



Hanna Vihonen

erikoislääkäri
PHHYKY, Päijät-Hämeen keskussairaala, Akuutti 24 ja ensihoitokeskus
Helsingin yliopisto ja Helsingin yliopistollinen sairaala, Akuutti ja ensihoitopalvelut
hanna.vihonen@phsotey.fi

Verensokeritasapainohäiriö ensihoidossa kohdatuilla potilailla

Hanna Vihonen

13.9.2019 Helsingin yliopisto

Vastaväittäjä

Dosentti Sanna Hoppu, Tampereen yliopisto

Esitarkastajat

Professori Ari Palomäki, Tampereen yliopisto
Dosentti Jorma Lahtela, Tampereen yliopisto

Kustos

Professori Klaus Olkkola, Helsingin yliopisto

Tausta

Kriittinen sairaus johtaa elimistössä tulehdusreaktioon sekä sympaattisen hermosto ja aivojen hypotalamuksen ja hypofyyisin aktivaatioon.

Tämän seurauksena kehittyy insuliiniresistenssi ja insuliinin vastavaikutajahormoneja (glukagoni, adrenaliini, kortisoli ja kasvuhormoni) alkaa erittyä runsaasti. Näiden vaikutuk-

sesta verensokeri lähtee kohoamaan, mutta solut eivät pysty ottamaan sokeria sisäänsä. Tästä seuraa noidankehä, joka ilmenee edelleen kohoavana verensokerina. Haittaa lisää runsas vapaiden rasvahappojen erittyminen. Mikäli insuliinin vaikutus jää edelleen voimakkaammaksi kuin insuliinin vastavaikutajahormonien, tästä käytetään nimitystä spontaani hypoglykemia. Molempiin tiloihin liittyy kohonnut kuolleisuus ja sairastuvuus. Stressiperäinen hyperglykemia määritellään seuraavasti: kriittisen sairauden yhteydessä todetaan spontaani verensokeri ≥ 11.1 mmol/l tai paastoverensokeri ≥ 7.0 mmol/l tai HbA1c > 6.5 % henkilöllä, jolla on hyvässä hoitotasapainossa diabetes. Spontaanissa hypoglykemiassa verensokeri on ≤ 4.0 mmol/l kriittisen sairauden yhteydessä ilman mitään muuta selittävää syytä.

Väitöskirja

Blood glucose disturbance in patients encountered by the emergency medical service.

Osatyöt

- I Vihonen H, Tierala I, Kuisma M, Puolakka J, Westerbacka J, Nurmi J. Ultra-acute increase in blood glucose during prehospital phases is associated with worse short-term and long-term survival in ST-elevation myocardial infarction. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2014;22:2-6
- II Vihonen H, Kuisma M, Nurmi J. Hypoglycaemia without diabetes encountered by emergency medical services: a retrospective cohort study. *Scand J Trauma Emerg Med* 2018;26:1-9.
- III Vihonen H, Kuisma M, Salo A, Ångerman S, Pietiläinen K, Nurmi J. Mechanisms of early glucose regulation disturbance after out-of-hospital cardiopulmonary resuscitation: an explorative prospective study. *PLoS One* 2019;14:eo214209.
- IV Vihonen H, Lääperi M, Kuisma M, Pirneskoski J, Nurmi J. Glucose as an additional parameter to National Early Warning Score (NEWS) in prehospital setting enhances identification of patients at risk of death (submitted).

Kysymyksenasettelu ja tavoitteet

Tutkimuksen tavoitteena oli kuvailla eri tavoin verensokeritasapainohäiriön ilmenemistä kriittisen sairauden

yhteydessä ensihoidossa kohdatuilla potilailla.

1. Kuinka verensokeritasapainohäiriö liittyy kriittiseen sairauteen?
2. Kuinka yleistä on matalan verensokerin (< 4.0 mmol/l) esiintyvyys ensihoidossa, jos potilas ei sairasta diabetesta?
3. Mitkä ovat varhaisen vaiheen verensokeritasapainohäiriön fysiologiset mekanismit?
4. Lisääkö verensokerin nousu National Early Warning Score (NEWS) -pisteytysjärjestelmän kykyä erottaa potilaat, joiden lyhytaikainen kuolemanriski on koholla?

Aineisto ja menetelmät

Väitöskirja koostui neljästä osatyöstä, joista yksi oli prospektiivinen työ ja kolme retrospektiivistä työtä. Ensimmäisessä osatyössä tutkittiin ensihoidon vuosina 2006–2010 kohtaamat ST-nousuinfarktipotilaat, joilla pystyttiin toteamaan ensihoidon ja sairaalan tulon välillä verensokerin muutos (n = 152). Toisessa osatyössä käytiin retrospektiivisesti läpi kaikki HYKS-alueella vuosina 2008–2015 ensihoidon sairaalaan kuljettamat diabetesta sairastamattomat potilaat, joilla verensokeri oli < 4.0 mmol/l (n=3568). Kolmannessa osatyössä vuosina 2014–2015 tutkittiin prospektiivisesti tuloksekkaasti elvytettyjen sydänpysähdyspotilaiden kohdalla (n=28) verensokeritasapainohäiriöön vaikuttavien biomarkkereiden, insuliinin, glukagonin, glukagonin-kaltaisen-peptidi-1:n (GLP-1), kortisolin, ja HbA1C:n varhaisia pitoisuuksia suhteessa verensokerimuutokseen aikavälillä ensihoitotapahtumasta sairaalaan tuloon [96 min (IQR 85–119)]. Viimeisessä osatyössä tutkittiin kaikki ensihoidon kohtaamat potilastapaukset HUSin alueella vuosina 2009–2015, joilta oli laskettavissa NEWS-pisteet ja verensokeriarvo (n = 27 141).

Tulokset

Hyperglykemiaa esiintyi 76–93 %:ssa tapauksista tutkimusasetelmasta riippuen ja hypoglykemiaa 2–11 %:ssa vastaavasti (I-IV). Diabetesta ei ollut 62–71 %:ssa tapauksista. Näistä

2–11 %:ssa täyttyivät varhaisen vaiheen diabeteksen kriteerit. ST-nousuinfarktipotilailla korkeampi verensokerimuutos ensihoidon ja sairaalan tulon välillä lisäsi 30 vuorokauden kuolleisuutta [ei-selviytyjät $+1.2 \pm 5.1$ vs. selviytyjät -0.3 ± 2.4 mmol/l (keskiarvo \pm SD)], $p = 0.03$. Ei-selviytyneillä potilailla sydämen kammion pumpausvoiman osoitettiin heikenneen ja sydäninfarktin koon kasvaneen verensokerin nousuun liittyen. Lisäksi kolmen vuoden kohdalla kuolleisuus oli korkeampi, mikäli verensokerin muutos oli ollut ≥ 2.0 mmol/l, $p = 0.02$.

Hypoglykeemisistä potilaista ilman diabetesta 6 %:lla verensokeri oli ≤ 3.0 mmol/l ja koko aineistosta 2 %:lla todettiin varhaisen diabeteksen merkkejä. Koko aineistossa ylivoimaisesti yleisin matalan verensokerin aiheuttaja oli alkoholin väärinkäyttö

Verensokerin kohoaminen ensihoidon ja sairaalaan tulon välillä huonontaa ennustetta.

[41 % (40–43)]. Myös vakavan hypoglykemian (≤ 3.0 mmol/l) yhteydessä alkoholi oli merkittävästi yleisin mahdollisen matalan verensokerin aiheuttaja [42 % (39–45)]. Muita mahdollisia syitä matalalle verensokeriarvolle olivat hypotermia, aliravitsemus ja päihteiden käyttö. Näihin syihin ei liittynyt korkeaa kuolleisuutta. Toisaalta, kun matala verensokerilöydös kohdattiin kriittisen sairauden yhteydessä, kuolleisuus oli merkittävästi koholla.

Onnistuneesti elvytetty sydänpysähdyspotilaat (n = 28) olivat kahta tapauksta lukuun ottamatta hyperglykeemisiä [11.2 mmol/l (8.8–15.7)]. Sairaalaan tullessa verensokeri laski -2.2 mmol/l (-3.6 – -0.2). Aiemmissä tutkimuksissa, jotka on toteutettu sairaalaympäristössä, on todettu stressihyperglykemian aiheuttavan insuliini- ja glukagonipitoisuuksien kohoamista. Ensihoidossa kohdatuilla

onnistuneesti elvytettyillä sydänpysähdyspotilailla voitiin kuitenkin todeta aiemmasta poikkeavasti matalia insuliini- ja glukagonipitoisuuksia [10.1 mU/l (4.2–25.2) ja 141 ng/l (105–204)] (viitearvot: insuliini 10–20 mU/l ja glukagoni < 209 ng/l) (1). GLP-1 oli 2–8-kertaisesti koholla paastoarvoon nähden (viitearvo: 1–2 ng/ml) (2). Interleukiini 6 oli myös 10-kertaisesti koholla (viitearvo: < 3.4 ng/l) (3). Biomarkkereiden (insuliini, glukagoni ja GLP-1) pitoisuudet tai niiden pitoisuuksien muutokset ensihoidon ja sairaalan tulon välillä [96 min (85–119)] eivät olleet yhteydessä verensokerimuutokseen. Poikkeuksena tähän olivat potilaat, joille ei annettu adrenaliinia elvytyksen aikana (n = 13). Tällöin insuliinin muutos ja glukagonin muutos korreloi verensokerin muutokseen.

National Early Warning Score (NEWS) on englantilaisten kehittämä varhaisen varoituksen pisteytysjärjestelmä. Se on tähän mennessä todettu parhaaksi ja se on otettu laajasti käyttöön sekä sairaalassa että ensihoidossa. Verensokeri taas on helppo ja suhteellisen halpa biomarkkeri, joka rutiininomaisesti mitataan ensihoidossa. Koska tiedetään, että kohonneeseen verensokeriarvoon kriittisen sairauden yhteydessä liittyy kohonnut kuolleisuus ja sairastuvuus (4), olisi mahdollisesti hyödyllistä liittää verensokeriarvo uutena lisäparametrina NEWS-pisteytysjärjestelmään. Logistisen regressioanalyysin perusteella vakava hypoglykemia (≤ 3.0 mmol/l) saisi 3 pistettä, vakava hyperglykemia (≥ 11.1 mmol/l) saisi 1 pisteen ja muut arvot siltä väliltä 0 pistettä. Vaikka uusi NEWS, jossa verensokeri on mukana (NEWSgluc) ei tuonut AUROCin perusteella juuri lisäarvoa (NEWS AUROC: 0.86 [CI95 % 0.84–0.89] ja NEWSgluc 0.87 [CI95 % 0.85–0.89]), reklassifikaatiomenetelmät cNRI ja IDI osoittivat NEWSglucin pystyvän yleisesti paremmin erottelamaan 24 tunnin ja jossain määrin myös 30 vuorokauden kohdalla potilastapaukset, joilla oli kohonnut kuolemanriski. Koska NEWS on jo itsessään hyväksi katsottu, uuden parametrin antama lisähyöty on yleensä vaikea osoittaa AUROCin >>



Kuva 1. Kuvassa vastaväittäjä Sanna Hoppu, kustos Klaus Olkkola ja väittelijä Hanna Vihonen. Kuva Markku Kuisma 2019.

perusteella. Tällöin reklassifikaatiomenetelmät tukevat arviota, jolla voidaan erottaa uuden lisätyn parametrin todellinen hyöty. Tässä tapauksessa kävi juuri näin.

Johtopäätökset

Verensokerin tasapainohäiriö on yleinen ilmiö kriittisen sairauden yhteydessä ja se on nähtävissä jo ensihoitovaiheessa kohdatuilla potilailla. Sitä esiintyy sekä diabeetikoilla että diabetesta sairastamattomilla. Siihen liittyy kohonnut kuolleisuus ja sairastuvuus ja tämä on todettavissa varhain, jo ensihoitovaiheessa. Kohoava verensokeriarvo ensihoidon ja sairaalan tulon välillä oli ST-nousuinfarktipotilailla yhteydessä huomontaan ennusteeseen. Diabetesta sairastamattomalla matala verensokeriarvo kriittisen sairauden (kuten munuaisten vajaatoiminnan, maksan vajaatoiminnan, sydämen vajaatoimin-

nan, sepsiksen, keuhkoembolian tai syövän) yhteydessä ennusti kohonnutta kuolleisuutta. Tämä voitiin todeta jo ensihoidon aikana mitatulla verensokeriarvolla. Koska ensihoidon

Hypoglykemia ei-diabeetikoilla kriittisen sairauden yhteydessä ennustaa korkeampaa kuolleisuutta.

kohtaamilla potilailla verensokerin tasapainohäiriötä kuvaavat insuliini- ja glukagonipitoisuudet olivat ensihoidon aikana vielä matalia, mahdollinen hoidollinen interventio tulisikin kohdistaa ehkä jo ensihoitovaiheeseen, kun verensokerin tasapainohäiriö ei ole vielä päässyt täysin

kehittymään. Tätä varten tarvitaan kuitenkin lisää tutkimuksia. Verensokerin liittäminen NEWS-pisteytysjärjestelmään saattaisi parantaa kykyä erottaa potilaat, joilla on kohonnut lyhytaikainen kuolemanriski. ■

Viitteet

1. Helsinki University Hospital Laboratory Facilities, ohjekirja. <http://www.huslab.fi>
2. Perl SH, Bloch O, Zelnick-Yuval D, Mendel-Cohen L, Flor H, Rapoport MJ. Sepsis-induced activation of endogenous GLP-1 system enhanced in type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 2018;34:1-8.
3. Diebold S, Moelmann J, Kahles F, Liehn EA, Nickel A, Leberz C et al. Myocardial infarction is sufficient to increase GLP-1 secretion, leading to improved left ventricular contractility and mitochondrial respiratory capacity. *Diabetes Obes Metab* 2018;20:2911-2918.
4. Umpierrez GE, Isaacs SD, Bazargan N, You X, Thaler LM, Kitabchi AE. Hyperglycemia: An Independent Marker of In-Hospital Mortality in with Undiagnosed Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:978-982.