

Na drobnostech záleží - Vitamíny

Helena Lahoda Brodská

Ústav lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky

1. LF UK a VFN Praha



Colours of sepsis, Ostrava 7.2.2017

Vitamíny – ve zdraví a nemoci

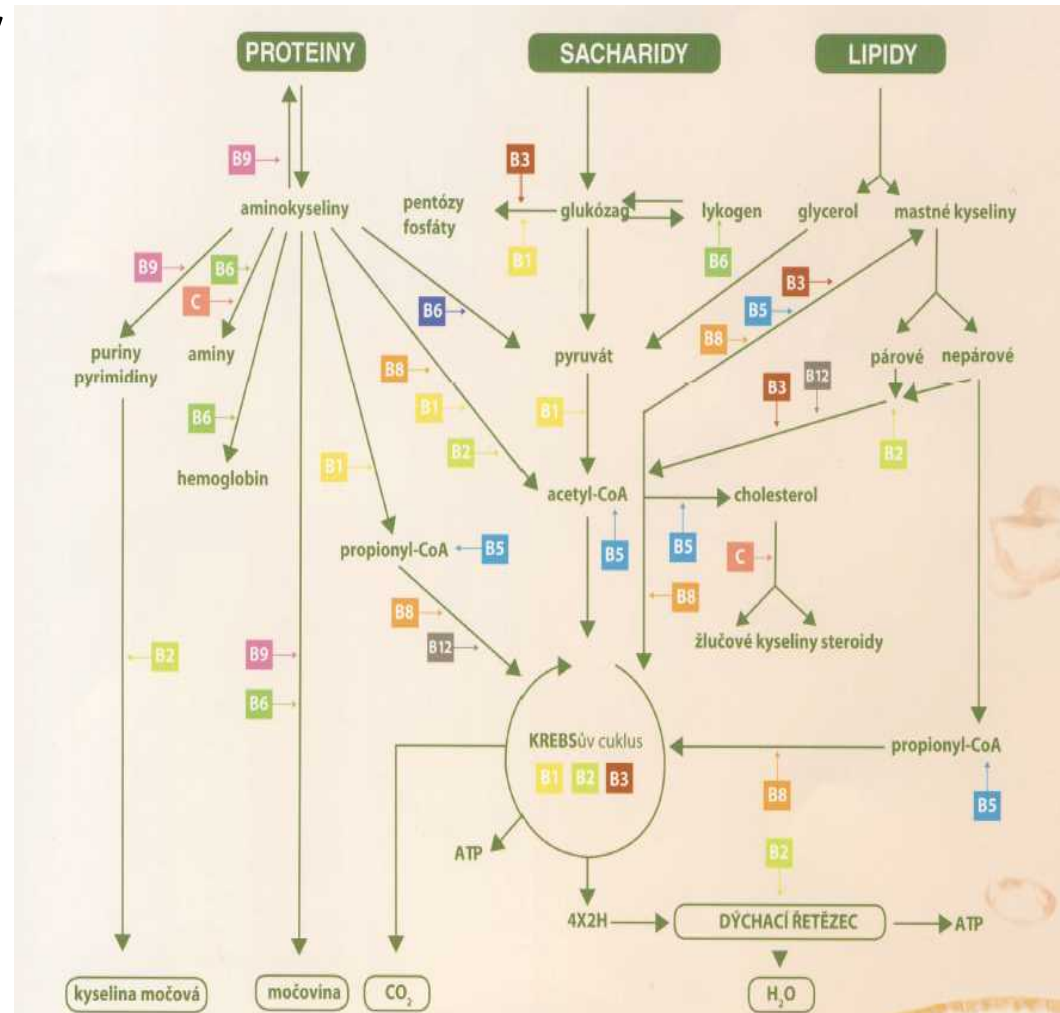
Katalytické působení v
enzymových systémech kofaktory
, nebo součást metaloenzymů.
modulace enzymových aktivit
v intermediárním metabolismu

Antioxidační aktivita

pasivní- scavengery vit.E,C,
albumin, bilirubin...

Enzymatická- enzymy a
scavengery přeměna na H₂O
(SOD,GPx, Se)

Modulace buněčné imunity,
hojení ran...



Specifika pro kriticky nemocné

- **vyšší metabolický obrat**... kofaktory intermediárního metabolismu (vit.B1-5, C..)
- **vystupňovaný oxidační stres**, hlavní promotor systémového zánětu a orgánového poškození..
- SIRS IL1,IL6..únik do intersticia (leak)
- **Redistribuce** z cirkulace do tkání s produkcí imunokompetentních bb.
- **Zvýšená potřeba a redistribuce - snížení hladin mikronutrientů.**

Jak ozřejmit reálný deficit?

- Spíše předpoklad -stanovení plazmatických hladin nepatří do běžných vyšetření (vit.D).
- Reálný deficit (zvýšená spotřeba, ztráty) x účelná redistribuce?
- **Má případné terapeutické vyrovnání plazmatických hladin odraz v lepší prognóze pacienta (všech a u všech)?**
- Je zapotřebí jejich substituce, kolik? kudy? jak dlouho?

Indikace substituce (u všech pacientů, všechny mikronutrienty?)

- U nemocných s rizikem deficitu vznikajícího, anebo stávajícího je indikována substituce mikronutrienty dle aktuálních guidelines ESPEN SINGER, 2009.
- Každá receptura PN by měla obsahovat denní doporučenou dávku vitamínů a stopových prvků TPN!!!. Podává se od prvního dne jak vitamíny ve vodě rozpustné, tak v tucích. M.Berger Shenkin A. 2006
- Fortifikace vybraných mikronutrientů v indikacích

Zvýšená spotřeba, velké ztráty, neadekvátní substituce.

- **SIRS, sepse** - zvýšená spotřeba, redistribuce *Manzanares W, Heyland D 2015*
- **Popáleniny** - oxidační stres, ztráty popálenou plochou *Berger 2006, Rousseau, 2013.*
- **Exudáty**-open abdomen- extrémní ztráty *Hourigan 2016*
- **Opakované dialýzy** deplece mikronutrientů při běžné suplementaci. *Berger M 2013*
- **nevhodný způsob podání** mikronutrientů, a to v rámci enterální výživy. U pacientů v SIRS není střevo schopno kvalitně vstřebat požadovaný objem (odpady, průjmy), reálně vstřebané množství je tedy minimální a deficit se prohlubuje.

Platná doporučení a aktualizace dávkování vitamínů

- ESPEN, ASPEN 2009, RDA
 - Vit A (retinol) 3300 UI
 - **Vit D** 200 UI
 - Vit E 10 UI
 - Vit K1 2,4 mg

 - **Vit B1 (thiamine)** 3 (6) mg
 - Vit B2 (riboflavine) 3,6 mg
 - Vit B3 (PP, nicotinamide) 2,4 mg
 - Vit B5 (pantothénique) 10 mg
 - Vit B6 (pyridoxine) 4 mg
 - Vit B8 (biotine) 60 µg
 - Vit B9 (ac. folique) 400 µg

 - Vit B12 5 µg
 - **Vit C** 100 (200) mg

 - ESPEN 2013 **Too low for ICU** *ESPEN 2013 From A to Zinc: the evolving concept of micronutrient supplementation Does one size fit all? Modulation of antioxidant supplementation in the ICU M. Berger*
- ASPEN 2012
 - **vit.C** – ICU pac spec. u RRT trvale nízké hladiny při zákl.subst.100mg, zvýšit DD
 - **vit.E**-i přes deficit není vyšší substitute výhodou
 - **vit.D** 200IU/den, zvýšit u ICU
 - **vit.B** v dostat.zastoupení-**Thiamin** v indikaci

 - ESPEN 2013 zvýšit dávky **B1,C,D,E**. benefit redukce oxidačního stresu, lepší hojení ran při vyšších dávkách vitamin C a **E 1.5 až 3x** vyšší než dop. denní dávka u dětí i dospělých. Potřeby **vit C** po dobu akutní fáze zůstávají **zvýšené (0.5 až 1 g/day)**. *Nutritional therapy in major burns.A.Rousseau , M.Losser, C., Mette M. Berger*

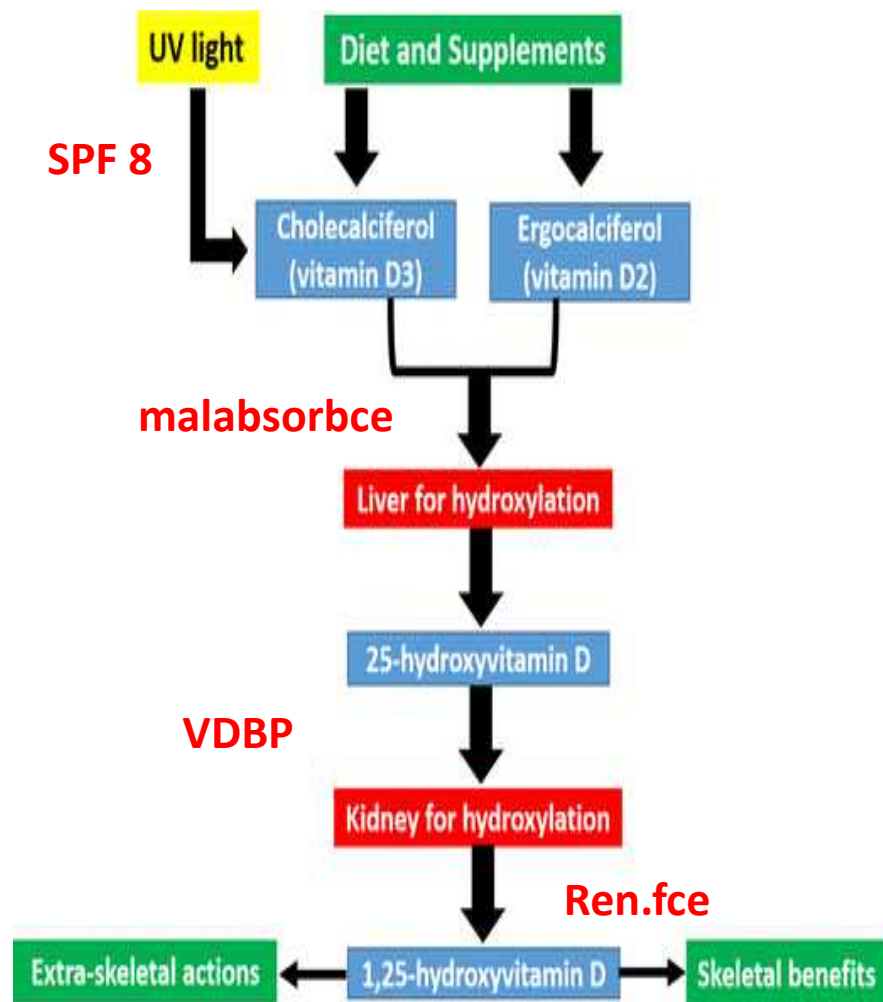
Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.)

- *Question:* Does the provision of antioxidants and trace minerals affect outcome in critically ill adult patients?
- **We suggest that a combination of antioxidant vitamins and trace minerals in doses reported to be safe in critically ill patients be provided to those patients who require specialized nutrition therapy.**
- **[Quality of Evidence: Low]**
- What is the optimal micronutrient supplementation in sepsis?
- **We cannot make a recommendation regarding selenium, zinc, and antioxidant supplementation in sepsis at this time due to conflicting studies.**
- **[Quality of Evidence: Moderate]**

Journal of Parenteral and Enteral Nutrition
Volume 40 Number 2
February 2016 159–211
© 2016 American Society for Parenteral and Enteral Nutrition and Society of Critical Care Medicine
DOI: 10.1177/0148607115621863

Vitamin D

- Pleiotropní účinky – imunomodulace (TLRs, aktivace T, B lymf.), antimikrobiální efekt - indukce produkce cathelicidinu, b-defensinu, metabolismus Ca, P. *Watkins, 2011*
- Monitorace pomocí plazmatické hladiny 25(OH)D3, hodnoty < 20 ng/ml (50nmol/l) deficiencie *Ross, 2011*
- Deficit- u zdravých každý 6. ICU pts až 85 % *Higgins 2012*
- ICU pts. robustní prediktor org. dysfunkce, sepse, mortality *Moromizato, 2014, De Haan 2015*
- Vit. D (25OHD3) navržen jako biomarker přežití *Arnson Y 2012*



Hladina vitamínu D (snadno dostupná monitorace)

- 7 dní a více před přijetím x při přijetí – tíže stavu (o 76 % /48hod. vyšší potřeba 1,25 vit.D ve tkáních) *Thurnham 2016*
- Jaký je **efekt korekce plazmat.hladiny** ? Forma, výše, četnost, způsob podání dávky ???
- Zvýšení plazmat. hladiny nad 30ng/ml – lepší outcome, pokles mortality (*Amreim, 2014*)

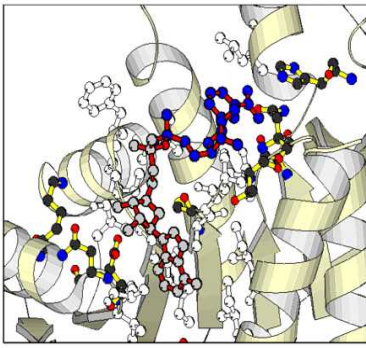
- 10 minut letního slunce 10-20 000 IU
- 1 000-10 000 IU enterálně/ den - deficit u zdravých, úprava za 2 měsíce *Matysiak-Lusinia, 2016*
- VITdAL-ICU 540 000 IU a 90 000 IU p.o. 540 000 IU p.o. zvýší hladinu nad 20ng/ml během 48 hodin u ICU pts. hyperkalcémie 11%. Signif. **snížení mortality u deficitu < 12ng/ml** (*Amrein, Clin.Endokrin.Met2014 Amreim, 2014*)

Efekt i.v. podání vitamínu D

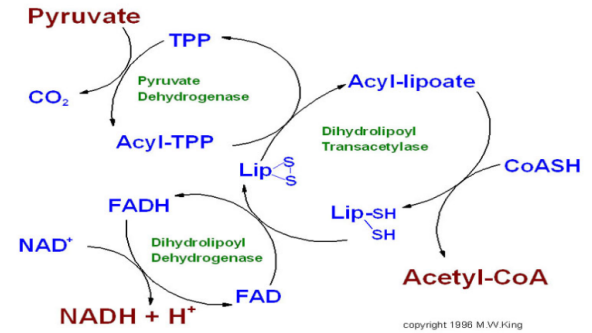
- Doporučená i.v. substituce nedostatečná pro ICU pts –denní dávka pro zdravé
- 200 IU x 500 IU i.v. nekoriguje nízkou hladinu 25(OH)D3, **snižuje CRP, IL6** - více u HD skupiny. *Van den Berghe J.Clin.Endocrin.Metab. 2003*
- 8000 IU i.v., následně 600 IU – **vzestup 25(OH)D3, nesignif. vzestup cathelicidinu** (*Ingles, Crit.Care 2010*)
- Doporučení ASPEN,ESPEN 200 IU i.v./d, 600-800IU –max. 4-10 000 IU (endocrine soc.) enterálně

Možnosti substituce

- Cholecalciferol (D3) až 10x efektivnější a delší než ergocalciferol (D2)
- **Vigantol 1 kapka 500 IU p.o.**
- **Monoterapie Calciferol (Ergocalciferol) forte 300 000 IU/1ml i.m.**
- **Cernevit 200 IU D3, Soluvit N 200 IU D2 i.v.**
- dostupnost monitorace 24 hod, levná, bezpečná terapie s širokým terapeutickým oknem. Denní kontroly iCa, P, U Ca u farmakolog.dávek
- Toxická hladina kolem 200ng/ml
- **Farmakologické dávky vit.D u traumat, v sepsi a u popálených může zlepšit outcome.**



Thiamin B1



- kofaktor 3 mitochondriálních komplexů při oxidativní dekarboxylaci
- Ovlivnění aktivity PDK – laktátová acidóza, B1 dependentní enzymy je kofaktor Mg (refeeding sy)
- obrana před oxidativním stresem - vyšší B1 zvýší aktivitu GSHPx.
- U hospitalizovaných 20%, ICU až 71%, může rozvinout během pobytu na JIP. *Coszta N 2013* (nízkým příjem, absorbcí, zvýšené renální ztráty, metabolickými nároky.
-
- DDD pro parenterální podání podání je 3mg/den, 0,4mg/1000kcal.
- **Doporučení ESPEN 2009 100-300 mg/den první 3 dny na ICU při podezření na thiaminový deficit a vyšší dávky u popálených a pac. s CRRT.**
- **Monoterapie Thiamin 100mg/amp.**
-

Vitamín C

- Vitamín C- složka redox. rovnováhy, přirozený scavenger. Kontroverzní postavení antioxidant-prooxidant (vysoké dávky - antiox.) *Buettner 1998*
- Ovlivňuje zánětlivou odpověď-snižuje aktivitu nF kappa B (produkce IL1,IL6..), stimuluje proliferaci lymfo, bakteriostat.efekt *May 2013, Odemans-van Straten, 2014.*
- Restauruje **poškození endotelu (permeabilita, mikrocirkulace)** způsobené ROS (reperfúze, sepse), ale i prevence vzniku! *Biesalski 2007, Han 2010, Berger 2015*
- vysoké dávky v SIRS mohou **zlepšit hemodynamiku a snížit výskyt org.dysfunkce** (kofaktor při syntéze noradrenalinu) *Carr A 2015*
- Zvyšuje vstřebávání Fe ze střeva, v akutní fázi Fe³⁺ na Fe²⁺ (sideropen. anémie z nedostatku vit.C) *Nunez 1990,Lopez 2015*
- Syntéza kolagenu- proces hojení. *Lane, 2014*
- Kofaktor při syntéze karnitinu *May 2000*
-

Plazmatická hladina, pool vitamínu C

- Absorbce v tenkém střevě, distribuční objem, renální reabsorbce, exkrece, konzumpce v leukocytech (mono 80x, granulo 25x vyšší koncentrace) *De Groot 2014*
- Stanovení plazmat. hladiny se běžně neprovádí
- Západní populace – deficit 7 % u dospělých, 40% >65 let *Elia 2005, Schleicher 2009*
- **ICU pts deficit ve vysoké prevalenci** *Fowler 2014, M.Berger 2015,*
- **Nízké plazmat.hladiny spojeny s tíží stavu, orgánovým selháním a mortalitou** *de Groot 2014*
- Limitovaná ent.absorbce- nutný i.v. podání. *Padayatty J, 2004*
- Obnovit fyziolog. hladinu lze jen supranormálními dávkami (3g několik dní). *Long 2003, Berger 2015.*

Efekt podání farmaceutických dávek vitamínu C

- **Kardiochirurgie- 2 g (500mg/denně)** předoperačně snižují incidenci postoperační síňové fibrilace *Carnes 2001, Harling 2011*
- **Sepse** 4 g i.v., respektive 16 g/den pacientům v těžké sepsi -rychlá normalizaci nízkých hladin vitamínu C v obou skupinách kriticky nemocných oproti placebo . pokles SOFA, CRP, PCT, výskyt MODS a byla bezpečně tolerována. *Fowler J.2014*
- **Trauma, popáleniny** vitamín C (1g/ 8hod. i.v.) a E (1000 IU /8h p.o.) redukce incidence orgánového selhání, zkrácení délky hospitalizace na ICU. *Nathens 2002 3g i.v. (3-6dní) vyrovnání plazmat.hladin Long 2003*
- U popálených > 50% povrchu 66mg/kg/hod prvních 24 hod-signifikantní pokles kapilárního leaku. *Tanaka 2015*
- **Prevence postkontrastního AKI o třetinu** *Sadat 2013*, **Redukce postoperační bolesti 2g vit C předoperací- snížení morfinové konzumpce** *Kanazi 2012*
- **Doporučená dávka dle ESPEN 2012 200mg parenterálně.**
- **Celaskon 500mg/1amp i.v, i.m.**

Možnosti monitorace a interpretace vitamínů

- nejčastěji indikován celkový vitamín D, a to v obou formách (25-OH vit D, 1,25-OH vit D), dále B12 a kyselina listová - do 24 hodin.
- vitamíny skupiny B (thiamin, pyridoxin) indikovány zřídka, stanovení méně dostupné.
-
- Vitamíny C, E a A jsou méně indikovány, analyzovány pomocí HPLC – do 1 měsíce
- Interpretace vždy ve vztahu s aktivitou zánětu, resp. tíží stavu.

Závěr

- **Morbidity a mortality - pozitivně koreluje s vyšší oxidací stresu.**
- **Mikronutrienty s antioxidačním účinkem mohou zlepšit klinický stav**
- **Fortifikace dávek u pts s velkým oxidací stresem-sepse, s velkými ztrátami-opakované dialýzy, popáleniny, pístěle, pac. malnutričního s refeeding sy, stabilizovaného na HPN.**
-
- **Platná guidelines + aktualizace doporučení. Vit.D, Se, Thiamin. DD podle dosavadních guidelines (ESPEN 2009, 2012-3) velmi diskutovány- revize. Většina prací s touto tématikou-je třeba dalších k posouzení velikosti dávky a následnému účinku.**
- **Až zcela pochopíme jak funguje arteficiální výživa a proč jí dáváme stoupne spotřeba mikronutrientů** *(Shenkin 2011)*