, IL1 β og IFN γ var ikke målbare i noen av gruppene.

4. Diskusjon

I studien viser vi at ved abdominal kirurgia major, forbedres perifer og hepatisk insulinsensitivitet ved en perioperativ infusjon av GLP-1, uavhengig av IRS1-PI3K-Akt-pathway, i den umiddelbare fasen etter inngrepet.

Hyperglykemi hos kritisk syke er assosiert med økt mortalitet, og insulinbehandling reduserer den³. Forbedring av glykemisk kontroll hos kirurgiske pasienter reduserer postoperativ insulinresistens²³ og intraoperativ insulinresistens fører til markant økt forekomst av alvorlige komplikasjoner^{1 2}. Studier på inkretinbehandlede kritisk syke pasienter på intensivavdelinger har vist gode resultater i å redusere hyperglykemi^{97 93 98}, også hos kirurgisk pasienter⁹⁹. En av baksidene med blant annet sistenevnte studium er at man kun evaluerte glykemisk kontroll, og ikke anvendte HEC for å si noe om perifer og hepatisk insulinsensitivitet.

Initialt har det vært tenkt at GLP-1 kun kan øke WGD ved en insulinavhengig mekanisme^{100 72}, og studier på depancreatiserte hunder viste økt insulinstimulert glukoseopptak¹⁰¹. Når man co-infunderte somatotropin release-inhibiting factor for å

supprimere GLP-1 sin effekt på insulin og glukagon, fant man således ingen endring i WGD⁷³. Prigeon et al. har på den andre side vist at fastende glukose-nivåer og EGR ble redusert med ~ 20 % når man infunderte en høy dose GLP-1 (med supprimering av endokrin pancreas) over 60 minutter, av metodologiske årsaker kunne man i den studien ikke konkludere fullstendig om effekten var økt WGD, redusert EGR eller begge⁷⁰. Andres studier har sett økt WGD også uavhengig av insulin^{75 76} og det er foreslått direkte effekter på myocytter og glukoseopptak uavhengig av pancreas^{77 78 79}. Uansett, HEC-studier viser en effekt på perifert glukoseopptak hos individer med preeksisterende redusert insulinsensitivitet som ved DM-II, overvekt eller traumer, når man supprimerer endokrin pancreas^{84 88}. Meneilly et al. viste en ~ 15 % økning i WGD hos diabetikere ved infusjon av GLP-1, uavhengig av insulin¹⁰², og tilsvarende studier som ikke har vist dette er kritisert for å ha clampet på for høye insulinkonsentrasjoner, hatt for lave glukosenivåer og/eller for lav dose GLP-1.

I kirurgi/kontroll-gruppen ble glukose-infusjonsraten redusert med 33 % og insulinstimulert perifert glukoseopptak (WGD) med 44 %, som ikke overraskende indikerte dramatisk tapt insulinsensitivitet ved kirurgi. Mens grisene behandlet med GLP-1-infusjon nærmest normaliserte det perifere opptaket av glukose og den totale insulinfølsomheten. Under HEC-2 (høy insulin) så man ingen effekt på WGD eller GIR i kontroll/GLP-1-gruppen, som sammenfaller med studier som heller ikke viser noen effekt av GLP-1 på studiesubjekter med ukompromittert insulinsensitivitet. Det er antatt at GLP-1 sin effekt på WGD er en direkte virkning på glukoseopptak og økt glykogenlagring i myocytter via IR1-PI3-Akt-pathway, som man har sett på i in vitro-studier av GLP-1-reseptoren fra knock-out-mus, men som diskutert har man i in vivo-studier ikke funnet økt glykogenlagring eller effekter av GLP-1 på friske individer¹⁰³. Vi fant at også at operativt traume tømmer glykogenlagrene i lever som tidligere etablert¹⁰⁴, men vi så ingen økt lagring av glykogen i muskulatur i kirurgi/GLP-1-gruppen. Videre, så vi økt Akt-fosforylering under insulinstimulering som forventet, men ingen effekt på Akt ved GLP-1-infusjon. Det var heller ingen påvirkning av PI3K p85-ekspressjon i hverken kirurgi/kontroll- eller kirurgi/GLP-1-gruppen. Våre resultater gir derfor ikke støtte til at GLP-1 via en direkte effekt på myocytter øker perifert glukoseopptak, hverken via økt ekspresjon og aktivitet av «insulin signaling pathway» eller økt glykogenlagring, men antagelig via andre hittil ukjente mekanismer for glukoseopptak og glukosemetabolisme. Som et addendum kan nevnes at vi fant signifikant økning av

insulinstimulert PI3K-p85-ekspressjon i narrekirurgi/GLP-1-gruppen, som antyder en mulig direkte effekt av GLP-1 på «insulin signaling pathway», uten at det virker å kunne forklare forbedret WGD.

Som diskutert i avsnitt 1.3.1 er det vist at GLP-1 kan redusere EGR uavhengig av pancreatic hormontskillelse^{70 71}, mens andre studier konkluderer med det motsatte^{72 74 100}. Motstridende resultater kan tenkes å skyldes at det har vært clampet med for høye insulinkonsentrasjoner, og dermed maskert en hepatisk effekt på grunn av total suppresjon av EGR. Dette kan løses ved å utføre to-steps-HEC slik vår gruppe gjorde. Og ikke overraskende var forskjellen i EGR i narrekirurgi/GLP-1-gruppen kun synlig ved HEC 1 (lav insulin), hvor det var signifikant suppresjon av EGR i kirurgi/GLP-1-gruppen, og ytterligere suppresjon i narrekirurgi/GLP-1-gruppen. Glukagon-nivåene var moderat økte postoperativt, og ble normalisert av GLP-1-behandling, hvilket kan forklare at EGR ble supprimert i kirurgi/GLP-1-gruppen, men da det ikke var noen endringer i glukagon-nivåer i narrekirurgi/GLP-1-gruppen samtidig med at suppresjon av EGR var i større grad enn i narrekirurgi/GLP-1-gruppen, taler for en mulig direkte effekt av GLP-1 på leveren uavhengig av endokrin pancreas.

Insulinnivåene var signifikant økte i kirurgi/GLP-1-gruppen, og forbedret glykemisk kontroll i GLP-1-behandlede griser må sannsynligvis tilskrives dette. Som tidligere diskutert forbedrer GLP-1 mikrosirkulasjonen⁸⁴, hvilket kan være en del av forklaringen på forbedret glykemisk kontroll da man vil oppnå et større perifert muskelareal for opptak. Som vist hos Blixt et al. forbedrer glykemisk kontroll i seg selv insulinsensitiviteten, hvilket også kan være en mulig mekanisme i våre resultater.

Inflammasjon er vist å kunne indusere insulinresistens ved at cytokiner som TNF- α og IL-1 β virker på «insulin signaling pathway», eller ved å øke lipolytisk aktivitet og FFA i blod^{45 46 47 57}. Videre er også GLP-1 vist å kunne redusere inflammasjon og oksidativt stress⁸⁵. Vi fant ingen store reduksjoner i cytokin-nivåene, med unntak av en lett reduksjon i nivåer av IFN α i kirurgi/GLP-1-gruppen. Dette kan tolkes som en mulig effekt på inflammasjon i en operativ populasjon, men det er ikke entydige nok resultater til å konkludere med noe. Det har vært diskutert om GLP-1 kan modulere sirkulerende FFA og dermed motvirke insulinresistens, men vi fant ingen effekt av GLP-1 på FFA, støttet av et annet studium som

heller ikke kunne vise noen effekt¹⁰⁵. Det er heller ingen klar konsensus av hvilke nivåer sirkulerende FFA har i postoperativ fase og videre studier på postoperativ lipidmetabolisme er ønskelig.

5. Konklusjon

Oppsummert viser studien vår at en intraoperativ infusjon av GLP-1 nærmest normaliserer postoperativ perifer insulinresistens uavhengig av insulin, samt forbedrer glykemisk kontroll, ved en insulinuavhengig mekanisme. Vi fant ikke støtte for at det foregår via regulering av IRS1-PI3K-Akt-pathway eller økt glykogenlagring i muskulatur eller lever. Resultatene taler for at behandling med GLP-1 er favorabelt og potensielt kan redusere varighet av innleggelse, morbiditet og mortalitet hos operative pasienter, uten risiko for hypoglykemi. Ytterligere studier er behøvd for å utforske GLP-1 sine virkningsmekanismer, outcome, samt humane kliniske studier som ser på hvordan insulinsensitiviteten påvirkes i et lengre postoperativt perspektiv.

6. Referanser

¹ Kotagal M, Symons RG, Hirsch IB, Umpierrez GE, Dellinger EP, Farrokhi ET, et al. Perioperative hyperglycemia and risk of adverse events among patients with and without diabetes. *Ann Surg*. 2015;261(1):97–103

² Sato H, Carvalho G, Sato T, Lattermann R, Matsukawa T, Schrickler T. The association of preoperative glycemic control, intraoperative insulin sensitivity, and outcomes after cardiac surgery. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 Sep;95(9):4338–44

³ van den 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(19):1359–67

⁴ Ljungqvist O, Nygren J, Soop M, Thorell A. Metabolic perioperative management: novel concepts. *Curr Opin Crit Care*. 2005; 11(4):295–99

⁵ Thorell A, Nygren J, Ljungqvist O, Insulin resistance: a marker of surgical stress. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 1999; 2(1):69-78

⁶ Finfer S, Chittock DR, Su SYS et al., Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009; 360:1283-1297

⁷ Egi M, Bellomo R, Stachowski E, French CJ, Hart GK, Taori G, Hegarty C, Bailey M: Hypoglycemia and outcome in critically ill patients. *Mayo Clin Proc* 2010, 85:217–24

⁸ Reynoso A, Présence du sucre Dans les urines. *Seanc Soc Biol* 1853; 1-40

-
- ⁹ Bernard C. Leçons sur le diabète et la glycogénèse animale. Baillière Paris 1877; 210
- ¹⁰ Cuthbertson DP, Observations on the disturbance of metabolism produced by injury to the limbs. *Q J Med* 1932; 1:233-46
- ¹¹ Black PR, Brooks DC, Bessey PQ, Wolfe RR, Wilmore DW. Mechanisms of insulin resistance following injury. *Ann Surg* 1982; 196:420-35
- ¹² Little RA, Henderson A, Frayn KN, Galasko CSB, White RH. The disposal of intravenous glucose studied using glucose and insulin clamp techniques in sepsis and trauma in man. *Acta Anaest Belg* 1987; 38:275-79
- ¹³ Thomsen V. Studies in trauma and carbohydrate metabolism with special reference to the existence of traumatic diabetes. *Acta Med Scand.* 1938;96(Suppl; 91): 1-416
- ¹⁴ Williams JL, Dick GF. Decreased dextrose tolerance in acute infectious disease. *Arch Intern Med* 1932; 50:801-818
- ¹⁵ Thorell A, Loftenius A, Andersson B et al., Postoperative insulin resistance and circulating concentrations of stress hormones and cytokines. *Clin Nutr* 1996; 15:75-79
- ¹⁶ Thorell A, Efendic S, Gutniak M et al., Insulin resistance after abdominal surgery. *Br J Surg* 1994; 81:59-63
- ¹⁷ Nygren J, Soop M, Thorell A et al., Preoperative oral carbohydrate administration reduces postoperative insulin resistance. *Clin Nutr* 1998; 17:65-71
- ¹⁸ Soop M, Nygren J, Thorell A et al., Preoperative oral carbohydrate treatment attenuates endogenous glucose release 3 days after surgery. *Clin Nutr* 2004; 23:733-41
- ¹⁹ Furnary AP, Zerr KJ, Grunkemeier GL, Starr A. Continuous intravenous insulin infusion reduces the incidence of deep sternal wound infection in diabetic patients after cardiac surgical procedures. *Ann Thorac Surg* 1999; 67(2):352-60
- ²⁰ van den 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(19):1359-67
- ²¹ Umpierrez GE, Isaacs SD, Bazargan N, You X, Thaler LM, Kitabchi AE. Hyperglycemia: an independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(3):978-82
- ²² Sato H, Carvalho G, Sato T et al., The association of preoperative glycemic control, intraoperative insulin sensitivity, and outcomes after cardiac surgery. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:4338-4344
- ²³ Blix C, Ahlstedt C, Ljungqvist O et al., The effect of perioperative glucose control on postoperative insulin resistance. *Clin Nutr* 2012; 31:676-681
- ²⁴ Desborough JP, The stress response to trauma and surgery. *Br J Anaesth* 2000;85:109-117
- ²⁵ Dimitriadis G, Leighton B, Parry-Billings M, Sasson S, Young M, Krause U et al., Effects of glucocorticoid excess on the sensitivity of glucose transport and metabolism to insulin in rat skeletal muscle. *Biochem J* 1997;321:707-12
- ²⁶ Wilcox G, Insulin and insulin resistance. *Clin Biochem Rev.* 2005; 26(2): 19-39

-
- 27 Wang ZG, Wang Q, Wang WJ et al., Randomized clinical trial to compare the effects of preoperative oral carbohydrate versus placebo on insulin resistance after colorectal surgery. *Br J Surg* 2010; 97:317-327
- 28 Witasp A, Nordfors L, Schalling M et al., Increased expression of inflammatory pathway genes in skeletal muscle during surgery. *Clin Nutr* 2009; 28:291-298
- 29 Valko M, Leibfritz D, and Moncol J, Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol* 2007; 39:44-84
- 30 Evans J, Goldfine I, Maddux B et al., Oxidative Stress and Stress-Activated Signaling Pathways: A Unifying Hypothesis of Type 2 Diabetes. *Endocr Rev* 2002;23:599-622
- 31 Evans J, Maddux B, and Goldfine I, The molecular basis for oxidative stress-induced insulin resistance. *Antioxid Redox Signal* 2005; 7:1040-1052
- 32 Murrow BA and Hoehn KL, Mitochondrial regulation of insulin action. *Int J Biochem Cell Biol* 2010; 42:1936-1999
- 33 Cheng Z, Tseng Y and White MF, Insulin signaling meets mitochondria in metabolism. *Trends Endocrinol Metab* 2010; 21:1-10
- 34 Chang YC and Chuang LM, The role of oxidative stress in the pathogenesis of type 2 diabetes: from molecular mechanism to clinical implication. *Am J Transl Res* 2010;2:316-331
- 35 Rains J and Jain S, Oxidative stress, insulin signaling, and diabetes. *Free Radic Biol Med* 2011; 50:567-575
- 36 Szendroedi J, Phielix E and Roden M, The role of mitochondria in insulin resistance and type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol* 2012;8:92-103
- 37 Wieland OH, The mammalian pyruvate dehydrogenase complex: structure and regulation. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 1983;96:123-170
- 38 Rosa G, Di Rocco P, Manco M et al., Reduced PDK4 expression associates with increased insulin sensitivity in postobese patients. *Obes Res* 2003;11:176-82
- 39 Wu P, Peters JM, Harris RA, Adaptive increase in pyruvate dehydrogenase kinase 4 during starvation is mediated by peroxisome proliferator-activated receptor alpha. *Biochem Biophys Res Commun* 2001;287:391-96
- 40 Constantin D, Constantin-Teodosiu D, Layfield R et al., PPARdelta agonism induces a change in fuel metabolism and activation of an atrophy programme, but does not impair mitochondrial function in rat skeletal muscle. *J Physiol* 2007; 583:381-90
- 41 Degenhardt T, Saramäki A, Malinen M et al., Three members of the human pyruvate dehydrogenase kinase gene family are direct targets of the peroxisome proliferator-activated receptor $\beta\delta$. *J Mol Biol* 2007; 372:341-55
- 42 Abbot E, McCormak J, Reynet C et al., Diverging regulation of pyruvate dehydrogenase kinase isoform gene expression in cultured human muscle cells. *FEBS J* 2005;272:3004-3014
- 43 Furuyama T, Kitayama K, Yamashita H et al., Forkhead transcription factor FOXO1 (FKHR)-dependent induction of PDK4 gene expression in skeletal muscle during energy deprivation. *Biochem J* 2003;375:365-71
- 44 Connaughton S, Chowdhury F, Attia RR et al., Regulation of pyruvate dehydrogenase kinase isoform 4 (PDK4) gene expression by glucocorticoids and insulin. *Mol Cell Endocrinol* 2010;315:159-67

-
- 45 Boden G. Role of fatty acids in the pathogenesis of insulin resistance and NIDDM. *Diabetes*. 1997;46:3–10
- 46 Kelley DE, Mokan M, Simoneau JA, Mandarino LJ. Interaction between glucose and free fatty acid metabolism in human skeletal muscle. *J Clin Invest* 1993;92:91–98
- 47 Roden M, Price TB, Perseghin G, Petersen KF, Rothman DL, Cline GW, Shulman GI. Mechanism of free fatty acid-induced insulin resistance in humans. *J Clin Invest* 1996;97:2859–2865
- 48 Randle PJ, Garland PB, Hales CN, Newsholme EA. The glucose fatty-acid cycle. Its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. *Lancet* 1963;1:785–789
- 49 Dresner A, Laurent D, Marcucci M, Griffin ME, Dufour S, Cline GW, et al., Effects of free fatty acids on glucose transport and IRS-1-associated phosphatidylinositol 3-kinase activity. *J Clin Invest* 1999;103:253–59
- 50 Savage DB, Petersen KF, and Schulman GI, Disordered Lipid Metabolism and the Pathogenesis of Insulin Resistance. *Physiol Rev* 2007; 87:507-520
- 51 Soop M, Nygren J, Myrenfors P et al., Preoperative oral carbohydrate treatment attenuates immediate postoperative insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001;280:E576-E583
- 52 Martini W, Irtun O, Chinkes D et al., Alteration of hepatic fatty acid metabolism after burn injury in pigs. *J Parenter Enter Nutr* 2001;25:310-316
- 53 Ebstein W. Zur therapie des Diabetes mellitus, insbesondere über die Anwendung des salicylsauren Natron bei demselben. *Berliner Klinische Wochenschrift* 1876;13:337–340
- 54 Reid J, Macdougall AI, Andrews MM, On the efficacy of salicylate in treating diabetes mellitus. *Br Med J* 1957;2:1071–1074
- 55 Shenkin A, Fraser WD, Series J et al., The serum interleukin 6 response to elective surgery. *Lymphokine Res* 1989; 8:123-127
- 56 Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM, Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science* 1993;259:87–91
- 57 Shoelson SE, Lee J, and Goldfine AB, Inflammation and insulin resistance. *Diabetes* 2006;116:1793-1801
- 58 Nygren J, The metabolic effects of fasting and surgery. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2006;20 (3)429- 438
- 59 Lassen K, Soop M, Nygren J, Cox BW, Hendry PO, Spies C, et al. Consensus review of optimal perioperative care in colorectal surgery. *Arch Surg*. 2009;144(10):961–9
- 60 Brady M, Kinn S, Stuart P, Preoperative fasting for adults to prevent perioperative complications. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (4)
- 61 Hausel J, Nygren J, Lagerkranser M et al., A carbohydrate-rich drink reduces preoperative discomfort in elective surgery patients. *Anesth Analg* 2001;93(5):1344-1350
- 62 Gjessing PF, Constantin-Teodosiu D, Hagve M et al., Preoperative carbohydrate supplementation attenuates post-surgery insulin resistance via reduced inflammatory inhibition of the insulin-mediated restraint on muscle pyruvate dehydrogenase kinase 4 expression. *Clin Nutr* 2015; 86:1177-1183

-
- ⁶³ Viganò J, Cereda E, Caccialanza R et al., Effects of preoperative oral carbohydrate supplementation on postoperative metabolic stress response of patients undergoing elective abdominal surgery. *World J Surg* 2012;36:1738-1743
- ⁶⁴ Sutherland W and DeDube C, Origin and distribution of the hyperglycemic-glycogenolytic factor of the pancreas. *J Biol Chem* 1948;175:663-674
- ⁶⁵ Holst JJ. The physiology of glucagon-like peptide 1. *Physiol Rev* 2007;(225):1409–39
- ⁶⁶ Xu G, Stoffers DA, Habener JF et al., Exendin-4 stimulates both beta-cell replication and neogenesis, resulting in increased beta-cell mass and improved glucose tolerance in diabetic rats. *Diabetes* 1999; 48: 2270-2276
- ⁶⁷ Farilla L, Hui H, Bertolotto C et al., Glucagon-like peptide-1 promotes islet cell growth and inhibits apoptosis in Zucker diabetic rats. *Endocrinology* 2002; 143:4397-4408
- ⁶⁸ Nauck MA, Kleine N, Orskov C, Holst JJ, Willms B, Creutzfeldt W. Normalization of fasting hyperglycaemia by exogenous glucagon-like peptide 1 (7–36 amide) in type 2 (non-insulindependent) diabetic patients. *Diabetologia* 1993;36:741–744
- ⁶⁹ Creutzfeldt WO, Kleine N, Willms B, Orskov C, Holst JJ, Nauck MA. Glucagonostatic actions and reduction of fasting hyperglycemia by exogenous glucagon-like peptide I (7–36) amide in type I diabetic patients. *Diabetes Care* 1996;19:580–86
- ⁷⁰ Prigeon RL, Quddusi S, Paty B, D’Alessio DA. Suppression of glucose production by GLP-1 independent of islet hormones: a novel extrapancreatic effect. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003;285(4):E701–7
- ⁷¹ Seghieri M, Rebelos E, Gastaldelli A, Astiarraga BD, Casolaro A, Barsotti E, et al. Direct effect of GLP-1 infusion on endogenous glucose production in humans. *Diabetologia* 2013;56(1):156–61
- ⁷² Orskov C, Wettergren A, Holst JJ. Biological effects and metabolic rates of glucagonlike peptide-1 7–36 amide and glucagonlike peptide-1 7–37 in healthy subjects are indistinguishable. *Diabetes* 1993; 42:658–61
- ⁷³ Toft-Nielson M, Madsbad S, Holst JJ. The effect of glucagon-like peptide I (GLP-I) on glucose elimination in healthy subjects depends on the pancreatic glucoregulatory hormones. *Diabetes* 1996;45(5):552–6.
- ⁷⁴ Vella A, Shah P, Basu R et al., Effect of glucagon-like peptide 1 (7-36) amide on glucose effectiveness and insulin action in people with type 2 diabetes. *Diabetes* 2000;49:611-17
- ⁷⁵ D’Alessio DA, Kahn SE, Leusner CR, Ensinnck JW. Glucagon-like peptide 1 enhances glucose tolerance both by stimulation of insulin release and by increasing insulin-independent glucose disposal. *J Clin Invest.* 1994;93(5):2263–6
- ⁷⁶ D’Alessio DA, Prigeon RL, Ensinnck JW. Enteral enhancement of glucose disposition by both insulin-dependent and insulin-independent processes. A physiological role of glucagon-like peptide I. *Diabetes.* 1995;44(12):1433–47
- ⁷⁷ Luque MA, González N, Márquez L, Acitores A, Redondo A, Morales M, et al. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) and glucose metabolism in human myocytes. *J Endocrinol* 2002;173(3):465–73
- ⁷⁸ Acitores A, González N, Sancho V, Valverde I, Villanueva-Peñacarrillo ML. Cell signalling of glucagon-like peptide-1 action in rat skeletal muscle. *J Endocrinol* 2004;180(3):389-98

-
- ⁷⁹ Ayala JE, Bracy DP, James FD, Julien BM, Wasserman DH, Drucker DJ. The glucagon-like peptide-1 receptor regulates endogenous glucose production and muscle glucose uptake independent of its incretin action. *Endocrinology*. 2009;150(3):1155–64
- ⁸⁰ Combes J, Borot S, Mougel F, Penfornis A: The potential role of glucagonlike peptide-1 or its analogues in enhancing glycaemic control in critically ill adult patients. *Diabetes Obes Metab* 2011, 13:118–129
- ⁸¹ Bose AK, Mocanu MM, Carr RD, Brand CL, Yellon DM. Glucagon-like peptide 1 can directly protect the heart against ischemia/reperfusion injury. *Diabetes* 2005;54:146–51
- ⁸² Sokos GG, Nikolaidis LA, Mankad S, Elahi D, Shannon RP. Glucagon-like peptide-1 infusion improves left ventricular ejection fraction and functional status in patients with chronic heart failure. *J Card Fail* 2006;12:694–99
- ⁸³ Perry T, Haughey NJ, Mattson MP, Egan JM, Greig NH. Protection and reversal of excitotoxic neuronal damage by glucagon-like peptide-1 and exendin-4. *J Pharmacol Exp Ther* 2002;302:881–88
- ⁸⁴ Chai W, Dong Z, Wang N et al., Glucagone-like peptide 1 recruits microvasculature and increase glucose use in muscle via a nitric oxide-dependent mechanism. *Diabetes* 2012;61:888-96
- ⁸⁵ Ceriello A, Novialis A, Canivell S et al., Simultaneous GLP-1 and insulin administration acutely enhances their vasodilatory, antiinflammatory, and antioxidant action in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2014;37:1938-1943
- ⁸⁶ Scheen AJ, Esser N, and Paquot N, Antidiabetic agents: Potential anti-inflammatory activity beyond glucose control. *Diabetes Metab* 2015;41:183-94
- ⁸⁷ Zander M, Madsbad S, Madsen JL, et al. Effect of 6-week course of glucagon-like peptide 1 on glycaemic control, insulin sensitivity, and beta-cell function in type 2 diabetes: A parallel-group study. *Lancet* 2002;359:824–830
- ⁸⁸ Meneilly GS, Greig N, Tildesley H, et al. Effects of 3 months of continuous subcutaneous administration of glucagon-like peptide 1 in elderly patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:2835–2841
- ⁸⁹ Bayliss WM, Starling EH. The mechanism of pancreatic secretion. *J Physiol* 1902; 28:325–53
- ⁹⁰ Plummer MP, Chapman MJ, Horowitz M et al., Incretins and the intensivist: what are they and what does an intensivist need to know about them? *Crit Care* 2014;18:205
- ⁹¹ Nauck MA, Homberger E, Siegel Allen RC, Eaton RP, Ebert R, Creutzfeldt W. Incretin effects of increasing glucose loads in man calculated from venous insulin and C-peptide responses. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;63:492–98
- ⁹² Nauck M, Stockmann F, Ebert R, Creutzfeldt W. Reduced incretin effect in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* 1986;29:46–52
- ⁹³ Galiatsatos P, Gibson BR, Rabiee A, Carlson O, Egan JM, Shannon RP, et al. The glucoregulatory benefits of glucagon-like peptide-1 (7-36) amide infusion during intensive insulin therapy in critically ill surgical patients: a pilot study. *Crit Care Med* 2014;42(3):638–45
- ⁹⁴ DeFronzo R, Tobin J, Reubin A. Glucose clamp technique : a method insulin secretion and resistance for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab Gastrointest Physiol* 1979;237:E214–E223

-
- ⁹⁵ Finegood DT, Bergman RN, Vranic M. Modeling error and apparent isotope discrimination confound estimation of endogenous glucose production during euglycemic glucose clamps. *Diabetes* 1988;37(8):1025–34
- ⁹⁶ Gjessing PF, Fuskevåg OM, Hagve M, Revhaug A, Irtun Ø. Hyperinsulinemic euglycemic step clamping with tracer glucose infusion and labeled glucose infusate for assessment of acute insulin resistance in pigs. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2010;298(6):E1305–12
- ⁹⁷ Deane AM, Chapman MJ, Fraser RJL, Burgstad CM, Besanko LK, Horowitz M. The effect of exogenous glucagon-like peptide-1 on the glycaemic response to small intestinal nutrient in the critically ill: a randomised double-blind placebo-controlled cross over study. *Crit Care* 2009;13(3):R67
- ⁹⁸ Lee MY, Fraser JD, Chapman MJ, Sundararajan K, Umaphysivam MM, Summer MJ, et al. The Effect of Exogenous Glucose- Dependent Insulinotropic Polypeptide in Combination With Glucagon-Like Peptide-1 on Glycemia in the Critically Ill. *Diabetes Care*. 2013;36:3333–336
- ⁹⁹ Meier JJ, Weyhe D, Michaely M, Senkal M, Zumtobel V, Nauck M a., et al. Intravenous glucagon-like peptide 1 normalizes blood glucose after major surgery in patients with type 2 diabetes. *Crit Care Med* 2004;32(3):848–51
- ¹⁰⁰ Hvidberg A, Nielsen MT, Hilsted J, Orskov C, Holst JJ. Effect of glucagon-like peptide-1 (proglucagon 78-107 amide) on hepatic glucose production in healthy man. *Metabolism*. 1994;43(1):104–8
- ¹⁰¹ Sandhu H, Wiesenthal S, MacDonald P, McCall R, et al., Glucagon-like peptide 1 increases insulin sensitivity in depancreatized dogs. *Diabetes* 1999;48(5):1045–53
- ¹⁰² Meneilly GS, McIntosh CH, Pederson RA, Habener JF, Gingerich R, Egan JM et al., Effect of glucagone-like peptide 1 on insulin-mediated glucose uptake in the elderly patient with diabetes. *Diabetes Care* 2001;24(11):1951-6
- ¹⁰³ Nakagawa Y, Kawai K, Suzuki H, Ohashi S, Yamashita K. Glucagon-like peptide-1(7-36) amide and glycogen synthesis in the liver. *Diabetologia* 1996;39(10):1241–2
- ¹⁰⁴ Thorell A, Alston-Smith J, Ljungqvist O. The effect of preoperative carbohydrate loading on hormonal changes, hepatic glycogen, and glucoregulatory enzymes during abdominal surgery. *Nutrition* 1996;12(10):690–5
- ¹⁰⁵ Bertin E, Arner P, Bolinder J, Hagström-Toft E. Action of glucagon and glucagon-like peptide-1-(7-36) amide on lipolysis in human subcutaneous adipose tissue and skeletal muscle in vivo. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(3):1229–34

7. Tabeller

Table 1: Pre- and postoperative basal glucose kinetics and pancreatic hormones.

	Surgery / control		Surgery / GLP-1		Sham / GLP-1	
	Preop	Postop	Preop	Postop	Preop	Postop
S-glucose, mmol/L	4.66±0.30	4.58±0.70	5.73±0.44	5.00±0.25	5.00±0.20	4.67±0.15
Insulin, µU/mL	4.60±0.36	4.02±0.54	5.83±0.51	6.38±0.77	6.09±0.41	5.53±0.60
Glucagon pmol/mL	13.4±2.0	44.8±14.2*	21.3±3.5	27.0±4.9	19.3±2.0	14.20±2.8
WGD, mg/kg/min	5.01±0.48	4.68±0.59	5.58±0.57	5.59±0.45	6.09±0.54	7.01±0.31
EGR, mg/kg/min	5.04±0.48	4.73±0.60	5.62±0.58	5.60±0.45	6.12±0.55	7.01±0.32

Serum-glukose, insulin, glukagon, whole body glucose disposal (WGD) og endogenous glucose release (EGR), pre- og postoperativ basalperiode. Viser som gjennomsnitt ± SEM. P < 0.05 vs. preoperativ (Student's dependent t-test).

Table 2: Glucose kinetics during hyperinsulinemic euglycemic step clamp (HEC).

	Surgery / control		Surgery / GLP-1		Sham / GLP-1	
	Preop	Postop	Preop	Postop	Preop	Postop
HEC 1 (0.4 mU/kg/min)						
S-glucose, mmol/L	4.46±0.09	4.39±0.04	4.62±0.20	4.48±0.02	4.60±0.08	4.44±0.04
Insulin, µU/mL	9.10±0.71	9.75±0.64	10.12±0.56	10.43±0.26	9.69±0.77	11.37±0.85
SS GIR, mg/kg/min	3.92±0.72	4.64±0.97	3.98±1.14	6.32±1.28**	4.08±1.28	8.93±0.55*
WGD, mg/kg/min	7.17±0.94	6.93±0.85	6.98±0.86	8.24±1.04*	7.83±0.53	11.09±0.45*
EGR, mg/kg/min	3.32±0.52	2.22±0.41	3.00±0.51	1.92±0.37*	3.75±0.86	2.16±0.26
HEC 2 (1.2 mU/kg/min)						
S-glucose, mmol/L	4.54±0.03	4.44±0.05	4.48±0.03	4.65±0.09	4.47±0.06	4.55±0.04
Insulin, µU/mL	20.57±0.51	23.09±1.14	20.63±1.53	22.60±0.72	22.04±1.55	22.70±1.17
SS GIR, mg/kg/min	16.55±1.59	11.30±0.99**	14.09±2.15	14.19±2.32	16.58±0.62	17.87±1.14
WGD, mg/kg/min	17.66±1.73	11.82±1.11**	15.64±2.24	14.47±2.03	18.26±1.36	19.97±1.21
EGR, mg/kg/min	1.11±0.32	0.52±0.32	1.55±0.23	0.28±0.32*	2.10±1.13	2.10±0.31

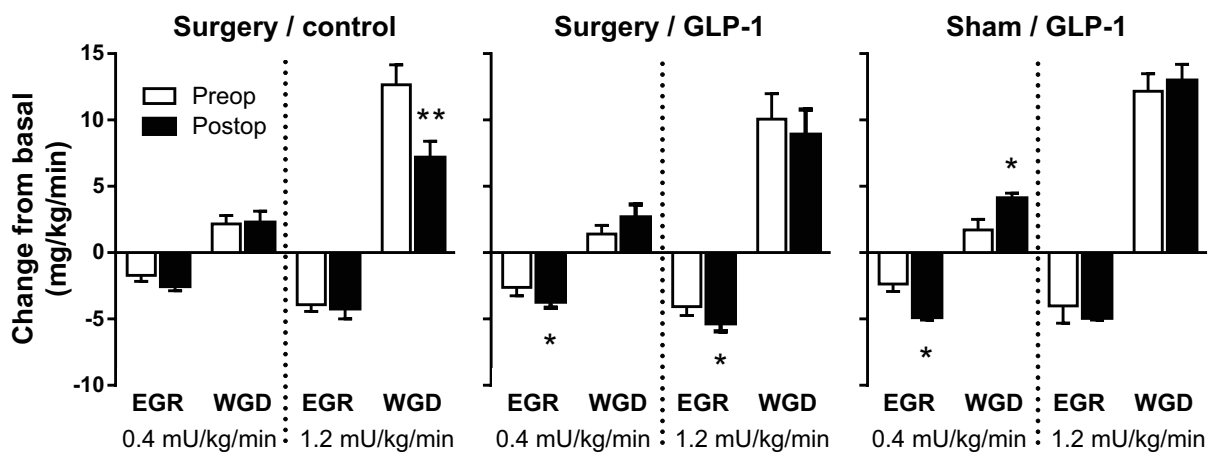
Glukose-kinetikk under to-steps hyperinsulinemisk euglykemisk clamp (HEC), henholdsvis lav insulin HEC 1 (0.4 mU/kg/min) og høy insulin HEC 2 (1.2 mU/kg/min). Serum-glukose under de siste 40 min av hver clamp (steady state), insulin under steady-state, steady-state glukose infusjonsrate (SS GIR), whole body glucose disposal (WGD) og endogenous glucose release (EGR). Viser som gjennomsnitt ± SEM. P < 0.05, P < 0.01 vs. preoperative (Student's dependent t-test).

Table 3: Tissue glycogen content.

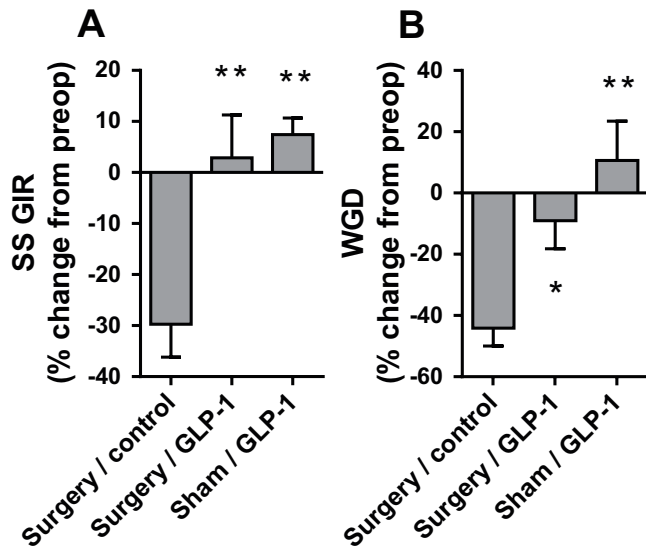
	Surgery / control	Surgery / GLP-1	Sham / GLP-1
Skeletal Muscle (umol/g)			
Preop	39.2±1.1	38.5±1.9	43.8±4.4
Postop	41.2±4.6	34.9±6.0	38.4±3.3
Postop clamp	36.8±5.0	35.7±2.5	41.6±3.9
Liver (umol/g)			
Preop	94.6±20.0	92.0±23.8	NM
Postop	14.3±5.8*	15.7±3.8*	NM
Postop clamp	30.7±5.5†	25.12±4.5	NM

Pre- og postoperativ basal- og insulinstimulert (HEC) vevs-glykogen i skjelettmuskulatur og lever. Vist som gjennomsnitt ± SEM, P < 0.05 vs. preoperativ; †, P < 0.05 vs. postoperativ basal (Student's dependent t-test). NM: Not measured.

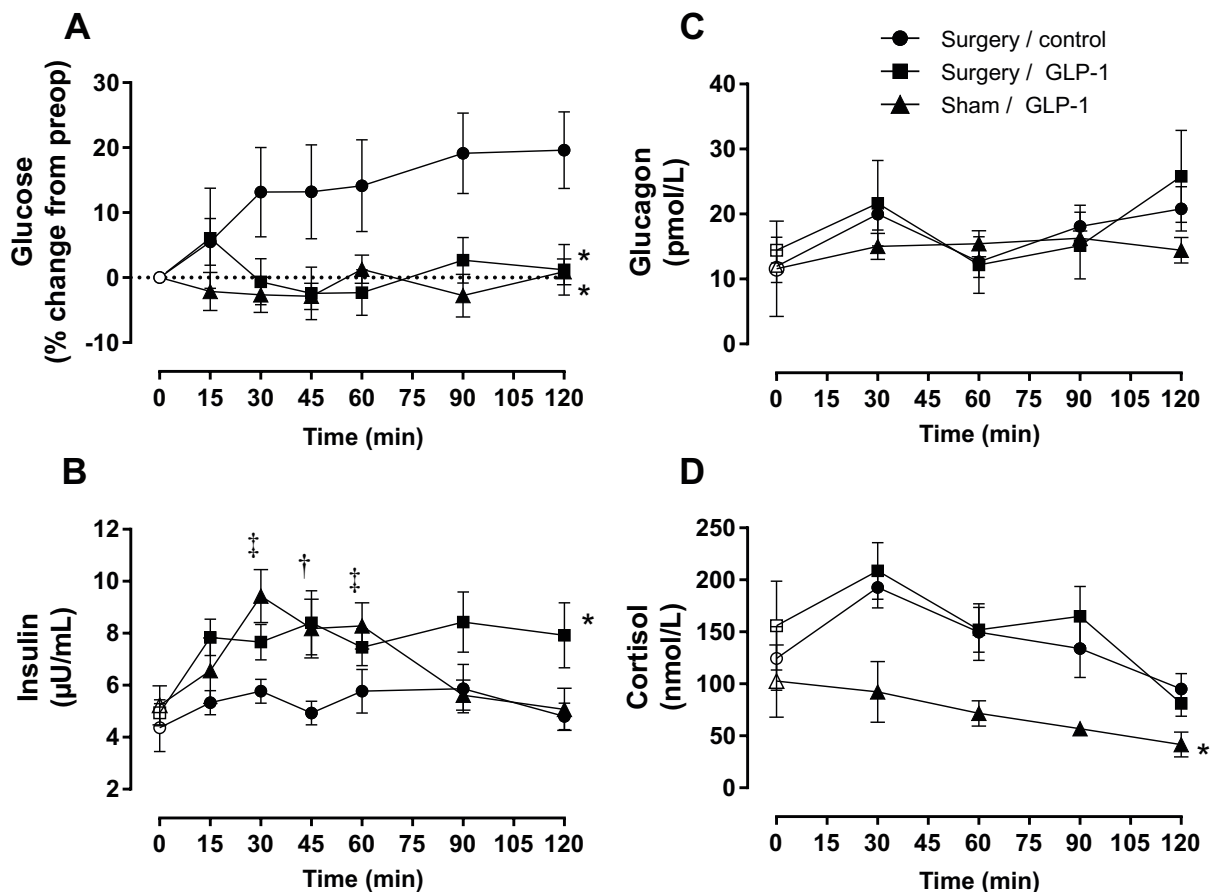
8. Figurer



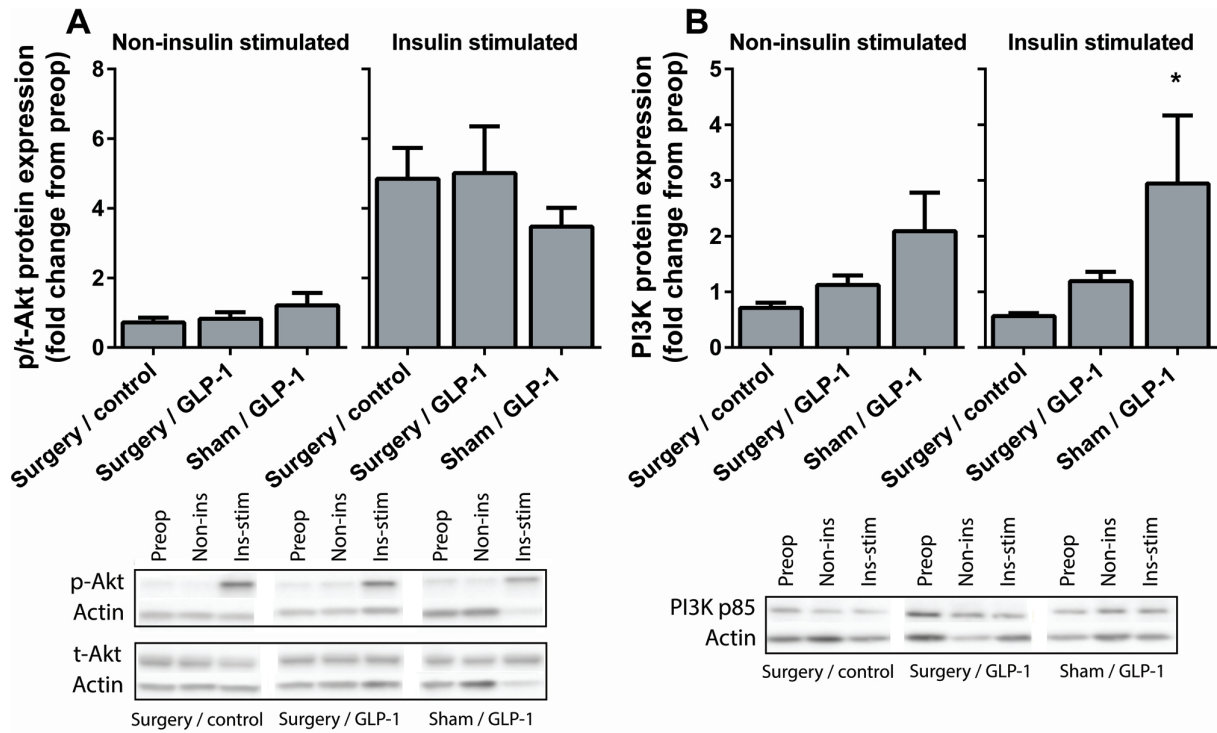
Figur 1: Insulinmediert respons under HEC. Endring utfra preoperative verdier for basal glukoseomsetning (hvite) og postoperative verdier for EGR og WGD i gruppene, med henholdsvis lav og høy insulin dosering (hepatisk contra perifer sensitivitet).



Figur 2: Glukose infusjonsrate og WGD for gruppene med prosentvis endring fra preoperative verdier.



Figur 3: Intraoperative endringer i glukose- og hormonverdier fra preoperative nivåer. Verdiene er gjennomsnittet ± SEM



Figur 4: Pre- til postoperative endringer i insulinsignaleringsproteiner. (A) p/t-Akt og (B) PI3K p85 i frysebiopsier fra skjelettmuskulatur biopsert i non-insulinstimulert basalperiode og under insulinstimulert HEC. Uttrykt som endringer fra preoperative nivåer.

9. Nøkkelartikler

Referanse: van den Berghe G, Wouters P, Weekers F et al., <i>Intensiv insulin therapy in critically ill patients.</i> N Engl J Med 2001; 345:1359-1367			Studiedesign: Prospektiv RCT
			Weak recommendation, moderat quality evidence.
			GRADE 2B
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer
Evaluere om normalisering av s-glukose med insulinterapi forbedrer prognosene hos hyperglykeme og insulinresistente kritisk syke pasienter.	Rekruttering deltakere (randomisering) 1548 pasienter innlagt på kirurgisk ICU med mekanisk ventilering, ble randomisert til å enten få aggressiv insulinbehandling (glukose <6,1 mM) eller konvensjonell (10 mM< glukose <11.1 mM). Skriftlig samtykke fra nærmeste pårørende. Blindet randomisering.	Etter 12 måneder med totalt 1548 pasienter inkludert, reduserte intensiv insulin-terapi mortaliteten fra 8.0 % med konvensjonell terapi til 4.6 % med intensiv terapi (P<0.04).	Sjekkliste: • Er formålet med studien klart formulert? Ja. • Ble utvalget fordelt til de ulike gruppene med randomiseringsprose-dyre? Ja. • Ble alle deltakerne gjort rede for på slutten av studien? Ja. • Ble deltakere/studiepersonell blindet mht gruppetilhørighet? Nei. • Var gruppene like ved starten? Ja. • Ble gruppene behandlet likt? Uklart. • Hva er resultatene? Ja. • Kan resultatene overføres til praksis. Ja. • Ble alle utfallsmål vurdert? Ja. • Er fordelene verdt ulemper/kostnader? Ja. Styrke Ikke kommentert av forfatterne, men: RCT, forholdsvis stor studiepopulasjon. Svakhet Ikke blindet, studiepersonell kjente til hvilken gruppe pasienten var i. De facto daglige interim-analyser gjort av studiepersonell med kjennskap til studiegruppen. Hawthorne-effekten da den ikke var blindet. Single-center study.
Konklusjon	Inklusjons-/eksklusjonskriter. Alle pasienter som ble innlagt på avdelingen med mekanisk ventilering kvalifiserte til inklusjon. Kun følgende 14 pasienter ble ekskludert: Moribunde, HLR-, deltok i andre studier.	Nyten av intensiv insulin-terapi ble tilskrevet dens effekt på mortalitet hos pasienter som var innlagte på intensivavdelingen mer enn 5 dager (20.2 % med konvensjonell terapi, sammenlignet med 10.6 % med intensiv terapi P = 0.005).	
Intensiv insulinterapi med glukose<6,1mmol/L reduserer morbiditet og mortalitet hos kritisk syke pasienter på kirurgisk ICU.			
Land			
Belgia	Datagrunnalget 1548 pasienter, 783 i konvensjonell gruppe, 765 i intensiv-terapi gruppe.	Den største reduksjonen i mortalitet gjaldt mors på grunn av multi-organsvikt med påvist sepsis fokus.	
År data innsamling			
2000-2001	Utfall (outcome) validering (for eks. diagnose) Primary outcome var mors under intensivbehandling, uansett årsak. Secondary outcome var intrahospital mors; antall dager innlagt intensivavdeling; behov for langvarig intensivbehandling (>14 dager) eller reinnleggelse; behov for ventilasjonsstøtte; dialyse; inotropi- eller vasopressorbehov, critical-illness polyneuropathy; CRP, leukocytter, temperatur; infeksjon i blodbanen og behov for antibiotikum >10 dager; transfusjonsbehov; og hyperbiliubinemi. Eksponeringsvariabler (validert/ikke validert) Viktige konfunderende faktorer Statistiske metoder Basislinje og outcome variabler ble sammenlignet med student's t-test, chi-kvadrat-test og Mann-Whitney U-test.	Intensiv insulinterapi reduserte også total intrahospital mortalitet med 34 %, blodbaneinfeksjoner med 46 %, dialysebehandlingsbehov med 41 %, median antall erytrocytt-transfusjon med 50 % og critical-illness polyneuropathy med 44 %, og pasienter som fikk intensiv insulinterapi hadde mindre sannsynlighet for å kreve forlenget mekanisk ventilering og intensivbehandling.	

Referanse: Kotagal M, Symons RG, Hirsch IB, Umpierrez GE, Dellinger EP, Farrokhi ET, et al. <i>Perioperative hyperglycemia and risk of adverse events among patients with and without diabetes.</i> Ann Surg. 2015;261(1):97-103.			Studiedesign: Retrospektiv kohorte
			Strong recommendation, high quality evidence.
			GRADE 1A
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer
Studere assosiasjonen mellom diabetes-status, perioperativ hyperglykemi og outcome (adverse events) i en kirurgisk kohorte i en hel delstat.	Rekruttering deltakere (randomisering) Ved uthenting av data fra «Surgical Care and Outcomes Assessment Program» ble det utført en retrospektiv kohorte, fra 53 sykehus i en delstat i USA.	Hos 40 836 pasienter (gjennomsnittlig alder 54 år, 53.6 % kvinner), 19 % hadde diabetes, 47 % fikk målt perioperativ blod-glukose, og av de hadde 18 % b-glukose > 180 mg/mL (10 mmol/L). DM-pasienter hadde høyere frekvens av «adverse events» (12 % vs. 9 %, P<0.001) enn non-DM-pasienter.	Sjekkliste: Var gruppene sammenliknbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer? Røykning, BMI, hjerte-kar-sykdom, hypertensjon og cancer som årsak til kirurgi, var alle kjente faktorer. Er gruppene rekruttert fra samme populasjon/befolkningsgruppe? Uklart. Var de eksponerte individene representative for en definert befolkningsgruppe/populasjon? For en voksen populasjon, ja. Var studien prospektiv? Nei. Ble eksposisjon og utfall målt likt og pålitelig i de to gruppene? Uklart. Ble mange nok personer i kohorten fulgt opp? Uklart. Er det utført frafallsanalyser? Uklart. Var oppfølgingstiden lang nok til å påvise positive og/eller negative utfall? Uklart hvilken oppfølgingstid. Er det tatt hensyn til viktige konfunderende faktorer i design/gjennomføring? Ja. Er den som vurderte resultatene (endepunktene) blindet gruppetilhørighet? Nei. Styrke: Stor studiepopulasjon, justert for viktige konfunderende faktorer. Multisenter. Svakhet Retrospektiv, residualkonfund
Konklusjon	Inklusjons-/eksklusjonskriter. Pasienter uten DM, eller pasienter med diagnosen, som hadde vært gjennom bariatrisk, generell, vaskulær eller ryggkirurgi, ble inkludert.	Etter justering, hos non-DM-pasienter, de med hyperglykemi hadde økt risici for «adverse events» enn de med normal blod-glukose.	
For non-DM-pasienter, men ikke DM-pasienter, var risici for «adverse events» koblet til hyperglykemi.	Datagrunnalget 40 836 pasienter, hvorav 19 % hadde DM.	Hos non-DM-pasienter, var det et dose-respons-forhold mellom nivå av blod-glukose og «adverse events» [odds ratio (OR), 1.3 for BG 125-180 (95% confidence interval (CI), 1.1-1.5); OR, 1.6 for BG >=180 (95% CI, 1.3-2.1)].	
Land			
USA.	Utfall (outcome) validering (for eks. diagnose) Outcome-mål var delt i: cardiac adverse events, non-cardiac adverse events eller mors.	Motsatt, hyperglykeme DM-pasienter hadde ikke økt risici for «adverse events», inkludert dem med blodsukker på 10mmol/L eller mer (OR, 0.8; 95% CI, 0.6-1.0). Non-DM-pasienter hadde lavere sannsynlighet for å motta insulin uansett nivå av blodsukker.	
År data innsamling			
2010-2012	Konfunderende faktorer Udiagnostisert DM i gruppen, manglende perioperativ b-glukose i 38 % av non-DM-gruppen. Residualconfound ikke justert for.		
	Statistiske metoder Pearson chi-kvadrat test, t-test.		

Referanse: Sato H, Carvalho G, Sato T et al., <i>The association of preoperative glycemic control, intraoperative insulin sensitivity, and outcomes after cardiac surgery.</i> J Clin Endocrinol Metab 2010; 95:4338-4344			Studiedesign: Prospektiv kohorte Weak recommendation, moderate quality evidence. GRADE «B»
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer
Evaluere assosiasjonen mellom kvaliteten på preoperativ glykemisk kontroll, intraoperativ insulin-sensitivitet og «adverse events» etter hjertekirurgi.	Rekruttering deltakere (randomisering) Pasienter planlagt for elektiv koronar arteriell bypass grafting (CABG), klaffe-kirurgi eller en kombinasjon av begge ble ansett som mulige studiesubjekter. Ingen randomisering da dette var et prospektivt kohorte-studium.	I diabetiske pasienter, var det en negativ korrelasjon ($r = -0.527$; $P < 0.001$) mellom HbA1c og intraoperativ insulinsensitivitet. Diabetikere med dårlig glykemisk kontroll hadde høyere insidens av alvorlige komplikasjoner ($P = 0.010$) og mindre infeksjoner ($P = 0.006$). De fikk også flere blodprodukter og lengre tid på ICU ($P = 0.030$) og sykehus ($P < 0.001$) enn non-diabetikere. For hver 1 mg x kg ⁻¹ x min ⁻¹ nedgang i insulinsensitivitet, økte insidensen av alvorlige komplikasjoner ($P = 0.004$).	Sjekkliste: Var gruppen sammenliknbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer? Jf. table 1 demografi, var gruppen like i alder, BMI, medisiner og andre bakgrunnsfaktorer. Lik lengde på operasjonstid og aortic cross-clamp tid. Forfatterne angir at pasient-demografien var like i gruppene, unntatt HbA1c og fastende b-glukose i diabetikerne som var økt. Er gruppen rekruttert fra samme populasjon/befolkningsgruppe? Uklart. Var de eksponerte individene representative for en definert befolkningsgruppe/populasjon? Ja. Var studien prospektiv? Ja. Ble eksposisjon og utfall målt likt og pålitelig i de to gruppene? Ja. Hyperinsulinemisk euglykemisk clamp. Ble mange nok personer i kohorten fulgt opp? Ja. Er det utført frafallsanalyser? Uklart. Var oppfølgingstiden lang nok til å påvise positive og/eller negative utfall? Kunne vært lengre enn 30 dager. Er det tatt hensyn til viktige konfunderende faktorer i design/gjennomføring? Ja. Er den som vurderte resultatene (endepunktene) blindet gruppetilhørighet? Nei. Styrke: Solid end-point med HEC som mål. Svakhet Hawthorne effekten pga ublindert studium. Confound pga polyfarmasi hos begge gruppene.
Konklusjon	Inklusjons-/eksklusjonskriter. Pasienter ukjent med diabetes og b-glukose > 7.0 mM eller HbA1c > 6.0 % ble ekskludert. Bare pasienter med bekreftet DM-2 med behandling med orale antihyperglykemiske medisiner eller insulin, ble ansett som diabetiske. Basert på HbA1c-verdier ble de allokert til en gruppe med god glykemisk kontroll HbA1c < 6.5 %, eller dårlig glykemisk kontroll HbA1c > 6.5 %.		
Land	Datagrunnlaget 143 non-diabetiske og 130 diabetiske pasienter ble studert.		
Canada	Utfall (outcome) validering (for eks. diagnose) Primary outcome var insulinsensitivitet målt med hyperinsulinemisk euglykemisk clamp-teknikk. Secondary outcome var alvorlige komplikasjoner innen 30 dager postoperativt, inkludert mortalitet, myokardiell svikt, apopleksi, dialyse og alvorlig infeksjon (sepsis, pneumoni, dyp sternal sårinfeksjon). Andre outcome var mindre infeksjoner, blodtransfusjon og varighet på intensiv (ICU) og sykehus.		
År data innsamling	Konfunderende faktorer Polyfarmasi i begge gruppene, med blant annet statiner, ACE-hemmer, kortikosteroider m.m.		
2008-2009	Statistiske metoder Pasient demografi, b-glukose og insulin-sensitivitet med en-veis ANOVA med Tukey-Kramer multippel sammenlignings posttest el X ² test for kategoriske variabler. Parret t-test for sammenligning innen grupper. Stegvis multippel regresjonsanalyse mellom intraoperative insulin-sensitivitet og preoperative pasientvariabler.		

Referanse: Blixt C, Ahlstedt C, Ljungqvist O et al., <i>The effect of perioperative glucose control on postoperative insulin resistance.</i> Clin Nutr 2012; 31:676-681			Studiedesign: Prospektiv RCT Strong recommendation, high quality evidence. GRADE 1A
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer
Evaluere hvorvidt normalisering av blod-glukose er fordelaktig for pasienter som gjennomgår abdominal kirurgi.	Rekruttering deltakere (randomisering) Pasienter planlagt for elektiv partiell hepatektomi på grunn av neoplastisk sykdom ble inkludert i studien, planlagt 20 randomiserte pasienter til enten intervensjon (insulin i.v. med b-glukose mellom 6 og 8 mM intraoperativt, n=9), eller kontrollgruppen (insulin i.v. kun om b-glukose > 14 mM, n=8).	Glukose-nivåene under kirurgi var signifikant forskjellige mellom gruppene, kontroll 8.8 mM +/- 1.6, intervensjon 6.9 mM +/- 0.4. I kontrollgruppen falt preoperativ total glucose disposal fra 7.0 +/- 2.3 til 1.7 +/- 1.7, mens i intervensjonsgruppen falt preoperativ total glucose disposal fra 7.2 +/- 2.0 til 3.4 +/- 1.6 ($p = 0.056$; ANOVA). Når postoperativ insulinsensitivitet ble uttrykt som prosent av preoperativ verdi, beholdt kontrollgruppen 21.9 +/- 16.2 % og intervensjonsgruppen 46.8 +/- 15.5 % ($p < 0.005$; t-test) av preoperativ total glucose disposal. Sirkulerende kortisolnivåer økte under kirurgi, og denne økningen så ut til å være mindre uttalt i intervensjonsgruppen ($p = 0.06$). Som forventet, intervensjonsgruppen hadde høyere gjennomsnittlig insulinnivåer under kirurgi og postoperativt, mens gjennomsnittlig C-peptid-nivåer falt i samme periode ($p = 0.02$).	Sjekkliste: • Er formålet med studien klart formulert? Ja. • Ble utvalget fordelt til de ulike gruppene med randomiseringsprose-dyre? Ja. • Ble alle deltakerne gjort rede for på slutten av studien? Ja. • Ble deltakere/studiepersonell blindet mht gruppetilhørighet? Uklart. • Var gruppene like ved starten? Ja. • Ble gruppene behandlet likt? Ja. • Kan resultatene overføres til praksis. Ja. • Ble alle utfallsmål vurdert? Ja. • Er fordelene verdt ulemper/kostnader? Ja.
Konklusjon	Inklusjons-/eksklusjonskriter. Alle pasienter over 18 år med elektiv partiell hepatektomi, laparotomi, pga neoplasi, og ingen kontraindikasjoner for epidural anestesi. Eksklusjonskriterier: Kjent diabetes mellitus eller behandling med kortikosteroider.	Denne randomiserte studien viser at kontinuerlig glukose-kontroll under åpen leverreseksjon gir bedre insulinsensitivitet etter kirurgi.	
Land	Datagrunnlaget 22 inkludert, intervensjon n=9, kontroll n=8, 2 ekskludert pga uventet kortikosteroid-behandling, 3 ble ekskludert pga inadekvat clamp. Totalt 17 pasienter i endelig datagrunnlag.		
Sverige	Utfall (outcome) validering (for eks. diagnose) Primary outcome var postoperativ insulinsensitivitet, som ble forutsatt som predikativ faktor for eventuell gevinn for pasienten i bakgrunn av andre studier som viser tydelig sammenheng mellom den og outcome.		
År data innsamling	Viktige konfunderende faktorer		
2008-2010	Statistiske metoder Student's T-test og ANOVA for sammenligning mellom gruppene.		Styrke Kjent assosiasjon mellom postoperativ insulinsensitivitet og morbiditet og mortalitet. Studier som viser økt risiko for komplikasjoner hos diabetiske pasienter gjennomgått hjertekirurgi. Godt gjennomført RCT med god kontroll på intervensjon og konkret outcome som var validert. Svakhet Ikke stor nok power til å si noe om postoperativ morbiditet eller mortalitet. Ikke studier som viser direkte kausalitet mellom intraoperativ glykemisk kontroll i abdominal kirurgi og outcome.

Referanse: Finfer S, Chittock DR, Su SYS, Blair D, Foster D, Dhingra V, et al. <i>Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients.</i> N Engl J Med. 2009; 360(13):1283-1297			Studiedesign: Prospektiv RCT
			Strong recommendation, high quality evidence.
			GRADE 1A
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer
Det optimale B-glukose-nivået hos kritisk syke pasienter er uklart.	Rekruttering deltakere (randomisering) Pasienter planlagt for elektiv koronar arteriell bypass grafting (CABG), klaffe-kirurgi eller en kombinasjon av begge ble ansett som mulige studiesubjekter. Ingen randomisering da dette var et prospektivt kohorte-studium.	27.5 % i intensiv terapi gruppe og 24.9 % i konvensjonell gruppe, døde. (Odds ratio for intensiv kontroll 1.14; 95 % CI, 1.02 - 1.28; P=0.02). Behandlingseffekten var ikke signifikant forskjellig mellom kirurgiske og medisinske pasienter (oddsratio for død i intensivkontroll gruppen 1.31 og 1.07 henholdsvis, P=0.10). Alvorlig hypoglykemi var rapportert i 206 av 3016 pasienter (6.8 %) i intensivkontroll gruppen og 15 av 3014 (0.5 %) i konvensjonell-kontroll gruppe (P<0.001). Det var ingen signifikant forskjell mellom de to behandlingsgruppene i median antall dager innlagt ICU (P=0.84) eller sykehus (P=0.86) eller median antall dager med mekanisk ventilasjon (P=0.56) eller dialysebehandling (P=0.39).	Sjekkliste: <ul style="list-style-type: none"> • Er formålet med studien klart formulert? Ja. • Ble utvalget fordelt til de ulike gruppene med randiseringsprose-dyre? Ja. • Ble alle deltakerne gjort rede for på slutten av studien? Ja. • Ble deltakere/studiepersonell blindet mht gruppetilhørighet? Uklart. • Var gruppene like ved starten? Ja. • Ble gruppene behandlet likt? Ja.. • Kan resultatene overføres til praksis. Ja. • Ble alle utfallsmål vurdert? Ja. • Er fordelene verdt ulemper/kostnader? Ja. Styrke Kjent assosiasjon mellom insulinresistens hos kritisk syke, morbiditet og mortalitet. Stor populasjon, multi-center-studie.
Konklusjon	Inklusjons-/eksklusjonskriter. Datagrunnelget 143 non-diabetiske og 130 diabetiske pasienter ble studert.		
Intensiv glukose-kontroll økte mortaliteten hos pasienter innlagt ICU. Blod-glukose på 180 mg/dL eller mindre ga lavere mortalitet enn 81-108 mg/dL.	Utfall (outcome) validering (for eks. diagnose) Primary outcome var insulinsensitivitet målt med hyperinsulinemisk euglykemisk clamp-teknikk. Secondary outcome var alvorlige komplikasjoner innen 30 dager postoperativt, inkludert mortalitet, myokardiell svikt, apoplexi, dialyse og alvorlig infeksjon (sepsis, pneumoni, dyp sternal sårinfeksjon). Andre outcome var mindre infeksjoner, blodtransfusjon og varighet på intensiv (ICU) og sykehus.		
Land	Konfunderende faktorer Polyfarmasi i begge gruppene, med blant annet statiner, ACE-hemmer, kortikosteroider m.m.		
Internasjonal multi-senter.	Statistiske metoder Pasient demografi, b-glukose og insulin-sensitivitet med en-veis ANOVA med Tukey-Kramer multippel sammenlignings posttest ei X ² test for kategoriske variabler. Parret t-test for sammenligning innen grupper. Stegvis multippel regresjonsanalyse mellom intraoperative insulin-sensitivitet og preoperative pasientvariabler.		
År data innsamling			
2004-2008			Svakhet Kontradiktoriske resultater med tidligere studier med samme outcome,