

HORMONÁLNÍ REGULACE A MINERÁLY U KRITICKY NEMOCNÝCH



Pavel Těšínský

II. interní klinika FNKV a 3. LF UK

Praha



Colours of Sepsis

Ostrava, 26.1.2016

endokrinní odpovědi jsou zároveň zdroje dysfunkce u kriticky nemocných

- adreno kortikální osa
- thyreoidální dysfunkce
- změny v metabolismu růstového hormonu
- insulin a stresová hyperglykemie
- regulace metabolismu elektrolytů

endokrinní změny u kriticky nemocného

- role všech hormonů v interakci podmiňuje dynamiku endokrinní odpovědi:

akutní stav vs. chronický stav

- kofaktory: lokální trauma, SIRS, oběh, stav nutrice, komorbidity,...
- protrahovaný stav vede k hypothalamické dysfunkci

-
- Jsou změny adaptivní nebo dysfunkční?
 - Jaký může být efekt zásahu do mechanismu?
 - Léčit nebo neléčit (změnit **dynamickou rovnováhu**)?

endokrinní dysfunkce u kriticky nemocného: akutní vs. chronické

Hormone,	Acute	Chronic
Somatotropic Axis		
Pulsatile GH	Increased	Decreased
GH Binding Protein	Decreased	Increased
IGF-I	Decreased	Very Decreased
Thyrotrophic Axis		
Pulsatile TSH	Increased/No change	Decreased
T4	Increased/No change	Decreased
T3	Decreased	Very Decreased
rT3	Increased	Increased/No change

endokrinní dysfunkce u kriticky nemocného: akutní vs. chronické

Hormone	Acute	Chronic
Gonadotrophic Axis		
Pulsatile LH	Increased/No change	Decreased
Testosterone	Decreased	Very Decreased
Pituitary-adrenocortical Axis		
ACTH	Increased	Decreased
Cortisol	Very Increased	Inc/No Change/Dec
Lactotropic Axis		
Pulsatile Prolactin	Increased	Decreased

u dlouhodobě kriticky nemocných se vyvíjí "wasting syndrom"

endokrinní abnormality v ose **GH ... IGF-1**

- fyziologický stav: diurnální kolísání cirkulujícího GH, nejvyšší v 6 a 21
- akutní fáze kritického stavu: vyšší hladiny cirkulujícího GH se ztrátou diurnální variability a častějšími vzestupy; periferní tkáňová resistance vůči GH
- dlouhodobý průběh kritické nemoci: nižší hladiny cirkulujícího GH bez diurnální variability, obnovuje se periferní citlivost vůči GH

Základní metabolické hormony

- T3 – časný pokles spojený se snížením proteinového obratu
- Inzulín - \uparrow proteosyntézy, \downarrow proteolýzy
- Glukagon – glykolýza, proteolýza, lipolýza
- IGF-I – deplece proteinu i energie \downarrow hladinu a suprimuje efekt GH.
- (příjem proteinu \uparrow proteosyntézu a obrat bílkovin)

hypothalamická odpověď na trauma s protražovaným průběhem vede k adrenokortikální insuficienci

H-P-A osa

- hypothalamus: CRH
- hypofyza: ACTH
- kůra nadledvin: kortizol, aldosteron

Vliv na:

- receptory bolesti
- osmoreceptory
- baroreceptory
- chemoreceptory (ggl.hypothalamu)

účinky kortizolu

stimulační efekt:

- glukoneogeneza
- katabolismus: protein, nukleové kyseliny

antiinflamatorní efekt:

- inhibice migrace neutrofilů a makrofágů
- stabilizující efekt na mikrocirkulaci

adrenergní insuficience v sepsi

- relativní
- absolutní: basální < 100 nmol/L
 stimulovaná < 500 nmol/L

Který pacient benefituje ze suplementace?

---- Syndrom relativní adrenální insuficience
se selháním funkce HPA osy

stresová hyperglykemie

- vysoké hladiny cytokinů
- dysfunkce beta-bb. pankreatu
- oxidační stres
- insulinoresistence
- kortizol
- genetická diabetická predispozice

co je třeba vědět o glukóze a insulinu

1. inzulinová rezistence je evolučním mechanismem umožňujícím přežít akutní stres
2. nouzovým energetickým substrátem je glukóza
3. enterální absorpce sacharidů je v akutní fázi zpomalena
4. příliš mnoho glukózy v akutní fázi škodí
5. hypoglykémie zhoršuje prognózu

GH

- přední lalok hypofyzy, hypothalamická kontrola
- diurnální a pulsatilní sekrece

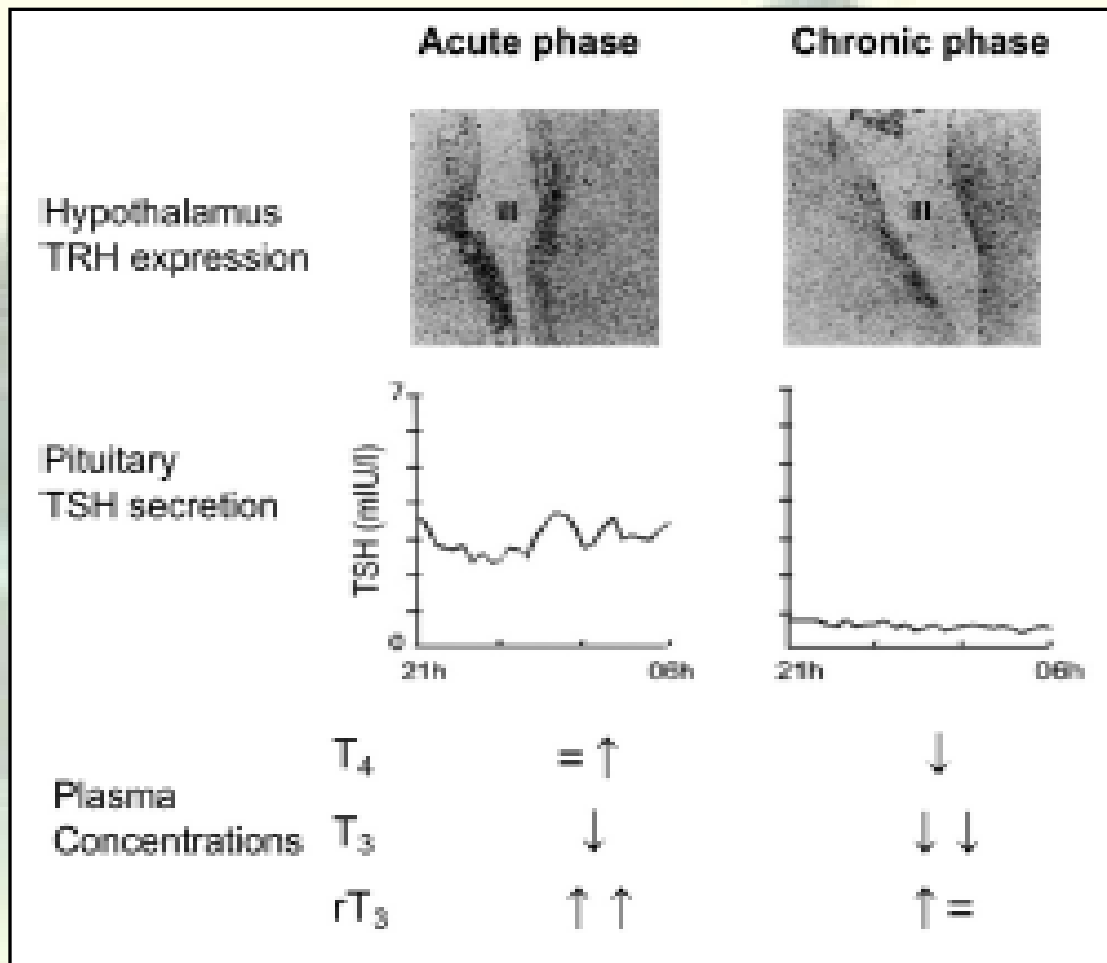
Metabolické aktivity:

- lipolýza (zvýšení FFA)
- transport AA do svalů
- antiinsulinové efekty
- mitogenní a anabolické aktivity indukci produkce IGF-1

GH u kriticky nemocných

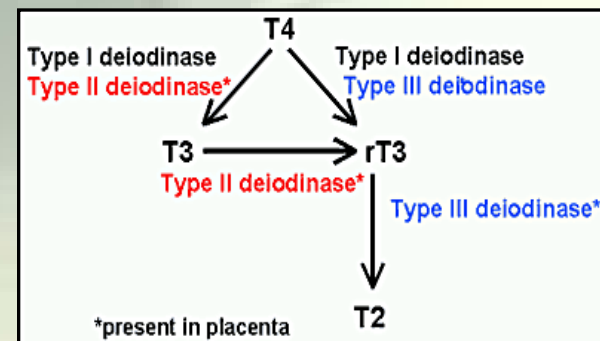
- akutně zvýšená střední koncentrace
- GH resistance je způsobena proinflamatorními cytokiny, umožňuje úklidovou reakci
- pulsatilní sekrece je utlumena v chronické fázi nemoci; snížení IGF-1 vede k upregulaci GH receptoru
- dopamin snižuje pulsatilní sekreci GH
- zvýšená hladina je nezávislým faktorem mortality u k.n.
- Takala, NEJM 1999: selhání substituce GH u k.n.

řízení sekrece T hormonů



akutní low-T3 syndrom

(euthyroid-sick syndrome, nonthyroidal illness syndrome)



L. Mebis et al: Thyroid axis function and dysfunction in critical illness. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2011;25:745–757

nízká koncentrace fT3 v akutním stadiu

- je adaptivní odpovědí na hladovění, hypoxii a cytokinovou odpověď
- je ochranou před následky katabolismu a nedostatku makronutrientů
- je markerem tíže onemocnění a prediktorem mortality
- zvýšená lokální aktivita dejodidázy D3 v granulocytech navíc zvyšuje jejich antibakteriální kapacitu

Pozor: snaha o plnou iniciální nutrici je spojena se zvýšením mortality

Langouche L, et al.: Impact of early nutrient restriction during critical illness on the nonthyroidal illness syndrome and its relation with outcome: a randomized, controlled clinical study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:1006–1013

jinak je tomu v protrahované fázi

- chybějící pulsatilní sekrece TSH vede k snížení fT4 (centrální hypothyroidismus)
- příčinou je snížená genová exprese TRH v nc. paraventricularis hypothalamu
- nárůst TSH je signálem počátku fáze recovery

Pozor: jodové kontrastní látky, exogenní kortikosteroidy, dopamin, somatostatin a amiodaron vedou k snížení TSH

Homeostatické systémy pro vodu, elektrolyty a oběh

- systém renin-angiotensin-aldosteron (RAAS)
- osmoreceptory, žízeň, ADH (V1 vasokonstrikční, V2 tubulární)
- sympatikus
- ANP, BNP, vasogenic intestinal peptide a další
- ledviny (glomerulus, tubuly, sběrný kanálek, glomerulo-tubulární rovnováha, macula densa)

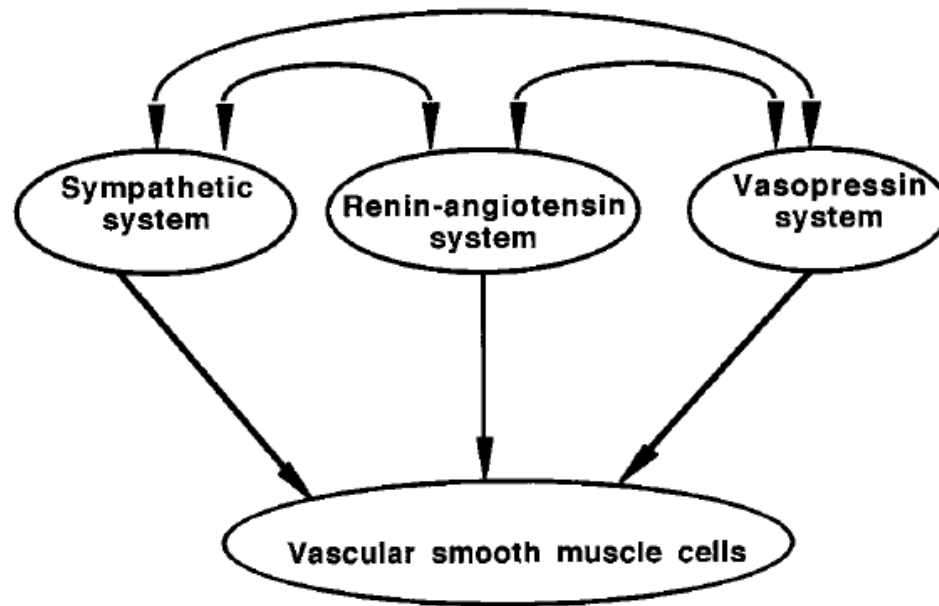


Figure 4. Vasopressor systems in blood pressure regulation. Three different vasopressor systems can be involved in blood pressure regulation to counteract hypotension. Each acts on the same target, i.e., the vascular smooth muscle cell, by inducing an increase in free cytosolic calcium, then a cell contraction. Each system is related to the others and may act as a compensatory mechanism (71).

rychlé a pomalé komponenty tekutinové a objemové homeostázy

RAAS:

- angiotensin II je rychlý
- aldosteron je pomalý

ADH:

- ve vysokých koncentracích okamžitá vasokonstrikce na V1 receptoru
- v nízkých koncentracích vede (pomalu) k retenci volné vody ve sběrném kanálku cestou stimulace receptoru V2

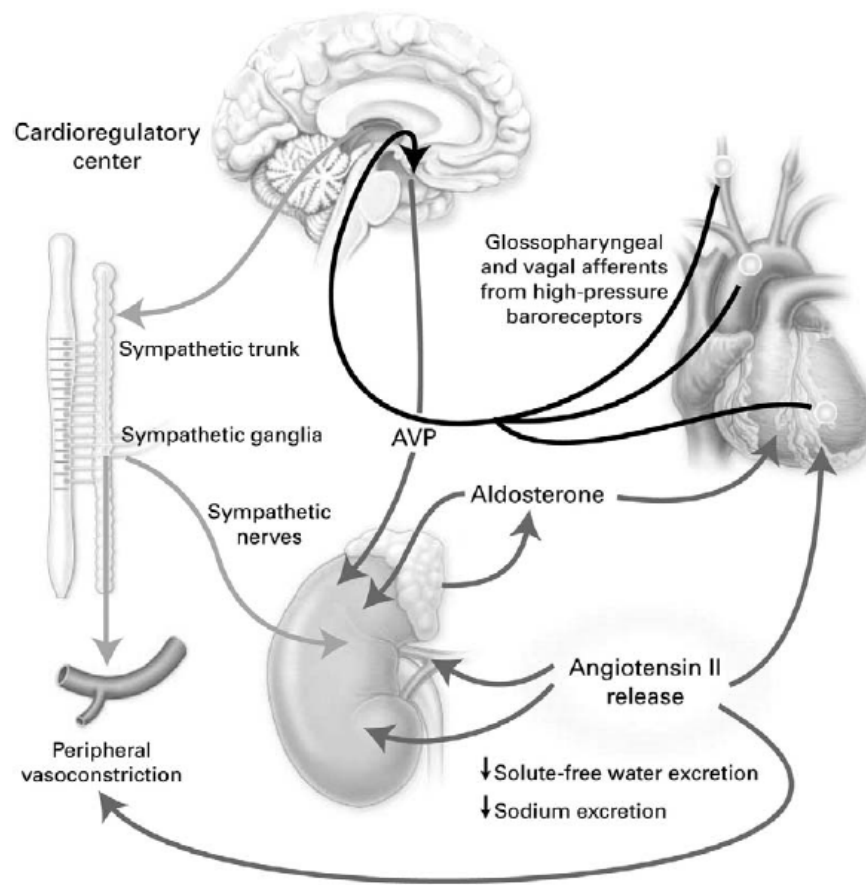
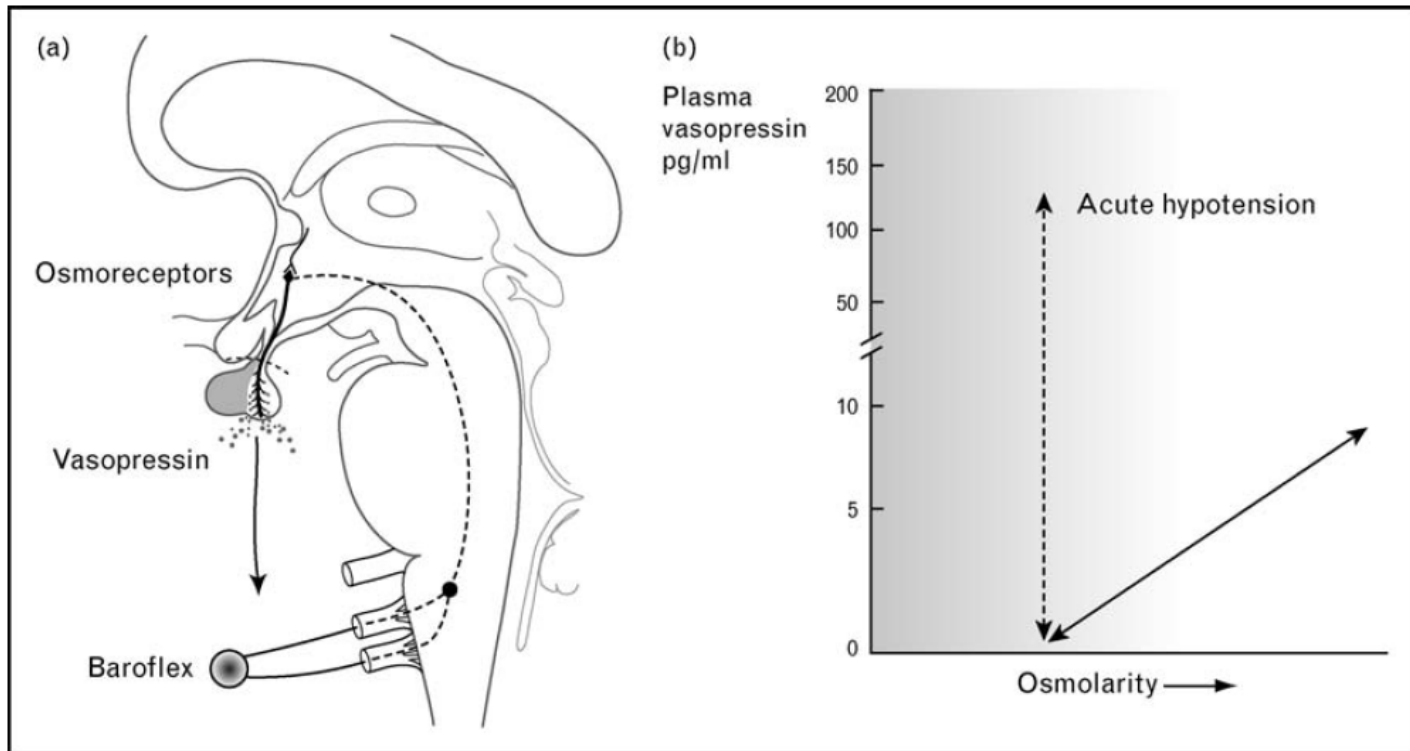


Figure 4 Unloading of high-pressure baroreceptors in the left ventricle, carotid sinus, and aortic arch generates afferent signals that stimulate cardioresgulatory centers in the brain, resulting in the activation of efferent pathways in the sympathetic nervous system. The sympathetic nervous system appears to be the primary integrator of the neurohumoral vasoconstrictor response to arterial underfilling. Activation of renal sympathetic nerves stimulates renin release, thus activating the renin-angiotensin-aldosterone system. Concomitantly, sympathetic stimulation of the supraoptic and paraventricular nuclei in the hypothalamus results in the nonosmotic synthesis and release of arginine vasopressin (AVP). Sympathetic activation also causes peripheral and renal vasoconstriction, as does angiotensin II. Angiotensin II also stimulates the release of aldosterone from the adrenal gland and increases tubular sodium reabsorption in addition to remodeling cardiac myocytes. Aldosterone enhances cardiac fibrosis and increases sodium reabsorption of sodium and the secretion of potassium and hydrogen ions in the collecting duct. *Gray arrows* designate circulating hormones. ↓ = decreased. (Reprinted with permission from *N Engl J Med.*¹⁵)

Figure 1 Plasma vasopressin levels rise in acute phase of severe hypotension and shock



(a) Vasopressin is synthesized in the osmoreceptor neurons of the hypothalamus and secreted in the neurohypophysis. (b) Thus, as shown with the oblique solid line, when the osmolality of the extracellular fluid increases, the hormone is secreted and its concentration in plasma increases. The figure also shows, however, that vasopressin synthesis and secretion are also under the control of the sympathetic nervous system; i.e., the baroreflex (a) so that regardless of extracellular osmolality, vasopressin will be secreted if cardiovascular stability is threatened (e.g., hypotension). Indeed, during the initial phase of profound hypotension and shock, plasma vasopressin concentration can reach extremely high levels; e.g., $\geq 100-500$ pg/ml [dotted line (b); note the different concentration ranges when plasma vasopressin increases due to rises in osmolality and when it increases due to baroreflex stimulation]. At these plasma concentrations, vasopressin is a critical mechanism to maintain arterial pressure by increasing systemic vascular resistance.

aldosteron

sekreci zvyšuje:

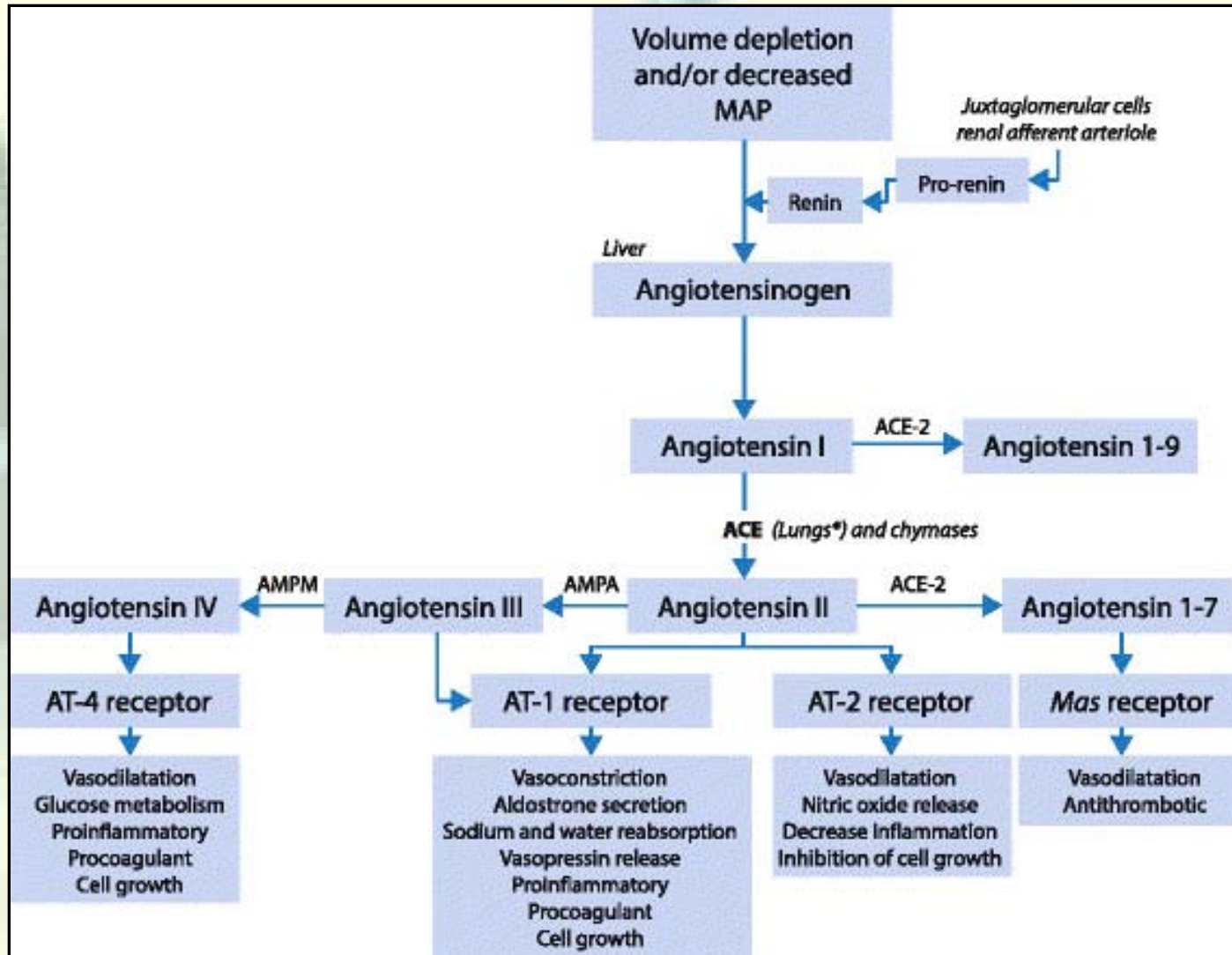
- RAS cestou AT II
- hypovolemie
- hypotenze
- hypoNa
- hyperK
- zvýšení osmolarity

účinky aldosteronu

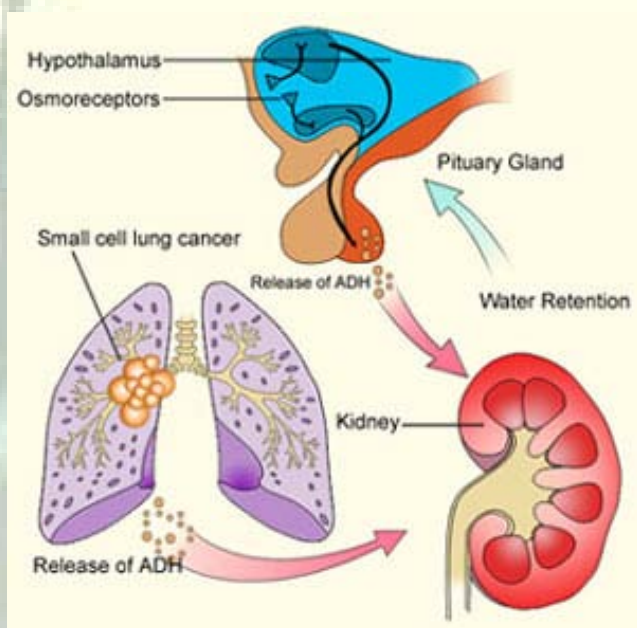
vede k retenci vody ... regulace ECT

- zvyšuje koncentraci Na
- zvyšuje ztráty K

regulace objemu a elektrolytů



efektivní osmolarita u kriticky nemocných



zpětnovazebná regulace ADH

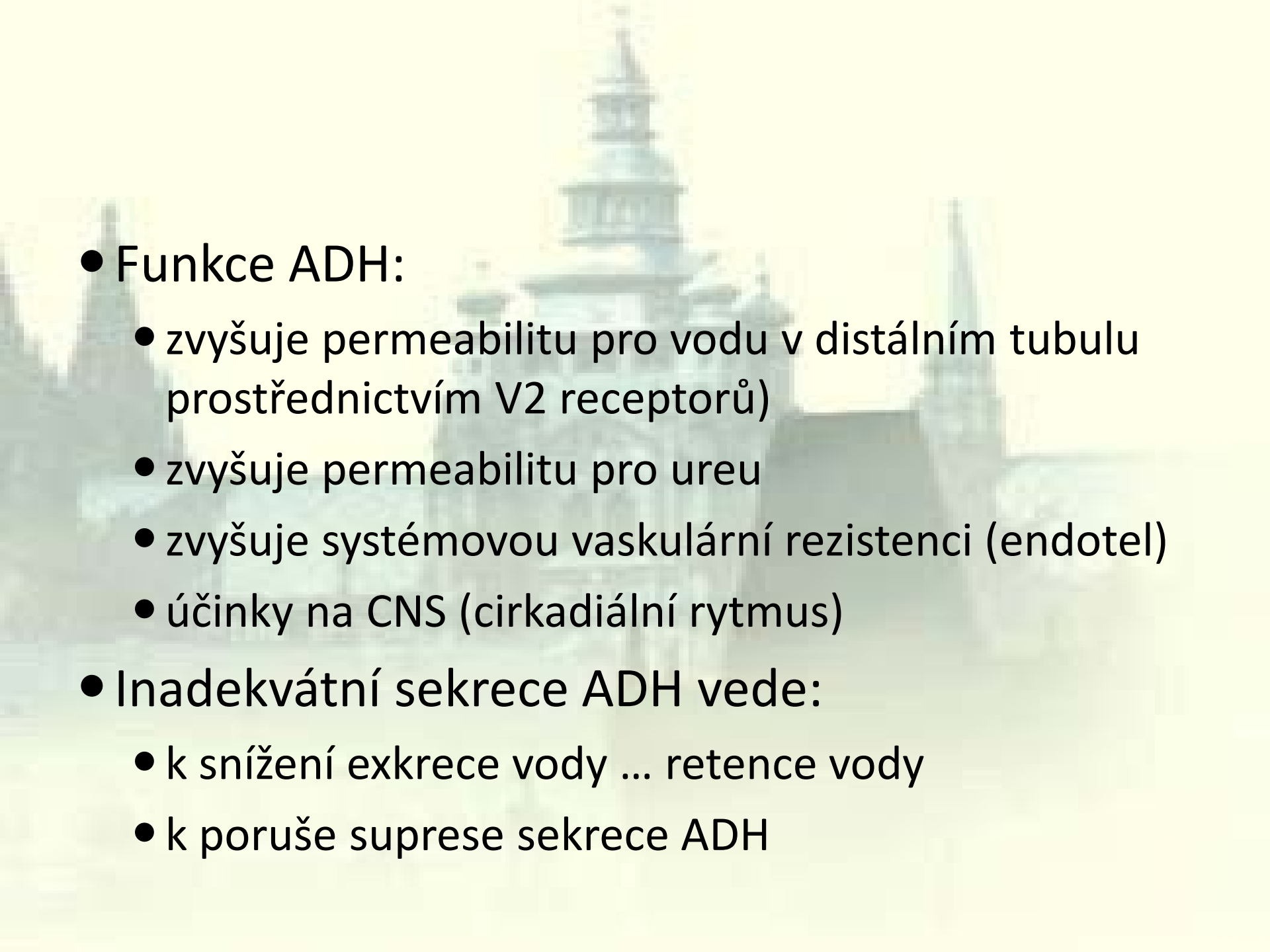
- osmoreceptory
- baroreceptory v aortě
- baroreceptory v karotidách
- atriální natrituretický faktor

Zvýšení osmolarity nebo snížení volumu vedou k stimulaci sekrece hypofyzárního ADH

- SIADH
- CSWS
- diabetes insipidus

SIADH

- ADH: stresová stimulace neurohypofysy a ektopická produkce (plíce) cestou osmoreceptorů
- CNS: meningitis, encephalitis, tumor, ICH, hypoxie, trauma, Guillain Barre
- plíce: pneumonie, PEEP, pneumothorax
- 30-40% hyponatremií na JIP
- porucha koncentrační schopnosti, retence čisté vody, **diluční hyponatremie**

- 
- Funkce ADH:
 - zvyšuje permeabilitu pro vodu v distálním tubulu prostřednictvím V2 receptorů)
 - zvyšuje permeabilitu pro ureu
 - zvyšuje systémovou vaskulární rezistenci (endotel)
 - účinky na CNS (cirkadiální rytmus)
 - Inadekvátní sekrece ADH vede:
 - k snížení exkrece vody ... retence vody
 - k poruše suprese sekrece ADH

Dif. dg. SIADH

- edémy (kard. dysfunkce, hypoproteinemie,..)
- renální insuficience
- hypothyreoza, hypokortikalismus

Balík, Kazda, ČLČ 137, 1998, 16:488-492

- **terapie:** restrikce tekutin, kličková diuretika, kortikosteroidy, H2 blokátory

CSWS

- cerebrální léze – CMP, SAK 6.-12.d., tumor
- polyurie, dehydratace, hypovolemie
- **depleční hyponatremie**
- hormonální mediátor CSWS: atriální natriuretický peptid (ANP)
- Neadekvátně normální nebo nízký aldosteron
- sekundární vzestup ADH, aktivace RAA
- terapie: substituce

jak přistupovat k SIADH a CSWS

SIADH

- restrikce tekutin, event. hypertonické roztoky (osmolalita > osmolalita moče]
- kličková diuretika
- léky interferující s účinky ADH na tubulus (lithium, demeklocyklin)
- manitol - osmotická diureza.

CSWS

- restrikce tekutin je kontraindikovaná (volumová deplece)
- hypertonické roztoky (k zvýšení efektivního plazmatického volumu)

diabetes insipidus

- typicky u kraniocerebrálních lezí
- polyurie, dehydratace
- **diluční hyponatremie**

test restrikce tekutin: - pokles diurézy

- zvýšení u_{osm} o 30 mmol/kg

terapie: příčina? Volumová substituce, DDAVP

diferenciální diagnostika

SIADH / CSWS / DI

	SIADH	CSW	DI
Serum Na ⁺	< 135 mEq/L	< 135 mEq/L	> 145 mEq/L
Urine Na ⁺	> 25 mEq/L	> 40 mEq/L	< 25 mEq/L
Serum Osm	< 270 mOsm/kg	< 270 mOsm/kg	> 285 mOsm/kg
Urine Osm	> 300 mOsm/kg	> 300 mOsm/kg	< 300 mOsm/kg
Urine O/P	oliguria	polyuria	polyuria
CVP	normal/high	low	normal/low
Plasma ADH	high	normal	low
Rx	Fluid restrict, give Na ⁺ , vaptans, demeclocycline	Give volume, give Na ⁺ , fludrocortisone	Drink to thirst, DDAVP (central), HCTZ (nephrogenic)

endokrinní změny u kriticky nemocných

- Akutní pokles hladiny fT3 je spojen s hladověním a je tak součástí adaptační odpovědi a úklidové reakce.
- Vlastní produkce kortizolu je v kritickém stavu jen mírně zvýšená a je odpovědí na SIRS. V případě nepřítomnosti SIRS není produkce zvýšená .
- Clearance kortizolu je výrazně snížena u všech kriticky nemocných a vede k hyperkorkalismu, nezávisle na typu a tíži kritického stavu ani na inflamatorním stavu.
- Benefit kontroly glykémie je v kontrole hyperglykémie. Hypoglykémie je spojena s komplikacemi včetně zvýšení mortality. Proto střední hodnoty glykémie s nepřesahováním renálního prahu jsou racionálním kompromisem.

jak přistupovat k endokrinopatiím u kriticky nemocných

- **pochopit problém**
- **znát mediátorové, hormonální a metabolické interakce a meziorgánový metabolismus**
- **diagnostikovat fázi onemocnění**
- **dostat kyslík do tkání**
- **zajistit nutriční**
- **neléčit „patologickou laboratoř“**
- **substituovat obezřetně**

Společnost klinické výživy
a intenzivní metabolické péče ČLS JEP

pořádá

XXXII. MEZINÁRODNÍ KONGRES SKVIMP

na téma

Optimální nutriční péče pro každého

místo konání

hotel a kongresové centrum Nové Adalbertinum,
Velké náměstí 32, Hradec Králové

www.skvimp.cz

17.-19. 3. 2016

Tematické okruhy kongresu

- Optimální nutriční péče pro každého (ONKa) v ČR
- Nutriční Den 2015
- Nutriční péče v primární praxi
- Nutriční péče v odborných ambulancích
- Nutriční péče na standardních lůžkách
- Nutriční péče na lůžkách intenzivní péče
- Nutriční péče na lůžkách následné péče
- Nutriční péče v sociálních ústavech
- Dietologie v primární péči

- Mléko jako potravina
- Speciální nutriční péče
- Onkologie
- Gastroenterologie a enterální výživa
- Perioperační výživa
- Domácí parenterální výživa
- Cévní přístupy pro parenterální výživu
- Parenterální formule

Součástí odborného programu bude samostatný blok přednášek sesterské sekce a sekce nutričních terapeutů.

OBECNÉ INFORMACE Vzdělávací akce je pořádána dle Stavovského předpisu č. 16 ČLK – účastníci obdrží certifikát o účasti.

Aktuální informace a online přihláška na: www.skvimp.cz

