

Strikt glukoskontroll kan öka dödligheten hos IVA-patienter

Hyperglykemi är vanligt hos svårt sjuka intensivvårdspatienter. Det är emellertid kontroversiellt om denna icke-diabetiska hyperglykemi ska normaliseras. Nyligen har belägg för att behandlingsprincipen inte förbättrar prognosen vid svår sepsis (VISEP-studien) publicerats [Läkartidningen. 2008;105:3516-7]. Nu har ytterligare en stor studie visat att strikt glukoskontroll (4,5–6,0 mmol/l) hos medicinska och kirurgiska intensivvårdspatienter, som vårdats mer än tre dagar på IVA, medförde ökad mortalitet jämfört med en mindre strikt glukoskontroll (<10 mmol/l).

Den sedan länge emotsedda studien, NICE-SUGAR, var mycket stor: totalt 6104 patienter på 42 centra i tre länder. Studien hade en noggrann design med ett robust effektmått: mortalitet vid 90 dagar. Man följde ett enhetligt och validerat insulinprotokoll och gjorde en fördefinierad subgruppsanalys. Bortfallet i studien var dessutom litet och exklusionskriterierna få. Man uppnådde också en signifikant separation i glukosvärden och insulindoser mellan grupperna.

Resultatet måste således anses vara mycket trovärdigt och kliniskt tillämp-



Foto: Martin Nauclér/Scampix

Det finns skäl att vara återhållsam med strikt glukoskontroll hos både kirurgiska och medicinska IVA-patienter.

ligt. Patienterna i behandlingsgruppen hade en 90-dagarsmortalitet på 27,5 procent jämfört med 24,9 procent i kontrollgruppen (oddskvot 1,14; 95 procentens konfidensintervall 1,02–1,28). Således en absolut riskökning på 2,6 procentenheter i behandlingsgruppen eller ett NNH (number needed to harm) på

38. Liksom i tidigare studier var frekvensen svår hypoglykemi (<2,2 mmol/l) högre i gruppen med strikt glukoskontroll, 6,8 procent, jämfört med 0,5 procent i kontrollgruppen (P<0,001). Det fanns inga skillnader mellan grupperna avseende vårdtid på IVA, sjukhusvårdtid, respiratordagar eller frekvens av dialys. Vid analys av de predefinierade subgrupperna sågs en tendens till ökad överlevnad vid trauma och steroidbehandling i behandlingsgruppen.

Det finns således skäl att vara återhållsam med strikt glukoskontroll hos både kirurgiska och medicinska intensivvårdspatienter. Liksom tidigare finns det skäl att vara återhållsam även vid svår sepsis. En övre behandlingsgräns på 10 mmol/l torde vara både tillräcklig och säker för intensivvårdspatienter.

Lars Berggren

överläkare, intensivvårdsavdelningen och CAMTÖ, Center for Assessment of Medical Technology in Örebro, Universitetssjukhuset i Örebro

The NICE-SUGAR Study Investigators. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. N Engl J Med. 2009;360:1283-97.

Ökad mortalitet hos storkonsumenter av rött kött

Individer som äter mycket rött kött och processat kött lever kortare än andra. Så kan man sammanfatta en studie som presenteras i tidskriften Archives of Internal Medicine. Studien har gjorts i USA och omfattar data från drygt 500 000 amerikaner i åldrarna 50–71 år. I samband med att undersökningen påbörjades i mitten av 1990-talet fick studiedeltagarna lämna uppgifter om kosthållning genom att svara på ett omfattande frågeformulär. Femtedelen med högst köttkonsumtion fick dagligen i sig i genomsnitt 62,5 gram rött kött per 1000 kalorier energi i kosten, vilket ska jämföras med femtedelen som fick i sig minst kött, där detta dagligen utgjorde 9,8 gram per 1000 kalorier.

Under den tioårsperiod som följde avled närmare 48 000 män och 23 000 kvinnor i kohorten. Det visade sig att mortaliteten var högre bland individer som åt mycket rött och processat kött. Den femtedel av studiedeltagarna som

åt mest rött kött löpte drygt 30 procent ökad risk att avlida under perioden (31 procent ökad mortalitet för män och 36 procent för kvinnor) jämfört med den femtedel av deltagarna som åt minst rött kött. Mortalitetsökningen beror främst på ökad förekomst av hjärt-kärlsjukdom och cancer. Även för individer som åt mycket processat kött noterades ökad dödlighet, dock inte lika markerad som för rött kött. Intressant nog noterade författarna något sänkt mortalitet för storkonsumenter av vitt kött (fisk och fågel). Resultaten står sig efter att forskarna kontrollerat för faktorer som ålder, hereditet, rökning, motion och utbildning.

Vad den ökade mortaliteten beror på är oklart. Författarna spekulerar över om en potentiell orsak skulle kunna vara att karcinogena ämnen skapas då rött kött tillagas under hög värme. En annan möjlig orsak är att köttet innehåller mycket mättat fett. I prov notera-



De som äter mycket rött och processat kött lever kortare än andra. Foto: IBL

des att deltagare som i högre utsträckning höll sig till fisk och fågel hade mer av gynnsamma blodfetter än storkonsumenterna av kött. Tidigare undersökningar har indikerat att hög konsumtion av rött kött kan kopplas till ökad risk för hypertoni, vilket skulle kunna vara en annan bidragande förklaring till resultaten.

Anders Hansen

läkare, frilansjournalist
anders.hansen@sciencecap.se

Arch Intern Med. 2009;169:562-71.

Manlig omskärelse minskar risken för HPV och HSV 2

Under de senaste åren har flera studier presenterats som visat att manlig omskärelse tycks skydda mot överföring av HIV. Nu har andra smittskyddsrelaterade fördelar med ingreppet belagts vetenskapligt. En undersökning presenterad i tidskriften *New England Journal of Medicine* visar att manlig omskärelse även tycks skydda mot överföring av humant papillomvirus (HPV) och herpes simplex typ 2 (HSV 2).

Studien har gjorts i Uganda och omfattar 5534 HIV-negativa män i åldrarna 15–49 år som vid studiens början inte var omskurna. Av dessa var 3 393 seronegativa avseende HSV 2. Deltagarna lottades till två grupper: en som vid starten genomgick omskärelse och en kontrollgrupp som inte omskars (men som erbjöds genomgå ingreppet då studien var klar efter två års tid). Deltagarna följdes halvårsvis under två år med provtagning för HSV 2, HPV och syfilis. Vid uppföljningen efter två år noterades att 10,3 procent av de deltagare som inte omskurits hade serokonverterat avseende HSV 2, vilket ska jämföras med 7,8 procent hos dem som omskurits. Förekomsten av HPV, definierat som högrisk-HPV, var 27,9 procent vid tvåårsuppföljningen hos de individer som inte omskurits mot 18,0 procent i den omskurna gruppen. Avseende syfilis noterades inga skillnader grupperna emellan. Författarna konstaterar således att manlig omskärelse var associerat med minskad förekomst av HSV 2 och HPV.

Tidskriften konstaterar i en kommentar under rubriken »Foreskin at the forefront« att den aktuella studien innebär ytterligare evidens för att manlig omskärelse skyddar mot sexuellt överförbara sjukdomar. Studier som presenterats under åren 2005–2007, alla gjorda i Afrika, visade som nämnts att omskärelse ger ett skydd mot överföring av HIV och bidrog till att omskärelse nu erbjuds män i flera områden i tredje världen där HIV är vanligt förekommande.

Författarna anser att den aktuella studien visar att smittskyddsfördelarna med manlig omskärelse är så pass stora, även när det gäller andra sjukdomar än HIV, att man bör överväga att mer aktivt erbjuda män ingreppet även i länder

Skållhett te ökar cancerrisken

Den som gillar att dricka sitt te skållhett bör överväga att låta drycken svalna lite. En studie från Iran, som presenteras i *BMJ*, visar nämligen att individer som dricker skållhett te, med en temperatur över 70 grader, löper ökad risk att drabbas av cancer i esofagus. Sedan tidigare kända riskfaktorer för esofaguscancer är alkohol och rökning.

Studien har gjorts av forskare i Teheran och omfattar 871 individer från provinsen Golestan i norra Iran. I regionen är esofaguscancer relativt vanligt trots att alkoholkonsumtionen är låg och få röker. Däremot är te mycket populärt bland invånarna. Hela 98 procent av deltagarna i kohorten uppgav att de drack te regelbundet, med en snittkonsumtion på drygt en liter per dag. Det är mycket vanligt att teet dricks när det är skållhett; traditionen bjuder att drycken ska intas omedelbart efter att den hållts upp.

Av studiedeltagarna var 300 drabbade av cancer i esofagus medan 571 var friska kontroller. Samtliga deltagare fick uppgift om hur mycket te de drack, hur snabbt de drack en kopp, om teet fick kallna och hur varmt deras te var när de drack det. Värmen graderades enligt skalan »varmt«, »hett« och »mycket hett«. En undersökning gjordes för att kalibrera individernas upplevelse av »varmt«, »hett« och »mycket hett«. Vid denna kom författarna bl a fram till att »mycket hett« utgjordes av temperaturer kring 70 grader Celsius. För den som kanske har svårt att relatera till dessa temperaturer har brittiska studier visat att de flesta briter föredrar att dricka sitt te då det är mellan 55 och 60 grader.

Det visade sig att 39 procent av deltagarna drack sitt te vid temperaturer under 60 grader. 39 procent drack sitt te mellan 60 och 64 grader, medan 22 procent drack te som var varmare än 65 grader. Individer som drack »mycket hett« te, alltså över 70 grader, löpte cirka åtta gånger högre risk för cancer i esofagus än deltagare som drack te vid tem-



Foto: Ann Eriksson/NordicPhotos

Hett te, över 70 grader, ökade risken för esofaguscancer.

peraturer som understeg 60 grader. Att hett te tycks öka cancerrisken noterades också, då deltagare som drack upp sitt te inom två minuter efter att de hållt upp det löpte fem gånger högre risk för esofaguscancer än individer som låt drycken kallna i minst fyra minuter.

Orsaken till riskökningen tros vara att hettan i drycken skadar epitelet i esofagus, och detta resulterar i en inflammatorisk process som blir närmast kronisk för storkonsumenter och som i sig utgör en riskfaktor för cancer. Författarna understryker att studien inte bör avskräcka från konsumtion av te och ger det enkla rådet att låta drycken kallna ett par minuter.

En uppenbar begränsning med studien är givetvis det faktum att temperaturen helt baseras på vad deltagarna själva uppgett. Detta är dock inte första gången som en koppling mellan varm dryck och cancer i esofagus föreslås. Tidigare undersökningar har indikerat en koppling mellan konsumtion av mate, en varm dryck som dricks i bl a Sydamerika, och esofaguscancer. Problemet är att mate är alkoholhaltigt, vilket gjort det svårt att utrona vad som beror på värme och vad som beror på alkohol.

Anders Hansen
läkare, frilansjournalist

BMJ. 2009;338:b929.

där HIV inte är vanligt förekommande, tex i USA och Europa. Omskärelse är givetvis i grund och botten en personlig fråga som varje vuxen man själv måste ta ställning till. Icke desto mindre bör män i västvärlden informeras om de fördelar metoden innebär vad gäller minskad risk för smittspridning för att själva kunna fatta beslutet och därtill

enkelt och snabbt ges tillgång till omskärelse om de beslutar sig för det, understryker *New England Journal of Medicine*.

Anders Hansen
läkare, frilansjournalist

N Engl J Med. 2009;360:1298-1309, 1349-51.

Registrering av kvalitetsparametrar visade ökning av komplikationer vid tyreoidakirurgi

Genom att i Shewharts diagram kontinuerligt registrera kvalitetsparametrarna rekurrensparces och hypoparathyroidism efter tyreoidakirurgi kunde man upptäcka och analysera en tillfällig ökning av komplikationsfrekvensen. Detta är ett sätt att förbättra patientsäkerheten, enligt författarna till artikeln.

Studien bygger på 1 114 tyreoidaoperationer, varav 85 procent totala tyreoidektomier och 24 procent med diagnosen cancer, under åren 2006–2007 vid en kirurgiklinik i Lyon. Kvalitetsparametrarna rekurrensparces och hypokalcemi (Ca <2,0 mmol/l) registrerades postoperativt. För denna kontinuerliga registrering användes ett sk Shewhart-kontrolldiagram.

Detta diagram innehåller en central linje (utgör medelvärdet, i detta fall av procenten komplikationer, månad för månad) och en övre och nedre statistisk kontrollinje som definierar begränsningarna för de naturliga variationerna.

»Denna tvååriga registrering resulterade i en sänkning av hypokalcemifrekvensen jämfört med de två föregående åren ...«

Värden utanför kontrollinjerna betraktas som betingade av speciella, icke-normala orsaker.

Denna tvååriga registrering resulterade i en sänkning av hypokalcemifrekvensen jämfört med de två föregående åren, vilket ansågs bero på ökad uppmärksamhet avseende parathyroidkörtlarnas cirkulation. Andelen postoperativa rekurrensparces var däremot oförändrad: 7,2 procent jämfört med tidigare 6,4 procent.

En tillfällig ökning av de båda kvalitetsparametrarna sågs under sommaren 2007. En analys av orsaken till detta avslöjade en samtidig reduktion av opera-

tionssalsresurserna med 25 procent och frånvaro av en kirurg, men oförändrat antal patienter. Detta torde ha resulterat i ökad arbetsbörda och stress, vilket ansågs kunna förklara det ökade antalet komplikationer under denna period.

Den beskrivna metoden att redovisa viktiga kvalitetsparametrar är intressant då den ger möjlighet att följa dessa kontinuerligt och tidigt fånga upp och tolka avvikelser vars orsaker är svårare att se vid en årlig redovisning. I anslutning till införande av t ex nya kirurgiska rutiner och metoder skulle ett liknande kontrolldiagram kunna användas för att höja patientsäkerheten.

Eva Reihné

docent, överläkare, bröst- och endokrinkirurgiska kliniken, Karolinska Universitetssjukhuset Solna

Duclos A, et al. Quality monitoring in thyroid surgery using the Shewhart control chart. Br J Surg. 2009;96:171-4.

Gen kopplad till ökad risk för stroke

Den genetiska bakgrunden till stroke är i mångt och mycket hölj i dunkel. Nu har forskare från USA och ett flertal europeiska länder identifierat två punktmutationer (SNP, singelnukleotidpolymorfi) som ökar risken för ischemisk stroke. Forskarna presenterar sina rön i New England Journal of Medicine.

Data från så kallad genome-wide association har inhämtats från flera studier som sammantaget omfattade 19 602 individer med en genomsnittlig ålder på 63 år. Tekniken bygger i korthet på att man letar i hela genomet efter områden som skiljer sig mellan friska och individer som är drabbade av en viss sjukdom. Bland deltagarna hade 1 544 drabbats av stroke medan resterande 18 058 inte gjort det under den i genomsnitt elva år långa tidsperiod de följdes.

Forskarna identifierade två SNP:ar, båda belägna på kromosom 12, som kan kopplas till ökad risk för stroke där den »ofördelaktiga« varianten av respektive SNP var förknippad med en i storleksordningen 30-procentig riskökning. Viktigt att notera är att de aktuella SNP:arna bara var förknippade med



Foto: SPL/BL

Bakgrunden till ischemisk stroke kan vara två punktmutationer, båda belägna på kromosom 12.

ökad risk för ischemisk stroke; för hemorragisk stroke noterades inte något samband.

Författarna undersökte ytterligare tre kohorter, en med 2 430 afroamerikaner, en med 574 afroamerikaner och en med

4 265 européer. Resultaten verifierades i de två större studierna, men i den mindre studien med afroamerikaner hittade man inget statistiskt säkerställt samband mellan de aktuella SNP:arna och ökad strokerisk.

De båda SNP:arna (rs12425791 och rs11833579) är belägna i närheten av genen NINJ2. Genen kodar för adhesionsproteinet ninjurin 2, som uttrycks i gliaceller. Intressant nog ökar uttrycket av genen efter skada på neuron. En annan gen belägen i närheten av de båda SNP:arna är WNK1, som kodar för ett proteinkinase (lysein-deficient protein kinase 1) och som tidigare kopplats till hypertoni, som ju är en välkänd riskfaktor för stroke.

Om den ökade risken för stroke som kopplats till de båda SNP:arna på kromosom 12 beror på att uttrycket eller funktionen av NINJ2 och/eller WNK1 påverkas är dock för tidigt att säga och kräver ytterligare forskning.

Anders Hansen

läkare, frilansjournalist
anders.hansen@sciencecap.se

N Engl J Med. doi:10.1056/NEJMoa0900094