



Úloha stopových prvkov v metabolickej resuscitácii

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

ÚTERÝ, 28.01.2020 08:30 - 10:10 KONGRESOVÝ SÁL SAPHIRE

METABOLICKÁ RESUSCITACE

Co je metabolická resuscitace MUDr. J. Varady (Ostrava)

Role pro vitamíny MUDr. M. Frelich, Ph.D., (Ostrava)

Role pro stopové prvky Doc. MUDr. J. Firment, Ph.D., (Košice)

Další metabolické resuscitátory MUDr. J. Köppl (Bratislava)

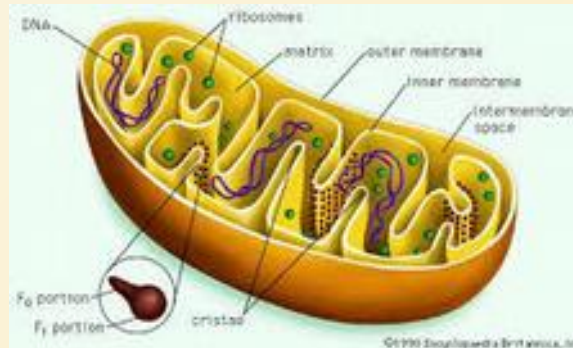
Sepsa



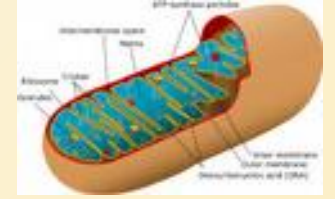
- Je **porucha reakcie hostiteľa na infekciu** s následnými život ohrozujúcimi poruchami funkcie orgánov.
- Pri sepe požiadavky metabolizmu pri **nedostatočnom aeróbnom metabolizme**, poruchách funkcií **mitochondrií** a buniek, **zvýšenom metabolickom** obrate a poškodeniach **voľnými radikálmi** orientujú zvýšenú pozornosť na **mikronutrienty**, ktoré v týchto procesoch zohrávajú dôležitú úlohu.
- Uvádza sa, že počas sepsy sú dôležité potenciálne **účinky mikronutrientov**: thiamínu, l-carnitínu, vit. C, **Se, Zn** a vit. D.

Nový kľúčový moment pri liečbe sepsy

- **Mitochondriálna dysfunkcia** sa javí ako významný proces pri rozvoji **dysfunkcie orgánov** počas sepsy a **metabolická resuscitácia** by sa mohla ukázať ako nový kľúčový moment pri liečbe sepsy.

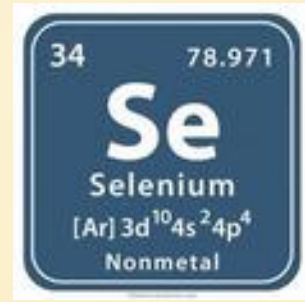


“Metabolic resuscitation”



- **Disfunkcia mitochondrií** sa vyskytuje na **začiatku** sepsy a má **ústrednú úlohu** pri vývoji MODS.
- Mitochondrie sú tak **metabolicky mimoriadne preťažené**.
- V súčasných klinických a experimentálnych výskumoch sa navrhuje **mitochondrion-target therapy** sepsy a septického šoku s cieľom znížiť závažnosť MODS a mortalitu = „**metabolická resuscitácia**“.
- Tu by mali zohrávať dôležitú úlohu vybrané **farmakologické** a **nutričné látky: Thiamín**, iné mikronutrienty (**kyselina askorbová, tokoferol, selén a zinok**) a potenciálne metabolické resuscitátory (**koenzým Q10 - CoQ10**), **cytochróm oxidáza (CytOx)**, **L-karnitín, melatonín**).
- Metabolická resuscitácia by mohla byť v budúcnosti **bezpečnou** a **účinnou** stratégiou pri liečbe septického šoku.
- Očakáva sa, že určité intervencie zamerané na „mitochondriálnu resuscitáciu“ vyjdú aj z **genomiky** a **metabolomiky**.

Selén



- Se je **esenciálny** prvok, je súčasťou **selenoproteínov**, ktoré zohrávajú zásadnú úlohu pri **antioxidačnej ochrane**.
- V **plazme** je cca 25 rôznych selenoproteínov, ktoré majú **selenocysteín** na svojej aktívnej polohe a sú **schopné katalyzovať redoxné** reakcie.
- Väčšina selénu v plazme je prítomná v troch formách: **selenoproteín-P (50%)**, **glutatiónperoxidáza (20–40%)** a **albumín (9%)**.
- Selén nie je potrebný iba na tvorbu selenoproteínov, ale aj **GSH-px**.
- **Pri sepe je pokles** plazmatickej koncentrácie selénu a selenoproteínov.
- Nízke hladiny **selénu a GSH-px** sú spojené so zvýšenou frekvenciou **zlyhania orgánov** a **úmrtnosťou** kriticky chorých.



Selén, Zinok - pri ich znížení, poškodenie proteínov a lipidov

- **Se** je dôležitým prekurzorom pre rôzne **antioxidačné enzýmy**; obmedzené klinické dôkazy poukazujú na **sľubné** ochranné účinky pri normalizácii znížených plazmatických hladín selénu pri seipse.
- Selén **chráni** orgány a tkanivá pred poškodením **oxidačným stresom**.
- **Výrazné oxidačné** poškodenie **proteínov a lipidov** u kriticky chorých býva pri **súčasnom znížení** plazmatických koncentrácií **Se a Zn**.

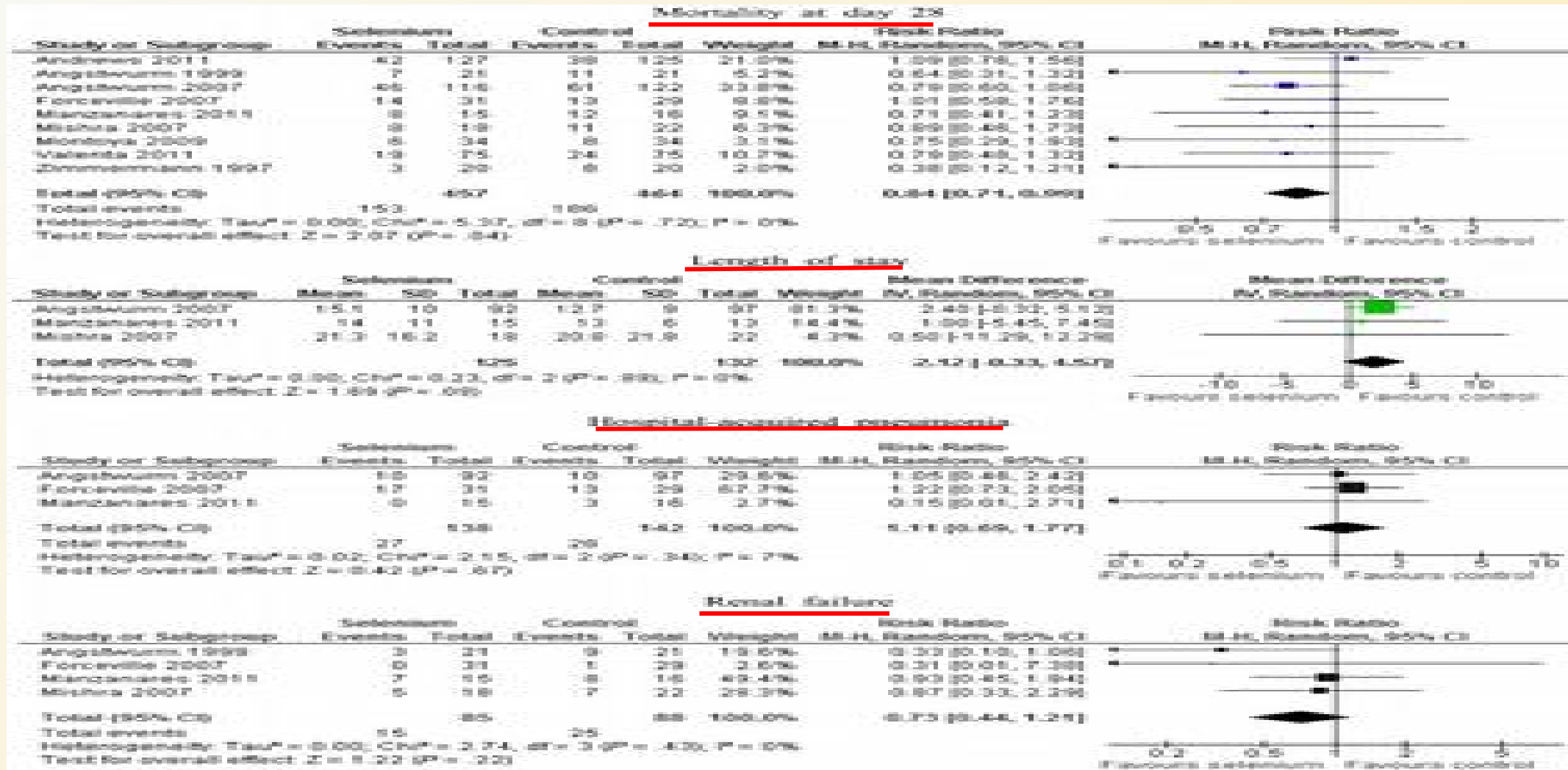
Selén

- Se je **esenciálnym** prvkom potrebným pre život.
- Odporúčaná denná dávka je 55 µg/d, s priemerným príjmom u 81 µg/d.
- Väčšina Se je začlenená do **glykoproteínov**, pričom **pečeň** je hlavným zdrojom ich tvorby.
- Se sa označuje za **antioxidant** pre svoju úlohu pri úprave funkcií oxidovaných lipidov a metionínových zvyškov a pri **detoxikácii hydrogen peroxidázy** (glutatión peroxidáza potrebuje Se) teda pri detoxikácii **reaktívnych druhov kyslíka**, ako je H₂O₂ a fosfolipid hydroperoxid.

Súhrnná tabuľka literatúry o úlohe selénu pri seipse

Mechanism of action in seipsis	Incorporated into glycoproteins for <u>antioxidant effects</u> ^(43,45–47)
Levels in seipsis	<u>Non-survivors had lower admission levels and declined more rapidly v. survivors</u> ⁽⁴⁸⁾
Animal studies	Decreased <u>myeloperoxidase activity and lung inflammation</u> ⁽⁵²⁾
Human studies	Mixed results with most recent meta-analysis showing <u>no effect on mortality</u> ^(53–55)
<u>Recommended dosages</u> from clinical trials	1000 µg of sodium selenite bolus followed by a 14 d infusion of 1000 µg ⁽⁵³⁾
Recommendation	<u>Not currently supported by trials</u>

Rizika výskytu 28-dňovej úmrtnosti, LOS, HAP a RF pri porovnaní selén verzus štandardná terapia.



Podanie Se zvyšuje antioxidačnú aktivitu enzýmov závislých od Se



- **72 septických pacientov** s APACHE II od 19 do 40 po prijatí.
- I. skupina kontinuálna infúzia **seleničitanu sodného** 750 µg / 24 h počas 6 dní (35) a II. skupina s **placebom** (37), prítomnosť alebo neprítomnosť **chirurgického zákroku**.
- V 6. deň liečby bol významný rozdiel v počte **leukocytov**. Aktivita **glutatiónperoxidázy** a glutatión **reduktázy** sa zvýšila v podskupinách **selénu** s **negatívnou koreláciou** v podskupinách **placeba** počas liečby.
- **Klesajúci trend aktivity SOD** bol výraznejší v **Se skupinách**, a bol pravdepodobne z **nižšej tvorby superoxidových radikálov**.
- Podávanie Se **zvýšilo antioxidačnú aktivitu závislú od Se** a pri porovnaní úmrtnosti v skupinách sa zistil aj **pokles úmrtnosti o 16,7%** v skupine s podávaným **Se**.

Pridanie Se sa ukázalo prospešné u pacientov s akútnym poškodením pľúc

Carrico index ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$)



- 65 septických pacientov bolo rozdelených do **skupiny Se**, ktorí dostávali **seleničitan sodný** v kontinuálnej infúzii 750 μg / 24 h počas 6 dní, a **placebo** skupiny.
- Podskupiny podľa **Carrico indexu (CI)** v deň prijatia: **CI > 200** a **CI < 200**. V 2-dňových intervaloch boli zaznamenávané dynamické zmeny v aktivitách glutatión peroxidázy (**GPx**), glutatión reductázy (**GR**) a superoxiddismutázy (**SOD**).
- Hodnota **CI sa zvýšila** v podskupine **Se-CI < 200** s negatívnou koreláciou (17) oproti podskupine **Placebo-CI < 200** počas posledného obdobia merania ($p < 0,02$) (15).
- Aktivita **GPx sa zvýšila v Se** podskupinách s negatívnou koreláciou proti placebo ($p < 0,01$).
- Liečba adjuvantným **Se sa ukázala ako prospešná** v skupine pacientov s **akútnym poškodením pľúc**. **Nie** však u pacientov so **zlyhaním obličiek**, pravdepodobne preto, že tí nemajú schopnosti udržať syntetickú funkciu obličiek a zabezpečiť syntézu GPx.



SIGNET: ≥ 5 dní podávania Selénu

- Sledovanie výskytu **nových infekcií** a **úmrtnosti** u **502 dospelých** kriticky chorých, so zlyhaním GIT s PN s **glutamínu** (20,2 g / deň) alebo **selénu** (500 μ g / deň) alebo **obomi** počas parenterálnej výživy až sedem dní.
- Selén, 500 μ g denne v PN **signifikantne znížil nové infekcie** v podskupine pacientov, ktorí ju dostali **≥ 5 dní**, ale **neovplyvnilo úmrtnosť**.
- Suplementácia selénom alebo glutamínom **významne neovplyvnila** LOS, dni používania ATB a skóre SOFA.

Antioxidanty – bez terapeutického efektu

- Náhodný výber 1223 kriticky chorých dospelých v 40 ICU
- **500 µg Se** iv (Selenase, Biosyn) + EN: **300 µg selénu**, 20 mg zinku, 10 mg beta karoténu, 500 mg vitamínu E a 1500 mg vitamínu C.
Kontrolná skupina dostávala i.v. placebo + placebo enterálne.
- Včasné podanie **glutamínu** alebo antioxidantov **nezlepšilo klinické výsledky** a Gln bol spájaný so **zvýšením úmrtnosti** kriticky chorých pacientov s MOSF.
- Suplementácia **antioxidantmi (vrátane Se)** uvedená v tomto výskume nepriniesla **žiadny terapeutický prínos**.

Zinok



- Chráni pred oxidačným stresom prostredníctvom **antioxidačného** metaloenzýmu **Cu-Zn superoxiddismutáza** a
- reguláciou metalotioneínov, ktoré majú úlohu pri **odstraňovaní voľných radikálov** a **zápalových** procesoch.
- Mertens zistil súčasné **suboptimálne plazmatické koncentrácie zinku a selénu** u kriticky chorých, ktoré boli spojené s **výrazným oxidačným poškodením proteínov a lipidov**.

Zn - marker závažnosti sepsy

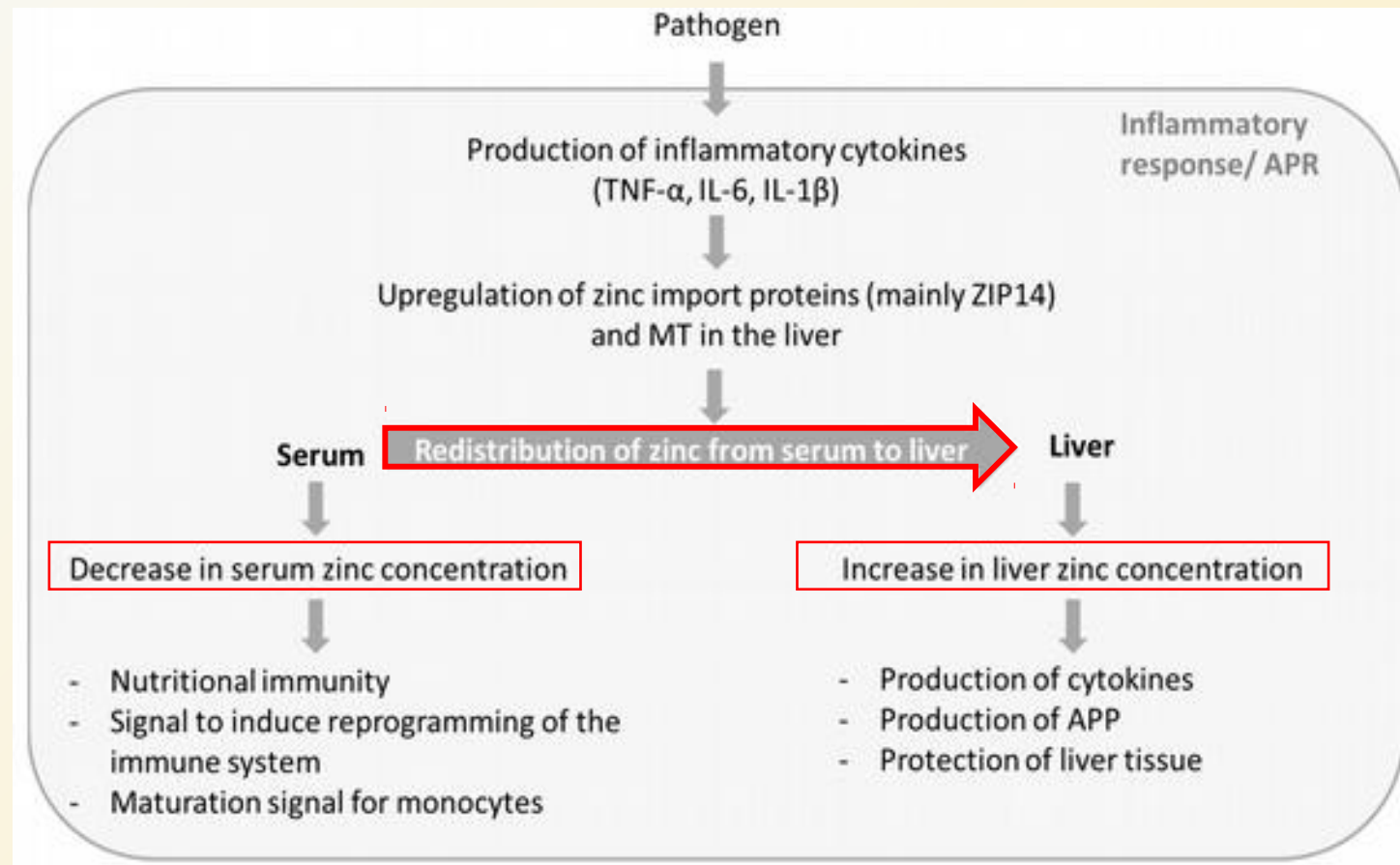
- Zmeny **koncentrácie zinku v rôznych tkanivách** môžu slúžiť ako súčasť **obranného mechanizmu** hostiteľa proti patogénom počas sepsy.
- Zinok sa podieľa na **výživovej imunite**, pôsobí **hepatoprotektívne** a diferenciačný signál pre bunky **vrodenej imunity** a podporuje syntézu **proteínov v akútnej fázy**.
- Počas sepsy sa pozoruje **presúvanie zinku zo séra do pečene** a niekoľko štúdií naznačuje **koreláciu medzi Zn a výsledkami sepsy**.
- Zmeny v homeostáze zinku sú podstatné a korelujú so **závažnosťou ochorenia**.
- Zinok by mohol byť tiež užitočný ako **diagnostický marker** na vyhodnotenie **závažnosti** a predikciu **vyliečenia** alebo **recidívy** sepsy.

Paralely medzi nedostatkom zinku a sepsy

Príznaky **nízkej koncentrácie zinku v sére** v dôsledku nedostatku zinku vo **výžive**:

- Vzostup pro-zápalových cytokínov
- Zvýšenie markerov oxidačného stresu
- Oxidačné poškodenie
 - bielkovín
 - tukov
 - DNA
- Pacienti, ktorí **neprežili sepsu**, mali významne **nižšiu koncentráciu zinku v sére** ako tí, ktorí prežili.

Možné funkcie zinku pri seipse



- Pri tvorbe proteínov akútnej fázy v seipse sa **Zn presúva zo séra do pečene**. Výsledkom je znížená koncentrácia Zn v sére a **zvýšenie Zn v pečeni**.
- Zmenené koncentrácie Zn slúžia rôznym funkciám a sú **súčasťou obrany hostiteľa** proti patogénom.
IL: interleukin; TNF: tumor necrosis factor; MT: metallothionein; APP: acute phase proteins.

Ako možno optimálne dávkovať zinok na zlepšenie liečby septických pacientov?

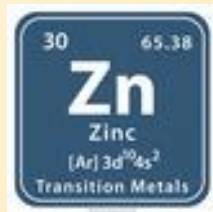
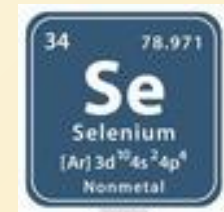
- Novorodenci (p.o.):
 - 3 mg/kg/12 h zinc sulfate = 2,1 mg/kg/24 h Zn²⁺
 - 1 mg/kg/12 h zinc sulfate = 0,4 mg/kg/24 Zn²⁺

- Dospelí – pankreatitídy, katérové sepsy (i.v.):
 - **30 mg/24 h zinc sulfate** = 12,1 mg/kg/24 Zn²⁺

Mehta, K. et al: Oral zinc supplementation for reducing mortality in probable neonatal sepsis: A double blind randomized placebo controlled trial. Indian Pediatr. 2013, 50, 390–393.

Braunschweig, C.L. et al: Parenteral zinc supplementation in adult humans during the acute phase response increases the febrile response. J. Nutr. 1997, 127, 70–74

Alker W, Haase H: Zinc and Sepsis. Nutrients 2018, 10, 976; doi:10.3390/nu10080976



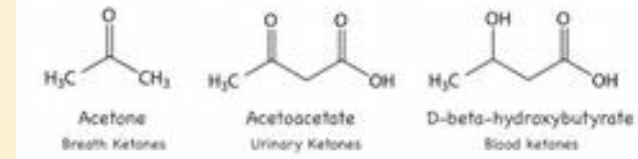
U pacientov ICU so sepsou sa vyskytujú znížené plazmatické koncentrácie Se a Zn

- V skupine, ktorá **prežila** priemerné hladiny **selénu** boli **83,5 ± 23,8 ng / dl**, a **83,3 ± 29,6 ng / dl** v skupine, ktorá **neprežila!**
- V skupine, ktorá **prežila** priemerné hladiny **zinku** boli **46,3 ± 21,7**, a **65,6 ± 41,6 μg / dl** v prípade, že **neprežili!**
- Priemerné koncentrácie **selénu** boli významne odlišné u pacientov so **šokom a bez šoku** (**77,9 ± 25,4** a **87,2 ± 23,1 ng / dl**, P = 0,017).

Sepsa:

- Priemerný sérový **selén** bol **nižší** u pacientov so **sepsou** ako u **traumatických alebo pooperačných** pacientov (P = 0,001 a P = 0,388).
- Sérový **zinok** bol významne **nižší** u pacientov so **sepsou** ako u pacientov s **traumou** (**43,4 ± 25,4 μg / dl** oproti **54,8 ± 28,1 μg / dl**, P = 0,038).

Ketolátky v ochrane pred ROS



- Mitochondriálne respiračné pochody pri sepe sprostredkované cyklom TCA vedú k tvorbe **nebezpečných reaktívnych druhov kyslíka (ROS)**.
- **Nadmerný zápal** môže viesť k nadmernej stimulácii, **poškodeniu orgánov** a dokonca k smrti.
- **Ketolátky** podporujú **rezistenciu voči poškodeniam** spôsobeným kyslíkovými radikálmi (ROS).
- Podávaním **glukózy** počas bakteriálnej sepsy sa **potláča ketogenéza**, čím sa **inhibujú** tieto adaptačné cesty ROS sprostredkované ketolátkami.

Potrebujeime inovatívne terapeutické stratégie

- Imunitný systém sa orientuje k protizápalovému, imunitne supresívnemu stavu, čo má za následok **zníženie zápalu** a **nástup reparácie** tkaniva.
- Sepsa sa považuje za oveľa **viac, ako iba za zápalové ochorenie**.
- **Klasický prístup** v liečbe sepsy:
 - Skôr **podporný** ako **kauzálny**
 - Jeho cieľom je eradikácia **infekcie**,
 - podávanie **tekutín** na udržanie **perfúzie** orgánov,
 - podávanie **vazopresorov** na udržanie primeraného krvného tlaku a
 - mechanické **podporovanie zlyhávajúcich orgánov**.



Nové terapeutické možnosti v metabolickej resuscitácii mitochondrií mikronutrientmi ?

- Sepsa je vysoko smrteľná a **naliehavo nevyriešená výzva** pre lekára.
- Je výsledkom **komplexných vplyvov** vrátane zápalu, aktivácie imunity, hypoxie a metabolického preprogramovania.
- Vyžadujú sa **nové terapeutické zásahy** v kľúčových metabolických cestách a nové poznatky dostať **do klinickej praxe**.
- Patogenéza sepsy je jasne ovplyvnená **výraznými zmenami metabolickej homeostázy!**
- Pri sepse je jasný problém v **mitochondriálnej respirácii - výraznom znížení pomeru ATP / ADP.**

Thiamin & vit. C & mikronutrienty

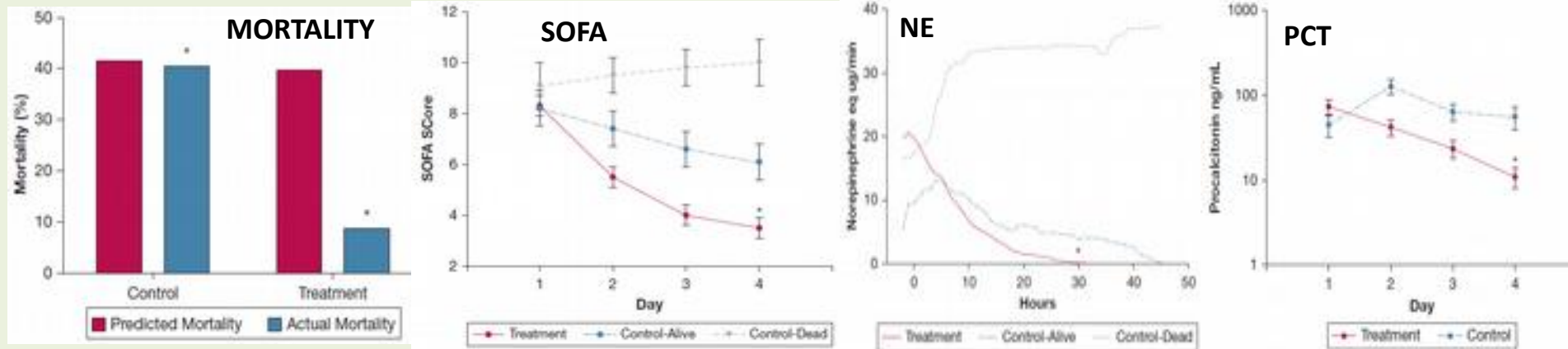
- Uvádza sa, že **thiamin** sa má podávať u **všetkých septických** pacientov (pre veľké riziko jeho deficitu), **I-carnitine** a **vitamín C** najmä pacientom so septickým **šokom**.
- **Včasný deficit B₁ a C** vitamínov na ICU – ich suplementácia sa v nutricionistickej praxi realizuje už desiatky rokov. **Dávky?**
- Prebiehajú klinické štúdie, ktoré môžu poskytnúť lepšie poznatky o **úlohe mikronutrientov** v sepe a potvrdiť ich štandardné využitie.

Stratégia C (4D 6 g) - B₁ (4D 400 mg)- HC (7D 200 mg)?

- 47 patients in both treatment and control groups, **severe sepsis or septic shock** and a PCT level > 2 ng/mL
- intravenous **vitamin C** (1.5 g /6 h for 4 days or until ICU discharge),
- intravenous **thiamine** (200 mg /12 h for 4 days or until ICU discharge).
- **hydrocortisone** (50 mg /6 h for 7 days or until ICU discharge followed by a taper over 3 days)



Variable	Treated (n = 47)	Control (n = 47)
Hospital mortality, No. (%)	4 (8.5)	19 (40.4) ^a
ICU LOS, median and IQR, d	4 (3-5)	4 (4-10)
Duration of vasopressors, mean ± SD, h	18.3 ± 9.8	54.9 ± 28.4 ^a
RRT for AKI, No. (%)	3 of 31 (10%)	11 of 30 (33%) ^b
ΔSOFA, 72 h	4.8 ± 2.4	0.9 ± 2.7 ^a
Procalcitonin clearance, median % and IQR, 72 h	86.4 (80.1-90.8)	33.9 (-62.4 to 64.3) ^a



Sepsis

