

PŮVODNÍ ČLÁNEK / ORIGINAL ARTICLE

VLIV PLNÉ PARENTERÁLNÍ VÝŽIVY NA METABOLISMUS NEESTERIFIKOVANÝCH MASTNÝCH KYSELIN U KRITICKY NEMOCNÝCH PACIENTŮ: PRŮBĚŽNÁ DATA Z PROSPEKTIVNÍ RANDOMIZOVANÉ STUDIE THE INFLUENCE OF TOTAL PARENTERAL NUTRITION ON THE METABOLISM OF NON-ESTERIFIED FATTY ACIDS IN CRITICALLY ILL PATIENTS: ONGOING DATA FROM A PROSPECTIVE RANDOMIZED STUDY

Pavel Skořepa^{1,2}, Joao Fortunato², Ondřej Sobotka², Alena Tichá³, Vladimír Bláha², Luboš Sobotka²,
Jan M. Horáček^{1,4} ✉

¹ Katedra vojenského vnitřního lékařství a vojenské hygieny, Fakulta vojenského zdravotnictví, Univerzita obrany v Brně, Hradec Králové, Česká republika

² III. interní gerontometabolická klinika, Fakultní nemocnice a Lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Hradec Králové, Česká republika

³ Ústav klinické biochemie a diagnostiky, Fakultní nemocnice a Lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Hradec Králové, Česká republika

⁴ IV. interní hematologická klinika, Fakultní nemocnice a Lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Hradec Králové, Česká republika

Přijato 21. května 2019.

Akceptováno 10. června 2019.

Zveřejněno 6. prosince 2019.

Souhrn

Úvod: Metabolické změny navozené stresovou odpovědí charakterizuje mimo jiné i zvýšený obrát neesterifikovaných mastných kyselin (NEFA), který se projevuje vzestupem jejich koncentrace v plasmě. Cílem studie bylo zjistit, do jaké míry ovlivní intravenózní nutriční podpora (TPN) koncentraci NEFA u kriticky nemocných jedinců. **Metodika:** Do studie bylo zařazeno 38 pacientů s průměrným věkem 65 ± 11 let přijatých na jednotku intenzivní péče fakultní nemocnice v letech 2015–2018. Nemocní byli náhodně rozděleni do dvou skupin. První skupina (G) dostávala glukózu ($5,8 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{den}^{-1}$) a aminokyseliny ($1,8 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{den}^{-1}$), druhá skupina (L) pak kombinaci glukózy ($2,9 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{den}^{-1}$), lipidové emulze ($1,2 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{den}^{-1}$) a aminokyselin ($1,8 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{den}^{-1}$). Celkový příjem energie byl u obou skupin totožný (30 kcal/kg/den). Před zahájením nutriční podpory (den 0) a 1., 3., 6., 9., 14. a 28. den byly stanoveny koncentrace NEFA enzymatickou metodou se spektrofotometrií. Statistika byla provedena programem Jamovi s použitím Mann-Whitney U testu. **Výsledky:** V den 0 se koncentrace NEMK mezi skupinami nelišila ($G 0,502 \pm 0,291 \text{ mmol/l}$, $L 0,409 \pm 0,275 \text{ mmol/l}$). Již první den došlo k jejich signifikantnímu poklesu ($p < 0,001$) u obou skupin nemocných ($G 0,220 \pm 0,112 \text{ mmol/l}$, $L 0,279 \pm 0,126 \text{ mmol/l}$). V následujícím období byl další pokles výraznější ve skupině G a dosáhl významnosti ($p < 0,05$) ve dnech 6, 9, 14 a 28. **Závěr:** Vzestup koncentrace

✉ Univerzita obrany v Brně, Fakulta vojenského zdravotnictví, Katedra vojenského vnitřního lékařství a vojenské hygieny, Třebešská 1575, 500 01 Hradec Králové

jan.horacek@unob.cz

+420 724 692 605

NEFA u kriticky nemocných jedinců bylo možno snížit podáním parenterální výživy. Pokles koncentrace NEFA byl výraznější u skupiny, která dostávala vyšší dávku glukózy. Podávání glukózy je schopno modifikovat zvýšený obrát NEFA v kritickém stavu.

Klíčová slova: neesterifikované mastné kyseliny; NEFA; lipolýza; glukóza; plná parenterální výživa; kriticky nemocní pacienti

Summary

Introduction: Metabolic changes induced by stress reaction are, among other things, characterized by increased turnover of non-esterified fatty acids (NEFA), which results in an increase in their plasma concentration. The aim of the study was to determine how intravenous nutritional support (TPN) will affect the concentration of NEFA in critically ill individuals. **Methods:** 38 patients in averaged 65 ± 11 years old hospitalized in a medical intensive care unit of university hospital in years 2015–2018 were examined. They were given isocaloric (30 kcal/kg/day) and isonitrogenic (1.8 g/kg/day) TPN in combination with glucose (5.8 g/kg/day; glucose group, G) or in combination with glucose (2.9 g/kg/day) and lipid emulsion (1.2 g/kg/day; lipid group, L). NEFA measurements were performed before starting TPN (day 0) and then at days 1, 3, 6, 9, 14 and 28 using enzymatic and spectrophotometric method. Statistical program Jamovi and the Mann-Whitney U test were used. **Results:** There was no significant difference in NEFA concentration (mmol/L) at day 0 (G 0.502 ± 0.291 , L 0.409 ± 0.126). There was significant decrement ($p < 0.001$) in day 1 (G 0.220 ± 0.112 , L 0.279 ± 0.126). When comparing both groups decrease was more significant in the G, and statistical significance ($p < 0.05$) was achieved at days 6, 9, 14 and 28. **Conclusion:** Starting of TPN results in a decrease of NEFA concentration with a greater effect at a higher glucose dose. Glucose administration is able to modify NEFA turnover in critical illness.

Key words: non-esterified fatty acids; NEFA; lipolysis; glucose; total parenteral nutrition; critical ill patients

Úvod

Nutriční podpora je integrální a nezbytnou složkou komplexní terapie o kriticky nemocné pacienty, neboť může příznivě ovlivnit průběh onemocnění a to jak ve smyslu morbidit, tak i mortality (1). Úplná parenterální výživa (total parenteral nutrition, TPN) slouží k dodání živin (glukózy, lipidů, bílkovin), vitamínů a stopových prvků přímo do žilního systému a to převážně v případech, kdy je výživa do střeva kontraindikována nebo není tolerována (2). V průběhu kritického onemocnění (trauma, sepse, atd.) dochází k hormonálním změnám, které jsou charakteristické zvýšenou sekrecí katabolických hormonů (kortizol, katecholaminy, apod.) a s tím souvisejícím navozením katabolismu. Katabolismus je patrný zejména ve svalové tkáni, částečně i ve tkáni tukové a dalších orgánech (kosti, kůže, střevní sliznice).

Z dlouhodobého hlediska dochází především ke ztrátě svalové hmoty, což má funkční důsledky pro organismus. Naproti tomu množství tukové tkáně se snižuje podstatně pomaleji a při nesprávně vedené nutriční podpoře se dokonce může zvyšovat (3-6). Podáním výživy v kritických stavech je možné alespoň částečně ovlivnit katabolickou reakci v periferních tkáních a tak v končeném důsledku zlepšit celkový výsledek léčby. Přes dosažené pokroky ve výzkumu v oblasti nutriční podpory během posledních 15 let nemáme jasno ani v základních otázkách. Nejsou zcela jasné jak cílová hodnota energetické potřeby, tak ani vhodný poměr mezi tukovou a glukózovou složkou v nutriční podpoře. Dokonce ani optimální dávka glukózy během kritického stavu není do současné doby stanovena (7, 8).

Podkožní a viscerální tuková tkáň představuje největší zásobu energie v organismu. Mezi tukovými zásobami, játra a periferní tkáně je velký obrát. Z tukové tkáně jsou vlivem hormon senzitivní lipázy (HSL) uvolňovány do krevního oběhu mastné kyseliny (non-esterified fatty acids, NEFA), které se váží na albumin. NEFA jsou vychytávány jednotlivými tkáněmi, kde jsou oxidovány v mitochondriích v cyklu β -oxidace jako zdroj energie;

více než polovina uvolněných mastných kyselin se však dostane do jater. Zde jsou NEFA využity jako zdroj energie nebo, je určitá část v játrech dále metabolizována na ketolátky, které jsou univerzálním zdrojem energie pro řadu tkání, včetně centrálního nervového systému (9). Podstatná část mastných kyselin je však v játrech zpětně re-esterifikována na triglyceridy, které jsou následně ve formě lipoproteinů o velmi nízké hustotě (VLDL) secernovány do venózní krve. Uvedené lipoproteiny jsou poté (podobně jako chylomikrony) hydrolyzovány lipoproteinovou lipázou (LPL) v tukové tkáni a uvolněné mastné kyseliny jsou po té re-esterifikovány v adipocytech zpět na triglyceridy (TAG). Aktivita LPL a HSL jsou ovlivňovány hladinami cirkulujících hormonů. Zatímco LPL je aktivována inzulinem, HSL je inzulinem inhibována a aktivují ji katecholaminy (10).

Přes výzkumné snažení jsou informace o metabolismu mastných kyselin během kritického stavu stále omezené. Zvýšený obrát lipolýzy v tukové tkáni je během kritického stavu konstantním nálezem, což vyplývá ze studií, které sledují kinetiku glycerolu uvolněného z tukové tkáně (3, 11, 12). Kvantifikování stupně lipolýzy je v klinických podmínkách obtížné a vyžaduje využití stabilních izotopů. Během těžkého kritického stavu dochází k výraznému zvýšení uvolňování NEFA z tukové tkáně (13). Zvýšení plasmatické koncentrace NEFA a ketonů může být ovlivněno řadou faktorů, jedním z nich může být právě vystupňovaná lipolýza vlivem stresové reakce (8). Naopak, zvýšená hladina inzulinu doprovázející kritický stav zvyšuje aktivitu LPL a snižuje aktivitu HSL a tím by měla koncentraci NEFA snižovat. Proti vlivu inzulinu působí takzvané kontra-regulační hormony, především kortizol a katecholaminy, které aktivitu HSL naopak zvyšují (14). Výsledné uvolňování NEFA z tukové tkáně je tak z velké části ovlivněno poměrem mezi těmito hormony. V tomto smyslu je však rozporný výsledek studie Langouche a spol. (3, 4). Uvedení autoři pomocí biopsie z tukové tkáně u dlouhodobě kriticky nemocných pacientů zjistili, že je zde zvýšená aktivita LPL, zatímco aktivita HSL byla snižena nebo se nezměnila. Není tedy jasné, zda uvolněné lipidy v podobě NEFA pocházejí jen z tukové tkáně nebo i ektopických zdrojů v jiných tkáních (játra, svaly).

Koncentrace NEFA v plasmě je rovněž určena schopností organismu vychytávat NEFA z plasmy a následně je oxidovat v cílových tkáních. Rychlost oxidace masných kyselin má zřejmě významný vliv, neboť zvyšuje jejich clearance z oběhu. Pokud je hodnota oxidace překročena, mohou být NEFA reesterifikovány zpět na TAG (12).

Goodenough a spol. ve studii s podáváním izotopem značenými NEFA pozorovali odlišnou schopnost jejich oxidace v porovnání s endogenními lipidy (vlastní tukové zásoby). V uvedené studii asi 70 % tukové složky energetického metabolismu bylo způsobeno oxidací vlastních mastných kyselin (z vlastní tukové tkáně) a to dokonce i během infuze izotopem označených mastných kyselin v lipidové emulzi. To může svědčit o tom, že lipidy v parenterální výživě mohou být spíše ukládány přímo do tukové tkáně, než aby byly přímo oxidovány (15, 16). Doplnění a pozdější využití endogenních zásob lipidů k energetickým účelům se nicméně zdá v těchto stavech extrémně důležité především u protrahovaného kritického onemocnění a to v souvislosti s ochranou bílkovin a glukózy pro jiné než energetické metabolické účely (17).

Z důvodů uvedených výše má lipolýza v tukové tkáni zásadní význam. Z předchozích prací není jasný vliv parenterálně dodaných lipidů, glukózy a jejich poměru na metabolismu lipidů a koncentraci NEFA v kritickém stavu. Otázkou zůstává, zdali má na uvolňování NEFA vliv celková dávka energie ve výživě nebo poměr jednotlivých makronutrientů, zejména glukózy a tukové emulze. Některé studie naznačují, že důležitou roli hraje aktivita syntázy mastných kyselin (fatty acid synthase, FAS) v tukové tkáni, která se zvyšuje s energetickým příjmem, zatímco „klasické“ enzymy (LPL a HSL) nejsou příjmem energie ovlivněny (4). Je však také možné, že samotné dodání energetických substrátů může v závislosti na dávce ovlivňovat lipolýzu periferních tkání; nepřímým ukazatelem tak může být změna v koncentracích NEFA po zahájení parenterální výživy.

Cílem studie bylo zjistit, do jaké míry ovlivní různé substrátové složení parenterální výživy koncentraci NEFA u kriticky nemocných pacientů při zachování konstantního celkového množství dodané energie. Předpokládáme, že koncentrace NEFA budou ovlivněny jednak přímo lipidovou emulzí, tak i nepřímo vyšší dávkou glukózy a souvisejícím zvýšením inzulinémie.

Metodika

Tato studie je částí rozsáhlejší prospektivní randomizované studie, ve které jsou zahrnuti pacienti přijatí na interní metabolickou jednotku intenzivní péče (JIP) Fakultní nemocnice a to v letech 2015–2018. Protokol studie

byl schválen etickou komisí Fakultní nemocnice a Lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Hradci Králové pod číslem 1411S22P. Před randomizací byl design studie vysvětlen potenciálnímu účastníkovi a poté byl podepsán informovaný souhlas. Nově přijatí pacienti indikovaní k podání TPN byli rozděleni do dvou skupin. Jedna dostávala neproteinovou energii pouze ve formě glukózy (“Glukózová skupina” – G) zatímco druhá skupina obdržela neproteinovou energii kombinací tukové emulze a glukózy (“Lipidová skupina” – L). Do studie nebyli zahrnuti nemocní, kterým byla podána enterální nebo jakákoliv forma parenterální výživy v období minimálně tří dní před zařazením do studie. Do studie nebyli zařazeni ani pacienti s předpokladem trvání plné parenterální výživy kratší než tři dny. Další vylučovací kritéria byla následující: BMI pod 18,00 kg/m², poruchy příjmu potravy (např. anorexie a bulimie), těhotenství, terminální fáze onemocnění, koncentrace TAG v séru > 3 mmol/l. Randomizace byla provedena metodou očíslovaných zapečetěných a zaslepených obálek.

Složení parenterální výživy

Oběma skupinám byla podána isonitrogenní isoenergetická TPN. Celkový cílový příjem proteinů byl 1,7g · kg⁻¹ · den⁻¹ (Neonutrin 15%, Fresenius Kabi, Praha, Česká republika) a energie 30 kcal · kg⁻¹ · den⁻¹ ideální tělesné hmotnosti. Glukózové skupině byla podávána glukóza v dávce 5,7 · kg⁻¹ · den⁻¹ ideální tělesné hmotnosti (≈ 400 g / 70 kg hmotnosti) a lipidová emulze nebyla podávána. Lipidové skupině byla podávána dávka glukózy 2,9 g · kg⁻¹ · den⁻¹ (≈ 200 g / 70 kg hmotnosti) a lipidů 1,1 g · kg⁻¹ · den⁻¹ (SMOF-lipid 20%, Fresenius Kabi AB, Uppsala, Švédsko) – viz Tabulka 1.

Pacienti byli během studie v péči lékařů metabolické JIP, kteří v koordinaci s nutričním týmem rozhodovali o zahájení nebo ukončení parenterální výživy a přechodu na jiný typ nutriční podpory. Po randomizaci výživa pokračovala dle studijního protokolu. Pokud účastník obdržel jakoukoliv dávku enterální výživy, studie byla ukončena. Všechna data pochází od pacientů na TPN. Rychlost podávání byla pečlivě kontrolována a stanovena pro kontinuální 24 hodinovou infuzi. Hladina glukózy v krvi byla udržována v rozmezí 8 – 10 mmol / l podle protokolu studie. Parenterální elektrolyty, vitamín K, ostatní vitamíny a stopové prvky byly přidávány podle standardizovaných metod systému all-in-one vaku (vše v jednom, AOI) připraveného v nemocniční lékárně.

Tabulka 1. Složení lipidové emulze použité ve studii (SMOF-lipid 20%)

Složení (g/1000ml)	
Sójový olej	60
Středně dlouhé triacylglyceroly	60
Olivový olej	50
Rybí olej	30
Hlavní zastoupené mastné kyseliny (% z celku)	
16:0 Palmitová kyselina	9,2
18:0 Stearová kyselina	2,7
18:1 ω-9 Olejová kyselina	27,8
18:2 ω-6 Linoleová kyselina	18,7
18:3 ω-3 α-linoleová kyselina	2,4
20:4 ω-6 Arachidonová kyselina	0,5
20:5 ω-3 Eikosapentaenová kyselina	2,4
22:6 ω-3 Dokosaheptaenová kyselina	2,2
18:2 ω-6 Linoleová kyselina (g/l)	37,4
18:3 ω-3 α-linoleová kyselina (g/l)	4,8
20:5 ω-3 Eikosapentaenová kyselina (g/l)	4,8
22:6 ω-3 Dokosaheptaenová kyselina (g/l)	4,4
α-tokoferol (mg/l)	≈ 200
ω-6: ω-3	2,5 : 1

Analýza

Vzorky pro analýzu byly odebrány ve stanovených intervalech nejdéle 6 hodin před zahájením TPN (den 0), poté 1. den ráno po začátku TPN a dále ráno 3., 6., 9., 14. a 28. den. Pokud byla v průběhu studie zahájena jiná než parenterální výživa (enterální, sipping aj.), pak byly vzorky v následných dnech odbírány, ale nebyly vyhodnoceny pro účely této studie. Pokud byl pacient propuštěn z JIP před dokončením stanovených odběrových dnů, v odběru vzorků nebylo dále pokračováno. Tímto bylo zabráněno možným změnám v nutričních standardech na jiných odděleních.

Vzorky krve (5 ml) byly odbírány do zkumavky s draselnou solí kyseliny ethylendiamintetraoctovou (1,8 mg / ml - Vacutainer, BD Diagnostics, Německo) a transportovány na ledu do laboratoře. Následně byly okamžitě odstředovány při 4 ° C a 2500 otáček za minutu. Plazma byla oddělena a skladována při teplotě -20 ° C.

Koncentrace volných mastných kyselin byla stanovena enzymatickým kitem NEFA-C (Wako Chemicals GmbH, Německo) a měřena spektrofotometricky (spektrofotometr UV/VIS - 1700 Pharma Spec Shimadzu, Japonsko). Ostatní biochemické parametry byly stanoveny na analyzátoru Cobas 8000 (Hoffmann-La Roche, Mannheim, Německo). Pro statistickou analýzu byl použit program Jamovi s použitím Mann-Whitney U testu a párového t-testu.

Výsledky

Do studie bylo zařazeno 38 pacientů (9 žen a 29 mužů) s průměrným věkem 65 let. Jedná se o prvních 19 pacientů zařazených v každé skupině od začátku prospektivní randomizované studie. Demografické charakteristiky studijní populace (viz tabulka 2) před zahájením parenterální výživy (den 0) byly bez signifikantního rozdílu ($p > 0,01$). Jednalo se o závažně nemocné pacienty s vysokým prognostickým APACHE II skóre. V celkovém příjmu energie a proteinů nebyl mezi oběma studijními skupinami signifikantní rozdíl. Příjem glukózy a lipidů se lišil v souladu s protokolem studie (viz tabulka 3).

Tabulka 2. Charakteristiky pacientů před zahájením parenterální výživy – den 0

	GLUKÓZOVÁ skupina (n 19)	LIPIDOVÁ skupina (n 19)	p-hodnota
	Průměr a SD	Průměr a SD	
Věk (roky)	65 ± 9	65 ± 13	0,609
Ženy (počet)	4	5	
Muži (počet)	15	14	
Hmotnost (kg)	88,2 ± 19,6	79,4 ± 16	0,115
BMI (kg/m ²)	29,9 ± 4,6	26,2 ± 3,8	0,025
APACHE II skóre	21 ± 6	18 ± 4	0,144
Albumin v séru (g/l)	30,0 ± 8,7	27,6 ± 6,6	0,185
Celkový protein v séru (g/l)	54,8 ± 8,9	50,7 ± 10,6	0,303
Cholinesteráza v séru (μkat/l)	64,0 ± 34,8	60,8 ± 21,3	0,931
Prealbumin v séru (mmol/l)	0,11 ± 0,07	0,14 ± 0,05	0,185
Triacylglyceroly v séru (mmol/l)	1,5 ± 0,9	1,5 ± 0,8	0,704
Celkový cholesterol v séru (mmol/l)	3,1 ± 1,4	2,7 ± 1,0	0,378
HDL cholesterol v séru (mmol/l)	0,7 ± 0,5	0,7 ± 0,5	0,905
Leukocyty (x 10 ⁹ /l)	13,5 ± 7,2	14,0 ± 7,1	0,840
C-reaktivní protein v séru (mg/l)	170,6 ± 132,8	120,8 ± 94,6	0,311

Vysvětlivky: SD, směrodatná odchylka; BMI, body mass index; APACHE, acute physiology and chronic health evaluation; HDL, high density lipoprotein, lipoproteiny o vysoké hustotě

Tabulka 3. Nutriční příjem v průběhu plné parenterální výživy (průměrná hodnota se směrodatnými odchylkami)

	GLUKÓZOVÁ skupina (n 19)	LIPIDOVÁ skupina (n 19)	
	průměr ± SD	průměr ± SD	p-hodnota
Trvání TPN (dny)	15 ± 11	13 ± 8	0,704
Celkový příjem E (kcal / kg / den)	30,8 ± 1,9	30,9 ± 1,1	0,764
Neproteinová E (kcal / kg / den)	23,3 ± 1,7	23,5 ± 0,9	0,788
Příjem proteinů (g / kg / den)	1,8 ± 0,2	1,8 ± 0,1	0,775
Příjem glukózy (g / kg / den)	5,8 ± 0,3	2,9 ± 0,2	< 0,001
Příjem lipidů (g / kg / den)	0,0 ± 0,0	1,2 ± 0,1	< 0,001

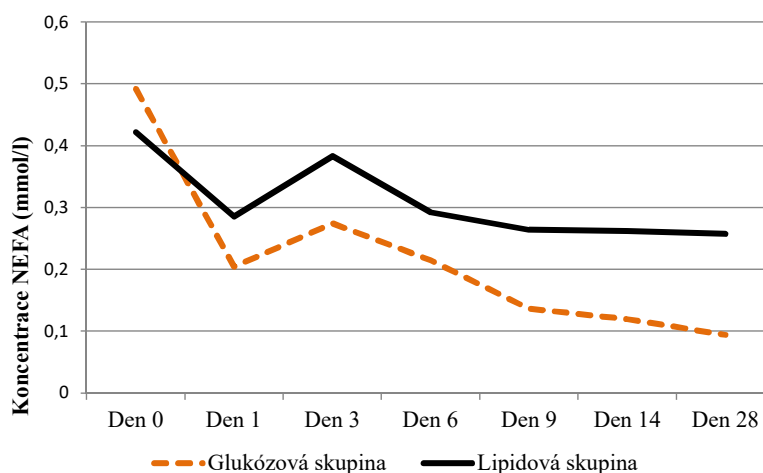
Vysvětlivky: SD, směrodatná odchylka; TPN, total parenteral nutrition, plná parenterální výživa; E, energie

V den 0 byly koncentrace NEFA ($\text{mmol}\cdot\text{l}^{-1}$) v obou skupinách bez signifikantního rozdílu ($G\ 0,502 \pm 0,291$, $L\ 0,409 \pm 0,275$). Po zahájení TPN došlo k rychlému a signifikantnímu poklesu v koncentracích NEFA ($\text{mmol}\cdot\text{l}^{-1}$) v plazmě ($p = 0,001$) již v den 1 u obou skupin ($G\ 0,220 \pm 0,112$, $L\ 0,279 \pm 0,126$). Při vzájemném porovnání došlo k většímu poklesu v glukózové skupině ode dne 1 až po následující. Tento pokles byl patrný již ve dnech 1 a 3 ($p = 0,131$ a $p = 0,102$) a dosáhl významnosti ve dnech 6 ($p = 0,013$), 9 ($p = 0,012$), 14 ($p < 0,001$) a 28 ($p = 0,014$). Trendově je patrná klesající koncentrace NEFA od zahájení TPN v obou skupinách, v L dochází k postupné stabilizaci od 9. dne, zatímco pokles koncentrace NEFA v G pokračuje i ve dnech 14 a 28. Nejnižší koncentrace byly změřeny v obou skupinách 28. den. Třetí den podávání TPN jsme v obou skupinách pozorovali přechodný a nesignifikantní vzestup koncentrací NEFA oproti dni 0 (viz tabulka 4 a graf 5).

Tabulka 4. Koncentrace NEFA v průběhu podávání TPN (průměrné hodnoty se směrodatnými odchylkami)

	Den 0	Den 1	Den 3	Den 6	Den 9	Den 14	Den 28
Glukózová skupina (mmol/l)	$0,502 \pm 0,291$	$0,220 \pm 0,112$	$0,295 \pm 0,205$	$0,215 \pm 0,152$	$0,137 \pm 0,052$	$0,119 \pm 0,041$	$0,094 \pm 0,015$
Lipidová skupiny (mmol/l)	$0,409 \pm 0,275$	$0,279 \pm 0,126$	$0,371 \pm 0,260$	$0,293 \pm 0,097$	$0,264 \pm 0,128$	$0,262 \pm 0,047$	$0,258 \pm 0,079$

Vysvětlivky: NEFA, neesterifikované mastné kyseliny; TPN, plná parenterální výživa

Graf 4. Koncentrace NEFA v průběhu podávání TPN – grafické znázornění tabulky č. 4 (průměrné hodnoty)

Vysvětlivky: NEFA, neesterifikované mastné kyseliny; TPN, plná parenterální výživa

Diskuze

Naše data ukazují, že intravenózní podání nutričních substrátů má vliv na koncentraci NEFA u kriticky nemocných; tento vliv byl odlišný u skupiny, která dostávala glukózu, a skupiny, která dostávala glukózu současně s tukovou emulzí. Z některých prací vyplývá, že mobilizace NEFA z tukové tkáně je i v těžkém stavu potlačena vlivem inzulínu na HSL (3). Režim parenterální výživy s vyšší dávkou glukózy vedl v naší studii k vyššímu podávání inzulínu k udržení stanovené glykémie ve srovnání s lipidovou skupinou (data zde neukázána). Hyperinzulinémie a inzulínová rezistence však rovněž souvisí se samotným kritickým onemocněním a v kombinaci s externě dodaným inzulínem to mohl být důvod k významnějšímu poklesu NEFA, než bylo zjištěno v lipidové skupině, a to vlivem na snížení mobilizace lipidů. Parenterální podání lipidové emulze na horní hranici doporučené rychlosti nedokázalo zabránit poklesu v koncentraci NEFA u našich nemocných. Velikost lipidových částic a ostatní biologické vlastnosti tukové emulze jsou podobné endogenním chylomikronům. Jak bylo uvedeno v úvodu, je pravděpodobné, že parenterálně dodané lipidy nemusí být primárně ihned po aplikaci do krevního oběhu využívány k získání energie β -oxidací. Naopak, mohou být buď přímo uloženy do tukové tkáně, nebo metabo-lizovány v játrech na jiné druhy lipoproteinů a do tukových zásob uloženy následně.

Referenční mez pro koncentrace NEFA se u zdravé populace pohybuje v rozmezí 0,100 – 0,600 mmol/l (18). Podobné hodnoty byly změřeny i v naší studii s kriticky nemocnými pacienty. V den 0, tedy v období do 6 hodin před zahájením TPN, byla koncentrace NEFA na horní hranici referenčního rozmezí. Po zahájení parenterální výživy začala koncentrace NEFA výrazně klesat v obou skupinách. V naší studii nelze přesně stanovit, zdali jde o následek parenterální výživy, důsledek stresového inzultu nebo kombinací více faktorů. V naší studii byla zahájena TPN druhý až třetí den od přijetí na JIP, tedy v době již rozvinuté stresové reakce. To znamená, že první odběr byl prováděn již v této fázi, přesto se v den 0 koncentrace NEFA u obou skupin nelišila, byla při horní hranici referenčního rozmezí a začala klesat až po zahájení parenterální výživy. To svědčí spíše o vlivu parenterální výživy na pokles NEFA neboť během časné fáze stresové reakce je spontánní pokles NEFA spíše nepravděpodobný. Pokud není nutriční podpora zahájena, pak organismus může v této fázi využívat jako zdroj energie pouze tělesné proteiny a masné kyseliny z různých tukových zásob. Svoji roli může hrát i jiná než energetická role jednotlivých substrátů v metabolismu kriticky nemocného (17).

Pokles koncentrace NEFA po zahájení nutriční podpory může být způsoben i zvýšeným vychytáváním (clearance) cirkulujících NEFA z oběhu. Regulace jednotlivých dějů je ovlivňována endokrinní cestou. Ilias a kol. prokázali, že pacienti léčení glukokortikoidy by měli mít vyšší hodnoty NEFA (13), nicméně celková dávka ani hladina kortikoidů v krvi nebyly v průběhu této studie sledovány. Není jasné, zdali se na rozdílech v obou skupinách ve změně v koncentracích NEFA mohla více podílet dávka glukózy nebo podání lipidů, protože hodnota celkově podané energie byla v obou skupinách shodná. Bylo zjištěno, že dochází ke zvýšení reesterifikace plasmatických NEFA v tukové tkáni a játrech při podání sacharidů per os (19). Podobný mechanismus by mohl mít vliv na koncentrace NEFA v naší studii.

Dalším faktorem možného ovlivnění koncentrací NEFA může být hypoxie v tkáních, která často doprovází kritické onemocnění. V tukové tkáni za takových podmínek dochází nejen ke zvýšenému vychytávání glukózy, ale současně i ke zhoršení její oxidace a možnému přesmyku k metabolismu mastných kyselin. Navozená hypoxie tkání by mohla měnit i oxidaci mastných kyselin (4). Dále se na snížení koncentrace NEFA může podílet i vznik ektopických lipidových deposit, které jsou v játrech a svalové hmotě dávány do souvislosti s podílem na inzulínové rezistenci (4). Je tedy patrné, že NEFA mají v lipidovém metabolismu důležitou úlohu s vlivem na celý organismus. Z našeho dosavadního výzkumu vyplývá, že TPN a její složení může mít zásadní vliv na koncentrace NEFA v séru u kriticky nemocných pacientů. Zdali mají tato zjištění další důsledky pro metabolismus nebo morbiditu a mortalitu v těchto stavech vyžaduje další výzkum.

Limitací této práce je absence údajů o vzájemném vlivu a dlouhodobém vývoji ostatních metabolických parametrů spolu s analýzou jednotlivých mastných kyselin včetně esenciálních (ω -3 a ω -6). Taktéž zde chybí popis vývoje známek zánětu, imunologických parametrů a zdravotního stavu pacientů v jednotlivých skupinách. Tyto analýzy budou provedeny v závěru této klinické prospektivní randomizované studie.

Funding

This work was supported by the Long-term Organization Development Plan 1011, Specific Research Project – Parenteral Nutrition 2018 FVZ201811 and Progres Q40/12 LF UK HK.

Conflict of Interest Statement

The authors state that there are no conflicts of interest regarding the publication of this article.

Adherence to Ethical Standards

This article does not contain any studies involving animals performed by any of the authors.

All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki Declaration and its later amendments or comparable ethical standards. Informed consent was obtained from all individual participants involved in the study.

Literatura

1. Blackburn GL, Wollner S, Bistrian BR. Nutrition support in the intensive care unit: an evolving science. *Arch Surg.* 2010;145(6):533-8.
2. Simpson F, Doig GS. Parenteral vs. enteral nutrition in the critically ill patient: a meta-analysis of trials using the intention to treat principle. *Intensive Care Med.* 2005;31(1):12-23.
3. Marques MB, Langouche L. Endocrine, metabolic, and morphologic alterations of adipose tissue during critical illness. *Crit Care Med.* 2013;41(1):317-25.
4. Langouche L, Perre SV, Thiessen S, Gunst J, Hermans G, D'Hoore A, et al. Alterations in adipose tissue during critical illness: An adaptive and protective response? *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;182(4):507-16.
5. Streat SJ, Beddoe AH, Hill GL. Aggressive nutritional support does not prevent protein loss despite fat gain in septic intensive care patients. *J Trauma.* 1987;27(3):262-6.
6. Plank LD, Connolly AB, Hill GL. Sequential changes in the metabolic response in severely septic patients during the first 23 days after the onset of peritonitis. *Ann Surg.* 1998;228(2):146-58.
7. Singer P, Blaser AR, Berger MM, Alhazzani W, Calder PC, Casaer MP, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. *Clin Nutr.* 2019;38(1):48-79.
8. Skořepa P, Sobotka O, Fortunato J, Bláha V, Horáček JM. The central role of glucose in metabolism and nutrition of critically ill patients. *MMSL.* 2017;86(4):145-57.
9. Macfarlane DP, Forbes S, Walker BR. Glucocorticoids and fatty acid metabolism in humans: fuelling fat redistribution in the metabolic syndrome. *J Endocrinol.* 2008;197(2):189-204.
10. Goldberg IJ, Eckel RH, Abumrad NA. Regulation of fatty acid uptake into tissues: lipoprotein lipase- and CD36-mediated pathways. *J Lipid Res.* 2009;50 Suppl:S86-90.
11. Levinson M, Groeger J, Jeevanandam M, Brennan MF. Free fatty acid turnover and lipolysis in septic mechanically ventilated cancer-bearing humans. *Am J Surg.* 1988;155(1):618-25.
12. Klein S, Peters EJ, Shangraw RE, Wolfe RR. Lipolytic response to metabolic stress in critically ill patients. *Crit Care Med.* 1991;19(6):776-9.
13. Ilias I, Vassiliadi DA, Theodorakopoulou M, Boutati E, Maratou E, Mitrou P, et al. Adipose tissue lipolysis and circulating lipids in acute and subacute critical illness: effects of shock and treatment. *J Crit Care.* 2014;29(6):1130.e5-9.
14. Langin D. Adipose tissue lipolysis as a metabolic pathway to define pharmacological strategies against obesity and the metabolic syndrome. *Pharmacol Res.* 2006;53(6):482-91.
15. Wolfe RR. Sepsis as a modulator of adaptation to low and high carbohydrate and low and high fat intakes. *Eur J Clin Nutr.* 1999;53 Suppl 1:S136-42.
16. Goodenough RD, Wolfe RR. Effect of total parenteral nutrition on free fatty acid metabolism in burned patients. *J Parenter Enteral Nutr.* 1984;8(4):357-60.
17. Soeters MR, Soeters PB. The evolutionary benefit of insulin resistance. *Clin Nutr.* 2012;31(6):1002-7.

18. Klinisch-chemische Meßgröße: Freie Fettsäuren. In: AUFENANGER J, editor. Lehrbuch der Klinischen Chemie und Pathobiochemie. 3. edition ed: Schattauer; 1995. p. 319 - 20.
19. Diraison F, Yankah V, Letexier D, Dusserre E, Jones P, Beylot M. Differences in the regulation of adipose tissue and liver lipogenesis by carbohydrates in humans. J Lipid Res. 2003;44(4):846-53.