

Metabolismus a výživa v sepsi

Roman Kula



 **KRAJSKÁ
NEMOCNICE
TOMÁŠE BATI**

Nemám konflikt zájmů

Metabolismus v zánětlivém stavu



Dysregulovaná zánětlivá odpověď = imunologický konflikt mezi imunitním systémem a cizorodými elementy, vlivem **DAMPs/PAMPs** dochází k **metabolickému reprogramingu**

Konverze strukturálních buněk do **nízkoenergetického stavu**

... strukturální buňky se **adaptují snížením svým energetických nároků**, aby tyto podmínky přežily

Metabolismus v zánětlivém stavu



Mozek/myokard

- Oxidativní fosforylace probíhá **redukovaně**, schopny využít **ketolátky** a **laktát** (myokard) jako palivo
- **Útlum funkcí** v akutní fázi sepse (septická encefalopatie/kardiomyopatie)
- Získ energie **majoritně z glykolýzy**

Játra

- Útlum **oxidativní fosforylace**, útlum **β -oxidace** mastných kyselin
- **Lipogeneze** (hypertriglyceridémie v sepsi) → hrozí **lipotoxicita**
- **Produkce glukózy** (glukoneogeneze, Coriho cyklus, alaninový cyklus)
- Produkce močoviny, ketogeneze

Sval

- Útlum **oxidativní fosforylace**, bazální energie získávány glykolýzou, produkce laktátu
- **Proteolýza** → zdroj uhlíku pro glukoneogenezi v játrech
- **Autokanibalismus** → nezvratný ani exogenním přívodem AMK

Metabolismus v zánětlivém stavu

Buňky imunitního systému

1

Proč tedy časně zahájená plná výživa nemá benefit a může škodit...

Tlumí autofagii
(nutný „úklid“ po zánětu)

Gunst et al. Crit Care Med. 2013
Hermans et al. Lancet Respir Med. 2013
Derde et al. Endocrinology. 2012
Vanhorebeek, Gunst et al. JCEM. 2011



Důležitý spouštěč autofagie:

- 1) Pokles ATP, vzestup AMP/ADP
→ AMP-aktivovaná protein kináza (AMPK) = **nedostatek energie**
- 2) Inhibice mTOR = **nedostatek inzulinu a aminokyselin**

Časná plná
výživa

Po zánětu se musí „pouklízet“:

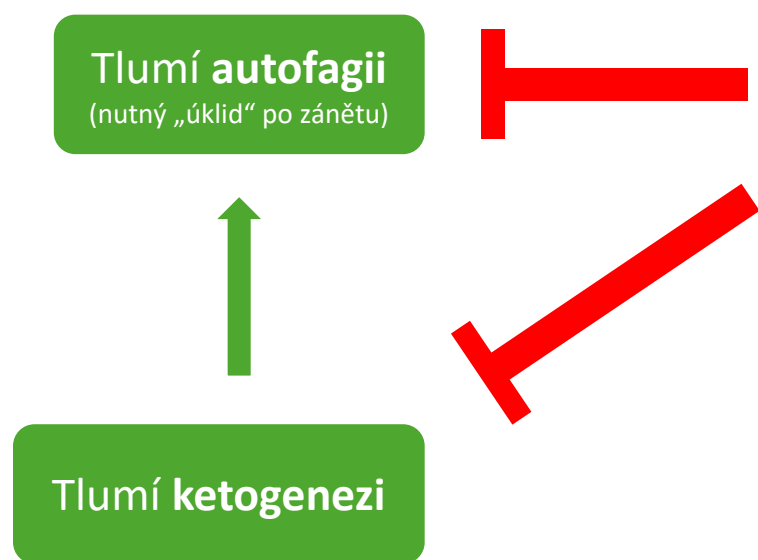
- Poškozené mitochondrie (mtDNA, kardiolipin, ROS) = největší intracelulární zdroj DAMPs = mitofagie
- Agregované protein a infamazomy
- Poškozené ER, peroxizomy, ribozomy, lysosomy
- Lipidové kapénky
- Ferritin / železo
- Intracelulární patogeny (xenofagie)
- Fagosomy s mrtvými buňkami a další...

jinak budou **perzistující DAMPs/PAMPs** protrahovat prozánětlivou odpověď ...



Ani jedno z toho není při časně a plně výživě splněno ...

Proč tedy časně zahájená plná výživa nemá benefit a může škodit...



Gunst et al. Crit Care. 2021
De Bruyn et al. Crit Care. 2021
De Bruyn, Gunst et al. Crit Care. 2020

 **ISRCTN**
The UK's Clinical Study Registry

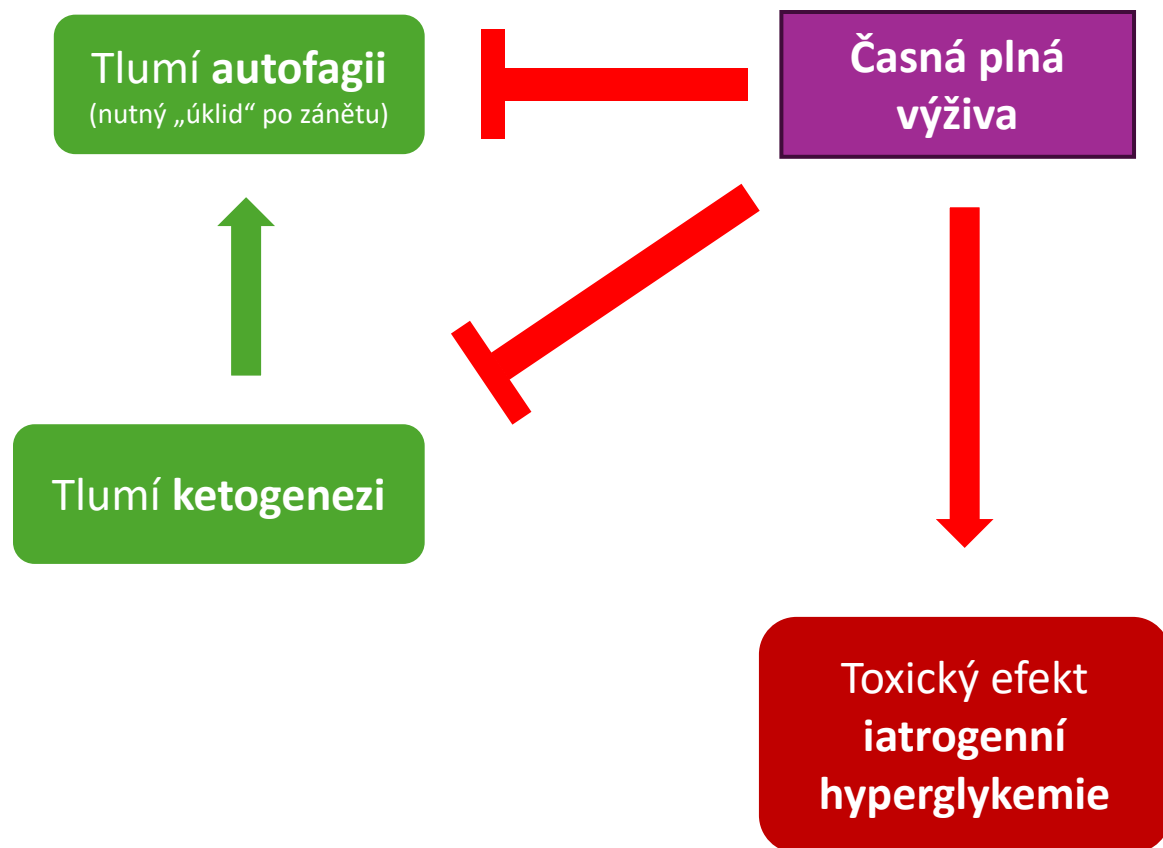
KETOCARE RCT

Prof Greet Van den Berghe
Principal Investigator

Hladovění je fyziologicky spojené s ketogenezí ...

- Palivo přes Krebsův cyklus a oxidativní fosforylaci
- **Stimulují autofagii**
 - Hydroxybutyrát cestou epigenetické modifikace
- **Tlumí zánětlivou odpověď**
 - Hydroxybutyrát přes receptor **HCAR2** (v imunitních buňkách tlumí NF-κB a podporuje rezoluční odpověď (↑ IL-10))

Proč tedy časně zahájená plná výživa nemá benefit a může škodit...



Van den Berghe et al. N Engl J Med. 2001
Van den Berghe et al. N Engl J Med. 2006
Gunst et al. N Engl J Med. 2023

Negativní důsledky hyperglykemie:

- V tkáních nezávislých na inzulinu (GLUT 1/3 receptory)
- Při vysokém glykolytickém toku vzniká z triózaforfátu **methylglyoxal**
→ **glykuje** proteiny/lipidy/DNA, poškozuje mitochondrie, zvyšuje **ROS**
- Aktivace **glykokalyx-degradujících enzymů**

OBSERVATIONAL STUDY

The Association Between Dysglycemia and Endotheliopathy in ICU Patients With and Without Diabetes: A Cohort Study

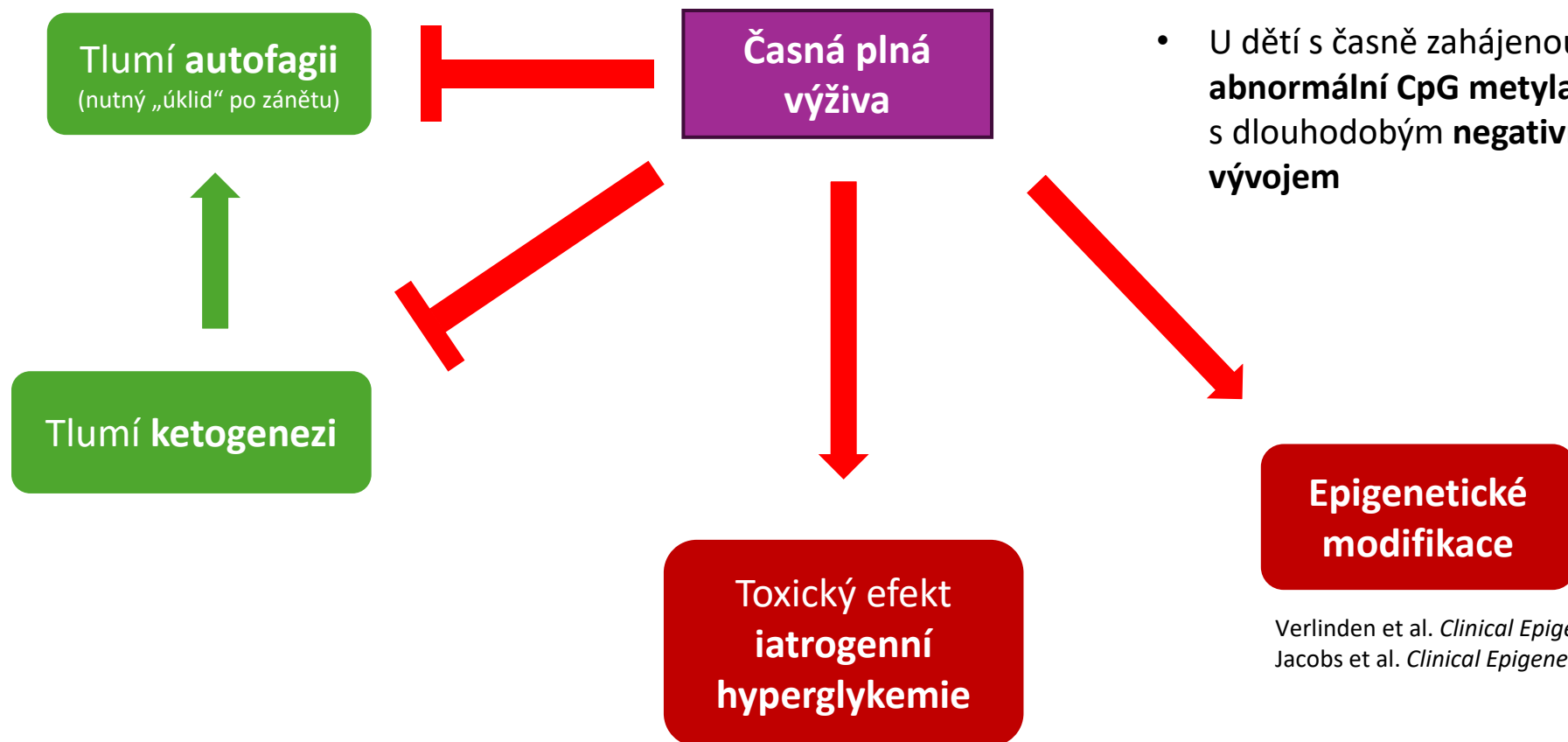
Gantzel Nielsen, Christian MD¹; Olsen, Mikkel Thor MD²; Lommer Kristensen, Peter MD, PhD^{2,3}; Schønemann-Lund, Martin MD, PhD¹; Johansson, Pär Ingemar MD, DMSc^{3,4}; Pedersen-Bjergaard, Ulrik MD, DMSc^{2,3}; Heiberg Bestle, Morten MD, PhD^{1,3}

[Author Information](#)

Critical Care Explorations 7(4):p e1229, April 2025. | DOI: 10.1097/CCE.0000000000001229

Vyhnout se glykémii nad 14 mmol/l...

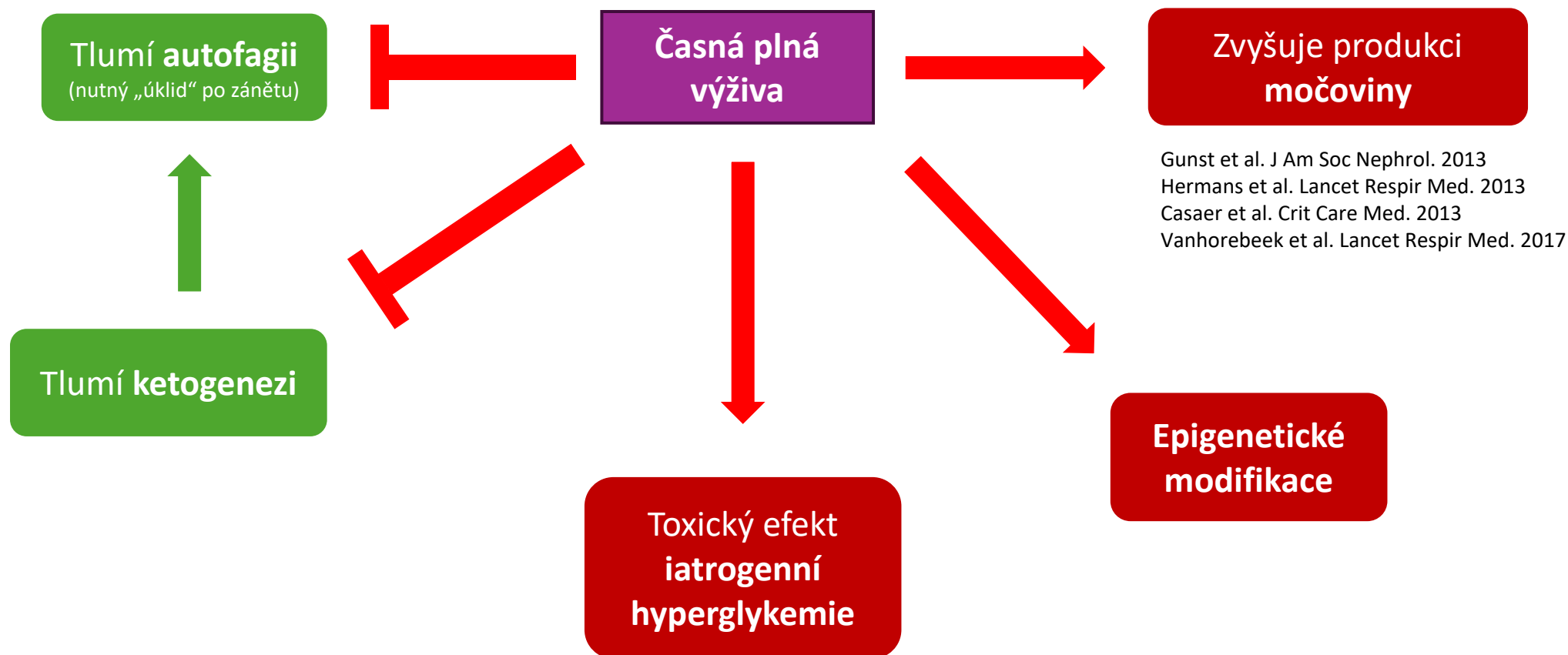
Proč tedy časně zahájená plná výživa nemá benefit a může škodit...



- U dětí s časně zahájenou PN byla pozorována **abnormální CpG metylace DNA** a dávána do souvislosti s dlouhodobým **negativním neurobehaviorálním vývojem**

Verlinden et al. *Clinical Epigenetics*, 2020
Jacobs et al. *Clinical Epigenetics*, 2021

Proč tedy časně zahájená plná výživa nemá benefit a může škodit...



Proč tedy časně zahájená plná výživa nemá benefit a může škodit...

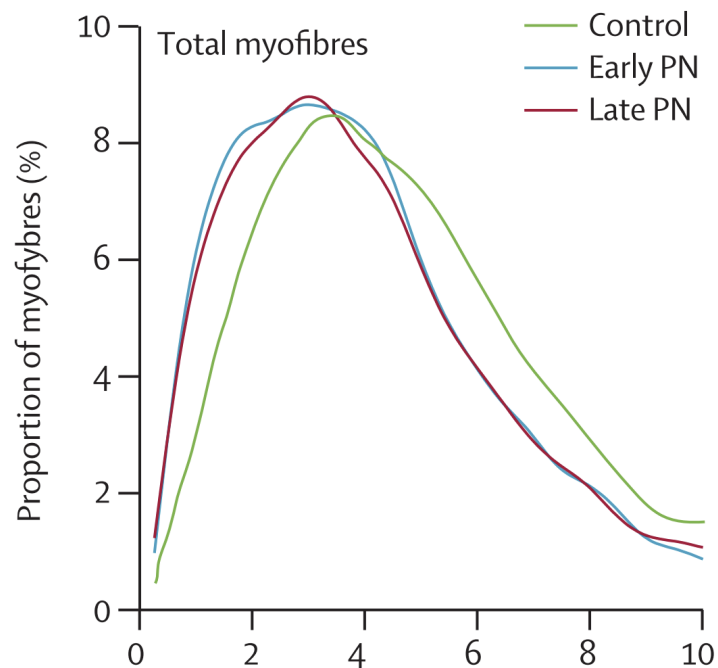
Zvyšuje produkci
močoviny



SEPTIC AUTOCANNIBALISM: FAILURE TO USE EXOGENOUS NUTRITIONAL SUPPORT

FRANK B. CERRA, M.D., JOHN H. SIEGEL, M.D., BILL COLEMAN, JOHN R. BORDER, M.D.,
RAPIER R. McMENAMY, Ph.D.

Ann Surg 1980; 192:570-80.



Úbytek svalových vláken bez ohledu na čas zahájení výživy ...

Proč tedy časně zahájená plná výživa nemá benefit a může škodit...

Zvyšuje produkci
močoviny

Vysoký proteinový příjem



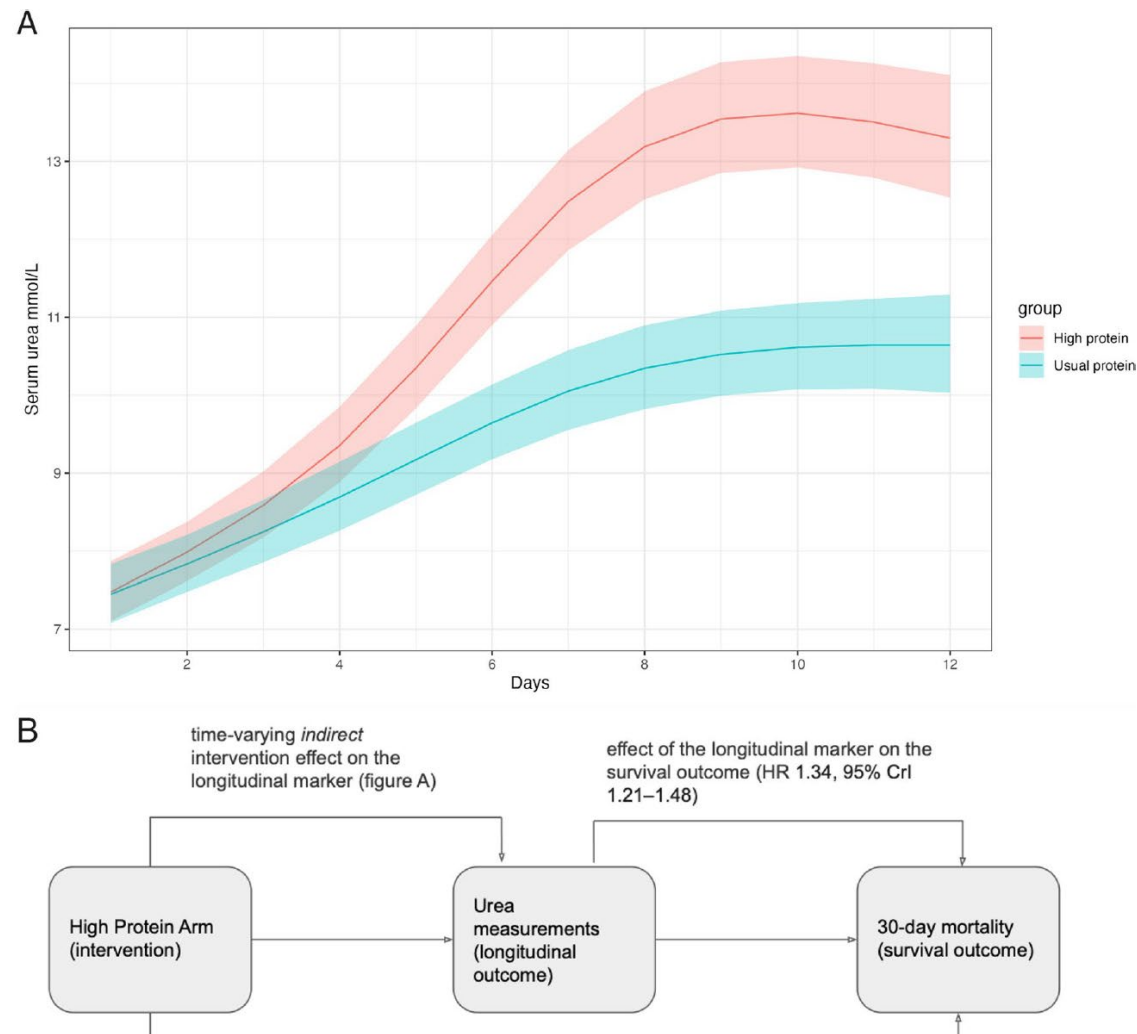
Vysoká urea



Vysoká mortalita

Zřejmé vysvětlení:

Aminokyseliny → mTORC1 ↑ → autofagie/mitofagie ↓



Proč tedy časně zahájená plná výživa nemá benefit a může škodit...

RCTs, dohromady více než 20 000 pacientů ...

Casaer et al. NEJM 2011
Rice et al. JAMA 2012
Heidegger et al. Lancet 2013
Doig et al. JAMA 2013 & ICM 2015 & Lancet Respir Med 2015
Arabi et al. Am J Clin Nutr 2011 & NEJM 2015
Fivez et al. NEJM 2016
Allingstrup et al. Intensive Care Med 2017
TARGET trial investigators. NEJM 2018
Heyland et al. Lancet 2023
Reginier et al. Lancet Respir Med 2023
Bels et al. Lancet 2024

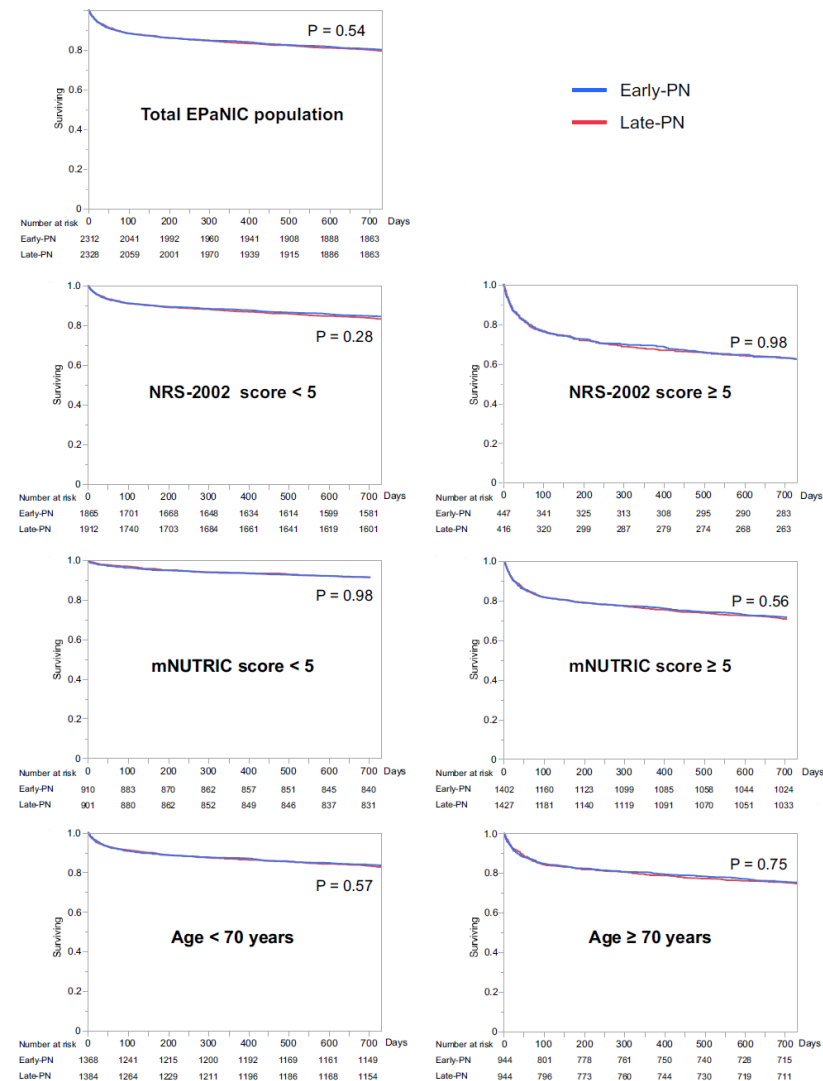
**Nebyl prokázán benefit časně
zahájené plné výživy**

Proč tedy časně zahájená výživa nemá benefit a může škodit...

1) Vstupně podvyživení pacienti?

- Dostávali PN výživu až od 8. dne
- V mezechase pouze suplementace mikronutrientů a prevence hypoglykemie
- Bez rozdílu pro skupiny jako:
 - Věk ≥ 70**
 - mNUTRIC ≥ 5**
 - NRS-2002 ≥ 5**

„Přichází mi pacient v ... inutriční alkoholik,
albumin 25 g/l, musí dost ... plnou PN výživu, abych
mu zvedl albumin... „



Proč tedy časně zahájená výživa nemá benefit a může škodit...

2) Další septická epizoda u hospitalizovaného pacienta?

Time point	ICU admission	Early ICU stay	Continuing ICU stay	ICU	ICU
Consider/check		EN possible? ¹	EN tolerated? ¹	Refeeding hypophosphatemia? ⁴	New hit? (e.g. shock)
Macronutrients	No nutrition (glucose if hypoglycemia)	Time point? Low-dose EN² EN not possible: low dose glucose if no non-nutritional energy?	Time point? Progressive increase toward target³ Time point? EN insufficient: start PN³	Temporarily reduce macronutrient intake ³ ; correct electrolyte abnormalities	Consider temporarily reducing or stopping macronutrient intake
Micronutrients		Maintenance dose ⁵	Maintenance dose ⁵	Maintenance dose ⁵ (higher dose of B1)	Maintenance dose ⁵

Kdy tedy zahájit výživu a jak postupovat?

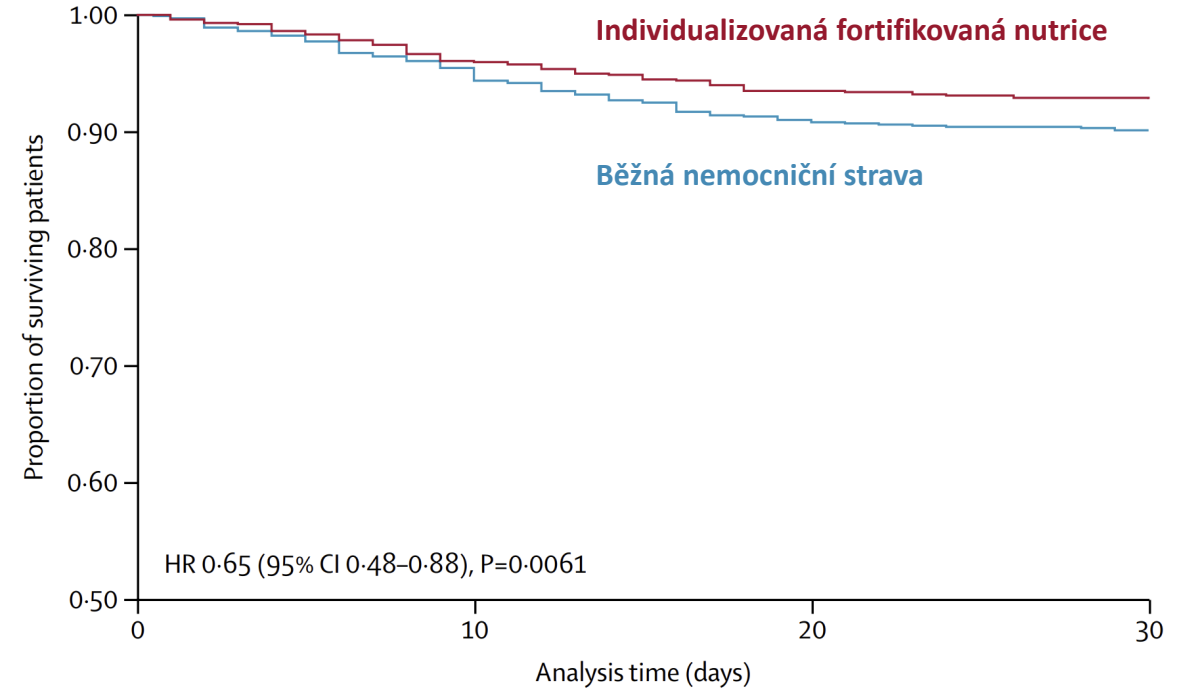
1) Pacient je při vědomí a schopen přijímat potravu p.o.

U non-ICU pacientů schopných p.o. příjmu **vítězí individualizovaná strava** (nastavená nutricionistou, p.o. příjem v prvních dnech regulovaný pacientem)

EFFORT trial (2088)

Většinově p.o. příjem
EN a PN pouze $\approx 1\%$

„Pacient si sám řekne, kolik nutrice potřebuje ...“

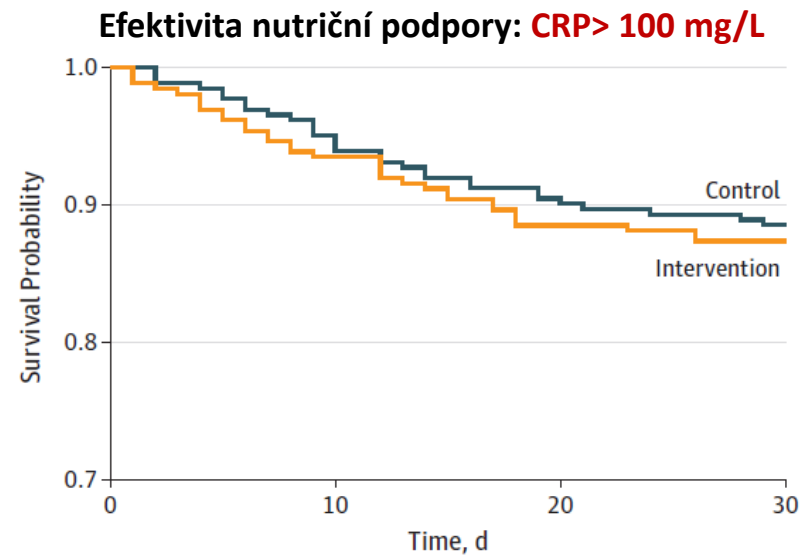
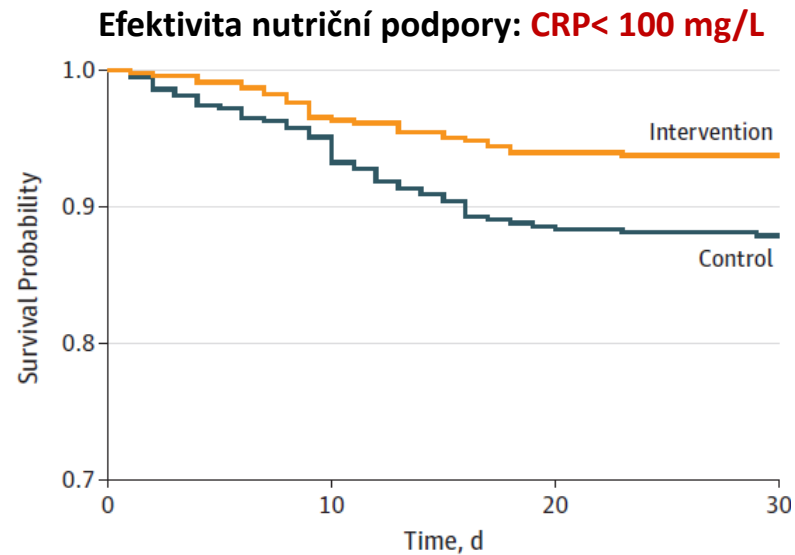


Kdy tedy zahájit výživu a jak postupovat?

2) Pacient není schopen p.o. příjmu (typický ICU pacient)

A) Intenzita zánětlivé odpovědi a **připravenost** na nutrici

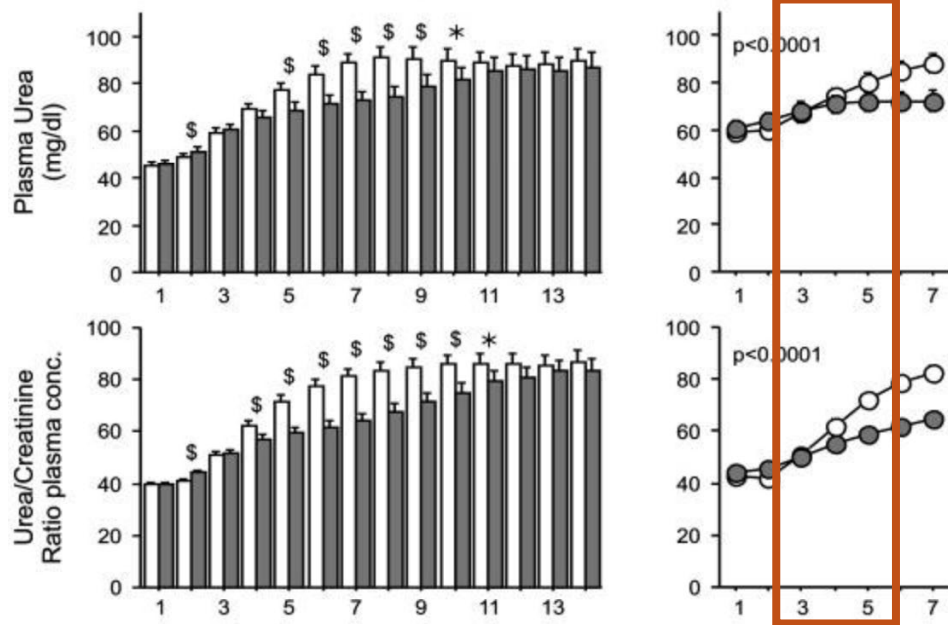
Zahájit nutrici při poklesu
CRP < 100 mg/L



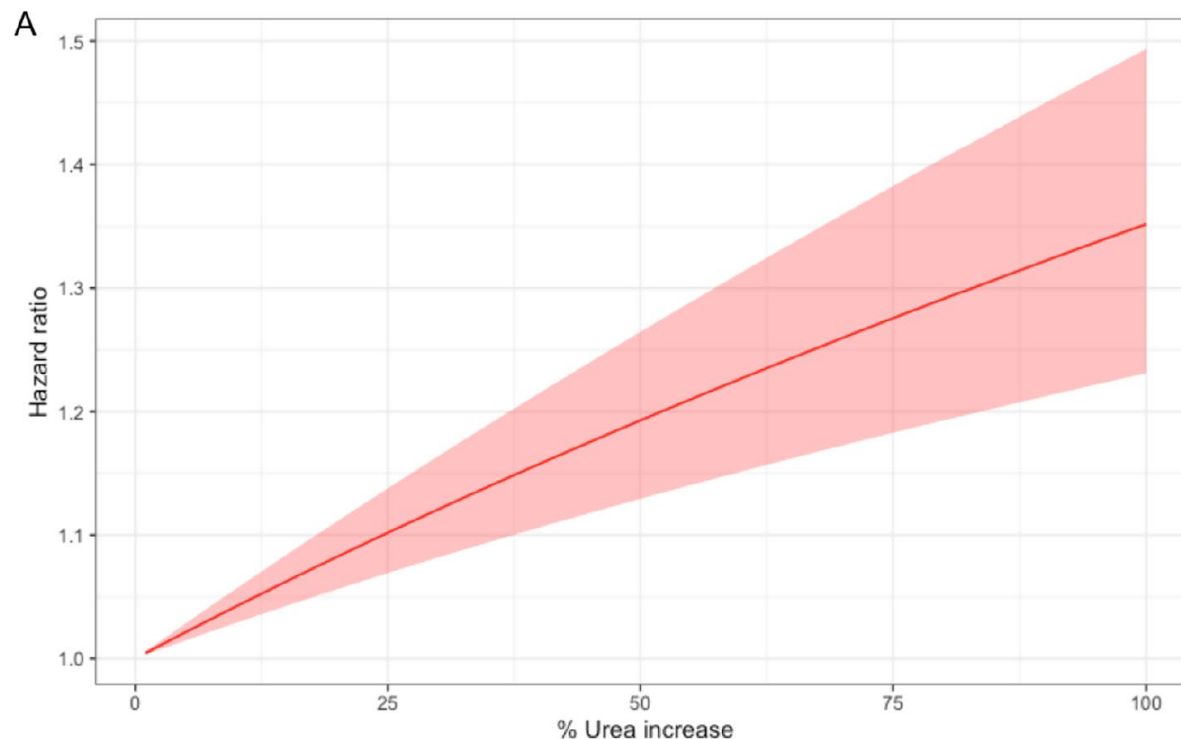
Kdy tedy zahájit výživu a jak postupovat?

2) Pacient není schopen p.o. příjmu (typický ICU pacient)

B) Po zahájení nutrice sleduju **UREU**, lépe poměr **UREA/KREATININ**



Vyhnut se vzestupu urei (= přerušit výživu při jejím nárůstu), **U/K předpoví stav intolerance výživy dříve**



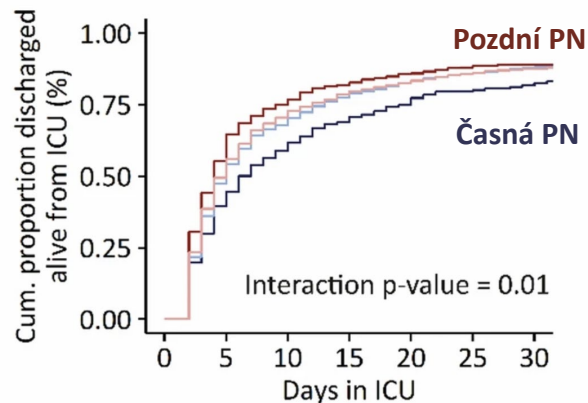
Kdy tedy zahájit výživu a jak postupovat?

Vyhnout se relativnímu poklesu fosfátu
(= přerušit výživu)

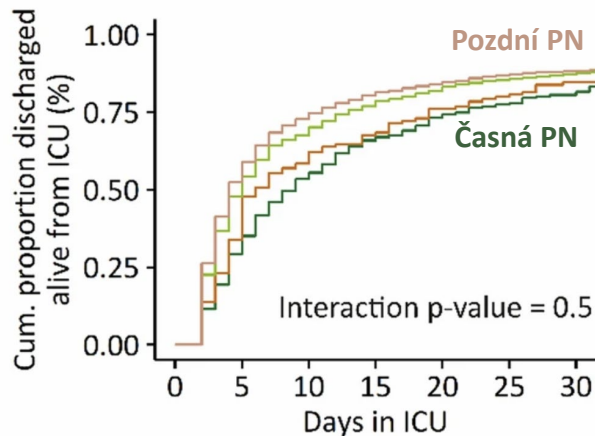
2) Pacient není schopen p.o. příjmu (typický ICU pacient)

C) Sledovat hladinu fosfátu, **relativní pokles** spíše než **absolutní hodnotu**

Relativní hypofosfatemie



Absolutní hypofosfatemie



Absolutní hypofosfatemie: **< 0,65 mmol/l**
Relativní hypofosfatemie: **pokles o 0,16 mmol/l**

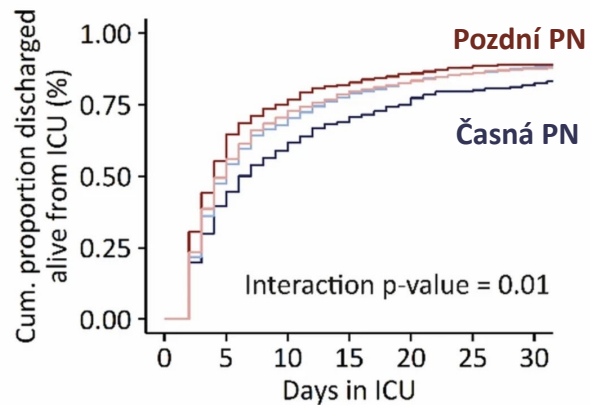
Kdy tedy zahájit výživu a jak postupovat?

Vyhnout se relativnímu poklesu fosfátu
(= přerušit výživu)

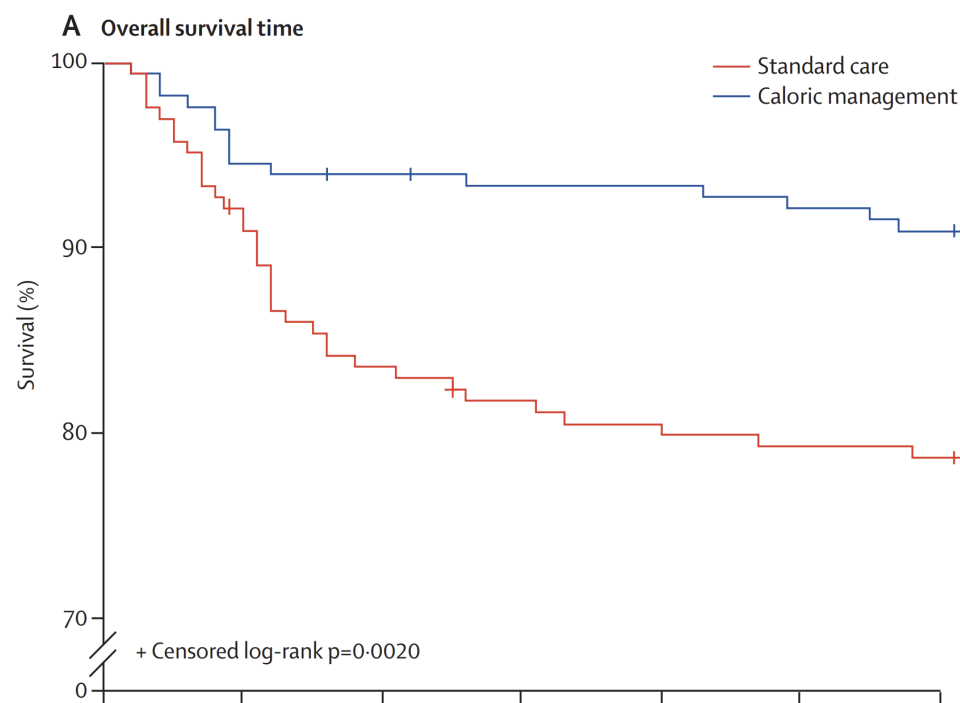
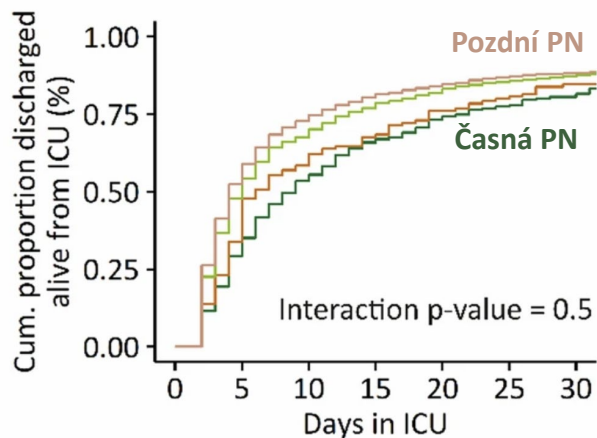
2) Pacient není schopen p.o. příjmu (typický ICU pacient)

C) Sledovat hladinu fosfátu, **relativní pokles** spíše než **absolutní hodnotu**

Relativní hypofosfatemie



Absolutní hypofosfatemie



Kdy tedy zahájit výživu a jak postupovat?

2) Pacient není schopen p.o. příjmu (typický ICU pacient)

C) Sledovat hladinu fosfátu, **relativní pokles** spíše než **absolutní hodnotu**

Hypofosfatemie

- Snižuje metabolismus **červených** a **bílých** krvinek
 - červené krvinky mají **nižší deformabilitu**, hůře dopravují kyslík
 - bílé krvinky mají **sníženou schopnost chemotaxe, fagocytózy a zabíjení bakterií** → proto vyšší incidence infekcí
- **Zvyšuje inzulinovou rezistenci** → větší sklon ke škodlivé hyperglykemii

Zánět



Zvýšení hladiny
Fibroblast Growth Factor 23 (FGF23)



Zvýší fosfaturii a sníží kalcitriol

- ↓ **sérový fosfát** a ↓ střevní absorpce Ca/P
- zabránění dostupnosti pro patogeny
- prevence kalcifikace tkání (kvůli uvolňování kalcia z rozpadlých buněk)

Rozvoj hypofosfatemi



Zvýšená spotřeba fosfátu,
kterou organismus kvůli
FGF23 není schopen pokrýt



Zahájení výživy při
probíhající akutní
zánětu



Kdy tedy zahájit výživu a jak postupovat?

2) Pacient není schopen p.o. příjmu (typický ICU pacient)

DOBRÁ RADA | E43

Nutriční podpora v časně fázi kritického stavu – zaostřeno na množství energie a bílkovin

Nutriční podpora v časně fázi kritického stavu – zaostřeno na množství energie a bílkovin

Roman Kula^{1,2}, Roman Kula jr^{3,4}, Daniela Charwátová^{4,5}, Tatiana Sušková⁶



- Zahájit při **CRP < 100 mg/l**
- Pravidelně **kontrolovat fosfát a močovinu**, ideálně poměr U/K
- **Suplementace mikronutrientů**

Energie (kcal/den)	0	400	800	1200	1600	2000	2400
Bílkoviny (g/den)	0	16	32	48	64	80	96

Kalkulace vychází z inkrementu 5 kcal/kg/den pro energii a 0,2 g/kg/den pro bílkoviny. Tato kalkule již zahrnuje zánětem indukovaný nízkenergetický stav organismu s konverzí na endogenní energetické zdroje

Shrnutí

1) Pacient je schopen p.o. příjmu

- Zahájit nutricionistou individualizovaný p.o. příjem dle tolerancí pacienta, pokud nedosahuje svých cílů, zvážit přidání EN/PN
- Suplementace mikronutrientů

- **chránit anatomickou střevní bariéru**

Hernandez G et al. J Crit Care 1999., 14:73–77

- **chránit imunologickou střevní bariéru**

Kudsk KA. Am J Surg 2002., 183:390–398

- **chránit splachnický krevní průtok**

Rokyta R et al. Intensive Care Med 2004 30:714–717

- **chránit fyziologickou kompozici mikrobiomu**

Shrnutí

1) Pacient je schopen p.o. příjmu

- Zahájit nutricionistou **individualizovaný p.o. příjem dle tolerancí pacienta**, pokud nedosahuje svých cílů, zvážit přidání EN/PN
- Suplementace mikronutrientů

2) Pacient není schopen p.o. příjmu

- Pokud je to možné, tak zahájit **trofickou dávkou enterální výživy**
- Pokud ne, malé množství Glc k **prevenci hypoglykemie**
- Postupné **zvyšování dávky výživy**, pokud CRP < 100 mg/l
- **Vyhnout se poklesu fosfátu a nárůstu urei** (indikace k přerušení/restrikci výživy)
- **Tolerovat nesplnění výživového cíle do 7. dne**, poté nasadit PN
- Suplementace mikronutrientů

Děkuji za pozornost