



ŻYWIENIE IMMUNOMODULUJĄCE NA OIT: *„STATE OF ART” 04.2020*

DR N. MED. KATARZYNA MATYSIAK-LUŚNIA

KLINIKA ANESTEZJOLOGII I INTENSYWNEJ TERAPII, UNIWERSYTECKI
SZPITAL KLINICZNY WE WROCŁAWIU

PORADNIA ŻYWIENIA POZAJELITOWEGO I DOJELITOWEGO WCS KJ W
JELENIEJ GÓRZE

HOSPICJUM DOMOWE WCS KJ W JELENIEJ GÓRZE

IMMUNOŻYWIENIE: DEFINICJA

- składniki odżywcze, które podane w ponadfizjologicznych dawkach mają na celu poprawę/zmianę niektórych funkcji układu odpornościowego
- arginina, glutamina, omega-3 FA, nukleotydy, cynk, selen, karotenoidy i wiele innych
- Dla NFZ: Immunomodulujące (immunostymulujące) żywienie pozajelitowe to podawanie źródeł białka i energii oraz elektrolitów, przemysłowych mieszanin witamin, przemysłowych mieszanin pierwiastków śladowych i wody drogą dożylną (żywienie kompletne) z dodaniem substancji modulujących lub wspomagających działanie układu immunologicznego – glutaminy i/lub omega-3-kwasów tłuszczowych **w dawce nie mniejszej niż 1 ml Dipeptiven i/lub 1 ml Omegaven/ kg masy ciała chorego/1 dzień żywienia pozajelitowego;**

Standardy POLSPEN

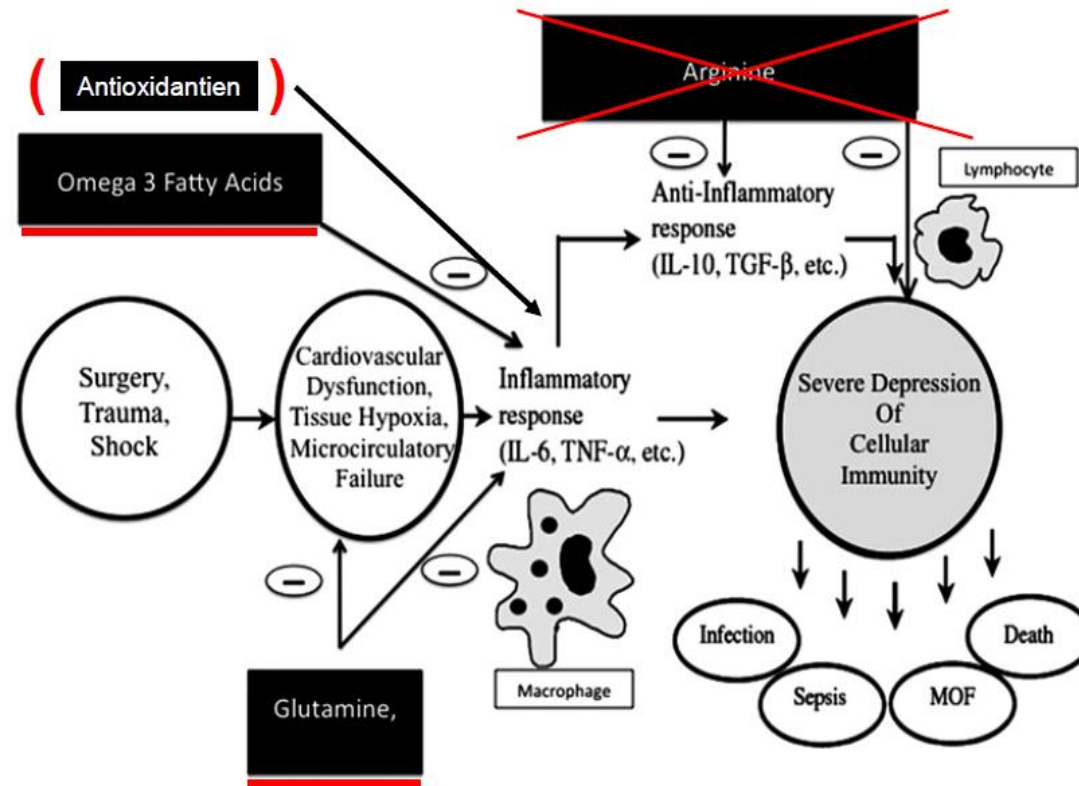
glutamina – Dipeptiven

- minimum 200 mg glutaminy / kg m.c. (w przeliczeniu ok. 1,5 ml/kg m.c.)
- ChPL: 1,5–2,5 ml/kg m.c. (równoważne 0,3–0,5g N(2)–L–alanylo–L–glutaminy/kg m.c.);
- 100 do 175 ml u pacjenta o masie ciała 70 kg

kwasy omega–3 – Omegaven

- minimum 0,1g oleju rybiego /kg m.c. (ok. 1ml/kg m.c.) u dorosłych
- minimum 0,5–1 g oleju rybiego /kg m.c. (ok. 5–10 ml/kg m.c. u noworodków, niemowląt i małych dzieci)
- ChPL: 1–2 ml/kg m.c. u dorosłego (0,1–0,2 g/kg)
- 70 ml do 140 ml u pacjenta o masie ciała 70 kg

Immunonutrition/ Pharmaconutrition



Wischmeyer PE, Heyland DK, Crit Care Clin 2010

POZOSTAŁE IMMUNOSKŁADNIKI



GLUTAMINA DOJELITOWO

- Recommendation 26

In patients with burns > 20% body surface area, additional enteral doses of GLN (0.3–0.5 g/kg/d) should be administered for 10–15 days as soon as EN is commenced.

Grade of recommendation: B e strong consensus (95% agreement)

- Recommendation 27

In critically ill trauma, additional EN doses of GLN (0.2–0.3 g/kg/d) can be administered for the first five days with EN. In case of complicated wound healing it can be administered for a longer period of 10 to 15 days.

Grade of recommendation: O e strong consensus (91% agreement)

- Recommendation 28

In ICU patients except burn and trauma patients, additional enteral GLN should not be administered.

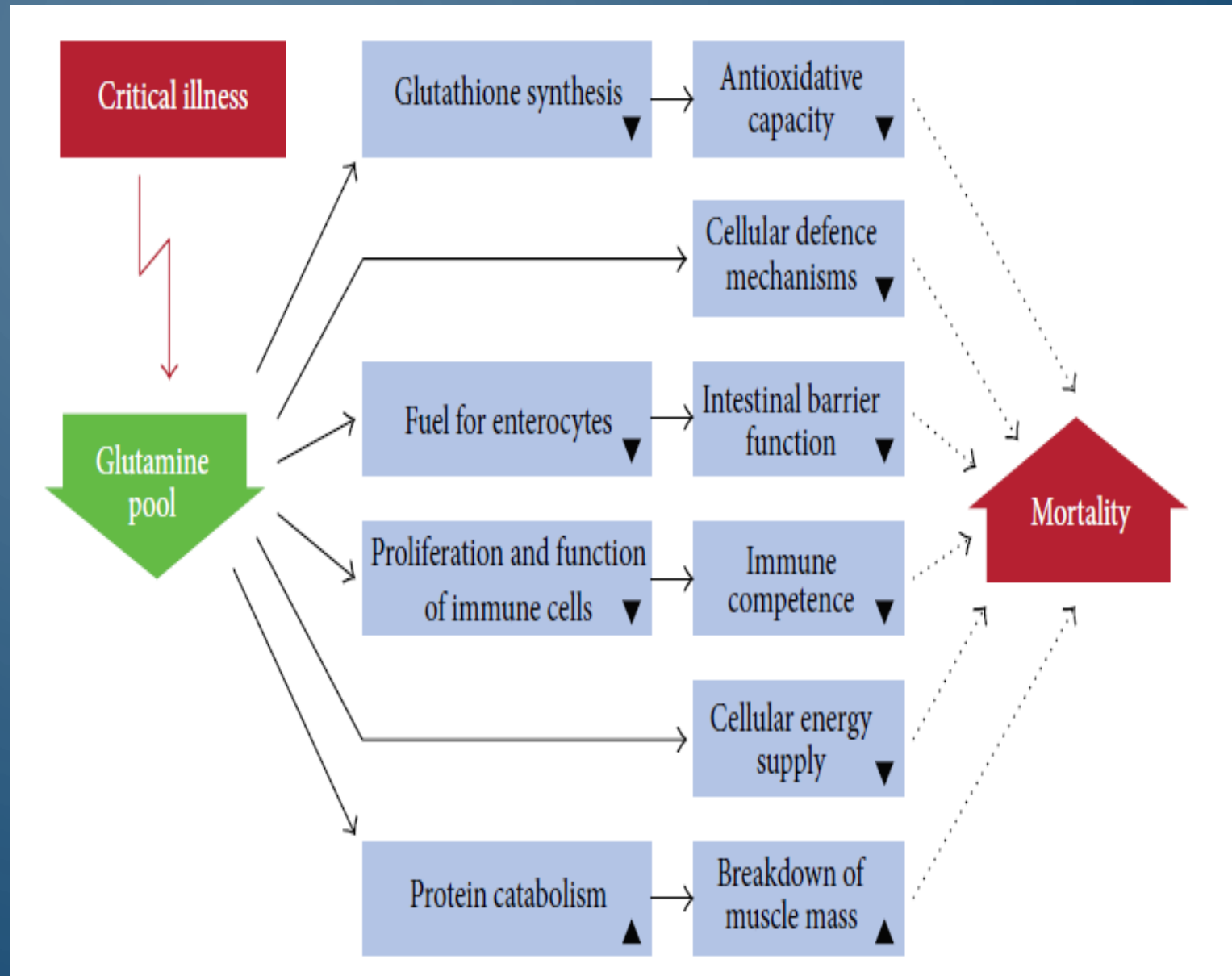
Grade of recommendation: B e strong consensus (92.31% agreement)

GLUTAMINA

- Transport azotu pomiędzy tkankami i narządami
- Paliwo metaboliczne (alternatywne/wspólnie z glukozą) dla komórek szybko dzielących się
- Prekursor białek, nukleotydów, syntezy kwasów nukleinowych
- Najbardziej obfity wolny aminokwas poza- i wewnątrzkomórkowy
- Stężenie glutaminy w osoczu odzwierciedla krótkoterminowe zmiany w dostarczaniu tego aminokwasu z zewnątrz, uwalnianiem z wewnątrz i zużyciem przez narządy i komórki (np. enterocyty, kom. układu odpornościowego)
- Głównym rezerwuarem jest tkanka mięśniowa (ponad 50 % „body pool”): prawidłowe zapasy glutaminy
- Spożywamy ok. 10 g glutaminy na 80 g białka, plus synteza własna, głównie w tkance mięśniowej i wątrobie, co pozwala na utrzymanie prawidłowych zapasów wewnątrzkomórkowych glutaminy
- W sytuacji stresu metabolicznego (wysiew hormonów katabolicznych i cytokin prozapalnych) dochodzi do ujemnego bilansu *net* glutaminy

GLUTAMINA

- Obecna we wszystkich dietach dojelitowych (ok. 8% wszystkich aa)
- Ze względu na niestabilność nieobecna w mieszaninach do żywienia pozajelitowego (słaba rozpuszczalność w roztworach wodnych; podczas sterylizacji i przechowywania powstaje potencjalnie toksyczny kwas piroglutaminowy)
- Dipeptyd alanylo-glutaminowy



GLUTAMINA

- Żadne badanie, dotyczące dożylnego podawania L-glutaminy lub odpowiednich dipeptydów, nie wykazało szkodliwego działania u pacjentów w stanie krytycznym; dawki 10–30 g glutaminy/24h są bezpieczne i dobrze tolerowane, i skutecznie przywracają stężenie tego aminokwasu w osoczu.

Tjader I et al. Exogenous glutamine: compensating a shortage? Crit Care Med. 2007

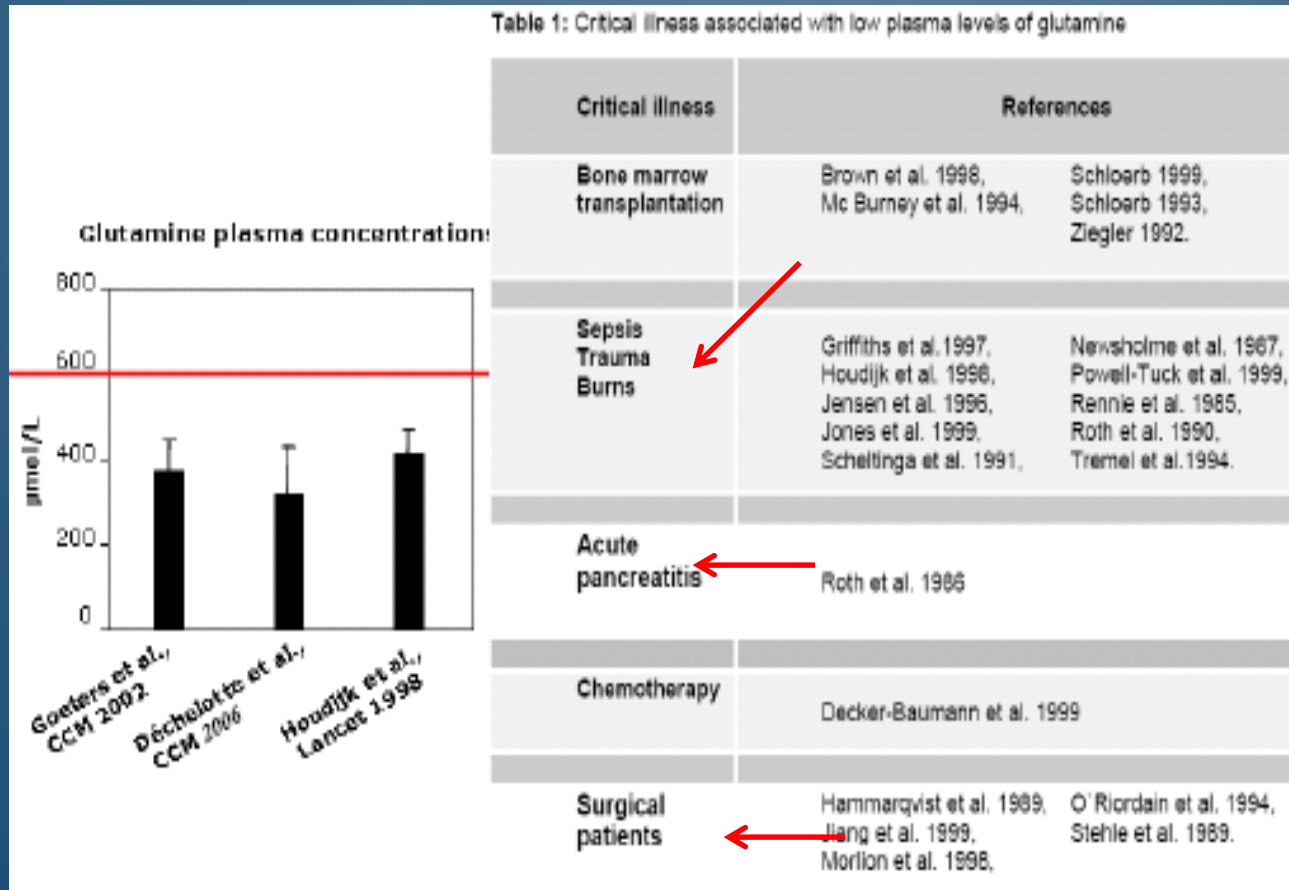
- Ewentualna toksyczność glutaminianu nie została potwierdzona; stężenie glutaminianu w mózgu nie ulega zmianie nawet u pacjentów z urazami głowy.

Berg A et al. Intravenous glutamine supplementation to head trauma patients leaves cerebral glutamate concentration unaffected. Intensive Care Med 2006)

- Ciągła terapia nerkozastępcza może zwiększać utratę glutaminy o 4–7 g/dobę, co dodatkowo zwiększa zapotrzebowanie na suplementację glutaminy u takich pacjentów. {ESPEN ICU 2019 też zaleca}

Berg A et al. Glutamine kinetics during intravenous glutamine supplementation in ICU patients on continuous renal replacement therapy. Intensive Care Med 2007

WIĘKSZOŚĆ, ALE NIE WSZYSTYCY PACJENCI W CIĘŻKIM STANIE, MAJĄ NISKI POZIOM GLUTAMINY W SUROWICY



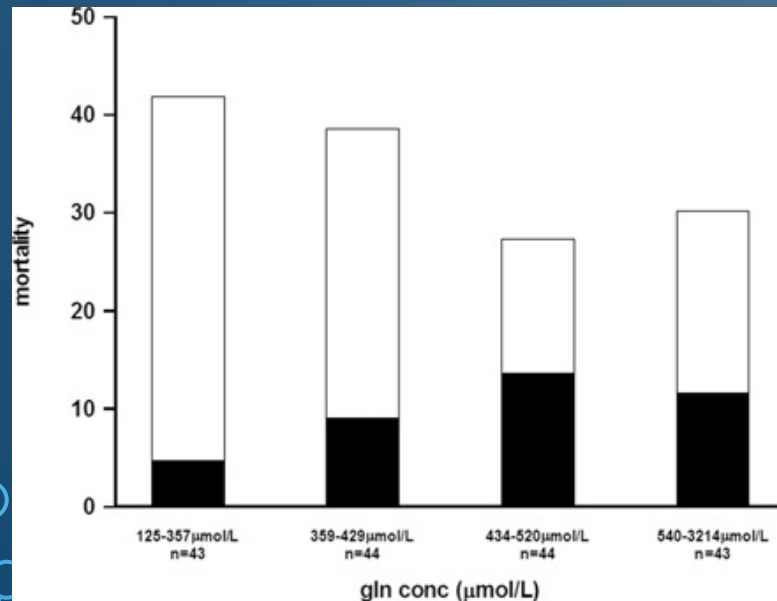
GLUTAMINA

- Wyczerpanie zapasów po 3–5 dniach ciężkiej choroby
- Stężenie $<0,42$ mmol/l przy przyjęciu do OIT – niezależny czynnik prognostyczny zgonu (Oudemans van Straaten.Int Care Med 2001)
- LOS↓, powikłania infekcyjne↓: EN u oparzonych
 - ciężkie uszkodzenie śluzówki pp
 - translokacja bakteryjna↑, wtórne infekcje↑, MODS
- Zarówno gln PN i EN działa:
 - integralność błony śluzowej pp↑
 - translokacja bakteryjna↓
 - ale: gln EN: preferencyjny wychwyt przez enterocyty i wzrost przepływu trzewnego (Houdijk AP.Am J Physiol 1994, Wischmeyer PE.Crit Care Med 2001)
 - prekursor glutationu, ekspresja HSP↑
- Zmniejszenie przepuszczalności bariery przewodu pokarmowego
- Stymulacja wytwarzania białek mięśniowych
- Zmniejszenie częstości epizodów hiperglikemii

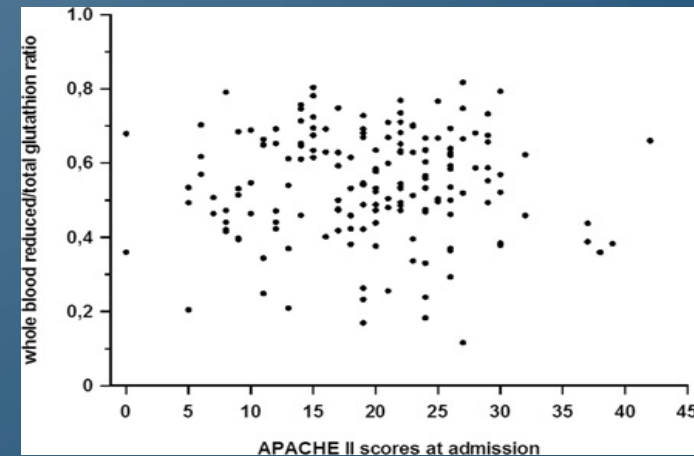
Glutamine and glutathione at ICU admission in relation to outcome

Paul Castillo RODAS, Olav ROOYACKERS, Christina HEBERT, Åke NORBERG and Jan WERNERMAN

low plasma concentration of glutamine at ICU admission is an independent risk factor for post-ICU mortality



All-cause 6-month mortality (open bars) and ICU mortality (filled bars) of consecutive patients admitted to the general ICU (n = 174) at Karolinska Huddinge divided into quartiles according to the admittance plasma glutamine concentration



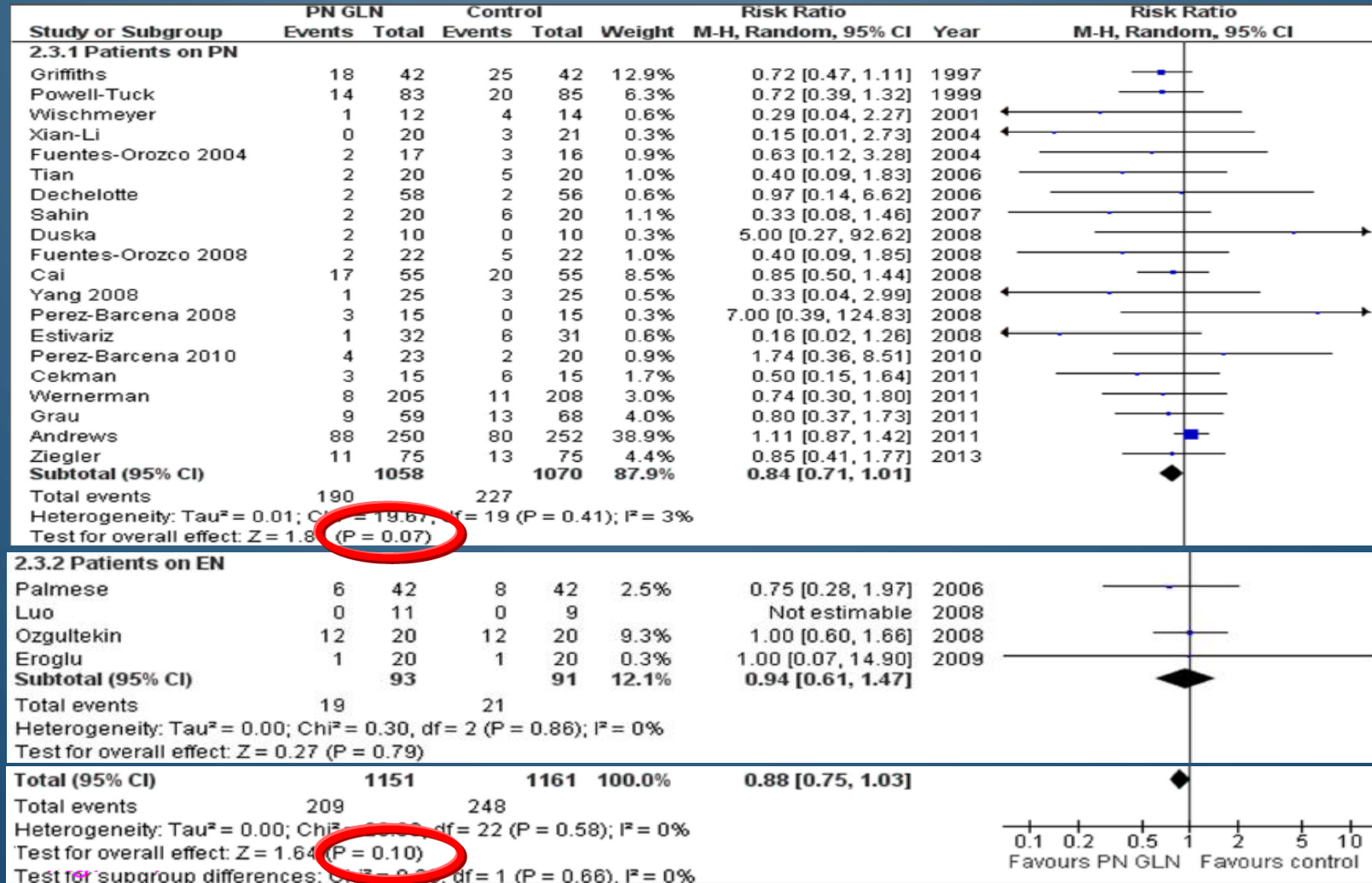
Relationship between the GSH/total glutathione ratio in whole blood reduced of consecutive patients admitted to the general ICU (n = 169) at Karolinska Huddinge compared with their APACHE II scores

No correlation was seen (P = 0.93).



PARENTERAL GLUTAMINE SUPPLEMENTATION IN CRITICAL ILLNESS: A SYSTEMATIC REVIEW

MORTALITY



Wischmeyer et al, CritCare, 2014; 18:R76

PARENTERAL GLUTAMINE SUPPLEMENTATION IN CRITICAL ILLNESS: A SYSTEMATIC REVIEW

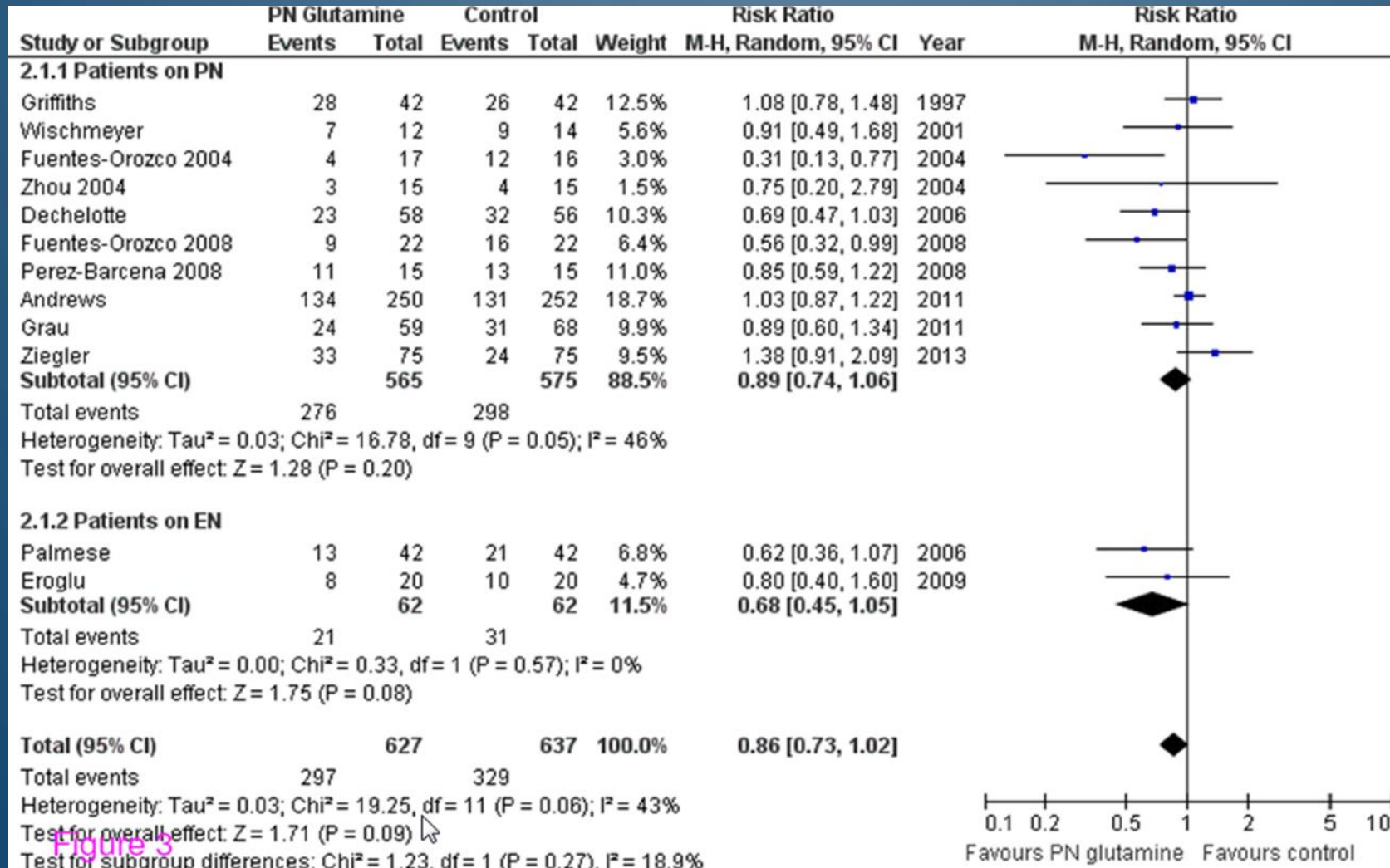
ESPEN



THE EUROPEAN
SOCIETY FOR
CLINICAL
NUTRITION AND
METABOLISM



INFECTIONS





Effect of Glutamine on Mortality – Mono- vs. Multicenter Studies

Trial	Year	Glutamine no. of deaths/total no. of patients	Control no. of deaths/total no. of patients	Effect Size (95% CI)	Proportion of Weighting %
Single center					
Boole RJ	2008	10/27	8/28	1.30 (0.60–2.79)	1.47
Cai G	2008	17/55	20/55	0.85 (0.50–1.44)	3.08
Carroll PV	2003	1/12	0/7	1.17 (0.04–30.52)	0.08
Çekmen N	2011	3/15	6/15	0.50 (0.15–1.64)	0.61
Duska F	2008	2/20	0/10	2.00 (0.10–40.35)	0.09

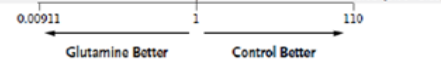
- 24 mono-centric studies:
decreased mortality

Conclusion:

No significant difference in overall population:
29% (594 of 2051) for those receiving glutamine
and 28% (574 of 2057) for controls ($P = 0.34$ for
the comparison). Therefore, the contrasting results
should be attributed to a single-center study bias

Multicenter					
Andrew DJE					
Conjere R					
Dechelotte F					
Grau T	2011	16/59	23/68	0.80 (0.47–1.37)	3.00
Heyland D	2013	259/613	218/610	1.18 (1.03–1.36)	43.11
Wernerman J	2011	14/205	20/208	0.71 (0.37–1.37)	2.00
Powell-Tuck J	1999	10/17	9/25	1.63 (0.85–3.15)	1.99
Subtotal (I-squared=7.6%, $P=0.37$)				1.14 (1.03–1.27)	75.34

Heterogeneity between groups: $P=0.001$
Overall (I-squared=12.4%, $P=0.272$)



- studies:
increased mortality

Pasin L et al N Engl J Med 2013

A RANDOMIZED TRIAL OF GLUTAMINE AND ANTIOXIDANTS IN CRITICALLY ILL PATIENTS. A REDOX STUDY. HEYLAND ET AL. 2013, NEJM

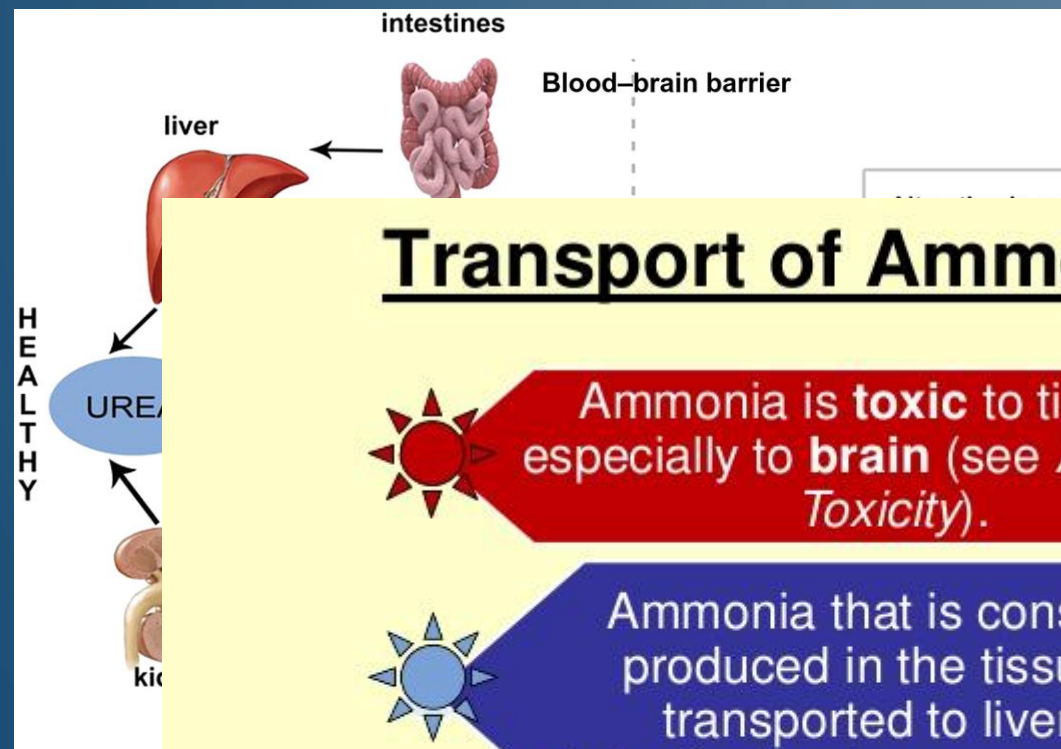
- 1223 najciężiej chorych
- 40 OITs w Kanadzie, USA, Europie
- Wentylacja mechaniczna i niewydolność wielonarządowa
- Suplementacja gln lub antyoksydantów, lub obydwu, lub placebo
- Suplementacja rozpoczęła się w ciągu 24 godz. od przyjęcia
- Zarówno droga dojelitową jak i pozajelitową
- Pierwotny pkt końcowy: 28-dniowa śmiertelność

A RANDOMIZED TRIAL OF HIGH-DOSE GLUTAMINE AND ANTIOXIDANTS IN CRITICALLY ILL PATIENTS WITH MULTIORGAN FAILURE!!!

- Wentylacja mechaniczna
- Wazopresory
- AKI
- $PLT < 50$ tys.
- Co najmniej 2 z powyższych
- Glutamina dojelitowo i pozajelitowo (30 g Ala-Gln + Gly-Gln dojelitowo oraz +0,35 g/kg na dzień Ala-Gln pozajelitowo)
- Antyoksydanty: iv selen 500 mcg, dojelitowo 1,5 g wit. C, 500 mg wit. E, cynk 20 mg, beta-karoten 10 mg, selen 300 mcg

SPECYFIKA REDOX TRIAL

- BARDZO CHORZY PACJENCI: > 2 NIEWYD. NARZĄD., 35 % ARF
- CAŁKOWITA DAWKA GLUTAMINY 0.78 g/kg > REKOMENDACJE
- BARDZO SZYBKIE WŁĄCZENIE PEŁNEJ DAWKI GLN BEZ OSIĄGNIĘCIA CELU ŻYWIENIOWEGO (ŚREDIA PODAŻ ŻYWIENIA 40% ZAŁOŻONEJ)

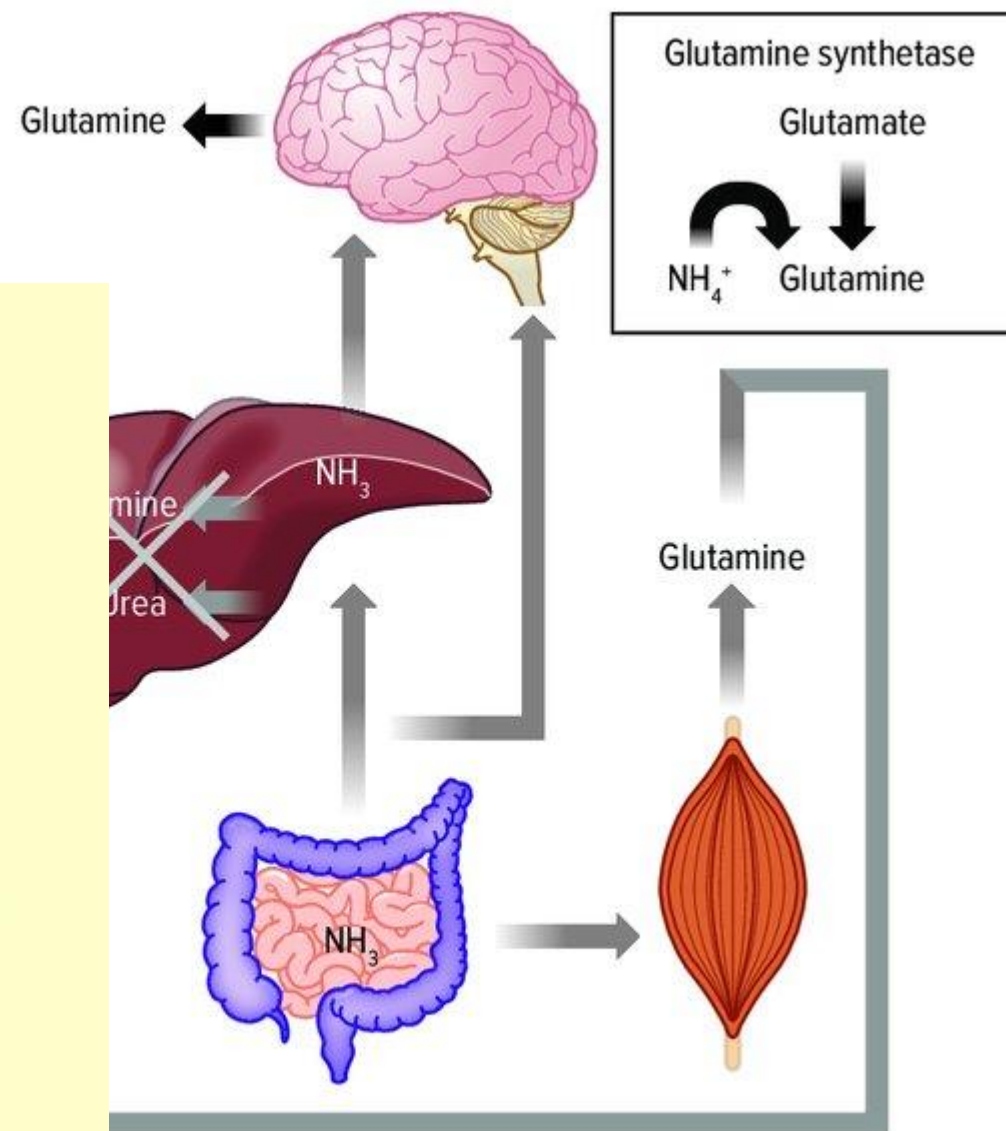


Transport of Ammonia

Ammonia is **toxic** to tissues, especially to **brain** (see *Ammonia Toxicity*).

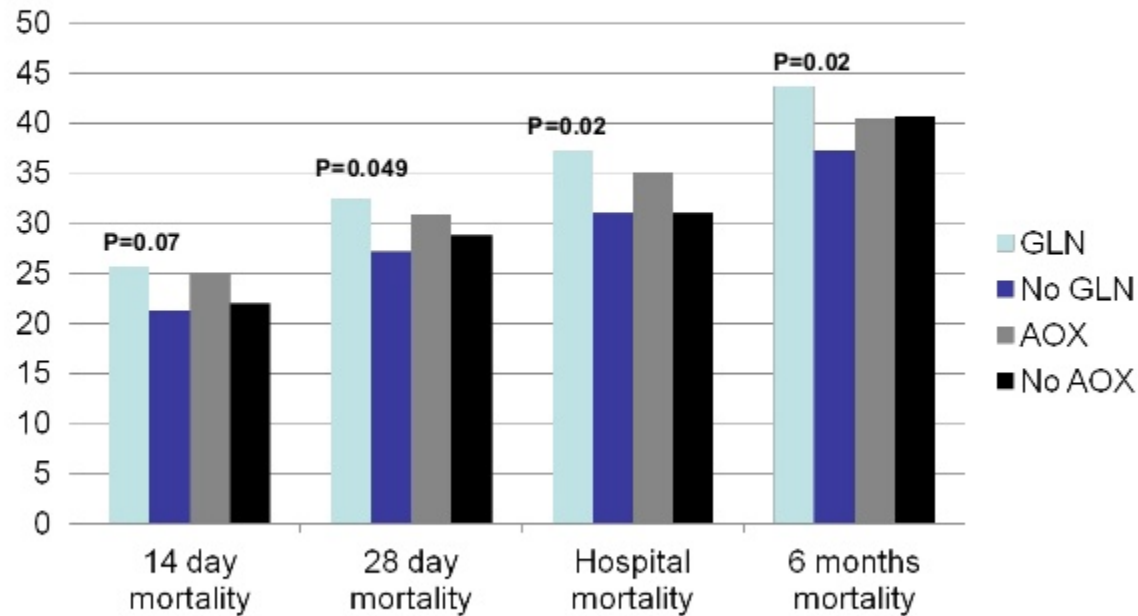
Ammonia that is constantly produced in the tissues is transported to liver for detoxification by urea synthesis.

Ammonia is transported in blood as 1) *free NH_3* , as 2) *glutamate* or as 3) *glutamine*.



in causes neurotoxicity due to the lack of a urea cycle.
(audia Zwingmann)

Mortality Outcomes



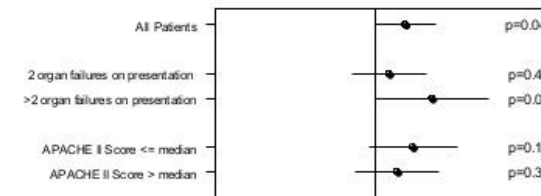
Note: all P values pertain to GLN vs No GLN; no significant differences between AOX vs. No AOX



Conclusions

Early provision of glutamine or antioxidants did not improve clinical outcomes, and glutamine was associated with an increase in mortality among critically ill patients with multiorgan failure.

Pre-specified Sub-group Analysis Glutamine vs. No Glutamine

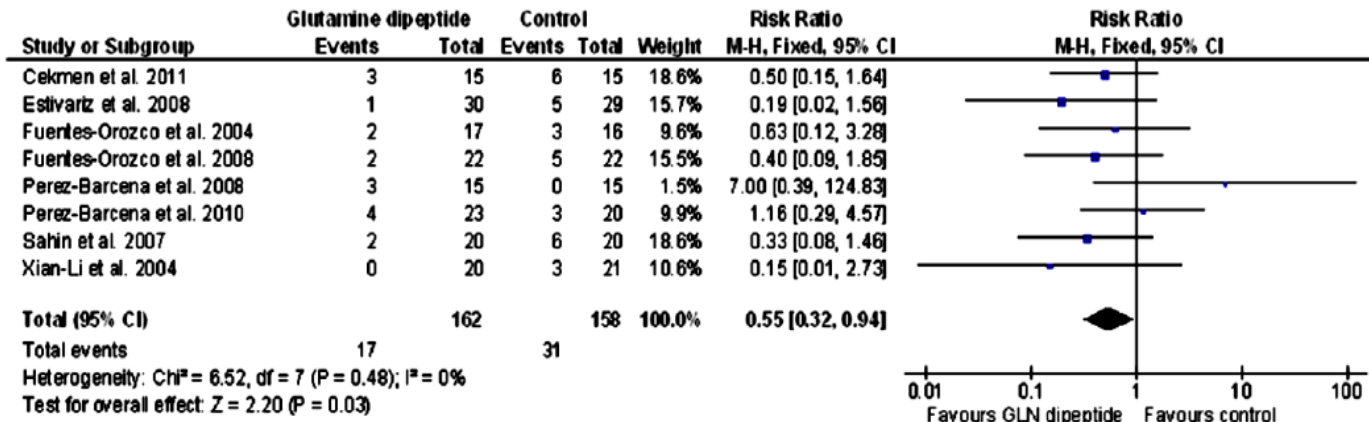


Conclusions

- Glutamine and antioxidants at doses studied in this study do not improve clinical outcomes in critically ill patients with multi-organ failure
- Glutamine may be harmful
- For both glutamine and antioxidants, the greatest signal of harm was in patients with multi-organ failure that included renal dysfunction upon study enrollment.
- Patients with multi-organ failure not uniformly associated with low plasma glutamine levels



Glutamine in stable ICU patients



Patients: critically ill with they had major surgery, trauma, infection or organ failure that required measures to support vital functions for more than 72 h.

infectious complications: RR = 0.70, (0.60, 0.83, $p < 0.0001$),
 ICU LOS: MD = 1.61 days, 95% CI 3.17, 0.05, $p = 0.04$),
 hospital LOS: MD 2.30 days, 95% CI 4.14, 0.45, $p = 0.01$),
 mechanical ventilation: MD 1.56 days, 95% CI 2.88, 0.24, $p = 0.02$),
 ICU mortality: no diff.

Fifteen RCTs (16 publications)
 842 critically ill patients
 None had renal and/or hepatic failure.

Stehle P, Clin Nutr 2017

Conclusions: This meta-analysis clearly confirms that when critically ill patients are supplemented with parenteral glutamine dipeptide according to clinical guidelines as part of a balanced nutrition regimen, it significantly reduces hospital mortality, infectious complication rates, and hospital LOS.

The present analysis indicates the importance of delivering glutamine dipeptides together with adequate parenteral energy and nitrogen so that the administered glutamine serves as precursor in various biosynthetic pathways rather than simply as a fuel.

Recommendation 29

In unstable and complex ICU patients, particularly in those suffering from liver and renal failure, parenteral GLN –dipeptide shall not be administered.

Grade of recommendation: A e strong consensus (92.31% agreement)

KWASY OMEGA-3

Recommendation 30

High doses of omega-3-enriched EN formula should not be given by bolus administration.

Grade of recommendation: B – strong consensus (91% agreement)

Recommendation 31

EN enriched with omega-3 FA within nutritional doses can be administered.

Grade of recommendation: O – strong consensus (95% agreement)

Recommendation 32

High doses omega-3 enriched enteral formulas should not be given on a routine basis.

Grade of recommendation: B e consensus (90% agreement)

Recommendation 33

Parenteral lipid emulsions enriched with EPA/DHA (Fish oil dose 0.1–0.2 g/kg/d) can be provided in patients receiving PN.

Grade of recommendation: O – strong consensus (100% agreement)

Ω -3 PUFA: EFEKT P/ZAPALNY ZALEŻNY OD DAWKI

- EPA i DHA: różne efekty na kom. ukł. odpornościowego i ekspresję genów
- Wysokie dawki mogą obniżać odporność
- EPA/DHA: prekursory do syntezy eikozanoidów, resolwin, regulują aktywność czynników transkrypcji w jądrze kom.,
- The International Society for the Study of FA and Lipids rekomenduje codzienne spożycie 500 mg EPA i DHA dla ludzi zdrowych. 3-7xwyższe dawki mogą być stosowane u pacjentów OIT

DIETY DOJELITOWE WZBOGACONE W OLEJ Z OGÓRECZNIKA I OMEGA-3 FA +/- ANTYOKSYDANTY: ARDS, SEPSA. W EFEKCIE LOS↓, LOV ↓, NAWET ŚMIERTELNOŚĆ ↓

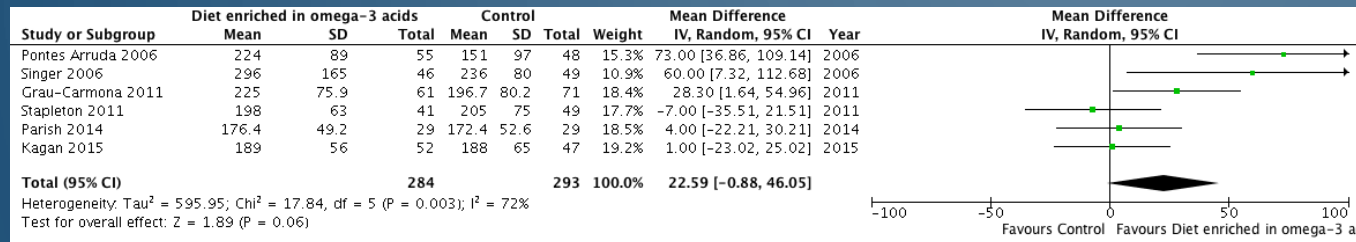


Figure 1: PaO₂/FIO₂

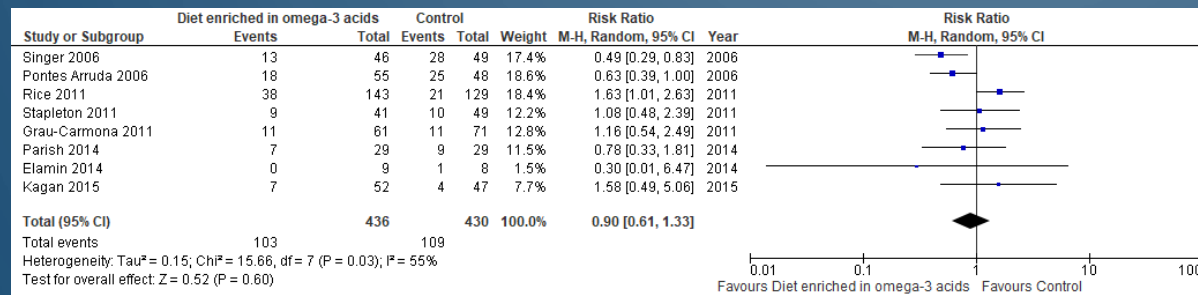
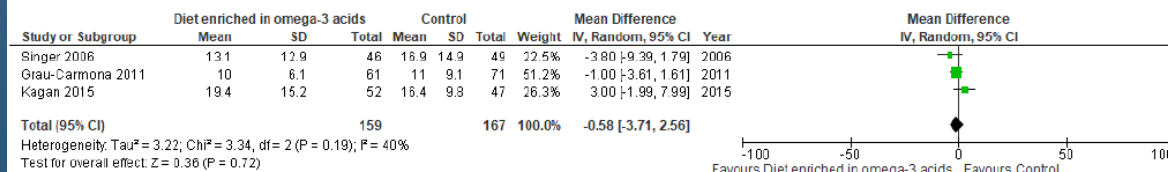


Figure 2: Mortality

VII., Figure 3: Intensive Care Unit Length of Ventilation



VII., Figure 4: Intensive Care Unit Length of Stay

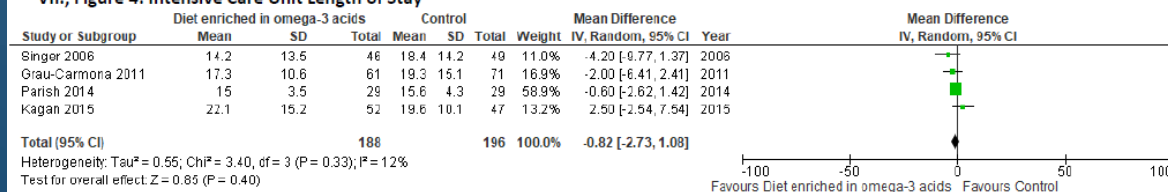
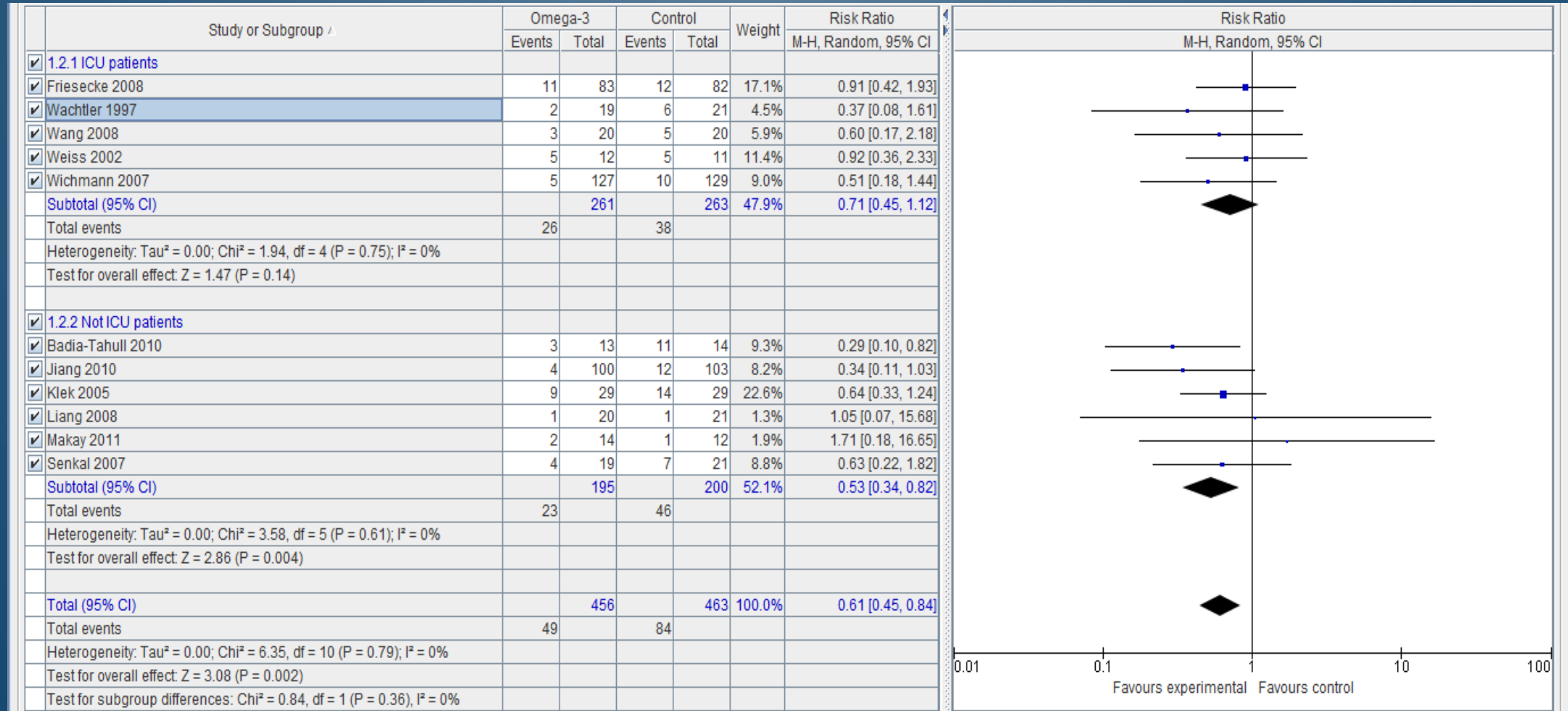


Figure 3,4:
ICU LOV,
ICU LOS

FISH-OIL METAANALYSIS: ICU & SURGERY INFECTIONS



FISH-OIL SYSTEMATIC REVIEW MORTALITY METAANALYSIS

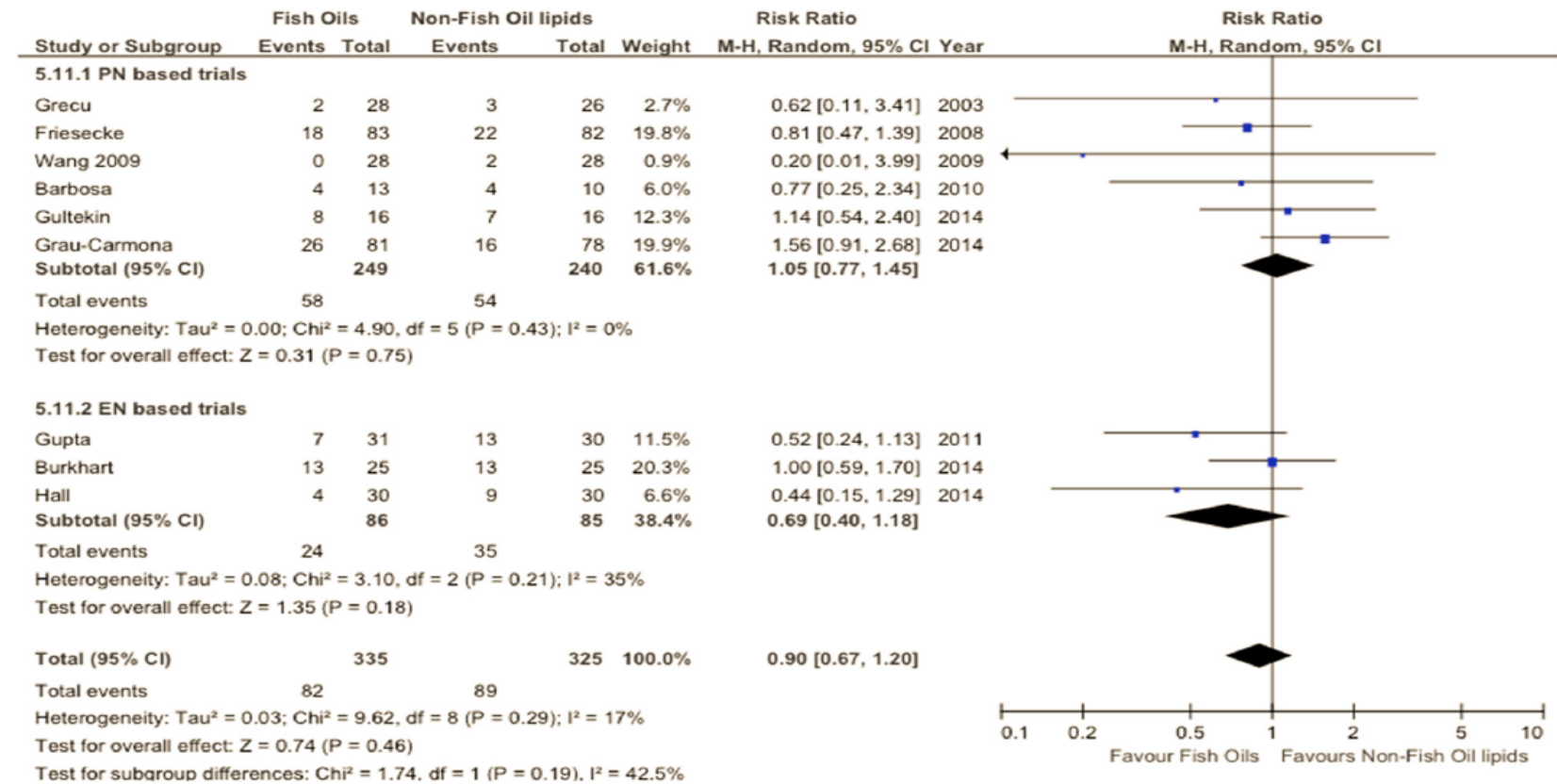
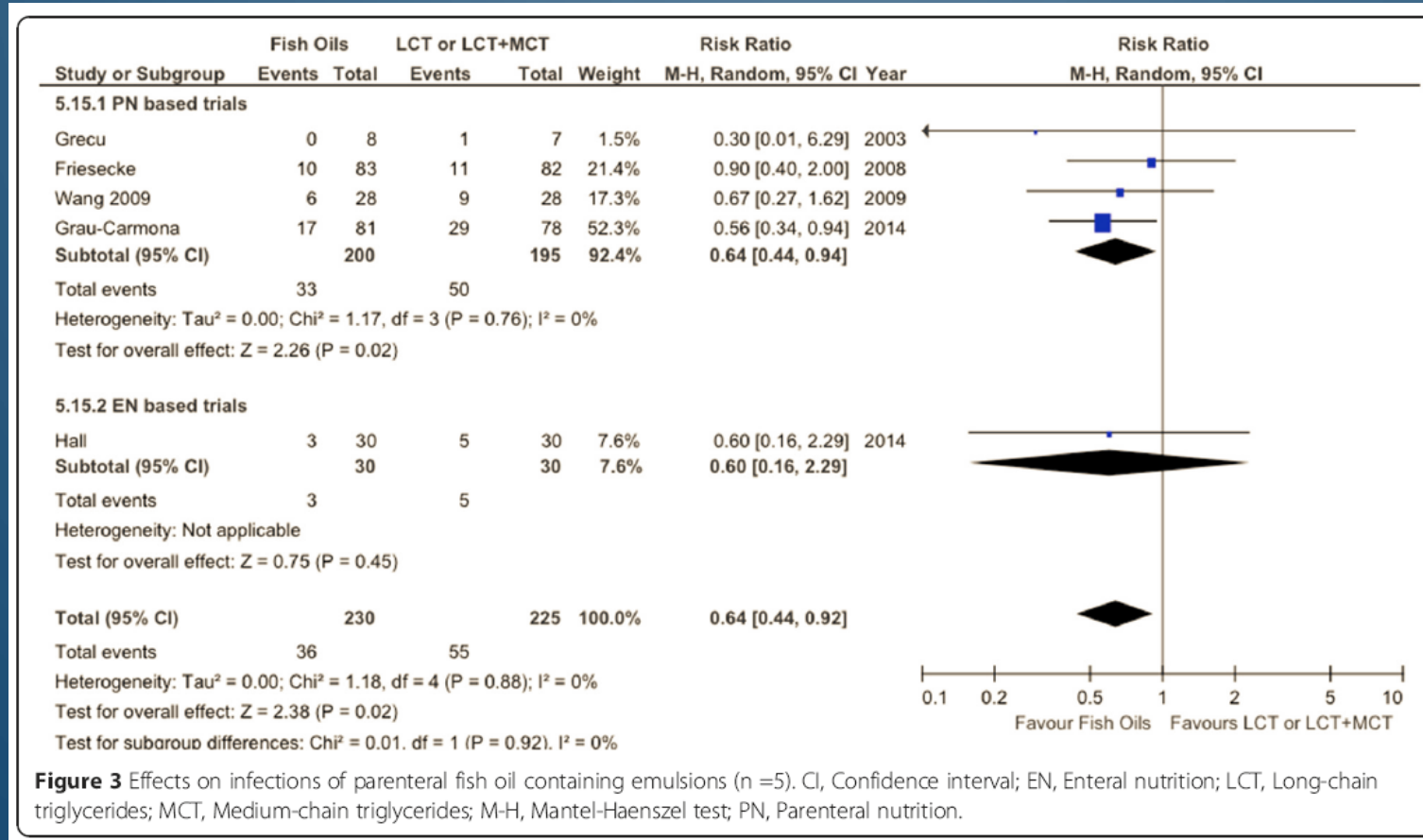


Figure 2 Effects on mortality of fish oil lipid emulsion strategies ($n = 9$). CI, Confidence interval; EN, Enteral nutrition; LCT, Long-chain triglycerides; MCT, Medium-chain triglycerides; M-H, Mantel-Haenszel test; PN, Parenteral nutrition.

FISH-OIL SYSTEMATIC REVIEW INFECTIONS METAANALYSIS





Contents lists available at ScienceDirect

Nutrition

journal homepage: www.nutritionjournal.com

Review article

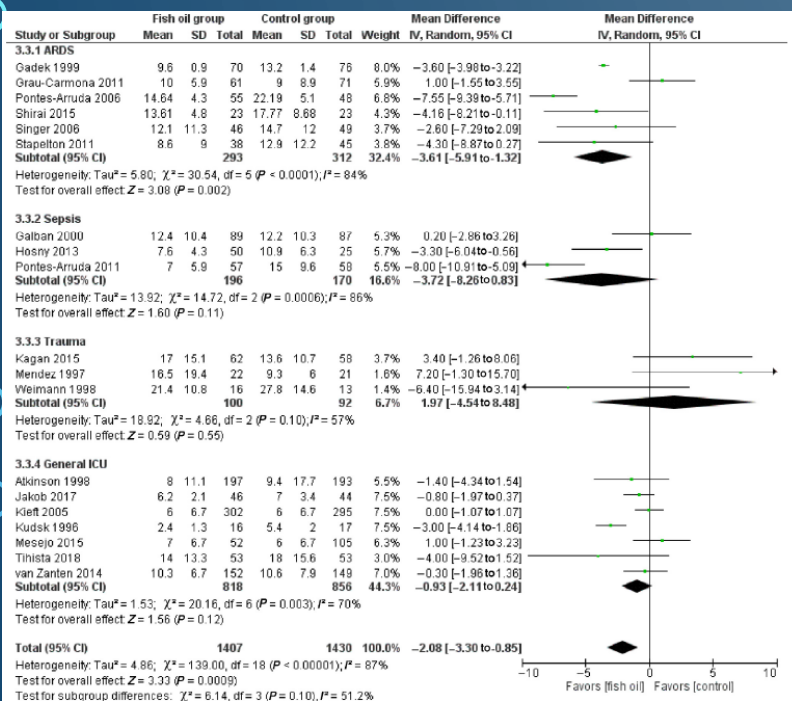
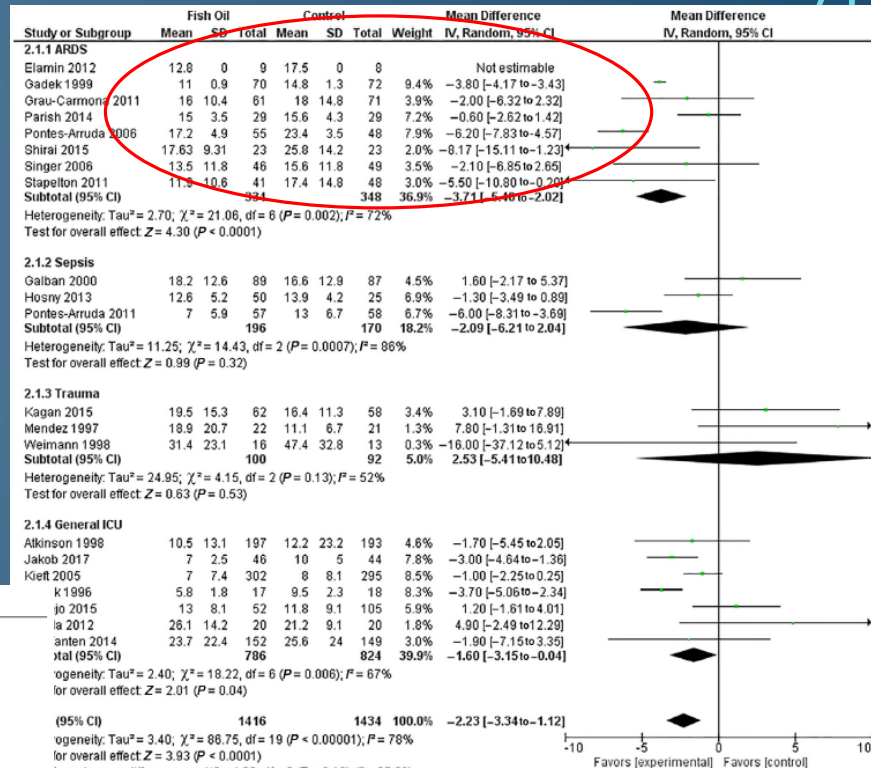
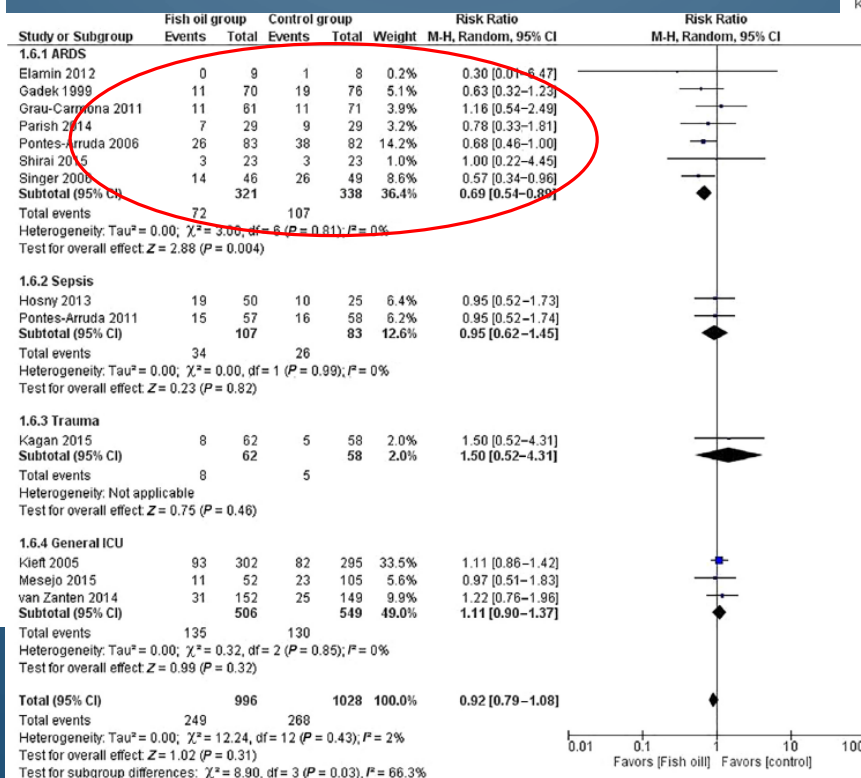
Current evidence on ω -3 fatty acids in enteral nutrition in the critically ill: A systematic review and meta-analysisWAC (Kristine) Koekkoek M.D.^a, Vasiliana Panteleon M.Sc.^b, Arthur RH van Zanten M.D., Ph.D.^{a,*}

Fig. 5. The effects of fish oil supplementation on ventilation duration in different intensive care unit populations. ARDS, acute respiratory depression syndrome; ICU, intensive care unit.

28-day mortality



The effects of fish oil supplementation on ICU length of stay in different ICU populations. ARDS, acute respiratory depression syndrome; ICU, intensive care unit.

ICU-LOS

30

ICU-LOV

- Regarding the FA composition of the lipid emulsions, the recent expert recommendations indicated that a blend of FAs should be considered, including medium chain triglycerides (MCTs), n-9 monounsaturated FAs, and n-3 polyunsaturated FAs. At this stage, the evidence for n-3 FA-enriched emulsions in non-surgical ICU patients is not sufficient to recommend it as a standard. ESPEN ICU Nutrition Guidelines



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

Clinical Nutrition

journal homepage: <http://www.elsevier.com/locate/clnu>

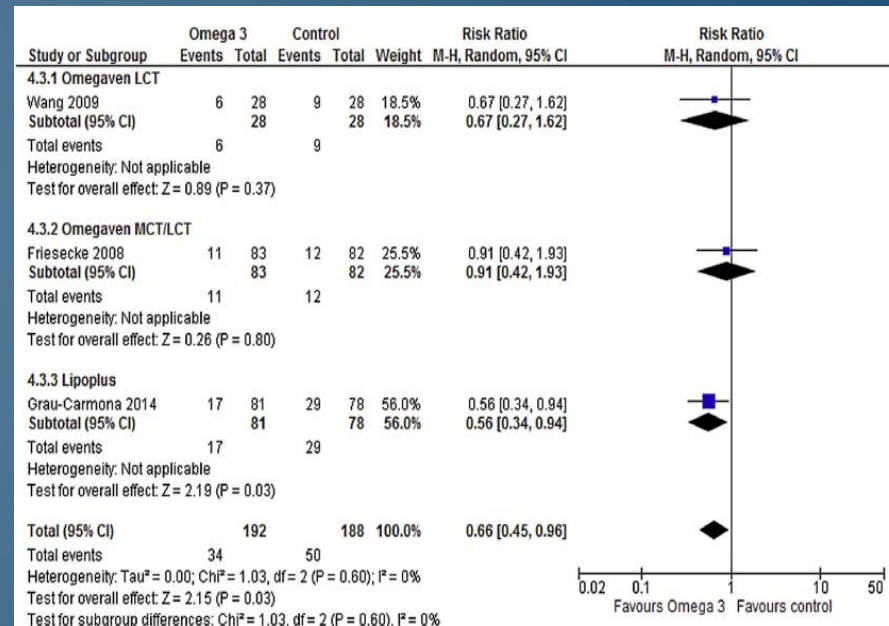
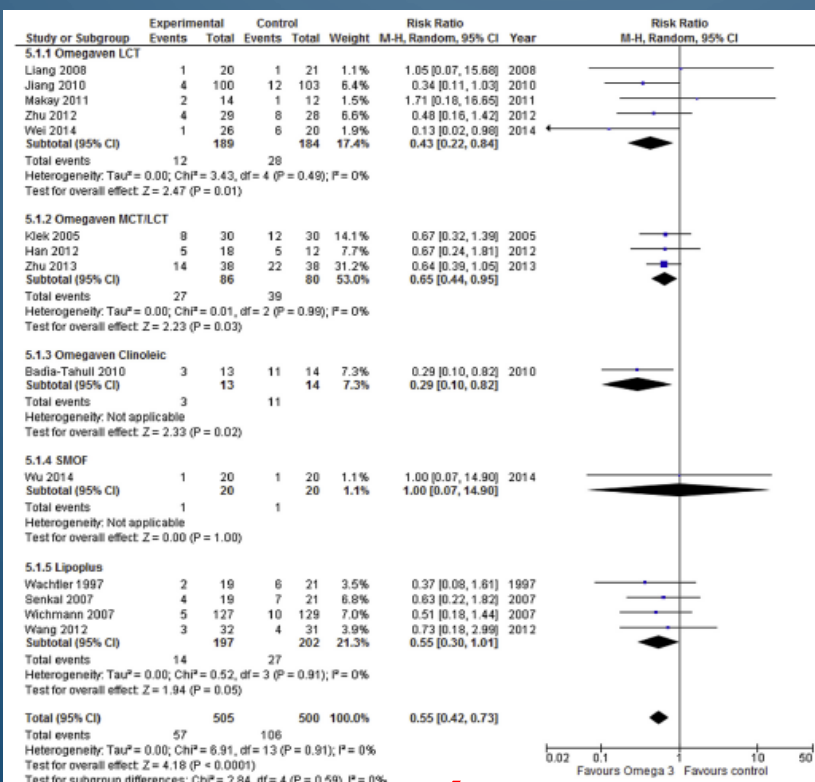
Opinion paper

Intravenous fish oil in critically ill and surgical patients – Historical remarks and critical appraisal

K. Georg Kreyman^{a,*}, Daren K. Heyland^b, Geraldine de Heer^a, Gunnar Elke^c

Table 1
EPA and DHA content in three fish oil containing formulations.

		Omegaven® 10%		SMOF® 20%		Lipoplus® 20%	
		Min	Max	Min	Max	Min	Max
Soybean oil	g/100 ml			6		8	
Medium-chain triglycerides	g/100 ml			6		10	
Olive oil	g/100 ml			5			
Fish oil	g/100 ml	10		3		2	
		Min	Max	Min	Max	Min	Max
EPA	g/100 ml	1.25	2.82	0.20	0.70		
DHA	g/100 ml	1.44	3.09	0.20	0.70		
Sum	g/100 ml	2.69	5.91	0.40	1.40	0.86	1.72
		Min	Max	Min	Max	Min	Max
EPA	(g/10 g FO)	1.25	2.82	0.67	2.33		
DHA	(g/10 g FO)	1.44	3.09	0.67	2.33		
Sum	(g/10 g FO)	2.69	5.91	1.34	4.66	4.3	8.6



INFEKCJE W OIT

The fish oil admixtures and the two fish oil-supplemented lipid emulsions are advantageous for the majority of patients compared to soy or soy/MCT emulsions due to their balancing omega-3 content

INFEKCJE U PACJENTÓW CHIRURGICZNYCH Z NOWOTWORAMI

POSUMOWANIE

- Suplementowane n-3 PUFA iv:
 - jest bezpiecznym składnikiem żywienia
 - jest dobrze tolerowane
- Może:
 - zmniejszać ryzyko powikłań u chorych chirurgicznych
 - zmniejszać ilość dni LOS i LOV w ciężkiej niewydolności oddechowej
- Ta frakcja lipidowa jest naturalną częścią diety zbilansowanej i jako taka nie powinna być pomijana u ludzi chorych

DZIĘKUJĘ
ANTYOKSYDANTY PRZY INNEJ OKAZJI

