

INSULINOTERAPIA LA BOLNAVUL CRITIC

Cristina Leși, Ladislau Szegedi

Terapia intensivă modernă a permis supraviețuirea după faza inițială a șocului într-o serie întreagă de afecțiuni, înainte letale prin gravitatea lor (politraumatisme, chirurgie majoră, sepsis sever). Concomitent, a crescut și numărul pacienților care au intrat într-o fază cronică a bolii critice, în timpul căreia bolnavii sunt încă dependenți de suportul organelor vitale. În rândul acestor pacienți, care necesită peste 5 zile de terapie intensivă, mortalitatea a rămas ridicată, independent de boala sau traumatismul inițial pentru care au fost internați.

Multe din decesele din terapia intensivă sunt datorate disfuncțiilor multiple de organe datorate sepsisului. Există dovezi care susțin conceptul conform căruia la apariția insuficienței de organ contribuie alterarea metabolismului energetic celular. Aceasta a fost atribuită inițial exclusiv perfuziei tisulare inadecvate și hipoxiei celulare. Studii recente demonstrează însă importanța perturbărilor în utilizarea oxigenului, mai degrabă decât furnizarea acestuia (hipoxie citopatică).

Eforturile ultimelor decade au fost orientate asupra strategiilor de prevenire și tratare a insuficiențelor multiple de organe, potențial letale. Dintre acestea doar puține au avut rezultate pozitive, una din aceste strategii fiind controlul strict al glicemiei prin administrare de insulină.

TERAPIA INTENSIVĂ CU INSULINĂ

În condiții de agresiune, organismul dezvoltă un răspuns specific, care debutează cu o serie de reacții neuroendocrine, inițial reacția

simpatico-adrenergică, urmată de cea a axului hipotalamo-hipofizo-suprarenalian.

Prima fază se concretizează prin efecte directe asupra tuturor elementelor metabolismului intermediar:

- efecte antiinsulinice directe pe
 - glicoliză, pe care o inhibă
 - glicogenoliză, pe care o stimulează
- stimularea gluconeogenezei (opusul glicolizei).

Concomitent, apare și o rezistență la insulină care, chiar administrată în exces, parenteral, nu poate stimula glicoliza și are ca singur efect stimularea lipogenezei din glucide, chiar și a celor administrate enteral sau parenteral, și din proteine endo- sau exogene.

Ca o consecință a mecanismelor descrise apare un grad de hiperglicemie, chiar în absența totală a aportului glucidic. Hiperglicemia poate, în mod paradoxal, să inducă o reacție insulinică persistentă sau trecătoare, de amploare variabilă, care însă nu deprimă reacția glucagonică, așa cum se petrece în condiții de metabolism de repaus. Se adaugă reacția antidiuretică (ADH) și de hiperproducție de STH.

Hiperglicemia moderată a fost acceptată la bolnavul critic, fiind considerată benefică pentru asigurarea aprovizionării cu glucoză ca sursă de energie a organelor și sistemelor non-insulinodependente (creier, sistem imun).

Au fost tratate în trecut doar glicemiile >200 mg% (12mmol/L). Scăderea nivelului glicemiei la niveluri normoglicemice era considerată periculoasă.

Studiile ultimilor ani au demonstrat că acceptarea unui nivel de hiperglicemie și durata acestuia influențează negativ evoluția bolilor

critice. Dimpotrivă, studii randomizate pe loturi mari de pacienți din terapia intensivă chirurgicală, dar și medicală au demonstrat că un control strict prin terapie intensivă cu insulină al valorilor glicemice influențează favorabil mortalitatea și morbiditatea bolnavilor critici.

“**Studiul Leuven**”: Van den Berghe și colaboratorii demonstrează, într-un studiu randomizat de amploare pe 1548 de pacienți ventilați mecanic din terapia intensivă chirurgicală, că menținerea și controlul nivelului glicemic prin terapie intensivă cu insulină scade pregnant mortalitatea și morbiditatea (1).

Este analizat efectul reglării stricte a nivelului glicemic (80-120 mg%) prin insulinoterapie intensivă – maxim 50UI/ h, cu controlul glicemiei la 1-4 ore, comparativ cu terapia convențională, în care tratamentul cu insulină se începe la valori > 215 mg% ale glicemiei, obiectivul fiind o glicemie de 180- 200mg%.

Rezultatele studiului demonstrează:

- reducerea mortalității la un an la grupul supus terapiei intensive cu insulină, comparativ cu mortalitatea la pacienții cu terapie convențională (4,6%, respectiv 8% - $p < 0,04$);
- reducerea bacteriemiei cu 46%;
- reducerea duratei inflamației;
- scăderea insuficienței renale care necesită epurare extrarenală cu 41%;
- scăderea polineuropatiei bolnavului critic cu 44%;
- scăderea necesarului transfuzional cu 50%;
- scăderea necesarului de ventilație mecanică;
- scăderea mortalității intraspitalicești prin insuficiență multiplă de organe și sepsis cu 34%.

➔ Normoglicemia (80- 110mg%) ar trebui sa fie țelul controlului glicemic!

Pornind de la acest prim studiu de amploare, urmează alte studii care demonstrează rezultate asemănătoare. Astfel Krinsley și colab (2) evaluează evoluția a 800 de pacienți din terapia intensivă medicală și chirurgicală, înainte și după implementarea ca standard de îngrijire

al controlului strict al glicemiei prin titrarea insulinei.

Studiul lui Krinsley a ținut către un nivel intermediar de control al glicemiei ≈ 140 mg%, regim mai puțin strict și care a fost ales inițial pentru a proteja împotriva hipoglicemiei potențiale. Krinsley a obținut o valoare medie de 131mg% a glicemiei, concomitent cu o scădere de 29% a mortalității, scăderii insuficienței a noi organe, mai puține transfuzii și scurtarea spitalizării în TI, comparativ cu grupul de control.

Nivelul optim de control al glicemiei este în curs de cercetare. În studiul Leuven, pentru toate efectele asupra morbidității, inclusiv prevenirea sepsisului sever (efect care nu a putut fi demonstrat de studiul lui Krinsley), este necesar un nivel mai scăzut al glicemiei.

Studiile menționate se referă la pacienții care necesită >5 zile de terapie intensivă. Pentru fazele acute ale bolilor critice (3-5 zile), o ușoară hiperglicemie (150mg%) este considerată “fiziologică” și cu valoare benefică. În această fază, menținerea unei normoglicemii sau a unei ușoare hipoglicemii este considerată un stres metabolic în plus. Prin supresia secreției hormonilor de stres (catecolamine, cortisol, glucagon, hormon de creștere), deci a adaptării fiziologice la boală, având drept consecință o insuficiență adrenocorticală relativă se înrăutățesc evoluția și prognosticul.

MECANISMUL DE ACȚIUNE AL INSULINOTERAPIEI INTENSIVE

Efectele pozitive ale insulinei sunt manifeste la diferite nivele:

- efecte în celulele cu preluare non-insulinodependentă a glucozei;
- efecte în celulele cu preluare insulinodependentă a glucozei;
- reducerea complicațiilor infecțioase;
- reducerea complicațiilor neuropatice;
- efecte benefice asupra sistemului cardiovascular;
- influența pozitivă asupra hipercatabolismului, homeostaziei electrolitice și dislipidemiei.

Efectele pozitive metabolice și nemetabolice ale controlului strict al glicemiei prin terapia intensivă cu insulină sunt confirmate de numeroase studii:

REDUCEREA COMPLICAȚIILOR INFECȚIOASE:

- controlul strict al glicemiei prin terapie intensivă cu insulină influențează pozitiv funcția imună crește capacitatea fagocitară a monocitelor (3).
- terapia intensivă cu insulină la pacienții chirurgicali previne răspunsul inflamator în exces prin scăderea nivelului PCR (proteina C reactivă) și MBL (mannose-binding lectin) (4), independent de efectul de prevenire al infecțiilor (1).
- hiperglicemia inactivează imunoglobulinele prin glicozilare, contribuind la creșterea riscului infecțios (5).
- administrarea insulinei scade cytokinele și proteinele proinflamatorii, în timp ce este stimulată cascada antiinflamatorie (6,7).

EFACTE ASUPRA STĂRII HIPERCATABOLICE

- prin acțiune anabolică administrarea insulinei poate atenua sindromul catabolic; în boala critică pelungită, insulina reduce degradarea proteică și stimulează sinteza proteică (8,9,10,11).
- supresia insulinei endogene crește totalul pierderilor azotate și accelerează net degradarea proteinelor musculare (12).
- conținutul total în proteine al mușchilor scheletici crește sub insulinoterapia intensivă (13).

EFACTE ASUPRA SISTEMULUI CARDIOVASCULAR

- insulinoterapia protejează miocardul și îmbunătățește funcția miocardică după infarctul miocardic acut, în timpul

chirurgiei cardiace și în insuficiența cardiacă congestivă (14).

- prevenția disfuncției endoteliale contribuie la efectele protective ale insulinoterapiei (15).

EFACTE ASUPRA DISLIPIDEMIEI

- pacienții critici prezintă un tablou al lipidelor serice profund alterat, asemănător dislipidemiei bolnavilor diabetici. Terapia intensivă cu insulină previne această hipertrigliceridemie și nivelele crescute ale HDL și LDL-colesterolului (16).
- aceste lipoproteine sunt importante pentru transportul componentelor lipidice (colesterol, fosfolipide, trigliceride, vitamine liposolubile), iar lipoproteinele s-au dovedit a fi scavengeri ai endotoxinelor, prevenind astfel decesul pe modelele experimentale (17).
- impactul insulinoterapiei asupra metabolismului lipidic îl depășește pe cel de control al glicemiei, în ceea ce privește explicarea efectului său benefic asupra mortalității, cel puțin parțial (16).

Un subiect larg dezbătut este dacă efectele benefice asupra mortalității și morbidității sunt atribuibile normalizării nivelului glicemiei sau se datorează efectului potențial antiinflamator al insulinei.

Din datele studiului Leuven, se pare că atât doza de insulină, cât și nivelul mediu al glicemiei sunt factori independenți de predicție pozitivă a mortalității.

Hiperglicemia de stres se datorează în cea mai mare parte preluării reduse a glucozei în țesuturile insulino-sensibile, ca musculatura scheletică și cordul, și creșterii gluconeogenezei hepatice, care nu este inhibată de disponibilul de glucoză.

Datorită imobilizării bolnavului critic este inhibată și preluarea în musculatura scheletică a glucozei, altfel stimulată de exercițiul fizic. Preluarea în organele și țesuturile non-insulino-dependente a glucozei este crescută global.

Gluconeogeneza hepatică crescută, preluarea deficitară a glucozei în musculatura

scheletică, împreună cu creșterea nivelului insulinei se reflectă în dezvoltarea rezistenței la insulină a bolnavului critic.

În bolile critice prelungite, ficatul devine rezistent la toate căile clasice de control insulic al glicemiei, în schimb mușchiul scheletic răspunde bine la terapia cu insulină, sugerând că terapia intensivă cu insulină normalizează nivelul glicemiei prin preluarea glucozei de către acesta.

Prin preluarea glucozei din circulație în mușchi sunt evitate efectele toxice ale nivelelor circulante mari ale glucozei în celulele non-insulinodependente (hepatocite, celulele mucoasei gastrointestinale, celulele beta pancreatice, celulele tubulare renale, celulele endoteliale, celulele sistemului imun, neuronii).

Analiza rezultatelor studiului Leuven arată că, cel puțin statistic, controlul glicemiei explică cele mai multe efecte benefice ale insulinoterapiei intensive la bolnavul critic, mai mult decât doza de insulină administrată. Pentru fiecare creștere cu 20mg/dl a glicemiei, riscul morții a crescut cu 30%. Cu alte cuvinte, la o glicemie de 200mg% riscul morții a crescut de 2,5 ori față de un nivel de 100 mg% al glicemiei. Efectele terapiei intensive cu insulină au fost independente de calea de administrare a alimentației (enterala, parenterala sau mixta).

IMPLEMENTAREA CONTROLULUI GLICEMIEI ÎN PRACTICA CLINICĂ DIN TI

În ciuda dovezilor asupra importanței controlului glicemiei la bolnavul critic, aplicarea în practică de către clinicieni nu este consecventă. Aceasta se datorează parțial riscurilor terapiei intensive cu insulină și anume hipoglicemia severă cu risc vital și complicații neurologice și cardiace.

Pentru diminuarea riscului sunt necesare protocoale standardizate pentru bolnavii cu sepsis sever sau șoc septic, care să furnizeze suport nutrițional și terapie intensivă continuă cu insulină.

Este recomandată monitorizarea frecventă a glicemiei în timpul administrării glucozei sau alimentației enterale, când perfuzia cu insulină

este activată, la 1-2 ore de la inițierea tratamentului, sau când condițiile metabolice sunt instabile, și ulterior la 4 ore.

Adoptarea unui plan de tratament specific pentru hipoglicemie și colaborarea cu asistentele din terapia intensivă pentru integrarea acestei sarcini în plus, de control frecvent al glicemiei în practica de rutină, constituie un pas esențial.

Protocolul de insulino-terapie intensivă pe care îl aplicăm la Spitalul Clinic de Urgență Oradea și pe care îl propunem este o adaptare a algoritmului Van de Berghe.

Astfel:

→ **în faza acută (3-5 zile), conducerea insulinoterapiei pentru menținerea unei ușoare hiperglicemii ($\approx 150\text{mg}\%$).**

→ **> 5 zile de evoluție a bolii critice – controlul strict al glicemiei ($80\text{-}120\text{mg}\%$) prin terapie insulinică intensivă.**

glicemii $>215\text{mg}\%$

- control glicemiei –la 4 ore
- 2-4 UI/h

glicemii $>140\text{mg}\%$

- control glicemie 1-2 h
- 1-2UI/h

glicemii 110 -140 mg%

- 0.5-1 UI/h
- control glicemie 1-2h

glicemii $< 110\text{ mg}\%$

- 0,1 – 0,5 UI/h
- controlul glicemiei 1-2 h

glicemii 60 -80 mg%

- reducerea dozei de insulină
- controlul glicemiei la 1h

glicemii 40-60 mg%

- stop insulină
- controlul glicemie la 1h

BIBLIOGRAFIE

1. Van den BERGHE, G.; Wouters, P.; Weekers, F.; et al.: *Intensive insulin therapy in critically ill patients*. N. Engl. J. Med. 2001; 345:1359–67.

2. KRINSLEY, J.S.: *Effect of an intensive glucose management protocol on the mortality of critically ill adult patients*. Mayo Clin. Proc. 2004; 79:992–1000.
3. WEEKERS, F.; GIULIETTI, A.P.; MICHALAKI, M.; et al.: *Metabolic, endocrine, and immune effects of glycaemic control in trauma patients*. Trauma 2003; 8:13–9.
4. HANSEN, T.K.; THIEL, S.; WOUTERS, P.J.; et al.: *Intensive insulin therapy exerts antiinflammatory effects in critically ill patients and counteracts the adverse effect of low mannose-binding lectin*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2003; 3(88):1082–8.
5. BLACK, C.T.; HENNESSEY, P.J.; ANDRASSY, R.J.: *Short-term hyperglycemia depresses immunity through nonenzymatic glycosylation of circulating immunoglobulin*. J. Trauma 1990; 30: 830–32.
6. JESCHKE, M.G.; KLEIN, D.; HERNDON, D.N.: *Insulin treatment improves the systemic inflammatory reaction to severe trauma*. Ann. Surg. 2004; 239:553–60.
7. KLEIN, D.; SCHUBERT, T.; HORCH, R.E.; et al.: *Insulin treatment improves hepatic morphology and function through modulation of hepatic signals after severe trauma*. Ann. Surg. 2004; 240:340–49.
8. ZHANG, X.J.; CHINKES, D.L.; IRTUN, O.; et al.: *Anabolic action of insulin on skin wound protein is augmented by exogenous amino acids*. Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 2002; 282: E1308–15.
9. GORE, D.C.; WOLF, S.E.; Sanford, A.P.; et al.: *Extremity hyperinsulinemia stimulates muscle protein synthesis in severely injured patients*. Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 2004; 286:E529–34.
10. AGUS, M.S.; JAVID, P.J.; RYAN, D.P.; et al.: *Intravenous insulin decreases protein breakdown in infants on extracorporeal membrane oxygenation*. J. Pediatr. Surg. 2004; 39:839–44.
11. HILLIER, T.A.; FRYBURG, D.A.; JAHN, L.A.; et al.: *Extreme hyperinsulinemia unmasks insulin's effect to stimulate protein synthesis in the human forearm*. Am. J. Physiol. 1998; 274:E1067–74.
12. BESSEY, P.Q.; LOWE, K.A.: *Early hormonal changes affect the catabolic response to trauma*. Ann. Surg. 1993; 218:476–89.
13. VANHOREBEEK, I.; De VOS R.; MESOTTEN, D.; et al.: *Protection of hepatocyte mitochondrial ultrastructure and function by strict blood glucose control with insulin in critically ill patients*. Lancet 2005; 365:53–9.
14. DAS, U.N.; et al.: *Insulin: an endogenous cardioprotector*. Curr. Opin. Crit. Care 2003; 9:375–83.
15. LANGOUCHE, L.; et al.: *Stress hyperglycemia in a rabbit model of prolonged critical illness*. Endocrinology 144:5329–38.
16. MESOTTEN, D.; SWINNEN, J.V.; VANDERHOYDONC, F.; et al.: *Contribution of circulating lipids to the improved outcome of critical illness by glycemic control with intensive insulin therapy*. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2004; 89:219–26.
17. HARRIS, H.W.; GRUNFELD, C.; FEINGOLD, K.R.; et al.: *Chylomicrons alter the fate of endotoxin, decreasing tumor necrosis factor release and preventing death*. J. Clin. Invest. 1993; 91:1028–34.
18. BRIX-CHRISTENSEN, V.; ANDERSEN, S.K.; ANDERSEN, R.; et al.: *Acute hyperinsulinemia restrains endotoxin-induced systemic inflammatory response: an experimental study in a porcine model*. Anesthesiology 1998; 100:861–70.
19. GREY, N.J.; PERDRIZET, G.A.: *Reduction of nosocomial infections in the surgical intensive-care unit by strict glycemic control*. Endocr. Pract. 2004; 10 (Suppl 2):46–52.
20. THORELL, A.; NYGREN, J.; LJUNGQVIST, O.: *Insulin resistance: a marker of surgical stress*. Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care 1999; 2:69–78.
21. Van den BERGHE, G.: *How does blood glucose control with insulin save lives in intensive care?* J. Clin. Invest. 2004; 114:1187–95.
22. Van den BERGHE, G.; SCHOONHEYDT, K.; BECX, P.; et al.: *Insulin therapy protects the central and peripheral nervous system of intensive care patients*. Neurology 2005; 64:1348–53.
23. FINNEY, S.J.; ZEKVELD, C.; ELIA, A.; et al.: *Glucose control and mortality in critically ill patients*. JAMA 2003; 290:2041–7.