

Proč se nám nedaří....



Luboš Sobotka

**3. interní gerontometabolická klinika
Lékařská fakulta UK & Fakultní nemocnice
Hradec Králové**

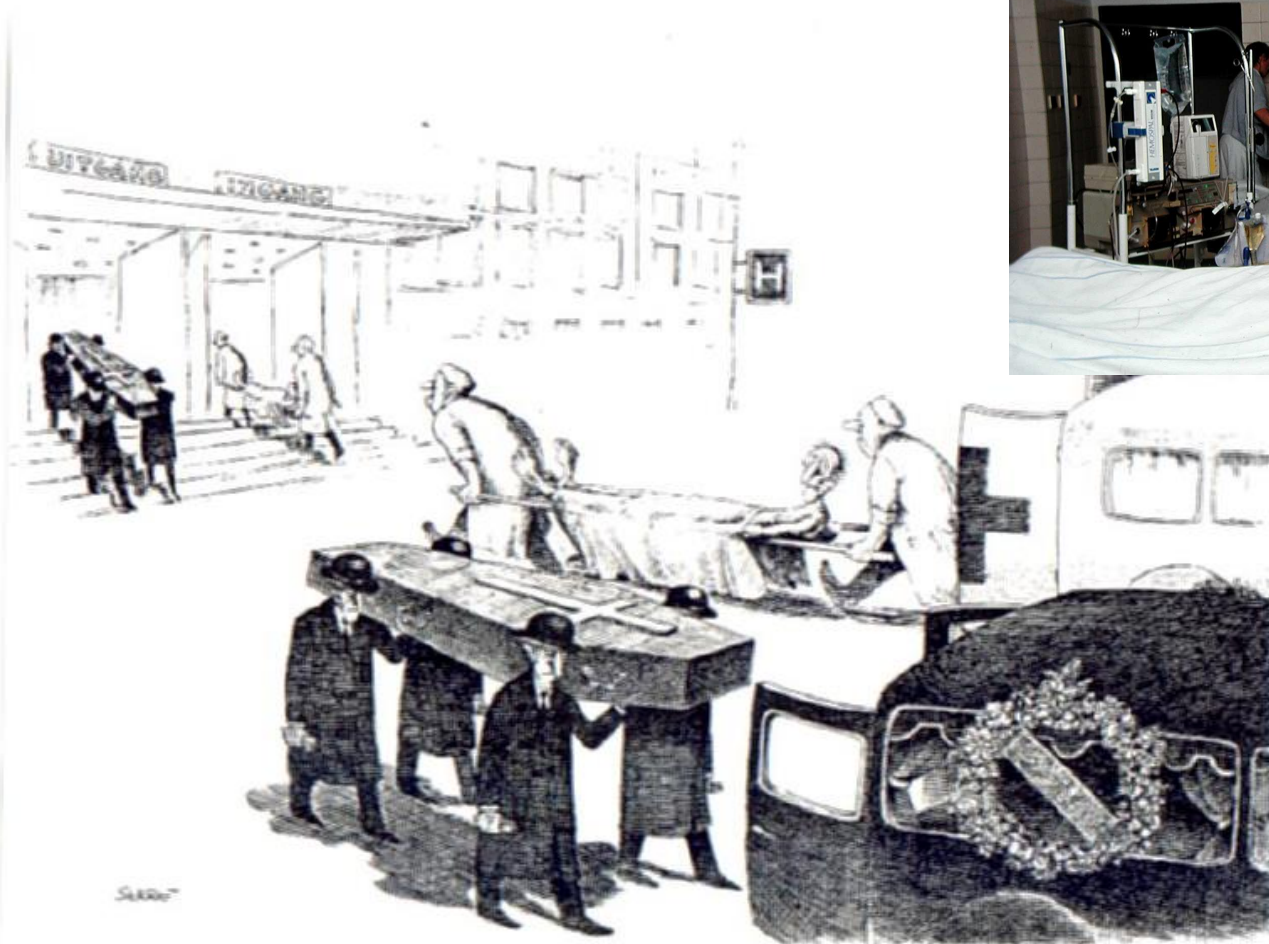


Vztah mezi stavem výživy a prognózou nemocného je důležitý u kriticky nemocných jedinců vyžadujících chronickou intenzivní péči. Nemocného, který překoná život ohrožující fázi kritického onemocnění, čeká prolongovaná hospitalizace s mnoha komplikacemi a závislostí na přístrojích.

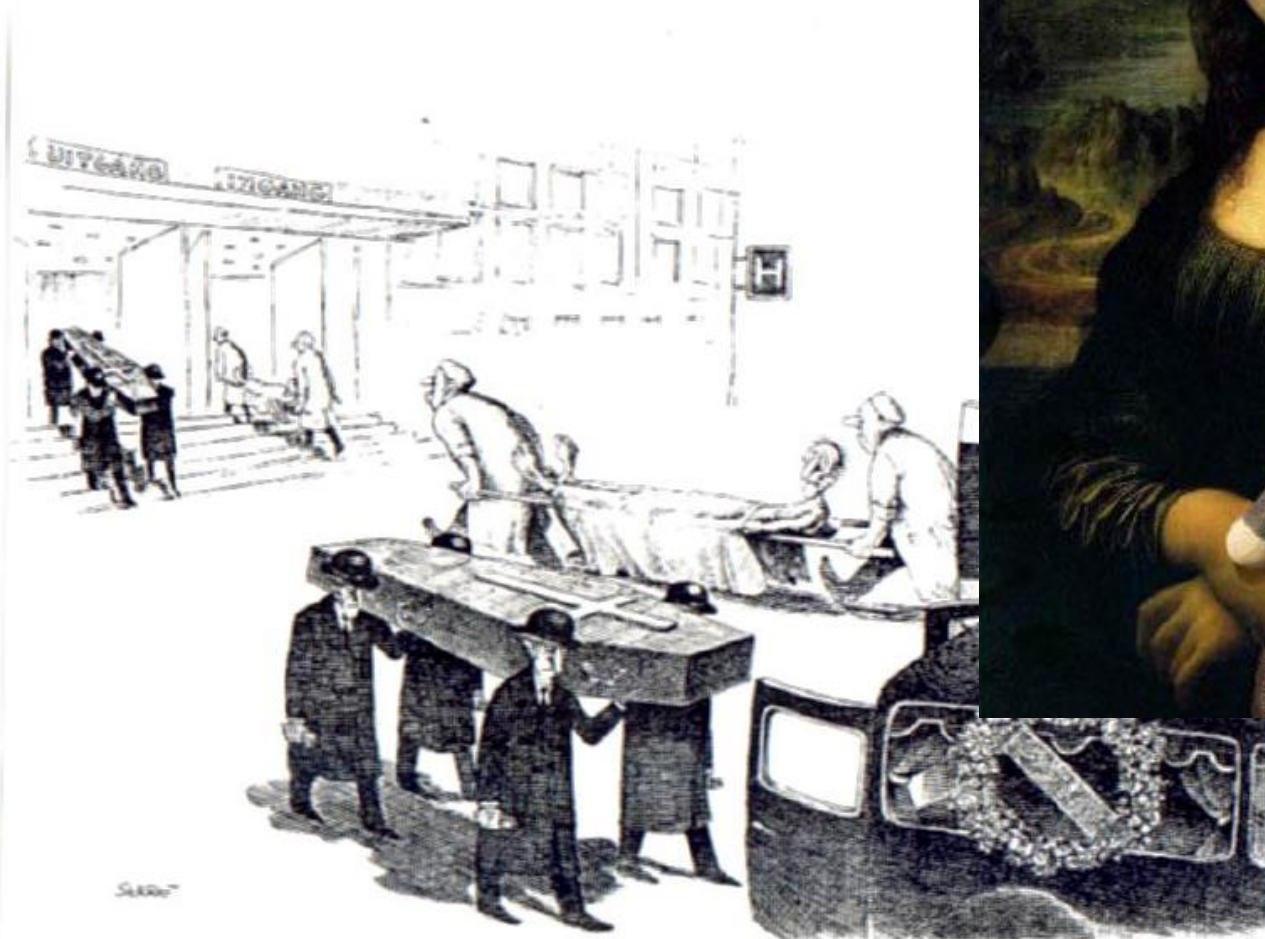




Následuje překlad do LDN ...



Proč se nám nedaří?





Proč se nám nedaří?

- ✓ **Nekriticky věříme EBM a klinickým studiím ve výživě**
- ✓ **Věříme magickým střelám nevěříme patofyziologii a metabolismu**
- ✓ **Špatně definované cíle výživy**
- ✓ **Lineární způsob myšlení**



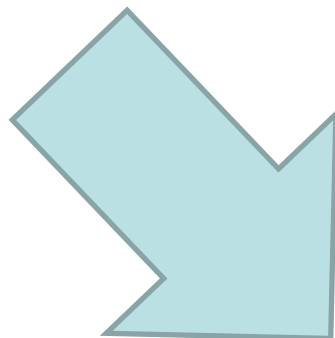
Proč se nám nedaří?

- ✓ **Nekriticky věříme EBM a klinickým studiím ve výživě**
- ✓ Věříme magickým střelám nevěříme patofyziologii a metabolismu
- ✓ Špatně definované cíle výživy
- ✓ Lineární způsob myšlení



Evidence Based Medicine

- ✓ Randomizované studie
- ✓ Meta-analýzy



Dej to všem!!!



ORIGINAL ARTICLE

Early versus Late Parenteral Nutrition in Critically Ill Adults

Michael P. Casaer, M.D., Dieter Mesotten, M.D., Ph.D.,
Greet Hermans, M.D., Ph.D., Pieter J. Wouters, R.N., M.Sc.,
Miet Schetz, M.D., Ph.D., Geert Meyfroidt, M.D., Ph.D.,
Sophie Van Cromphaut, M.D., Ph.D., Catherine Ingels, M.D.,
Philippe Meersseman, M.D., Jan Muller, M.D., Dirk Vlasselaers, M.D., Ph.D.,
Yves Debaveye, M.D., Ph.D., Lars Desmet, M.D., Jasperina Dubois, M.D.,
Aime Van Assche, M.D., Simon Vanderheyden, B.Sc.,
Alexander Wilmer, M.D., Ph.D., and Greet Van den Berghe, M.D., Ph.D.

CONCLUSIONS

Late initiation of parenteral nutrition was associated with faster recovery and fewer complications, as compared with early initiation. (Funded by the Methusalem program of the Flemish government and others; EPaNIC ClinicalTrials.gov number, NCT00512122.)



NRS categories n. (%)			0.71
3	1050 (45.1)	1014 (43.9)	
4	862 (37.0)	851 (36.8)	
5	207 (8.9)	231 (10.0)	
6	171 (7.4)	178 (7.7)	
7	38 (1.6)	38 (1.6)	
Sepsis upon admission n. (%)	505 (21.7)	510 (22.1)	0.76
Emergency admission n. (%)	970 (41.7)	956 (41.4)	0.82
APACHE II score upon admission (mean \pm SD)	23 \pm 10	23 \pm 11	0.85
	Late PN	Early PN	P Value
	(N = 2328)	(N=2312)	
Safety outcome			
<i>Vital status</i>			
Discharged live from ICU within 8 days n.(%)	1750 (75.2)	1658 (71.7)	0.007
ICU mortality n.(%)	141 (6.1)	146 (6.3)	0.76
Hospital mortality n.(%)	242 (10.4)	251 (10.9)	0.63
90 day mortality n.(%) †	257 (11.2)	255 (11.2)	1
<i>Nutrition related complications n.(%)</i>	423 (18.2)	434 (18.8)	0.62
Vomiting or aspiration n.(%)	284 (12.2)	295 (12.8)	0.59

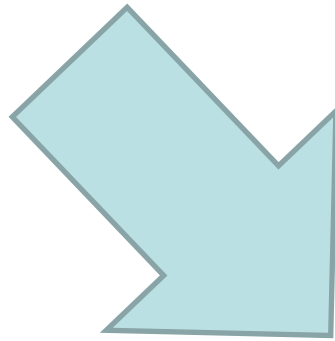


NRS categories n. (%)			0.71
3	1050 (45.1)	1014 (43.9)	
4	862 (37.0)	851 (36.8)	
5	207 (8.9)	231 (10.0)	
6	171 (7.4)	178 (7.7)	
7	38 (1.6)	38 (1.6)	
Sepsis upon admission n. (%)	505 (21.7)	510 (22.1)	0.76
Emergency admission n. (%)	970 (41.7)	956 (41.4)	0.82
APACHE II score upon admission (mean \pm SD)	23 \pm 10	23 \pm 11	0.85
	Late PN	Early PN	P Value
	(N = 2328)	(N=2312)	
Safety outcome			
<i>Vital status</i>			
Discharged live from ICU within 8 days n.(%)	1750 (75.2)	1658 (71.7)	0.007
ICU mortality n.(%)	141 (6.1)	146 (6.3)	0.76
Hospital mortality n.(%)	242 (10.4)	251 (10.9)	0.63
90 day mortality n.(%) †	257 (11.2)	255 (11.2)	1
<i>Nutrition related complications n.(%)</i>			
Vomiting or aspiration n.(%)	284 (12.2)	295 (12.8)	0.59



Outcome Based Medicine

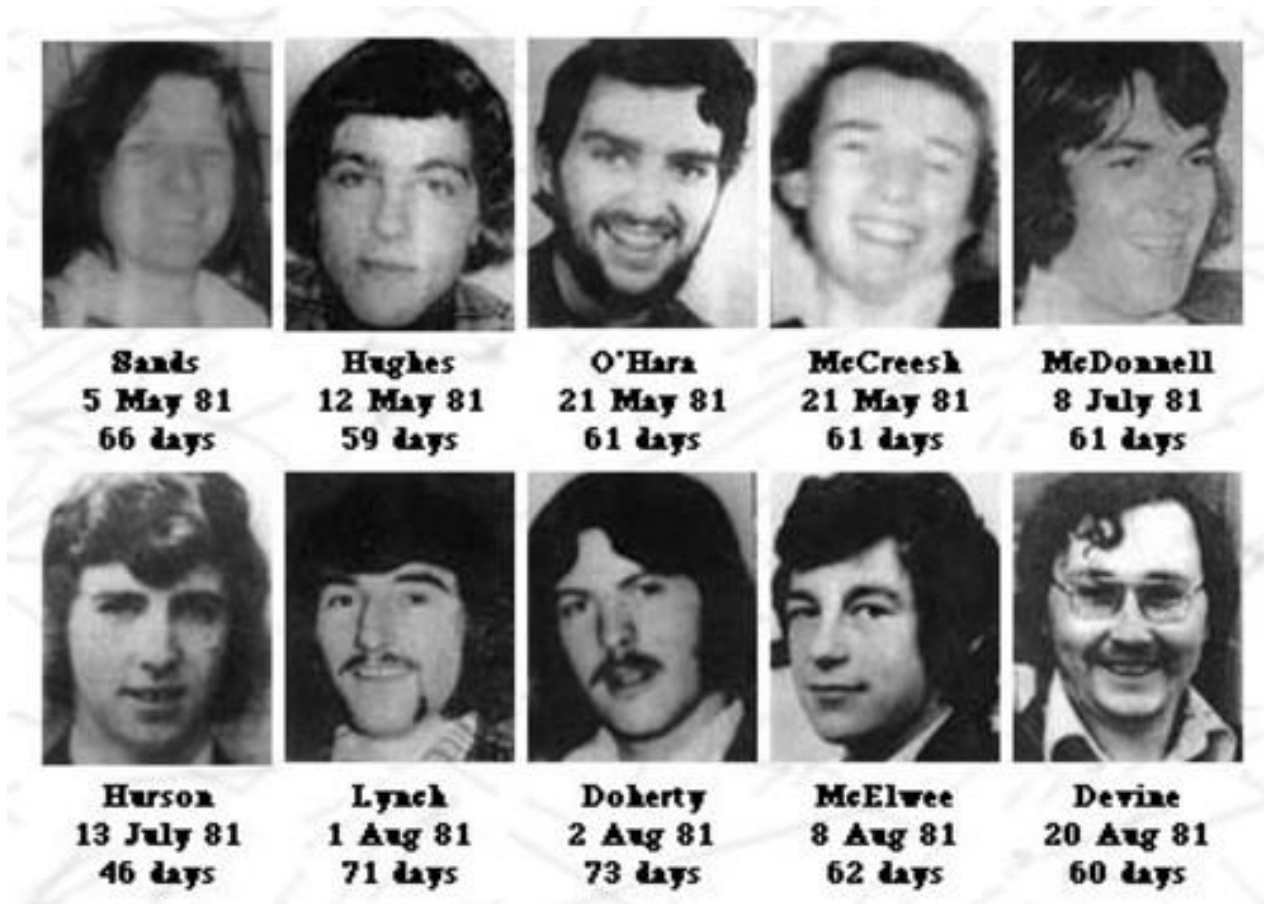
- ✓ Co chci docílit
- ✓ Znalost metabolismu (názory se mění)



Přemýšlej leč a sleduj!!!



Severoirští hladovkáři



Všichni až na jednoho zemřeli mezi 59-73 dny



Severoirští hladovkáři



Sands
5 May 81
66 days



Hughes
12 May 81
59 days



O'Hara
21 May 81
61 days



McCreesh
21 May 81
61 days



McDonnell
8 July 81
61 days



Hurson
13 July 81
46 days



Lynch
1 Aug 81
71 days



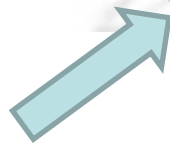
Doherty
2 Aug 81
73 days



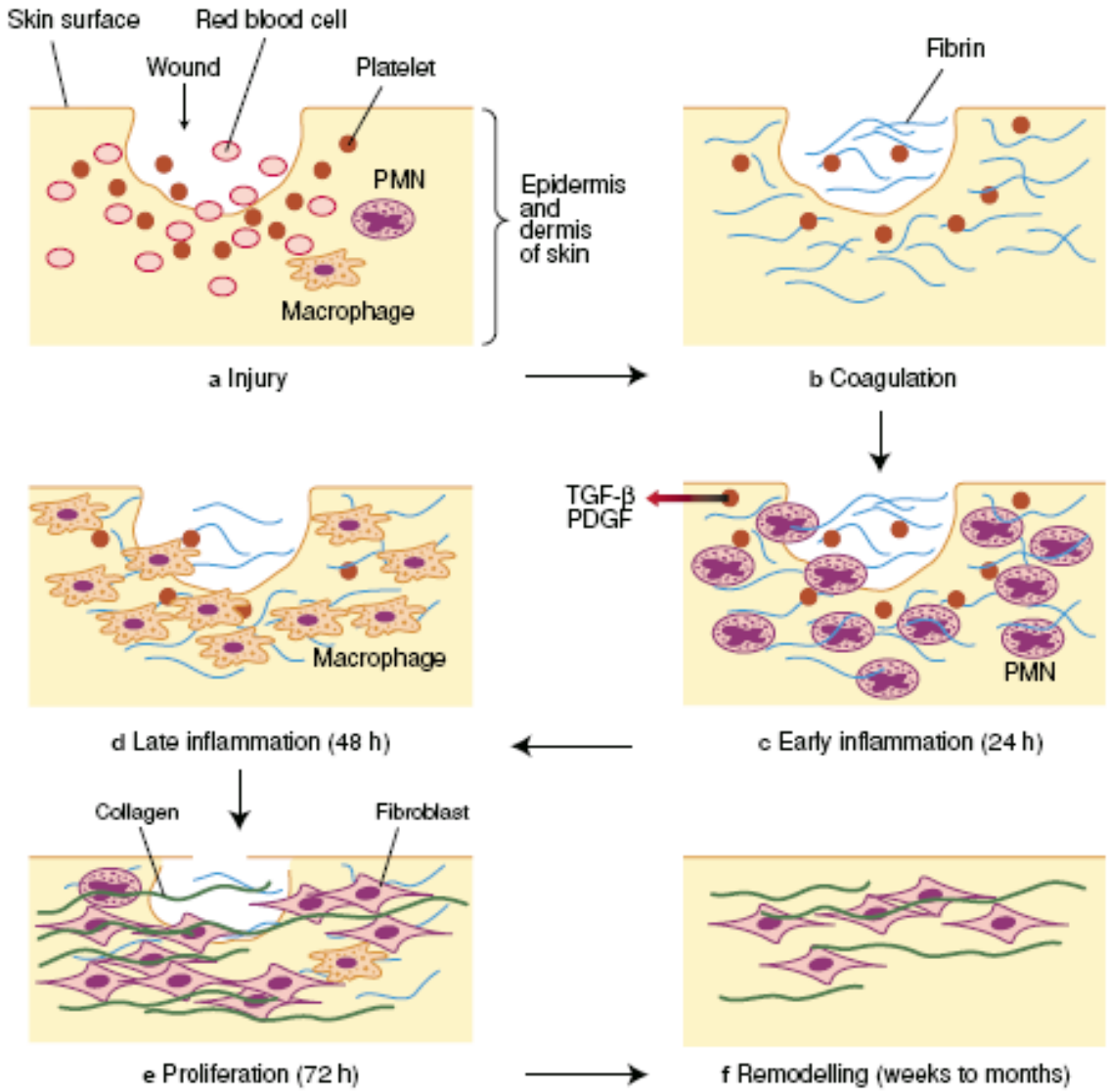
McElwee
8 Aug 81
62 days



Devine
20 Aug 81
60 days



Postřelen před
hladovkou



The phases of cutaneous wound healing

Expert Reviews in Molecular Medicine ©2003 Cambridge University Press

Stádia hojení rány:

Trauma/Nemoc

Srážení krve

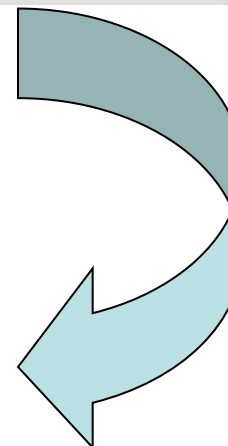
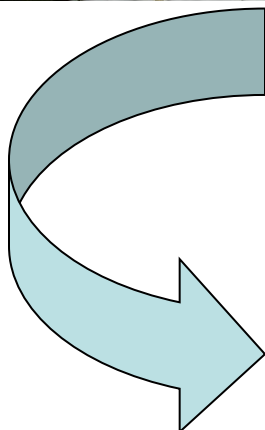
Časný zánět

Pozdní zánět:

- ✓ **Nárůst biomasy/buněk**
- ✓ **Remodelace**

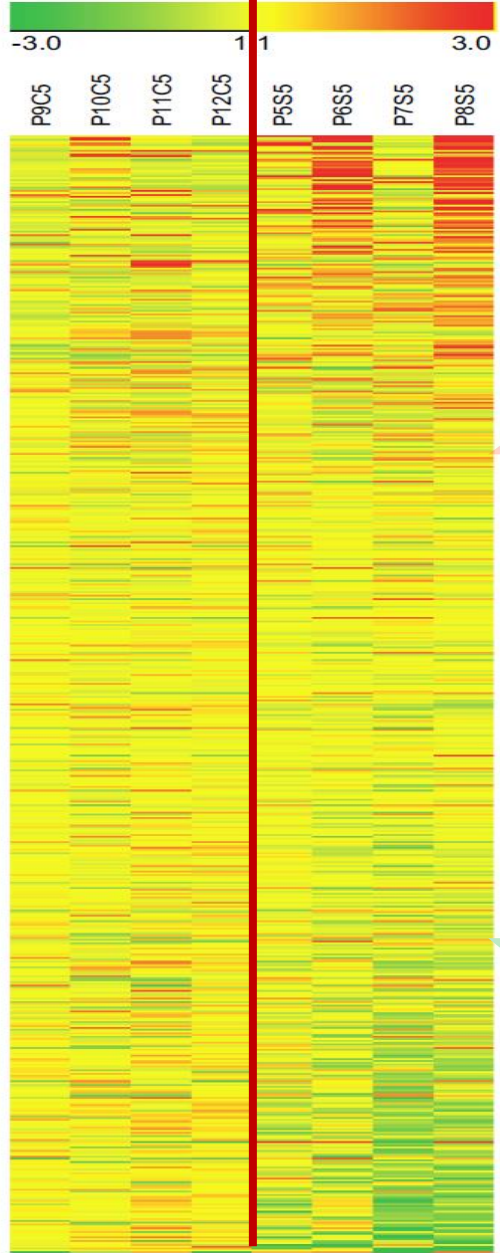
Beans et al 2003

Hojení rány - anabolický proces využívající vlastní rezervy





imobilizace imobilizace & sepse



Chmokiny
Kinázy
Transkripce

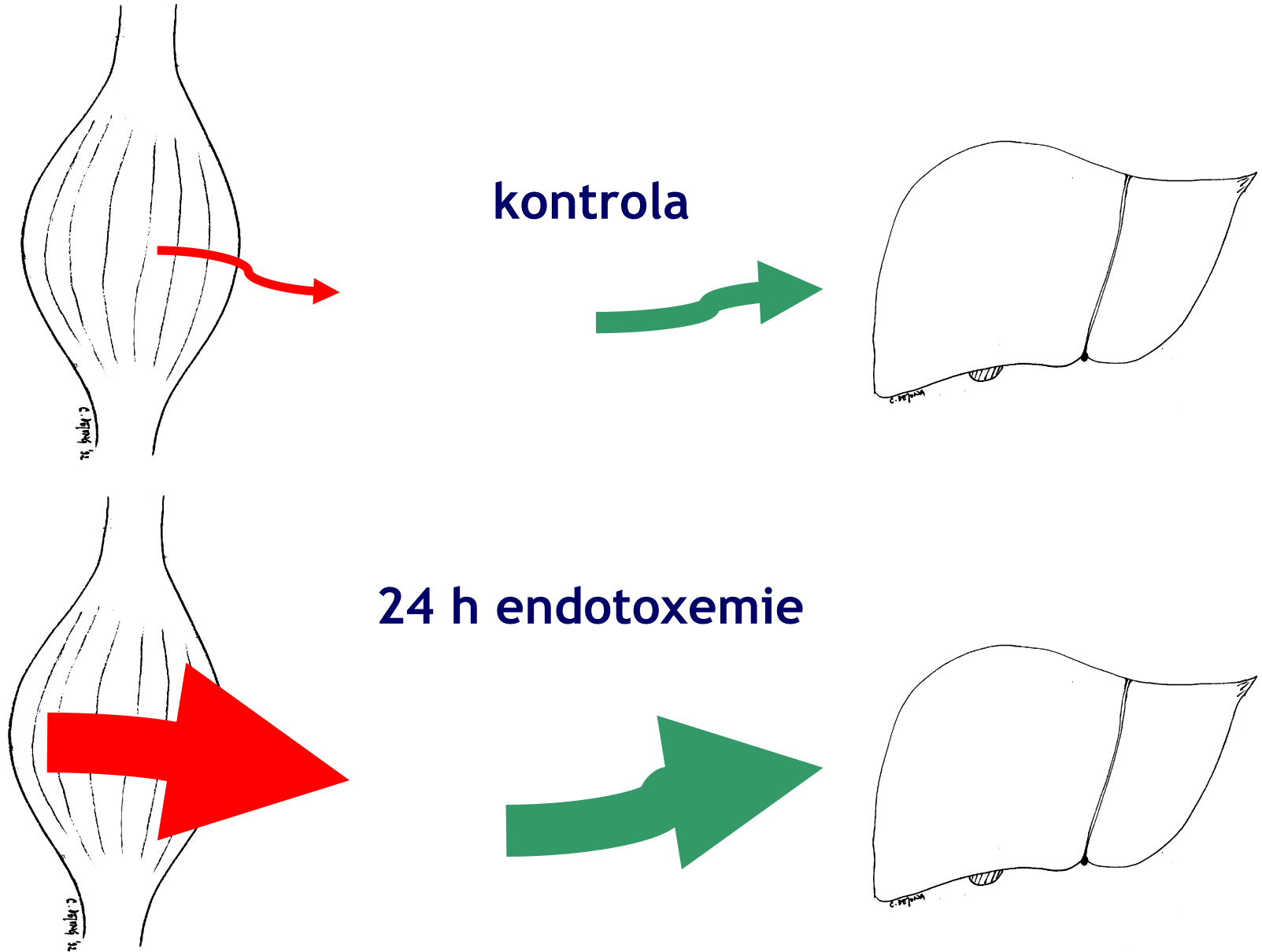
Oxidace
HSP
Sarkoméry

Mapa 537 genů ve svalech kontrolních a septických selat

Pathway Name	Total Proteins, <i>n</i>	Matching Proteins in Data	% in Data
<i>Upregulated</i>			
dissolution of fibrin clot	8	2	25
circadian clock	27	5	18
signaling by Notch	23	3	13
formation of fibrin clot (clotting cascade)	29	3	10
GP1b-IX-V activation signaling	10	1	10
prostanoid metabolism	12	1	8
response to elevated platelet cytosolic Ca ²⁺	83	7	8
integrin alphaIIb beta3 signaling	28	2	7
MAPK targets/nuclear events mediated by MAP kinases	27	2	7
platelet adhesion to exposed collagen	14	1	7
<i>Downregulated</i>			
signaling by Wnt	58	8	13
metabolism of nitric oxide	10	1	10
regulation of apoptosis	58	6	10
regulation of insulin-like growth factor (IGF) activity by insulin-like growth factor binding proteins (IGFBPs)	19	2	10
regulation of DNA replication	71	7	9
metabolism of RNA	139	12	8
processing of capped intron-containing pre-mRNA	111	9	8
processing of capped intronless pre-mRNA	23	2	8
protein folding	35	3	8
APC/C-mediated degradation of cell cycle proteins	79	6	7

Aare S, et al. 2014

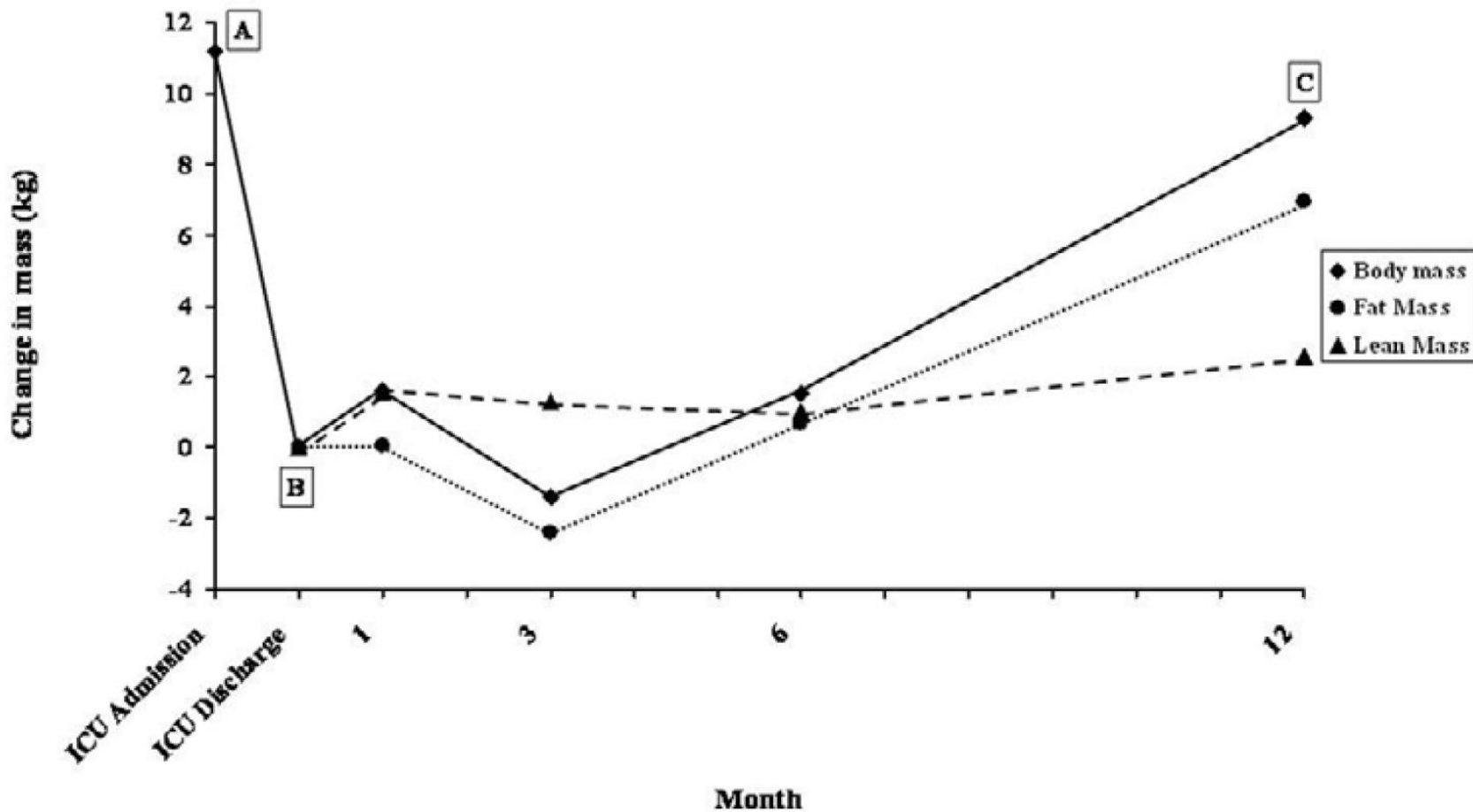
Flux aminokyselin



Bruins et al 2003

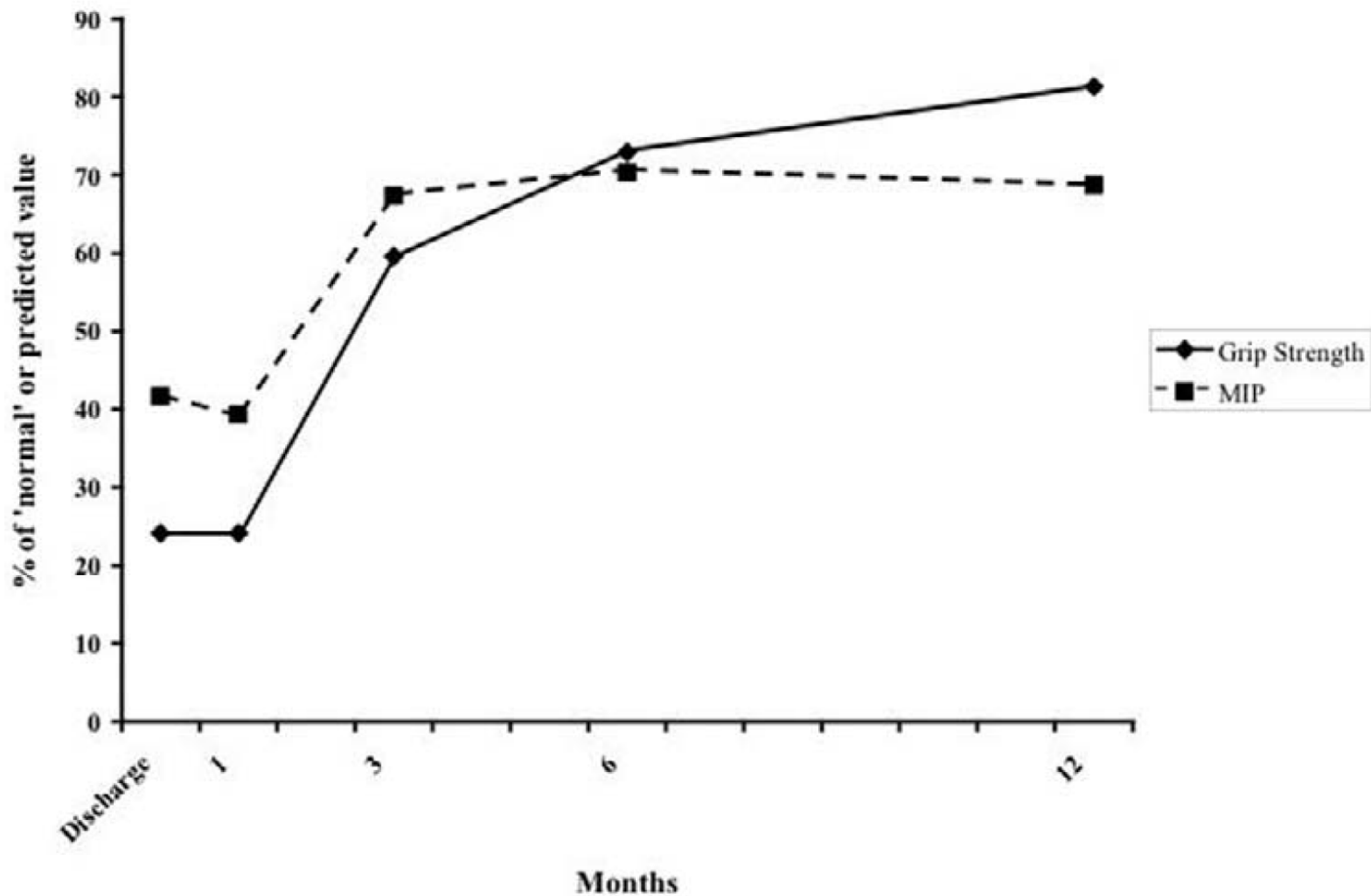


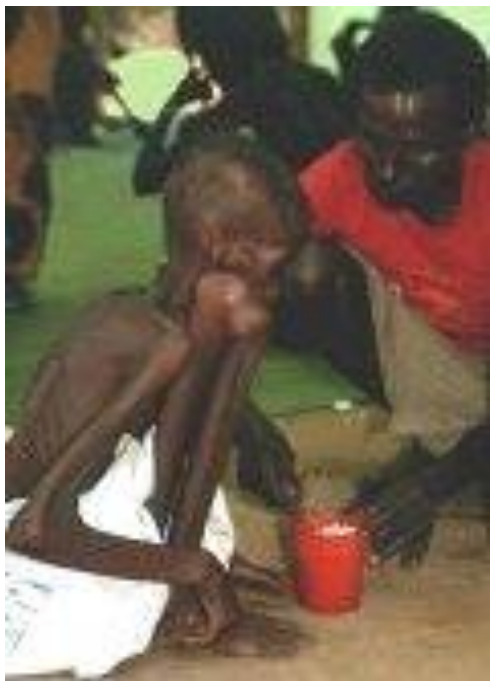
Tělesné složení po pobytu na JIP





Svalová síla po pobytu na JIP





Podvýživa

Podvýživa & nemoc





Protein kinetic differences between children with edematous and nonedematous severe childhood undernutrition in the fed and postabsorptive states¹⁻³

Farook Jahoor, Asha Badaloo, Marvin Reid, and Terrence Forrester

Whole-body and splanchnic leucine kinetics in children with edematous or nonedematous severe childhood undernutrition (SCU) in the fed state[†]

Leucine kinetics	Malnourished state		Recovered state	
	Nonedematous SCU (n = 7)	Edematous SCU (n = 7)	Nonedematous SCU (n = 7)	Edematous SCU (n = 7)
Total flux^{2,3}				
$\mu\text{mol} \cdot \text{kg body wt}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$	130 ± 7	105 ± 5.3 ^{4,5}	138 ± 7.8	151 ± 4.8
$\mu\text{mol} \cdot \text{kg fat-free wt}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$	146 ± 8	118 ± 5.8 ^{4,5}	165 ± 10	180 ± 5.5
Endogenous flux^{2,3}				
$\mu\text{mol} \cdot \text{kg body wt}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$	82 ± 7.2	59 ± 5.1 ^{4,5}	91 ± 7.8	106 ± 4.1
$\mu\text{mol} \cdot \text{kg fat-free wt}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$	92 ± 8.1	66 ± 5.5 ^{4,5}	109 ± 9.8	125 ± 4.8
Splanchnic uptake				
$\mu\text{mol} \cdot \text{kg body wt}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$	12.2 ± 2.2	14.4 ± 1.4	9.2 ± 1.1	14.2 ± 1.7
$\mu\text{mol} \cdot \text{kg fat-free wt}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$	13.5 ± 2.5	16.1 ± 1.6	11 ± 1.1	17 ± 2.1
Splanchnic uptake (% of enteral intake)	29 ± 5	35 ± 3	22 ± 3	34 ± 4

Rozvoj otoku souvisel se ztrátou schopnosti mobilizovat aminokyseliny



Plasmatické aminokyseliny

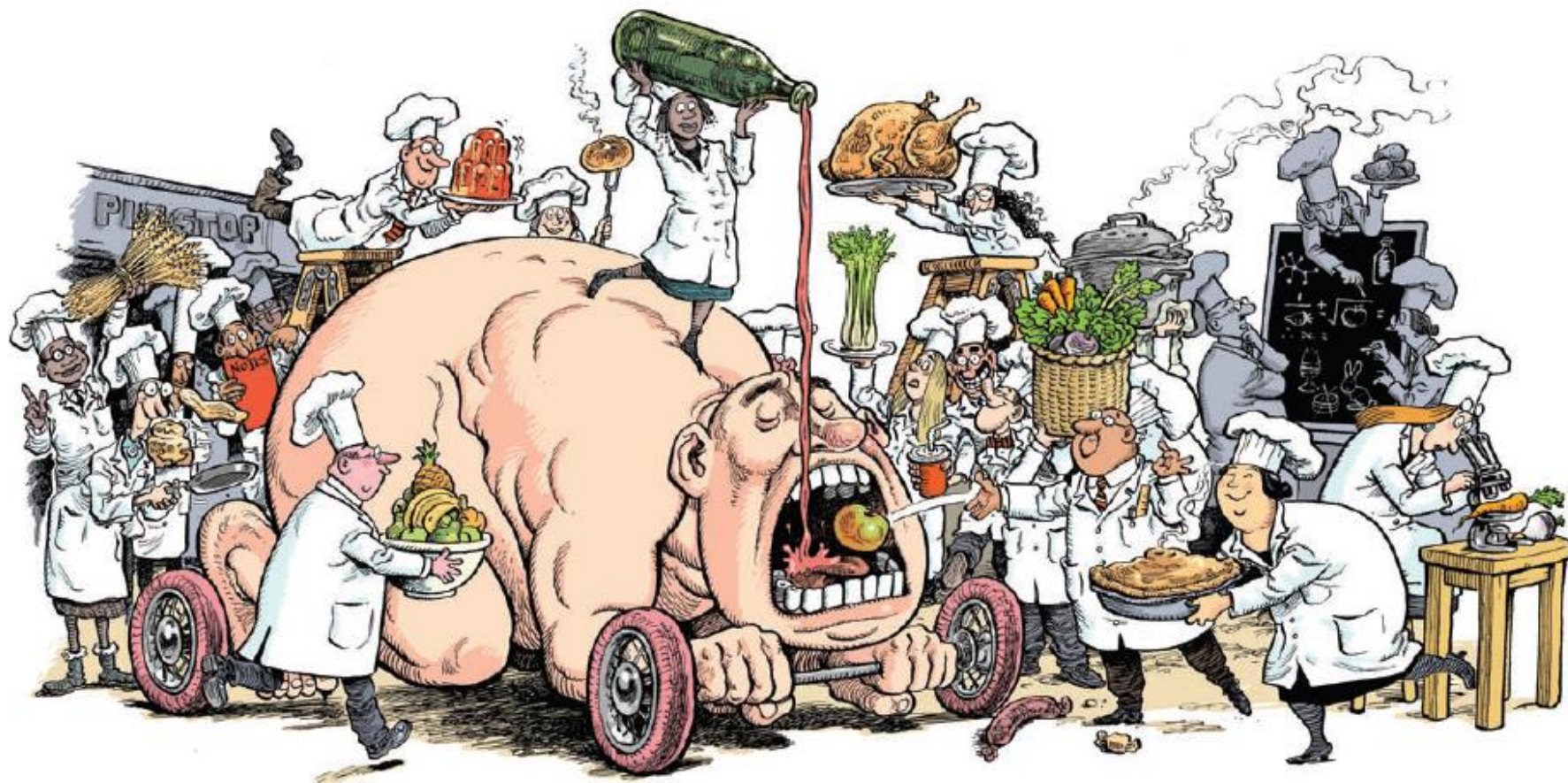
	Nonedematous SCU (<i>n</i> = 7)	Edematous SCU (<i>n</i> = 7)
Essential amino acids ($\mu\text{mol/L}$)		
Leucine ²	82 \pm 9	50 \pm 9
Isoleucine ^{2,3}	58 \pm 8	34 \pm 3
Valine ³	203 \pm 18	111 \pm 11
Histidine	60 \pm 6	80 \pm 8
Methionine ^{2,3}	9 \pm 1	5 \pm 0.6
Lysine	106 \pm 11	78 \pm 9
Phenylalanine ^{2,3}	41 \pm 3	28 \pm 8
Threonine	91 \pm 15	71 \pm 9
Nonessential amino acids ($\mu\text{mol/L}$)		
Alanine	223 \pm 20	223 \pm 50
Glycine	190 \pm 22	261 \pm 32
Serine	148 \pm 18	150 \pm 19
GLX	489 \pm 58	379 \pm 50
Cysteine ^{2,3}	24 \pm 9	2.3 \pm 1.4
Tyrosine ^{2,3}	46 \pm 5	11 \pm 1



Proč se nám nedaří?

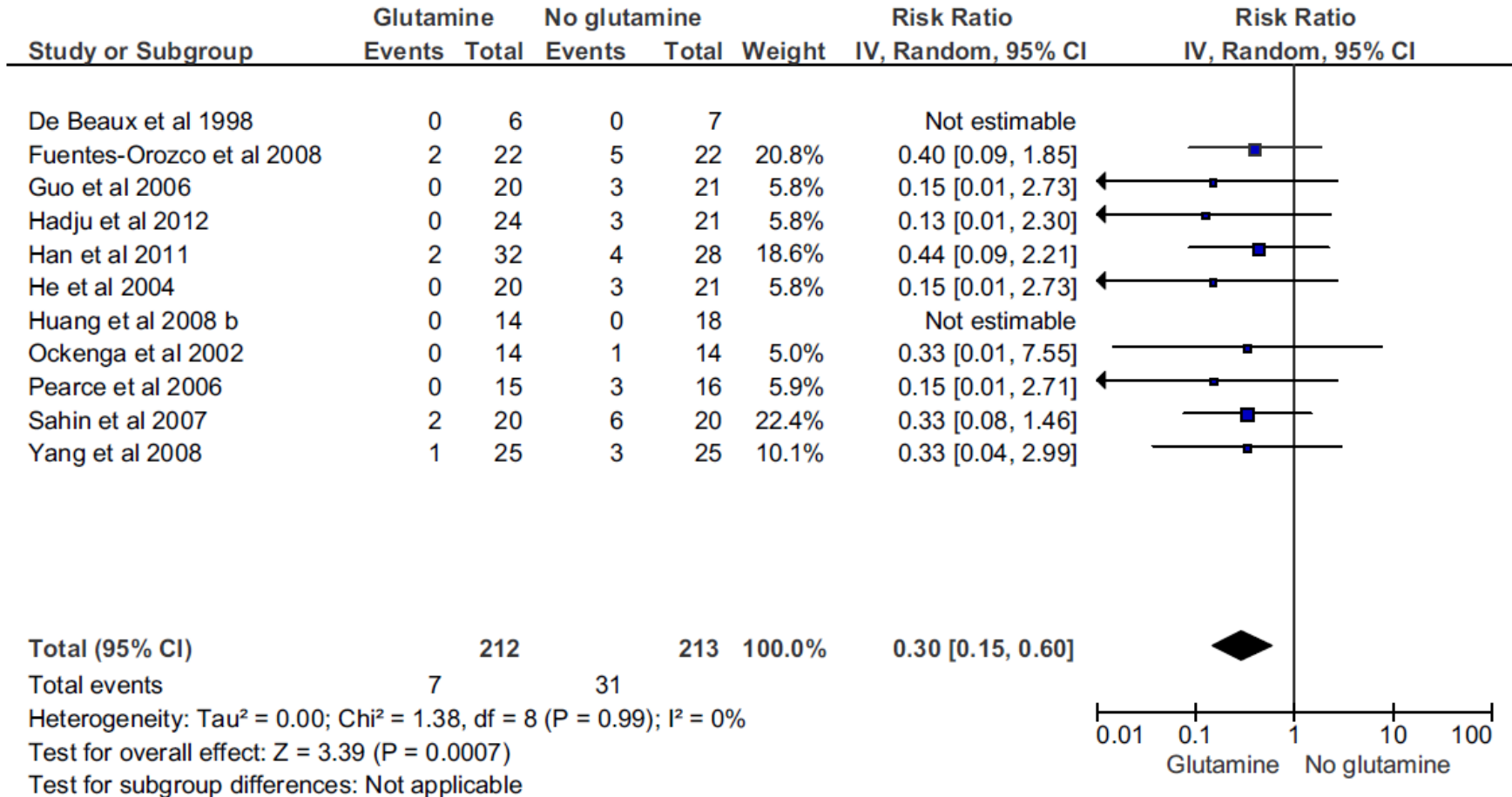
- ✓ Nekriticky věříme EBM a klinickým studiím ve výživě
- ✓ Věříme magickým střelám nevěříme patofyziologii a metabolismu
- ✓ Špatně definované cíle výživy
- ✓ Lineární způsob myšlení

Hledání magické střely





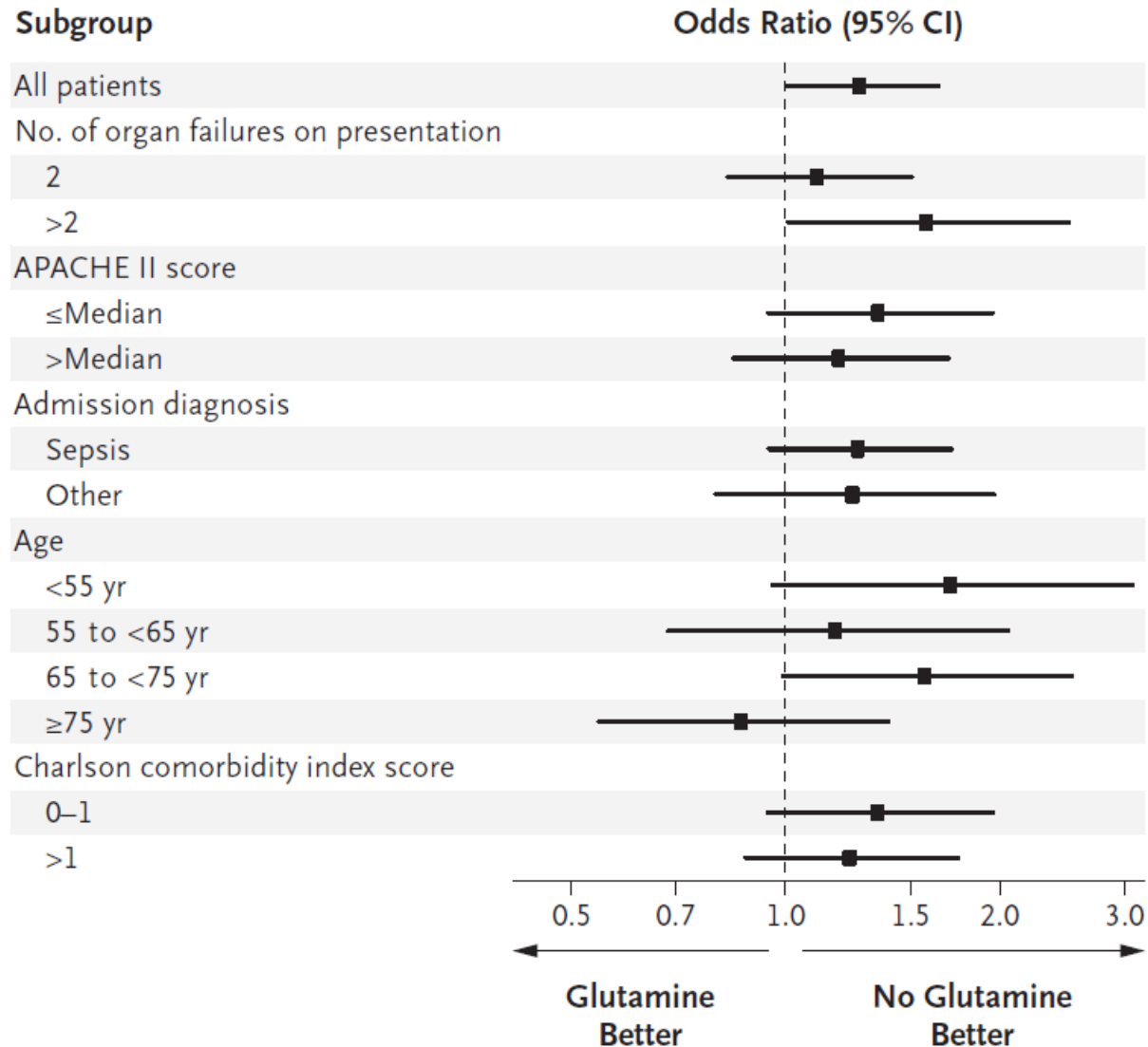
Glutamin u akutní pankreatitidy



Asrani V, et al 2013



Glutamină na ICU - redox study -

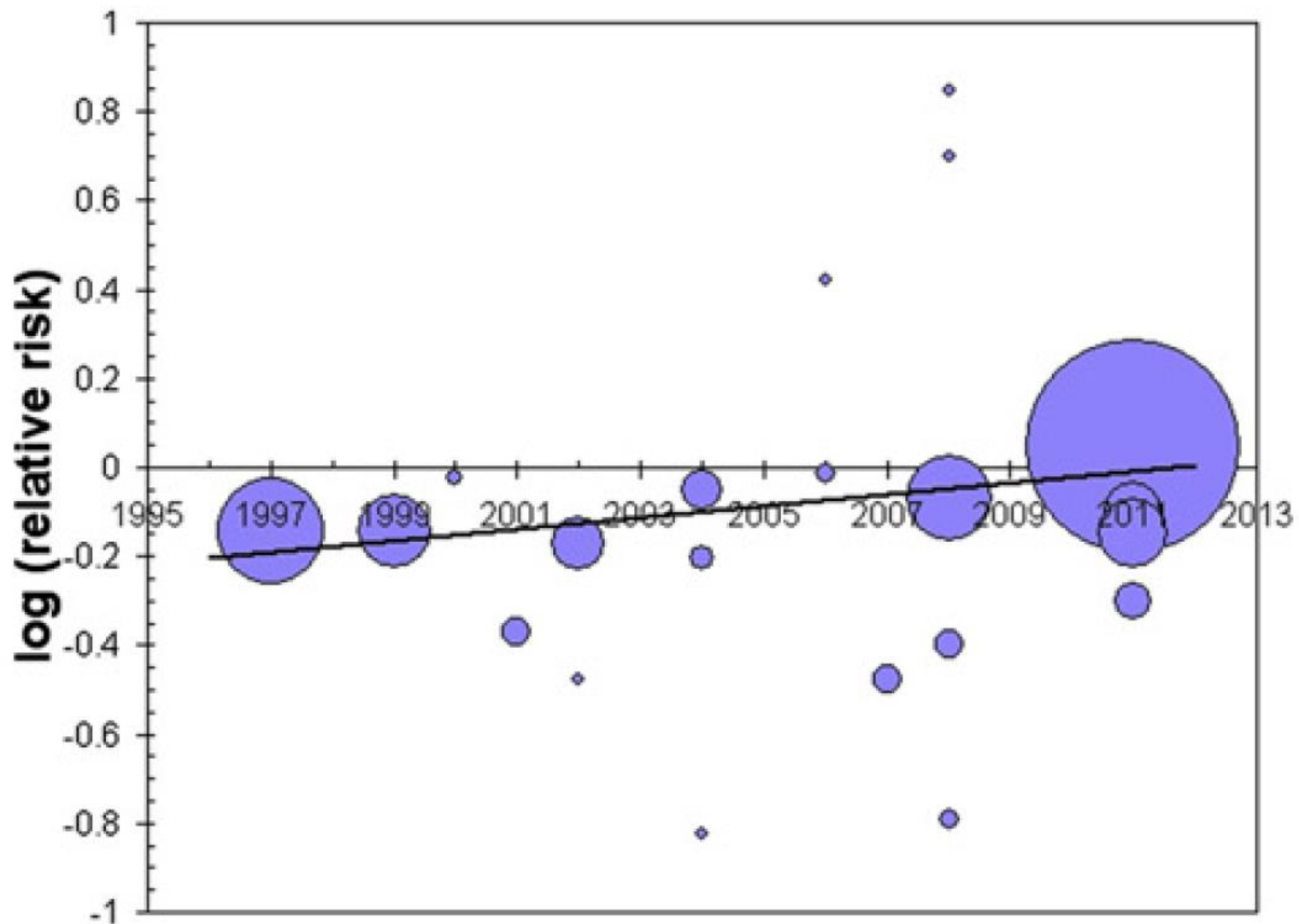


Heyland D, et al 2013



Vliv glutamínu na ICU mortalitu

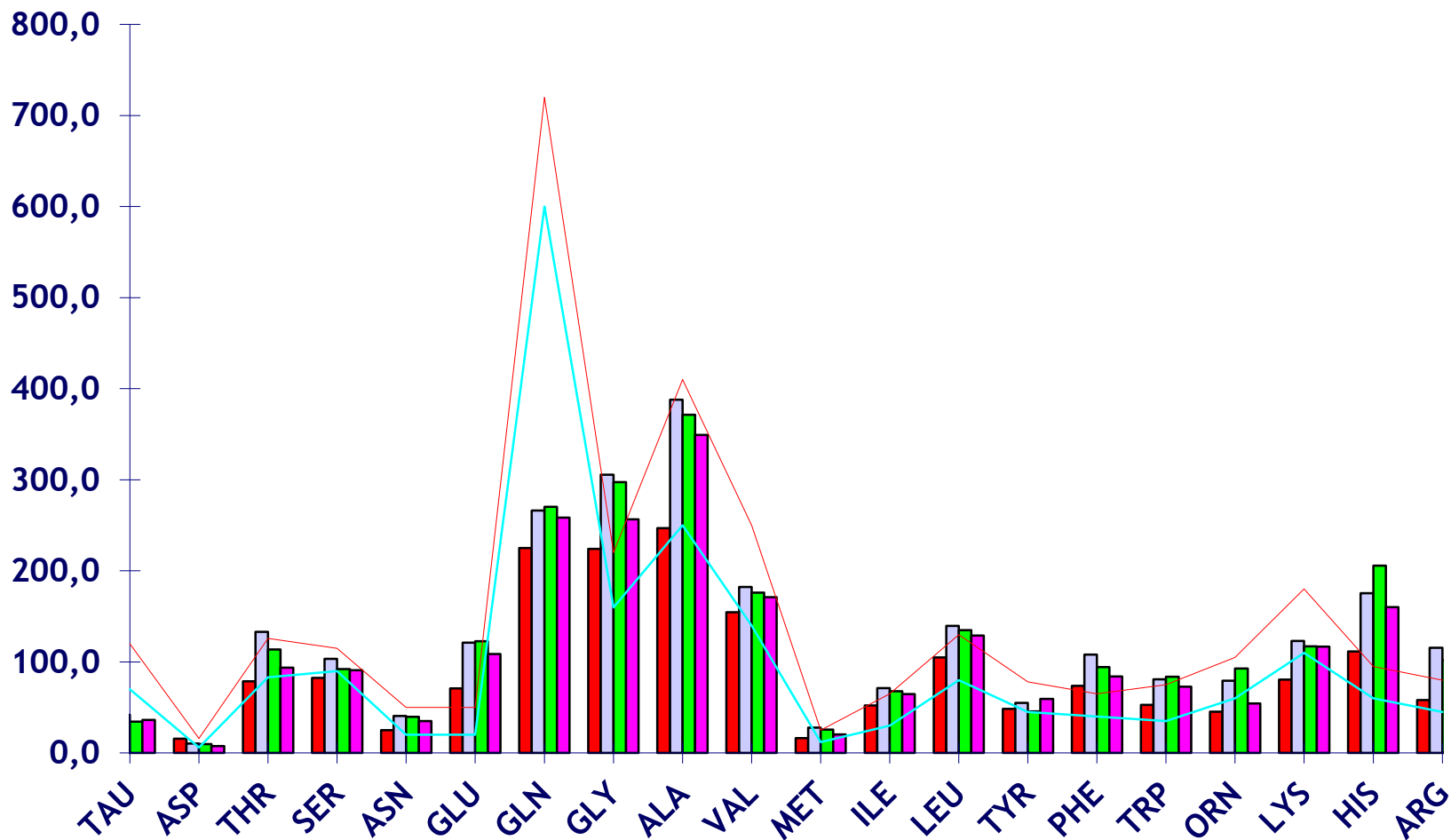
- porovnání studií v čase -



Fadda V, et al 2013



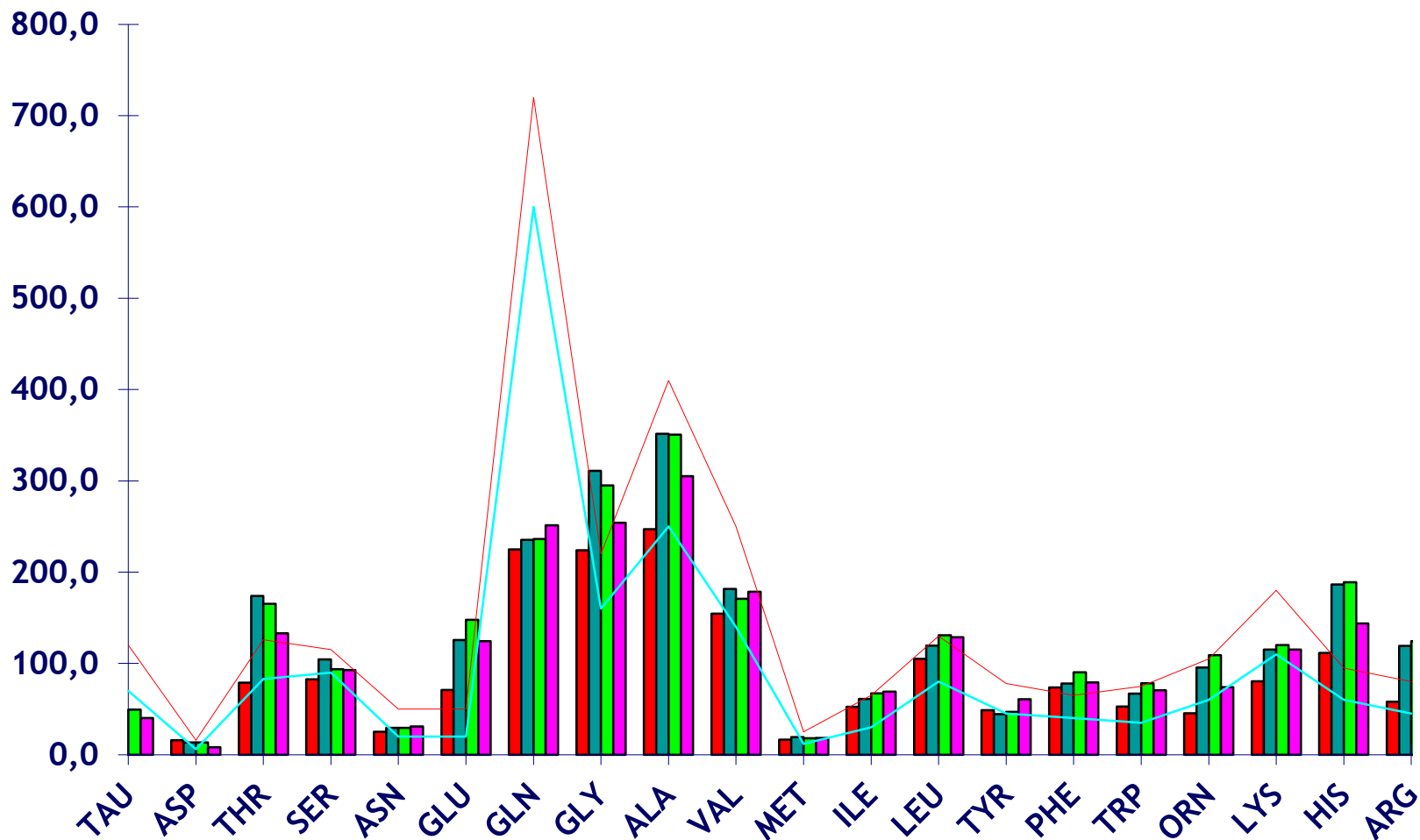
Aminogram - glutamin



Sobotka L, et al. 1998



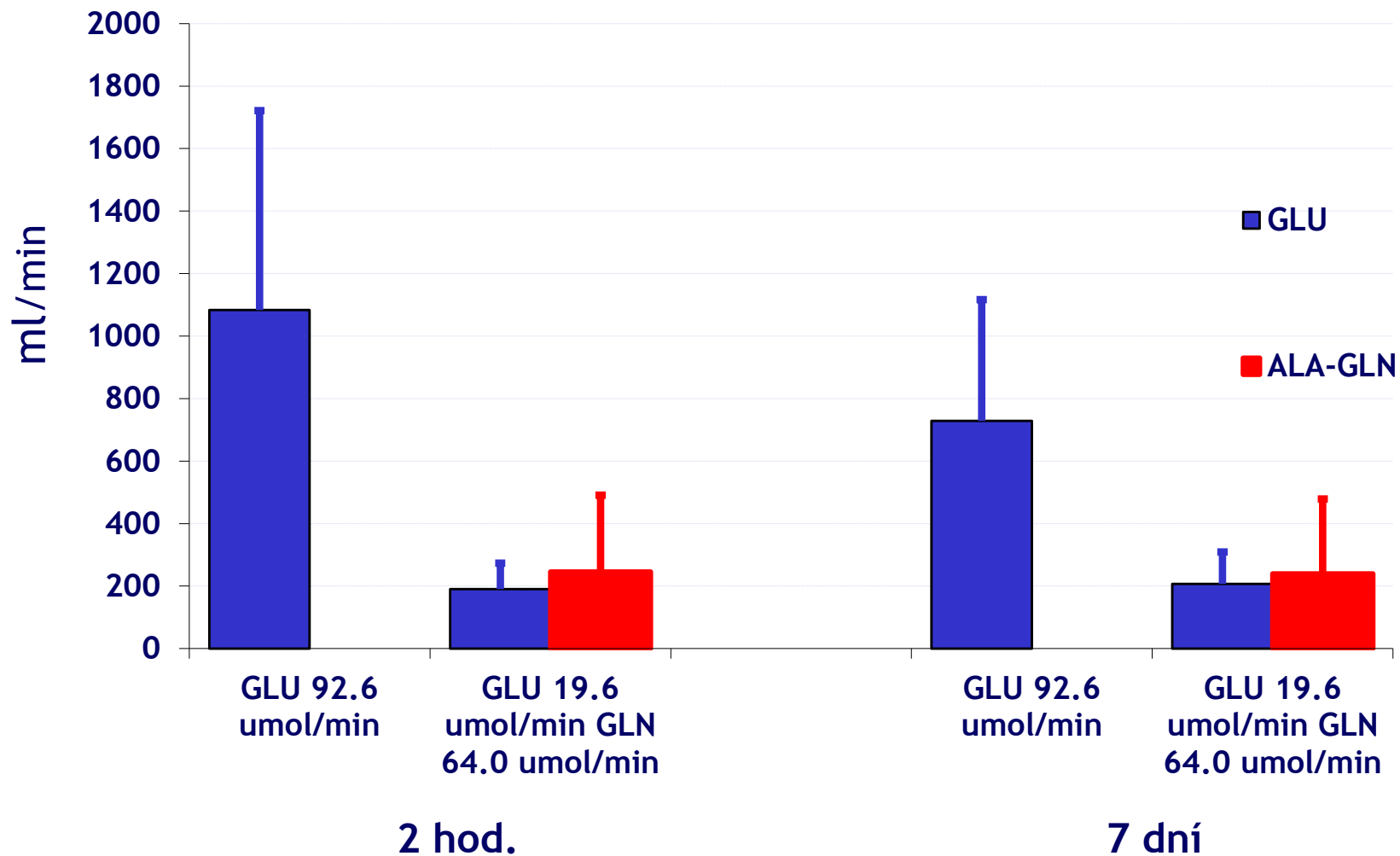
Aminogram - glutamát



Sobotka L, et al. 1998

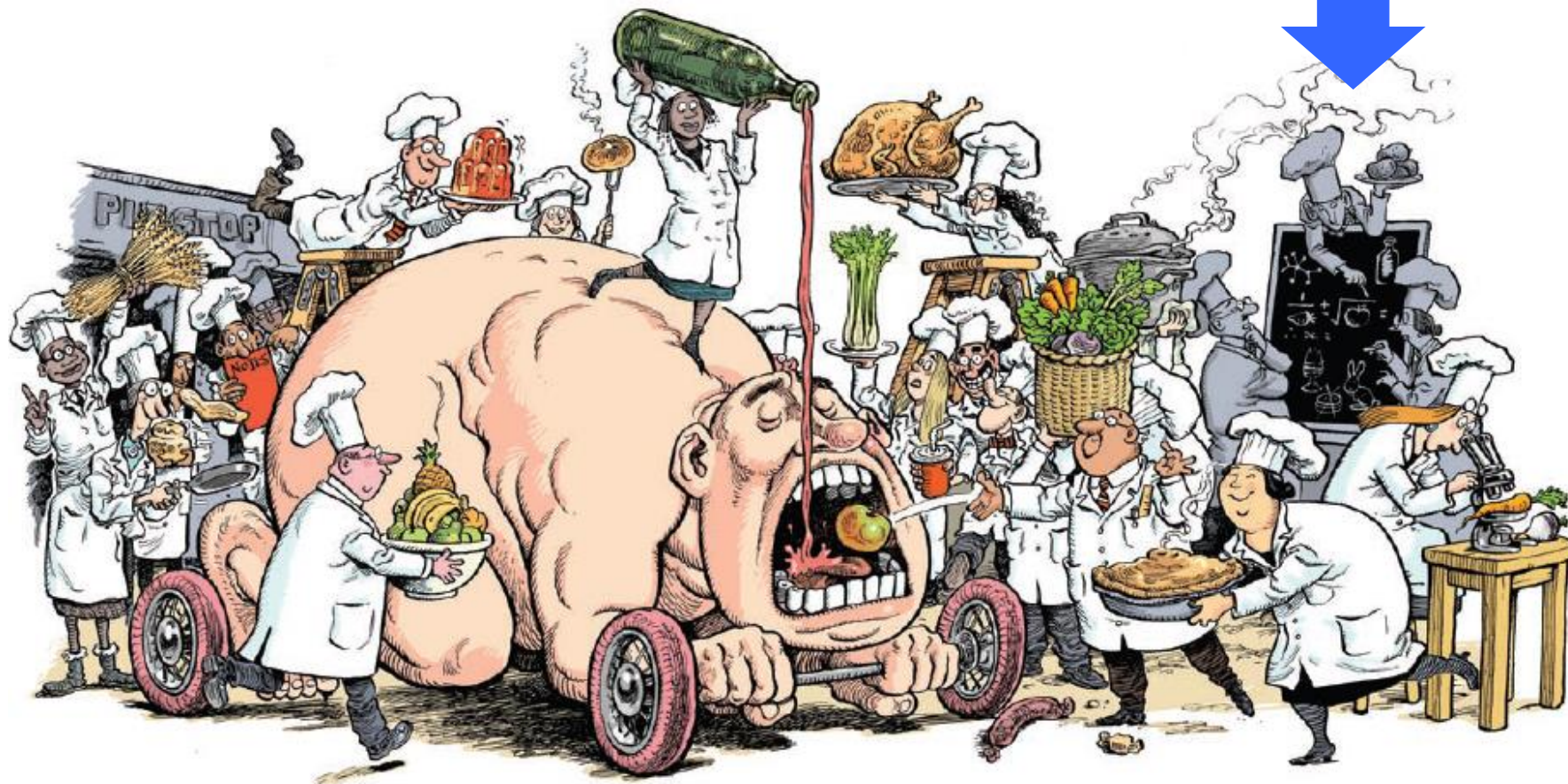


Plasma GLU a GLN clearance



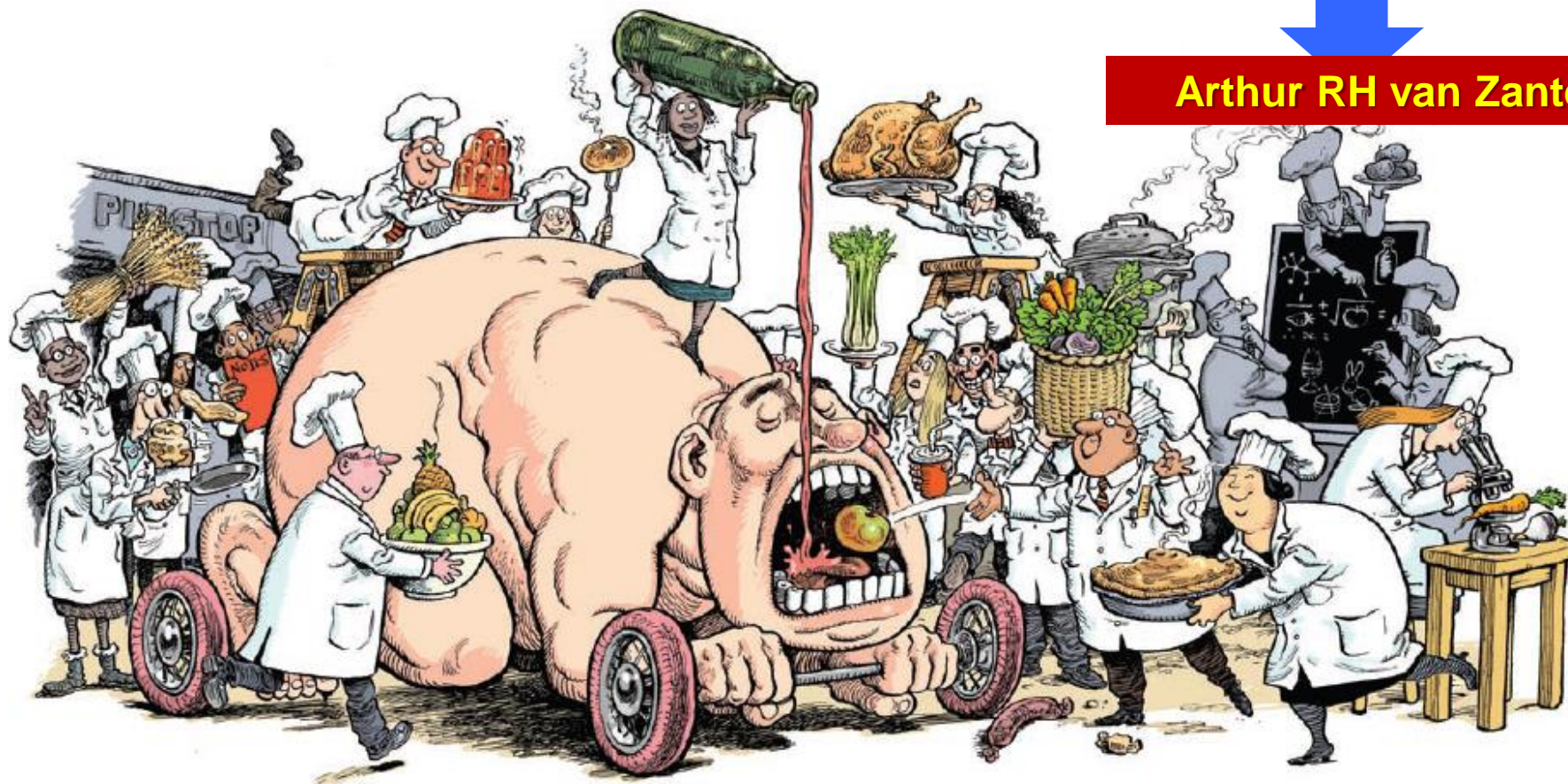
Sobotka L, et al. 1998

Hledání magické střely



Hledání magické střely

Arthur RH van Zanten





Proč se nám nedaří?

- ✓ Nekriticky věříme EBM a klinickým studiím ve výživě
- ✓ Věříme magickým střelám nevěříme patofyziologii a metabolismu
- ✓ **Špatně definované cíle výživy**
- ✓ Lineární způsob myšlení

Jaký je cíl nutriční podpory?

✓ Krátkodobé cíle



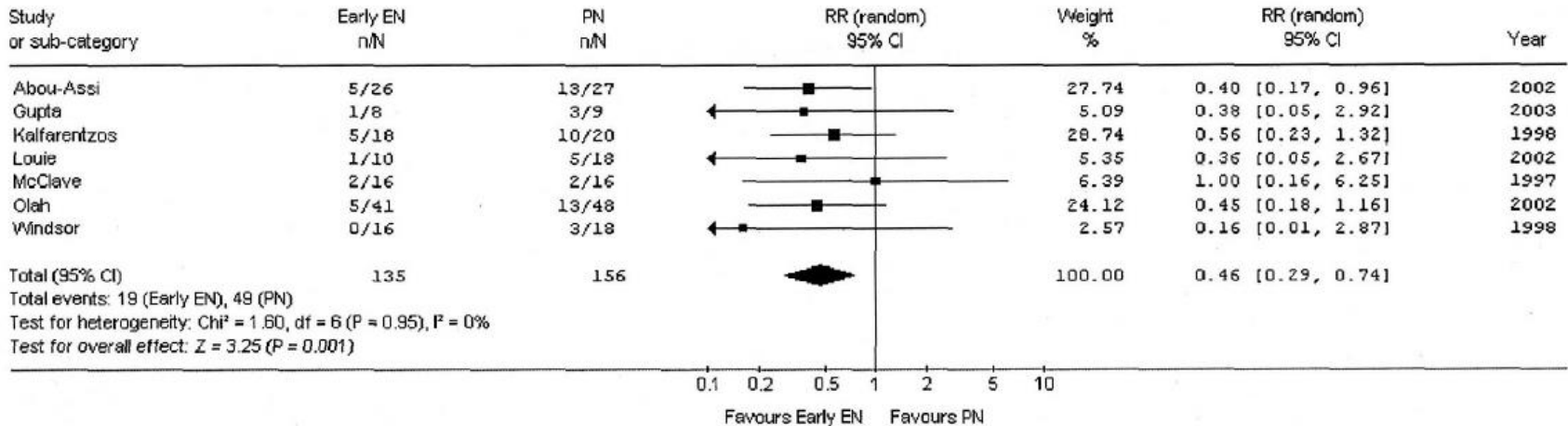
✓ Dlouhodobé cíle





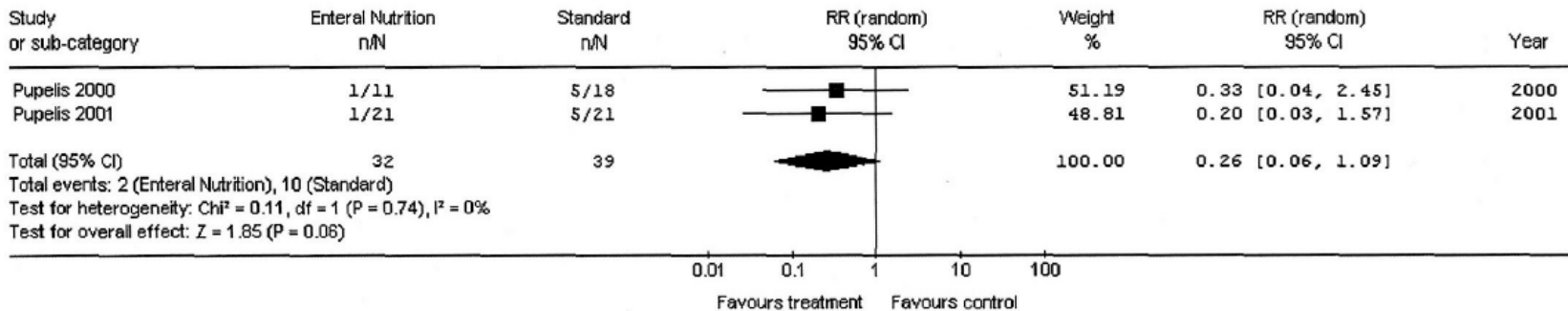
Enterální výživa vs parenterální výživa u akutní pankreatitidy

Review: Acute Pancreatitis
 Comparison: 01 Early EN vs. PN in Acute Pancreatitis
 Outcome: 02 Infectious Complications



infekční komplikace

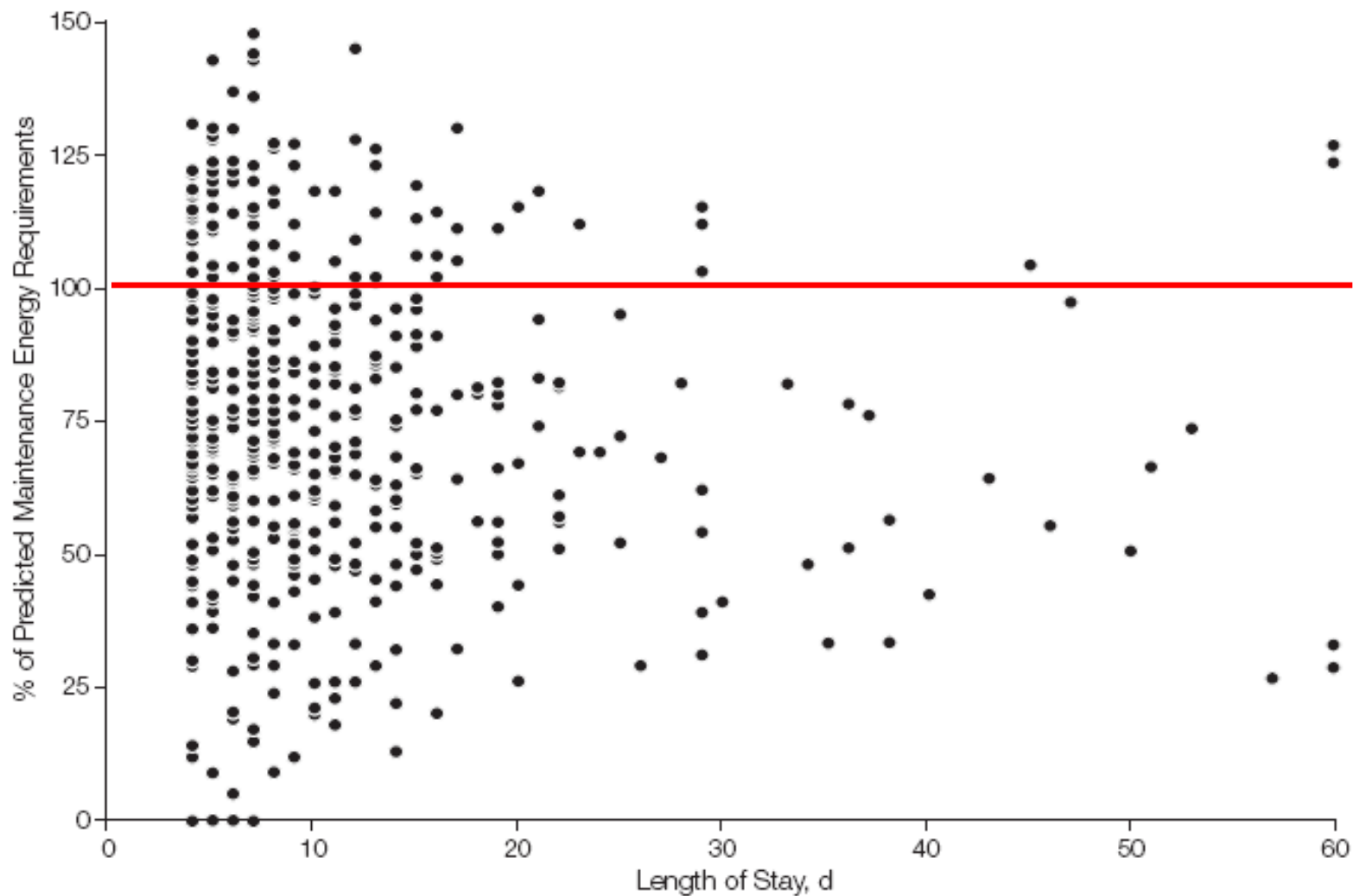
Review: Acute Pancreatitis
 Comparison: 02 Nutrition Support in those undergoing surgery
 Outcome: 01 Mortality



mortalita

Mc Clave et al 2008

Příjem energie na JIP



Umělá výživa na JIP



Nasogastrická nebo
nasojejunální sonda



PEG

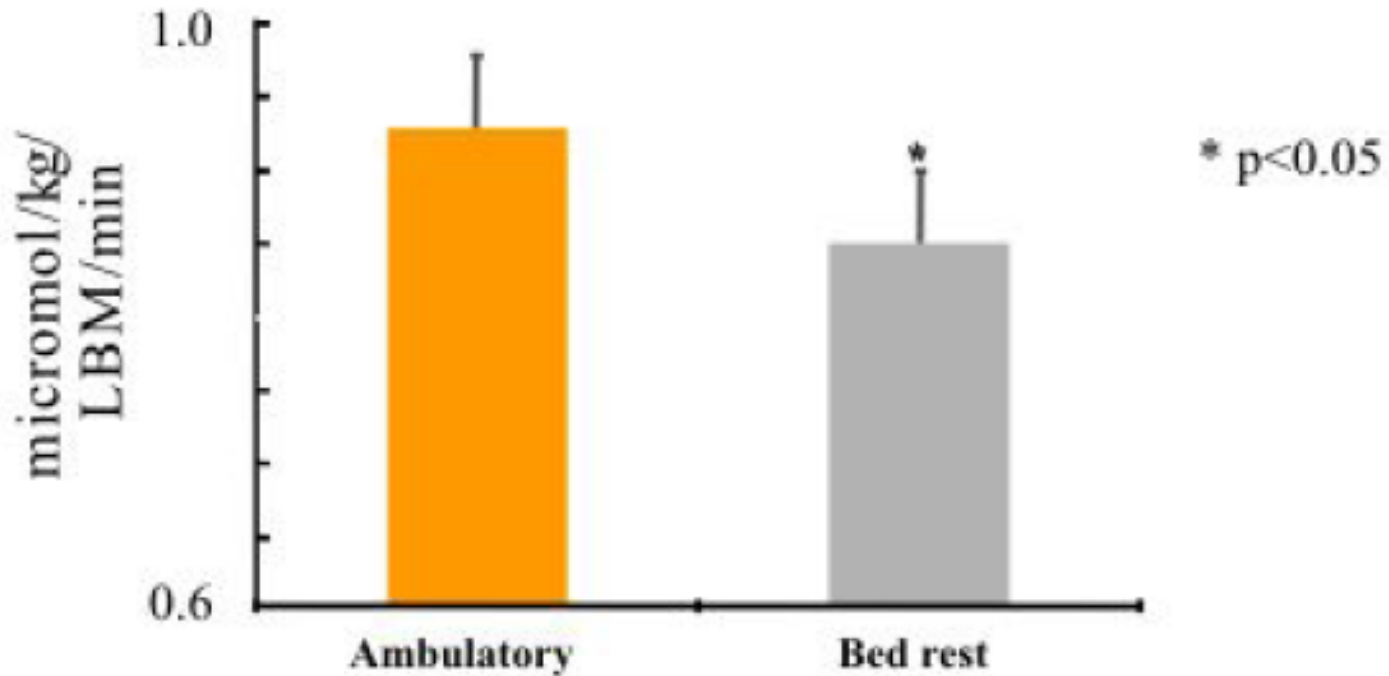


Parenterální výživa

Nutriční podpora nesmí bránit tělesné aktivitě!

Imobilizace - potlačuje proteosyntézu

Klid na lůžku potlačuje proteosyntézu
stimulovanou podáním aminokyselin

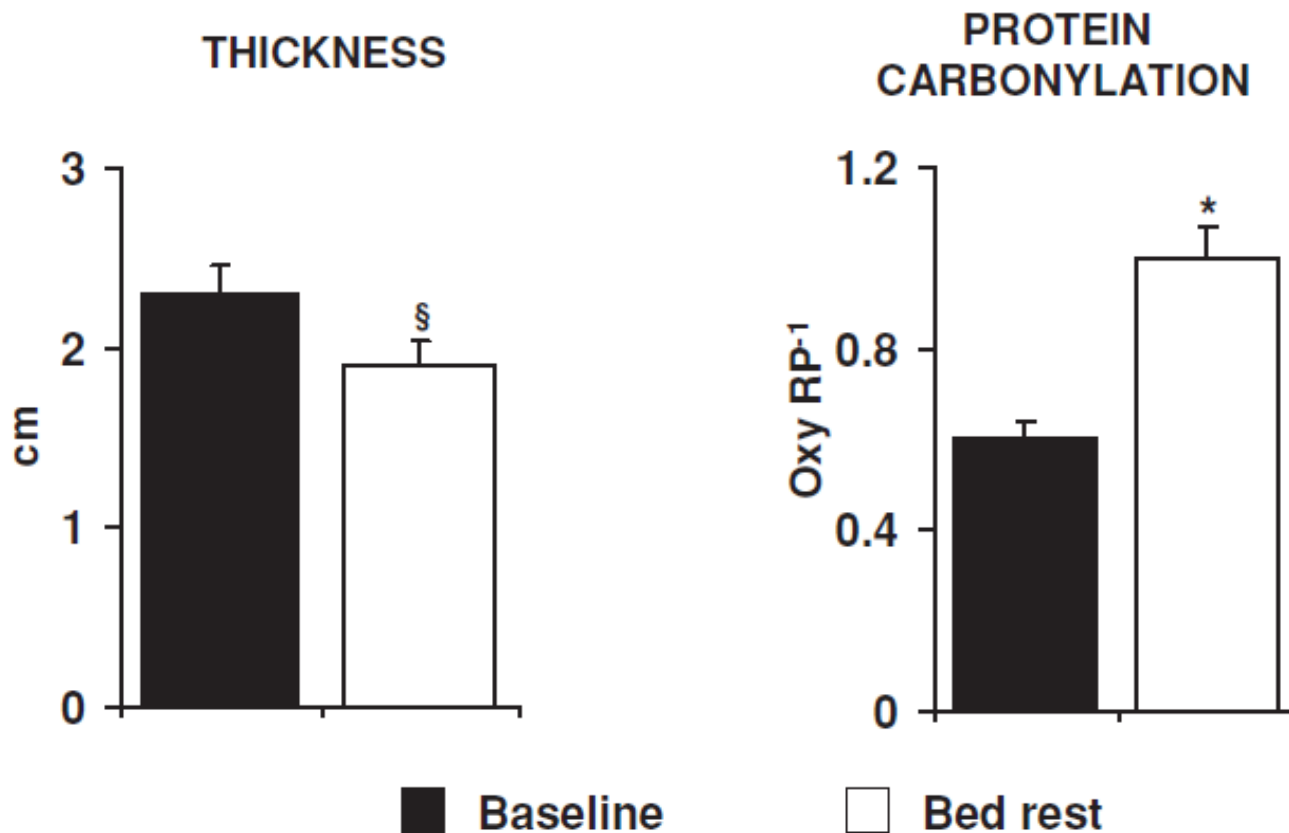


Biolo et al 2004



Tloušťka svalu a oxidační stress

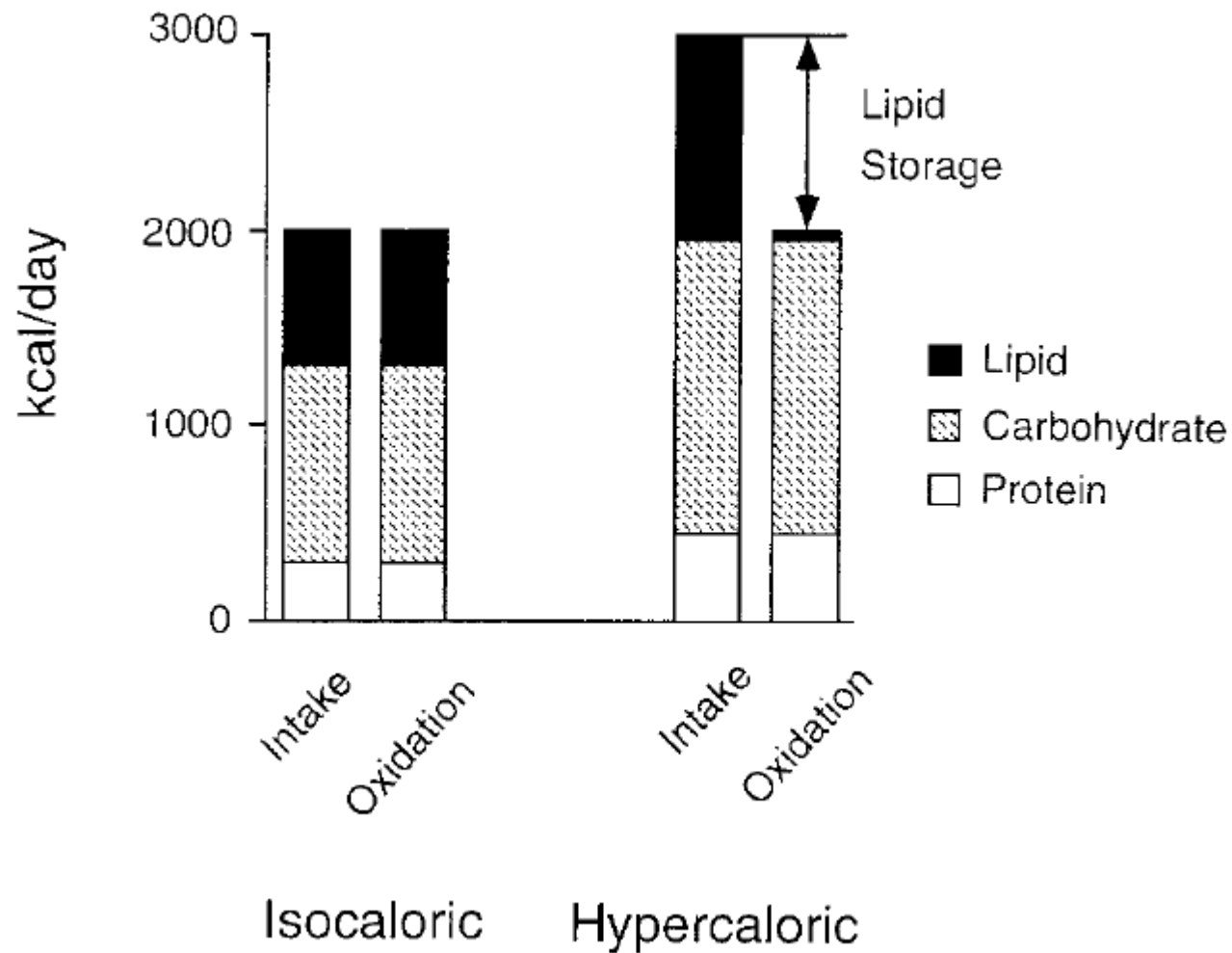
- vliv imobilizace u dobrovolníků -



Agostini F, et al. 2010



Ukládání tuků je patrné za hyperkalorických podmínek

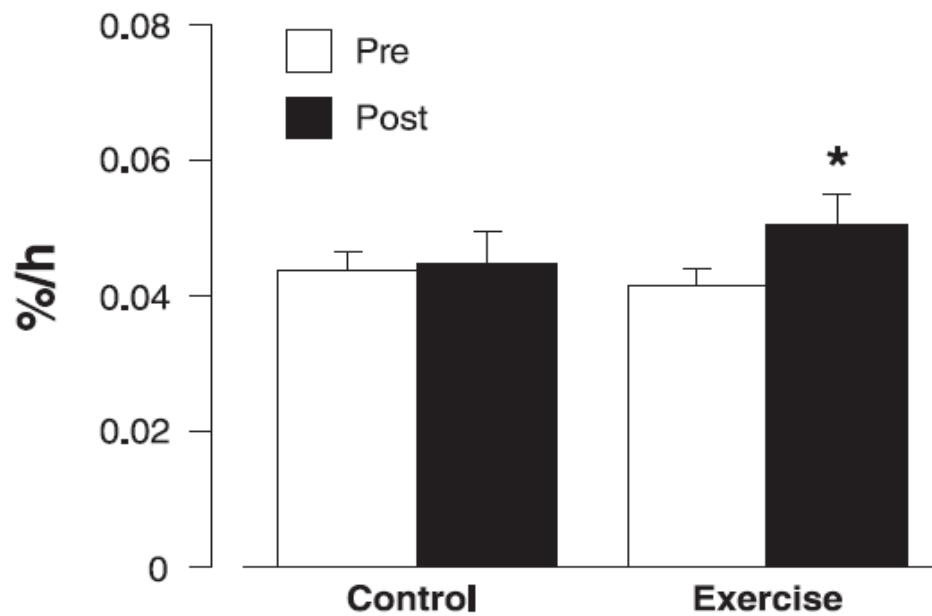
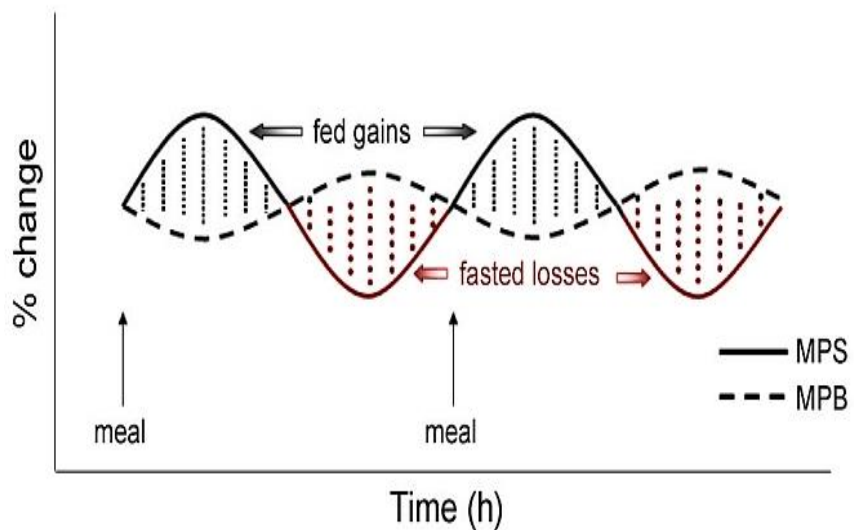


Jecquier E. and Tappy L. *Physiol. Rev.* 1999

Role fyzické aktivity



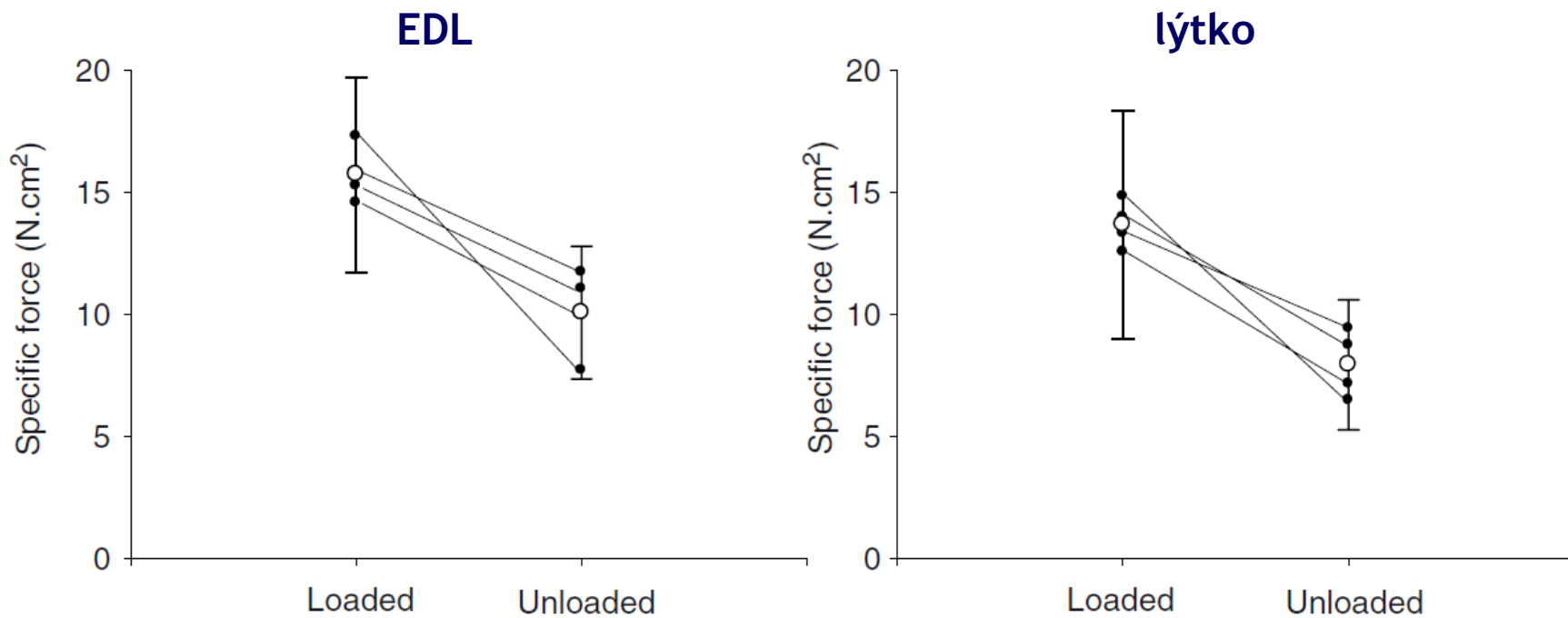
Fyzický tréning zvyšuje proteosyntézu



Short KR et al. Am J Physiol 2004



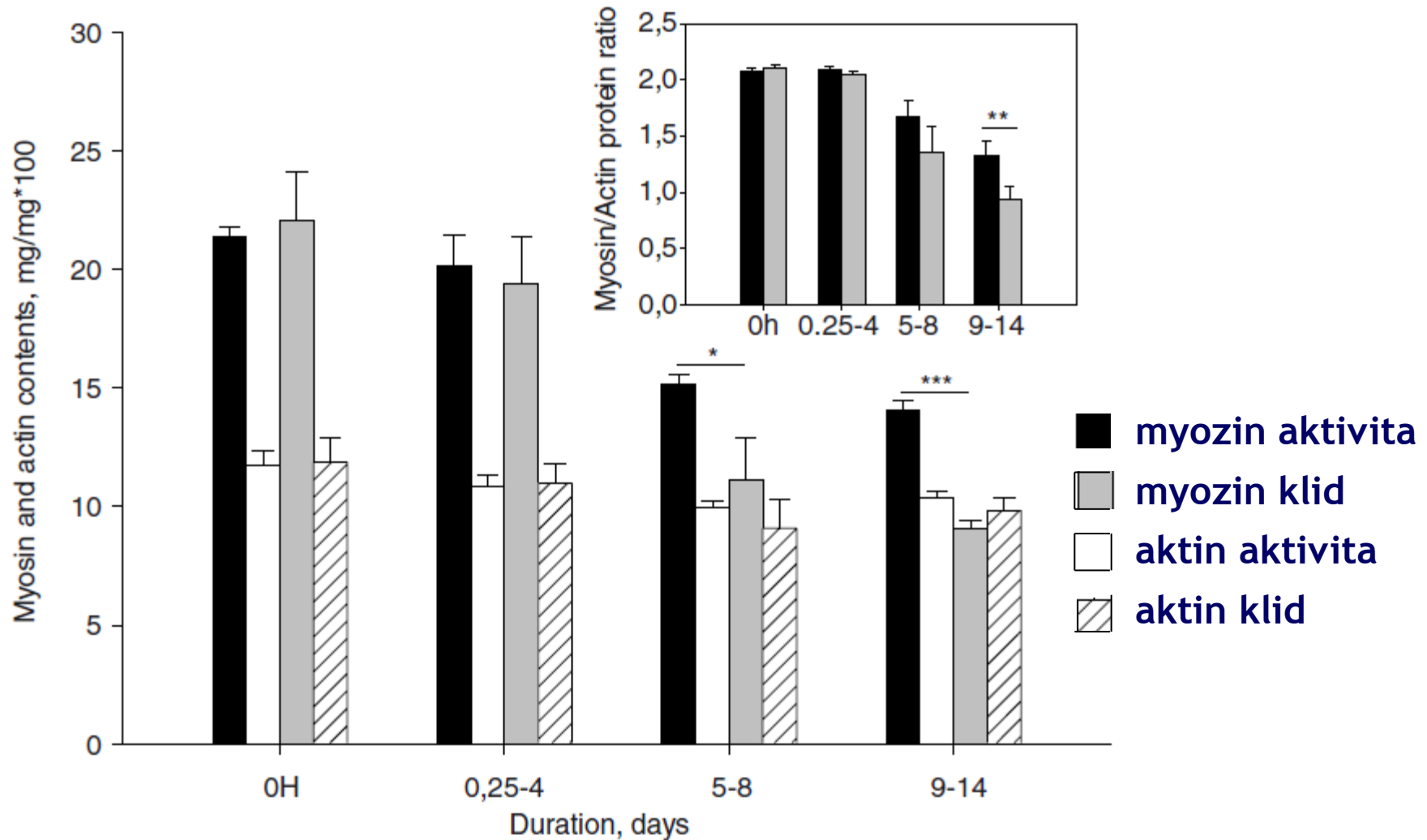
Svalová síla u septických krys - vliv aktivity



Renaud G. et al, 2013



Aktin a myozin u septických krys - vliv aktivity

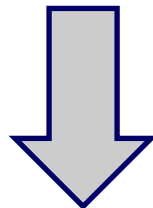


Renaud G. et al, 2013

Nárůst svaloviny



Cvičení 4 x týdně + 200 g bílkovin denně

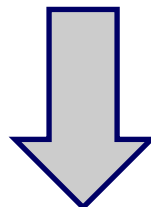


4 kg svalové tkáně za 4 týdny

Nárůst svaloviny



Cvičení 1 - 2x denně + 200 g bílkovin



Nárůst svalové hmoty

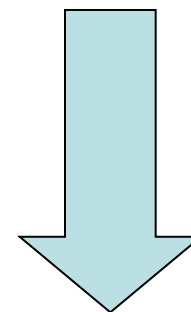
Příjem bílkovin

Doporučený příjem bílkovin $1.2-2 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$

Nitenberg G et al 2000



100 g bílkovin



500 g masa



1500 kcal

90 g protein

152.5 CHO

60 g Lipid

625 ml



300 kcal

18 g protein

30.5 CHO

12 g Lipid



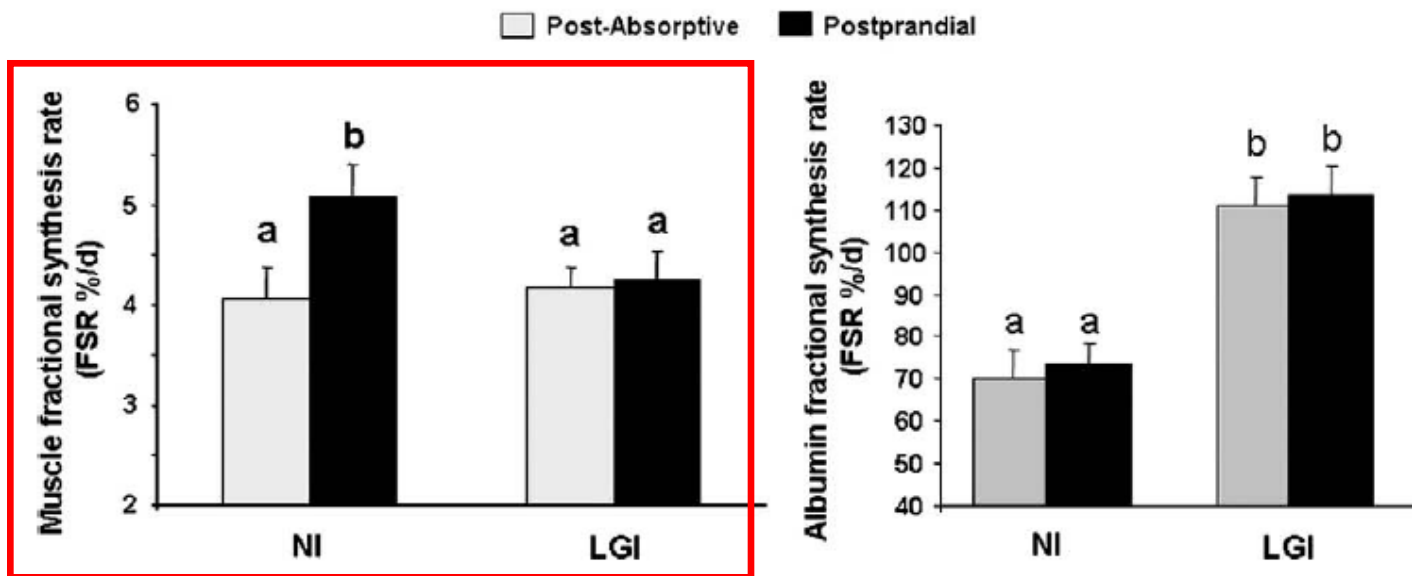
Umělá výživa na JIP



Nutriční podpora & aktivita

Záněť nízké intenzity

Zhoršuje svalovou proteosyntézu po jídle



M. Balage et al. 2009



Stress & reparace

Katabolismus & anabolismus

Katabolismus (vyčerpání, trauma, sepse...)

 **uvolnění intracelulárních elektrolytů**

✓ **K**

✓ **P**

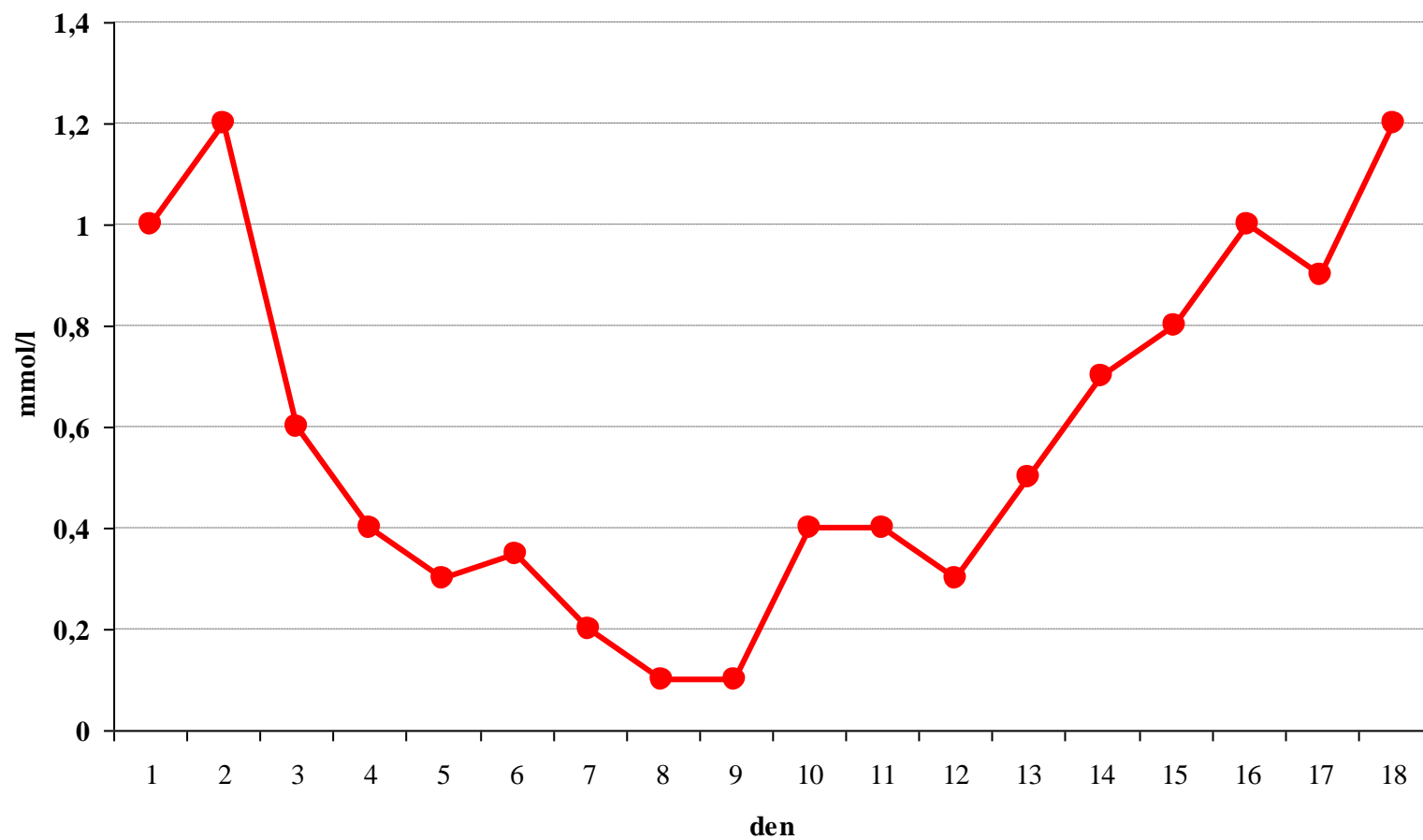
✓ **Mg**

Anabolismus (buněčná reparace, růst ...)

 **nasávání intracelulárních elektrolytů**



Rozvoj hypofosfatemie u mentální anorexie po realimentaci





Realimentační syndrom

Rychlé podání nutriční podpory bez fosforu



parestézie



křeče



arytmie a svalová paralýza

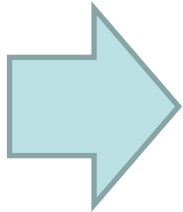


smrt



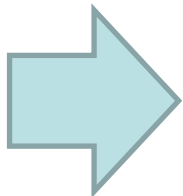
Stress & reparace

Stress



Retence Na - udržení cirkulujícího objemu
Ztráta K, Mg, P - katabolická reakce

Reparace

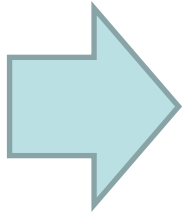


Mobilizace a vylučování sodíku
Zvýšená potřeba „anabolických elektrolytů“



Výživa a elektrolyty

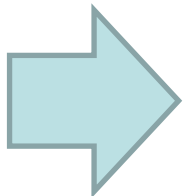
Stress



Výživa obtížně zabrání anabolismu

Potlačení katabolismu - nízká potřeba K, Mg, P

Reparace



Výživa má navodit anabolismus

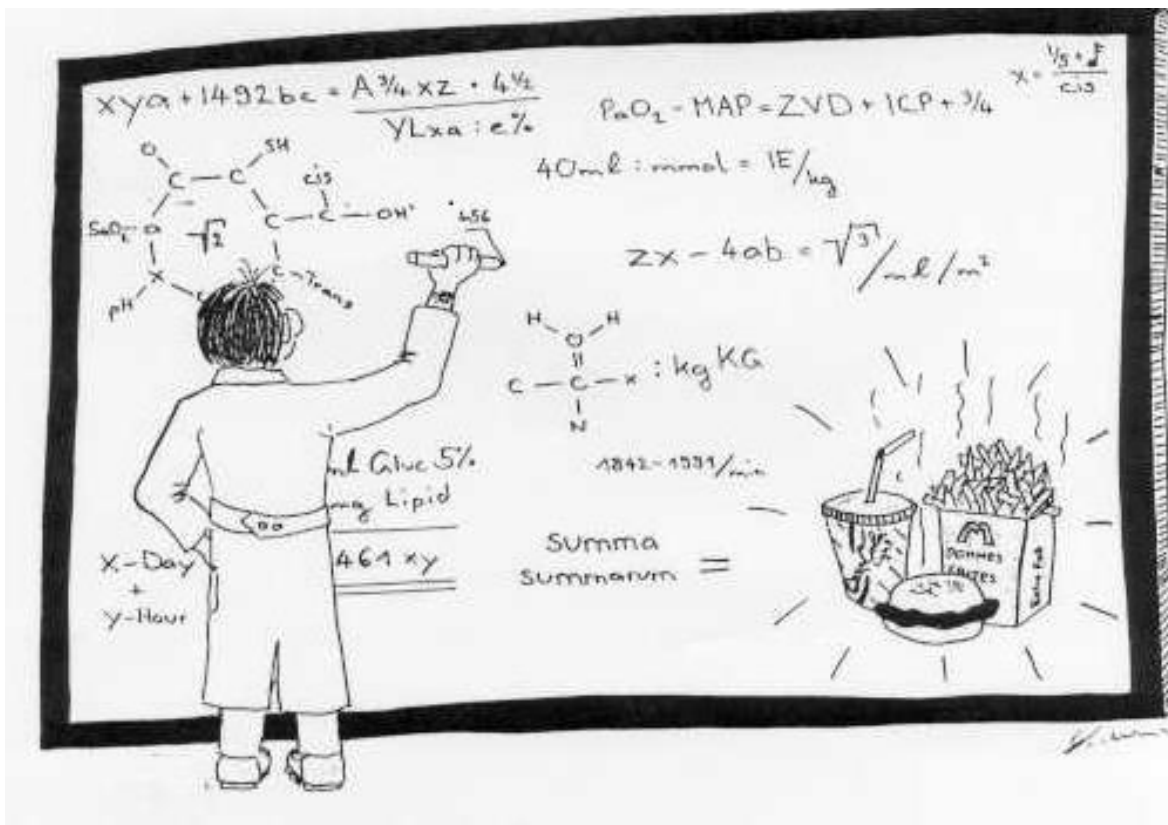
Zvýšené dodání K, Mg, P & omezení Na



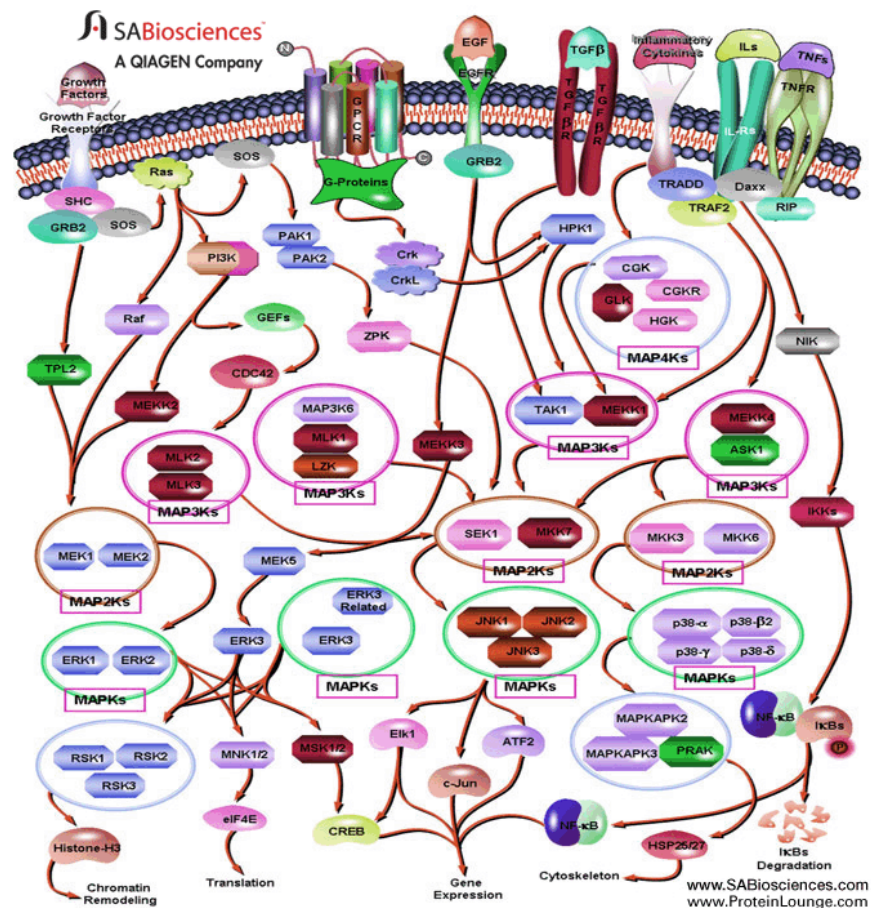
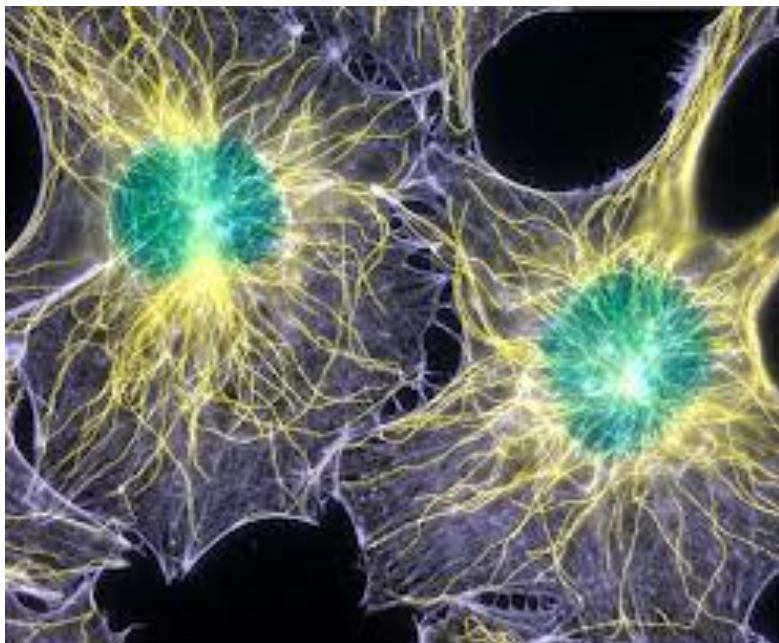
Proč se nám nedaří?

- ✓ Nekriticky věříme EBM a klinickým studiím ve výživě
- ✓ Věříme magickým střelám nevěříme patofyziologii a metabolismu
- ✓ Špatně definované cíle výživy
- ✓ **Lineární způsob myšlení**

Máme normalizovat všechny hodnoty?



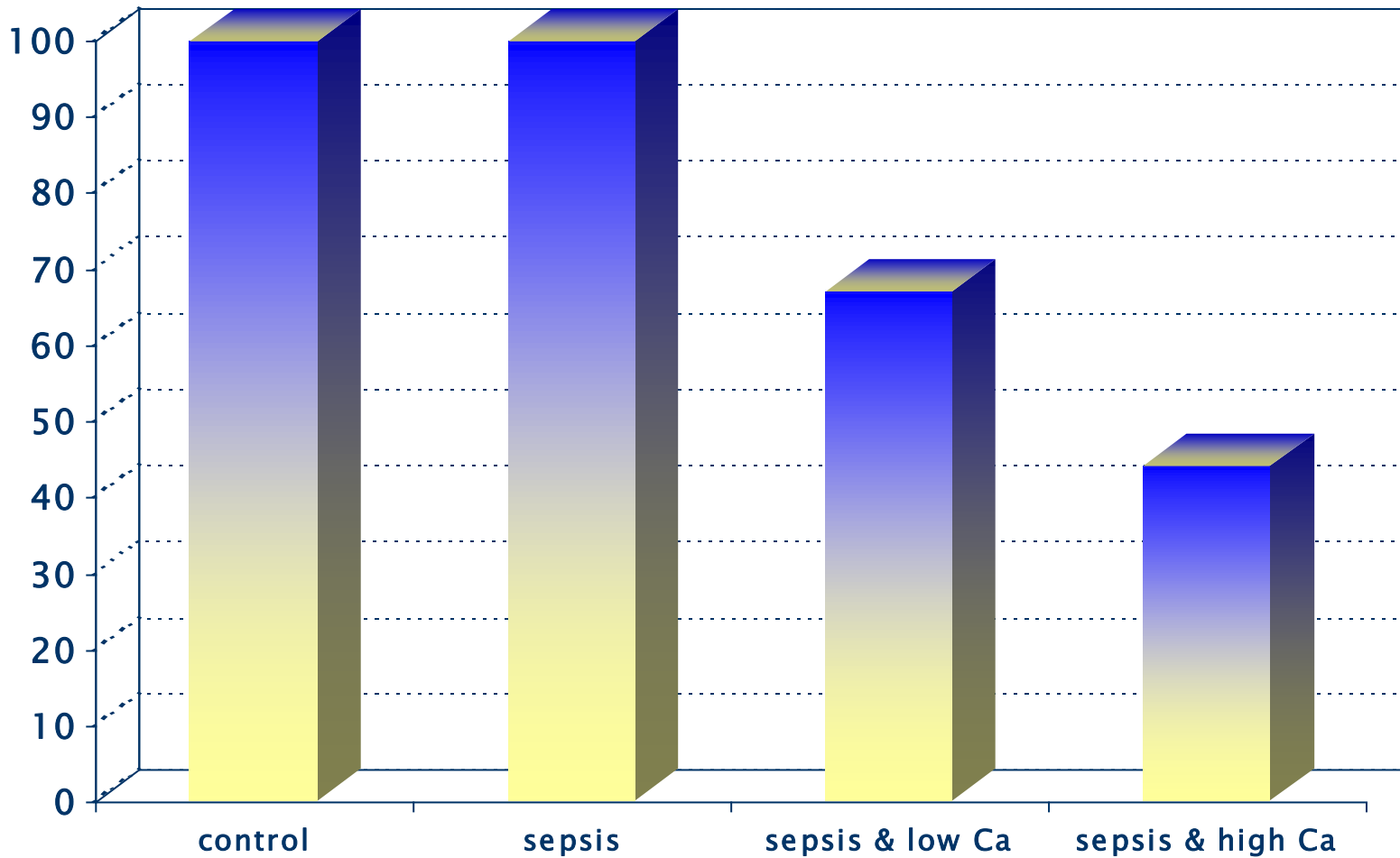
Moderní pojetí buňky



Svět není lineární



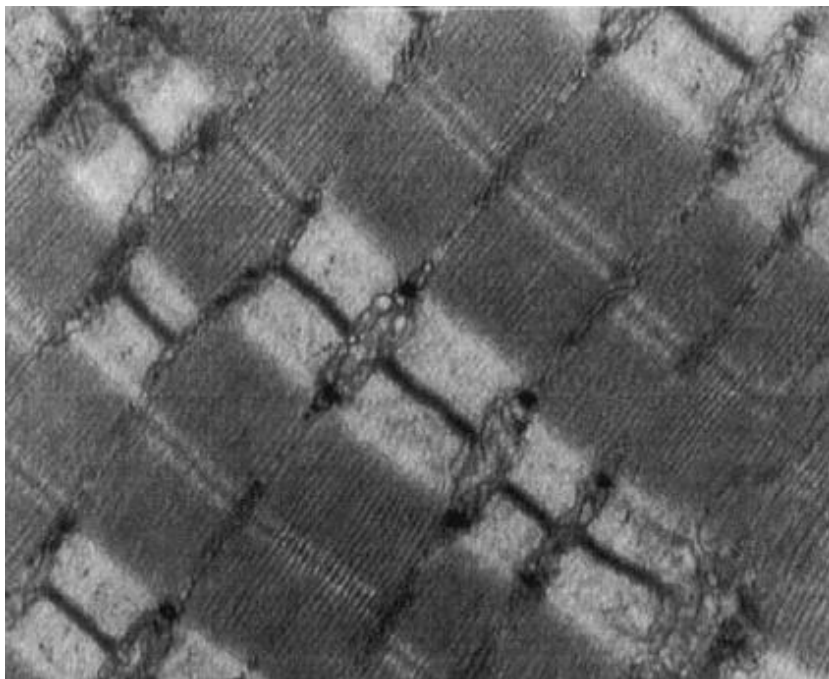
Přežití septických krys [%]



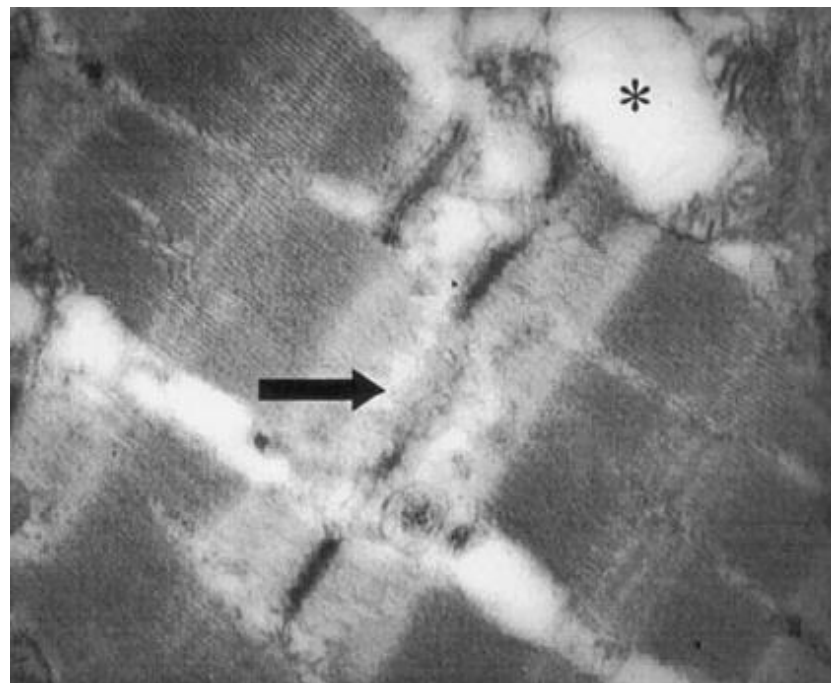
Zaloga GP et al. 1992



Sepse & kosterní sval



Kontrola



Sepse

Williams A. et al 1999

Centrální pontijní myelinolýza

Osmotický demyelinizační syndrom - léčba hyponatremie

Příznaky

Porucha motorických funkcí

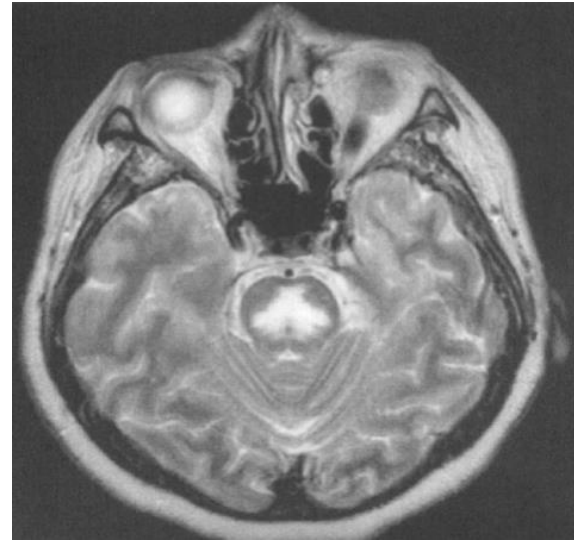
Spastická kvadruparéza

Pseudobulbární sy.

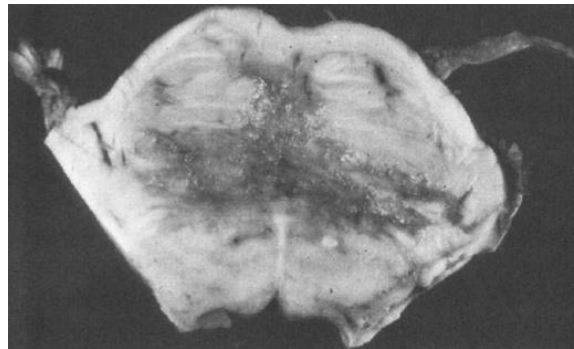
Mentální postižení

konfúze ...

... kóma a smrt



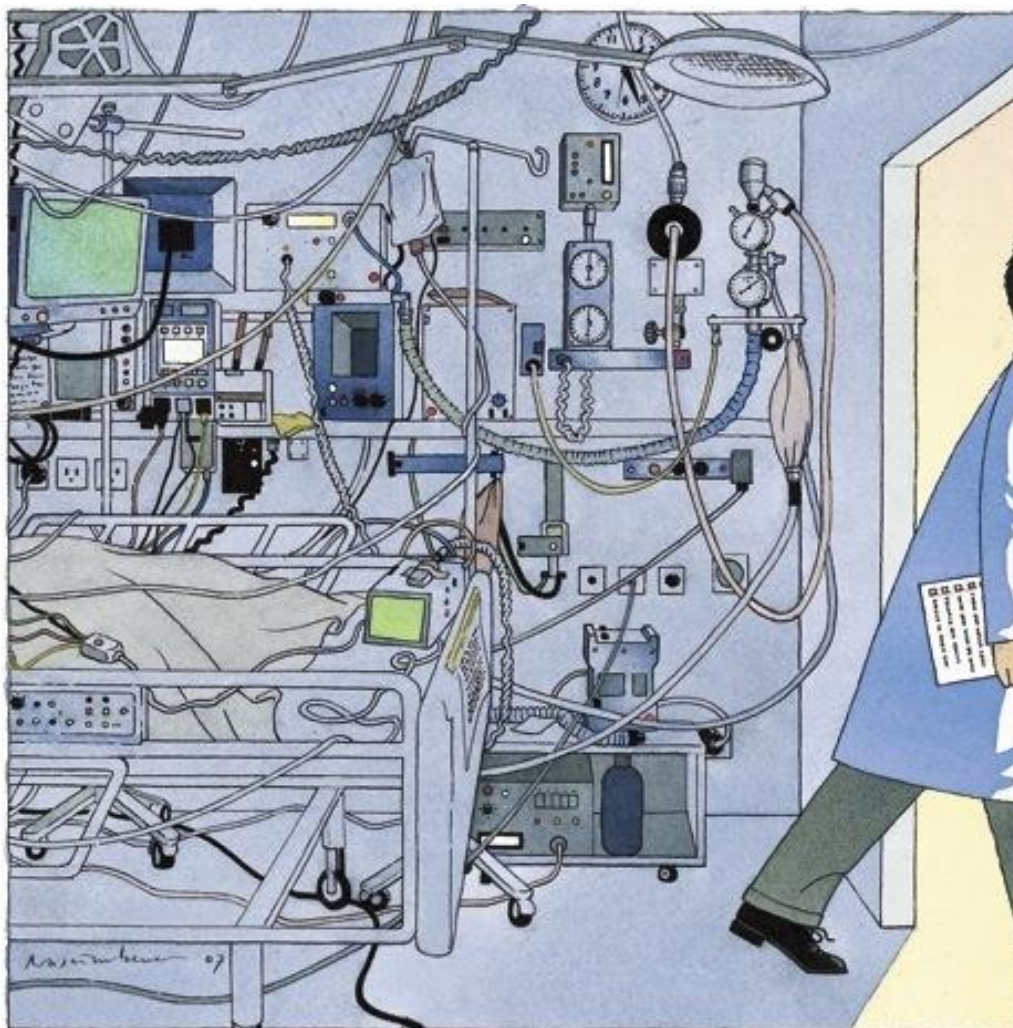
MRT



Path.
anatomy

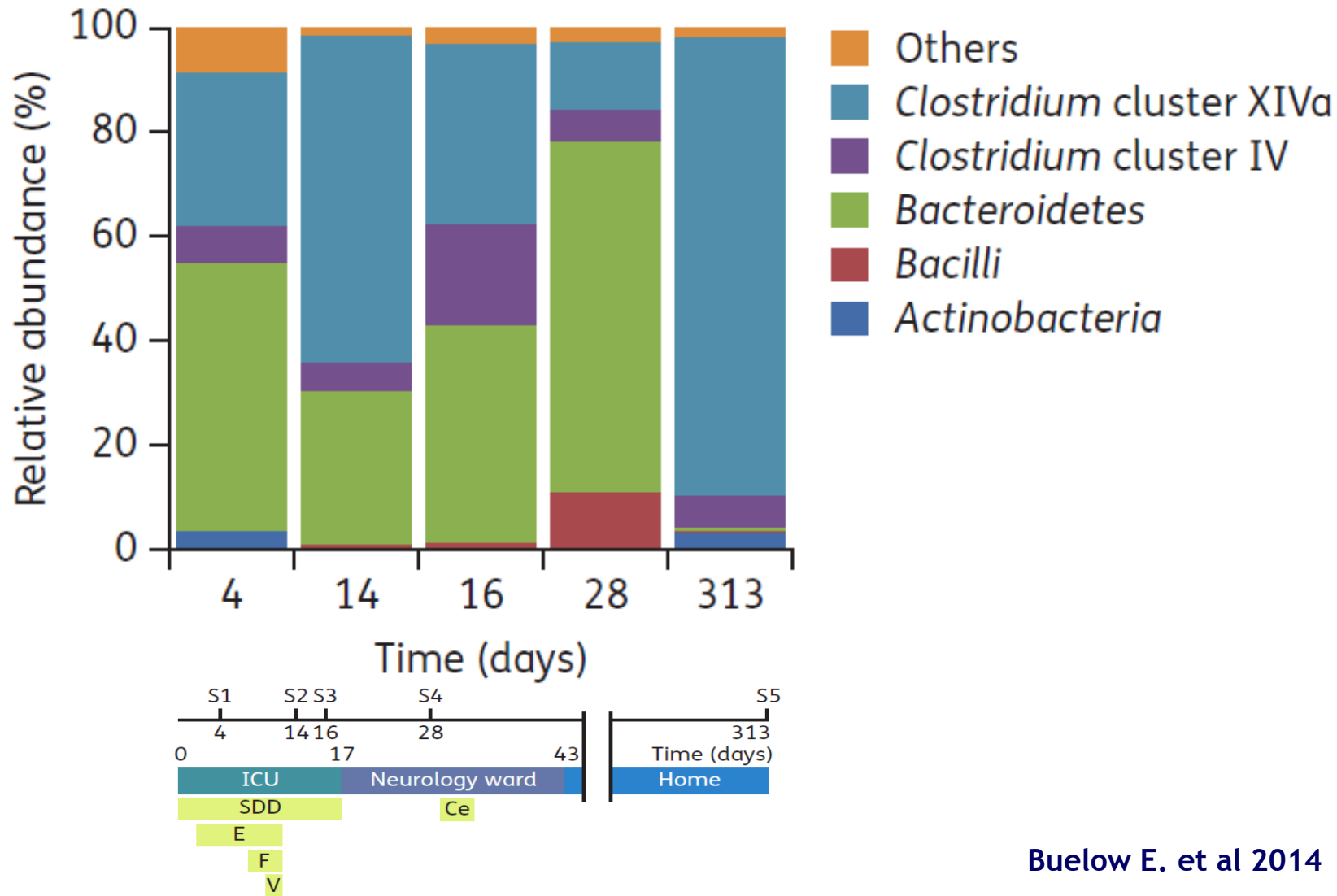
Laureno et al. 1997

Zajištění nemocného antibiotiky





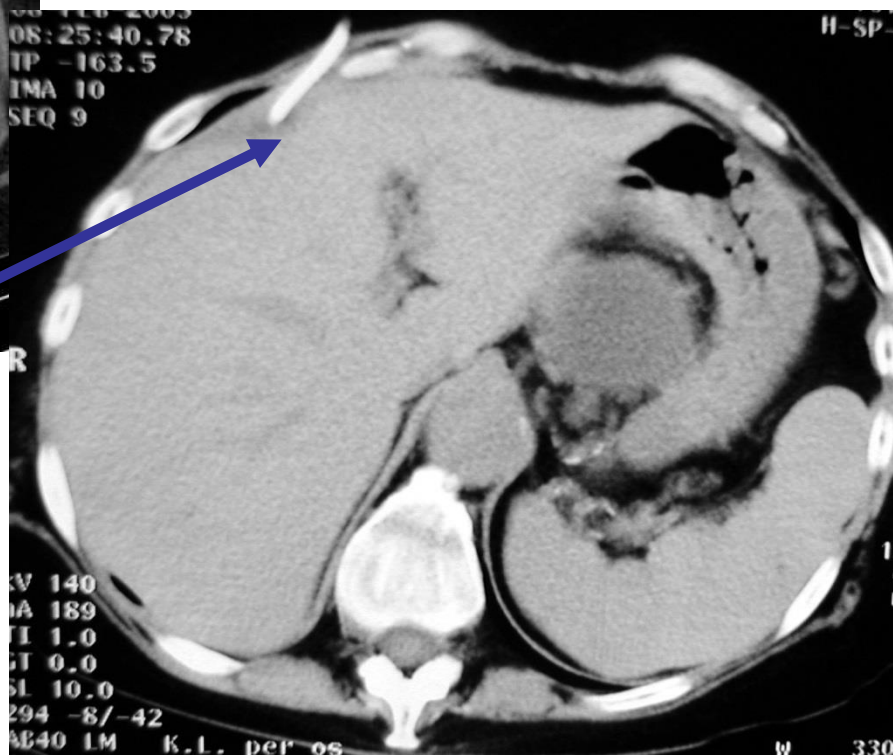
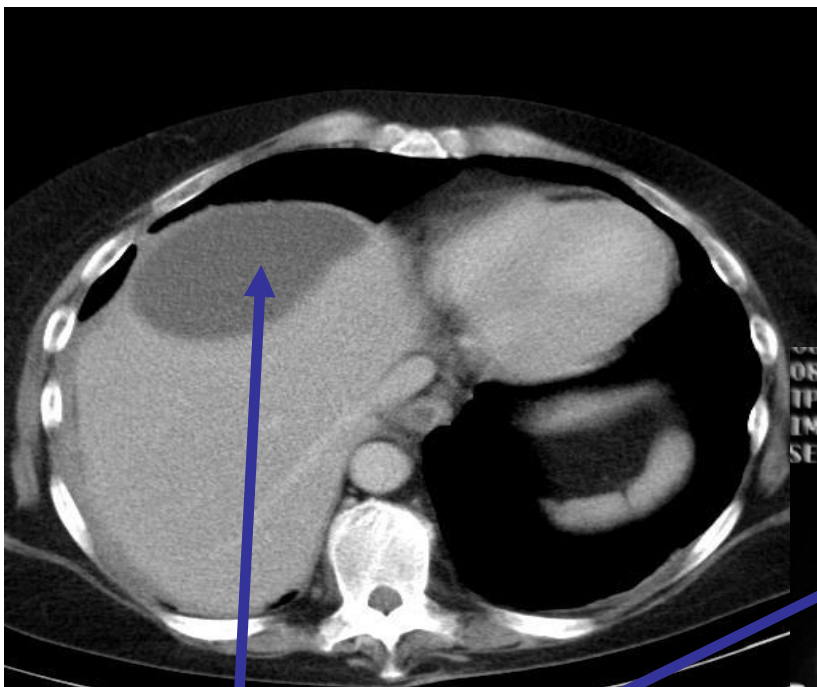
Historie GIT microbiota během hospitalizace



Buelow E. et al 2014



Hepatic abscess



**Drainage & Hyiodine®
20 days**

Proč se nám nedaří?



Proč se nám nedaří?

Nemoc není lineární

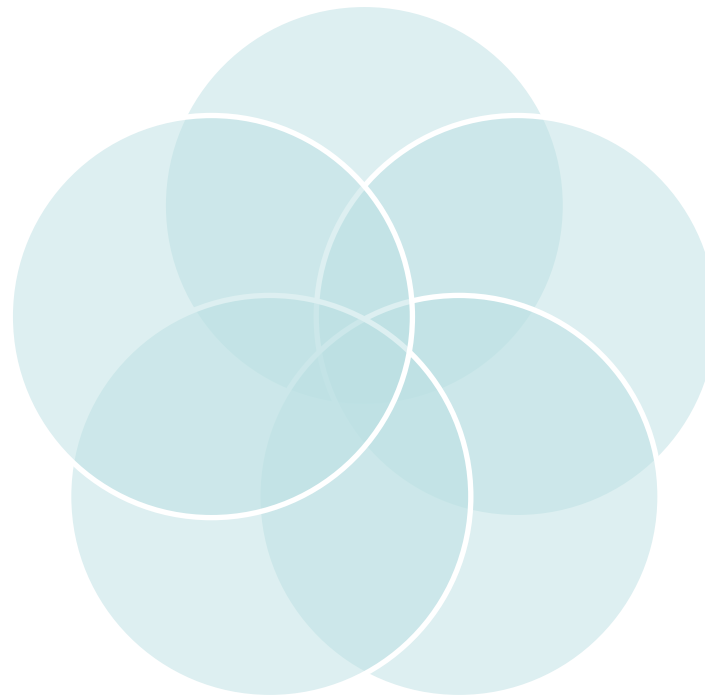
Podvýživa

Ztráta
svaloviny

Ztráta
aktivity

Záněť

Akutní
onemocnění



**Jakmile lidé začnou věřit,
že mají absolutní jistotu,
aniž si to ověřili skutečností,
dospějí tomu, že si osobují
vševědoucnost bohů. Měli
bychom myslet častěji na
slova Olivera Cromwella:**

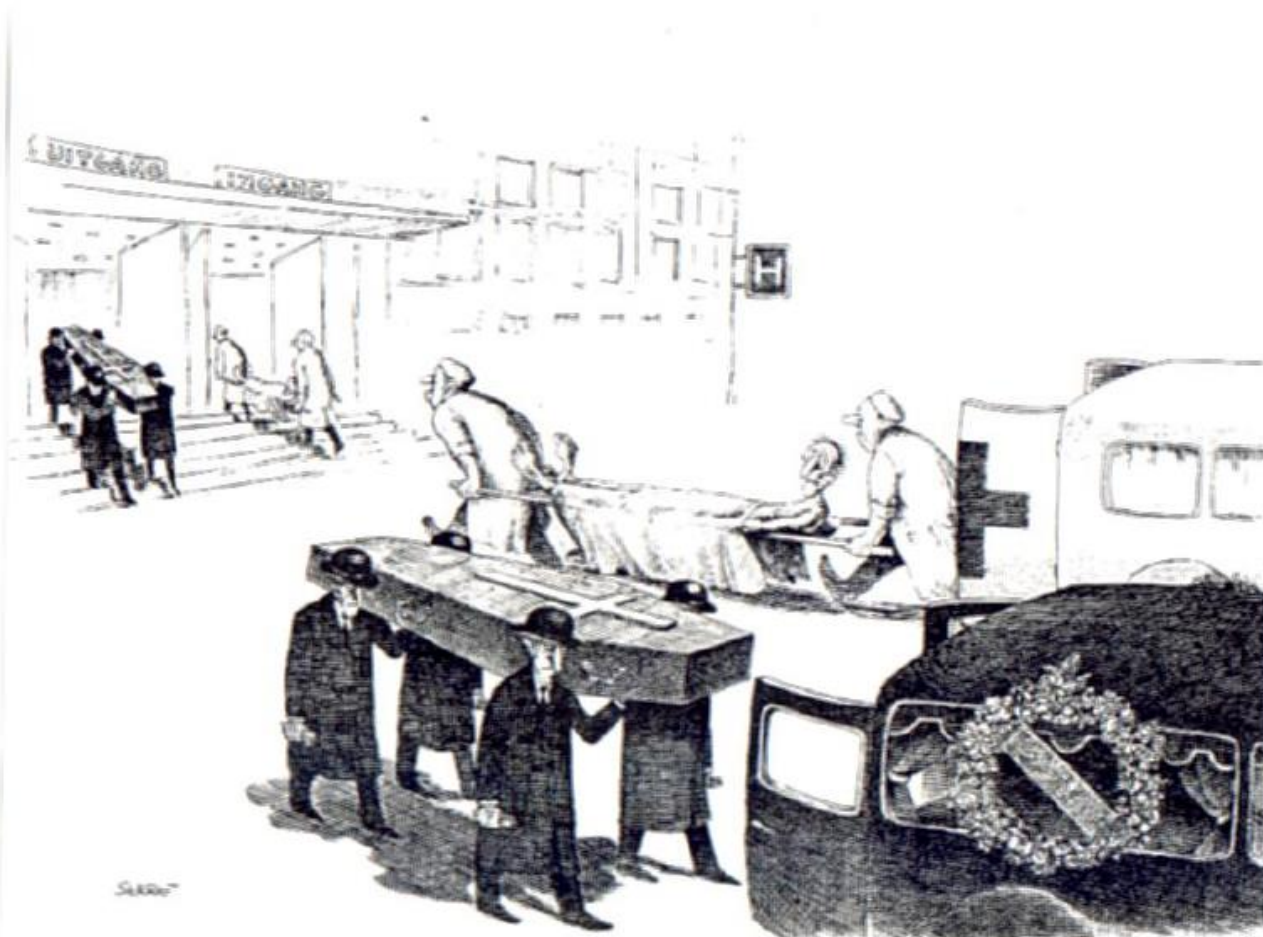
**Žádám vás při útrokách
božích, připust'te, že se
můžete mýlit.**



**Jacob Bronowski
Osvětim - místo kam sypali
nacisté popel svých obětí**



Toto není náš cíl



**Pouze nemocný, který
odchází z nemocnice
byl ve skutečnosti
vyléčen.**





**Děkuji za
pozornost**