



Yoğun Bakımda İnsülin Tedavisi

Dr. Simay Serin

Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Denizli

ÖZET

Yoğun bakım hastalarında hiperglisemi kontrolü her zaman kafalarda soru işaretleri yaratmıştır. Kan glukoz düzeyinin normal sınırları ne olmalıdır? Hangi düzeyin üzeri zararlıdır? Hipergliseminin ve insülin tedavisinin komplikasyonları nelerdir? Bu sorulara cevap vermek üzere yapılan bir çok araştırmanın yanında en çok Van den Berghe'nin çalışmaları üzerinde durulmaktadır. Bu çalışmalarda yoğun insülin tedavisi ile kan glukoz düzeyinin 80-110 mg/dL arasında tutulmasının morbidite ve mortaliteyi olumlu yönde etkilediği öne sürülmektedir. Bu tedavinin en önemli komplikasyonu hipoglisemi olarak gösterilmektedir. Hasta temelindeki değerlendirmelerde farklı kan glukoz sınırları önerilmektedir. Bu konuda daha kesin sonuçlar elde etmek amacı ile daha geniş kapsamlı araştırmalara gereksinim vardır.

Anahtar sözcükler: hiperglisemi, insülin, yoğun bakım

Insulin therapy in intensive care

SUMMARY

Control of hyperglycemia in intensive care patients always generates questions. What should be the normal range of blood glucose levels? Over which threshold level is harmful? What are the complications of hyperglycemia and insulin therapy? Studies by Van den Berghe et al. are the most challenging among which many studies trying to answer these questions. It is proposed in these studies that the control of blood glucose concentration in the range of 80-110 mg/dL improves the morbidity and mortality. The most serious complication of this therapy is indicated as hypoglycemia. Various blood glucose limits were suggested according to individual patient evaluations. Some other comprehensive studies are needed to maintain more precise outcomes.

Key words: hyperglycemia, insulin, intensive care

Yoğun Bakımda İnsülin Tedavisi

Stres hiperglisemi; diyabet öyküsü olmayan hastalarda, akut hastalıkta ortaya çıkan, kan şekeri seviyelerindeki

yükselme ile karakterize metabolik durum olarak tanımlanır(1). 19.yüzyıl sonlarında akut yaralanmalarda hiperglisemi gözlemlenmiş ve bunun bir çeşit stres yanıt olabileceğini Dr.Claude Bernard ilk olarak belirtmiştir(2). Hastanede yatan kişilerde stres hipergliseminin bildirilen insidansı, koşulları tanımlamak için kullanılan kriterlerin birbirinden farklı olmasından dolayı çeşitlilik göstermektedir. Stres hiperglisemide kan glukoz konsantrasyonları 120-200 mg/dL aralığındadır(1). Sepsis veya ağır travmalı hastalarda yapılan bir çalışmada, stres hiperglisemi insidansı yaklaşık % 50 olarak bildirilmiştir(3).

Yanık (4), cerrahi travma (5), inme (6), MI (7) ve kafa travmasından sonra artmış kan glukoz konsantrasyonları yüksek morbidite ve mortalite ile ilişkilendirilmiştir. Hipergliseminin MI ve inmede enfarkt alanını genişlettiğine inanılır (7).

Yoğun bakımda hiperglisemi insülin tedavisi konusunda en çok üzerinde tartışılan makale Van den Berghe ve ark.'larının 2001 yılında N. Engl J Med'da çıkan çalışmasıdır. Bu prospektif randomize çalışmada cerrahi yoğun bakım ünitesine kabul edilen mekanik ventilasyon gereksinimi olan çoğunluğu kardiyak cerrahi uygulanmış toplam 1548 hasta yer almıştır. Hastalar yatış sürecinde yoğun insülin tedavi grubu (kan şekeri idame düzeyi 80-110 mg/dL arasında tutulan olgular) ve konvansiyonel grup (kan şekeri 215 mg/dL yi aştığında insülin infüzyonu başlanan ve kan şekeri idame düzeyi 180-200 mg/dL arasında tutulan olgular)olarak iki grupta izlenmişlerdir. Yoğun bakıma kabulde tüm hastalara devamlı olarak 200-300 mg glikoz verilmiş, sonraki günlerde total parenteral, kombine parenteral ve enteral veya total enteral beslenme ile 20-30 nonprotein kcal/kg vücut ağırlığı olarak düzenlenmiştir.

Yoğun tedavi grubunda 35 hasta (% 4.6) ,konvansiyonel grupta ise 63 hasta (%8) kaybedilmiştir. Yoğun insülin tedavisinin yararlılığı daha çok yoğun bakımda 5 günden fazla kalan hastalar arasındaki mortaliteye etkisine bağlanmıştır (konvansiyonel tedavi ile % 20.2 iken, yoğun insülin tedavisi alan grupta % 10.6 dır, P= 0.005). Mortalitedeki bu büyük düşüşün nedeni gösterilmiş bir septik odağı bulunan ve multibil organ yetmezliği olan hastalardaki ölümlerin azalması olarak gösterilmektedir. Yoğun insülin tedavisi genel hastanede kalmaya bağlı



mortaliteyi de % 34 oranında düşürmüştür, kan yoluyla olan enfeksiyonları % 46, diyaliz veya hemofiltrasyon gerektiren akut böbrek yetmezliğini % 41 oranında, eritrosit transfüzyonunu % 50 oranında, kritik hastalığa bağlı polinöropatiyi % 44 oranında azaltmış ve mekanik ventilasyon alan hastaların daha azının uzun süreli mekanik ventilasyon aldığı ileri sürülmüştür.

Sonuç olarak kan glukozunu 110 mg/dL düzeyine indiren yoğun insülin tedavisinin cerrahi yoğun bakımdaki kritik hastaların morbidite ve mortalitesini azalttığı bildirilmiştir(8).

Jean Louis Vincent'in(9) 'önemli ilerlemeler ve sınırlamalar' başlığı altında değerlendirdiği bu çalışma hakkındaki düşünceleri; araştırmanın, orta dereceli hastalar üzerinde yapıldığını ve hastaların ağırlıklı olarak kardiyak cerrahi sonrası yoğun bakım hastası olduğunu belirlemiş ve bu protokolün daha ağır hastalarda uygulanmasının problemlili olacağını bildirmiştir. Ayrıca çalışmanın çok merkezli bir çalışmada doğrulanması gerektiği ileri sürmüştür. Özellikle kan glukozunun sıkı limitlerde tutulmasının hipoglisemi riskini artabileceğine dikkat çekmektedir. Bir başka önemli soru ile de olumlu sonuçların sıkı kan şekeri kontrolüne mi, yoksa insülin kullanımına mı bağlı olduğu sorgulanmıştır. Van den Berghe ve ark sonuçlarının analiz edildiği başka bir çalışmada(10) ve Finney ve ark (11)'larının benzer bir çalışmada, eksojen insülin miktarlarından çok glukoz düzeylerinin kontrolünün yaşamsal yararlılıkta daha önemli olduğu vurgulanmaktadır. Her ne kadar eksojen insülin tedavisi ile birlikte beslenme desteği sağlanması gerekirse de bu gözlemlerin glukoz-insülin-potasyum karışımının kullanımını desteklemediğini ileri sürmektedir. Normoglisemiyi sağlamak ucuz gibi görünse de seri kan glukoz testleri ayrı bir mali yük getireceğini belirtmiştir(9).

Van den Berghe ve arkadaşlarının sıkı glisemik kontrolle mortalitenin azaldığını ileri sürmelerine karşın Hirseh ve Coviello(12), insülin tedavisinin sitokinler üzerine inhibitör etki ile enfeksiyon riskini azaltacağına dikkat çekmektedirler.

Mazuski ve arkadaşları(13) da söz konusu çalışmada, beslenme etkisi üzerinde durmuşlar. Postoperatif parenteral beslenmenin iyatrojenik hiperglisemi riski taşıdığı Van den Berghe ve arkadaşlarının da yoğun insülin tedavisi ile buna bağlı komplikasyonları azaltmış olabileceğini söylemekte, bu çalışmanın parenteral beslenme almayan hastalardaki etkisinin belirsiz olduğunu belirtmektedirler.

Me Cowen ve arkadaşları(14) glikoz-insülin-potasyum infüzyonunun kardiyak performansı olumlu yönde etkilediğini ve söz konusu çalışmada, elde edilen başarının buna bağlı olabileceğini bildirmektedirler. Mortalite riskinin daha düşük olduğu bir kan düzeyi var mıdır diye sormaktadırlar.

Van den Berghe'nin Hirseh ve Coviello'nun eleştirilerine yanıtı şöyle olmuştur: İnsülinin direk anti-enflamatuvar etkisi ve hiperglisemiyi kontrolünden elde edilen etkilerin

arasındaki farkın ayırt edilemeyeceğini çünkü ikisinin de eş zamanlı olduğunu söylemektedir. İnsülinin doğrudan etkisi sonucu sitokin üretimi veya sinyalizasyonun süpresyonu ile antienflamatuvar etkiler olabileceği gibi hiperglisemi önlenerek de koagülasyon, fibrinolitik ve makrofaj fonksiyonu üzerine olumlu etkiler olabileceğini belirtmektedir. Çalışmasında kullandığı çok değişkenli lojistik-regresyon analizinin, günlük insülin dozu ve ortalama kan glukoz düzeylerinin ölüm riskini belirlemede bağımsız pozitif göstergeler olduğunu ileri sürmektedir. Başka bir deyişle, yüksek insülin dozları sonucu kötüleştirirken, daha düşük kan glukoz düzeyleri daha iyi sonuçla ilişkili olduğunu bildirmektedir.

Mazuski ve arkadaşlarının beslenme konusundaki eleştirilerine Van den Berghe'nin yanıtı aşağıda belirtildiği gibidir. Her iki tedavi grubundaki hastalara, intravenözden enteral beslenmeye aşamalı olarak geçiş yapıldığını, her zaman benzer miktarda kalori, glukoz, protein ve yağ verildiğini belirtmiştir. Yoğun bakımda beş günden fazla kalan hastaların %60'ı kombine parenteral-enteral, %68'inin enteral beslenme aldığını belirtmiştir. Yoğun insülin tedavisi, kombine parenteral-enteral beslenme grubunda mortaliteyi %18.1'den %10.2'ye (P<0.05), yalnız parenteral beslenme grubunda ise %22.3'den %11.1'e (P<0.05) düşürmekte olduğunu bildirmektedir. Beslenme rejimlerine bakılmaksızın yoğun insülin tedavisinin morbidite üzerine etkileri de görüldüğünü, çünkü parenteral beslenen hastaların normoglisemiyi sağlamak için enteral beslenenlerden daha yüksek doz insülin aldığı belirtilmektedir (P=0.007). Erken enteral beslenmeye dair çelişkiler bakımından ve sıkı kan glukoz kontrolü yapılmadan verilen parenteral beslenmenin potansiyel riskleri konusunda Mazuski ve ark ile aynı görüşte olduklarını söylemektedirler.(15)

Mc Cowen ve arkadaşlarının glukoz-insülin-potasyum solüsyonu kullanımı ile ilgili görüşlerine karşı yazarların eevabı şöyledir. Normal glukoz (9g/saat) ve kalori (19 kcal/kg/gün) alımı sırasında insülin ile normoglisemiyi sağlamak için oluşturduğumuz strateji (0.04 U/kg vücut ağırlığı/saat), miyokard hasarı sırasında kalp performansını iyileştirmek için kullanılan glukoz-insülin-potasyum solüsyonlarının uygulamasından farklıdır. Glukoz-insülin-potasyum solüsyonlarının kullanılmasının amacı oksijen desteği azaldığı zaman yağ asitlerinden ziyade glukoz ile miyokard metabolizmasını artırmaktır. Bu solüsyonlar bizim sağladığımızdan daha yüksek miktarda insülin (0.1-1.0 Ü/kg/saat) ve glukoz (30-80 g/saat) içermektedir ve normoglisemi hedeflenmeden infüze edilmektedir. Bu çalışmanın sonuçları yüksek doz insülin uygulamasından çok; kan glukoz düzeyinin düşürülmesinin komplikasyon ve ölüm oranlarını azalttığını göstermektedir. Riskinin daha azlabileceği bir glukoz düzeyinin olmadığını düşündüklerini belirtmektedirler(15).

Van den Berghe(16) yoğun insülin tedavisi ile mortalitenin ve morbiditenin azaltılabileceği savını pekiştirebilmek için



aynı protokolle, 1200 dahili yoğun bakım hastasında çalışmış ve yoğun insülin tedavisinin kan glukoz düzeyini düşürürken hastane mortalitesini belirgin olarak düşürmediği (konvansiyonel tedavi ile %40'a karşın yoğun insülin tedavisi ile %37.3) sonucuna varmıştır. Yoğun insülin tedavisi ile yeni böbrek hasarının önüne geçilmesi, mekanik ventilasyondan daha erken ayrılma, yoğun bakım ve hastaneden erken çıkma nedeni ile morbiditede azalma sağlandığını bildirmektedir. Yoğun bakımda 3 günden daha az kalan 433 hasta değerlendirildiğinde yoğun insülin tedavisinin mortaliteyi azatmayıp tersine artırdığını belirlemişlerdir. Buna karşın yoğun bakımda üç gün yada daha fazla kalan 767 hastanın yoğun insülin tedavisi alan 386'sında belirgin olarak hastane mortalitesi % 52.5'dan %43'e düşmüş, paralel olarak morbidite de azalmıştır.

Dahiliye, cerrahi ve kardiyak hastaları da içine alan bir başka çalışmada ise ortalama ve maksimum kan şekeri düzeyleri ölen hasta grubunda belirgin olarak yüksek bildirilmiş, en düşük hastane mortalite oranı ortalama kan şekerinin 80-99mg/dL değerleriyle uyumlu bulunmuştur. Mortalite, kan şekeri artışlarıyla progresif olarak artış sergilemektedir(17).

Kritik hastalıkta, hiperglisemiyle ilişkili komplikasyonların ardındaki neden kan glukozunda basit yükselişin çok ötesindedir. İnsulin, akut miyokard enfarktüsünde önemli enflamatuvar büyüme faktörlerini muhtemelen inhibe etmektedir. İnsulin lipolizi de inhibe ederek aritmiye ve kötü sonuçlara yolaçan serbest yağ asitlerini azaltır. İnsulin tarafından uyarılan endotelial nitrik oksit sentaz, arteryel vazodilatasyona ve oksidasyona sebep olmaktadır. İmmunolojik fonksiyon ise farklı yollarla etkilenmektedir. Hiperglisemi sırasında bozulmuş lökosit kemotaksisi ve fagositoz, azalmış immünglobulin fonksiyonları ve kompleman fiksasyonuna neden olur(18).

Bazı yazarlar insülin yerine sıkı glisemik kontrolün daha faydalı olduğuna inanır. Yoğun insülin tedavisi kullanarak Van den Berghe ve ark'ları 24 saatte güvenli normoglisemiyi sağlamışlar, normogliseminin sağladığı metabolik kontrolün insülin dozundan daha çok yararlı etkilerin olduğunu düşülmüşlerdir(10). Finney ve ark.'ları(11) yaptıkları bir çalışmada ise glisemik kontrolün mortalite üzerine olumlu etkilerinin yanında yoğun bakım ünitesinde geçerli kan şekeri düzeylerinden bağımsız olarak artan insülin uygulamalarının ölüm oranlarını artırdığını göstermişlerdir. Bu durum, yüksek insülin gereksiniminin mortalitenin basit bir belirteci olabileceğini gösterir niteliktedir

Cely ve ark'nın yaptıkları bir prospektif çalışmada hastalar hikayeleri ve HbA1C seviyeleri ile normal ve anormal glisemik gruplara ayrıldılar. Temelde normal glukoz homeostazisine sahip hastalarda bile kritik hastalık sürecinde hipergliseminin oldukça yaygın olduğunu gösterdiler. Yoğun bakıma kabul sırasında HbA1C normalin altında olan hastaların kritik hastalığında hiperglisemi görülme olasılığı,

normalin üstünde olanlara göre daha azdır. Bu çalışma sadece APACHE II skoru ≥ 12 olan olguları dahil ettiğinden eleştirilebilir(19).

Tıptaki diğer pek çok ortak sorun gibi yoğun bakımda insülin tedavisi de bir tek çalışma ya da uzman çalışma grubu ile standardize edilemez. Bu konuda zamanla ortak bir fikir birliği doğacaktır. Araştırmacılar ise daha fazla kanıta dayalı tıpa yönelik incelemeleri güncel olmayanlara oranla tercih etmelidirler. Bazı çelişkiler bulunsada yapılan yeni çalışmalar kritik hastalıkta hiperglisemi tedavisinin yapılması gerektiğini desteklemektedir.

Standart yaklaşım ne olmalıdır ? Pratik ve güvenli olan normale en yakın kan şekeri değerini hedeflememiz gerekliliğidir. Yoğun insülin tedavi protokolleri iyi değerlendirmelidir. Biz klinisyenlere bu durum ilave sorumluluk yüklemektedir. Dikkat edilmesi gereken bir durum gibi gösterilen hipoglisemi insidansı pek yüksek değildir.

Hedef kan şekeri düzeyi ne olmalıdır? Bu soruya verilen cevabın ortak bir fikir birliği sonueu ortaya çıkması çelişkilidir. Van den Berghe ve ark (8) 110mg/dL nin altındaki kan glukoz düzeylerini savunurken diğerleri 139 mg/dL (7)'yi hatta hasta yoğun bakım ünitesinde değilse daha yüksek seviyeleri savunan konservatif bir yaklaşımı destekliyorlar. The College of Critieal Care Medicine'de(20) ağır sepsis olgularında kan şekeri düzeylerinin 150mg/dL nin altında tutulması önerilmektedir. Kritik hastalık sürecinde hiperglisemik komplikasyonlardan sakınabilmek için gerekli tek bir eşik değerin varlığını düşünmek yanlışdır. Kanıtlanması güç olsa bile herhangi bir kritik hastalık olgusunda kan glukoz değerinin güvenli üst sınırı başlangıçtaki kan glukozuna, daha önceden diyabetik komplikasyonların olup olmamasına ve glukoneogenez, glikoliz ve insülin direncini etkileyen faktörlere bağlı olarak değişir.

Öğrendiklerimize göre her yoğun bakım hastası sıkı glukoz kontrolü denetiminde bulundurulmalıdır. Bazı araştırmalar, yoğun bakımda 5 günden fazla kalan hastalarda bunun yararlılığını savunurken daha kısa süreli kalışlarda sıkı glisemik kontrolünün gereksiz olduğunu belirtmektedirler(21).

Sonuç olarak güneel veriler kritik hastalarda sıkı glisemik kontrol gerekliliğini savunmaktadır. Cely ve ark.'nın belirttiği gibi bazal glukoz homeostazı önemli bir rol oynamaktadır. Standardize edilmiş intravenöz insülin protokolleri ve multidisipliner birimler oluşturulduğunda ve sık kontrollerle hipoglisemi insidansı oldukça düşürülebilir. Değişken ölçeklerde subkutan insülin kullanımından vazgeçilmelidir. Bu durum literatürce desteklenmediği gibi yüksek oranlarda hiperglisemi ile de sonuçlanmaktadır(22). Sonuç olarak kritik hastalıkta maksimum kan şekeri eşiği klinik durumun varlığına bağlı olduğu kabul edilmektedir.



KAYNAKLAR

1. Mizock BA (2001) Alterations in fuel metabolism in critical illness: Hyperglycaemia. *Best Pract Res Clin Endo Met* 15:533-551.
2. Oeyen S (2005) Admission hyperglycemia and outcome: The ongoing story. *Crit Care Med* 33:2848-2849.
3. Frankenfield DC, Omar LA, Bedellino MM, Wiles CE, Bagley SM, Goodarzi S, Siegel JH (1994) Correlation between measured energy expenditure and clinically obtained variables in trauma and sepsis patients. *Journal of Parent and Ent Nut* 18:398-403.
4. Gore DC, Chinkes D, Heggens J, Henndon DN, Wolfe SE, Desai M. (2001) Association of hyperglycemia with increased mortality after severe burn injury. *J Trauma* 51:540-4.
5. Ljungqvist O, Nygren J, Thorell A. (2000) Insulin resistance and elective surgery. *Surgery* 128:757-60.
6. Kagansky N, Levy S, Knobler H. (2001) The role of hyperglycemia in acute stroke. *Arch Neurol* 58:1209-12.
7. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Gerstein HC (2000) Stress hyperglycemia and increased risk of death after myocardial infarction patients with and without diabetes :a systematic overview. *Lancet* 355:773-778.
8. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C et al. (2001) Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 345:1359-1367.
9. Vincent JL. (2004) Evidence-based medicine in the ICU: Important advances and limitations. *Chest* 126:592-600.
10. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C et al (2003) Outcome benefit of intensive insulin therapy in the critically ill: Insulin dose versus glycemic control. *Crit Care Med* 31:359-366.
11. Finney SJ, Zekveld C, Elia A, et al (2003) Glucose control and mortality in critically ill patients *JAMA* 290:2041-2047.
12. Hirsch I, Coviello A (2002) Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 346:1586.
13. Mazuski J, Bailey JA, Shapiro M (2002) Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 346:1586.
14. McCowen KC, Maykel JA, Bistrian BR (2002) Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 346:1587.
15. Van den Berghe G, Bouillon R, Lauwers P (2002) Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 346:1587-1588.
16. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, Meersseman W et al. (2006) Intensive Insulin Therapy in the Medical ICU. *N Engl J Med* 354:449-459.
17. Krinsley JS (2003) Association between hyperglycemia and increased hospital mortality in a heterogeneous population of critically ill patients. *Mayo Clin Proc* 78:1471-1478.
18. Goldberg PA, Inzucchi SE. (2003) Critical issues in endocrinology. *Clin Chest Med* 24:583-606.
19. Chinsky K. (2004) The evolving paradigm of hyperglycemia and critical illness. (2004) *Chest* 126:674-676.
20. Dellinger RF, Carlet JM, Masur H, et al. (2004) Surviving sepsis campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 32:858-873.
21. Annane D, Melchior JC (2003) Hormone replacement therapy for the critically ill. *Crit Care Med* 31:634-635.
22. American College of Endocrinology. (2004) Position statement on inpatient diabetes and metabolic control. *Endocr Pract* 10:77-82.