

Metabolismus glukózy a účinky inzulinu v sepsi

Z. Rušavý, S. Lacigová, Z. Jankovec, M. Žourek, M. Krčma

Diabetologické a nutriční centrum, I. interní klinika Lékařské fakulty UK a FN, Plzeň, přednosta prof. MUDr. Karel Opatrný, jr., DrSc.

Souhrn: Práce se zabývá přehledem možných vlivů hyperglykemie na prognózu, rozvoj komplikací a mortalitu nemocných v těžkém stavu. Normalizace glykemie se zdá být efektivním terapeutickým přístupem, který ovlivňuje morbiditu i mortalitu kriticky nemocných. Léčba inzulinem je spíše prostředkem k dosažení normoglykemie, i když má řadu pozitivních účinků. Autoři informují o vlastním výzkumu v oblasti metabolismu glukózy ve vztahu k hladině inzulinu v plazmě. Ukazuje se, že utilizace glukózy i ukládání glukózy do rezerv jsou v těžkém stavu výrazně sniženy v důsledku inzulinové rezistence. Oxidace glukózy je pouze mírně snížena. Utilizaci i oxidaci glukózy lze v sepsi zvýšit podáním inzulinu.

Klíčová slova: sepsis – inzulinový clamp – nepřímá kalorimetrie – glykemie – diabetes mellitus – inzulin

Effects of insulin on glucose metabolism in sepsis

Summary: The study surveys potential effects of hyperglycemia on prognosis, complications and mortality of critical patients. Normalization of glycemia seems to be an effective therapeutic approach that influences morbidity and mortality of critical patients. Although insulin therapy has many positive effects, it is rather a way how to achieve normoglycemia. Authors present their own research of the impact of plasmatic insulin levels on glucose metabolism. It seems that the ability of critical patients to utilise and store glucose is significantly decreased due to their insulin resistance. Glucose oxidation is decreased only slightly. Glucose utilisation and oxidation in sepsis can be enhanced by administration of insulin.

Key words: sepsis – insulin clamp – indirect calorimetry – glycaemia – diabetes mellitus – insulin

Úvod

Incidence těžké sepse narůstá společně s rozvojem diagnostických a terapeutických metod. V roce 1979 byla 74/100 000 obyvatel, v roce 1987 již 176/100 000 obyvatel. V USA je seps 13. nejčastější příčinou smrti a náklady na léčbu představují 10 miliard USD ročně. Mortalita septického šoku se pohybuje v rozmezí 40–60 % a i přes rychlý rozvoj intenzivní péče a vývoj nových antibiotik, antimykotik a virostatik se jí nedaří snižovat. Poruchy imunity a infekční komplikace komplikující moderní léčebné postupy (transplantace, protinádorová terapie) jsou predispozičními faktory pro rozvoj sepse a septického šoku. Zvyšuje se podíl pacientů s trvalým intravenózním nebo intraperitoneálním přístupem (domácí parenterální výživa, hemodialýza, peritoneální dialýza, intraarteriální cytostatická léčba). Infekce spojené se zavedením

katétrů jsou příčinou „katérových sepsi“. S rozvojem kardiokirurgie a implantací cizorodých materiálů (chlopní) stoupá počet bakteriálních endokarditid. Převratná strategie léčby hemoblastóz včetně transplantace kostní dřeně po agresivní chemoterapii je rovněž spojená s častým výskytem sepsi. Zvýšená incidence septického šoku je u starších nemocných, nemocných s malignitou, poruchou imunity, selháním funkce ledvin a diabetes mellitus.

V průběhu 14. kongresu ESCIM (European Society of Intensive Care Medicine) na podzim roku 2002 byl přijat dokument nazývaný Barcelonská deklarace. Cílem Barcelonské deklarace je snížení celosvětové úmrtnosti na sepsi o 25 % v následujících 5 letech. Šetření posledních let ukazují, že v celosvětovém měřítku umírá na sepsi téměř 1 400 lidí denně. Onemocnění má přívlastek „rapid

killer“, protože do měsíce od stanovení diagnózy umírá 30 % pacientů a do 6 měsíců 50 % pacientů. V současnosti je seps počítána mezi jednu z nejčastějších příčin úmrtí a cena za její léčbu v Evropě a USA je přibližně 30 milionů USD ročně. Klíčová myšlenka Barcelonské deklarace je široká spolupráce zdravotníků různých specializací. Počátkem roku 2003 vzniklo Česko-Slovenské fórum pro sepsi (CSFS), které se hlásí k Barcelonské deklaraci.

Obecná metabolická odpověď na stres (poranění, operace, seps) je charakterizovaná vzestupem glykemie na podkladě vysoké endogenní produkce glukózy a inzulinové rezistence (snížení utilizace glukózy ve svalové a tukové tkáni), vzestupem lipolýzy a nárůstem energetického výdeje. Tyto metabolické změny označované jako „stresový metabolismus“ jsou maximálně vyjádřené v sepsi.

Cíle práce

V posledních letech se dostává do popředí zájem o regulaci glykemie u nemocných v sepsi pomocí inzulinu. Studie převážně u kardiologických pacientů ukazují na dramatické snížení mortality korekcí hyperglykemie. Cílem práce je podat přehled znalostí o regulaci glykemie v sepsi, o vlivu glykemie na mortalitu a morbiditu a informovat o našem výzkumu v této oblasti.

Hyperglykemie na počátku akutního onemocnění – při přijetí do nemocnice

Hladina glykemie závisí na genetické výbavě pacienta, protože řada starších pacientů má nediagnostikovaný diabetes 2. typu nebo porušenou toleranci glukózy a jejich onemocnění se manifestuje stresovou situací. Na intenzitě metabolických změn vedoucích k hyperglykemii se podílí rovněž druh a intenzita inzultu a efektivita léčby onemocnění. Hodnota glykemie u starších jedinců je vyšší, přestože produkce a oxidace glukózy je podobná. Je to způsobeno nižším neoxidativním metabolismem glukózy – nižším ukládáním glukózy [1]. Faktory vedoucí ke zvýšení glykemie u pacientů v těžkém stavu [2] jsou: subklinický diabetes mellitus, infuze katecholaminů, léčba kortikoidy, obezita, starší pacienti, pankreatitida, sepse, hypotermie, hypoxemie, cirhóza, chirurgický výkon nebo trauma. Byla prokázána korelace příjmové glykemie s průběhem onemocnění u nemocných s cévní mozkovou příhodou [3]. Metaanalýzou provedených studií bylo zjištěno, že hyperglykemie u nediabetiků s ischemickou cévní mozkovou příhodou při přijetí do nemocnice koreluje s nemocniční mortalitou a s mírou neurologického deficitu při propuštění z nemocnice [4]. Podobné výsledky byly zjištěny u pacientů s akutním infarktem myokardu po resuscitaci. Vysoká hodnota glykemie v prvních 24 hodinách po resuscitaci korelova-

la s velikostí neurologického deficitu pacientů [5]. Hodnota příjmové glykemie u pacientů s akutním infarktem koreluje rovněž s průběhem onemocnění [6]. Zajímavá metaanalýza 15 studií publikovaná v časopise Lancet ukazuje, že nediabetici s akutním infarktem myokardu s glykemií při přijetí 6,1–8 mmol/l měli 3,9krát vyšší mortalitu ve srovnání s nediabetiky s normální příjmovou glykemií. Pacienti s infarktem myokardu s glykemií vyšší než 10 mmol/l při přijetí měli vyšší riziko kardiální slabosti a kardiogenního šoku [7]. Hyperglykemie bezprostředně po kardiokirurgickém výkonu se projevila jako nezávislý rizikový faktor vzniku infekčních komplikací u všech pacientů [8]. Zvýšená glykemie u diabetiků prokazatelně vede k narušení aktivity leukocytů – snížená chemotaxe, fagocytární schopnost a baktericidní aktivita [9] a ke zvýšení výskytu nosokomiálních infekcí (bakteriemie, pneumonie a infekce operační rány). Autoři považují peroperační hyperglykemii u diabetiků za rizikový faktor vzniku infekčních komplikací [10]. Tyto nežádoucí účinky jsou zvláště výrazné u kardiokirurgických pacientů [8].

Vliv různé hladiny inzulinu a glukózy na metabolismus glukózy a termický efekt glukózy u septických pacientů – vlastní výsledky

Zajímali jsme se o vliv inzulinu a glykemie na celkovou utilizaci glukózy, oxidaci glukózy a energetický výdej u septických pacientů. Zkoumali jsme jednak vliv různé hladiny inzulinemie u septických pacientů a zdravých dobrovolníků [11] a vliv různé hladiny glykemie a inzulinemie u septických pacientů [12]. Využívali jsme vícečetný hyperinzulinový euglykemický clamp a jedностupňový hyperglykemický clamp (utilizace glukózy) ve spojení s nepřímou kalorimetrií (oxidace glukózy a energetický výdej). Došli jsme k následujícím závěrům:

Souhrn č. 1

- Inzulin aplikovaný společně s glukózou u septických nemocných významně zvyšuje utilizaci, oxidaci i ukládání glukózy, nemění energetický výdej. Při zvyšující se hladině inzulinu (1 250 mIU/l) dále stoupá utilizace, ukládání a především oxidace glukózy, která se neliší od oxidace glukózy u zdravých dobrovolníků.
- Ukládání glukózy je v sepsi významně nižší než oxidace glukózy ve srovnání se zdravými dobrovolníky.
- Vysoká inzulinemie u nemocných v sepsi do určité míry překonává inzulinovou rezistenci, umožňuje vyšší využití sacharidů bez nárůstu energetického výdeje. Dochází pravděpodobně k poklesu svalového katabolismu a ke snížení intenzity energeticky náročné glukoneogeneze. U zdravých dobrovolníků vede vysoký přívod glukózy s inzulinem k výraznému nárůstu energetického výdeje na podkladě termického efektu glukózy.

Souhrn č. 2

- Při hyperinzulinovém clampu (inzulinemie 250 mU/l) vede vzestup cílové hodnoty glykemie z 5 na 10 mmol/l k významnému vzestupu utilizace, oxidace a ukládání glukózy u septických pacientů. Utilizace, oxidace a ukládání glukózy jsou srovnatelné při inzulinemii 250 mU/l, glykemii 10 mmol/l a inzulinemii 1250 mU/l, glykemii 5 mmol/l.
- Zvýšení utilizace a oxidace glukózy při zvyšování glykemie a inzulinemie nevede k signifikantnímu vzestupu energetického výdeje. Termický efekt oxidované glukózy může být anulován snížením svalového katabolismu a poklesem intenzity energeticky náročné glukoneogeneze.

Vliv inzulinu a normalizace glykemie na prognózu nemocných v sepsi

Příčina metabolických změn v sepsi není jasná. Zdá se, že ani stresové

hormony (glukagon, katecholaminy, kortikosteroidy, růstový hormon), ani vysoká hladina prekurzorů glukoneogenezy (laktát, alanin, glycerol) nejsou příčinou tohoto stavu [13,14]. Pravděpodobnou příčinou metabolických změn spojených se sepsí jsou cytokiny, především TNF α , IL-1 a IL-6 [14,15]. Inzulinorezistence ve svalové a tukové tkáni způsobuje redistribuci glukózy do tkání, které jsou důležité pro imunologickou a zánětlivou odpověď organismu [15]. Vyšší hladina glykemie zvyšuje nabídku glukózy v oblasti zánětu, kde je anaerobní glykolýza důležitým zdrojem energie. Může se jednat o fylogeneticky starý ochranný faktor stresem zatíženého organismu [13].

Inzulin

Inzulin byl používán již v 60. letech minulého století jako anabolický hormon u nemocných s popáleninami. Je známo, že inzulinová infuze, která udržuje inzulinemii 50–75 mIU/l u nemocných po operaci, vede ke zlepšení dusíkové bilance [16]. Inzulin je rovněž využíván jako anabolický hormon v onkologii a kardiologii. Parenterální výživa společně s vysokou dávkou inzulinu (1,4 U/kg/den) vedla ke zvýšení proteosyntézy u nemocných s karcinomy a k pozitivní dusíkové bilance [17]. Směs aspartátu (65 mmol), glutamátu (65 mmol), inzulinu (100 mIU), glukózy (250 g), draslíku (72 mmol), hořčiku (32 mmol) a fosfátu (20 mmol) zlepšuje hemodynamické funkce po koronárním bypassu u nemocných s algickou formou ICHS nebo s levostrannou srdeční slabostí [18]. Po operaci koronárního bypassu byl porovnán účinek dobutaminu a inzulinu. Oba zvýšily srdeční výkonnost (i když inzulin méně), ale na rozdíl od dobutaminu nezvyšovala léčba inzulinem nároky myokardu na kyslík [19]. Mimo hypoglykemizující efekt má inzulin řadu dalších účinků. Je známo, že inzulin inhibuje TNF α [20], zvyšuje

průtok mikrocirkulací a má proteoanabolický efekt [21].

Glykemie

Při zvyšující se glykemii stoupá inzulinem neovlivněná utilizace glukózy. Vzestup utilizace glukózy závisí přímo úměrně na výši glykemie. Do hodnoty 12 mmol/l je závislost utilizatione lineární, při vyšší hodnotě exponenciální (mass efekt) [22]. Metabolické změny vyvolané cytokiny umožňují redistribuci utilizace glukózy. Glukóza je méně využívána ve svalové a tukové tkáni (inzulinová rezistence), ale díky zvýšené glykemii může stoupat dodávka glukózy do oblastí zánětu a do buněk imunitního systému. Zde může být metabolizována i anaerobně a představovat tak jediný utilizovatelný energetický substrát při hypoxii [15,23]. Na druhé straně hyperglykemie zhoršuje průběh mozkových příhod a zvláště mozkových traumat ve spojení s hypoxií. Glykemie 11,1 mmol/l nebo vyšší v prvních 24 hodinách po traumatu je spojená s horší prognózou u pacientů s kraniocerebrálním poraněním [24]. Hyperglykemie zhoršuje perfuzi mikrocirkulací [25] a zhoršuje fagocytární schopnost leukocytů. Zhoršené hojení ran spojené s rozvojem infekcí je popisováno u diabetiků s hyperglykemií [26].

V převratné studii provedené u 1 448 ventilovaných pacientů v podmínkách intenzivní péče se stabilním příívodem glukózy se včasným kontinuálním intravenózním podáváním inzulinu podařilo normalizovat glykemii (4,4–6,1 mmol/l). Při srovnání se skupinou konvenčně léčených pacientů (léčba inzulinem zahájena až při vzestupu glykemie nad 12 mmol/l) došlo k významnému poklesu mortality (4,6 vs 8 %). Nejvyšší rozdíl v mortalitě byl způsoben poklesem počtu multiorgánových selhání při prokázaném infekčním fokusu. U pacientů, kteří přežili, došlo k významnému poklesu potřeby hemodialyzační léčby a klesla potřeba krevních

transfuzí [27]. Další velice zajímavá studie s praktickým dopadem byla provedena u diabetiků s infarktem myokardu (DIGAMI 1). Při infarktu myokardu byla pomocí inzulinu udržována glykemie pod 11 mmol/l. Došlo k výraznému snížení komplikací i mortality (o 25 %) v průběhu 3,4 let [28]. Obě studie nebyly schopné odlišit efekt normoglykemie od efektu inzulinové léčby, a proto byla provedena multicentrická randomizovaná studie DIGAMI 2 [29]. Do studie bylo zařazeno 1 253 diabetiků s diagnózou akutního infarktu myokardu se srovnatelným HbA_{1c}, kteří byli při přijetí náhodně rozděleni do 3 skupin: skupina 1 – infuze glukózy s inzulinem s následnou dlouhodobou s.c. léčbou inzulinem, skupina 2 – infuze glukózy s inzulinem následovaná standardní léčbou diabetu, skupina 3 – běžná léčba dle místní praxe. Průměrná doba sledování pacientů byla 2,1 roku. Ve všech skupinách došlo k okamžitému a dlouhodobému zlepšení glykemie, míra kompenzace po ukončení studie vyjádřená hodnotou HbA_{1c} se mezi skupinami nelišila. Celková mortalita po jednom roce se u sledovaných diabetiků nelišila od mortality nediabetiků, což ukazuje na význam důsledné komplexní léčby diabetiků po infarktu myokardu. Při srovnání mortality mezi skupinami nebyl zjištěn statistický rozdíl. Ze studie je patrné, že rozhodující faktor ovlivňující mortalitu je kontrola glykemie.

Závěr

Dle současných znalostí je prospěšné u pacientů v sepsi využívat současného podání glukózy (100–200 g/24 hodin) a inzulinu za účelem zajištění dodávky energie, částečné suprese katabolismu a kontrole glykemie.

Práce podporována výzkumným záměrem MSM č. 0021620814.

Literatura

1. Jevenandam M, Petersen SR, Shamos R. Protein and glucose fuel kinetics and

- hormonal changes in elderly trauma patients. *Metabolism* 1993; 42: 1255–1262.
2. Preiser J, Devos P, Van den Berghe G. Tight control of glycaemia in critically ill patients. *Current Opinion in Clin Nutr and Metab Care* 2002; 5: 533–537.
 3. Weir CJ, Murray GD. Is hyperglycaemia an independent predictor of poor outcome after acute stroke? Results of a long term follow up study. *BMJ* 1997; 314: 1303–1316.
 4. Capes SE, Hunt D. Stress hyperglycaemia and prognosis of stroke in nondiabetic and diabetic patients. *Stroke* 2002; 32: 2426–2432.
 5. Mullner M, Sterz F, Binder M et al. Blood glucose concentration after cardiopulmonary resuscitation influences functional neurological recovery in human cardiac arrest survivors. *J Cerebr Blood Flow Metab* 1997; 17: 430–436.
 6. Norhammar AM, Ryden L, Malmberg K. Admission plasma glucose: independent risk factor for long-term prognosis after myocardial infarction even in nondiabetic patients. *Diabetes Care* 1999; 22: 1827–1837.
 7. Capes SE, Hunt D, Malmberg K et al. Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview. *Lancet* 2000; 355: 773–778.
 8. Latham RL, Lancaster AD, Hunt D et al. The association of diabetes and glucose control with surgical-site infections among cardiothoracic surgery. *Infect. Control Hosp Epidemiol* 2001; 22: 607–612.
 9. Delamaire M, Maugeudre D. Impaired leukocytes functions in diabetic patients. *Diab Med* 1996; 14: 29–34.
 10. Pomposelli JJ, Baxter JK, Babineau TJ et al. Early postoperative glucose control predicts nosocomial infection rate in diabetic patients. *J Parent Enteral Nutr* 1998; 22: 77–81.
 11. Rušavý Z, Šrámek V, Lacigová S et al. Influence of insulin on glucose metabolism and energy expenditure in septic patients. *Critical Care* 2004; 8: R213–R220.
 12. Rušavý Z, Macdonald IA, Šrámek V et al. Glycemia influences on glucose metabolism in sepsis during hyperinsulinemic clamp. *JPEN* 2005; 29: 171–175.
 13. Raply L, Cayeux M, Schneider P et al. Effects of lactate on glucose metabolism in healthy subjects and in severely injured hyperglycemic patients. *Amer J Physiol* 1995; 431(4): E630–E635.
 14. Pilz G, Appel R, Gurniak T et al. APACHE II und Elebute Score-Berechnung und Sepsisbeurteilung auf der Intensivstation anhand eines BASIC Computerprogramms. *Intensivmed* 1992; 29: 81–89.
 15. Ling PR, Bistrian BR, Mendez B et al. Effects of systemic infusions of Endotoxin, Tumor necrosis factor and Interleukin-1 on glucose metabolism in the rat: Relationship to endogenous glucose production and peripheral tissue glucose uptake. *Metabolism* 1994; 43: 279–284.
 16. Valarini R, Sousa MF, Kalil R et al. Anabolic effects of insulin and aminoacids in promoting nitrogen accretion in postoperative patients. *J Parent Enteral Nutrition* 1994; 18: 214–218.
 17. Pearlstone DB, Wolf RF, Berman RS et al. Effect of systemic insulin on protein kinetics in postoperative cancer patients. *Ann Surg Oncology* 1994; 1: 321–332.
 18. Wistbacka JOM, Lepojarvi MVK, Karlqvist KEV et al. Amino acid-enriched glucose-insulin-potassium infusion improves hemodynamic function after coronary bypass surgery. A double-blind study in patients with unstable angina and/or compromised left ventricular function. *Infusionstherapie und Transfusionsmedizin* 1995; 22: 82–90.
 19. Hiesmayr M, Haider WJ, Grubhofer G et al. *J Cardiothoracic Vasc Anesthesia* 1995; 9: 653–658.
 20. Das UN. Is insulin an anti-inflammatory molecule? *Nutrition* 2001; 17: 409–413.
 21. Gore DC, Wolf SE, Herndon DN et al. Relative influence of glucose and insulin on peripheral amino acid metabolism in severely burned patients. *J Parent Enteral Nutr* 2002; 26: 271–277.
 22. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol* 1979; 237: E214–E223.
 23. Mandarino LJ, Consoli A, Jain A, et al. Differential regulation of intracellular glucose metabolism by glucose and insulin in human muscle. *Amer J Physiol* 1993; 265: E878–E905.
 24. Rovlias A, Kotsou S. The influence of hyperglycaemia on neurological outcome in patients with severe head injury. *Neurosurgery* 2000; 46: 335–342.
 25. Flynn MD, Boolell M, Topme JE et al. The effect of insulin infusion on capillary blood flow in the diabetic neuropathic foot. *Diabetic Medicine* 1992; 9: 630–634.
 26. Preiser JCH, Devos P, Van den Berghe G. Tight control of glycaemia in critically ill patients. *Cur Op Clin Nutr Metab Care* 2002; 5: 533–537.
 27. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2001; 345: 1359–1367.
 28. Malmberg K, Norhammar A, Wedel H et al. 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 DIGAMI study. *Circulation* 1999; 99: 2626–2632.
 29. Malmberg K, Rydén L, Wedel H et al. Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): effects on mortality and morbidity. *Europ Heart J* 2005; 26: 650–661.

doc. MUDr. Zdeněk Rušavý, Ph.D.

www.fnplzen.cz

e-mail: Rusavy@fnplzen.cz

Doručeno do redakce: 11. 9. 2005

Přijato k otištění: 11. 9. 2005

www.vnitrnilekarstvi.cz