

Akutní metabolický stres

David Pospíšil

Akutní metabolický stres

- **Univerzální odpověď** organismu na vyvolávající podnět (*popáleniny, nekroza, těžká infekce/sepse, bodné poranění, nádor, chronický zánět, alergická reakce...*)
- Organismus odpovídá na stres **cytokinovou a neuroendokrinní reakcí**
- Provázen změnou metabolismu, zvýšením energetického výdeje ($TTE/REE=1,7x$), zvýšenou degradací a obratem bílkovin, zvýšenou proteosyntézou, anabolickou rezistencí, vodní a iontovou dysbalancí.

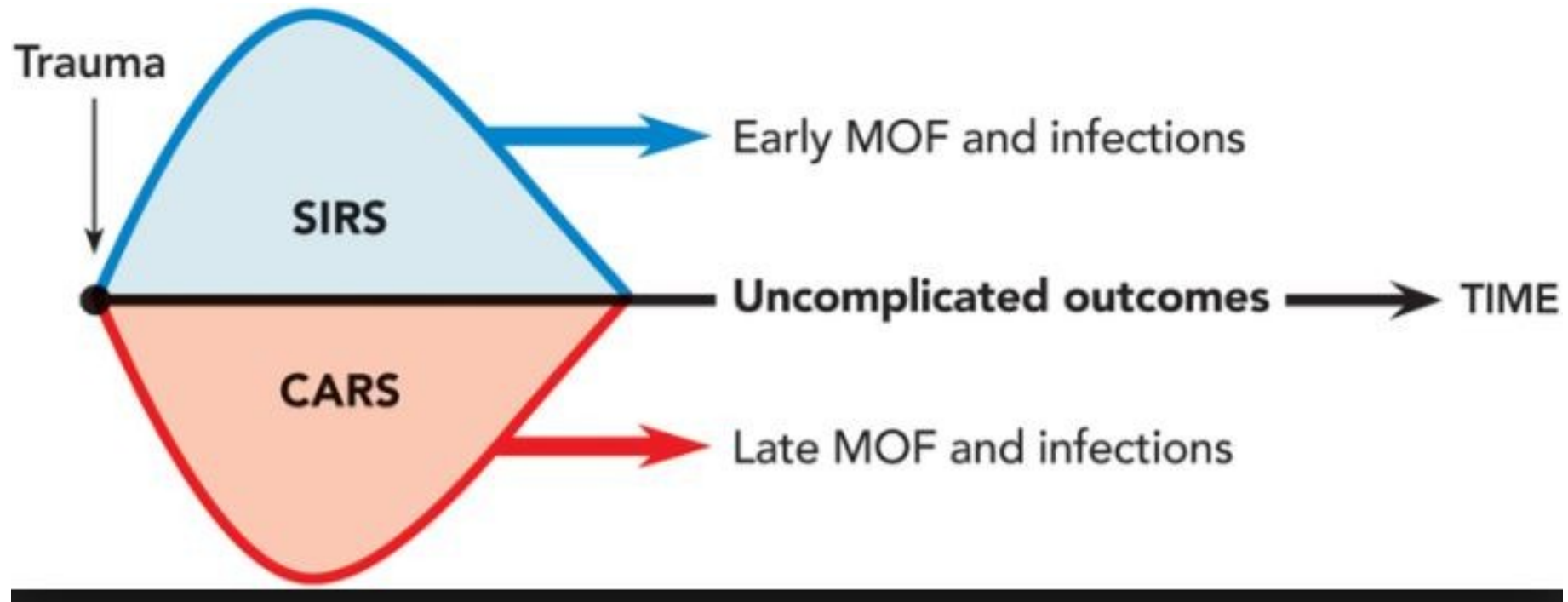
Patofyziologie stresové reakce

- **Katabolicko - defenzivní** odpověď cytokinového systému zánětlivých buněk (*hlavně TNF, IL-1, IFN - γ*)
- Časná systemová zánětlivá odpověď (**SIRS**) provázena celkovými příznaky (*horečka...*)
- Současně aktivace neuroendokrinní odpovědi (*úloha stresových hormonů na změně metabolismu*)
- Pokročilá systemová zánětlivá odpověď provází porucha kontroly zánětlivého procesu, dysfunkce endotelu (*mikrotromby*), porucha mikrocirkulace, hemodynamická nestabilita, rozvoj DIC, šokový stav, orgánová dysfunkce (*MODS*). viz dále

Kompenzatorní protizánětlivá odpověď (**CARS**)

- Systemová deaktivace imunitního systému k dosažení obnovy homeostazy
- Hlavním cytokinem je IL-10
- Nadměrná odpověď (CARS) zapříčinuje imunosupresi vedoucí k větší náchylnosti k druhotným infekcím
- CARS zahrnuje:
 - redukci počtu lymfocytů apoptosou
 - redukce odpovědi monocytů na cytokinovou aktivaci
 - nadměrná produkce cytokinu potlačující TNF (IL-10)

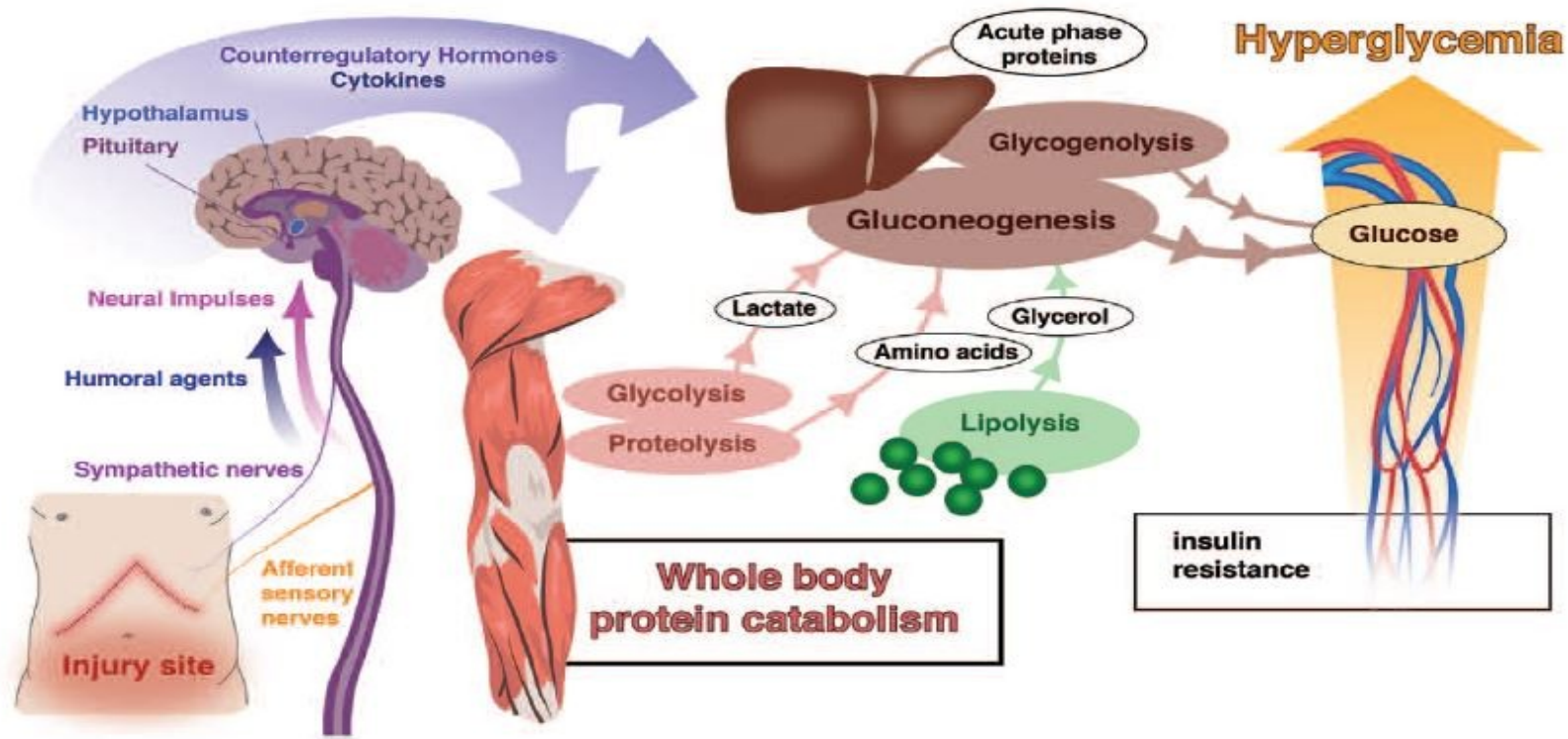
SIRS vs. CARS



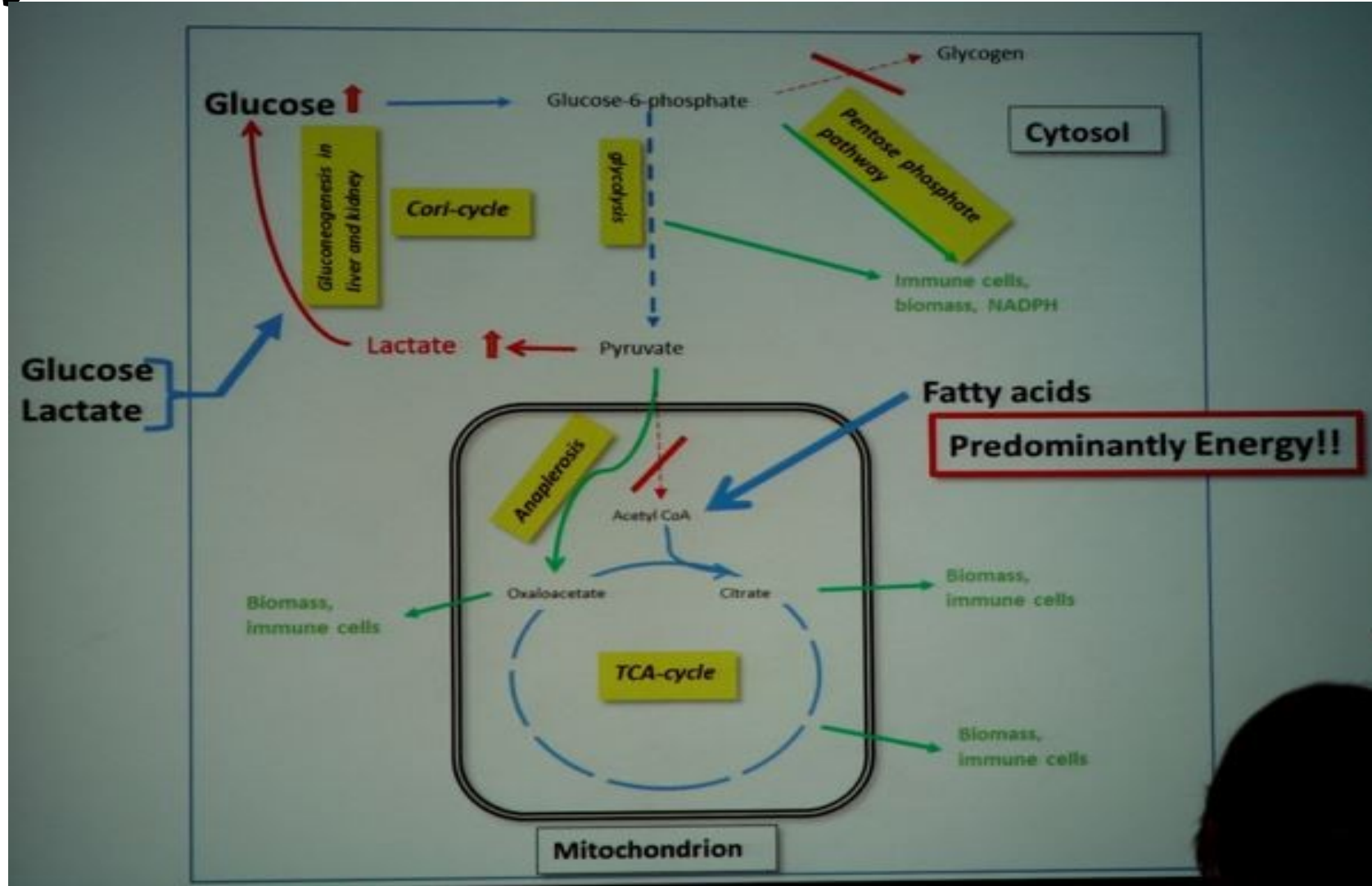
Změny metabolismu v nemoci

- Humorální a cytokinová odpověď organismu navodí hladovění (**stresové hladovění**) (*hlavně TNF –alfa, dříve také nazýván kachexin*)
- V nemoci jsou “**svaly**“ hlavním zdrojem glukózy v procesu zvaném **glukoneogeneze**..
- Úbytek celkového proteinu (*protein body mass*)= *limitace přežití*
- **Insulinová rezistence** zvyšuje dostupnost glukózy
- Přizpůsobení metabolismu za anaerobních podmínek.
- Jedná se o **fyzilogickou odpověď** organismu na stres s cílem zajistit přežití organismu, udržení “glykémie“ pro **syntezu nových buněk** (hojení rány, imunitní odpověď...), rychle se dělicí bb. (Ery, enterocyt) a co nejefektivněji ušetřit aktivní svalovou tkán (*LBM*)

Změny metabolismu v nemoci



Změny metabolismu v nemoci



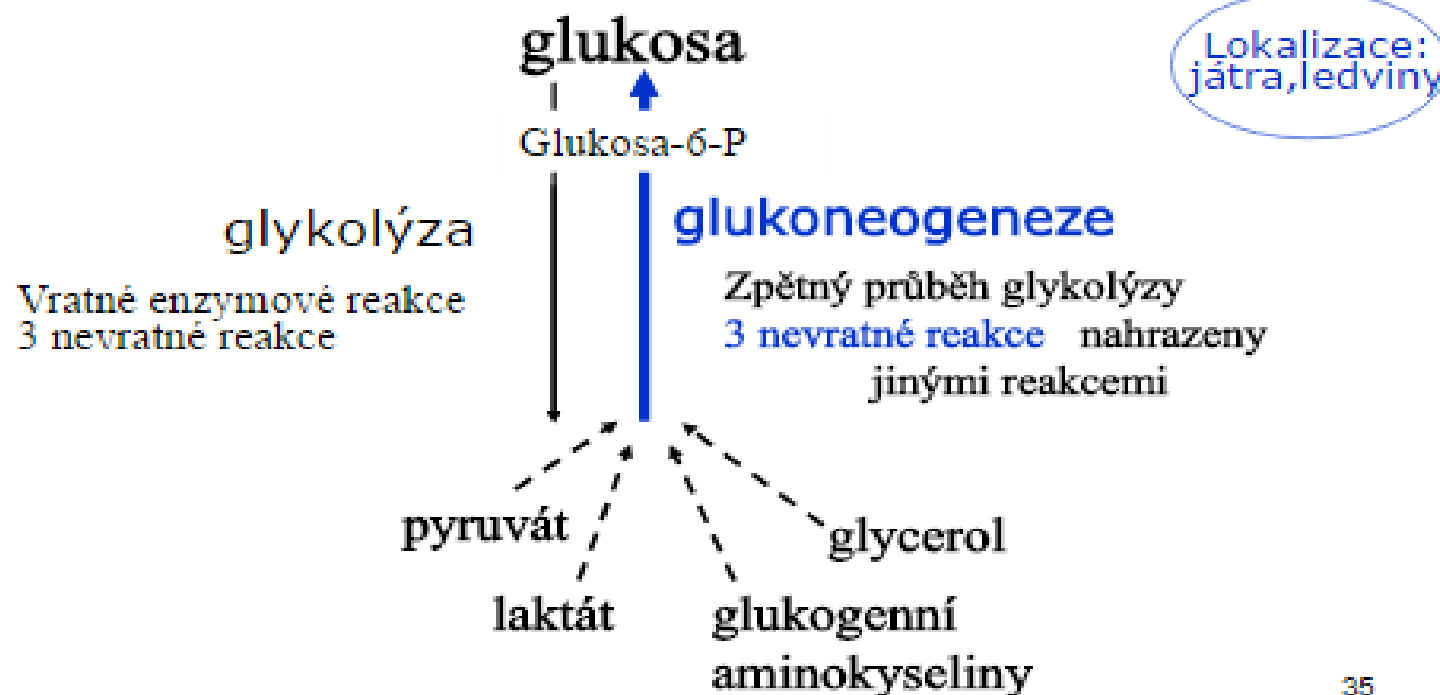
Změna metabolismu v nemoci

- **Glukoneogeneze**= tvorba glukózy z necukerných zdrojů (*AMK, tuky, laktát*).
- *Glukóza poskytuje –C6 pro syntezu nových buněk*
- Na glukoneogenezi se podílí játra, ledviny a GIT.
(*orgány vybaveny enzymem **Glu-6-fosfatasa***)
- “**Svaly**“ se stávají hlavním substrátem pro “ **de novo** “ produkci glukózy z **glukoplastických aminokyselin** (*alanin a glutamin*).
- **Rozvětvené AMK** (*valin, leucin, isoleucin*) a *glutamin* jsou hlavní zdroj N a energie pro poškozenou tkáň a rychle se dělící buňky (zánětlivé buňky, Enterocyty...)
- Svalové AMK jsou zároveň zdrojem pro syntézu **proteinu akutní fáze** a fibrinogen.
- Další zdroje glukózy ve stresovém metabolismu jsou **TAG**- převážně glycerol a laktát (**Coriho cyklus**).

Změna metabolismu v nemoci

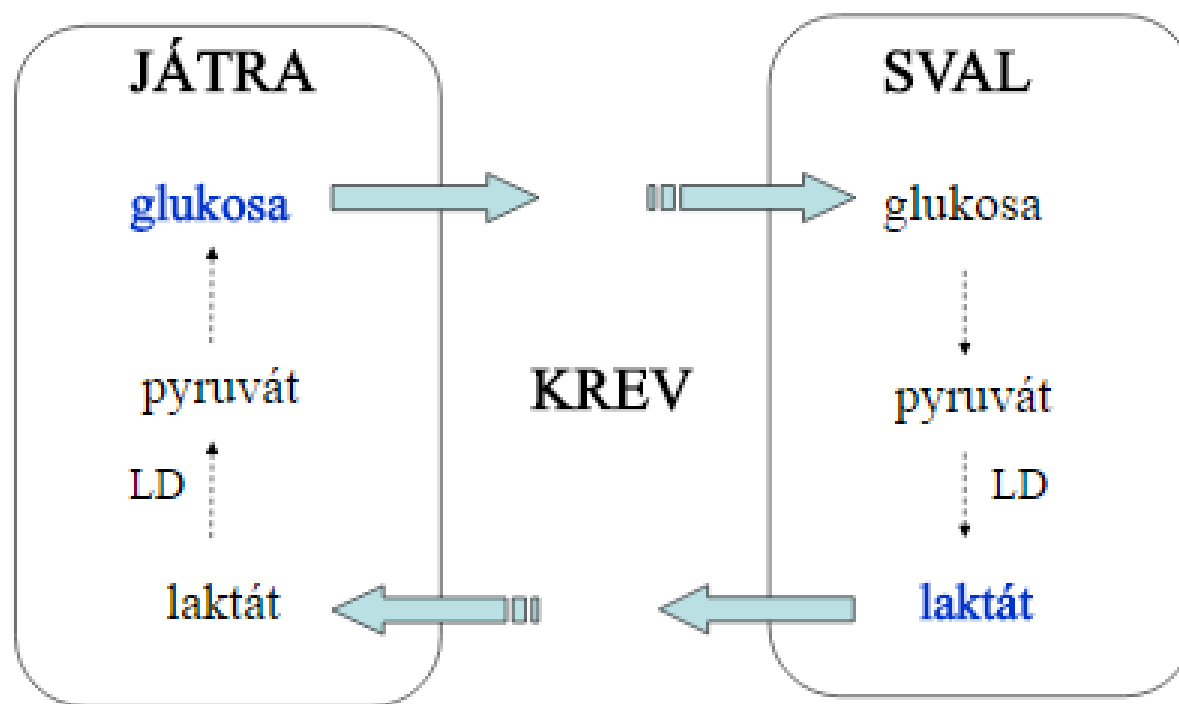
Glukoneogeneze

Syntéza glukosy: z látek vzniklých katabolismem sacharidů
z **necukerných zdrojů**



Změna metabolismu v nemoci

Coriho cyklus Odstraňování laktátu z tkání do jater,
kde se využívá pro tvorbu glukosy



Změna metabolismu v nemoci

Pentosový cyklus

Slouží jako zdroj NADPH a pentos

~~Zdroj energie~~

glukosa

↓
glukosa-6-P

↓
Pentosový cyklus

Lokalizace
např. játra

NADPH



Biosyntetické
reakce

Ribosa-5-fosfát



Syntéza nukleových
kyselin a nukleotidů

Změna metabolismu v nemoci

- **Kde tedy organismus bere energii pokud ne z oxidace glukózy ???**
 - nadměrně z lipidů (oxidace MK, a tuků)
- **Proč organismus nevyprodukuje více glukózy procesem glukoneogeneze??**
 - přežití organismu

Změna metabolismu v nemoci

- **Jak tělo zajistí, že glukosa se neoxiduje a nestává se zdrojem energie?**
 - inhibice pyruvátdehydrogenázy (vytváří acetyl-CoA v Krebsově cyklu)
 - inhibuje anabolickou dráhu- enzym glykogen syntasa, stimulace glukoneogeneze.

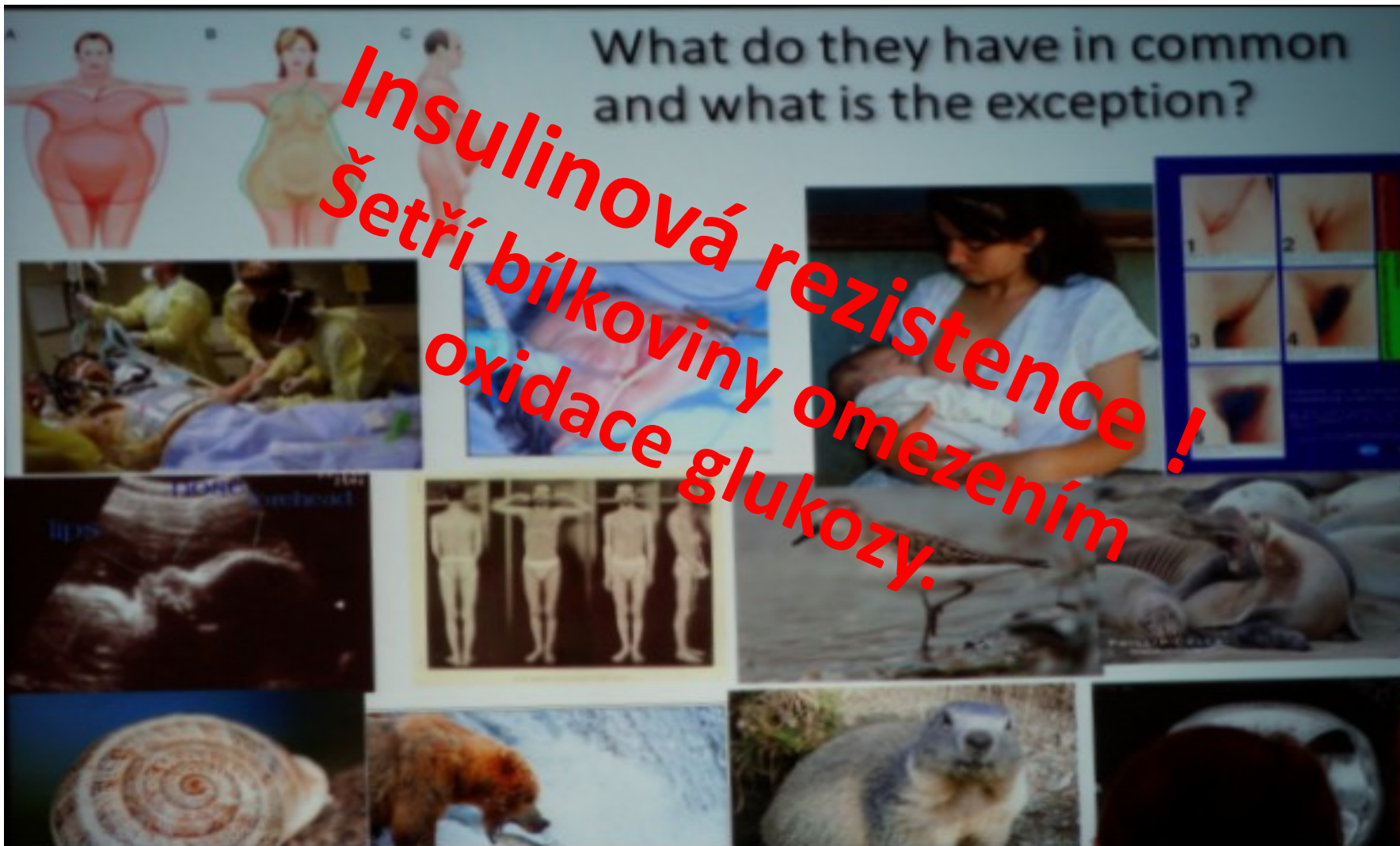
Změna metabolismu v nemoci

- **A co glukóza pro mozek?**

(potřeba 120g Glu / den za normalních podmínek)

- glukóza je natolik spotřebována pro anabolické účely, že mozek je odkázán na MK a ketony.

Změna metabolismu v nemoci



Změna metabolismu v nemoci

- **Retence tekutin a minerální dysbalance:**
 - v akutní fázi má organismus tendence zadržovat Na^+ , zvyšovat ECT (*otoky*)
 - z bunky se uvolňuje do ECT ionty K^+ , P^+ , Mg^{2+} , které jsou vylučovány ledvinami (*vzniká deplece iontů*)

Změna metabolismu v nemoci

**Nyní pár otázek na zamyšlení nebo spíše na
zopakování 😊?**

Připraveni....

Změna metabolismu v nemoci

- **Jaký je tedy cíl stresového hladovění ?**
 - šetření proteinů a prodloužení **přežití !**
- **Jak organismus šetří bílkoviny, resp. svaly ?**
 - inhibice glykogen syntasy
 - inhibice konverze pyruvátu na acetyl-CoA a tedy zabranuje úplné oxidaci v Krebsově cyklu.
 - resyntéza glukózy z laktátu (Cori cyklus), alaninu a glutaminu (stimulace glukoneogeneze)
 - **to vše vede k hyperglykémii a insulinové rezistenci**

Změna metabolismu v nemoci

- **Jakou má úlohu glukóza ve stresovém metabolismu?**
 - anabolismus (syntéza nových buněk a obnova poškozených tkání, detoxikace).
- **Je hyperglykémie škodlivá ?**
 - ano, doporučeno je udržovat glykémii 6-10 mmol/l.

Změna metabolismu v nemoci

- Co je závažnější – hypoglykemie či hyperglykemie?
-hypoglykemie, protože zabíjí

Kriticky nemocný pacient

- Kritický stav je srovnatelný s vrcholovou zátěží trénovaného sportovce
- **ICU pacient:** netrenovaný amater, závod 24/7, žádná restaurační fáze, žádná metabolická rehabilitace
 - trvající katabolický /hypermetabolický stav a mitochondriální dysfce měsíce-roky po propuštění!
= **Long-term ICU illness**= Chronic. Critical illness(CCI)
(sarkopenie, ak. stav, polyneuropatie kriticky nemocných)
- Mortalita hospitalizace 20-50%, 40% rehospitalizace do 1. roku
- 50-70% pacientů nepřežije 1 rok
- Jen 12% obnovení původní soběstačnosti v 1.roce

Take home message

- Reakce organismu na stres univerzální- zánětlivá/cytokinová a neuroendokrinní.
- Metabolická odpověď organismu zajišťuje potřeby zvýšených energetických nároků během akutní fáze.
Chybí však alternativní zdroj energie jako u prostého hladovění, rozvíjí se autokanibalismus vlastních bílkovin (svalů)!
- Těžký průběh nemoci může způsobit ztrátu až 1kg svalů/den.
- Pro intenzivní medicínu je důležitá výchozí svalová hmota
(*LBM-lean body mass*)
- Vyšší riziko logicky vyplývá pro vstupně malnutriční pacienty
(*sarkopenická obezita, podvýživa s BMI pod 18kg/m²*)
- Kritický pokles bílkovin spojený se smrtí se popisuje poklesem hodnoty pod 50% (10-14 dní neléčený kriticky nemocný)

Prosté hladovění versus stresové

	Simple starvation (> 72 h)	Stress starvation
Metabolic rate	↓	↑
Protein catabolism (relatively)	↓	↑
Protein synthesis (relatively)	↓	↑
Protein turnover	↓	↑
Nitrogen balance	↓	↓↓
Gluconeogenesis	↓	↑
Ketosis	↑↑	-
Glucose turnover	↓	↑
Blood glucose	↓	↑
Salt and water retention	↑	↑↑↑
Plasma albumin	-	↓↓

Opravdu rizikový pacient

- **hmotnost** 18,5 < BMI > 35
- **změna hmotnosti** -5% /3měs. nebo -10%/6měs.
- **svaly** sarkopenie M<7kg/m², Ž<5kg/m²
↓svalové síly, ↓soběstačnosti
- **hladovění předcházející** < 50% denní potřeby > 5-7 dní
- **hladovění předpokládané** > 7dní < 50% denní potřeby
> 10dní < 60% denní potřeby
- **imunita** recid. infekty, ↓hojení ran
- **nemoc = katabolismus** ↑zánětlivá odpověď, ↑katabolismus
dU-N > 20g/d
přítomnost chronického onemocnění

Nutriční cíle na JIP

- **Energie:**

- nepřímá kalorimetrie (zlatý standard)
- formule (25-30 kcal/kg BW)

- **Protein:**

- ESPEN: 1,3-1,5g/kg/BW
- ASPEN: podle BMI (<30:1,2-2,0g; 30-40:2,0g; >40:2,5g)

BW rozlišujeme ABW, IBW a Adj.BW.

IBW: pokud rozdíl ABW-IBW(výška-100) je < 10%; ABW: pokud ABW< 90% IBW

Adj.BW: pokud ABW>120% IBW; Adj.BW= (ABW-IBW)x 0,25 + IBW

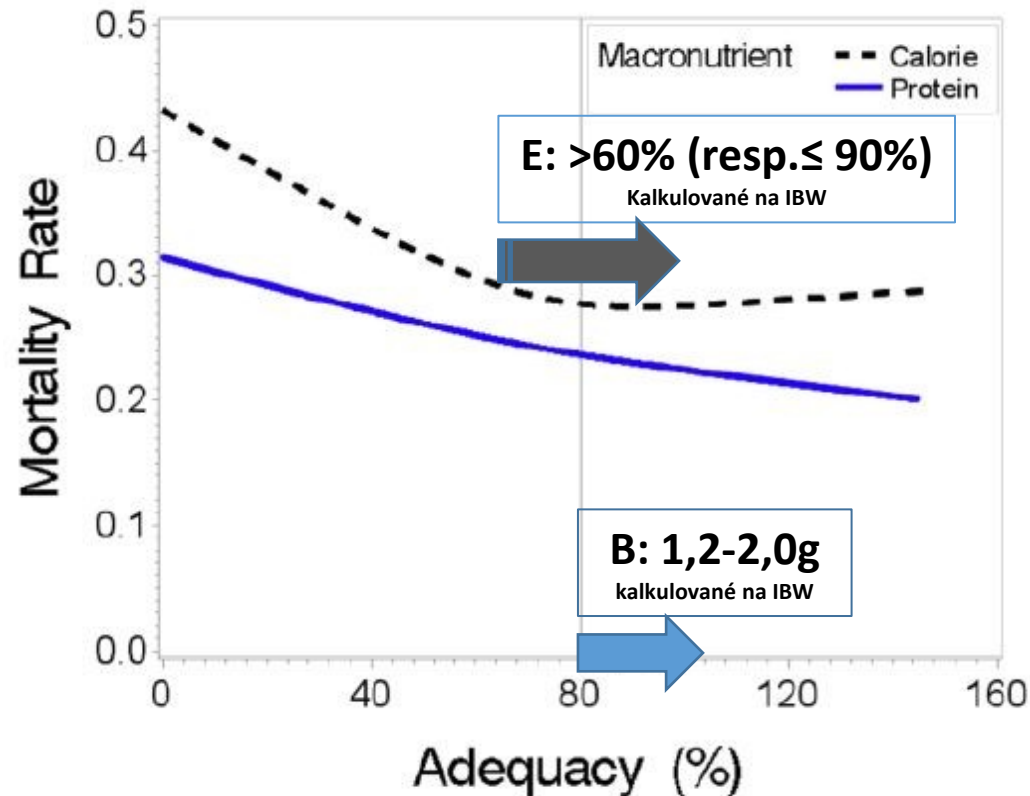
(1) Taylor BE et al. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient:(SCCM)and (A.S.P.E.N.). Crit Care Med 2016;44:390-438.

(2) Singer P, Berger MM, Van den Berghe G, et al. ESPEN guidelines on parenteral nutrition: intensive care. Clin Nutr 2009; 28:387-400.

(3) McClave SASPEN.(Board of directors and the American college of critical care medicine. guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the adult critically ill patient: (SCCM) and (A.S.P.E.N.)J Parentr Enter Nutr2009; 33: 277e317

Doporučené nutriční cíle u kriticky nemocných na JIP

(z výsledků observačních studií)



- **Dobře živený pacient Nutric score: <5(4):**
proteinové cíle 1,2-2,0g /kg IBW podpořené adekvátní dodávkou energie > 55-60 % kalkulované na IBW od 5. (8.dne), pokud se pac. nerozjí.
- **Podvyživený pacient Nutric score >5(4):**
proteinové cíle 1,2-2,0g /kg IBW podpořené adekvátní dodávkou energie >60% od 1. dne po oběhové stabilizaci.
(d0-5: 15-25kcal; d+5: 25-30kcal /kg IBW-preferovány bílkoviny!!!)
- **Energetický overfeeding (≥110% REE)** v prvním týdnu na JIP zhoršuje mortalitu.
Kalkulovat výživovou i nevýživovou energii na JIP!
(citrát při CVVHD, propofol...)
- **Underfeeding (< 60% nutr. cíle)** škodí hlavně u pac. s rizikem, či zn. malnutrice.

- (1) Weijs PJM, et al. Early high protein intake is associated with low mortality and energy overfeeding with high mortality in non-septic mechanically ventilated critically ill patients. Crit Care 2014;18:701
- (2) Michele Nicolo, Daren K Heyland et al. Clinical Outcomes Related to Protein Delivery in a Critically Ill Population: A Multicenter, Multinational Observation Study. JPEN 2015;40 (1), 45-51.
- (3) Elke et al. Close to recommended caloric and protein intake by enteral nutrition is associated with better clinical outcome of critically ill septic patients: secondary analysis of a large international nutrition database Critical Care 2014, 18:R29
- (4) HEYLAND, Daren K, Rupinder DHALIWAL, Xuran JIANG a Andrew G DAY. Identifying critically ill patients who benefit the most from nutrition therapy: the development and initial validation of a novel risk assessment tool. Critical Care. 2011, 15(6), R268-
- (5) Wischmeyer, Curr Opin Crit Care 2016, 22:279-284
- (6) RAHMAN, Adam, Rana M. HASAN, Ravi AGARWALA, Claudio MARTIN, Andrew G. DAY a Daren K. HEYLAND. Identifying critically-ill patients who will benefit most from nutritional therapy: Further validation of the "modified NUTRIC" nutritional risk assessment tool. Clinical Nutrition. 2016. 35(1). 158-162.

Dosažení nutričního cíle u kriticky nemocných na JIP

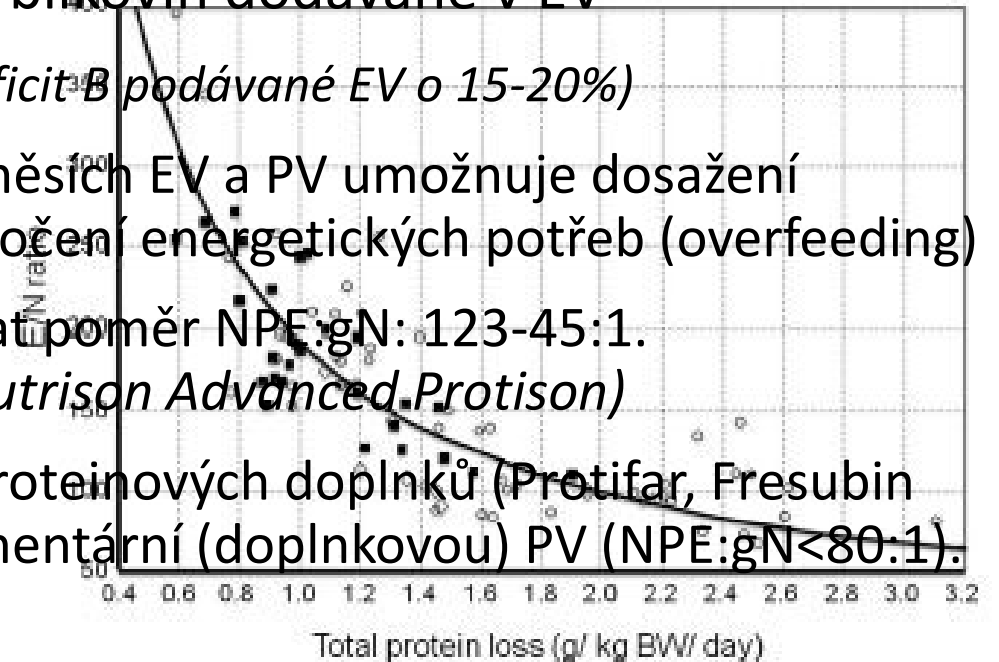
- Vedle potřeby maximálního příjmu bílkovin ($B > 1,2 \text{ g/kg}$: $1,2-2,0 \text{ g}$) je nutné klást důraz také na poměr E:gN, resp. NPE:gN ve směsích EV a PV.
- Tento poměr významně ovlivňuje množství bílkovin dodávané v EV

Stresové přípravky EV s NPE:gN $> 150:1$ (proti $100:1$) snižují deficit B podávané EV o 15-20%

NPE:gN: 123-45:1

- Správný poměr hlavně NPE:gN ve výživových směsích EV a PV umožňuje dosažení anabolického poměru E:kal:gN ($\geq 150:1$) a adekvátní dávky bílkovin, snižuje riziko překročení energetických potřeb (overfeeding)

- Stresové přípravky by optimálně měly dosahovat poměr NPE:gN: 123-45:1. (např. Fresubin Intensive, Nutricomp Intensiv, Nutrison Advanced, Protison)
- Proteinové cíle lze časně dosáhnout použitím proteinových doplňků (Protifar, Fresubin protein powder) nebo správně zvolenou suplementární (doplňkovou) PV (NPE:gN $< 80:1$).



(1) Kreymann G, DeLegge MH, Luft G, Hise ME, Zaloga GP. The ratio of energy expenditure to nitrogen loss in diverse patient groups e a systematic review. Clin Nutr 2012;31:168e75

(2) Stephen Taylor, et al. Critical care: Meeting protein requirements without overfeeding energy. Clinical Nutrition ESPEN. Vol.11, February 2016, 55–62.

Poměr E/B?

- dle fáze nemoci

1 kcal = 4,187 kJ

1g N = 6,25g AK

STRESS ?	SEVERE	MODERATE	NO
kcal E / g N	< 100 : 1 <small><1000kcal/60g B</small>	150-100 : 1 <small>1000-1500kcal/60gB</small>	> 150 : 1 <small>>1500kcal/60gB</small>
%B / E	> 20% proteinu	15-20% proteinu	< 15% proteinu
gB / IBW	1,5-2,0 g/kg/d	1,0-1,5 g/kg/d	0,8-1,0 g/kg/d
	NADSTANDARDNÍ VÝŽIVA		STANDARDNÍ VÝŽIVA

- dle stavu pacienta

kachexie/malnutrice/obesita — orgánová dysfce — věk

Dosažení nutričního cíle u kriticky nemocných na JIP

- Zahájení umělé výživy **ihned po HD stabilizaci pacienta (24-48hod.)**
- KA nejsou KI → přiměřená dávka a rychlost!
- **startovací dávka a rychlost/objem navyšování je individuální**
- **nenechat se odradit symptomy dysfce GIT!** 80% pacientů má potenciál dostat EV! → zpomalení EV o 50% (nevysazovat)
- stop EV pouze při KI x zachovat trofickou dávkou 10-20ml/h (<250-500ml/d)
- **volumové > hodinové** protokoly podávání EV
- **gastrické i postpylorické** krmení je přípustné

EV je nutriční „metodou volby“ ...

1. časná **EV** je prioritní
2. zohlednění proteinového cíle **EV** (výběr „stresové“ formule)
3. **EV + supl. PV** (z důvodu doplnění B, resp. E/B)
4. **PV** + trofická EV
5. **úplná PV**

není- li dosaženo cílové dávky EV
resp. plné realimentace do 3.(-8.) dne
anebo vstupně při přítomné malnutrici

... ale včas přidávat suplementační PV
nebo alespoň suplementaci bílkovin
parenterálně!

Děkuji za pozornost