

The Nobel Prize
in Physiology or
Medicine 2016



Autophagy



Autofagia a nutričná podpora



Doc. MUDr. J. Firment. Ph.D., (Košice)

Colours of Sepsis Ostrava, utorok, 29.01.2019

08:30 - 10:10 AUTOFAGIE

Fyziologie autofagie

MUDr. J. Varady (Ostrava)

Autofagie a imunitní odpověď

Doc. MUDr. M. Průcha, Ph.D., (Praha)

Autofagie u kriticky nemocných

MUDr. J. Köppl (Bratislava)

Autofagie a nutriční podpora

Doc. MUDr. J. Firment. Ph.D., (Košice)

Induktory autofagie

MUDr. O. Jor (Ostrava)

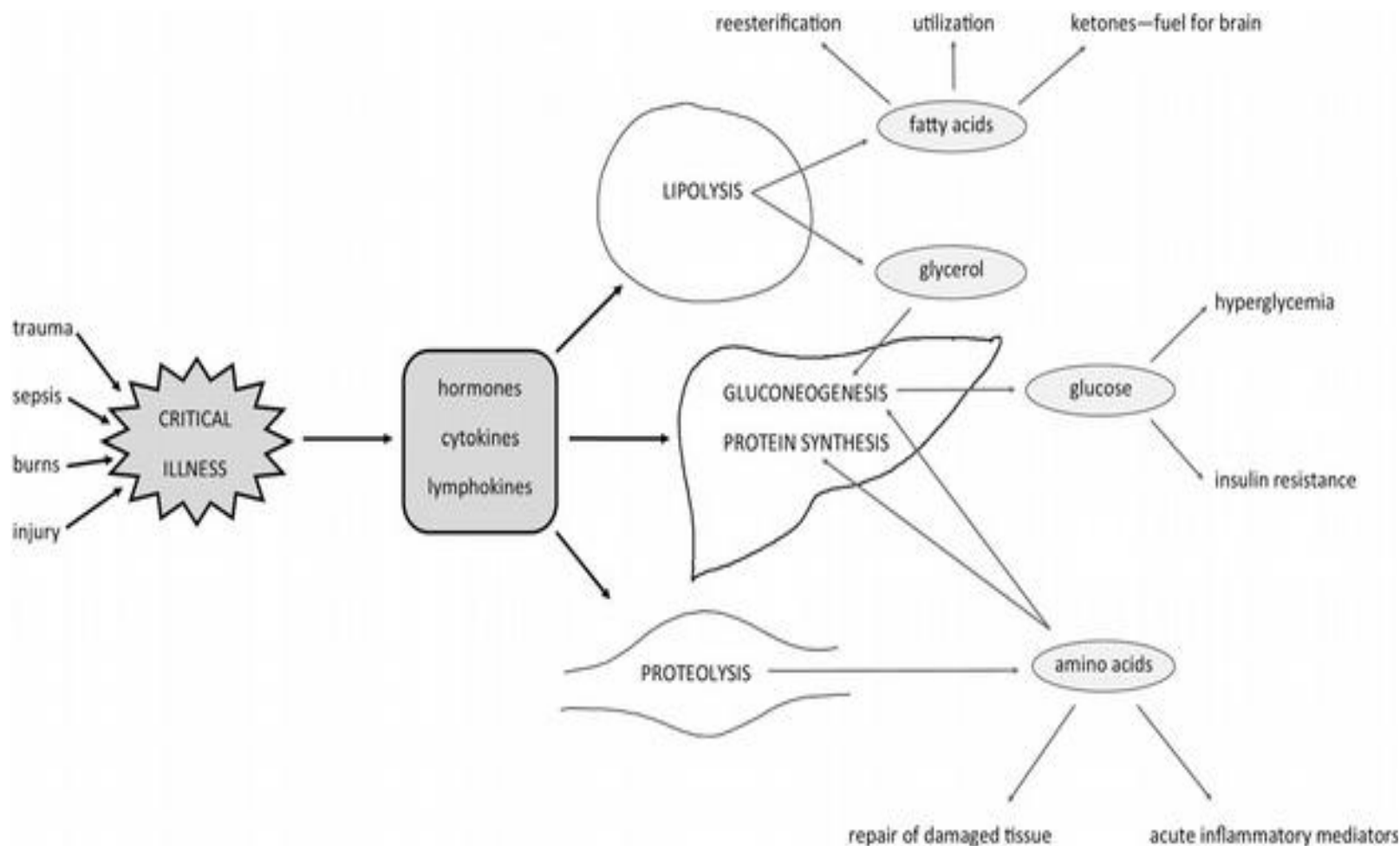
Autofagia

Autofagia bola **prvýkrát opísaná** Christianom De Duve a dlho sa považovala za **cestu k bunkovej smrti, okrem nekrózy a apoptózy.**

V biopsiách pečene a svalov u dlhšie liečených **kriticky chorých**, ktorí zomreli na jednotke intenzívnej starostlivosti s pretrvávajúcim orgánovým zlyhaním a/alebo svalovou slabosťou, bol pozorovaný **deficit autofágie** s akumuláciou **autofagického substrátu** za prítomnosti **zníženého počtu autofagických vakuol.**

Výživou navodené potlačenie autofágie a súvisiaceho poškodenia orgánov bolo **najťažšie u zvierat, ktoré dostávali výživu obohatenú o aminokyseliny**, viac než výživa obohatená o lipidy alebo glukózu.

Metabolická odpoveď u kriticky chorého



- ✓40% pacientov stráca > 10 kg telesnej hmotnosti po prijatí na ICU. **Katabolizmus** - negat N-bilancia 0,5 kg / deň.
- ✓Udržiavanie koncentrácií **glukózy** v krvi v množstve 7-8 mmol/l,
- ✓Oxidácia **lipidov** u týchto pacientov je cca o 25% vyššia ako u zdravých jedincov
- ✓Metabolizmus substrátu je **navzájom prepojený** (napr. AA a glycerol sa môžu použiť na glukoneogézu) a môže existovať odlišná tolerancia nedostatku každého zo substrátov.

Patofyziologický pohľad na problém

- **Optimálna výživa** na JIS je predmetom mnohých odborných diskusií. Mnoho pacientov dostáva **príliš veľa alebo málo** kalórií a preto ich príjem nie je založený na ich metabolických potrebách.
- Najvýhodnejším odporúčaním je podanie **hypokalorickej** stravy (<20 kcal/kg/d), s vysokým obsahom bielkovín (aminokyseliny v dávkach ≥ 2 g/kg/deň) **aspoň počas prvého týždňa kritického ochorenia**.
- Dôvodom, prečo sa **odporúča čakať**, je to, že **PN môže potlačiť autofagiú**.
- **Autofagia** je potrebná na **recykláciu intracelulárnych živín** a na **udržanie energetickej homeostázy** počas deprivácie živín!!!
- Autofagia je nevyhnutná pre imunitnú odpoveď a pre **odpratávacie funkcie**, ako je odstránenie toxických zbytkov z poškodených bielkovín a organel.

Autophagy and Its Implications Against Early Full Nutrition Support in Critical Illness

Nutrition in Clinical Practice
Volume 33 Number 3
June 2018 339–347
© 2018 American Society for
Parenteral and Enteral Nutrition
DOI: 10.1002/ncp.10084
wileyonlinelibrary.com

WILEY

Lisa Van Dyck, MD¹; Michaël P. Casaer, MD, PhD²; and Jan Gunst, MD, PhD³

Abstract

The timing, dose, and route of early nutrition support in critically ill patients have been highly controversial for years. Despite the association of a caloric deficit with adverse outcome, several recent large, randomized, controlled trials have demonstrated a prolongation of organ failure and increased muscle weakness with increasing doses of nutrition in the acute phase of critical illness. A potential explanation for the negative impact of early, full feeding on outcome is feeding-induced suppression of autophagy, a cellular repair process that is necessary to clear intracellular damage. Whether nutrition management in critically ill patients should be guided by its effects on autophagy is a topic of debate. Currently, however, autophagy cannot be monitored in clinical practice. Moreover, clinical management should be guided by high-quality randomized controlled trials, which currently do not support the use of early full nutrition support. (*Nutr Clin Pract.* 2018;33:339–347)

Keywords

enteral nutrition; autophagy; parenteral nutrition; nutrition support; critical illness

e-mail kontakt s JG 3/1 2019!

V súčasnej klinickej praxi nevieme monitorovať proces autofágie

- Načasovanie, dávkovanie a cesta podávania včasnej výživy u kriticky chorých je už niekoľko rokov **kontroverzná**.
- Aj keď vieme, že energetický deficit má zlé výsledky, viaceré súčasné veľké randomizované kontrolované štúdie poukazujú na **dlhšie trvanie zlyhávania orgánov** a **pokles svalovej sily** pri zvyšovaní dávok výživy v **akútnej fáze** kritického ochorenia.
- Možným vysvetlením **negatívneho vplyvu včasnej úplnej výživy** na výsledky je výživou navodené **potlačenie autofágie** = bunkového **reparačného** procesu, ktorý je nevyhnutný pre odstraňovanie následkov vnútrobunkového poškodenia.
- Predmetom úvah je, **či je možné riadiť výživu u kriticky chorých** podľa jej vplyvu na autofágiu.
- Avšak klinickú výživu je možné vykonávať podľa výsledkov kvalitných zaslepených štúdií, ktoré **v súčasnosti neodporúčajú podávanie včasnej výživy v plnej dávke!!!**

Včasné začatie EN u hemodynamicky stabilných pacientov?

- Kriticky chorí trpiaci na viaceré ochorenia alebo rozsiahle poranenie alebo prijatí na ICU po rozsiahlejšom operačnom zákroku **nie sú schopní prijímať potravu**, čo vedie k nízkemu energetickému a bielkovinovému príjmu.
- Navyše zápalové a endokrinné zmeny vyvolané stresom spôsobujú **hyperkatabolický stav** s rýchlym poklesom aktívnej telesnej hmoty.
- Tak nedostatočný prívod živín ako aj katabolizmus majú za následok **nežiadúce následky**.
- V minulosti experti odporúčali, že hyperkatabolizmus, ktorý vzniká u kriticky chorých **sa môže zvrátiť** alebo **aspoň zmierniť včasným** exogénnym podávaním živín. (?)
- Nutricionistické odporúčania preto **nabádali na včasné začatie enterálnej** výživy u hemodynamicky **stabilných** pacientov. (?)

Kedy začať s doplnkovou PN?

- Tradične bola **EN preferovaná** cesta výživy pre jej menšiu invazivitu, nižšiu cenu v porovnaní s PN a jej predpokladaný trofický účinok.
- Ak je **tolerovaná EN**, guidelines odporúčajú **postupné zvyšovanie** dávky do dosiahnutia plánovaného cieľa.
- Avšak, ak sa **EN nepodarí** dosiahnuť stanovený cieľ, vyvstáva otázka, **kedy začať s doplnkovou PN?**

Prehodnotiť odporúčania pre podávanie plnej výživy vo včasnom období

- **ESPEN** odporúča včasné začatie s **doplnkovou PN**, aby sa predišlo energetickému a proteínovému deficitu.
- Keďže PN máva viac komplikácií ako EN, **ASPEN sú proti včasnej PN**.
- Štúdie však **neposkytujú jasné** vysvetlenia. Zlepšenie výsledkov pri podávaní vyšších dávok umelej výživy, najmä EN, je možné vysvetliť zvýšením **tolerancie EN práve menej závažným ochorením** týchto pacientov. Avšak iné štúdie uvádzajú viac **nežiaducich účinkov práve pri podávaní vyšších dávok** živín.
- Súčasné RCTs nabádajú **prehodnotiť odporúčania** pre podávanie plnej výživy vo včasnom období kritického ochorenia.

Early Versus Late Parenteral Nutrition in Critically Ill Adults (EPaNIC)

Early Versus Late Parenteral Nutrition in Critically Ill Children (PEPaNIC)

- Obe poukazujú na **škodlivosť včasnej PN**.
- Včasné podávanie PN **prolonguje LOS na ICU**, prolonguje zlyhávanie **orgánových** funkcií a zvyšuje incidenciu nových **infekčných komplikácií**.
- U dospelých kriticky chorých včasná PN prehĺbuje **slabosť svalov** a spomaľuje zotavenie.
- Škodlivosť včasnej PN je **bez spojitosti so stupňom nutričného rizika**.
- Podobné výsledky **podporujú aj ďalšie RCTs**.

Casaer MP, Mesotten D, Hermans G, et al. Early versus late parenteral nutrition in critically ill adults. N Engl J Med. 2011;365(6):506-517.

Fivez T, Kerklaan D, Mesotten D, et al. Early versus late parenteral nutrition in critically ill children. N Engl J Med. 2016;374(12):1111-1122.

Van Dyck L et al: Autophagy and Its Implications Against Early Full Nutrition Support in Critical Illness. Nutr Clin Pract. 2018;33:339–347.

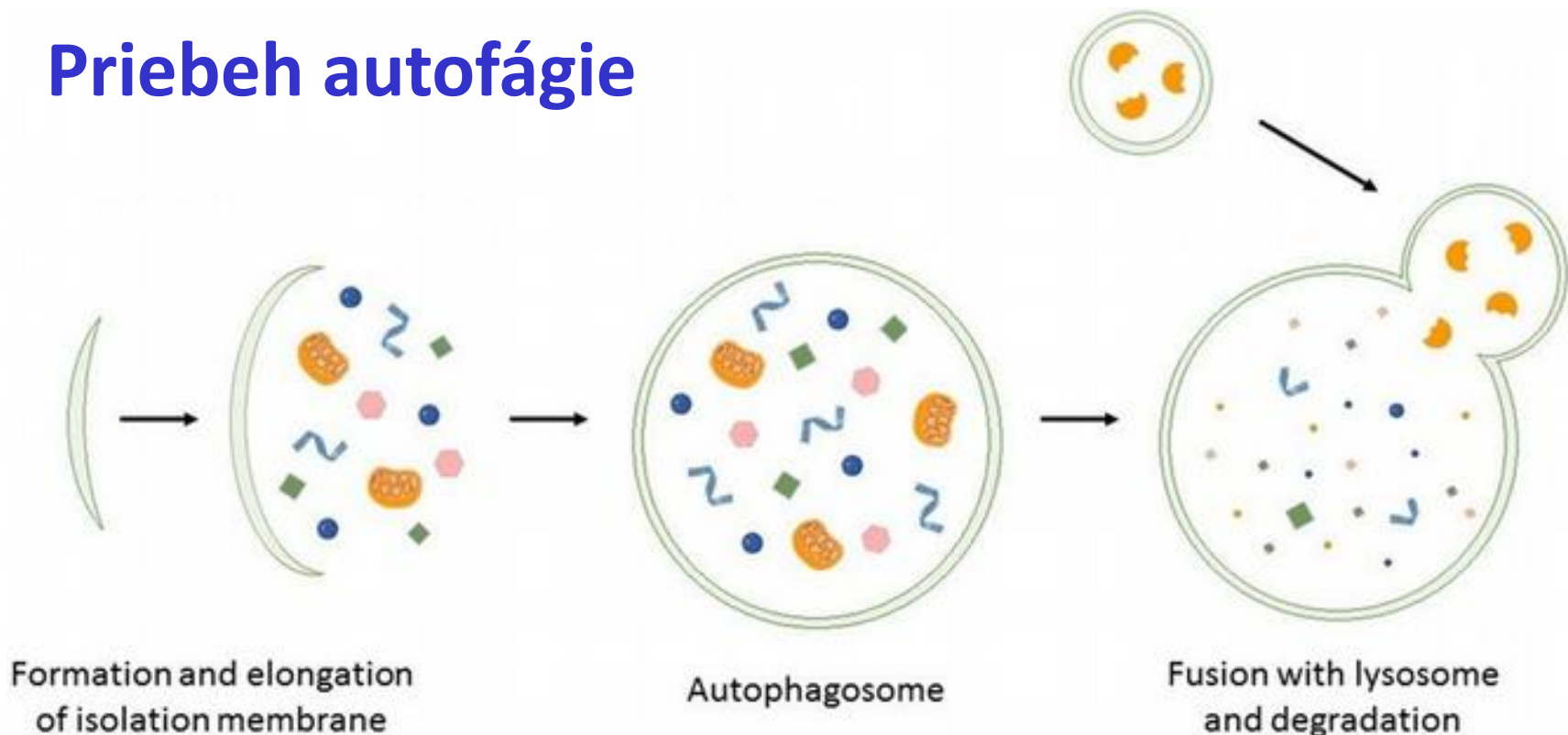
Včasná plná výživa neprospieva ICU pacientom a môže im škodiť

- Závislosť je **viac od dávky** ako od cesty podania výživy
- Nie je možné určiť, či to platí aj o zvyšovaní dávky proteínov
- Ak sa uvádza, že energetický cieľ by sa mal hodnotiť skôr pomocou **indirektnej kalorimetrie** ako podľa vzorca potreby energie, súčasné RCTs to **nepotvrdzujú**.
- Ako **neúčinná** sa ukazuje individualizovaná výživa, ktorá využíva **zvyšovanie dávok živín**.

Prečo včasná enterálna výživa zlyháva pri liečbe pacientov?

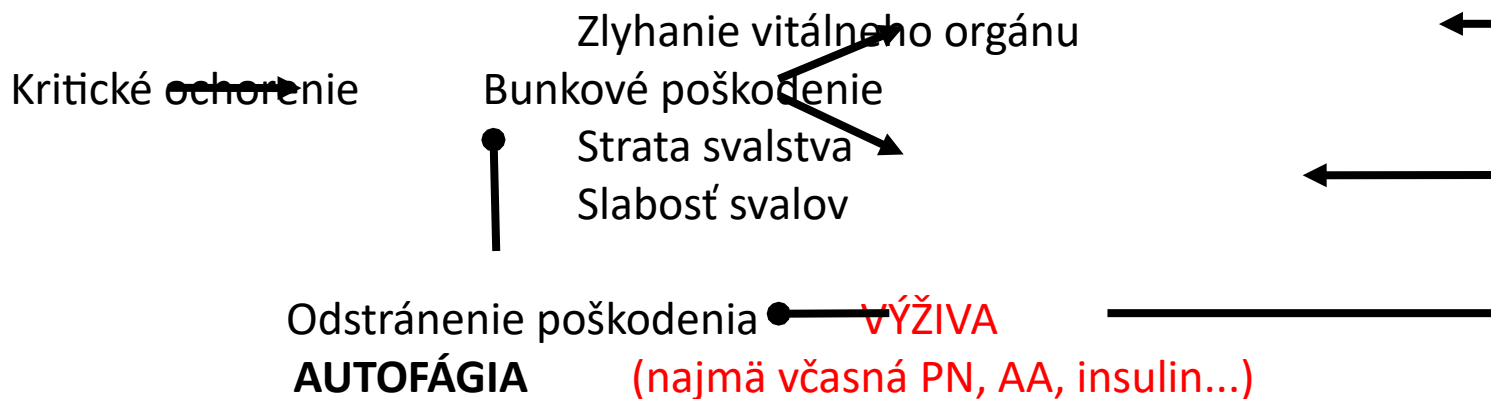
- Prečo včasná plná výživa nedokázala zlepšiť výsledok: zlyhanie potlačenia endogénneho katabolizmu a **potlačenie autofagie indukovanej výživou**.
- V štúdií EPaNIC, skorá PN **nebola schopná** potlačiť mikroskopické aj makroskopické **straty svalov**.
- Navyše z AA, podaných skorou PN, takmer 2/3 boli premrhané v močovine, čo môže predĺžiť **trvanie RRT**. Podobne sa zvyšuje aj tendencia k skoršej **indikácii RRT**.
- **Autofagia** sa v súčasnosti považuje za dôležitý proces **odpratávania**, ktorý je okrem iného jediným procesom schopným odstrániť intracelulárne **mikroorganizmy** a **makromolekulové** zbytky poškodenia vrátane poškodených **organel** a **proteínových** zbytkov.
- V ostatných 2 desaťročiach sa preukázala **ochranná úloha autofagie** pri rôznych chorobách vrátane **kritických** ochorení.

Priebeh autofágie



- Autofágia sa začína formovaním sa izolovanej **membrány** v cytoplazme.
- Membrána sa zväčšuje a **pohlcuje substráty**, čím sa formuje autofagozóm.
- Po spojení sa s **lyzozómom**, jeho **enzýmy** natrávia oddelené substráty.

Autofágia a kritický stav



- Kriticky chorí majú z rôznych príčin rozsiahle **poškodenia orgánov a buniek**, čo vedie k zlyhávaniu orgánov a slabosti svalov.
- V procese zotavenia sú poškodené štruktúry **odstraňované pomocou autofágie**.
- **Výživa**, najmä **aminokyseliny**, sú **silným supresorom** autofágie.
- Mechanistické štúdie uvádzajú, že potlačenie autofágie výživou môže vysvetľovať, prečo **včasná PN predžuje zlyhávanie orgánov**, zvyšuje **slabosť svalstva** a **spomaľuje zotavovanie** zo slabosti.

Ublíží krátkotrvající hladování kriticky chorým?

- Optimální postup léčebnej výživy u kritických stavov **nie je jednoznačný.**
- Prevažujúca dogma SCCM/ASPEN odporúča pre kriticky chorých **EEN** (v priebehu 24-48 h od prijatia) s cieľom dosiahnuť **80-100% EE** (normokalorické ciele) podľa nepriamej kalorimetrie alebo výpočtu zo štandardného vzorca.
- Súčasné štúdie a ich metaanalýzy **nie sú schopné dokázať úžitok normokalorickej EV** voči **permisívnej podvýžive** v heterogénnej populácii ICU pacientov.
- Štúdia PYTHON (Pancreatitis, Very Early Compared with Selective Delayed Start of Enteral Feeding) uvádza, že **krátkotrvajúce hladovanie je škodlivé**, štúdia CALORIES naopak, že **krátkotrvajúce nepoužívanie čreva nie je škodlivé.**
- Tradične **60 (70)% energie** výživy v Early nutritional support!

Nejasnosti okolo úlohy PN u kriticky chorých

- Optimálny čas pre začatie výživy, množstvo **energie** a bielkovín, typ **bielkovín** a **cesta** podávania výživy u kriticky chorých **ostáva nedefinovaná ani v jednej položke.**
- **Kontinuálna EN** je výrazne nefyziologická, nepodporuje anabolizmus svalov a dáva sa do súvislostí s množstvom metabolických **komplikácií** (odhliadnuc od bezpečnosti a tolerancie?)
- Ale aj napriek tomu tvrdeniu je **potrebné urobiť ďalšie** rozsiahle randomizované kontrolované **štúdie** pre porovnanie kontinuálnej a intermitentnej EN!
- **Načasovanie:** Hľadanie vyváženosti medzi **včasným hladovaním** a škodlivosťou **prolongovaného hladovania.**
- Anorexia je **evolučne** vypestovaná reakcia, ktorá môže byť užitočná počas akútneho ochorenia! Ľudová slovesnosť z pred roku 1500 uvádza, že „**pôst je skvelým prostriedkom na liečenie horúčky**“.

Priaznivé počiatkové hladovanie?

- **Hladovanie** podporuje autofágiu čo môže hrať kľúčovú úlohu pri **podporovaní obranných mechanizmov**.
- Tieto adaptačné mechanizmy vznikajú ako **odpoveď na stres** a **podporujú prežitie** bunky.
- Z teleologického pohľadu, **hladovanie** môže byť **priaznivé v počiatkovej fáze** akútneho ochorenia, zvlášť bakteriovej sepsy.
- **Prolongované hladovanie** kriticky chorých však vedie k nadmernej strate LBM a v dôsledku čoho vznikajú imunoparéza, metabolické poruchy a štrukturálne zmeny GIT.
- **Počiatkové obdobie hladovania** do fyziologickej stability ako **permissívna podvýživa** s následnou normálnou výživou môže byť u kriticky chorých **s vysokým nutričným rizikom škodlivá**.
- Kriticky chorý je **mimo evolúcie** a atypická situácia sa asi má riešiť **atypickými spôsobmi**. Pacienti so skóre vysokého nutričného rizika (NUTRIC - Nutrition Risk in Critically Ill) **najviac profitujú z nutričnej liečby**.

Monitorovanie autofagie

Variable	Range	Points
Age	<50	0
	50 - <75	1
	>75	2
APACHE II	<15	0
	15 - <20	1
	20-28	2
	>28	3
SOFA	<6	0
	6 - <10	1
	>10	2
Number of Co-morbidities	0-1	0
	>2	1
Days from hospital to ICU admission	0 - <1	0
	>1	1
IL-6	0 - <400	0
	>400	1

- Ako ani **NUTRIC skóre**, tak ani iné ukazovatele stavu výživy (okrem prealbumínu <0,1 g/l) nie sú schopné identifikovať pacientov, ktorí by mohli profitovať z normokalorických nutričných cieľov. **Prealbumín <0,11 g/l má vysokú predpovednú hodnotu pri refeeding sy**
- Pacientom s vysokým nutričným rizikom **včasná permissívna podvýživa ubližuje – avšak opak môže byť pravdou!**
- NUTRIC skóre by sa **nemalo používať** na identifikovanie pacientov, ktorí by mohli mať prospech z včasnej agresívnej výživy.
- Po začatí s permissívnou podvýživou je vhodné u pacientov monitorovať **prealbumín a fosfor**.

Arabi YM et al: PermiT Trial Group. Permissive underfeeding or standard enteral feeding in critically ill adults. N Engl J Med 2015;372:2398–2408.

Marik PE, Bedigian MK. Refeeding hypophosphatemia in critically ill patients in an intensive care unit: a prospective study. Arch Surg 1996;131:1043–1047

Monitorovanie autofagie

- **In vivo** monitorovanie autofagie je **problematické**, lebo to vyžaduje zložité laboratórne testy a opakované biopsie.
- Stav **aktivácie** autofagie sa **medzi orgánmi môže mierne líšiť**.
- Skúma sa autofágia vo **svalstve** (biopsie) a v **pečeni** (animálne štúdie).
- USG, MRI???

Taylor BE et al: Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in adult critically ill patient: SCCM and ASPEN. Crit Care Med 2016;44:390–438.

Doig GS et al: Restricted versus continued standard caloric intake during the management of refeeding syndrome in critically ill adults: a randomised, parallel-group, multicentre, single-blind controlled trial. Lancet Respir Med 2015;3:943–952

Konflikt ERAS a autofagia?

- ERAS stratégia počíta s **včasným** energetickým supportom v pooperačnom období.
- Cieľom je **zrýchlené zotavenie** v pooperačnom období.
- Pacient je však **prpravovaný** a **udržiavaný** tak, aby nedošlo k výraznejšiemu narušeniu **neurohumorálneho stavu** a aby sa u pacientov **minimalizoval stres**.
- Pri postupoch ERAS **nejde o kriticky** chorého pacienta!
- Pri postupoch ERAS **včasná EN** je preto na mieste.





NATURA

NATURA

SCIENTIA

SCIENTIA

ERIK
LINDBERG

