

SEPSİS VE KAN ŞEKERİ KONTROLÜ

Levent DÖŞEMECİ

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, ANTALYA
leventege@yahoo.com

ÖZET

Stres hiperglisemisi ve insülin direnci kritik hastalarda, özellikle de sepsis ile birlikte olan durumlarda oldukça sıktır. Bu metabolik sendromun gelişmesinde birçok patolojik mekanizma sorumludur. Ancak, asıl önemli rol oynayan olayların pro-inflamatuar mediatörlerin salınımının artması ve kontr-regülatuar hormonlar olduğu sanılmaktadır. Son yıllardaki veriler hipergliseminin pro-inflamatuar yanıtı potansiyelize ettiğini, insülinin ise bunun tam tersi bir etki oluşturduğunu göstermiştir. Bunun yanı sıra birçok çalışma, sıkı glukoz kontrolü (80-110 mg.dl⁻¹) uygulanmasının kritik hastaların prognozunda iyileşme sağladığını göstermiştir. Bu yazıda, kritik durumdaki septik hastalarda stres hiperglisemisinin patofizyolojisi ve bu patolojinin tedavisinde uygulanacak stratejiler derlenmiştir.

Anahtar sözcükler: hiperglisemi, insülin, kritik hastalık, sepsis

SUMMARY

Sepsis and Glucose Control

Stress-hyperglycemia and insulin resistance are common in critically ill patients, particularly those with sepsis. Multiple pathogenetic mechanisms are responsible for this metabolic syndrome. However, increased release of pro-inflammatory mediators and counter-regulatory hormones may play a pivotal role. Recent data suggests that hyperglycemia may potentiate the pro-inflammatory response while insulin has the opposite effect. Furthermore, many studies have suggested that tight glycemic control (80-110 mg.dl⁻¹) will improve the outcome of critically ill patients. This paper reviews the pathophysiology of stress hyperglycemia in the critically ill septic patients and outlines a treatment strategy for the management of this disorder.

Keywords: critical illness, hyperglycemia, insulin, sepsis

Sepsis insidansı, yaşlı popülasyon oranının giderek artmasına, daha sık invaziv girişimler uygulanmasına ve immünesupresif tedavilere bağlı olarak özellikle son 10 yılda dramatik olarak artmıştır. A.B.D.'nde her yıl yaklaşık 750,000 sepsis olgusu ortaya çıkmakta ve bunların en az 225,000'i ölümcül seyretmektedir. Antimikrobiyal ajanların kullanımına, ileri yaşam desteğindeki ve bakımdaki gelişmelere rağmen sepsisli hastaların mortalitesi hâlâ % 30-40 dolayındadır^(3,7).

Vücut yabancı bir mikrobiyal ajanla karşılaştığında, konakçıya zarar vermeksizin bu yabancı ajanı yok etmek için homeostatik mekanizmalar devreye girmektedir. Bunlar sıkı bir şekilde kontrol edilen ve düzenlenen pro-inflamatuar ve anti-inflamatuar yolakların aktivasyonunu içermektedir⁽¹²⁾. Birçok infekte kişide vücut, pro-inflamatuar ve anti-inflamatuar

mediatörler arasındaki dengeyi koruyabilir ve homeostazı yeniden sağlar. Buna karşın, bazı hastalarda bu denge sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS), multi-organ disfonksiyon sendromu (MODS) ve bazen ölümlü sonuçlanan aşırı pro-inflamatuar yanıt ile bozulabilir. Pro-inflamatuar yanıtı baskılamak amacıyla kullanılan ve pro-inflamatuar mediatörlere özgü ajanlar ne yazık ki sepsis tedavisine beklenen katkıyı sağlayamamıştır⁽⁵⁾. Son yıllarda elde edilen veriler, insülin ile birlikte sıkı glukoz kontrolünün pro-inflamatuar ve anti-inflamatuar dengeyi düzenleyebildiğini ve kritik hastalarda prognozu iyileştirebildiğini göstermektedir^(22,23).

Hipergliseminin tanınmasında kısıtlı veri ve çeşitlilik bulunması nedeniyle sepsis ve kritik hastalık durumlarında gelişen stres hipergliseminin prevalansının tahmin edilmesi

güçtür. Stres hiperglisemi geçmişte plazma glukoz düzeyinin 200 mg/dl'nin üzerinde olması şeklinde tanımlanmıştır⁽¹³⁾ ancak Leuven Intensive Insulin Therapy Trial sonuçlarına göre kan glukozu 110 mg/dl'nin üzerinde olan bir kritik hastada stres hiperglisemisi düşünülmelidir⁽²³⁾. Septik non-diyabetik ICU hastalarının % 75'inde bazal kan glukoz düzeyinin 110 mg/dl'nin üzerinde olduğu gösterilmiştir⁽⁶⁾. Leuven Intensive Insulin Therapy Trial'de hastaların yalnızca % 12'sinde bazal kan glukoz düzeyi 200 mg/dl'nin üzerinde bulunmuştur, ancak hastaların % 74.5'inde bazal glukoz düzeyi 110 mg/dl'nin üzerindedir ve % 97.5'inde YBÜ'de yatışları süresince kaydedilen değerler arasında en az 1 kez kan şekeri 110 mg/dl'nin üzerinde tespit edilmiştir⁽²³⁾.

Kritik hastalıklarla ilişkili stres, adrenal bezden kortizol salınması ve bununla birlikte hipotalamik-pitüiter-adrenal (HPA) aksın aktivasyonu ile karakterizedir. Kortizol salınması sonucu HPA'nın aktivasyonu, hastalık ve strese adaptasyonun temel unsurudur ve hücre ve organ fonksiyonlarının homeostazında etkilidir. Stres yanıtta kortizole ek olarak norepinefrin, epinefrin, glukagon ve growth hormon salınımında da anlamlı artışlar olur⁽⁸⁾. İnsülin seviyeleri, periferik insülin direnci olmasına rağmen genellikle normal veya azalmıştır⁽⁴⁾. İnsülin salınımının, pankreatik alfa reseptörlerinin artmış aktivasyonuna bağlı olarak baskılanmış olabileceği öne sürülmüştür⁽¹⁶⁾. IL-1 ve TNF- α insülin direnci oluşturma etkilerine ek olarak insülin salınımını da doza bağımlı olarak inhibe ederler^(9,14). Kontr-regülatuar hormon sekresyonunun artmasıyla birlikte insülin direnci gelişmesi ve insülin seviyelerinin normal-düşük bulunması stres hiperglisemiye neden olmaktadır^(1,10).

Daha önce diabetes mellitusu olmayan kritik hastalarda strese bağlı hiperglisemi gelişmesine neden olan metabolik ortam karmaşıktır. Glukagon, growth hormon, katekolaminler, glukokortikoidler ve IL-1, IL-6 ve TNF- α benzeri sitokinlerin dahil olduğu aşırı kontr-regülatuar hormonlara ek olarak eksojen katekolamin, dekstroz ve yetersiz insülin desteği ile birlikte beslenme ürünleri verilmesinin hiperglisemide önemli rolü olabilir^(13,19,20). Hepatik insülin direnci ile birlikte glukoneogenezin artması hiperglisemiye neden olan majör faktörlerdir⁽¹⁶⁾. Yapılan son klinik çalışmalar hepatic insülin direncinin, yoğun insülin tedavisine dirençli olduğunu göstermiştir⁽¹⁵⁾. Bu nedenle hiperglisemi oluşmasında glukozun karaciğerden salınmasında artış olması periferik insülin direncinden çok daha fazla önem taşıyabilir. Stres durumunda eksojen glukozun baskılayamadığı glukoneogenezde salınan substratlar laktat, alanin ve gliseroldür. Glukagon, glukoneogenezde primer hormonal mediyatördür ve septik hastalarda serum glukagon seviyelerinde anlamlı artış mevcuttur. Bu etki, katekolaminlerin adrenerjik stimülasyonu ve sitokinler tarafından sağlanır. Ek olarak, TNF- α ve IL-1 benzeri sitokinler ve katekolaminler bağımsız ve sinerjistik olarak hepatic glukoz

üretimini arttırmırlar⁽²¹⁾.

Sepsiste ciddi insülin direnci görülmektedir ve bu durum stres yanıtın şiddeti ile doğru orantılıdır. Sepsiste, glukozun hücre içine alınmasında rol oynayan glukoz transporter-4 (GLUT-4) reseptör translokasyonunda defektler, glukoz alınmasında bozulma, iskelet kasında insülin direnci ve hepatic insülin direnci oluşur⁽¹⁸⁾. Sepsiste bu değişikliklerin oluşma nedenleri henüz kesin anlaşılamamıştır fakat TNF- α 'nın önemli rolü olduğu düşünülmektedir. Aljada ve ark.⁽²⁾ endotel hücrelerinde TNF- α 'nın tirozin fosforilasyonunda ve insülin reseptör ekspresyonunda azalmaya neden olduğunu göstermiştir. TNF- α hepatositler ve adipositlerde insüline bağlı tirozin fosforilasyonunu engeller ve PI-3 kinaz aktivasyonunu bozar⁽¹⁷⁾. İnsülinin erken dönemdeki etkileri muhtemelen TNF- α 'nın neden olduğu serin fosforilasyon tarafından yönetilmektedir.

Van Den Berghe ve ark.⁽²³⁾ 1548 hastayı kapsayan prospektif randomize ve kontrollü bir çalışmada, yoğun insülin tedavisinin cerrahi yoğun bakım (YB) ünitesine kabul edilen hastalarda mortalite ve morbiditeyi azalttığını göstermişlerdir (VDB-1). Bu çalışmada, kan glukoz düzeyi bir grupta yoğun insülin tedavisi ile 80-110 mg/dl arasında tutulurken, geleneksel yöntemin uygulandığı diğer grupta insülin infüzyonuna yalnızca glukoz düzeyi 215 mg/dl'yi aşınca başlanmış ve 180-200 mg/dl arasında tutulması hedeflenmiştir. Geleneksel tedavi grubunda mortalite % 8.0 iken, sıkı glukoz kontrolü ile % 4.6'ya düşmüştür. Sıkı glukoz kontrolünün yararı, özellikle YB'da 5 günden uzun süre yatan hastalarda daha belirgin bulunmuştur. Sıkı glukoz kontrolü bakteriyemi sıklığını % 46, akut böbrek yetersizliği sıklığını % 41 ve kritik hastalık polinöropatisi sıklığını % 44 azaltmıştır. Van Den Berghe ve ark.⁽²³⁾ bu çalışmada elde ettikleri sonuçları daha sonra multivariyet analizi kullanarak değerlendirmişler ve buldukları olumlu sonuçlardan insülin dozundan ziyade metabolik kontrolün yani normogliseminin sorumlu olduğunu ileri sürmüşlerdir. Bununla birlikte, normoglisemiyi sağlamak ve insülin vermek birbirleriyle çok yakından ilişkilidir ve mevcut verilerden her ikisinin de (farklı oranlarda bile olsa) katkısı varmış gibi görünmektedir.

Van Den Berghe ve ark.⁽²³⁾'nin çalışmasında mortalite, 5 günden daha uzun süre YB'da kalan ve sıkı glukoz kontrolü uygulanan grupta (kan glukozu < 110 mg/dl) % 15 iken, kan glukoz düzeyi 110-150 mg/dl arasında olanlarda % 25 ve kan glukozu 150 mg/dl'nin üzerinde seyredenlerde % 40 olarak belirlenmiştir. Daha önceki yıllarda yapılan bazı çalışmalarda, diyabeti olan ve miyokard infarktüsü geçiren hasta gruplarında da kan glukoz düzeyinin 215 mg/dl'nin altında tutulmasının prognozu iyileştirdiği gösterilmiştir⁽¹¹⁾. Bu veriler göstermektedir ki orta derecede bir glukoz kontrolünün bile (110-150 mg/dl) prognoz üzerine olumlu bir etkisi söz konusudur. Kan glukoz düzeyinin 80-110 mg/dl arasında

tutulması hedefine ancak hemşire-hasta ve doktor-hasta oranlarının yüksek olduğu YB ünitelerinde ulaşılabilir. Yakın izlem yapılmadığında bu düzeye ulaşmak ve korumak oldukça riskli olabilir. Kan şekeri düzeyinin en fazla 4 saatte bir kez izlenmesi gerekir. Van Den Berghe ve ark.⁽²³⁾'nin çalışmasında kan glukoz düzeyine göre uygulanması gereken insülin infüzyonu doz şeması ayrıntılı olarak verilmiştir.

Sıkı glukoz kontrolü ile mortalitenin yanı sıra morbiditede de önemli olumlu etkiler sağlanmaktadır. Kan glukoz düzeyi 110 mg/dl'nin altında olduğunda bakteriyemi, akut böbrek yetersizliği, kritik hastalık polinöropatisi insidansı ve kan transfüzyonu gereksinimi belirgin olarak azalmaktadır. Ancak kan glukoz düzeyi 110-150 mg/dl olduğunda, 150 mg/dl'nin üzerinde olmasına göre morbiditede bahsedilen bu patolojiler açısından önemli bir avantaj görülmemiştir.

Yoğun bakımdaki kritik hasta grubunda insülin tedavisinin subkutan yolla uygulanması, en azından başlangıçtaki birkaç gün süresince ve hasta stabil oluncaya kadar önerilmemektedir.

Sonuç olarak, strese bağlı hiperglisemi ve insülin direnci sepsisli hastaların büyük bölümünde görülmektedir. Bu metabolik değişikliklerin gelişmesinden birçok mekanizma sorumlu tutulmaktadır. Ancak asıl rolü, pro-inflamatuar sitokinlerin ve kontr-regülatör hormonların aşırı salınımının oynadığı sanılmaktadır. Hiperglisemi pro-inflamatuar, insülin ise anti-inflamatuar özelliklere sahiptir. Güncel kanıtlar, insülin tedavisi ile birlikte sıkı glukoz kontrolünün kritik hastaların prognozunda önemli iyileşmeler sağladığını göstermektedir.

KAYNAKLAR

1. Agwunobi AO, Reid C, Maycock P et al: Insulin resistance and substrate utilization in human endotoxemia, *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85 (10):3770-8.
2. Aljada A, Ghanim H, Assian E, Dandona P: Tumor necrosis factor-alpha inhibits insulin induced increase in endothelial nitric oxide synthase and reduces insulin receptor content and phosphorylation in human aortic endothelial cells, *Metabolism* 2002;51(4):487-91.
3. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J et al: Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome and associated costs of care, *Crit Care Med* 2001;29(7):1303-10.
4. Dahn MS, Jacobs LA, Smith S et al: The relationship of insulin production to glucose metabolism in severe sepsis, *Arch Surg* 1985;120(2):166-72.
5. Dellinger RP: Severe sepsis trials: Why have they failed?, *Minerva Anestesiol* 1999;65(6):340-5.
6. Frankenfield DC, Omert LA, Badellino MM et al: Correlation between measured energy expenditure and clinically obtained variables in trauma and sepsis patients, *J Parenter Enteral Nutr* 1994;18(5):398-403.
7. Friedman G, Silva E, Vincent JL: Has the mortality of septic shock changed with time?, *Crit Care Med* 1998;26(12):2078-86.
8. Hart BB, Stanford GG, Ziegler MG, Lake CR, Chernow B: Catecholamines: study of interspecies variation, *Crit Care Med* 1989;17(11):1203-22.
9. Hotamisligil GS, Murray DL, Choy LN et al: Tumor necrosis factor -alpha inhibits signaling from the insulin receptor, *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91(11):4854-8.
10. Lang CH: Sepsis-induced insulin resistance in rats is mediated by a beta-adrenergic mechanism, *Am J Physiol* 1992;263(4):E703-11.
11. Malmberg K, Norhammar A, Wedel H, Ryden L: Glycometabolic state at admission: Important risk marker of mortality in conventionally treated patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction: long-term results from the diabetes and insulin-glucose infusion in acute myocardial infarction (DIGAMI) study, *Circulation* 1999;99(20):2626-32.
12. Marik PE, Zaloga GP: Adrenal insufficiency in the critically ill: a new look at an old problem, *Chest* 2002;122(5):1784-96.
13. McCowen KC, Malhotra A, Bistrian BR: Stress-induced hyperglycemia, *Crit Care Clin* 2001;17(1):107-24.
14. Mehta VK, Hao W, Brooks BM, Palmer JP: Low dose interleukin-1 and tumor necrosis factor individually stimulate insulin release but in combination cause suppression, *Eur J Endocrinol* 1994;130(2):208-14.
15. Mesotten D, Delhanty PJ, Van der Hoydonc F et al: Regulation of insulin-like growth factor binding protein-1 during protracted critically illness, *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(12):5516-23.
16. Mizock BA: Alterations in fuel metabolism in critically illness. Hyperglycemia, "Ober KP (ed): *Endocrinology of Critical Disease*" kitabında s.197-297, Humana Pres, Totawa, New Jersey (1997).
17. Nunes AL, Carvalheira JB, Carvalho CR et al: Tissue-specific regulation of early steps in insulin action in septic rats, *Life Sci* 2001;69(18):2103-12.
18. Pessin JE, Saltiel AR: Signaling pathways in insulin action: molecular targets of insulin resistance, *J Clin Invest* 2000;106(2):165-9.
19. Petit F, Bagby GJ, Lang CH: Tumor necrosis factor mediates zymosan-induced increase in glucose flux and insulin resistance, *Am J Physiol* 1995; 268(2):E219-28.
20. Saeed M, Carlson GL, Little RA, Irwing MH: Selective impairment of glucose storage in human sepsis, *Br J Surg* 1999;86(6):813-21.
21. Van den Berghe G: Neuro-endocrine pathobiology of chronic illness, *Crit Care Clin* 2002;18(3):509-28.
22. Van den Berghe G, Wouters P, Bouillon R et al: Outcome benefit of intensive insulin therapy in the critically ill: insulin dose versus glycemic control, *Crit Care Med* 2003;31(2):359-66.
23. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F et al: Intensive insulin therapy in critically ill patients, *N Engl J Med* 2001;345(19):1359-67.