



Perioperatif Dönemde Beslenme Desteği

Modül 17.2

İnsülin Direnci ve Glikoz Kontrolü

Olle Ljungqvist (Çeviri: Osman ABBASOĞLU)

Öğrenme Hedefleri

- İnsülin direnci (İD) mekanizmasını ve bunun iyileşmeyi nasıl etkilediğini anlamak
- İnsülin direncinin glikoz metabolizmasını nasıl etkilediğini kavramak
- İnsülin direncinin nasıl önlenebileceği ve tedavi edilebileceğini öğrenmek
- Hiperglisemi ve cerrahi komplikasyonlar arasındaki ilişkiyi kavramak

Kapsam

1. İnsülin direnci nasıl gelişir
2. İnsülin direnci tedavisinin metabolik ve klinik sonuçları
3. Glikoz metabolizmasında değişiklikler
4. İnsülin direncini önlemeye yönelik yaklaşımlar
5. İnsülinle insülin direncinin tedavisi
6. Ameliyat öncesi aç kalma ile ilgili modern kılavuz

Anahtar mesajlar

- Cerrahiye inflamatuvar cevap ve karşı düzenleyici hormonlar insülin direncine neden olurlar.

- İnsülin direnci dakikalar içinde gelişir ve günler, haftalar boyunca sürer.
- İnsülin direnci, hipergliseminin nedenidir.
- Hiperglisemi, postoperatif kritik hastada komplikasyonları ve mortaliteyi artırır ve komplikasyonsuz hastalarda hastanede yatış süresini uzatır.
- TPN sırasında normoglisemiyi sağlamak için insülin tedavisi, FFA düzeylerini, substrat oksidasyonunu ve azot kayıplarını normalleştirir.
- Epidural anestezi ve analjezi, minimal invaziv cerrahi ve preoperatif olarak bir gece önceden aç kalma yerine metabolizmanın karbonhidratlarla hazırlanması ile insülin direnci önlenabilir ya da en aza indirilebilir.
- Preoperatif karbonhidrat yüklenmesi, bir gece önceden aç kalma ile kıyaslandığında azot kaybını azaltmakta, kas kütlelerini ve gücünü arttırmaktadır.
- Eldeki verilere göre, postoperatif kritik hastalarda insülin direnci ve hiperglisemi gelişmişse, kan glikoz düzeyi 4.5 ile 6.1 mM arasında tutulacak şekilde insülin verilmelidir.
- Modern ameliyat öncesi açlık kılavuzları, hastaların ameliyattan 2 saat öncesine kadar

berrak sıvıları, 6 saat öncesine kadar da katı gıdaları alabileceğini göstermektedir.

1. İnsülin direnci nasıl gelişir?

Cerrahi ve travma, stres hormonlarının ve sitokinlerin salınımını başlatır^[1]. Katekolaminler, kortizol, glukagon ve büyüme hormonu birbirinden bağımsız olarak ya da birbirlerini potansiyalize ederek İD gelişimine neden olurlar. İnterlökin 6 ve TNF- α gibi sitokinler de İD gelişimine yol açarlar.

İD metabolizmanın her yönünü ve diğer endokrin sistemleri etkiler. Hiperglisemi ve FFA düzeyi artışı İD'nin tipik işaretleridir. Protein yıkımı artışı ve negatif azot dengesi gelişimi de eşlik eder.

2. İnsülin direncini tedavi etmenin metabolik ve klinik sonuçları

Intravenöz (IV) insülin ile insülin aktivitesi yeniden sağlandığında, bu metabolik bozukluklar geri döner^[2]. Daha önemli olarak bu tedavi ile kritik cerrahi hastalarda sepsis, solunum desteği gerekliliği, böbrek yetmezliği ve polinöropati gelişiminde %40'ın üzerinde azalma sağlanarak mortalitenin düşürülebileceği gösterilmiştir^[3] (Şekil 1).

Bazı çalışmalarda da insülin direnci derecesinin, komplike olmayan cerrahi sonrası hastanede yatış süresi üzerine etkili bağımsız bir faktör olduğu öne sürülmüştür^[1] (Şekil 2, 3).

3. Glikoz metabolizması değişiklikleri

Travma sonrası dakikalar içinde metabolizmanın her bölümünde değişiklikler başlar. Bunların genel sonucu katabolizmaya yönelmedir.

Glikoz düzeyinin normalleşmesi YBÜ mortalite ve morbiditesini azaltır

Prospektif randomize çalışma

1548 ardışık postop YBÜ hastası

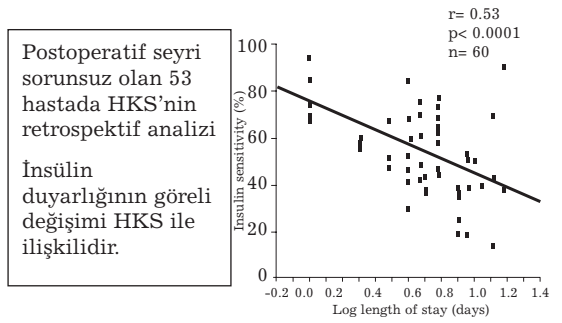
Hedef glikoz düzeyi 4.5-6.1 vs. tedavi > 12 mM

- YBÜ mortalitesi ↓%43
- Hastane mortalitesi ↓%34
- Bakteriyemi ↓%46
- Solunum desteği ↓%37
- Böbrek yetmezliği ↓%41
- Polinöropati ↓%44

Guan den Berghe, N Engl J Med 2001.

Şekil 1.

İnsülin direnci ve hastanede kalış süresi (HKS)



Thorell et al. Cur Opin Clin Nutr Metab Care 1999.

Şekil 2.

Hastanede kalış süresini belirleyenler

- Cerrahinin şekli
- Perioperatif kan kaybı
- Postoperatif insülin direnci

$R^2 = 0.71$, $p < 0.01$,
ardışık çoklu regresyon analizi

Thorell et al. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 1999.

Şekil 3.

İnsüline duyarlı hücreler (temel olarak kas ve yağ dokusu) insüline dirençli hale gelirken eş zamanlı olarak glikoz üretiminin artması hiperglisemiye neden olur.

İnsülinin temel hedefi olan kas dokusundaki, glikoz alınımını kolaylaştıran özgül glikoz taşıyıcı proteinlerin kapasitesinde azalma olurken glikojen yapımı da azalır. Bu değişiklik bir kolorektal ameliyat sonrası haftalarca sürebilir ve kas dokusu işlevini de etkiler^[4].

Sağlıklı olan kişilerde cerrahi sonrası görülen glikoz metabolizması değişikliklerinin tip 2 şeker hastalarıyla benzer olması, dikkat çekicidir^[5](Şekil 4).

İD derecesi ameliyatın büyüklüğü ile ilişkilidir^[1] ve komplike olmamış orta boy bir ameliyattan sonra iki-üç hafta kadar sürer^[6] (Şekil 5-6).

4. İnsülin direncini önlemeye yönelik yaklaşımlar

Postoperatif insülin direncini önlemeye yönelik az sayıda bilinen yol vardır (Şekil 7). Abdominal cerrahide, ameliyat öncesi torasik epidural yapılması ile postoperatif İD'nin %40

Glikoz metabolizması Postoperatif vs. Tip 2 diyabet

	Postop	Tip 2 DM
Hiperglisemi	+	+
İnsülin duyarlılığı	-	-
Glikoz yapımı	+	+
Periferik glikoz alımı	-	-
GLUT4 translokasyonu	-	-
Glikojen yapımı	-	-

Ljuggqvist et al. Clin Nutr 2001'den uyarlanmıştır.

Şekil 4.

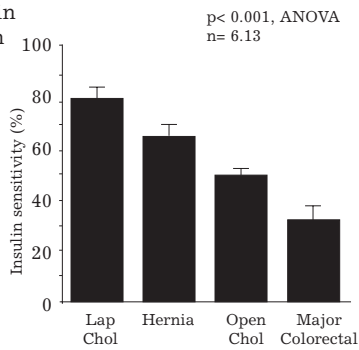
İnsülin duyarlılığı ve ameliyatın büyüklüğü

Postoperatif insülin direncini etkileyen faktörler

- Cerrahinin tipi

Postop. ID'yi etkilemeyen faktörler

- Yaş
- Preop. insülin duyarlılığı

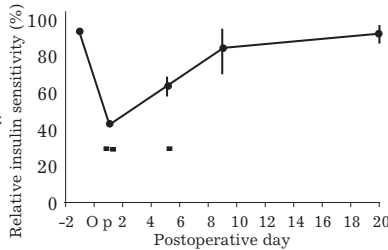


Thorell et al. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 1999

Şekil 5.

İnsülin direncinin zamanla değişimi

Postoperatif komplikasyonsuz seyreden açık kolesistektomi



Thorell et al. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 1999

Şekil 6.

İnsülin direnci ve hipergliseminin önlenmesi

- Minimal invaziv cerrahi
- Epidural anestezi
- Ağrı kontrolü
- Metabolik hazırlama

Şekil 7.

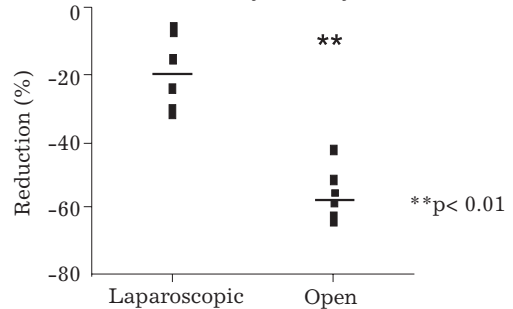
azaltılabileceği gösterilmiştir^[7]. Bu girişim do-laşımdaki katekolamin ve kortizol düzeylerinde belirgin azalmaya yol açar. Minimal invaziv cer-rahi teknikler de postoperatif insülin direncini belirgin olarak azaltır. Bu muhtemelen travma-tik etkinin azalmasına bağlıdır^[8] (Şekil 8).

Ağrı da insülin direncini arttıran bir faktör-dür. Ağrı kontrolünde sürekli epidural analje-zinin, PCA da dahil IV opioidlere üstün olması, majör ameliyat sonrası epidural analjezi kulla-nımını desteklemektedir^[10,11].

Son olarak bir gece önceden aç kalmak ye-rine, metabolizmanın cerrahi strese hazırlan-ması için hastanın karbonhidratla yüklenerek insülin duyarlılığının desteklenmesi, cerrahi girişimlerde ve kalça protezi uygulamalarında insülin direncinde yaklaşık %50 oranında azal-maya neden olmaktadır^[12] (Şekil 9).

İnsülin direnci Cerrahi tekniğin etkisi

Cholecystectomy



Thorell et al. Eur J Surg 1995

Şekil 8.

Preoperatif karbonhidrat postoperatif insülin direncini azaltır

4 prospektif çalışmanın özeti.

Soldan sağa:
IV %20 glikoz,
oral %12.5 glikoz,
IV %20 glikoz + insülin,
oral %12.5 CHO içeceği

□ CHO

■ Control

Per cent change from preoperative

10

0

-10

-20

-30

-40

-50

-60

Cholecystectomy

Colorectal

Arthroplasty

Arthroplasty

*p < 0.05

Nygren et al. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2001

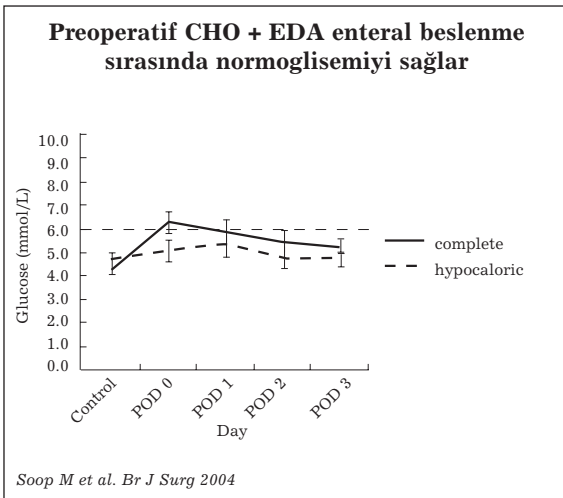
Şekil 9.

Bu son yöntem en iyi incelenen yaklaşımdır ve hiperglisemiye neden olan her iki tesir üzerine de etkili olduğu gösterilmiştir.

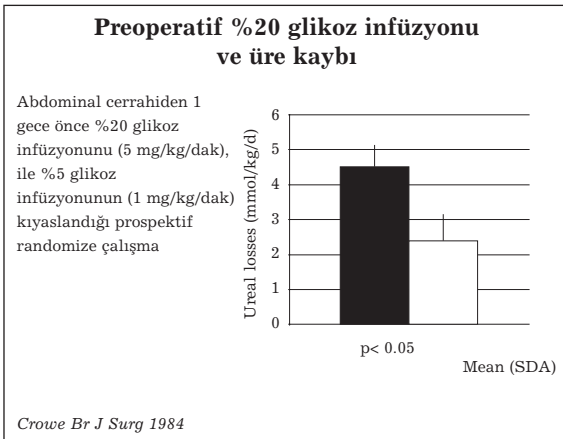
Preoperatif karbonhidratlar glikoz üretimini azaltırken, glikoz alınımını arttırlar^[13]. Bu yöntem kolorektal cerrahi sonrası epidural analjezi ile birleştirildiğinde, insülin direnci laparoskopik kolesistektomi sonrası görülen düzeylere kadar inmektedir.

Bu durumda ekzojen insülin verilmesine gerek kalmadan glikoz düzeyi 6.1 mM'un altında tutularak tam enteral nütrisyon yapılabilir^[14] (Şekil 10).

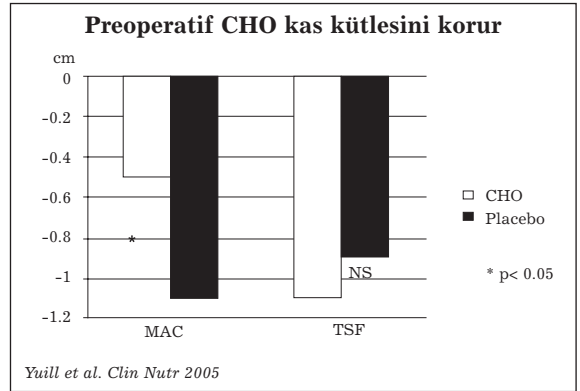
Preoperatif karbonhidrat tedavisi, glikoz metabolizmasındaki bu etkilere ek olarak, azot kaybını azaltıp^[15], kas kitlesini^[12] ve gücünü koruyarak^[4] protein metabolizması ve kas işlevini de olumlu yönde etkiler (Şekil 13).



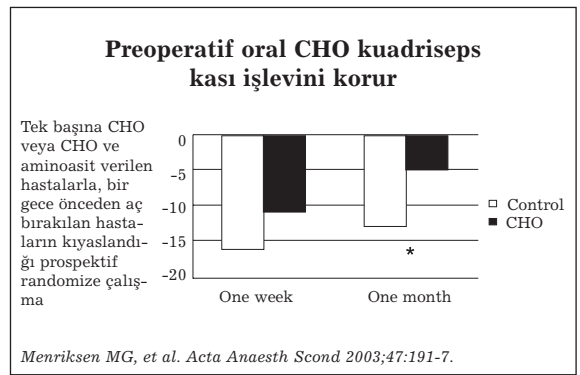
Şekil 10.



Şekil 11.



Şekil 12.



Şekil 13.

Laparoskopik kolesistektomide, preoperatif oral karbonhidrat verilmesi halinde bir gece önceden aç kalmaya göre azalmış postoperatif bulantı-kusma geliştiği ve bu etkinin plasebo ile sağlanamadığı bildirilmiştir^[18]. Benzer bir çalışmada da aynı sonuç elde edilmiştir^[19].

5. İnsülin direncinin insülinle tedavi edilmesi

Yoğun bakım ünitelerinde solunum desteği gerektiren postoperatif hastalarda, sıkı kan glikoz düzeyi kontrolünün (4.5–6.1 mM) komplikasyonları ve mortaliteyi net olarak azalttığı gösterilmiştir (Şekil 15).

İleri çalışmalar bu etkinin primer olarak insüline değil, kan glikoz düzeyine bağlı olduğunu ortaya koymuştur. Önemli olarak "post hoc" analizler normogliseminin (kan şekeri < 6.1 mM) mortalite dahil üzere sonuçlara en iyi etkiyi yaptığını göstermektedir.

Hatta kan glikoz düzeylerinin 6.1 ile 8.3 mM arasında tutulması halinde bile morbidite ve mortalite artmaktadır^[20]. Bu gibi hastalarda,

Laparoskopik kolesistektomi sonrası geç (12-24 saat) bulantı-kusma

	Hayır	Evet	Toplam
CHO	54	1	55
Plasebo	55	4	59
Aç kalan	50	8	58
Toplam	159	13	172

p = 0.05, CHO vs. açlık

Hausel J et al. Br J Surg 2005

Şekil 14.

Ameliyat öncesi açlıkta modern ilkeler

Elektif cerrahi

• Anestezi 2 saat öncesine kadar berrak sıvılar alınabilir

• Anestezi 6 saat öncesine kadar katı besinler alınabilir

İstisnalar

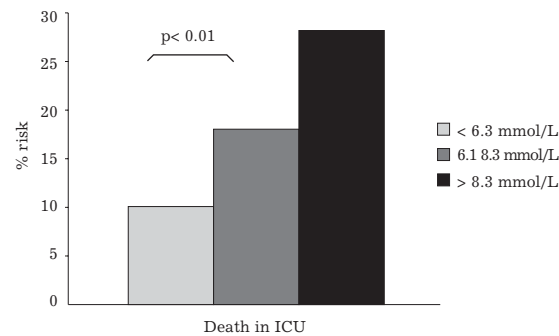
• GI transit zamanı geciken hastalar

• Acil cerrahi

O Ljungqvist, E Söreide. Br J Surg, 2003

Şekil 16.

Hiperglisemi ve YBÜ mortalitesi riski



G. Van den Berghe et al. Crit Care Med 31:2, 2003

Şekil 15.

normogliseminin hedeflenmesi gereken kan glikoz düzeyi olduğunu ortaya çıkmaktadır. Sıradan postoperatif hastalarda hipergliseminin boyutları ve bunun sonuçlar üzerindeki etkileri tam bilinmemektedir.

6. Ameliyat öncesi açlıkla ilgili modern kılavuzlar

Geleneksel olarak uygulanan bir gece önceden aç bırakma yöntemi son 20 yıldır sorgulanmaya başlanmış bunun ameliyattan ve anestezi 2 saat öncesine kadar berrak sıvıların alınmasına göre ek bir güvenlik sağlamadığı kanıtlanmıştır^[21] (Şekil 16).

Aslında ameliyattan önce görülen başta susama, baş ağrısı, açlık gibi rahatsızlıkların çoğu, ameliyat sabahı hastanın bir şeyler içmesi-ine izin verilerek önlenir.

Bu nedenle çoğu Avrupa ve Kuzey Amerika Anestezi Cemiyetleri açlık kılavuzlarını güncellemişler ve genellikle anestezi 2 saat öncesi-

ne kadar berrak sıvıların içilmesini önermişlerdir. Nedeni ne olursa olsun mide boşamasında yavaşlama olan hastalarda daha kısıtlayıcı bir uygulama yapılmalı ve aspirasyon riskini azaltmak için açlık süresi uzun tutulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Thorell A, et al Insulin resistance: A marker of surgical stress. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 1999; 2:69-78.
2. Brandi LS, et al. Insulin resistance after surgery: Normalization by insulin treatment. Clin Sci (Lond) 1990;79:443-50.
3. van den Berghe G, et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. N Engl J Med 2001;345: 1359-67.
4. Henriksen MG, et al. Effects of preoperative oral carbohydrates and peptides on postoperative endocrine response, mobilization, nutrition and muscle function in abdominal surgery. Acta Anaesthesiol Scand 2003;47:191-9.
5. Ljungqvist et al. Metabolic perioperative management: Novel concepts. Curr Opin Crit Care, in press 2005.
6. Thorell A, et al. Insulin resistance after abdominal surgery. Br J Surg 1994;81:59-63.
7. Uchida I, et al. Effect of epidural analgesia on postoperative insulin resistance as evaluated by insulin clamp technique. Br J Surg 1988;75:557-62.
8. Thorell A, et al. The metabolic response to cholecystectomy; insulin resistance after open vs. laparoscopic surgery. Eur J Surg 1995;162:187-92.
9. Greisen J, et al. Acute pain induces insulin resistance in humans. Anesthesiology 2001;95:578-84.
10. Ljungqvist OJ, Nygren, and A. Thorell. Modulation of post-operative insulin resistance by pre-operative carbohydrate loading. Proc Nutr Soc 2002;61: 329-36.

11. Soop M, et al. Preoperative oral carbohydrate treatment attenuates immediate postoperative insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001;280:E576-83.
12. Soop M, et al. Preoperative oral carbohydrate treatment attenuates immediate postoperative insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001;280:E576-83.
13. Soop M, et al. Randomized clinical trial of the effects of immediate enteral nutrition on metabolic responses to major colorectal surgery in an enhanced recovery protocol. *Br J Surg* 2004;91:1138-45.
14. Crowe PJ, A. Dennison, and G.T. Royle, The effect of pre-operative glucose loading on postoperative nitrogen metabolism. *Br J Surg* 1984;71:635-7.
15. Yuill KA, et al. The administration of an oral carbohydrate-containing fluid prior to major elective upper-gastrointestinal surgery preserves skeletal muscle mass postoperatively-a randomised clinical trial. *Clin Nutr* 2005;24:32-7.
16. Hausel et al.
17. Bisgaard T, et al. Randomized clinical trial comparing an oral carbohydrate beverage with placebo before laparoscopic cholecystectomy. *Br J Surg* 2004;91:151-8.
18. Van den Berghe G, et al. Outcome benefit of intensive insulin therapy in the critically ill: Insulin dose versus glycemic control. *Crit Care Med* 2003;31: 359-66.
19. Ljungqvist O. and E. Soreide, Preoperative fasting. *Br J Surg* 2003;90:400-6.