



Răspunsul endocrin și metabolic la anestezie și chirurgie



Prof. Dr. Daniela Ionescu, MD, PhD, DEAA

Anesthesia and Intensive Care Dept I,
"Iuliu Hatieganu" University of Medicine and Pharmacy, Cluj-Napoca, Romania



Definitii

- Chirurgie= stres
- Anestezie???stres (stres free anesthesia)



Raspuns la stres!!!



Ce presupune raspunsul la stres?

- Rasp fiziologic:
 - hormonal
 - metabolic
 - imunologic
 - hematologic
- Psihologic- “Rau” (oboseala)
- Comportamental- rezerve la mobilizare si reintegrare



Initierea raspunsului

- Axul hpotalamo-hipofizar si SNS activate de impulsurile somatice si vegetative aferente provenite din aria traumatizata sau supusa interventiei chirurgicale

 declansarea raspunsului nervos (SNS), endocrin si metabolic la stres



Table 2 Hormonal changes during surgery

	Pituitary	Adrenal	Pancreatic	Others
Increased secretion	Growth hormone (GH) Adrenocorticotrophic hormone (ACTH) β -Endorphin Prolactin Arginine vasopressin (posterior pituitary) (AVP)	Catecholamines Cortisol Aldosterone	Glucagon	Renin
Unchanged secretion	Thyroid stimulating hormone (TSH) Luteinizing hormone (LH) Follicle stimulating hormone (FSH)			
Decreased secretion			Insulin	Testosterone Oestrogen Tri-iodothyronine (T_3)

Endocrine and metabolic response to surgery

Deborah Burton FRCA
Grainne Nicholson MB BCH BAO FFARCSI
George Hall MBB5 PhD DSc FRCA



SNS

- Catecolamine + noradrenalina ↑ terminatii presinaptice:
- Tahicardie
- HTA
- ↑ Rezistenta vasculara periferica = vasoconstrictie
- Eliberarea de renina → conversie AG I in AG II →
- aldosteron → retentie de Na si H₂O
- Eliberare glucagon de la nivel pancreatic → conversie glicogen hepatic in glucoza si lactat
- Mobilizare AGL
- ↓ Secretia de insulina → hiperglicemie

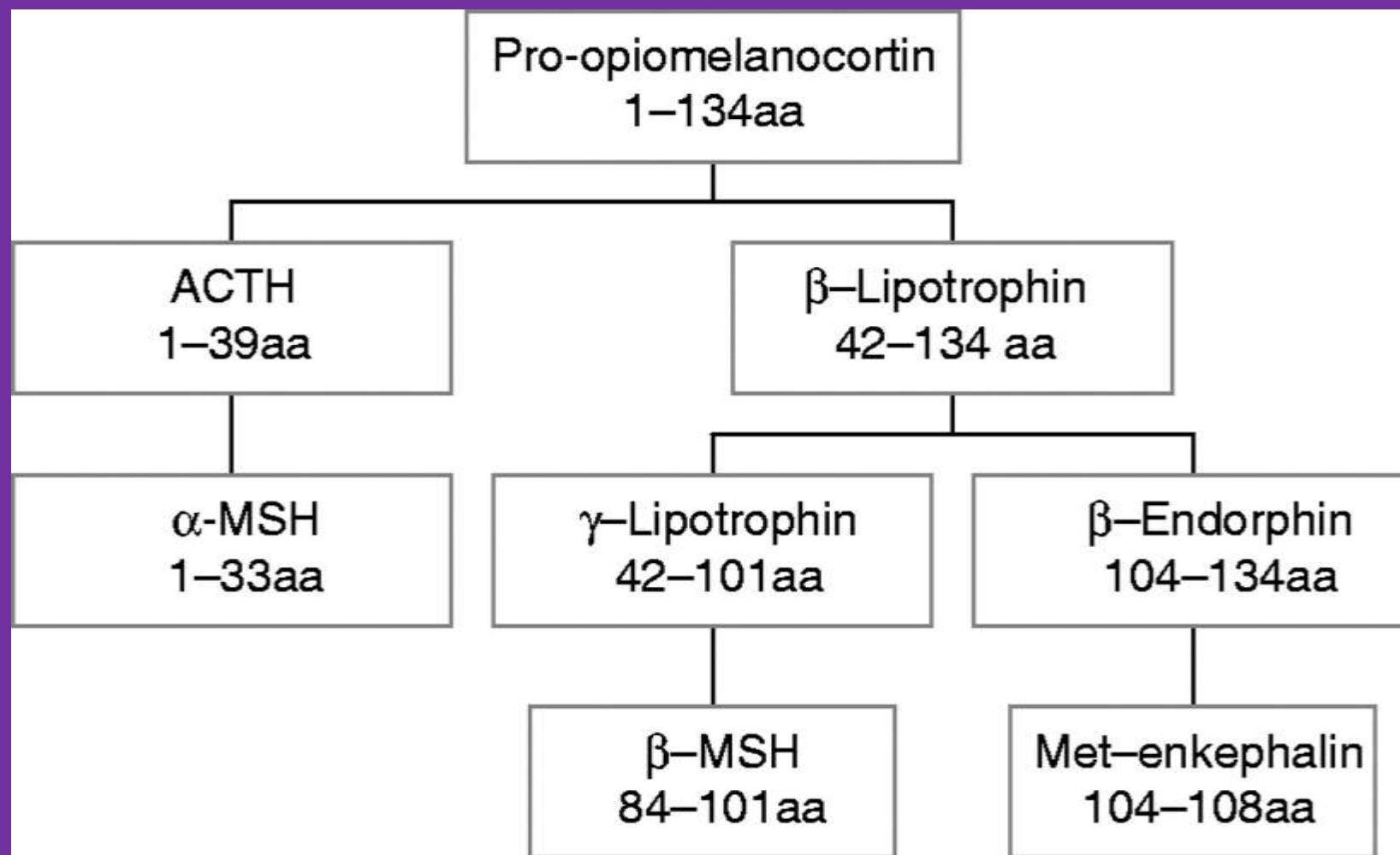
Obs! Unele reactii au dublu mecanism: mediat nervos central (SNS) si mediat direct



Raspunsul hipofizar

- Hipofiza posterioara este controlata de hipotalamus prin mecanism neurologic direct
- Hipofiza anterioara controlata de hipotalamus prin intermediul CRF si GRF → ACTH si GH
- Hipofiza post elib ADH care stim prod de aminoacid pro-opiomelanocortina din hipofiza ant = precursor de ACTH, β -endorfina si de *N*-terminal precursor

Pro-opiomelanocortin, structural components and derived hormones.



Burton D et al. *Contin Educ Anaesth Crit Care Pain*
2004;4:144-147



Raspunsul cortizolic

- VN bazale pt cortizol= ~ 400 nmol/l, si pot creste >1500 nmol/l in 4–6 h de la inceperea operatiei (majore)
- Durata si amplitudinea cresterii prop cu ampl interv si a traumei tisulare chirurgicale
- Efectele metabolice ale cortizolului exprimate:
- In musc scheletica: degradarea prot musc pt a asiguta precursori pt neoglucogeneza si ama pt sint prot la nivel hepatic, si stim lipolizei.
- Util glucozei este afectata=efect “anti-insulina” $\longrightarrow$ hiperglicemie
- Efecte mineralocorticoide: retentie de Na si H₂O si elim K
- Efecte anti-inflamatorii mediate prin reducerea prod mediatorilor inflamatori: leukotriene, citokine si prostaglandine.



Hormonul de crestere GH

- GH efecte anabolice si catabolice
- In perioada perioperatorie GH:
 - stim glicogenoliza si lipoliza
 - promoveaza repararea tisulara si inh distrugerea prot musc
 - stim prod somatomedinelor la nivel hepatic (sau insulin-like growth factors (IGFs)).
 - Studii privind rolul GH sau al IGF in vindecarea plagilor. Ipoteza.



β -Endorphin and prolactin

- **β -Endorfina**= peptida sintetizata din pro-opiomelanocortin
- ↑ concentr in perioperator este det de stim hipofizei ant
- **Prolactina** are un rol major in cursul sarcinii si alaptarii. Efectele fiziol ale cresterii secretiei ambilor hormoni in cursul chirurgiei sunt inca necunoscute; ambele subst pot insa altera functia imuna.



Arginina- vasopresina

- Elib din hipofiza post
- Efect antidiuretic
- Vasoconstr
- ↑ hemostaza



Insulina si glucagonul

- **Insulina** este h anabolizant cheie, secretat ca rasp la hiperglicemie
- Favor util glucozei si sint de glicogen
- Lipoliza este inh, iar pierderea prot musc este redusa
- ↓ secr insulinei ca rasp la trauma sau chirurgie este partial det de inh cel β pancreatice via efectelor inh α_2 -adrenergice ale catecolaminelor
- "Rezistenta la insulina" a cel tinta tardiv din cauza unui defect al cailor de semnalizare (signalling) insulin-receptor/intracellular
- Perioada periop caracterizata de o deficienta functionala a insulinei

- **Glucagonul** promoveaza glicogenoliza hepatica si gluconeogeneza
- In perioada periop predomina insa efectele insulinei
- Secr de glucagon creste tranzitor in cursul chirurgiei, dar efectele sunt minore



Alti hormoni

- Tiroxina (T_4) si tri-iodotironina (T_3) sunt secretate ca rasp la TSH.
- T_3 si T_4 circula legate de albumine, tiroxin-binding pre-albumina si tiroid-binding globulina
- T_3 si T_4 stim cons O_2 , cresc metabolismul si prod de enegie (si caldura)
- Concentr plasmatice sunt invers prop cu activit SNS, iar dupa chirurgie exista o reducere a prod de hormoni tiroidieni, care revine la cateva zile postop



Metabolismul perioperator al carbohidratilor

- **Hiperglicemia** = element major al rasp metabolic la actul chirurgical
- rezulta din ↑ prod glucozei, si ↓ util glucozei; proc facilitat de catecolamine si cortizol (glicogenoliza si gluconeogeneza).
- Rasp hiperglicemic este ↑ de efectul adm glucozei si prod sange.
- In paralel exista o ineficienta initiala a secr de ins urmata de "rezistenta" la ins.
- Marimea rasp hiperglicemic reflecta severitatea si amploarea actului chirurgical.
- Glucose concentr $>12 \text{ mmol litre}^{-1}$ afecteaza vindecarea plagilor si ↑ incidenta infectiilor.
- Exista in paralel si un risc crescut de lez ischemice la niv SN s al miocardului.



Metabolismul perioperator al lipidelor

- ↑ catecolaminelor, a cortizolului si glucagonului, in combinatie cu deficitul de insulina, det lipoliza si prod de cetone.
- Trigliceridele sunt metab la ac grasi si glicerol=substrat pt gluconeogeneza.
- ↑ glucagon si ↓ insulina det oxidarea FFAs la acyl CoA. Acyl CoA este convertit in ficat la corpi cetonic (β-hidroxibutirat, acetoacetat si acetona).
- Heparinizarea (de ex. chirurgie cardiaca) activeaza lipoprotein-lipaza care stim lipoliza, dar aceasta problema este redusa cu noile produse.



Metabolismul perioperator al proteinelor

- In perioada periop initial inh anabolismului prot urmata de catab daca rasp la stres este prelungit si sever.
- Catab prot stim de $\uparrow$ cortizol si citokine. Cantit de prot catabolizate depinde de tipul interv si de statusul nutritional (de ex, dupa ch abd majora se pot pierde pana la 0.5 kg day^{-1} of lean body mass, in special de la nivelul musc scheletice).
- Ama produsi servesc la sint prot de faza acuta, dar sint de albumine este redusa.
- Ama sunt util si la gluconeogeneza pt mentinerea glicemiei $>3 \text{ mmol litre}^{-1}$.
- Cantit de prot pierdute poate fi estimata din masurarea bilantului azotat.
- Aportul nutritional enteral si parenteral nu reuseste in totalitate sa diminueze pierderile catabolice.



Metabolismul apei si electrolitilor

- Secr de arginina-vasopresina det retentie de Na si H₂O, urina concentrata, si elim K si poate continua 3–5 zile postop.
- Renina este secretata din cel renale juxtaglomerulare, sec activarii SNS.
- Renina converteste AG I in AG II, care elib ADS din cortexul adrenalian retentie de Na si H₂O la nivelul tubului contort distal.



Citokinele

- Citokinele sunt glicoproteine heterogene cu GM mica, care includ familii de interleukine (IL) 1–32, interferoni, si TNF.
- Sunt sintetizate de macrofagele activate, fibroblasti, cel endoteliale si gliale ca rasp la lez tisulara chirurgicala.
- Citokinele au actiune locala si sistemica.
- Citokinele mediaza imunitatea si inflamatiia prin act asupra receptorilor de supr ale cel tinta.
- Au rol pro si anti-inflamator
- Alte efecte ale citokinelor includ: febra, granulocitoza, hemostaza, limitarea lez tisulare si vindecarea tisulara.



Citokinele

- Cea mai importanta citokina pro-inflamatorie asociata cu chirurgia este IL-6, iar peak-uri ce concentr apar la 12-24 h postop.
- Marimea rasp IL-6 reflecta intensitatea lez tisulare chirurgicale.
- Alaturi de IL-6, TNF-alfa, IL-1 sunt markeri esentiali ai rasp inflamator postop
- IL-6 si alte citokine det rasp de faza ac care include elib de prot de faza ac: fibrinogen, PCR, complement, α_2 -macroglobuline, amyloid A si ceruloplasmin.

Table 3 The acute phase response

Tissue injury → cytokine production, particularly IL-6

Acute phase protein synthesis, C reactive protein, serum amyloid A, serum amyloid P component, metal binding proteins, proteinase inhibitors, complement proteins, coagulation proteins

Hepatic sequestration of cations, e.g. iron and zinc

Reduction in transport proteins, e.g. albumin, transferrin, α_2 -macroglobulin

Pyrexia

Neutrophil leucocytosis

Increased muscle proteolysis

Changes in vascular permeability

Activation of hypothalamic–pituitary axis (*in vitro*)

Lymphocyte differentiation



Factori care modifica raspunsul metabolic si endocrin perioperator

- Interventia chirurgicala
- Anestezia
- Nutritia
- Trat hormonal
- Normotermia, respectiv modificarile temp corporale
- Alte subst





Tehnica anestezica

■ Opioidele

- suprima secreții hipotalamici și hipofizari
- la doze mari, (fentanyl $>50 \mu\text{g kg}^{-1}$) răspunsul hormonal la chirurgia pelvina și abdominală este abolit.
- Astfel de doze sunt rare, iar în CC, efectele stimulatorii ale by-pass-ului sunt așa de intense încât efectul dozelor mari de opioid sunt anihilate.



Tehnica anestezica

■ Subst anestezice

- Etomidatul suprima prod de corticosteroizi din cortexul adrenal prin inh reversibila a enz 11- β -hidroxilazei si acelei de clivare a lantului laterat al coolesterolului.
- In doza de inductie (0.3 mg kg^{-1}) blocarea sint aldosteronului si a cortizolului se face pt pana la 8 h.
- Benzodiazepinele (midazolam $0.2\text{--}0.4 \text{ mg kg}^{-1}$ si perf $0.9\text{--}0.125 \text{ mg kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$) poate avea efect inh asupra prod de steroizi la nivel hipotalamo-hipofizar, cu importanta clinica de dovedit in viitor.
- Clonidina, poate reduce rasp simpatoadrenal si cardiovascular la chirurgie.

RESEARCH

Open Access

Choice of anesthetic technique on plasma concentrations of interleukins and cell adhesion molecules

Daniela C Ionescu^{1,2*}, Simona Claudia D Margarit¹, Adina Norica I Hadade³, Teodora N Mocan⁴, Nicolae A Miron⁵ and Daniel I Sessler⁶

Conclusion: The only biomarker whose postoperative area-under-the-curve concentrations differed significantly as a function of anesthetic management was IL-6. Two hours after surgery, IL-6 concentrations were significantly greater in patients given isoflurane than TIVA. However, the differences were modest and seem unlikely to prove clinically important. Further studies are needed.

Margarit SC¹, Vasian HN, Balla E, Vesa S, Ionescu DC. The influence of total intravenous anaesthesia and isoflurane anaesthesia on plasma interleukin-6 and interleukin-10 concentrations after colorectal surgery for cancer: A randomised controlled trial. *Eur J Anaesthesiol*. 2014 Mar 7. [Epub ahead of print]

ORIGINAL ARTICLE**The influence of a prophylactic dose of dexamethasone for postoperative nausea and vomiting on plasma interleukin concentrations after laparoscopic cholecystectomy**

A prospective randomised trial

Daniela C. Ionescu, Adina I. Hadade, Teodora A. Mocan and Simona D. Margarit

CONCLUSION Prophylactic dexamethasone given before laparoscopic cholecystectomy produced a significant decrease in concentrations of interleukins 6 and 8. Further studies are needed to investigate the clinical implications of these findings.

The Effects of a Small Dose of Dexamethasone on Cell Adhesion Molecules during Laparoscopic Cholecystectomy

Daniela Ionescu,^{1,2} Simona Margarit,¹ Adina Hadade,¹ Teodora Mocan,³ Victor Cristea⁴ and Janos Szederjesi⁵

Conclusions: In our study, dexamethasone 4mg given before laparoscopic cholecystectomy determined a significant decrease in plasma levels of sICAM-1.



Tehnica anestezica

■ **Anestezia regionala**

- Anestezia epidurala/spinala reduce nivelul glicemiei, ACTH, al cortizolului, al GH si al epinefrinei,
- Raspunsul citokinic este nemodificat
- Chiar daca efectele asupra rasp endocrin raman de dovedit, analgezia excelenta, reducerea compl tromboembolice, si ameliorarea functiei pulm si reducerea ileusului paralic sunt importante.



Factori perioperatori

- **Tehnica chirurgicala**
- Finetea tehnicii chirurgicale poate avea beneficiu in reducerea rasp inflamator.
- Eliberarea citokinelor este redusa in proceduri chirurgicale mai putin invazive (tehnici laparoscopice) ceea ce duce la recuperare si externare rapida.
- **Nutritia**
- Nutritia joaca rol major in prevenirea efectelor secundare ale rasp la stres. Nutritia enterala, in particular imunonutritia (glutamina, arginina, omega-3) pot ameliora recuperarea.
- **OBS!!! Care este "pretul" asupra outcome-ului al acestor interventii???**



Factori perioperatori

- **Trat hormonal**
- Exista un rol potential discutabil pt GH si steroizi in ameliorarea outcome-ului.
- Insulina $\pm$ glucoza, pot reduce catabolismul proteinelor.
- **Mentinerea normotermiei**
- Mentinerea normotermiei poate fi benefica in reducerea rasp metabolic la chirurgie.
- Conditie sine qua non: se va evita hipotermia!!!!
- **OBS!!! Care este "pretul" asupra outcome-ului al acestor interventii???**



Concluzii

- Raspunsul endocrin si metabolic la stresul chirurgical este complex.
- Este extrem de importanta reducerea efectelor negative ale acestui raspuns asupra evolutiei postoperatorii a pacientului.
- Dintre acestea HTA si tahicardia sunt periculoase in special la pacientii cu afect ischemice miocardice.
- Managementul anestezic actual incearca (si partial reuseste) sa reduca raspunsul simpatic si sa mentina stabilitatea cardiovasculara.
- Nu exista insa nici o metoda consistenta pt suprimarea rasp metabolic si endocrin si chiar daca uneori este posibil, nu exista insa date certe despre impactul ambelor variante asupra evolutiei postoperatorii pe termen lung.

Mulumesc pentru
atentie!

