

ANABOLICKÁ REZISTENCE A PROTEIN VE VÝŽIVĚ: NEKONČÍCÍ PŘÍBĚH

Pavel Těšínský

II. interní klinika FNKV a 3. LF UK

Praha



Colours of Sepsis

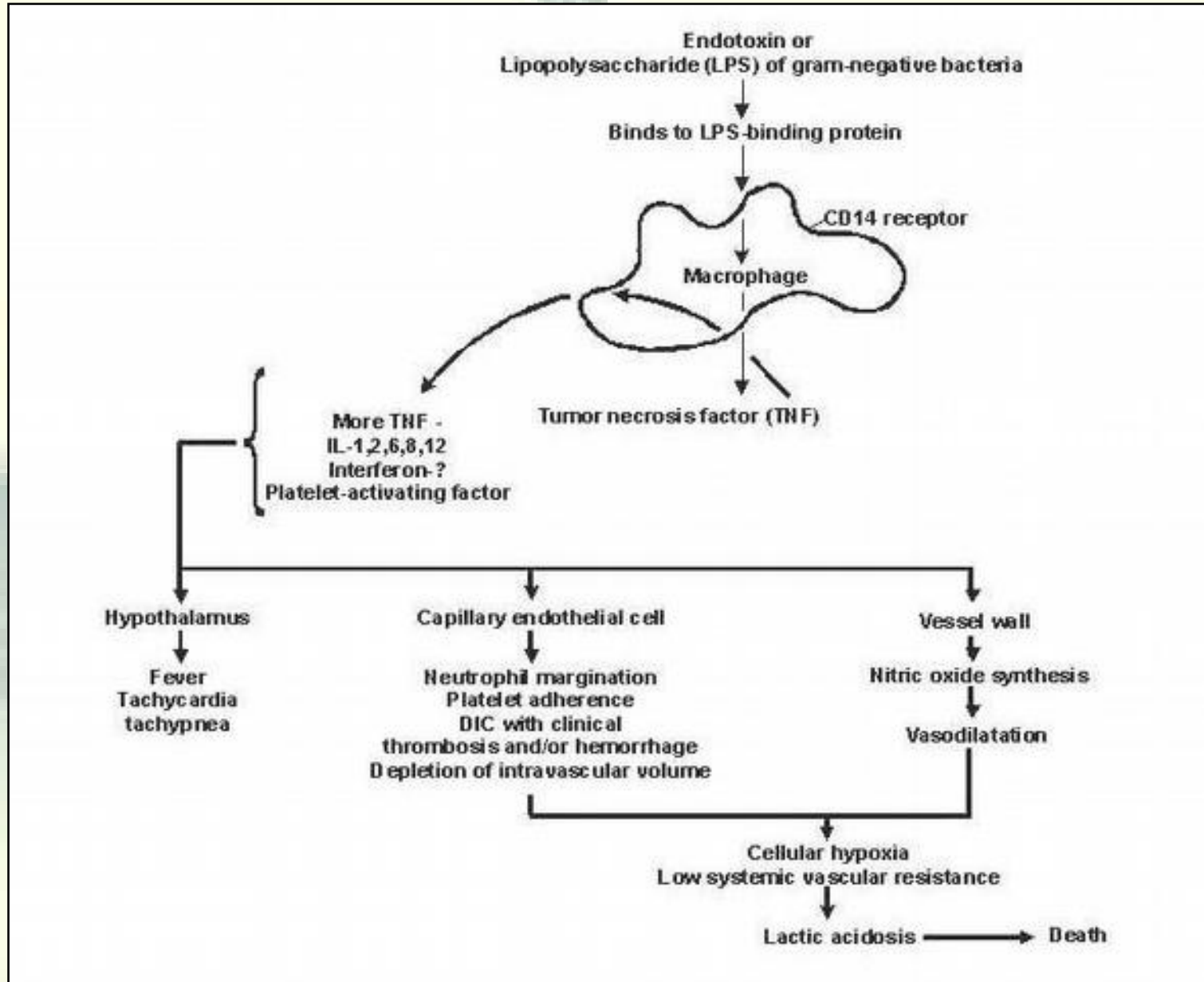
Ostrava, 29.1.2011

Prohlášení o konfliktu zájmů

2016 – 2018

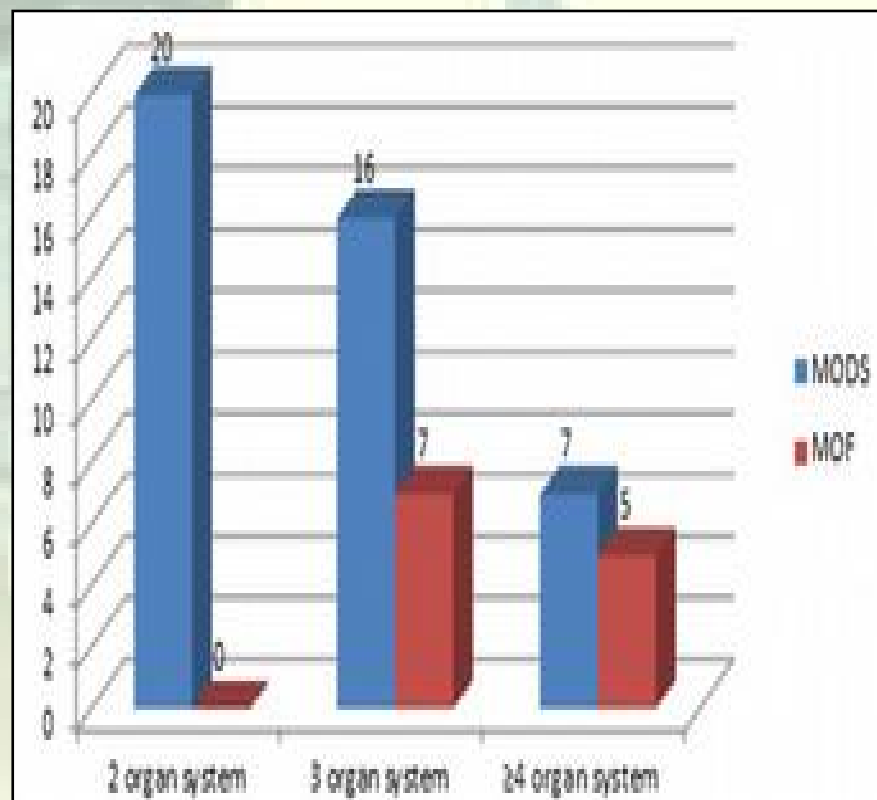
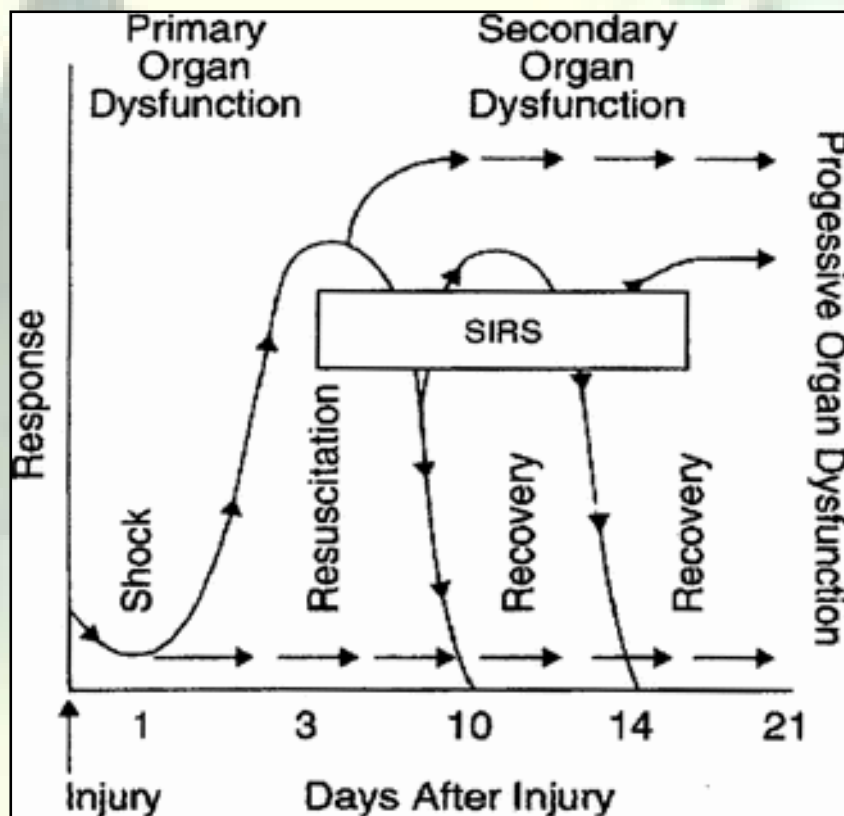
- přednášky na sympoziích
- kurzy enterální výživy Nestle
- vědecká rada Aeskulap akademie
- advisory board Abbott
- advisory board Shire

patofyziologie iniciální fáze kritického stavu

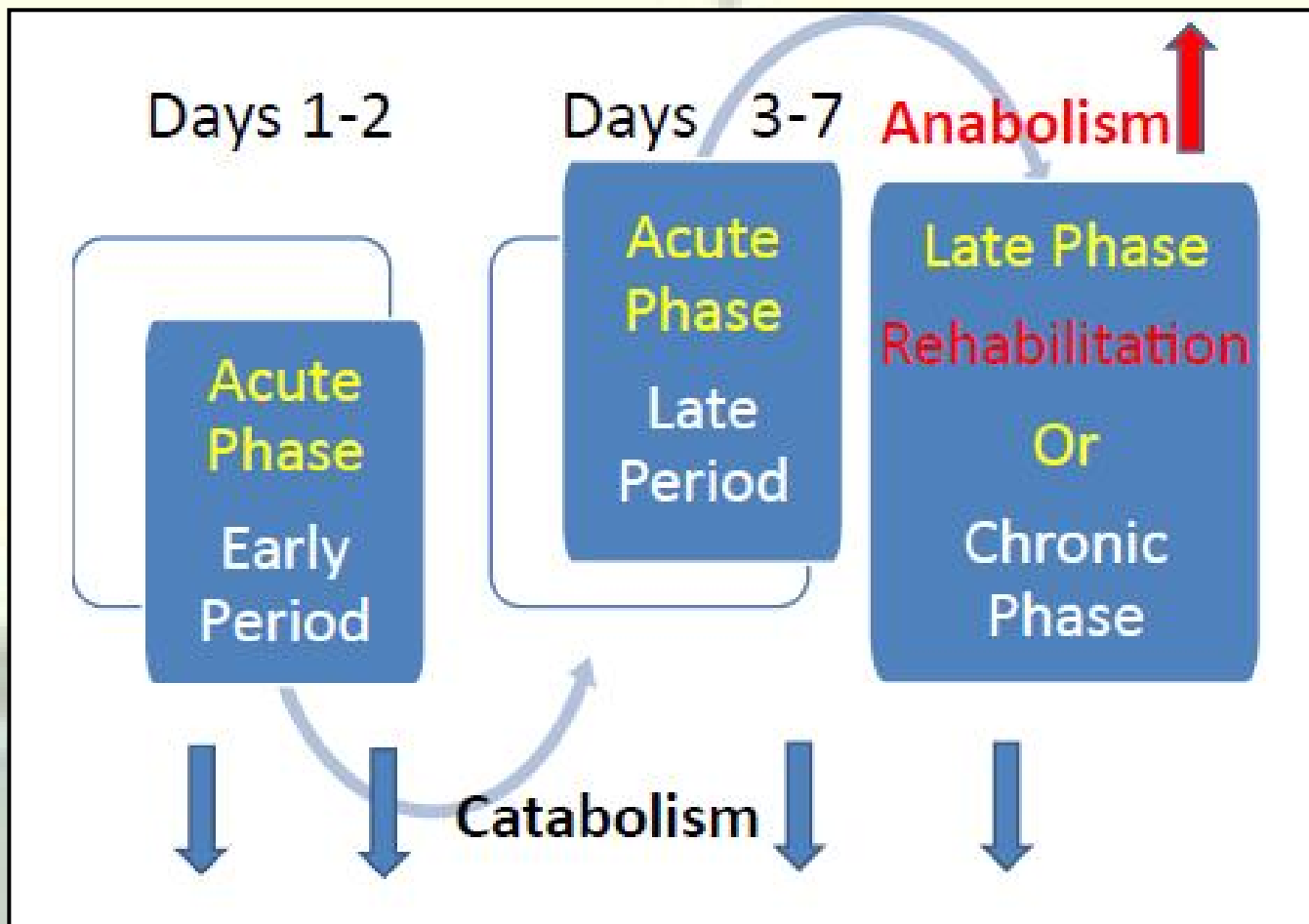


vývoj orgánové dysfunkce

sekvenční proces, proto metabolická odpověď není v různých fázích stejná



Rendy L: Multiple organ dysfunction syndrome (MODS). Int Journal of Surgery, 8; 2017: 1-6



Postakutní fáze může vyústit k uzdravení a rekonvalescenci, nebo přejít do chronické fáze a protrahovaného inflamatorního katabolického syndromu (PICS)

Singer P, et al., ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit, Clinical Nutrition (2018)

stále neznáme, zda, jak a kdy metabolicky intervenovat:

- od kdy podávat (v které fázi kritického onemocnění?)
- jakým pacientům (skóre?)
- jakou cestou (i.v. AK vs. protein enterálně?)
- kolik energie
- jaký poměr energie a proteinu
- jak zacházet s tuky?
- aditiva?
- jaké množství proteinu (1.0 .. 1.5 .. 2.0 .. 2.5g?)

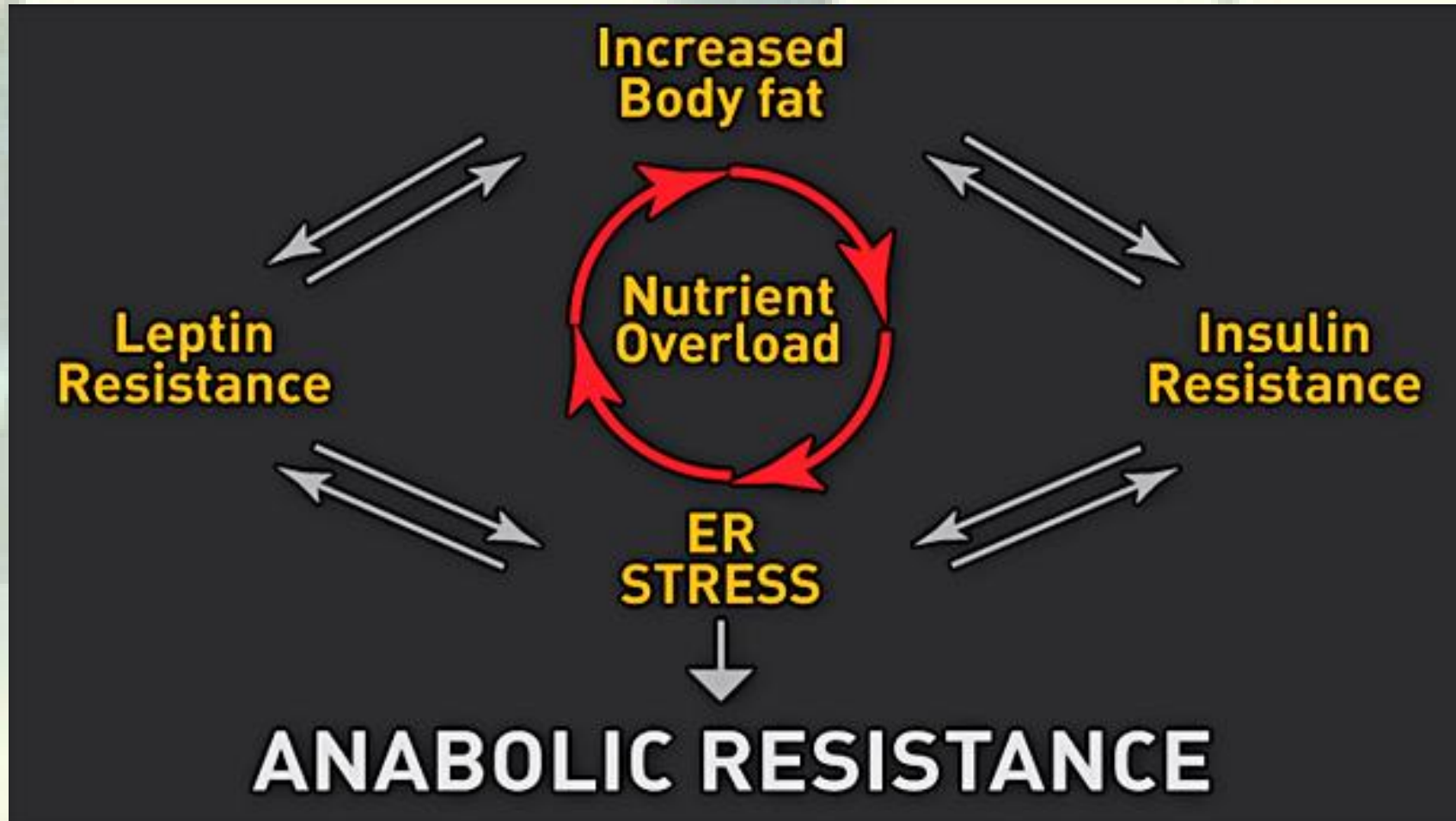
svalová slabost u kriticky nemocných je výrazem a důsledkem anabolické rezistence

- ICU acquired weakness
- svalová slabost vzniklá po přijetí na JIP
- myopatie a neuropatie kriticky nemocných
- symetrická, generalizovaná
- závislost na UPV přes dobrou funkci plic
- často provázena kognitivním deficitem

anabolická rezistence

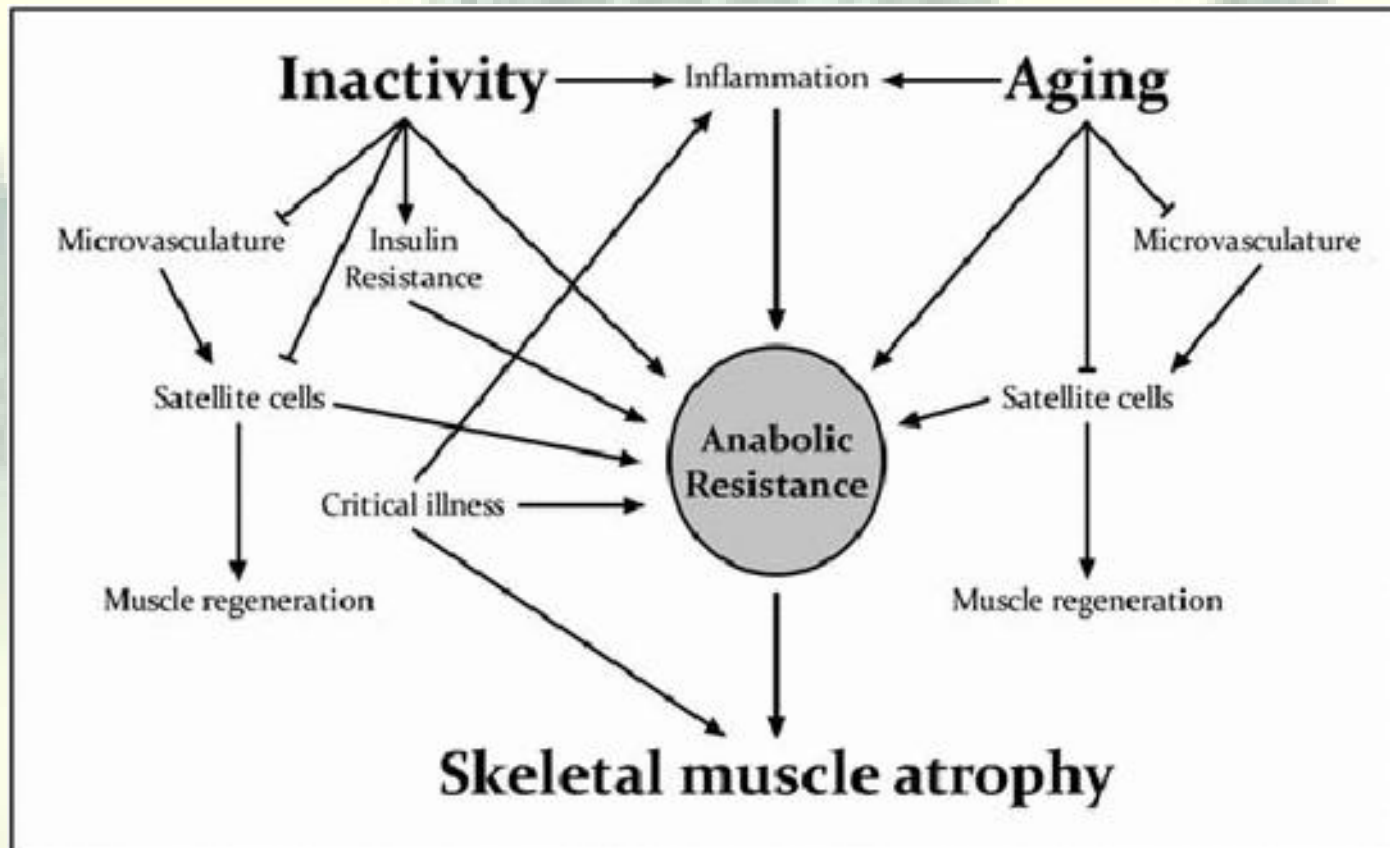
- pokles syntézy myofibrinárních proteinů
- tento pokles nelze odstranit ani vysokými dávkami aminokyselin

mechanismus anabolické rezistence



3 hlavní příčiny anabolické rezistence:

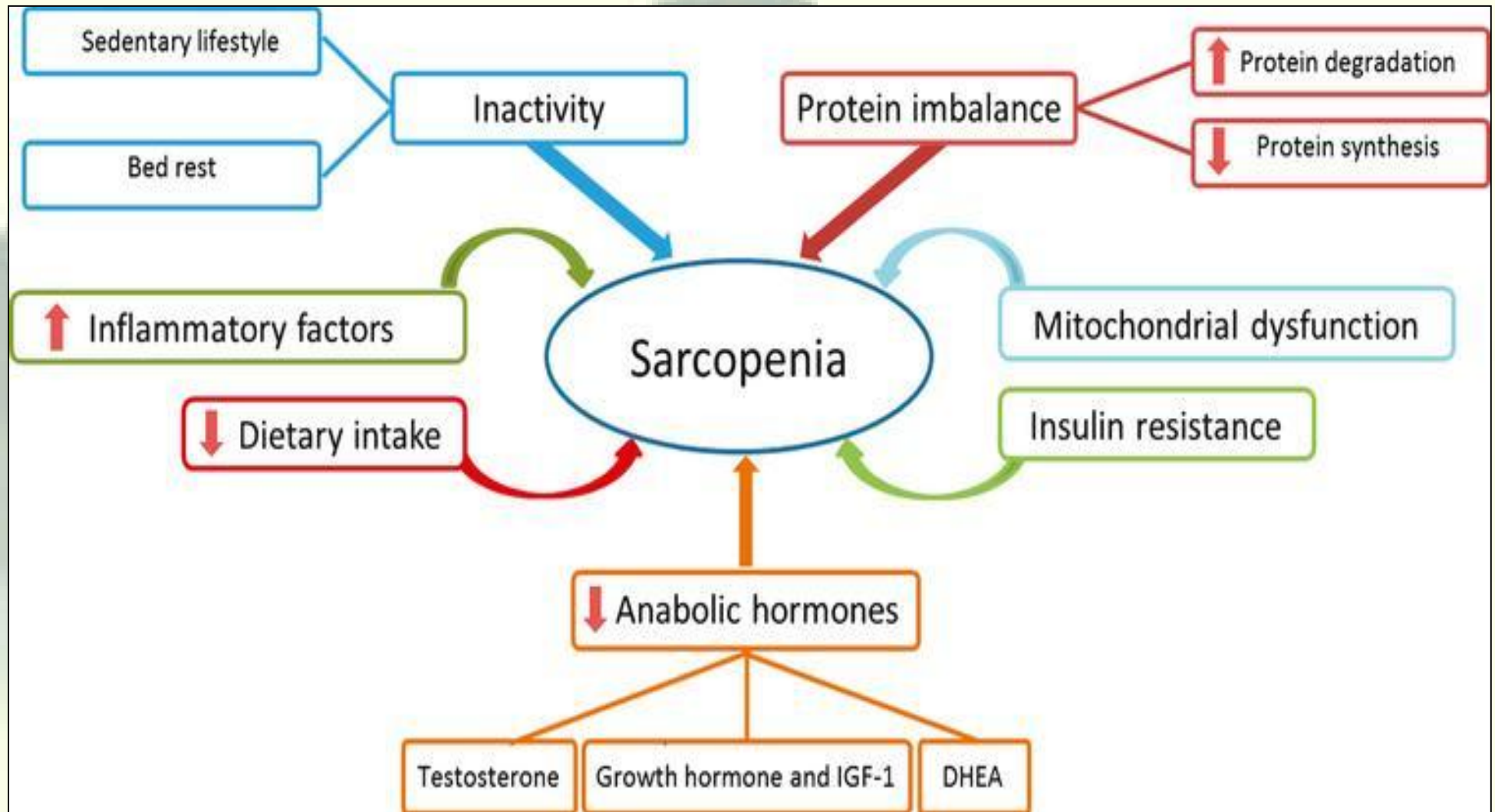
- věk
- inaktivita
- záněť



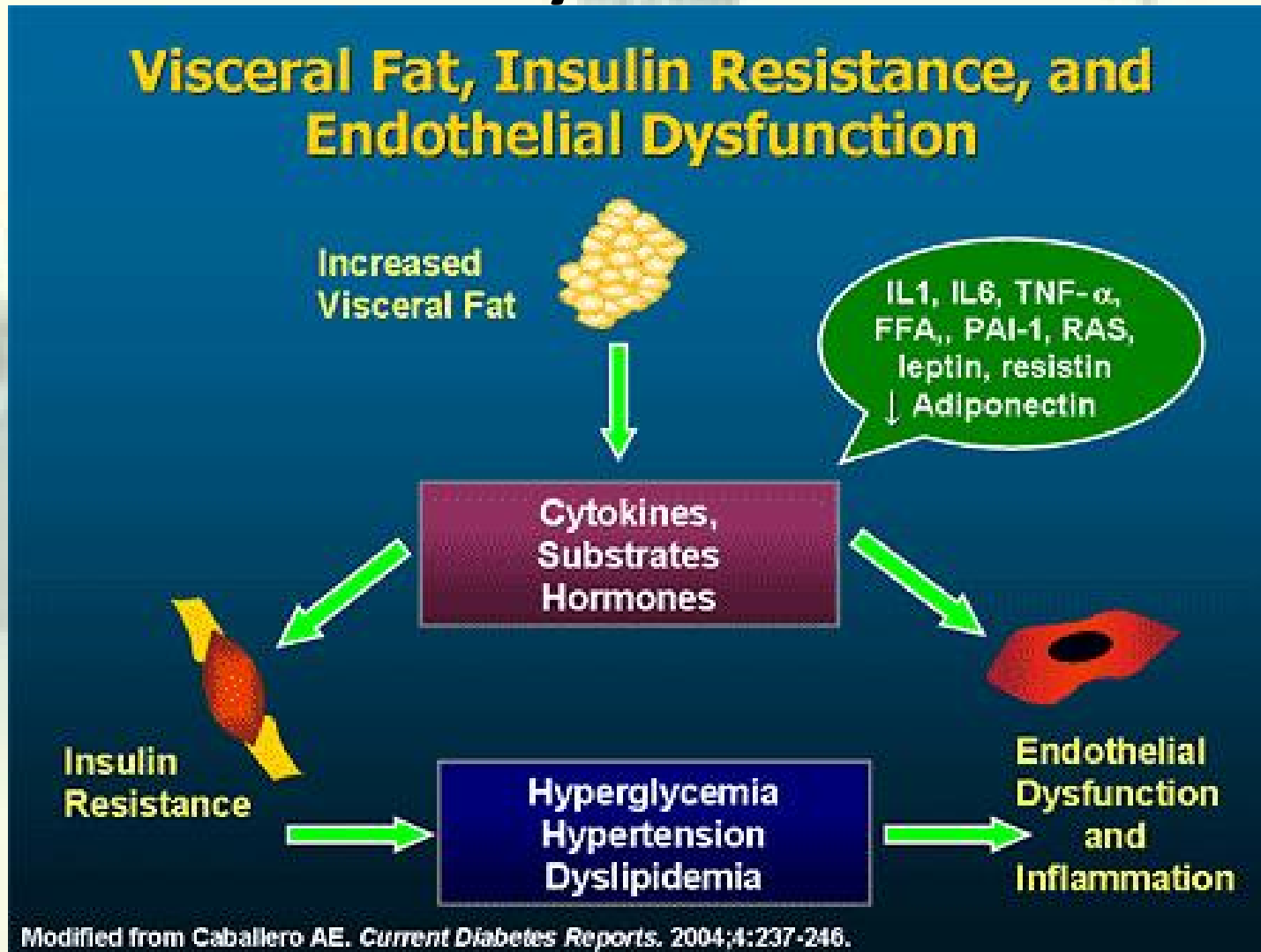
rizikové faktory anabolické rezistence

- věk
- ženy
- tíže onemocnění
- doba trvání orgánové dysfunkce
- MODS / selhání ledvin, CRRT
- hyperglykemie
- hyperosmolarita
- acidoza
- absence enterální výživy
- sedace / relaxace
- délka pobytu na JIP
- UPV
- katecholaminy
- dysfunkce CNS
- absence fyzioterapie

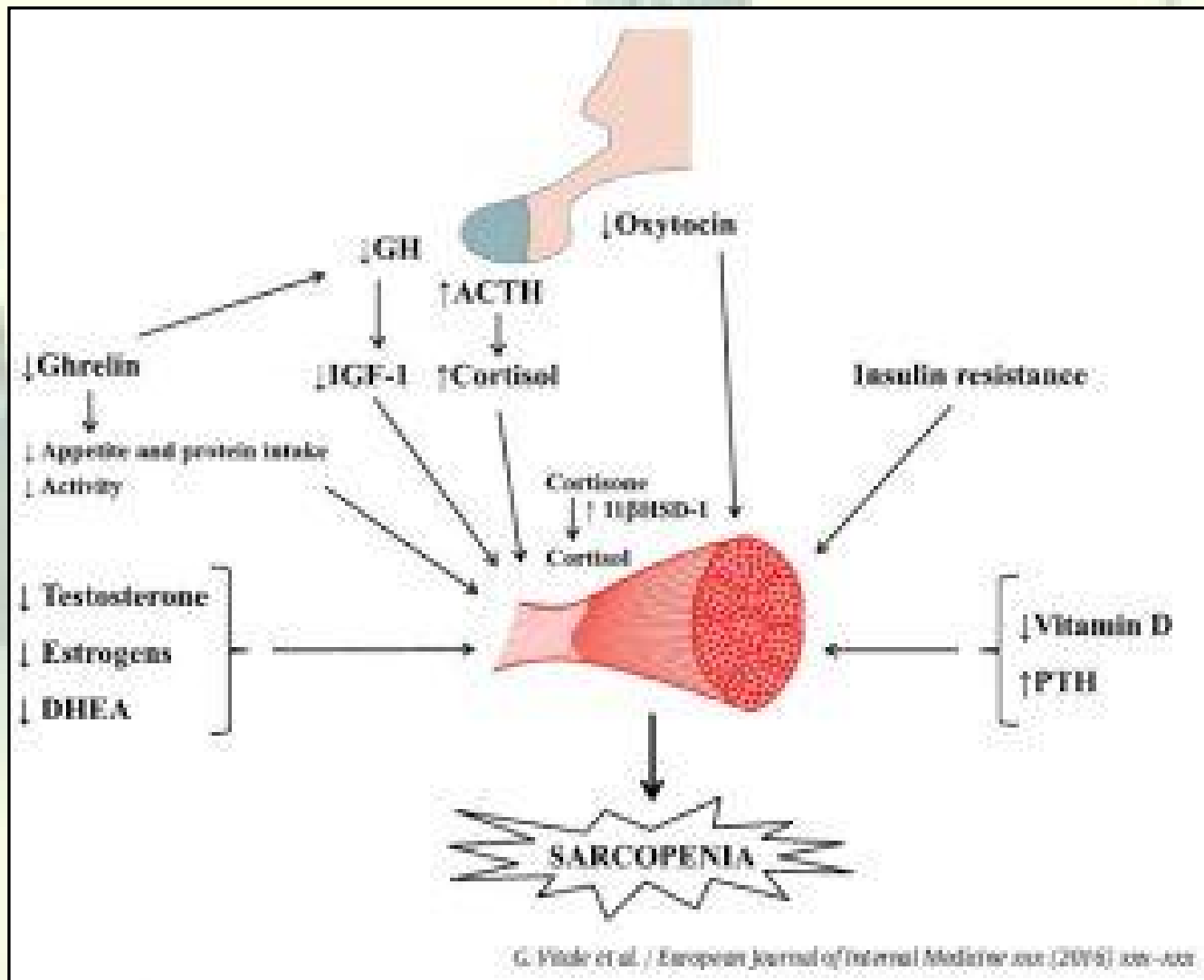
sarkopenie není vždy podmíněna anabolickou rezistencí



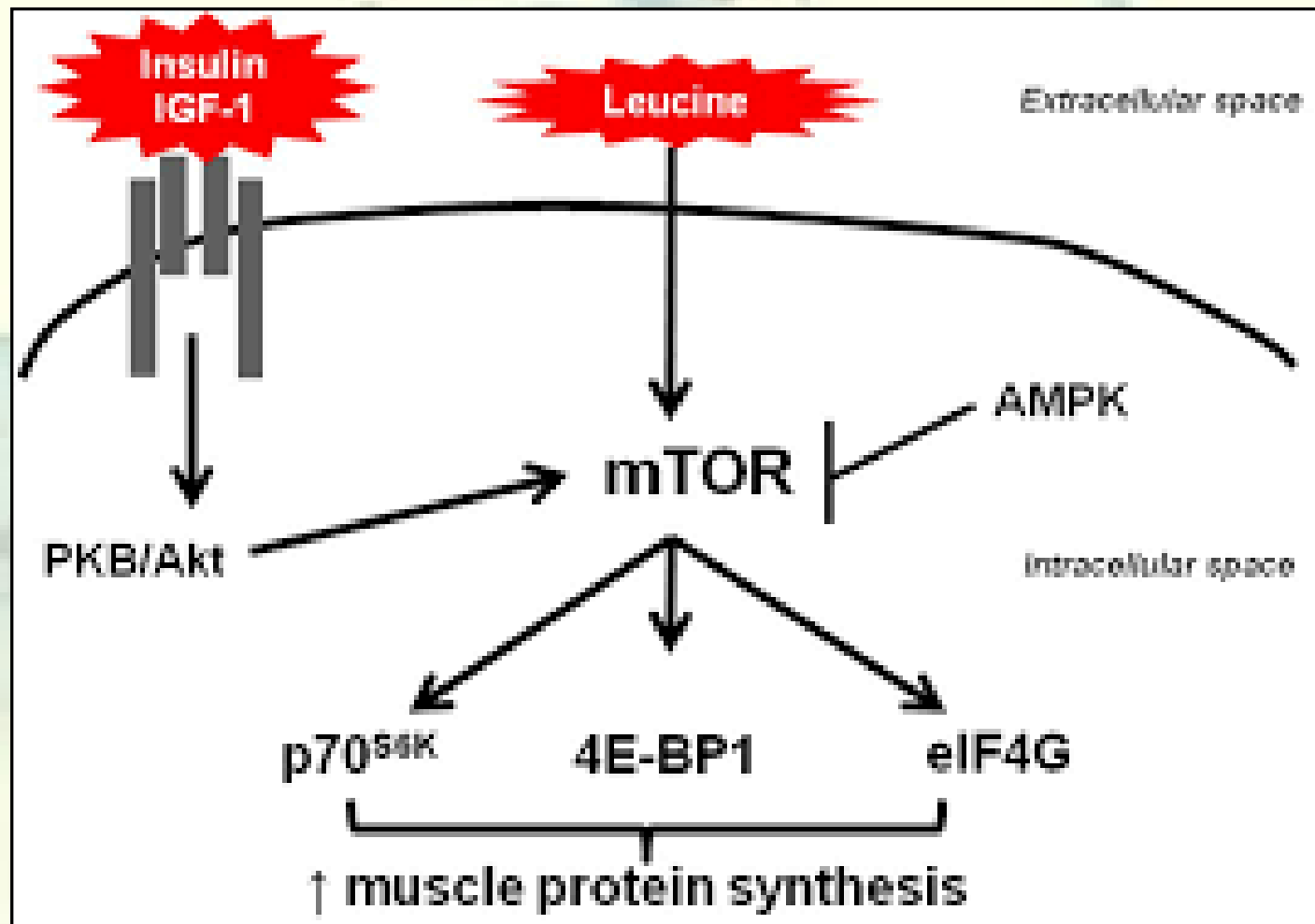
anabolická rezistence vede k endoteliální dysfunkci



endokrinní faktory vedoucí k sarkopenii



intracelulární syntézu proteinu podmiňuje insulin, IGF-1 a leucine



role plasmatického retikula

- poškození endoplasmatického retikula zhoršuje odpověď myocytu na růstové faktory a leucin
- následkem je vznik **anabolické rezistence** svalu prostřednictvím blokády mTORC1 indukované PKB/PRAS40

Deldicque L., et al.: ER Stress Induces Anabolic Resistance in Muscle Cells through PKB-Induced Blockade of mTORC1. PLoS ONE 6(6); 2011: e20993.

nepřijímání proteinu a energie ex externo:

Katabolická odpověď v akutní fázi kritického stavu je díky zánětlivé a endokrinní odpovědi, imobilizaci a intervencím více vyjádřena než u zdravých hladovějících

REVIEW ARTICLE

CRITICAL CARE MEDICINE

Nutrition in the Acute Phase of Critical Illness

Michael P. Casaer, M.D., Ph.D., and Greet Van den Berghe, M.D., Ph.D.

N Engl J Med 2014;370:1227-36.

utilizace energie

využití endogenních energetických zdrojů se liší v různých fázích kritického stavu

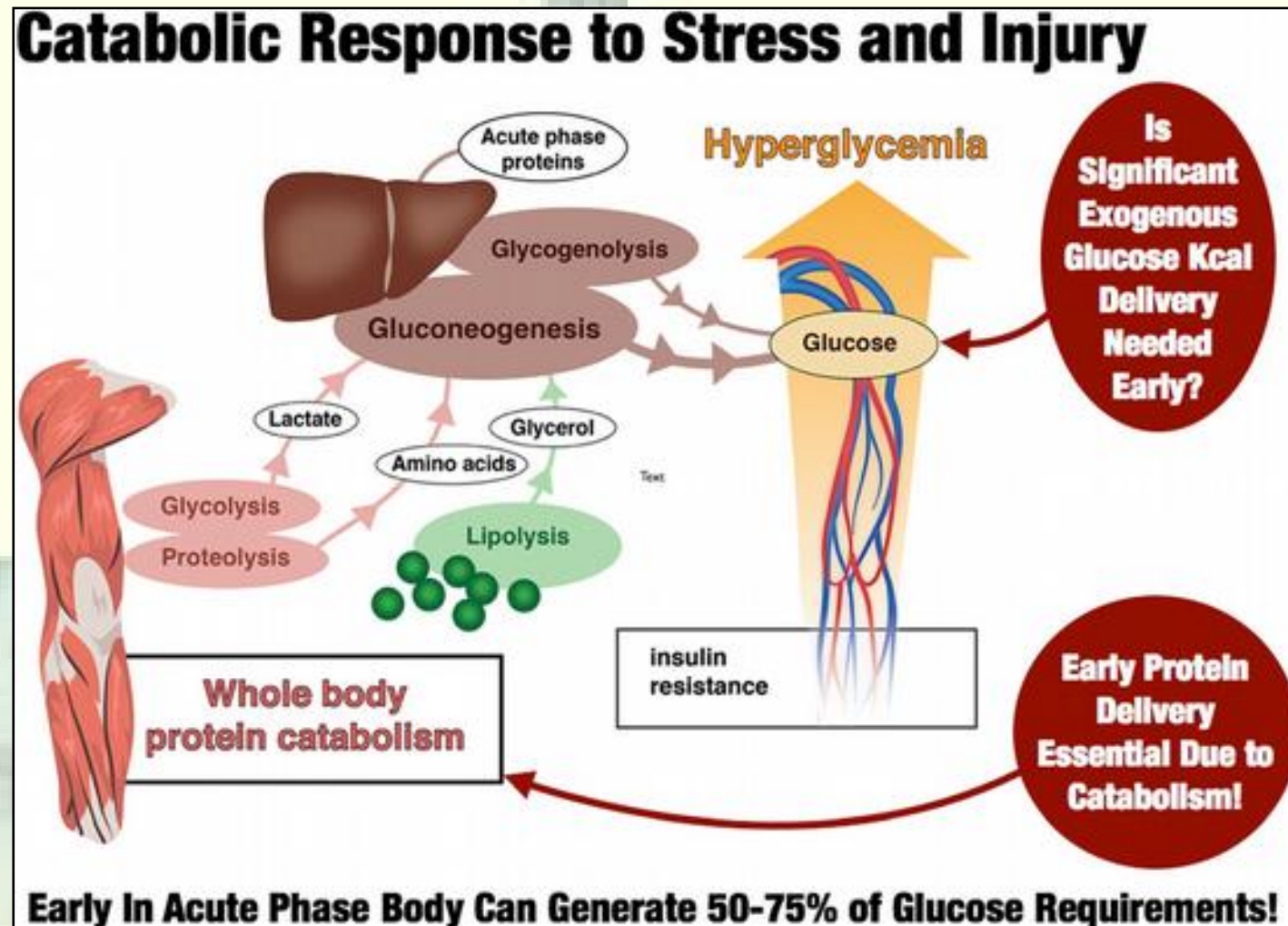
Table 2 Conceptual transitions of utilization of energy supply in acute illness

Utilization of energy source	Phase of critical illness		
	Acute	Chronic	Post-acute
Endogenous	Maximal	Reduced	Marginal
Exogenous	Minimal	Increasing	Maximal

Teprve postakutní fáze je dobou k nutriční intervenci

Donnino MW, Andersen LW, Chase M, Berg KM, Tidswell M, Giberson T, Wolfe R, Moskowitz A, Smithline H, Ngo L, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of thiamine as a metabolic resuscitator in septic shock: a pilot study. *Crit Care Med.* 2016;44(2):360–7.

v iničiální fázi svalový katabolismus kryje 50–75% potřeby glukozy



Je předpoklad, že v této době dodávka proteinu (> 1.0 g/kg/d) je efektivní ke kompenzaci svalového katabolismu, pokud současně dodáme určité množství nonproteinové energie (10-15 kcal/kg/d)

**po přijetí na JIP:
hypotenze... zatím nezvládnutý šok...**

- prioritou je dostat kyslík do tkání... resuscitace
- iniciovány mechanismy anabolické rezistence
- je nesmyslné snažit se živit pacienta v progresivním oběhovém selhání
- **NUTRIENTY NEJSOU UTILIZOVÁNY**

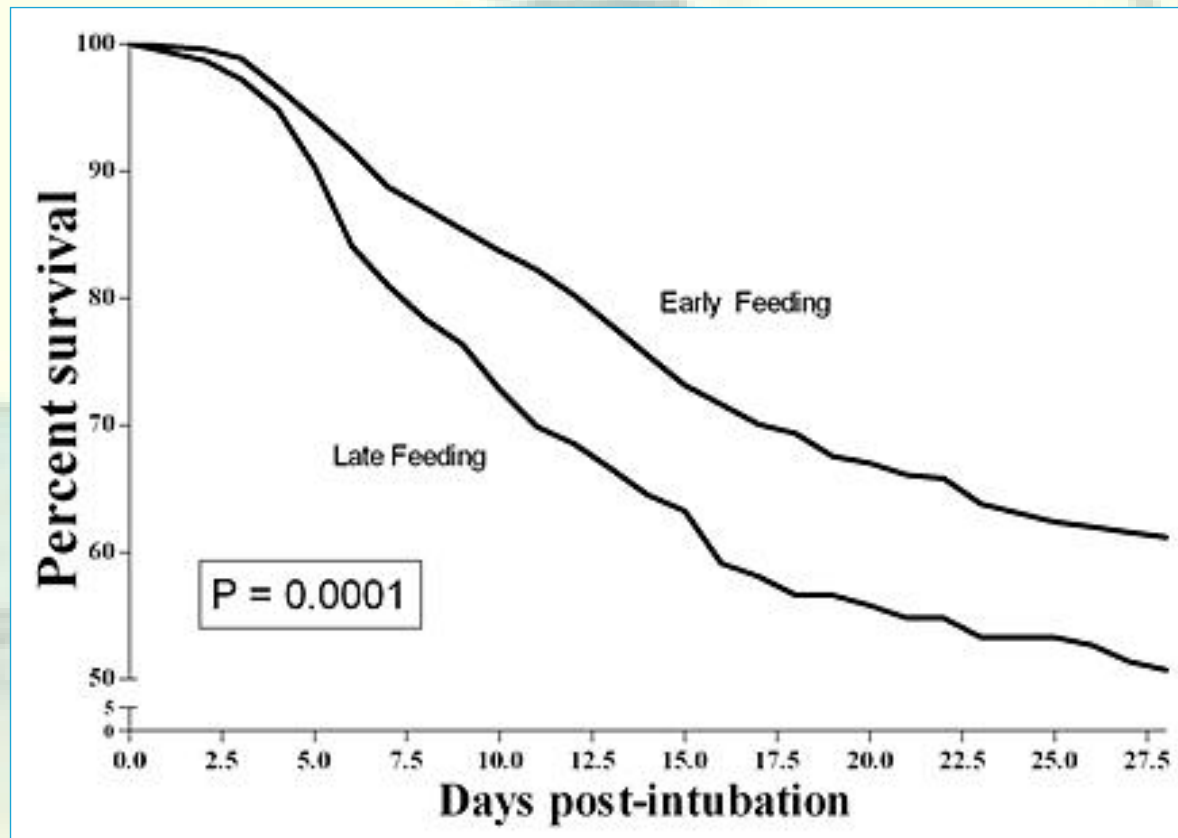
zahájení nutriční intervence: s respektem k probíhajícímu procesu

- **Autofagie:**
anorexie je součástí akutní fyziologické odpovědi na SIRS
- enterální nutrice: trofický efekt, slizniční integrita GIT, vliv na hemodynamiku
- EN je tedy preferovanou metodou?

Pochopit, že neúspěšná akcelerace EEN je markerem tíže onemocnění (GIT dysfunkce/selhání), ale i signálem adaptace na kritický stav v časném stádiu

koncept časně výživy s vyšší dávkou N

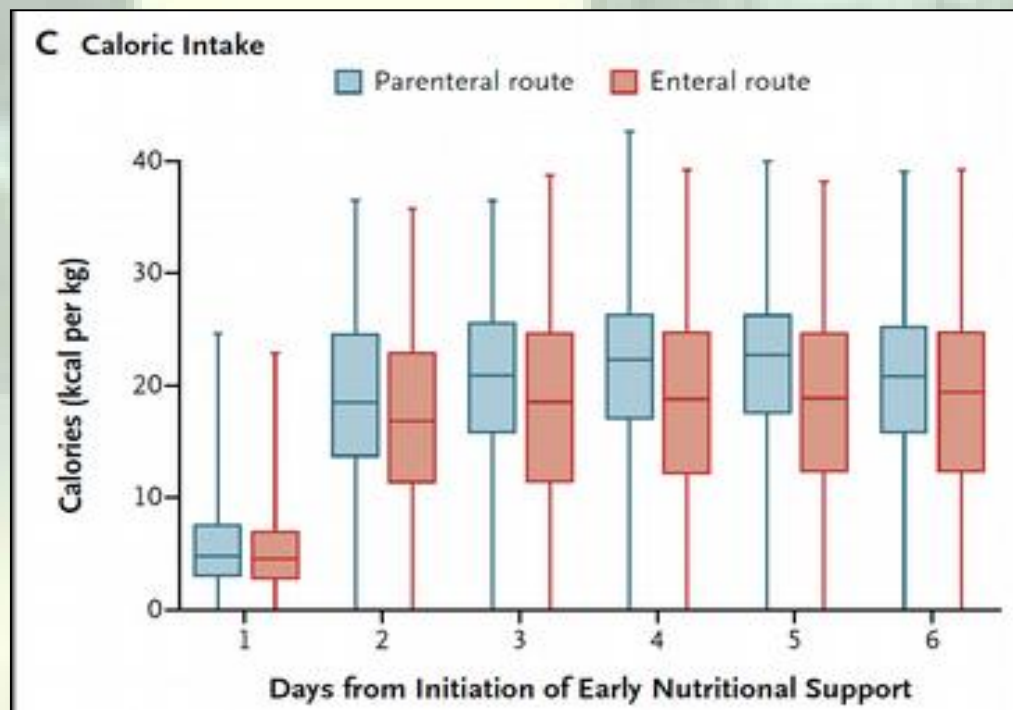
1174 pacientů JIP, UPV nad 48h., vasopresorická podpora



benefit časně výživy více vyjádřen u pacientů vyžadujících vyšší dávky NA, tedy u “více nemocných“

Trial of the Route of Early Nutritional Support in Critically Ill Adults

Sheila E. Harvey, Ph.D., Francesca Parrott, M.Sci., David A. Harrison, Ph.D.,
Danielle E. Bear, M.Res., Ella Segaran, M.Sc., Richard Beale, M.B., B.S.,
Geoff Bellingan, M.D., Richard Leonard, M.B., B.Chir., Michael G. Mythen, M.D.,
and Kathryn M. Rowan, Ph.D., for the CALORIES Trial Investigators*

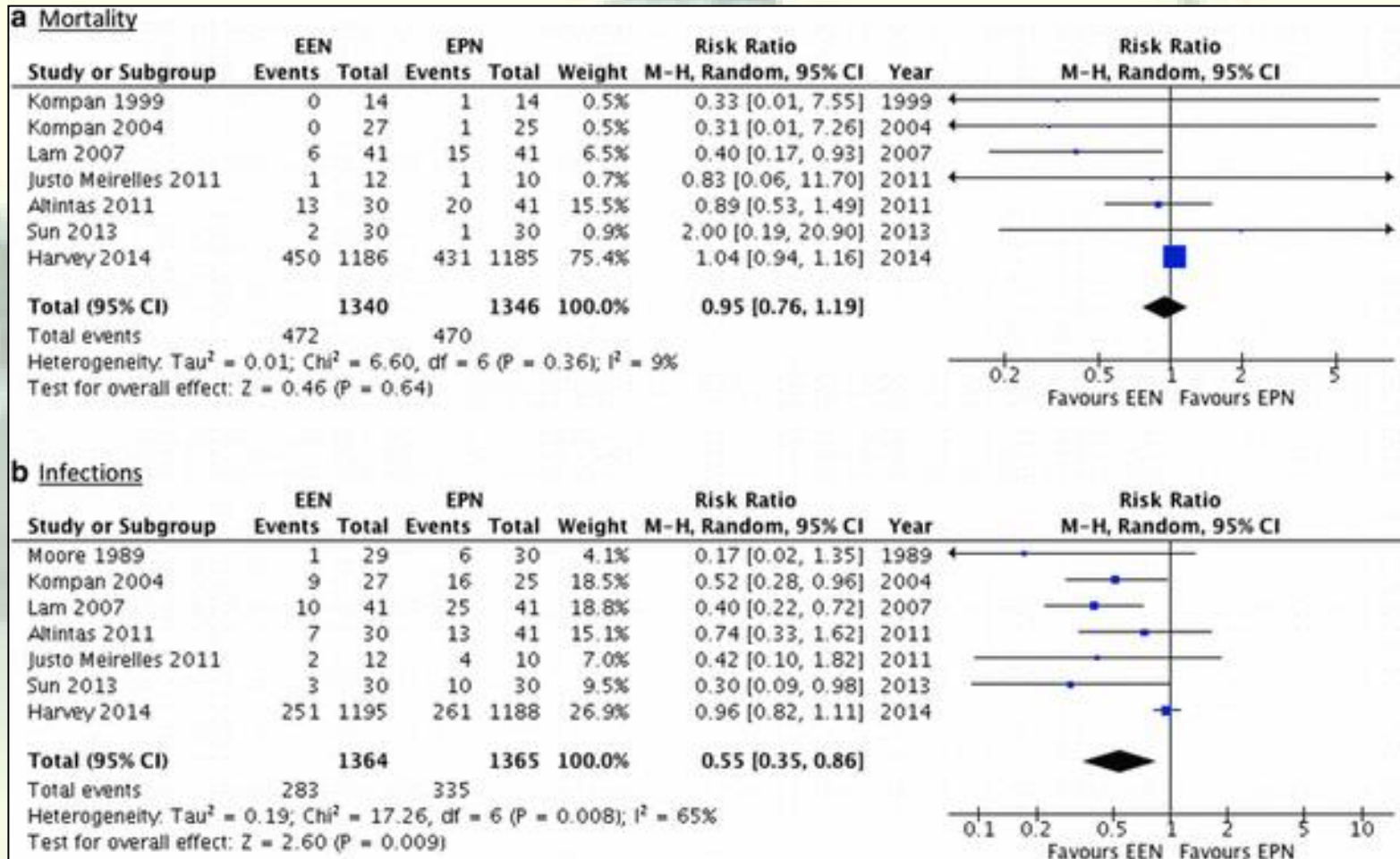


bez rozdílu:

- mortalita 30 d.
- mortalita 90 d.
- infekce

Protein Delivered: EN 0.7 gm/kg; PN 1.0 gm/kg

EEN, EPN



Reitham Blaser A, et al.: Early enteral nutrition in critically ill patients: ESICM clinical practice guideline. *Intensive Care Med* (2017) 43:380–398

pro časnou postakutní fázi platí:

- časná opatrná výživa je prospěšná a na cestě tolik nezáleží
- enterální cesta preferována
- kolik kalorií a kolik proteinu v této fázi?

SVAL JE KLÍČEM K PŘEŽITÍ

- chrání a současně se devastuje
- sval je zdrojem katabolizovaných produktů
- svalový katabolismus je zdrojem aminokyselin jako energetického substrátu

anabolická resistance:

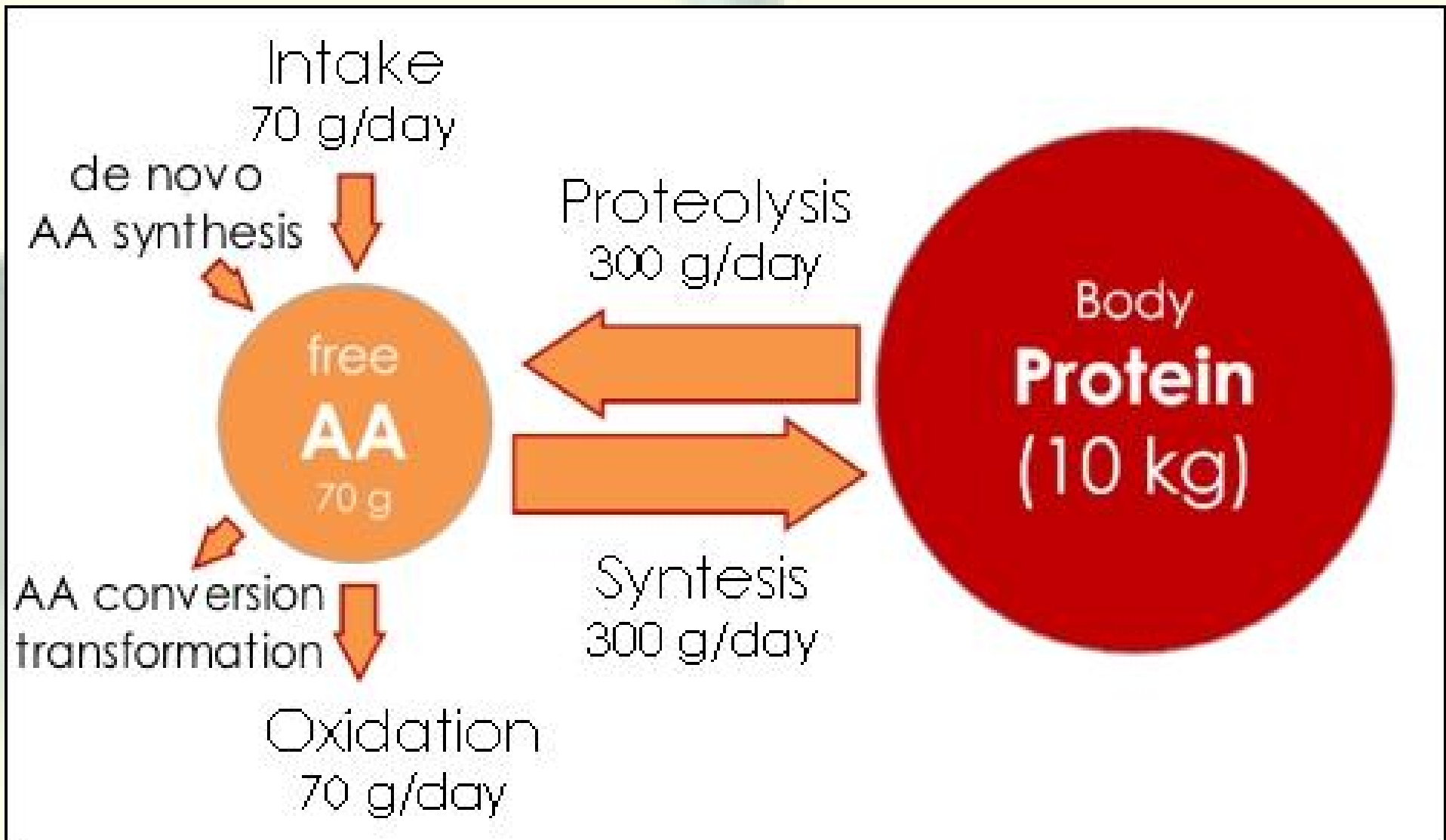
v katabolickém stavu přetrvává negativní N bilance přes obnovený příjem energie a proteinu

Preiser JC, van Zanten AR, Berger MM, Biolo G, Casaer MP, Doig GS, Griffiths RD, Heyland DK, Hiesmayr M, Iapichino G, et al. Metabolic and nutritional support of critically ill patients: consensus and controversies. Crit Care. 2015;19:35.

SVAL JE KLÍČEM K PŘEŽITÍ

- **svalovou devastaci podporuje**
 - jeho neaktivita
 - nedostatek nebo nevyužitelnost substrátu
- **pro kriticky nemocné platí:**

ztráta svalové hmoty v průběhu kritického stavu zpomaluje cestu zpět k nezávislosti na orgánové náhradě
- **ESPEN Guidelines 2018:** Physical activity may improve the beneficial effects of nutritional therapy. Consensus (86% agreement)



Puthuchery ZA, et al: Acute Skeletal Muscle Wasting in Critical Illness. JAMA 2013; 310 (15): 1591-1600

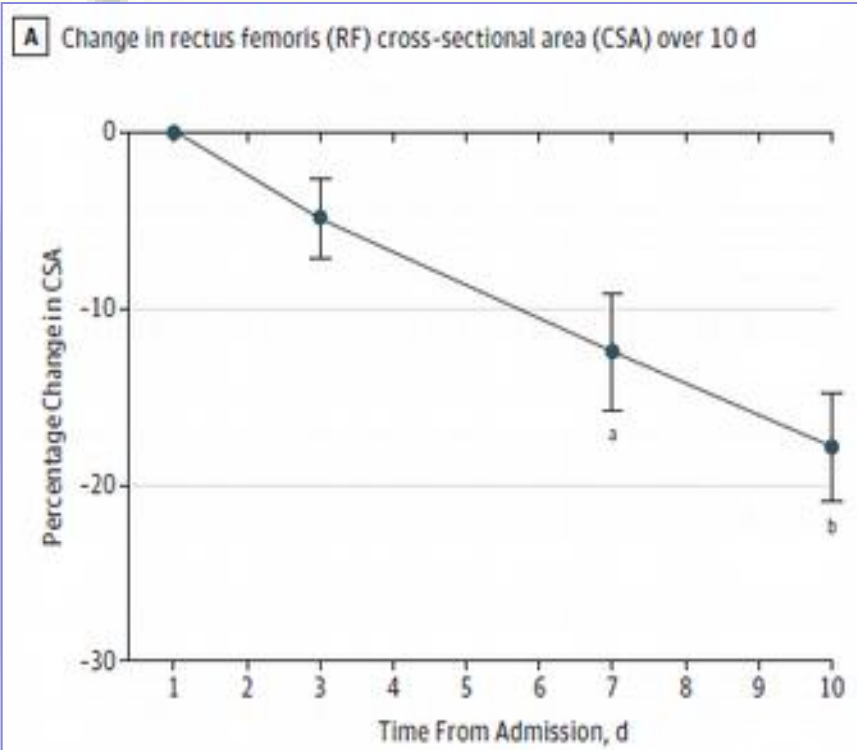
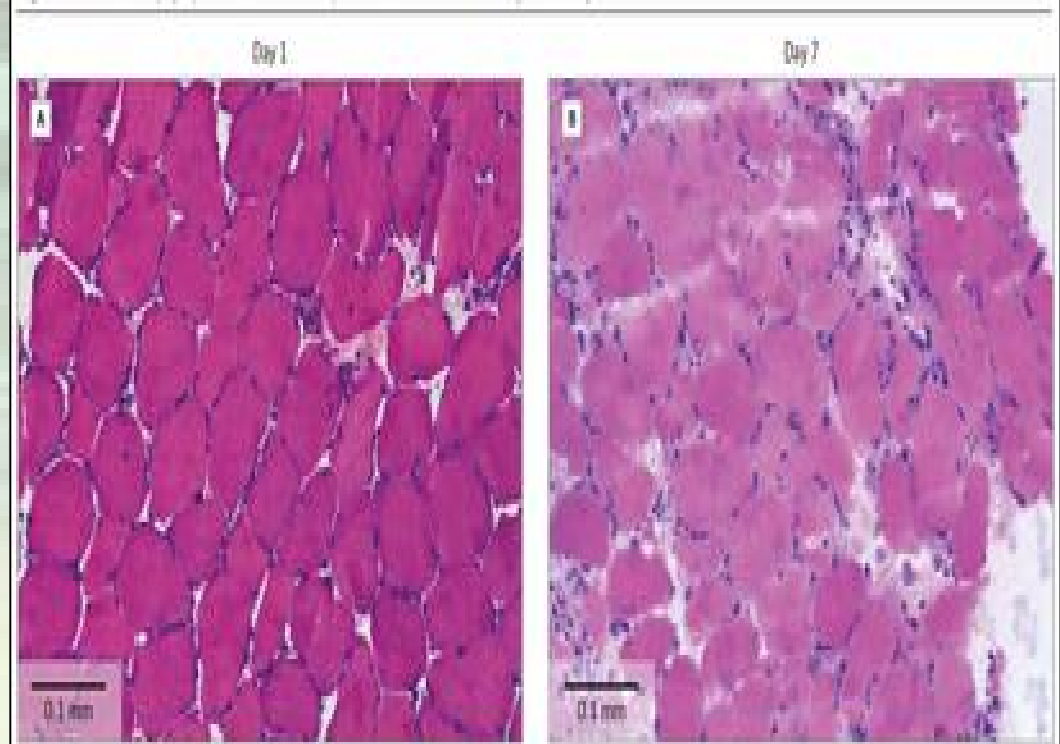


Figure 4. Muscle Biopsy Specimens From a Representative Patient on Day 1 and Day 7



Original Investigation | CARING FOR THE CRITICALLY ILL PATIENT

Acute Skeletal Muscle Wasting in Critical Illness

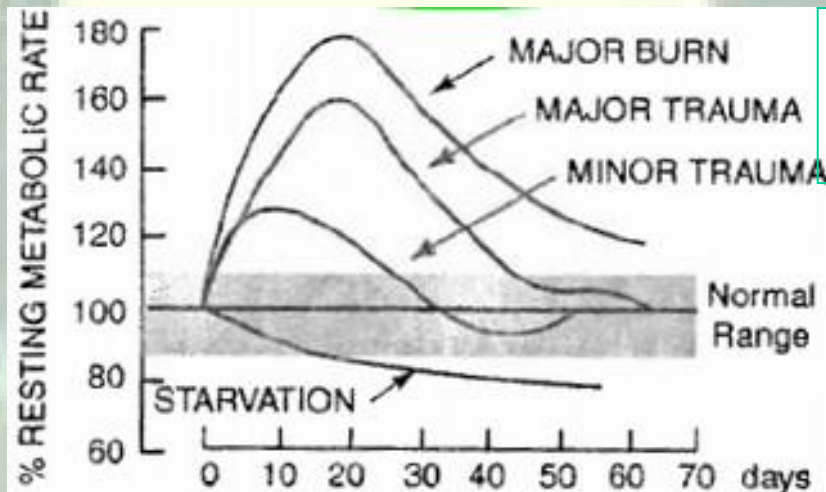
Zudin A. Puthuchery, MRCP, Jalkitzy Rawal, MRCS, Mark McPhail, PhD, Bronwen Connolly, BSc.

JAMA. 2013;310(15):1591-1600. doi:10.1001/jama.2013.278481

Published online October 9, 2013.

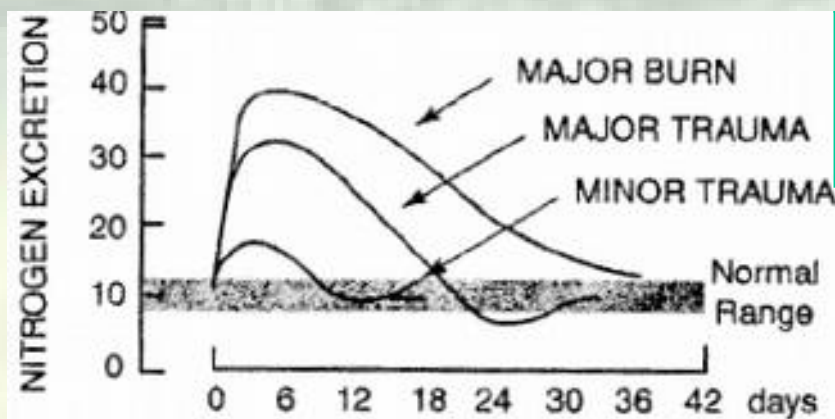
v postakutní fázi není zvýšená potřeba energie a proteinu proporcionální

Fürst P. Protein and amino acid metabolism: Composition of stressed and nonstressed states. In Cresci G Nutrition support for the critically ill patient, Taylor & Francis (CRC), Boca Raton, 2005 pg 29



energie:
1.8x

**méně kalorií
více proteinu?**



protein:
4 x

Weijs P, Wischmeyer P.: Optimizing energy and protein balance in the ICU. COCNMC 2013, 16: 194-201

kolik proteinu

ESPEN:

During critical illness, 1.3 g/kg protein equivalents per day can be delivered progressively

Singer P, et al.: ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. Clinical Nutrition (2018),

ASPEN:

“.. in the range of 1.2–2.0 g/kg actual body weight per day, and may likely be even higher in burn or multitrauma patients“ (grade E)

Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient. SCCM and A.S.P.E.N. Mc Clave S., et al. JPEN

ESICM:

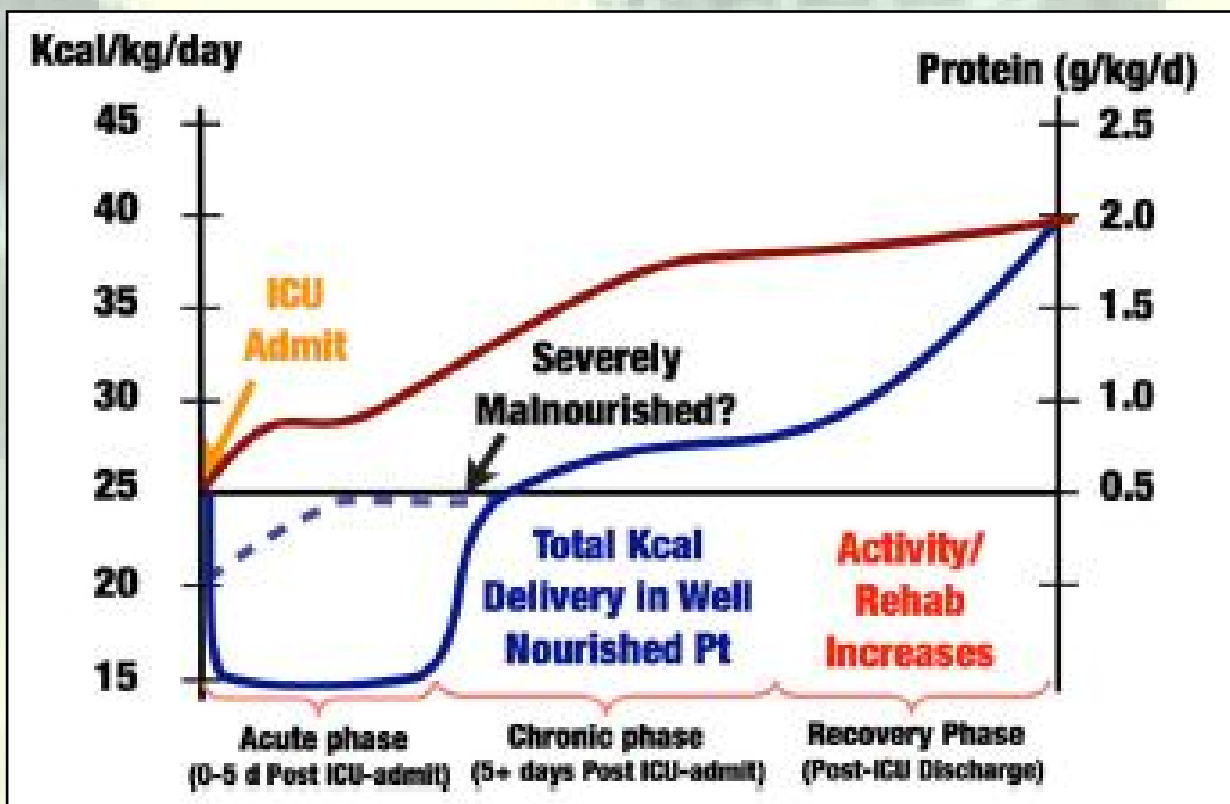
1.3 g/kg IBW, enteral acces preferable

Reitham Blaser A, et al.:Early enteral nutrition in critically ill patients: ESICM clinical practice guideline. Intensive Care Med (2017) 43:380–398

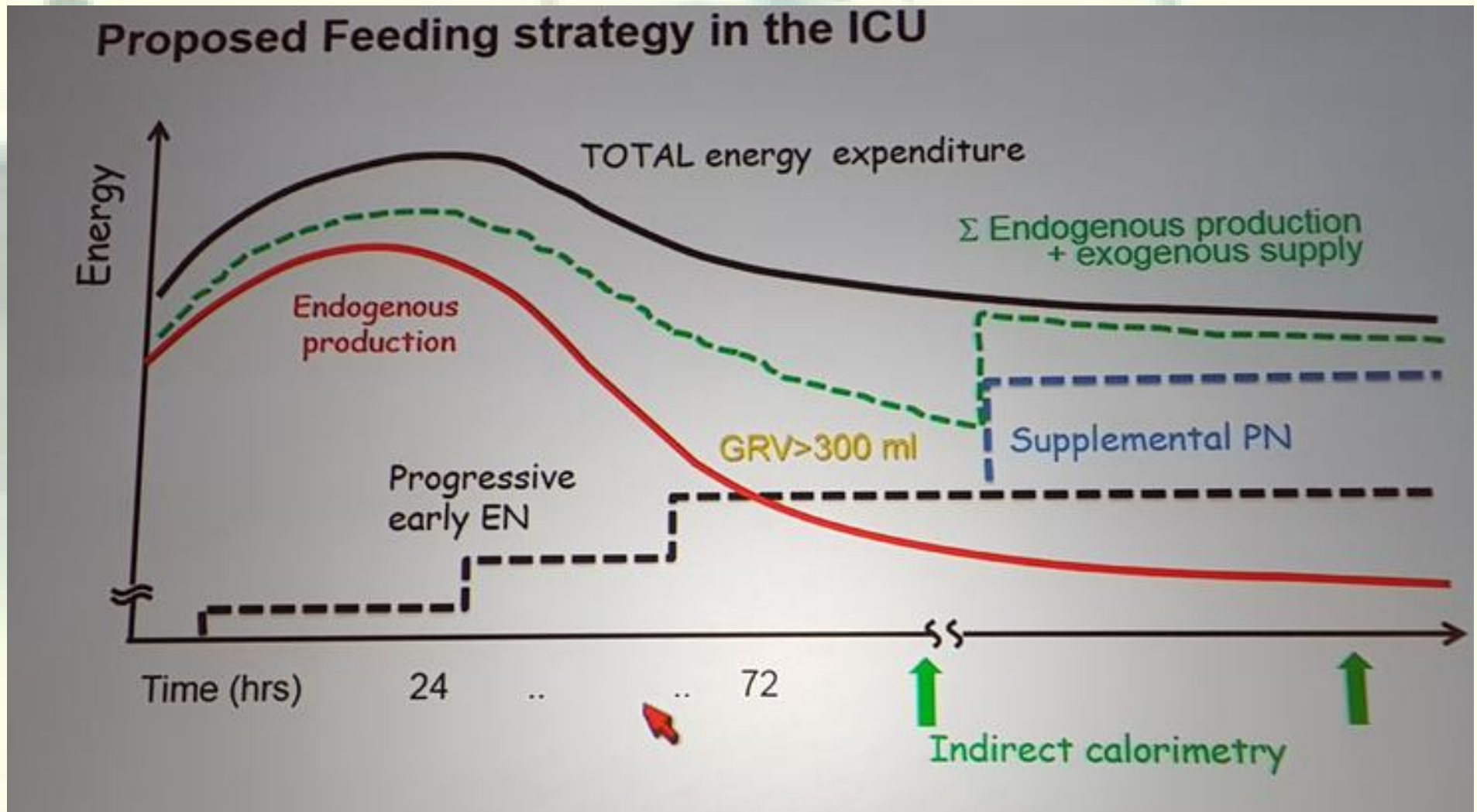
Množství AK se liší podle cesty aplikace (IV /vs enterálně)

anabolická strategie v průběhu kritického stavu a uzdravování

v akutní fázi je zásadní rozlišovat mezi dosud dobře živěným a již malnutričním pacientem



SPN-2: pozor na overfeeding



Impact of Protein Intake on 60-Day Mortality

Data

Survey

	Patients in ICU ≥ 4 d	
Variable	60-Day Mortality, Odds Ratio (95% CI)	
	Adjusted ¹	Adjusted ²
Protein Intake (Delivery $\geq 80\%$ of prescribed vs. $< 80\%$)	0.61 (0.47, 0.818)	0.66 (0.50, 0.88)
Energy Intake (Delivery $\geq 80\%$ vs. $< 80\%$ of Prescribed)	0.71 (0.56, 0.89)	0.88 (0.70, 1.11)

¹ Adjusted for BMI, Gender, Admission Type, Age, Evaluable Days, APACHE II Score, SOFA Score

² Adjusted for all in model 1 plus for calories and protein

Nicolo M, Heyland DK, et al.: Clinical Outcomes Related to Protein Delivery in a Critically Ill Population: A Multicenter, Multinational Observation Study. JPEN 2016 Jan;40(1):45-51

Original article

Provision of protein and energy in relation to measured requirements in intensive care patients

Matilde Jo Allingstrup^{a,*}, Negar Esmailzadeh^a, Anne Wilkens Knudsen^a, Kurt Espersen^a, Tom Hartvig Jensen^a, Jørgen Wiis^a, Anders Perner^a, Jens Kondrup^b

^aDepartment of Intensive Care 4131, Copenhagen University Hospital, Rigshospitalet, Blegdamsvej 9, DK-2100 Copenhagen, Denmark

^bDepartment of Human Nutrition, Faculty of Life Sciences, University of Copenhagen & Clinical Nutrition Unit, Copenhagen University Hospital, Rigshospitalet, Denmark

Clin Nutr
2012;
31(4):462-8

- n=113, JIP, dg. sepse a popáleniny
- průměrně 1900 kcal/d a 84 g proteinu
- 3 podskupiny:
 - nízký protein
 - doporučený protein
 - vysoký protein

mortalita závisí na množství proteinu

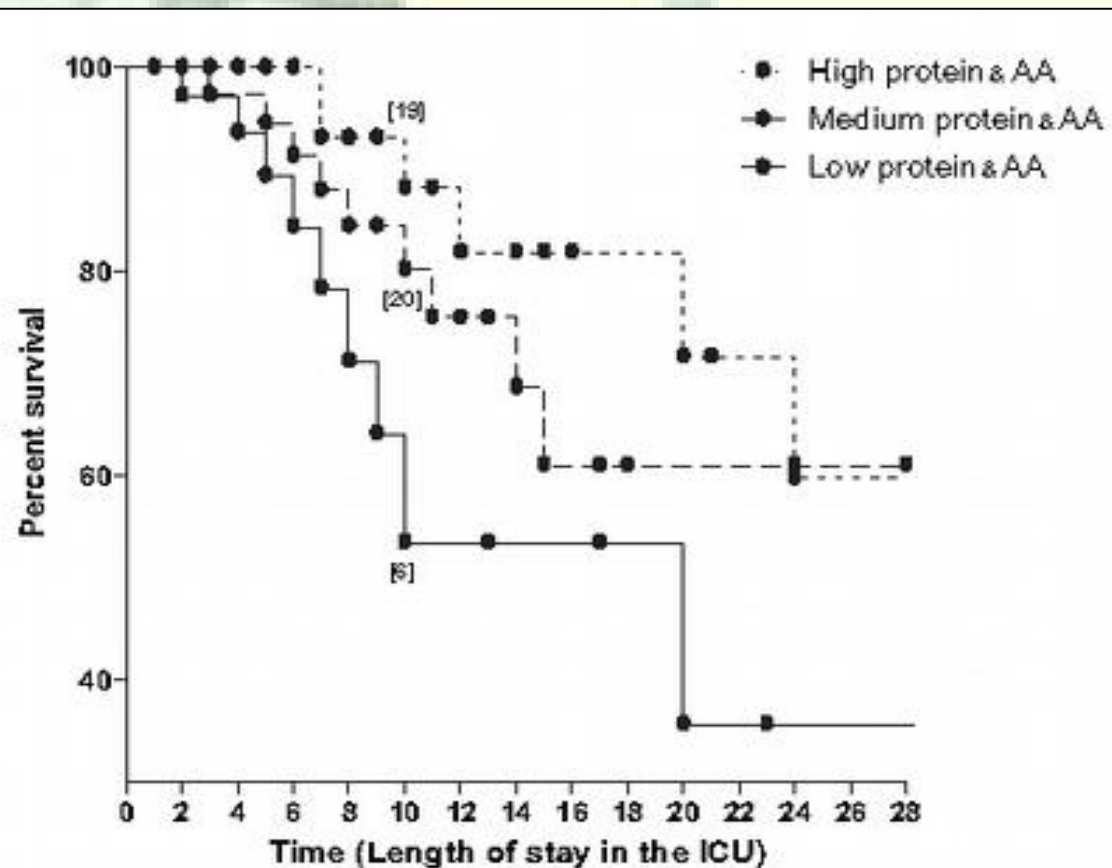
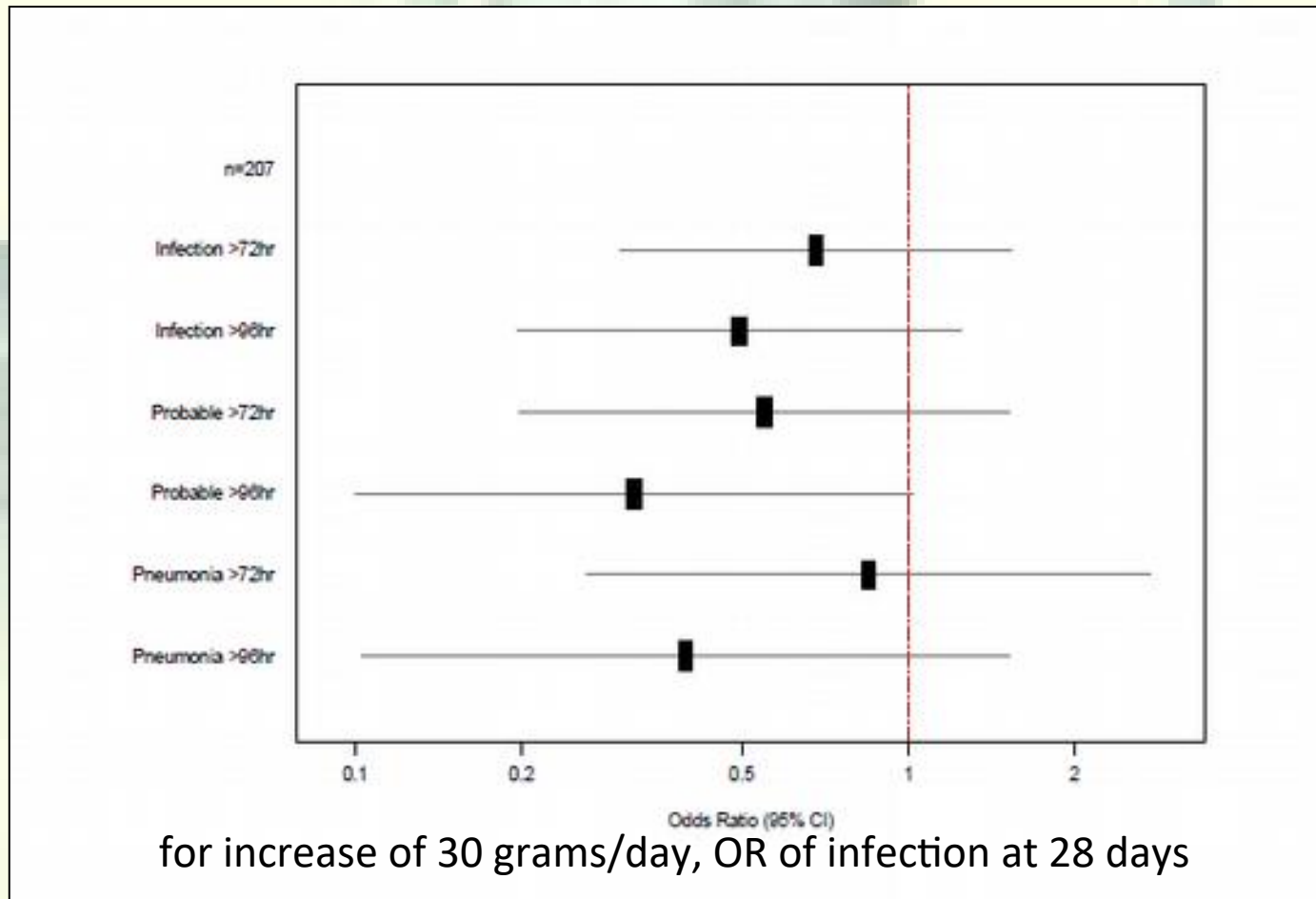


Fig. 2. 28-Day survival in the ICU. Kaplan–Meier curve that depicts 28-day survival in three groups of patients, ranked according to decreasing provision of protein during their intensive care unit stay. Initial number of patients in the three groups: Low

vliv výživy s navýšením dávky proteinu o 30g/den na infekční komplikace

Multicenter observational study of 207 patients >72 hrs in ICU followed prospectively for development of infection



refeeding syndrom

- 24-72 h.: spotřebovány zásoby glykogenu pro glukoneogenezu;
72+ h.: oxidace FFA na ketony, šetří protein
- po zahájení výživy: přepnutí energetického metabolismu zpět na glukozu: tvorba ATP a 2-3DPG. Klesá P, K a Mg díky přestupu zpět do buňky (insulin).
- expanze ECT a deficit thiaminu (kofaktor CHO metabolismu)

glukoza a insulin

- inzulinová rezistence je evolučním mechanismem umožňujícím přežít akutní stres
- nouzovým energetickým substrátem je glukoza
- enterální absorpce sacharidů je v akutní fázi zpomalena: proč?
- příliš mnoho glukozy v akutní fázi škodí
- hypoglykémie zhoršuje prognózu; má ale opodstatnění externí přívod glukozy v akutní fázi?

za současného stavu znalostí:

- Akutní stres vyvolá zásadní změny substrátového metabolismu, které jsou na rozdíl od prostého hladovění jen minimálně ovlivnitelné nutriční intervencí
- Exogenní přívod glukózy v iniciální fázi nepotlačí její endogenní vznik (glukoneogenesu) v játrech a ledvinách
- Přehnaná nutriční intervence v akutní fázi může podporovat neúčelný hypermetabolismus (futilní cykly) a interferovat s přirozenou úklidovou reakcí (autofagie)

... za současného stavu znalostí:

- V počáteční fázi hospitalizace na JIP zvolit restriktivní přístup k hrazení energie (20 kcal/kg/IBW)
- Pozor na sarkopenickou obezitu. Z nedostatečného přívodu energie a N trpí nejvíce nemocní s BMI < 18 a > 35.
- Dostatečný přívod bílkovin se podle současné úrovně poznání zdá být důležitější než přívod energie.
- Suplementace iontů, stopových prvků a vitaminů je nedílnou součástí nutriční podpory.

... za současného stavu znalostí:

- Snaha o zachování integrity střevního epitelu a tím i bariérové funkce střeva v sepsi je logickou prioritou. Enterální cesta je přirozenou cestou přívodu energie a proteinů. Upřednostnit, pokud není kontraindikace. Zahájení EN až po úvodní stabilizaci šokového stavu.
- TPN je bezpečná alternativa EN v případě, že je tato kontraindikována.
- Farmakonutrice je předmětem dalšího výzkumu.
- Princip orgánově specifické výživy při převažujícím poškození jednoho z důležitých orgánů (játra, ledviny, plíce) současné poznání nepodporuje.

**V časně fázi kritického onemocnění
není dosažení plné výživy prioritní;
o to větší význam má ve fázi rekonvalescence**

- all recent RCTs evaluating increased energy/protein intake during ICU week 1 failed to demonstrate a protective effect against ICU-AW
- in one RCT, early PN increased the incidence of ICU-AW: suppressed autophagy.
- no improved physical function with increased energy/protein provision in the first ICU week.

Casaer MP: Muscle weakness and nutrition therapy in ICU. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2015;18(2): 162-8

XXXV. kongres SKVIMP

Kontroverze ve výživě Klinická výživa – most mezi vědou a praxí

- paralelní bloky
- pozvání zahraniční hosté
- posterová sekce
- recentní doporučení
- sekce nutričních terapeutů
- sesterská sekce



Satelitní kurz IPVZ “Akutní metabolické stavy”

11.-13.4.2019

Hradec Králové, Nové Adalbertinum

www.skvimp.cz

SKVIMP

SPOLEČNOST KLINICKÉ VÝŽIVY
A INTENZIVNÍ METABOLICKÉ PÉČE

pořádá

XXXV. MEZINÁRODNÍ KONGRES SKVIMP

na téma

Kontroverze ve výživě

podtéma

Klinická výživa – most mezi vědou a praxí

místo konání

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

www.skvimp.cz

11.–13. 4. 2019

Tématické okruhy kongresu

- Výživa a hojení
- Výživa a rehabilitace
- Sportovní medicína a výživa
- Chirurgie
- Intenzivní péče
- Onkologie
- Pediatrie
- PEG u seniorů s demencí
- Domácí parenterální výživa
- Výživa a osteologie
- Vlákna a umělá sladidla v potravinách
- Nepřímá kalorimetrie
- Tělesné složení
- Cévní vstupy
- Pacient s dlouhodobým vstupem v nemocnici
- Péče o vstupy pro enterální výživu
- Optimální nutriční péče pro každého (ONKa)

Odborný program kongresu

- Přednášky našich a zahraničních odborníků
- Samostatná sesterská sekce
- Samostatná sekce nutričních terapeutů
- Posterová sekce
- Recentní doporučení
- Paralelní bloky

Předkongresový kurz IPVZ na téma Akutní metabolické stavy

Vzdělávací akce je pořádána dle Stavovského předpisu č. 16 ČLK – účastníci obdrží certifikát o účasti.
Aktuální informace a online přihláška na: www.skvimp.cz

ERAN: Enhanced Recovery After iNsult

- Minimalizace nezbytného hladovění
- Obnovení příjmu p.o. v nejkratším bezpečném čase po insultu
- Plná integrace nutriční podpory do péče na JIP
- Metabolická péče, včetně parenterální výživy v prevenci nutričních deficitů u indikovaných pacientů
- Odstranění stresujících faktorů všude, kde je to
- možné
- Časná mobilizace a rehabilitace dovedností

množství dodaného proteinu /AK a prognóza

- Weijs PJ, et al.: Optimal protein and energy mortality in mechanically ventilated critically ill patients: a prospective observational cohort study. JPEN 2012;36:60-8.
- Allingstrup MJ, et al.: Provision of protein and energy in relation to measured requirements in intensive care patients. Clin Nutr 2012;31:462-8.
- Nicolo M, Heyland DK, : Clinical outcomes related to protein delivery in a critically ill population: a multicenter, multinational observation study. JPEN 2016;40:45-51.
- Compher C, et al.: Greater protein and energy intake may be associated with improved mortality in higher risk critically ill patients: a patient multicenter, multinational observational study. Crit Care Med 2017;45:156-63.
- Rooyackers O, Wernerman JL, et al.: Whole body protein turnover in critically ill patients with multiple organ failure. Clin Nutr 2015;34:95-100.
- [166] Looijaard WG, Dekker IM, Stapel SN, Girbes AR, Twiks JW, Oudemans-van
- Doig GS, et al.: Intravenous amino acid therapy for kidney function in critically ill patients: a randomized controlled trial. Intensive Care Med 15;41:1197-208.

publikační milníky

- REGANE (2010): 500ml residualní volum může být tolerován
- EDEN (2011): 6 denní "trophic feeding" není horší než plná výživa
- TICACOS (2011): indirektní kalorimetrie vede k lepším výsledkům
- EPaNIC (2011): časná vs. odložená PN bez vlivu na mortalitu
- SIGNET (2011): glutamine bez efektu, selenium možná snižuje infekce
- EPN (2013): no survival benefit from early TPN when EN is not an option for 3 days
- SPN (2013): kratší doba UPV při EN se suplementací PN
- ENTERIC (2013): nasojejunální cesta není lepší než nasogastrická
- REDOXS (2013): glutamin a antioxidanty mohou škodit
- METAPLUS (2014): enterální imunonutrice bez efektu
- CALORIES (2014): bez rozdílu v mortalitě mezi časnou EN a časnou PN
- INTACT (2015): vyšší mortalita u ALI při agresivní plné EN



**Guidelines for the Provision and
Assessment of Nutrition Support Therapy
in the Adult Critically Ill Patient**

*JPEN J Parenter Enteral Nutr February 2016 vol. 40 no. 2
159-211*

**ESPEN guideline on clinical nutrition in the
intensive care unit**

Clinical Nutrition 2018