



METABOLICKÁ RESUSCITÁCIA V SEPSE - ĎALŠIE RESUSCITÁTORY

Jozef Köppl

DKAIM NÚDCH Bratislava

22. Colours of Sepsis, Ostrava 2020

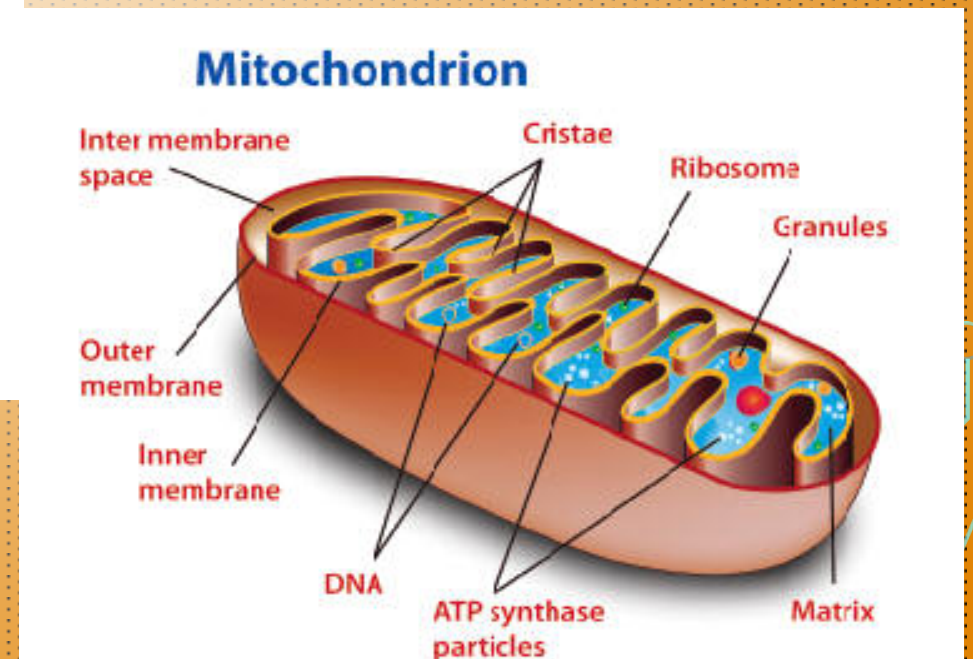
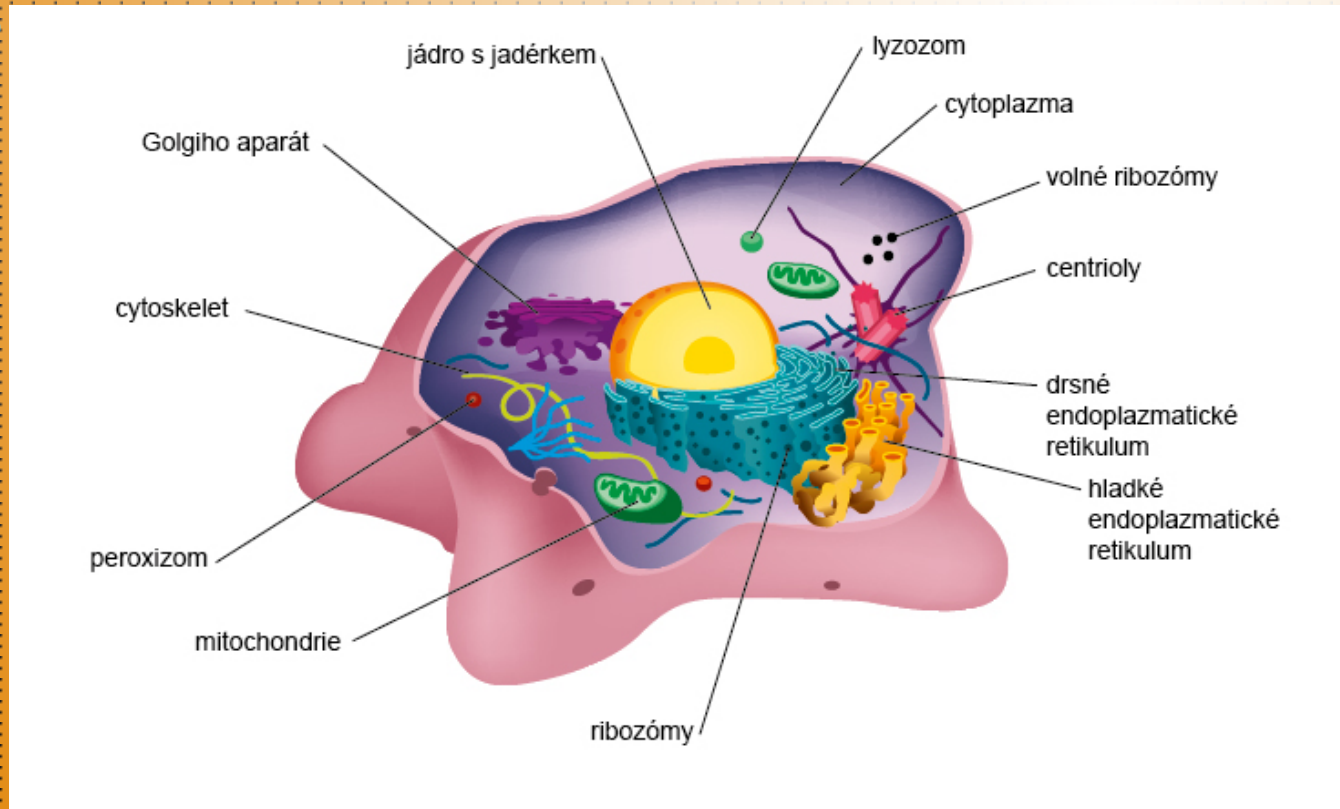
Patofyziológia sepsy

- Sepsa je vysoko letálny urgentný stav, ktorý je výsledkom súhry závažných patologických stavov - zápalu, aktivácie imunitného systému, hypoxie a reprogramovania základných metabolických dráh
- Z tohto pohľadu je súčasný menežment liečby sepsy skôr podporný ako kuratívny - eradikácia infekcie, tekutinová resuscitácia na udržanie tkanivovej perfúzie, vazopresorická podpora na udržanie adekvátneho krvného tlaku a mechanická podpora zlyhávajúcich orgánov
- Napriek pokrokom v monitorovaní a liečbe sepsy a septického šoku pretrváva jej vysoká mortalita (18,2 - 30,5 %)

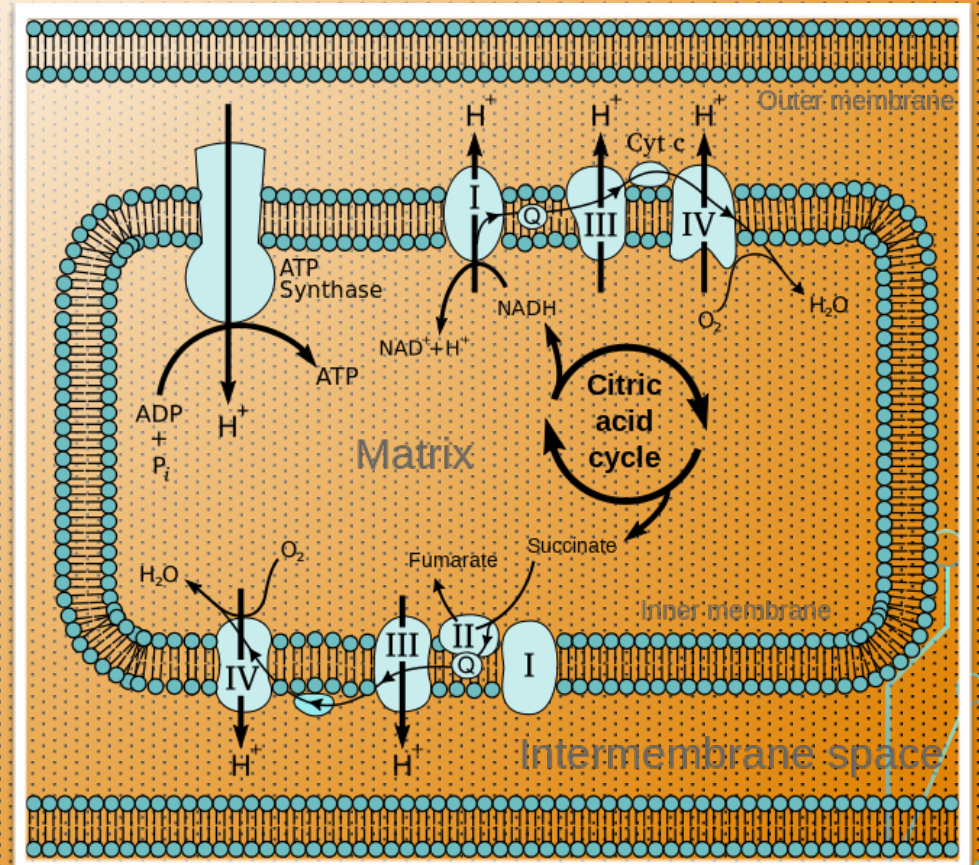
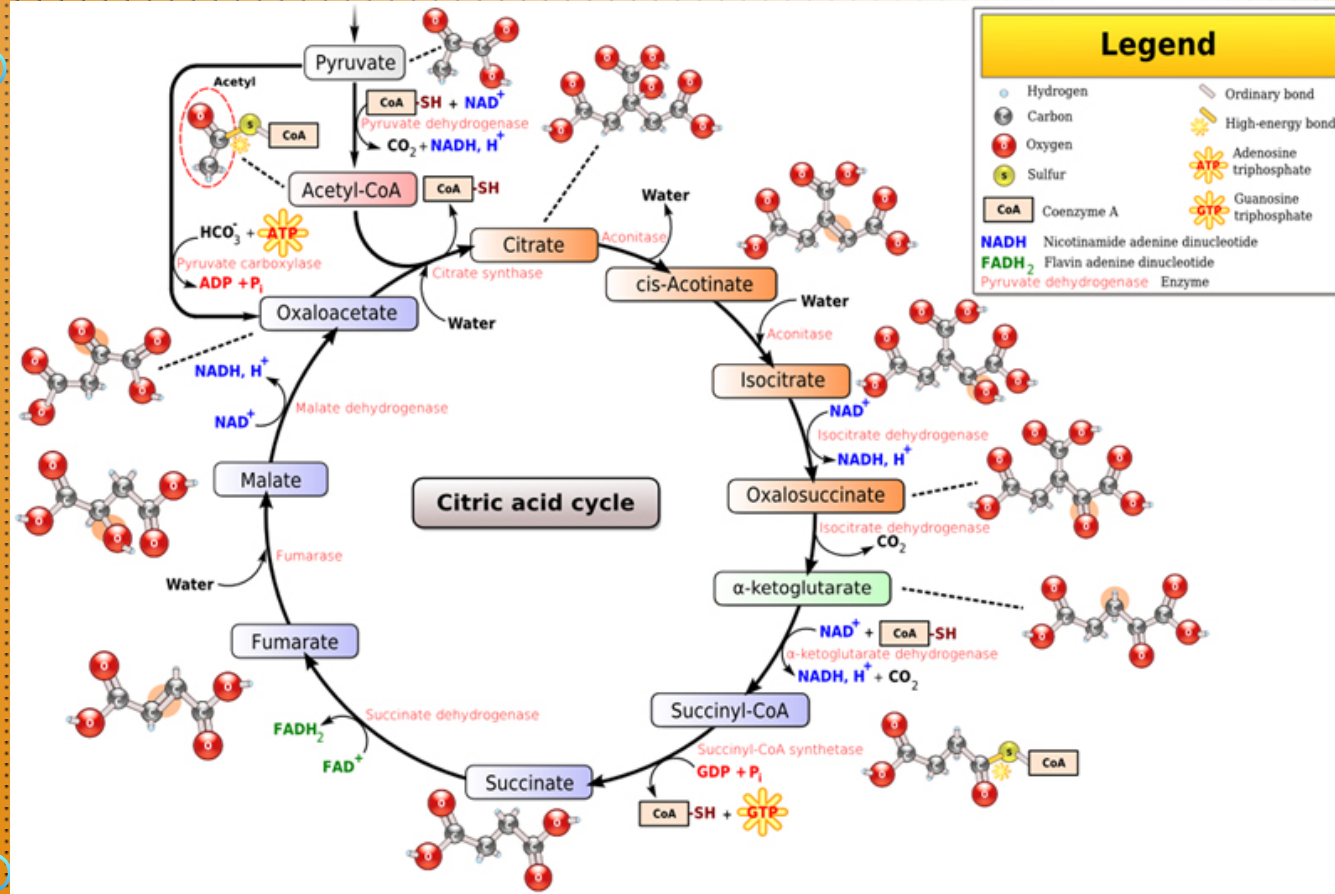
Patofyziológia sepsy

- Sepsa je oveľa viac než len zápalové ochorenie; súčasný výskum predpokladá závažný vplyv koagulácie, aktivácie komplementu, mikrobiomovej skladby, termoregulácie, cirkadiálneho rytmu a metabolizmu
- Patogenéza sepsy je jednoznačne ovplyvnená zmenami v metabolickej homeostáze vedúcej k závažnému energetickému deficitu
- Vzhľadom na nové poznatky, limitácie súčasnej liečby, zvyšujúcu sa antimikrobiálnu rezistenciu a stárnutie populácie sa zvyšuje potreba inovatívnych terapeutických stratégií

Metabolická resuscitácia



Metabolická resuscitácia



Metabolická resuscitácia

- **Mitochondrie** sú energetickým centrom eukaryotickej bunky; sú zodpovedné za život i smrť bunky (nekróza a apoptóza)
- Približne 98 % kyslíka dodaného bunke využívajú mitochondrie na produkciu energie prostredníctvom Krebsovho cyklu
- Okrem produkcie energie sú mitochondrie zodpovedné za tvorbu tepla a termoreguláciu, intracelulárnu kalciovú homeostázu, produkciu ROS, ktoré ovplyvňujú imunitu, metabolické dráhy a biosyntézu rôznych látok (kortizol, endoteliálny rastový faktor, etc.)

Metabolická resuscitácia

- **Mitochondriálna dysfunkcia v skorých štádiách sepsy má kľúčovú úlohu v rozvoji MODS a zotavenie mitochondriálnych funkcií je spájané s prežitím pacienta**
- **Podľa výsledkov súčasných klinických a experimentálnych štúdií, stratégia mitochondriálne cielej terapie sepsy a septického šoku predpokladá redukciu závažnosti MODS a mortality**
- **Metabolická resuscitácia - farmakologické a nutričné stratégie vedúce k zlepšeniu mitochondriálnej aktivity**

Metabolická resuscitácia

- Výsledkom závažného energetického deficitu (ATP) je katabolický stav vedúci k rozpadu sacharidových, lipidových i proteínových rezerv organizmu
- Rozsiahlym proteomickým a metabolickým skríningom pacientov sa zistili významné rozdiely v glukózovom metabolizme, beta-oxidácii mastných kyselín a proteínovom katabolizme u prežívajúcich a zomrelých
- Predpokladá sa, že ak sú tieto zmeny krátkodobé a mierne môžu pozitívne modulovať imunitnú odpoveď na elimináciu patogénu; nekontrolované a závažné poruchy metabolickej homeostázy sú však škodlivé

Mitochondriálna dysfunkcia

- Je v sepe popisovaná ako dôsledok pôsobenia reaktívnych molekúl produkovaných v prvých fázach zápalovej odpovede na mitochondriálnu DNA a transportné proteíny dýchacieho reťazca a oxidatívnej fosforylácie
- Nadprodukcia laktátu - redukcia pyruvát dehydrogenázového komplexu (PDC), cytopatická hypoxia, hypoxická aktivácia transkripcie génov pre premenu pyruvátu na laktát
- Nadprodukcia reaktívnych molekúl poškodzujúcich bunkové štruktúry
- Vplyv na metabolizmus mastných kyselín a proteínový katabolizmus

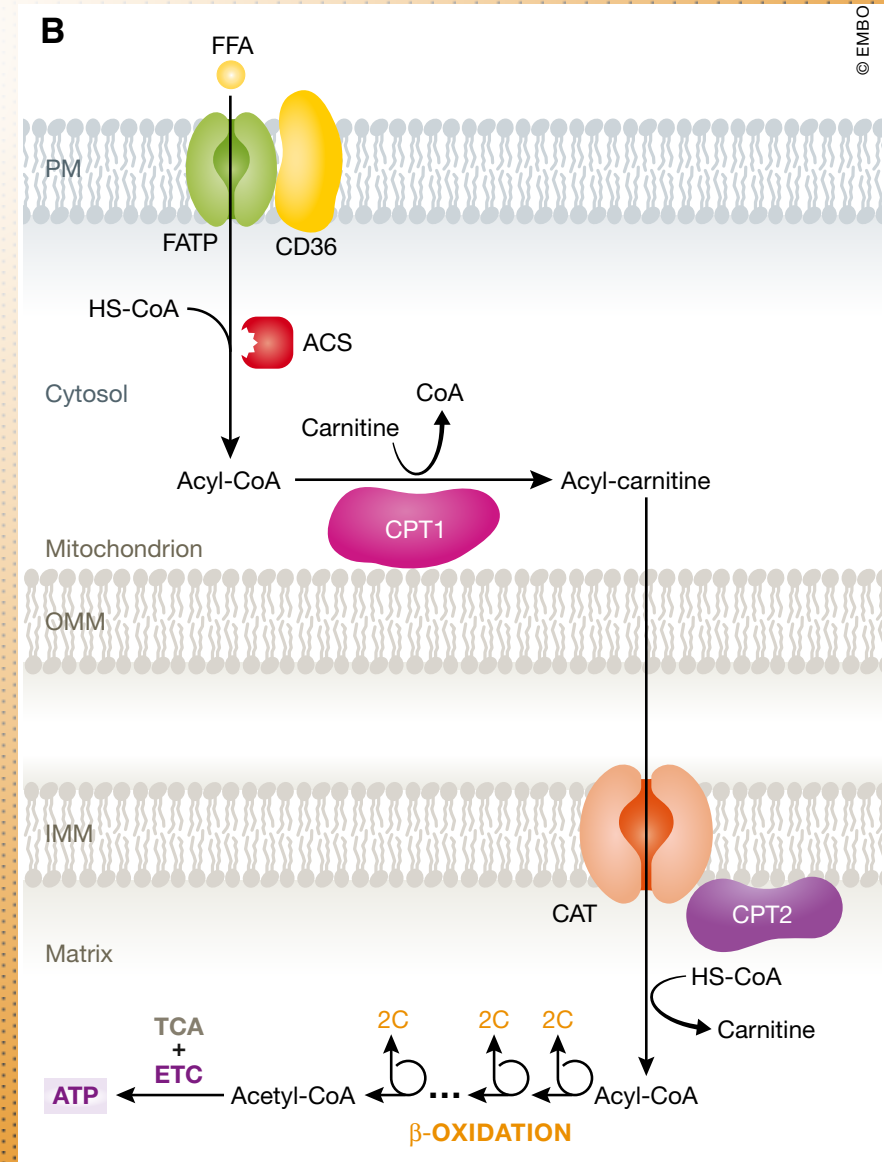
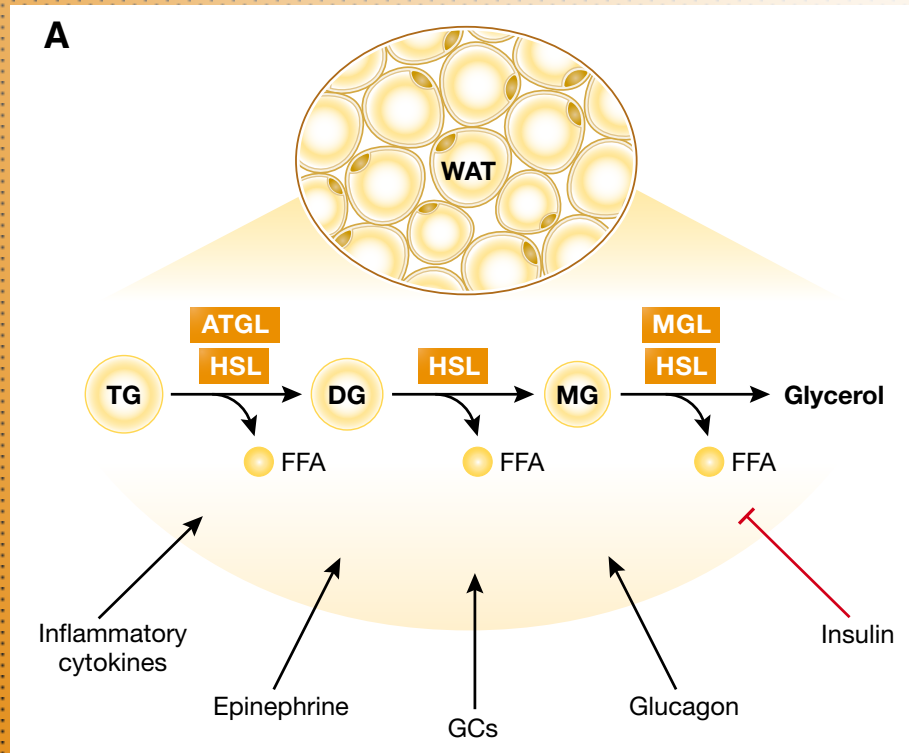
Metabolizmus sacharidov

- **Hyperglykémia je najčastejšou poruchou u septických pacientov spôsobená alterovaným glykogénovým metabolizmom a inzulínovou rezistenciou**
- **Je z evolučného hľadiska žiadúca pre inzulín non-dependentné bunky ako sú neuróny a leukocyty**
- **Glykolýza je kruciálnou pre mnohé funkcie imunitných buniek na pokrytie ich zvýšených enegetických nárokov pri ich aktivácii - fagocytóza a produkcia pro-inflamatórnych cytokínov u makrofágov, produkcia cytokínov v T lymfocytoch, tvorba protilátok B lymfocytmi, etc.**

Metabolizmus mastných kyselín

- **Zvýšené energetické nároky počas sepsy sú organizmom kryté aj mobilizáciou a oxidáciou lipidov**
- **Triglyceridy z tukového tkaniva sú kruciálnym zdrojom energie vo fáze zvýšenej energetickej potreby**
- **Telo zvyšuje lipolýzu tukového tkaniva, konvertuje triglyceridy na glycerol a voľné mastné kyseliny a uvoľňuje ich do krvného prúdu**
- **Tie sú vychytávané periférnymi orgánmi a konvertované na energiu β -oxidáciou**

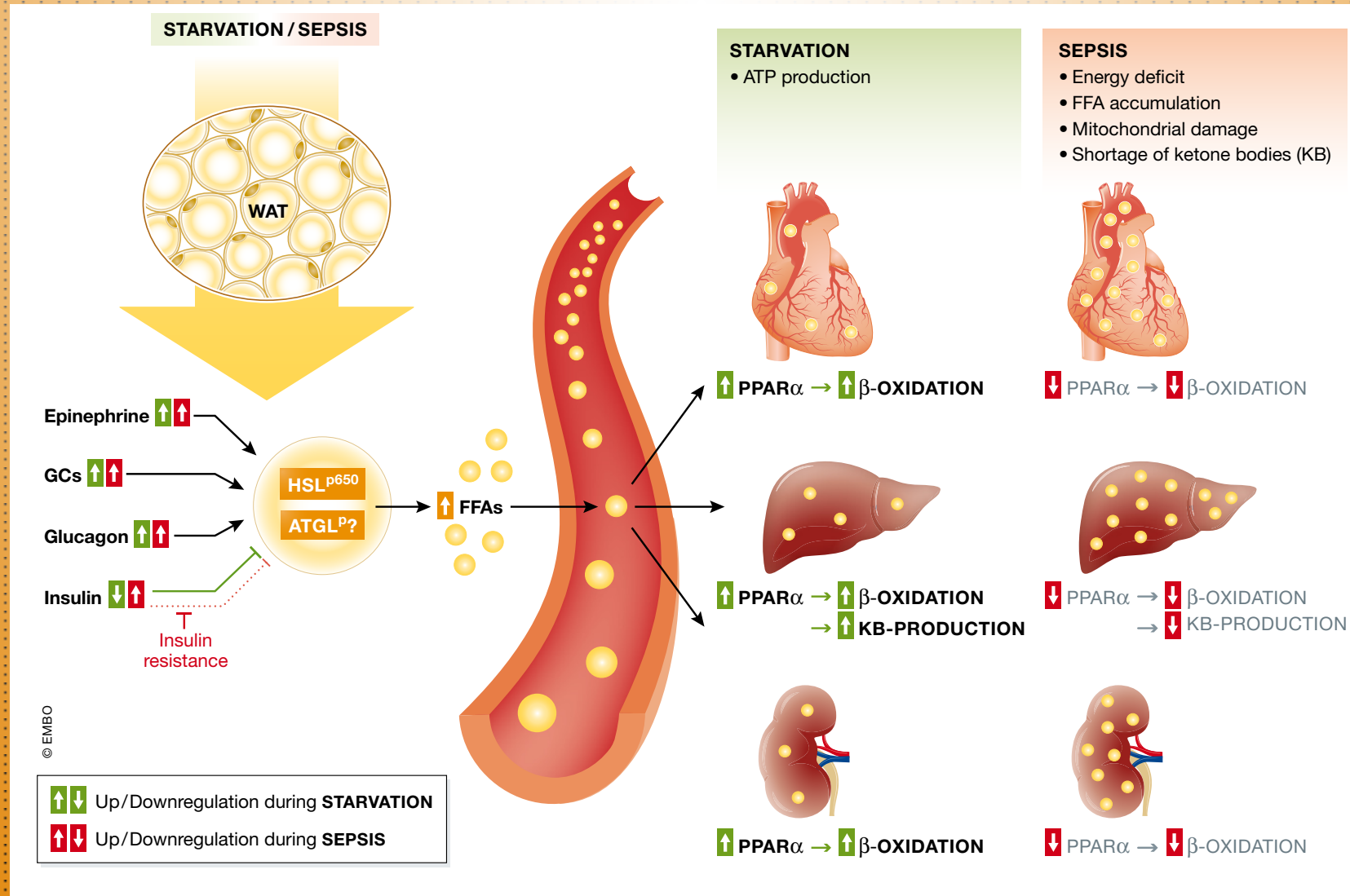
Metabolizmus mastných kyselín



Metabolizmus mastných kyselín

- **Lipotoxicita je kombináciou zvýšenej lipolýzy a/alebo deficitu oxidácie mastných kyselín**
- **Je definovaná ako metabolický syndróm spôsobený ukladaním tukových častíc v netukových tkanivách a môže viesť k bunkovej dysfunkcii až smrti**
- **Metabolicky aktívne tkanivá (pečeň) chránia zvýšeným vychytávaním mastných kyselín senzitívnejšie orgány (pl'úca) pred ich toxickým účinkom**
- **Klinicky je tento fenomén popísaný ako steatóza a bol identifikovaný v pečeni, obličkách a srdci po endotoxémii v sepe**

Metabolizmus mastných kyselín

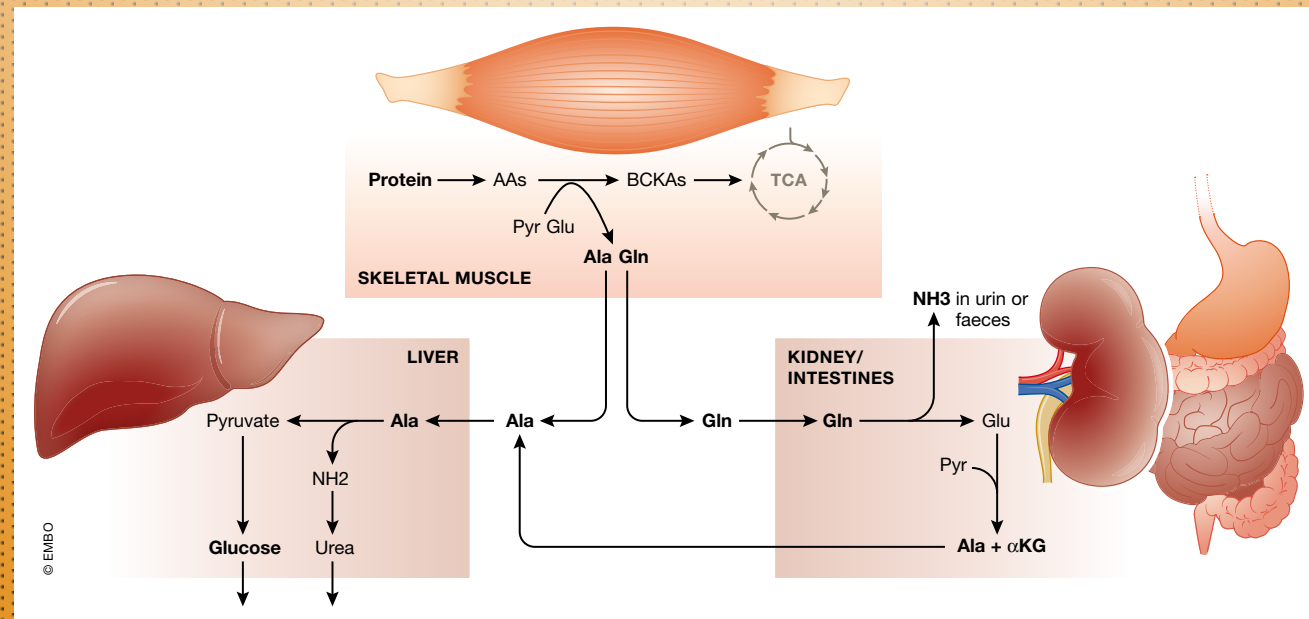


Metabolizmus proteínov a AK

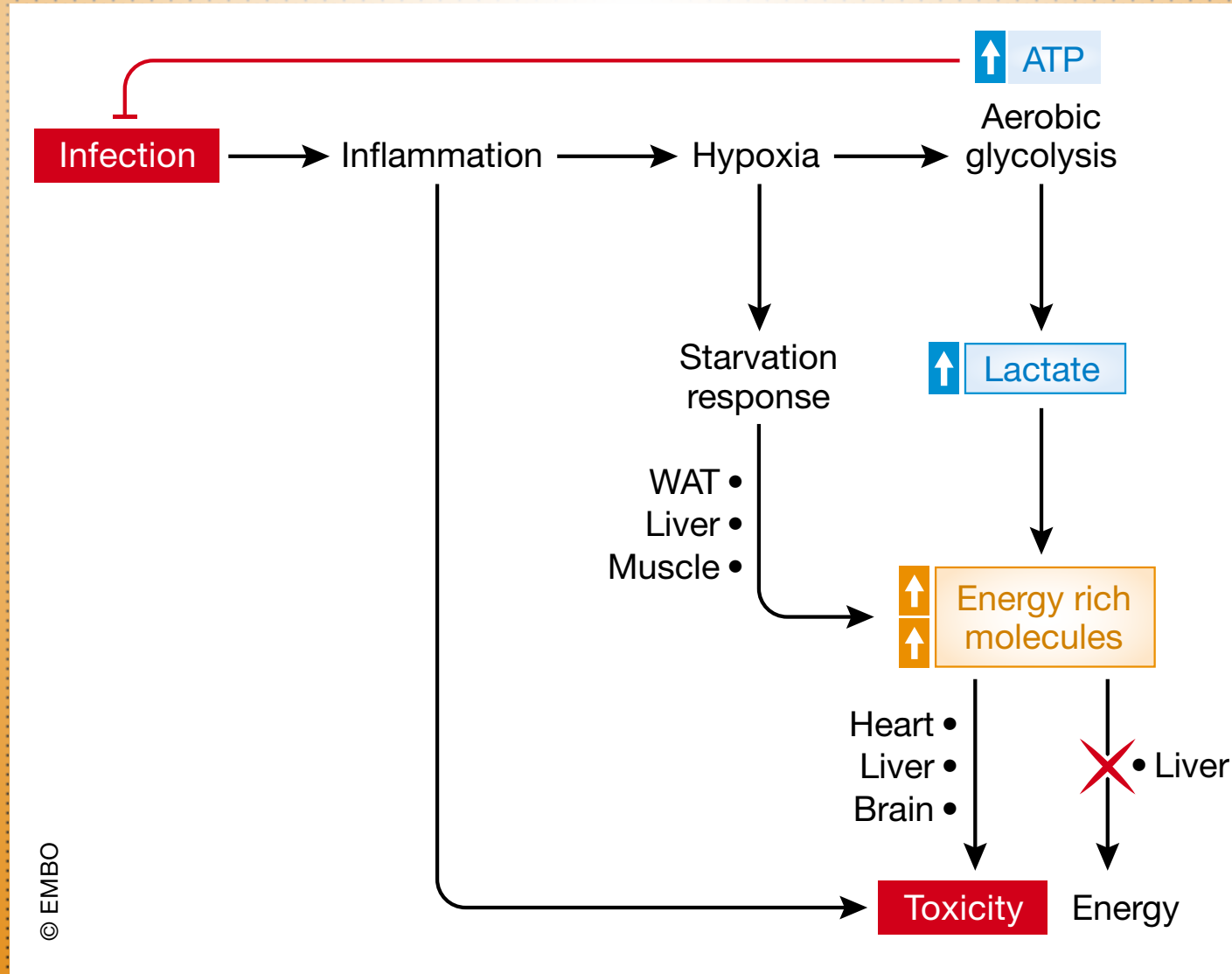
- **Proteolýza a znižovanie objemu svalovej hmoty je jednoznačne dokumentované počas sepsy v skeletálnom svalstve**
- **Príčinou proteolýzy je jednak energetická potreba a jednak potreba aminokyselín na tvorbu proteínov akútnej fázy**
- **Rovnako sa na tom podieľa aj zlý nutričný status a dodávka týchto nutrientov počas akútnej fázy sepsy**
- **Suplementácia aminokyselín ako sú glutamín, arginín a taurín počas sepsy preukázala pozitívny vplyv na outcome ako sú redukcia sekundárnych infekcií a skrátenie hospitalizácie**

Metabolizmus proteínov a AK

- Rovnako sú v centre pozornosti aj alanín, leucín a izoleucín, ktoré môžu slúžiť ako akceptory keto-skupín z pyruvátu
- Tieto aminokyseliny môžu potom slúžiť ako zdroj energie pre iné orgány - obličky, črevo a pečeň



Konsekvencie reprogramovania metabolizmu



Ostatné metabolické resuscitátory

- **Koenzým Q10** - súčasť mitochondriálneho elektrónového transportného reťazca
- U septických pacientov bola dokázaná jeho nízka plazmatická hladina
- Orálna alebo NGS aplikácia jeho redukovanej formy ubiquinolu účinne viedla k zvýšeniu plazmatickej hladiny CoQ10

Donnino MW et al. Crit Care 2015

Ostatné metabolické resuscitátory

- **L-carnitín** - esenciálny pre mitochondriálnu oxidáciu mastných kyselín
- Jeho nedostatok spôsobuje prerušenie mitochondriálneho elektrónového transportného reťazca a hromadenie dlhoreťazcového acyl-CoA
- **Palmitoyl-CoA** ovplyvňuje permeabilitu vnútornej mitochondriálnej membrány a spôsobuje jej dysfunkciu
- Vo farmakometabolomickej štúdii bol dokázaný jeho príznyv vplyv na redukciu týchto zmien

Ostatné metabolické resuscitátory

- **Kofeín**
- **Cytochróm oxidáza - terminálna oxidáza elektrónového transportného reťazca, je inhibovaná v srdcovom svale počas sepsy**
- **Aplikácia kofeínu u septického animálneho modelu obnovila jej aktivitu, viedla k zlepšeniu kardiálnych funkcií a zvýšila prežívanie v porovnaní s FR**

Verma R et al. Crit Care Med 2009

Ostatné metabolické resuscitátory

- **Melatonín** - a jeho metabolity sa hromadia v mitochondrii a majú silný antioxidačný efekt
- Vo fáze I klinického výskumu melatonín dokázal redukciu oxidatívneho stresu, zápalu a mitochondriálnej dysfunkcie u septických pacientov

Galley HF et al. J Pineal Res 2014

ĎAKUJEM VÁM ZA POZORNOST

