Strategies to attenuate the catabolic response to surgery and improve perioperative outcomes

Thomas Schricker MD PhD, Ralph Lattermann MD PhD

PATIENTS undergoing major surgery encounter stereotypical alterations in carbohydrate and protein metabolism often referred to as the catabolic response. Characteristic features of impaired carbohydrate homeostasis are increased production of glucose combined with decreased glucose utilization resulting in hyperglycemia. The magnitude of hyperglycemia depends on the severity of surgical tissue trauma. In fasting non-diabetic patients undergoing elective intra-abdominal operations, blood glucose levels increase to 7–10 mmol·L⁻¹. During cardiac surgery, blood glucose values frequently exceed 15 mmol·L⁻¹ in non-diabetic patients and 20 mmol·L⁻¹ in diabetic subjects.

Protein catabolism is characterized by a net loss of body protein. In metabolically healthy patients cumulative nitrogen losses, after elective abdominal operations, range between 40 and 80 g, equivalent to 1.2 to 2.4 kg lean tissue. Postoperative protein loss in patients with type 2 diabetes is 50% greater than in their non-diabetic counterparts.¹

Much of the catabolic profile can be explained by specific neuroendocrine changes, including increased circulating concentrations of cortisol, glucagon, and catecholamines. These hormones exert catabolic effects, either directly or indirectly, by inhibiting insulin secretion and/or counteracting its peripheral action leading to the impairment of tissue insulin sensitivity. The extent of insulin resistance depends on the intensity of trauma, suggesting that insulin resistance is a marker of surgical stress.

Clinical significance of the catabolic response to surgery

Evidence is mounting that even moderate increases in blood glucose are associated with adverse outcomes. Patients with fasting glucose levels > 7 mmol·L⁻¹ or

random blood glucose levels > 11.1 mmol·L⁻¹ on general surgical wards showed an 18-fold increase in in-hospital mortality, a longer length of stay, and a greater risk of infection.² In critically ill patients, mortality was directly correlated with increasing glucose levels above 5 mmol·L⁻¹.³ In patients undergoing cardiovascular procedures, hyperglycemia was associated with increased mortality and organ dysfunction.⁴ Furthermore, detrimental effects of acute hyperglycemia were documented in patients with cerebrovascular disease, myocardial ischemia, and trauma.

Erosion of lean tissue protein delays wound healing, compromises immune function, and diminishes muscle strength after surgery. The resulting muscle weakness prolongs mechanical ventilation, inhibits effective coughing, and impedes mobilization. The length of time for return of normal physiologic function after discharge from the hospital is related to the extent of loss of lean body mass during hospitalization.⁵

Anti-catabolic strategies that improve outcome

A large number of strategies have been evaluated in an effort to minimize catabolic illness and enhance outcomes in surgical patients. Evaluated therapies include the administration of anabolic hormones (growth hormone, steroids) or other agents (β-adrenergic blocking drugs), glycemic control with insulin, and various types of anesthesia (epidural anesthesia, *iv* opioids). Nutritional supportive strategies may include the provision of specific nutrients such as polyols (xylitol, sorbitol), fructose, and amino acids (glutamine, branched chain amino acids, α-ketoanalogues). However, due to lack of effectiveness (branched chain amino acids, α-ketoanalogues, *iv* opioids), unavailability for parenteral use in North America (glutamine, polyols, fructose), high cost, unacceptable side effect profiles (growth hormone, steroids, xylitol), or

CAN J ANESTH 2007 / 54: 6 / pp 414–419

From the Department of Anesthesia, Royal Victoria Hospital, McGill University, Montreal, Quebec, Canada.

Address correspondence to: Dr. Thomas Schricker, Associate Professor, Department of Anesthesia, McGill University, Director, Department of Anaesthesia, Royal Victoria Hospital, 687 Pine Avenue West, Room C5.20, Montreal, Quebec H3A 1A1, Canada. Phone: 514-934-1934, ext. 34883; Fax: 514-843-1698; E-mail: thomas.schricker@mcgill.ca

Thomas Schricker is supported by the Canadian Institutes of Health Research (CHIR) and the Fonds de la recherche en santé Québec (FRSQ).

Conflicting interests: None.

a limited understanding of the anti-catabolic effects in surgical patients (β -adrenergic blocking drugs), only three anticatabolic modalities are presently used in clinical practice:

- glycemic control
- neuraxial anesthesia
- nutritional support

Glycemic control

Pioneering studies, conducted in Portland, demonstrate that improved glycemic management reduces infectious morbidity and mortality in diabetic patients undergoing cardiac surgery.⁶ In 2001, the so-called Leuven study impressively showed a superior outcome with maintenance of normoglycemia, i.e., a blood glucose between 4.4 and 6.1 mmol·L⁻¹.⁷ In patients receiving prolonged insulin therapy (> five days), mortality decreased by 50%. Besides a favourable effect on mortality, intensive insulin therapy reduced the risk of infection, acute renal failure, liver dysfunction, peripheral neuropathy, muscle weakness, and anemia. Several aspects of the Leuven study merit further comment. The majority of patients underwent cardiac surgery. All patients received nutritional support and most were hyperglycemic upon arrival in the intensive care unit (the average time required to establish normoglycemia was 24 hr). As mortality within the first five days postoperatively was not affected by insulin therapy, it is tempting to speculate that a more aggressive approach initiated in the operating room, may have further improved early outcome.

Why withhold insulin therapy in the perioperative period until the patient becomes hyperglycemic? Previous attempts to maintain a normal blood glucose *during* cardiac procedures have failed, leading to the commonly held belief that normoglycemia is not attainable. The interaction between glucose homeostasis, and the neuroendocrine/inflammatory response to cardiopulmonary bypass and hypothermia is so complex, that optimal glucose control cannot be achieved by occasional blood glucose measurements, followed by reactive adjustments of insulin therapy. Using a preemptive infusion of insulin, together with glucose infused at a variable rate titrated to maintain a blood glucose between 4.0 and 6.0 mmol·L⁻¹ (glucose insulin therapy while maintaining normoglycemia = GIN therapy) it was possible to preserve normoglycemia reliably during aortocoronary bypass surgery whether patients are diabetic or not.⁸ Similar protocols establishing normoglycemia in patients undergoing coronary revascularization by combined insulin and glucose administration showed anti-inflammatory and cardioprotective effects as reflected by lower post-

operative tumour necrosis factor α , interleukin 6, interleukin 8 and troponin levels, and a decreased requirement for inotropic support.^{9,10} The first published randomized clinical trial on the clinical impact of rigorous intraoperative glycemic control using *iv* insulin without simultaneous glucose supply did not demonstrate any outcome benefit after cardiac surgery (mean blood glucose 6.3 mmol·L⁻¹ in the intensive treatment group *vs* 8.7 mmol·L⁻¹ in the conventional treatment group).¹¹

Neuraxial anesthesia

Segmental blockade of nociceptive signals at the spinal cord level provides the most effective pain relief after intra-abdominal procedures. Apart from providing optimal pain control, neuraxial blockade exerts anti-catabolic effects that may contribute to its beneficial influence on outcome.¹² Epidural and intrathecal administration of local anesthetics has long been recognized to prevent or blunt the neuroendocrine stress response, thereby improving insulin sensitivity and limiting catabolism, i.e., protein loss and hyperglycemia. The majority of studies documenting protein sparing effects of neuraxial anesthesia were conducted in patients receiving nutritional support, making it impossible to differentiate between the effects of analgesia and changes resulting from nutritional factors.

Nutrition

Hypocaloric provision of glucose at a dose below the patient's actual energy requirement, is the primary way of feeding patients after abdominal surgery in North America. There is evidence, however, that the anti-catabolic properties of *hypocaloric* glucose observed in healthy fasting subjects do not apply to surgical patients. Infusion of up to 200 g glucose per day, administered either alone or with amino acids, does not affect protein economy. In contrast, administration of larger, *iso-* or *hypercaloric* amounts of glucose and amino acids does decrease protein losses after surgery. Because *iso-* or *hypercaloric* parenteral alimentation requires central venous cannulation, causes hyperglycemia, and increases the risk of infection, these regimens cannot be recommended for routine use. Despite the well described metabolic importance of the type and quality of pain relief, none of the studies investigating the anti-catabolic action of various feeding strategies controlled for the anesthetic and analgesic technique as applied during and after surgery.

Neuraxial anesthesia and nutrition

Under fasting conditions, when energy intake is absent, neuraxial anesthesia does not affect protein

catabolism. However, by preventing insulin resistance and facilitating oxidative glucose utilization, it may reduce the amount of energy that is required to maintain protein homeostasis. If the energy load can be decreased, use can be made of peripheral venous access, and hyperglycemia can be avoided.

Epidural analgesia together with the peripheral infusion of *hypocaloric* glucose (200 g per day started 24 hr before the operation and maintained until the second postoperative day) prevented the oxidative loss of protein after colorectal surgery, thereby saving 100 g of muscle mass per day.¹³ The extent of protein sparing was greater than that previously achieved with other pharmacological and nutritional interventions including growth hormone, glutamine, and total parenteral nutrition. In addition, patients receiving epidural analgesia could be rendered anabolic by supplementing *hypocaloric* glucose with amino acids. A positive protein balance was established, but only when preoperative starvation (due to the obligatory bowel cleansing) was avoided, i.e., *iv* feeding was initiated 24 hr before surgery.¹⁴ This observation is in line with other reports emphasizing the metabolic relevance of prolonged preoperative fasting. Overnight treatment with glucose infusions maintained insulin sensitivity, inhibited urinary nitrogen excretion and restored voluntary muscle function.¹⁵ Clinical studies demonstrating better outcome with preoperative nutrition, particularly in malnourished patients, further illustrate that the avoidance of fasting before surgery could make patients less vulnerable to complications after surgery.¹⁵

In conclusion, cumulating evidence suggests that reversal of the catabolic response to surgery is associated with improved patient outcomes. There is enormous potential for anesthesiologists to become further involved in optimizing perioperative outcomes by preserving normal blood glucose levels, ensuring continuity of optimal pain control, and finally, by initiating or facilitating early perioperative nutrition to maintain a favourable nitrogen balance.

Stratégies de réduction de la réaction catabolique à la chirurgie et d'amélioration du pronostic périopératoire

Les changements typiques du métabolisme des hydrates de carbone et des protéines chez les patients subissant une chirurgie majeure sont communément nommés réaction catabolique. La caractéristique de l'homéostasie diminuée des hydrates de carbone est la production accrue de glucose, combinée à une utilisation diminuée de ce dernier, engendrant une hyperglycémie. L'ampleur de l'hyperglycémie dépend de la gravité de la lésion tissulaire suite à la chirurgie. Chez les patients non diabétiques à jeun subissant des opérations intra-abdominales électives, les niveaux de glucose plasmatique augmentent jusqu'à 7–10 mmol·L⁻¹. Pendant la chirurgie cardiaque, les valeurs de glucose plasmatique dépassent fréquemment 15 mmol·L⁻¹ chez les patients non diabétiques et 20 mmol·L⁻¹ chez les sujets diabétiques.

Le catabolisme protéinique est caractérisé par une perte nette de protéines corporelles. Après une opération abdominale élective chez un patient au métabolisme sain, les pertes cumulatives d'azote s'échelonnent entre 40 et 80 g, soit 1,2 à 2,4 kg de tissu maigre. Les pertes protéiniques postopératoires chez les patients atteints de diabète de type 2 sont de 50 % plus élevées que chez les sujets non diabétiques.¹

Le profil catabolique peut en grande partie être expliqué par des changements neuroendocriniens spécifiques, y compris une augmentation des concentrations circulantes de cortisol, de glucagon et de catécholamines. Ces hormones ont un effet catabolique direct ou indirect, car elles inhibent la sécrétion d'insuline et/ou contrecarrent son action périphérique, ce qui mène à une diminution de la sensibilité tissulaire à l'insuline. L'ampleur de la résistance à l'insuline dépend de l'intensité de la lésion, ce qui suggère que la résistance à l'insuline est un marqueur du stress chirurgical.

Importance clinique de la réaction catabolique à la chirurgie

Il existe un nombre croissant de preuves que des augmentations même modérées du glucose plasmatique

sont associées à des résultats néfastes. Les patients des unités d'hospitalisation chirurgicales présentant des niveaux de glucose à jeun $> 7 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ou des niveaux aléatoires de glucose plasmatique $> 11,1 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ont montré un taux de mortalité hospitalière 18 fois plus élevé, une hospitalisation prolongée et un risque accru d'infection.² Chez les patients gravement malades, le taux de mortalité était directement associé à des niveaux de glucose supérieurs à $5 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$.³ Chez les patients hospitalisés pour une intervention cardiovasculaire, l'hyperglycémie était associée à un taux de mortalité accru ainsi qu'à un dysfonctionnement des organes.⁴ De plus, les effets néfastes de l'hyperglycémie aiguë ont été documentés chez les patients souffrant de maladie cérébrovasculaire, d'ischémie myocardique et de trauma.

L'érosion des protéines du tissu maigre retarde la cicatrisation des plaies, compromet la fonction immunitaire et diminue la force musculaire après une opération. La faiblesse musculaire qui en résulte prolonge la ventilation mécanique, inhibe une toux efficace et gêne la mobilisation. Le temps nécessaire au retour à un fonctionnement physiologique normal après le congé de l'hôpital est en corrélation directe avec l'étendue de la perte de masse corporelle non grasseuse pendant l'hospitalisation.⁵

Stratégies anti-cataboliques améliorant le rétablissement

Dans un effort pour minimiser les maladies cataboliques et améliorer le rétablissement des patients après une chirurgie, nombre de stratégies ont été évaluées. Parmi les thérapies examinées, on compte l'administration d'hormones anabolisantes (hormones de croissance, stéroïdes) ou d'autres agents (bêta-bloquants), le contrôle de la glycémie par l'insuline, ainsi que divers types d'anesthésie (anesthésie péridurale, opiacés en *iv*). Des stratégies de soutien nutritionnel pourraient comprendre l'approvisionnement en nutriments spécifiques tels que les polyols (xylitol, sorbitol), le fructose, ou les acides aminés (glutamine, acides aminés à chaîne ramifiée, céto-analogues alpha). Toutefois, seulement trois modalités anti-cataboliques sont actuellement utilisées dans la pratique clinique ; ceci est dû à l'inefficacité (acides aminés à chaîne ramifiée, céto-analogues alpha, opiacés en *iv*), à la non disponibilité en Amérique du Nord pour un usage parentéral (glutamine, polyols, fructose), au coût élevé, aux profils inacceptables d'effets secondaires (hormone de croissance, stéroïdes, xylitol) ou à une compréhension limitée des effets anti-cataboliques chez les patients chirurgicaux (bêta-bloquants) des autres modalités thérapeutiques. Ces trois méthodes sont :

- le contrôle de la glycémie
- l'anesthésie neuraxiale
- le soutien nutritionnel

Le contrôle de la glycémie

Des études originales menées à Portland ont montré qu'une prise en charge serrée de la glycémie réduit la morbidité par infection et la mortalité des patients diabétiques subissant une chirurgie cardiaque.⁶ En 2001, l'étude connue sous le nom de Leuven a montré, de façon remarquable, un meilleur rétablissement avec le maintien de la normoglycémie, soit un glucose plasmatique entre 4,4 et 6,1 $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$.⁷ La mortalité a diminué de 50 % chez les patients suivant une thérapie prolongée à l'insuline (> 5 jours). Hormis l'effet favorable sur la mortalité, la thérapie intensive à l'insuline a réduit les risques d'infection, d'insuffisance rénale aiguë, de dysfonction hépatique, de neuropathie périphérique, de faiblesse musculaire et d'anémie. De nombreux aspects de l'étude de Leuven méritent un commentaire approfondi. La majorité des patients ont subi une chirurgie cardiaque. Tous les patients ont reçu un soutien nutritionnel et la plupart étaient hyperglycémiques à leur arrivée aux soins intensifs (le temps moyen requis pour atteindre la normoglycémie était de 24 h). Étant donné que la mortalité durant les premiers cinq jours postopératoires n'a pas été affectée par la thérapie à l'insuline, il est tentant d'émettre l'hypothèse qu'une approche plus agressive, amorcée au bloc opératoire, aurait pu améliorer davantage le pronostic précoce.

Pourquoi différer la thérapie à l'insuline durant la période périopératoire jusqu'à ce que le patient devienne hyperglycémique ? Les tentatives précédentes de maintien à des niveaux normaux du glucose plasmatique pendant les chirurgies cardiaques ont échoué, avec pour résultat la conviction communément répandue que la normoglycémie ne peut être atteinte. L'interaction entre l'homéostasie du glucose d'une part et la réaction neuroendocrinienne/inflammatoire à la circulation extracorporelle et l'hypothermie d'autre part est très complexe ; c'est pourquoi le contrôle optimal de la glycémie ne peut être atteint par des mesures occasionnelles du glucose plasmatique suivies d'ajustements réactionnels de l'insulinothérapie. Grâce à l'utilisation d'une perfusion d'insuline préventive associée à du glucose perfusé à un taux variable et titré afin de maintenir le glucose plasmatique entre 4,0 et 6,0 $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ (thérapie glycémique à l'insuline tout en maintenant la normoglycémie = thérapie GIN), il a été possible de préserver de manière fiable la normoglycémie pendant la chirurgie de pontage aorto-coronarien, que les patients soient ou non diabétiques.⁸ Chez des

patients subissant une revascularisation myocardique, des protocoles similaires, instaurant la normoglycémie par l'administration combinée d'insuline et de glucose, ont montré des effets anti-inflammatoires et cardio-protecteurs, tels que reflétés par des niveaux postopératoires plus bas de facteur onconécrosant- α , d'interleukine 6, d'interleukine 8 et de troponine ainsi que par un besoin réduit de soutien inotropique.^{9,10} La première étude clinique randomisée publiée au sujet de l'impact clinique d'un contrôle de la glycémie peropératoire strict utilisant de l'insuline en *iv* sans apport simultané de glucose n'a pas montré d'effet favorable sur le rétablissement après une chirurgie cardiaque (glycémie moyenne à 6,3 mmol·L⁻¹ dans le groupe de traitement intensif *vs* 8,7 mmol·L⁻¹ dans le groupe de traitement conventionnel).¹¹

L'anesthésie neuraxiale

Suite à une opération intra-abdominale, le soulagement optimal de la douleur est atteint par le blocage segmentaire des signaux nociceptifs au niveau de la moelle épinière. Hormis le fait qu'il procure une diminution optimale de la douleur, le blocage neuraxial exerce des effets anti-cataboliques pouvant contribuer à son influence bénéfique sur le rétablissement.¹² L'administration péridurale et intrathécale d'anesthésiques locaux a depuis longtemps été reconnue comme inhibant ou atténuant la réaction neuro-endocrinienne au stress, améliorant ainsi la sensibilité à l'insuline et limitant le catabolisme, c'est-à-dire la perte protéinique et l'hyperglycémie. La majorité des études traitant des effets de limitation de perte de protéines de l'anesthésie neuraxiale ont été menées avec des patients recevant un soutien nutritionnel, ce qui rend impossible la distinction entre les effets de l'analgésie et les changements liés à des facteurs nutritionnels.

La nutrition

L'approvisionnement glycémique *hypocalorique*, à une dose inférieure aux besoins énergétiques réels des patients, est la manière la plus répandue de les nourrir à la suite d'une chirurgie abdominale en Amérique du Nord. Toutefois, certaines preuves démontrent que les propriétés anti-cataboliques du glucose *hypocalorique*, telles qu'observées chez des patients sains et à jeun, ne s'appliquent pas aux patients subissant une chirurgie. Une perfusion de glucose s'élevant jusqu'à 200 g par jour, administré soit seul ou avec des acides aminés, n'affecte pas l'économie des protéines. En revanche, l'administration de quantités plus élevées, *iso-* ou *hypercaloriques*, de glucose et d'acides aminés diminue effectivement les pertes protéiniques suite

à une chirurgie. Toutefois, parce que l'alimentation parentérale *iso-* ou *hypercalorique* nécessite une canulation veineuse centrale, cause de l'hyperglycémie et augmente le risque d'infection, ces régimes ne peuvent pas être recommandés pour un usage courant. Malgré l'importance métabolique du type et de la qualité du soulagement de la douleur, bien décrits dans la littérature, aucune des études examinant l'action anti-catabolique des diverses stratégies d'alimentation n'ont tenu compte de la technique d'anesthésie et analgésie telle que menée pendant et après la chirurgie.

L'anesthésie neuraxiale et la nutrition

Dans des conditions de jeûne, lorsque l'apport en énergie est nul, l'anesthésie neuraxiale n'affecte pas le catabolisme protéinique. Toutefois, en empêchant la résistance à l'insuline et en facilitant l'utilisation oxydante du glucose, elle peut réduire la quantité d'énergie requise pour maintenir l'homéostasie protéinique. Si la charge énergétique peut être réduite, on peut utiliser les accès veineux périphériques, et l'hyperglycémie peut être évitée.

L'analgésie péridurale combinée à une perfusion périphérique de glucose *hypocalorique* (200 g par jour à compter de 24 h avant l'opération, puis maintenue jusqu'au deuxième jour suivant l'opération) a empêché la perte oxydante de protéine après une chirurgie colorectale, préservant ainsi 100 g de masse musculaire par jour.¹³ L'étendue de l'économie protéinique était supérieure aux taux précédemment atteints à l'aide d'autres interventions pharmacologiques et nutritionnelles – hormones de croissance, glutamine, et nutrition parentérale totale. De plus, les patients recevant une analgésie péridurale pouvaient entrer en anabolisme en complétant le glucose *hypocalorique* d'acides aminés. Un équilibre protéinique positif a été établi uniquement lorsque le jeûne préopératoire (à cause du lavement intestinal obligatoire) a été évité, en d'autres termes, lorsque l'alimentation en *iv* a débuté 24 h avant l'opération.¹⁴ Cette observation se retrouve dans d'autres comptes rendus qui soulignent l'importance métabolique d'un jeûne préopératoire prolongé. Un traitement d'une nuit à base de perfusions de glucose a maintenu la sensibilité à l'insuline, inhibé l'excrétion urinaire d'azote et restauré la fonction des muscles volontaires.¹⁵ Des études cliniques montrant un meilleur rétablissement lors de nutrition préopératoire, plus particulièrement chez les patients souffrant de malnutrition, illustre encore davantage qu'en évitant le jeûne avant une chirurgie, les patients pourraient être moins vulnérables aux complications post-chirurgicales.¹⁵

Pour conclure, des preuves de plus en plus nombreuses suggèrent que l'inversion de la réaction

catabolique à la chirurgie soit associée à un meilleur rétablissement des patients. Un potentiel énorme existe pour que les anesthésiologistes soient plus impliqués dans l'optimisation des résultats périopératoires, en préservant des niveaux normaux de glucose plasmatique, en assurant un soulagement optimal et continu de la douleur et, finalement, en débutant ou en facilitant une nutrition périopératoire précoce afin de maintenir un équilibre azoté favorable.

References

- 1 *Schricker T, Gougeon R, Eberhart L, et al.* Type 2 diabetes mellitus and the catabolic response to surgery. *Anesthesiology* 2005; 102: 320–6.
- 2 *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: 978–82.
- 3 *Krinsley JS.* Association between hyperglycemia and increased hospital mortality in a heterogeneous population of critically ill patients. *Mayo Clin Proc* 2003; 78: 1471–8.
- 4 *Gandhi GY, Nuttall GA, Abel MD, et al.* Intraoperative hyperglycemia and perioperative outcomes in cardiac surgery patients. *Mayo Clin Proc* 2005; 80: 862–6.
- 5 *Christensen T, Bendix T, Kehlet H.* Fatigue and cardiorespiratory function following abdominal surgery. *Br J Surg* 1982; 69: 417–9.
- 6 *Furnary AP, Wu Y.* Clinical effects of hyperglycemia in the cardiac surgery population: the portland diabetic project. *Endocr Pract* 2006; 12(Suppl 3): 22–6.
- 7 *van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al.* Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 2001; 345: 1359–67.
- 8 *Carvalho G, Moore A, Qizilbash B, Lachapelle K, Schricker T.* Maintenance of normoglycemia during cardiac surgery. *Anesth Analg* 2004; 99: 319–24.
- 9 *Albacker TB, Carvalho G, Schricker T, Lachapelle K.* Anti-inflammatory effect of perioperative hyperinsulinaemic clamp technique in patients undergoing elective CABG. *Clin Invest Med* 2006; 29: 261 (abstract).
- 10 *Carvalho G, Moore A, Al-Backer T, Lachapelle K, Schricker T.* Cardioprotective effect of insulin and maintenance of normoglycemia. *Can J Anesth* 2006; 53: 26481 (abstract).
- 11 *Gandhi GY, Nuttall GA, Abel MD, et al.* Intensive intraoperative insulin therapy versus conventional glucose management during cardiac surgery: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007; 146: 233–43.
- 12 *Rodgers A, Walker N, Schug S, et al.* Reduction of postoperative mortality and morbidity with epidural or spinal anaesthesia: results from overview of randomised trials. *BMJ* 2000; 321: 1493–1504.
- 13 *Schricker T, Meterissian S, Wykes L, Eberhart L, Lattermann R, Carli F.* Postoperative protein sparing with epidural analgesia and hypocaloric dextrose. *Ann Surg* 2004; 240: 916–21.
- 14 *Lattermann R, Wykes L, Detschman E, Eberhart L, Meterissian S, Schricker T.* Avoiding preoperative fasting reduces postoperative catabolism. *Can J Anesth* 2007; 54: (abstract). Available from URL; www.cja-jca.org.
- 15 *Nygren J.* The metabolic effects of fasting and surgery. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2006; 20: 429–38.