



Endokrinná odpoveď organizmu na kritické ochorenie

Anton Turčan

KAIM FZO PU, FNsP J. A. Reimana Prešov

III. kurz CEEA 30.11.2017



INŠTITÚT VZDELÁVANIA VETERINÁRNYCH LEKÁROV
KOŠICE



História



Hans Selye (1907 – 1982)

- Rodák z Rakúsko- Uhorska
- emigrácia do Kanady, Motreal – ako lekár
- ***Teória stresu*** - uniformnej nešpecifickej odpovede organizmu na stresor

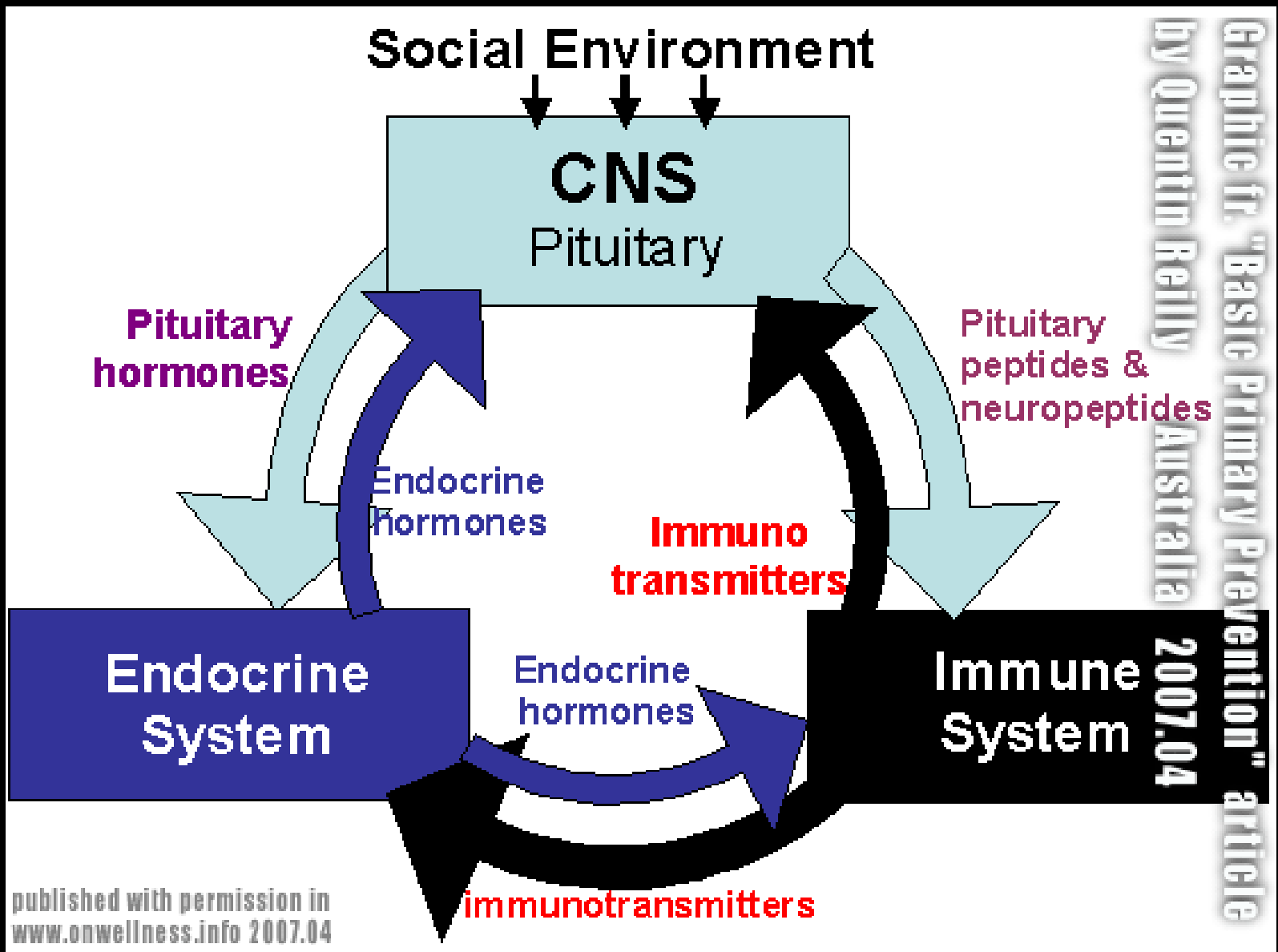
Nový koncept metabolickej odpovede

1. Neuroendokrinná zložka

- sympatikus, hypotalamo-hypofyzárna os
- Dôležitá úloha hormónov GITu a tukového tkaniva

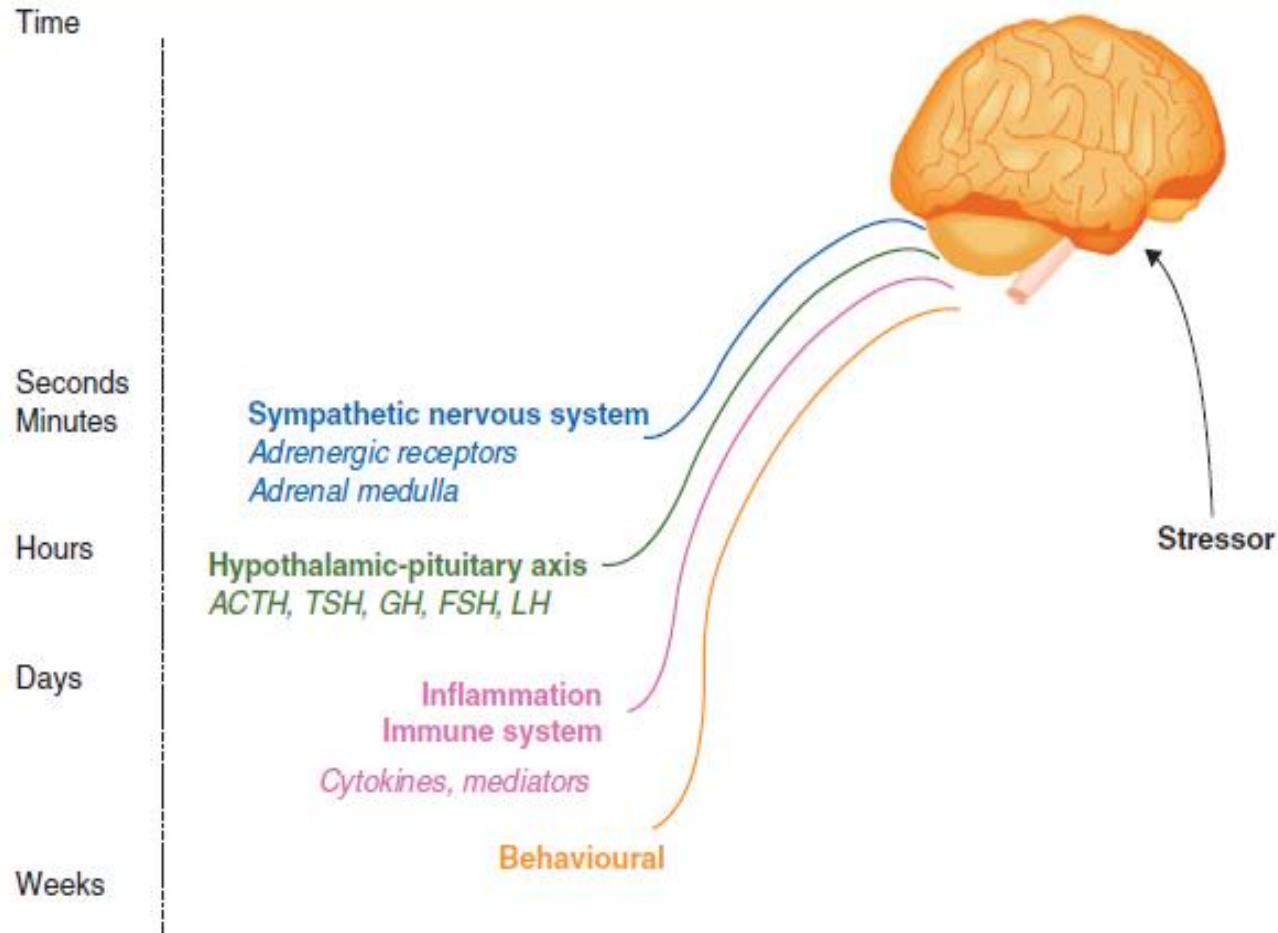
2. Imunitná zložka

- Množstvo cytokínov
- Dokázaná interakcia neuroendokrinného a imunitného systému



Graphic fr. "Basic Primary Prevention" article
by Quentin Reilly
Australia
2007.04

Fázy stresovej odpovede



Fázy endokrinnnej odpovede

1. Akútna

- zmeny sú žiaduce adaptívne
- zabezpečuje prežitie v extrémnych podmienkach
 - Centralizácia krvného obehu
 - Zvýšená produkcia hormónov nadobličiek
 - Inzulínová rezistencia – stresová hyperglykémia

2. Chronická

- môže byť škodlivá
- priestor na terapeutické intervencie

	Akútna fáza	Účinok v akútnej fáze	Ch. fáza	Úč. v ch. fáze
kortizol	↑	produkcia substrátov potlačenie anabolizmu podpora hemodynamiky ↓ zápalovej odpovede	↑ ale ACTH ↓	Podpora imunosupresie?
GH	↑, ↑periférna rezistencia	lipolýza antiinzulínový účinok proteolýza	relatívne ↓	Wasting syndrome
prolaktín	↑	stimulácia imunity?	↓	Imunosupresia?
TSH, T₃, T₄	T ₃ ↓ TSH, T ₄ ↑ ↔	úspora energie	všetky ↓	Wasting syndrome
testosterón	↓	potlačenie anabolizmu	↓	hypogonadizmus
estrogén	↑	antioxidačný účinok hyperkoagulačný stav		
katecholamíny	↑	podpora kontraktility ↑frekvencie srdca centralizácia obehu podpora T _{H2} -bunkovej odp	pravdep. ↓	škodlivý?
Vazopresín	↑	vazopresorický účinok centralizácia obehu retencia vody	↓	hypotenzia hyperosmolalita hypovolémia

Endogénne katecholamíny

- z drene nadobličiek **adrenalín 85%, noradrenalín 15%, dopamín do 1%**
- v akútnej fáze kritického ochorenia – životne dôležitý význam
 - centralizácia krvného obehu, pozitívny chrono- a inotropný účinok
- v chronickej fáze
 - možný **škodlivý účinok**
 - pozitívny **účinok β -blokátorov** – dokázaný u pacientov so sepsou a popáleninami

Vazopresín = antidiuretický hormón

- **v akútnej fáze** podporuje účinok endogénnych katecholamínov
- **v chronickej fáze**
 - hladiny znížené dôsledku vyčerpania zásob v neurohypofýze
 - odporúča sa pri katecholamín refraktérnom septickom šoku – prípravok Empressin 0,01 – 0,03 UI/min

Dysfunkcia adrenokortikotropnej osi

- **Akútna fáza**
 - Hladina kortizolu zvýšená, avšak **iba mierne**
 - zníženie CBG
 - Znížené odbúravanie kortizolu v tkanivách (najmä pečeni)
 - ACTH pri prijatí na ICU býva nízke – rôzne vysvetlenia
- **Chronická fáza**
 - Asi u 20% pacientov sa rozvíja **tzv CIRCI – critical illness related corticosteroid insufficiency**

Diagnostika CIRCI

- **ACTH stimulačný = synacthenový test**
 - podá sa 250 µg syntetického ACTH
 - hladina kortizolu by mala stúpnuť aspoň dvojnásobne
 - je spochybňovaný u kriticky chorých pacientov – lebo kortizolémia je zvýšená
- **Stanovenie hladiny kortizolu v krvi**
 - dolná hranica 10 ng/ml
 - sporná, pretože o účinku kortizolu rozhoduje množstvo iných faktorov

Substitúcia kortikoidov

- **adissonská kríza** –jednoznačná indikácia
 - 100 mg HCT iv. bolus
 - ďalej 50 – 100 mg HCT á 6 hod s postupnou redukciou
- **CIRCI**
 - Substitúcia **je sporná**
 - septický šok – pri podávaní katecholamínov 200 – 300 mg HCT denne (je 6-násobne vyššia ako priemerná hodnota u kriticky chorého pacienta!)
 - Pri dlhodobom podávaní **riziko myopatie** kriticky chorých

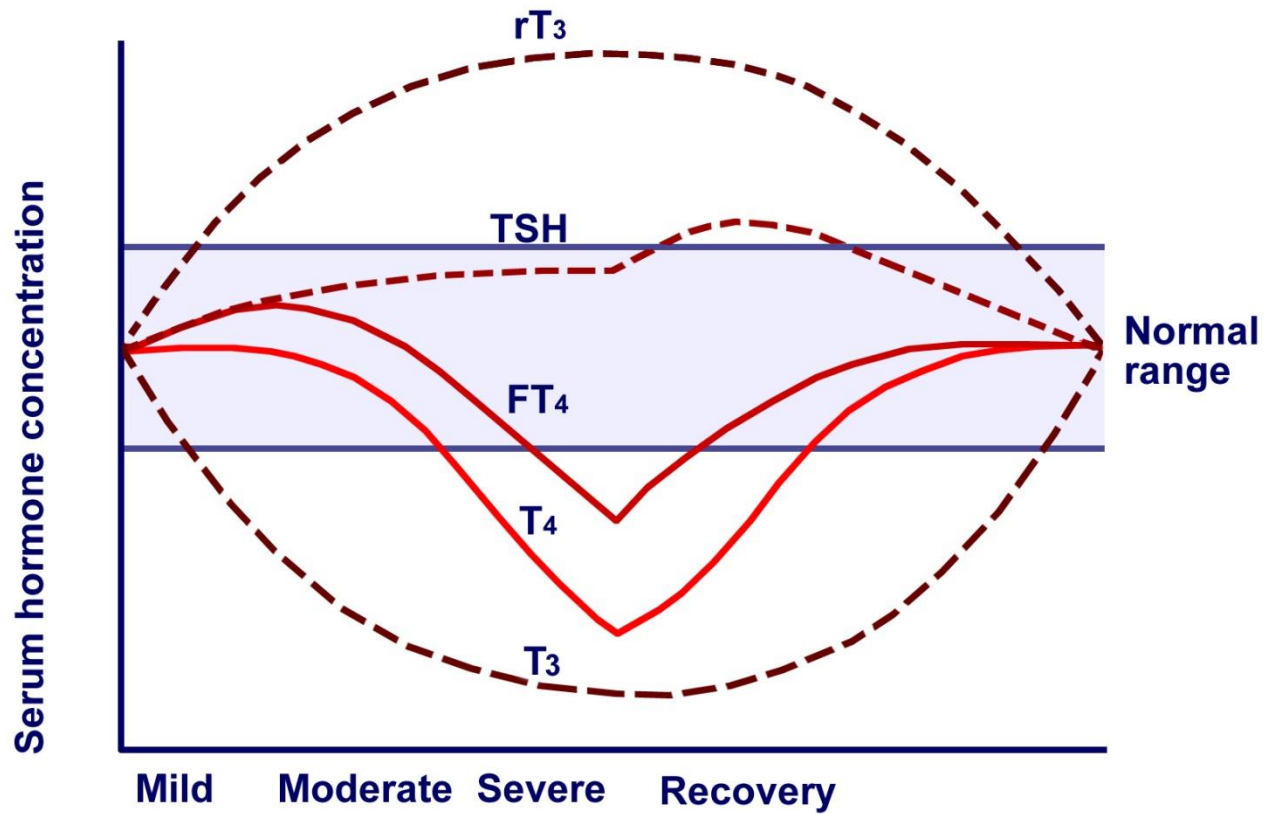
Ekvipotentné dávky kortikosteroidov

	Ekvivalentná dávka	Protizápalový účinok (relatívne)	Mineralokortikoidný účinok (relatívne)
Kortizol	25 mg	0,8	2
Hydrokortizón (HCT)	20 mg	1	2
Prednizón (Prednison)	5 mg	4	1
Metylprednizolón (Solu-Medrol)	4 mg	5	0
Dexametazón (Dexamed)	0,75 mg	25 – 30	0

Dysfunkcia tyreotropnej osi 1

- **Je značne komplexná**
 - Nielen zníženie T3, ale aj zmena receptorovej citlivosti, zmena aktivity dejodináz, ↓transportných proteínov
- Vzniká tzv. **syndróm nízkeho T₃** (euthyroid sick syndrome) – už v akútnej fáze
 - Aktivita dejodinázy III – premena na rT3
- **V akútnej fáze** ide o zmenu adaptívnu a terapeutické hormonálne zásahy nevedli k zlepšeniu outcome pacientov
 - **hormonálna liečba nie je indikovaná**

Syndróm nízkeho T₃



Dysfunkcia tyreotropnej osi 2

- V chronickej fáze situácia klinicky pripomína **centrálne hypotyreózu**
- Príčinou je ↓**tyreoliberínu** (TRH)
 - ↑Kortizol, ↑dopamín
 - Lokálne zvýšenie aktivity dejodínázy II
- Podávanie tyreoliberínu nevedlo k pozitívnemu ovplyvneniu outcome
 - Vytvorilo sa viacej T_3 a T_4 , avšak aj viacej rT_3
 - Lepšie výsledky pri pridaní GH

Laboratórna diagnostika tyreopatie počas kritického ochorenia

- je náročná
- **TSH**
 - Normálne alebo aj nízke hodnoty nevylučujú primárnu hypotyreózu
 - Môže byť znížené iatrogénne (kortikoidy, dopamín, jódové prípravky, amiodaron ...)
- **Syndróm nízkeho T_3**
 - ↓ T_3
 - ↑ rT_3
- **Primárna hypotyreóza**
 - ↑ pomer T_3/T_4
 - ↓ väzbová kapacita pre T_3 a T_4
 - ↓ rT_3

Substitúcia hormónov ŠŽ

- Je kontroverzná
- Pokračovať vo zvyčajnej dávke u pacientov, ktorí substitučnú dávku chronicky užívajú
- Po diagnostike primárnej hypotyreózy – **substitúcia hormónov**
- V chronickej fáze **experimentálna liečba 100 – 200 μg T_4 á 24 hod** – cieľom je dosiahnuť dolnú hranicu normy – potom postupne znižovať dávku

Dysfunkcia somatotropnej osi

- **Akútna fáza**

- ↑ pulzatilnej sekrécie GH
- ↑ rezistencia tkanív na GH
- GH má lipolytický a inzulín antagonizujúci účinok

- **Chronická fáza**

- Relatívny hyposomatotropizmus
- Rozvoj **wasting syndrómu** – chudnutie, slabosť, atrofia svalov

Podávanie GH kriticky chorým

- Prinieslo zvrät v metabolizme – pozitívna dusíková bilancia
- Bez pozitívneho vplyvu na prežívanie pacientov
- Všeobecne sa jeho podávanie u kriticky chorých pacientov **neodporúča**

Dysfunkcia gonadotropnej osi

- Pokles FSH a LH už v akútnej fáze
- Testosterón↓, estrogény↑
- **Podávanie testosterónu** neprineslo pozitívny vplyv na zníženie mortality
 - Imunosupresívny
 - Negatívne inotropný účinok
- **Podávanie estrogénov** – v zvieracích štúdiách mortalitný benefit
 - Antioxidačný účinok
 - ↑HDL
 - Prokoagulačný účinok

Dysfunkcia laktotropnej osi

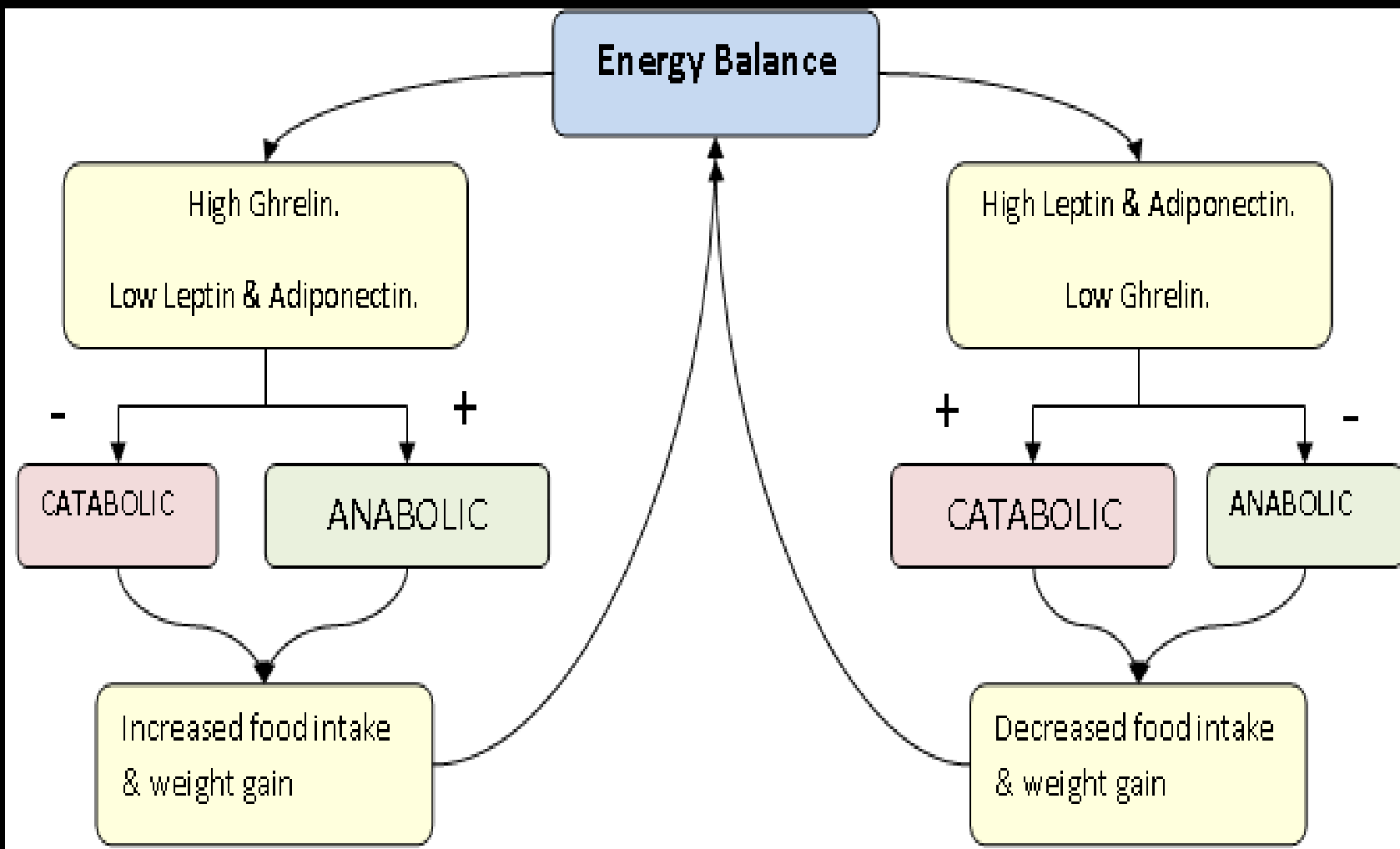
- PRL je dobre známy stresový hormón
- PRL má **imunomodulačné účinky**
- **V akútnej fáze vzostup, v chronickej pokles**
- Nie je dostupný k liečebným účelom

Adipokíny – hormóny tukového tkaniva

- **Leptín**
 - štrukturálne i funkčne pripomína IL-6
 - účinok: \uparrow Le, útlm osi HHA, \uparrow citlivosti na inzulín, pocit sýtosti - anorexia
- **Rezistín**
 - pomenovanie odvodené od účinku
 - účinok: \uparrow inzulínová rezistencia, podpora prozápalovej odpovede
- **Adiponektín**
 - Tvorí sa pri hladovaní
 - účinok: \downarrow glukoneogenéza, $\uparrow\beta$ - oxidácia MK, \uparrow citlivosť na inzulín

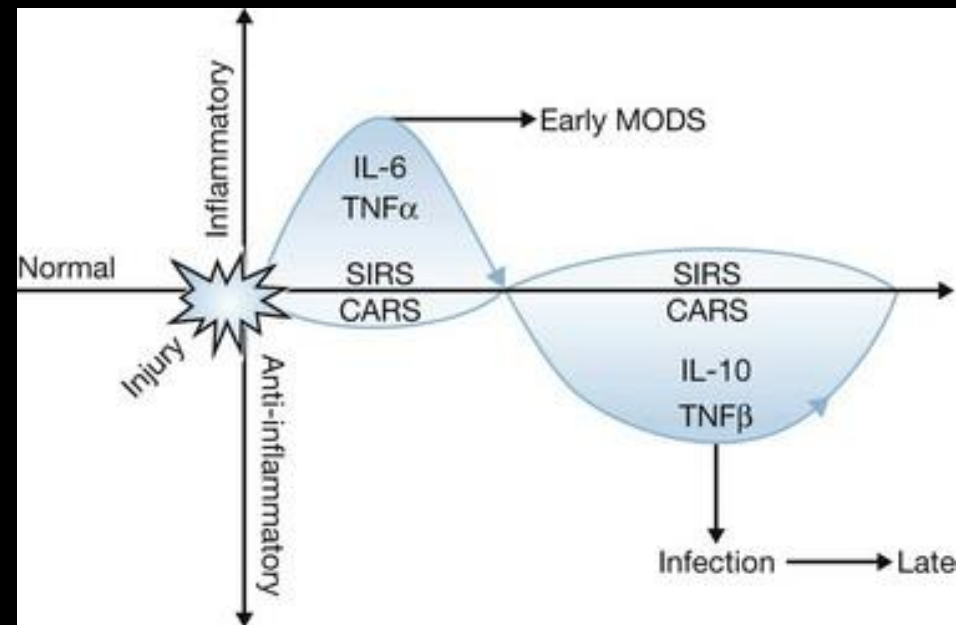
Hormóny GIT

- **Ghrelín**
 - Anabolické vlastnosti podobne ako GH
- **Peptid YY**
 - anorexia
 - ↓ motilitu žalúdka, zvyšuje rezorbciu vody a minerálov z hrubého čreva
- **Cholecystokinín**
 - anorexia
 - cez limbický systém pôsobí anxiogénne a panikogénne



Nový koncept imunologickej odpovede

- Odpoveď je simultánne prozápalová – **SIRS** aj protizápalová **CARS**
- Hlavné prozápalové cytokíny: $TNF\alpha$, IL-1, IL-6
 - chudnutie, nechutenstvo, katabolizmus – lipolýza, proteolýza



Oxidatívny stres

- Príčiny: zápal, ischemia-reperfúzia, hypo-/hyperoxia,
- Oxidatívny stres **potencuje zápalovú odpoveď** a platí to aj opačne = **bludný kruh**
- ROS – poškodzujú biologické membrány a funkciu enzýmov, štrukturálnych proteínov a DNA
- Miera oxidatívneho stresu je priamo úmerná závažnosti šoku

Stresová hyperglykémia

- Vzniká pravdepodobne za účelom zvýšenia dostupnosti glukózy pre bunky výlučne metabolizujúce glukózu (neuróny, erytrocyty...)
- **Dlhodobá zvýšená hladina glykémie je škodlivá**
- **Van den Bergheovej štúdie** – kardiochirurgickí a neskôr internistickí intenzivistickí pacienti (2001 a 2003)
 - Zníženie mortality
 - Zníženie ventilačných dní
 - Skrátenie pobytu na ICU

Porovnanie štúdií zaoberajúcich sa tesnou kontrolou glykémie

Van den Berhe, 2001 a 2003

1. skupina **tesná kontrola**
Glykémia udržiavaná 4,4 – 6,4 mmol/l
2. kontrolná skupina – liberálna – hyperglykémia liečená až pri vzostupe nad 12 mmol/l

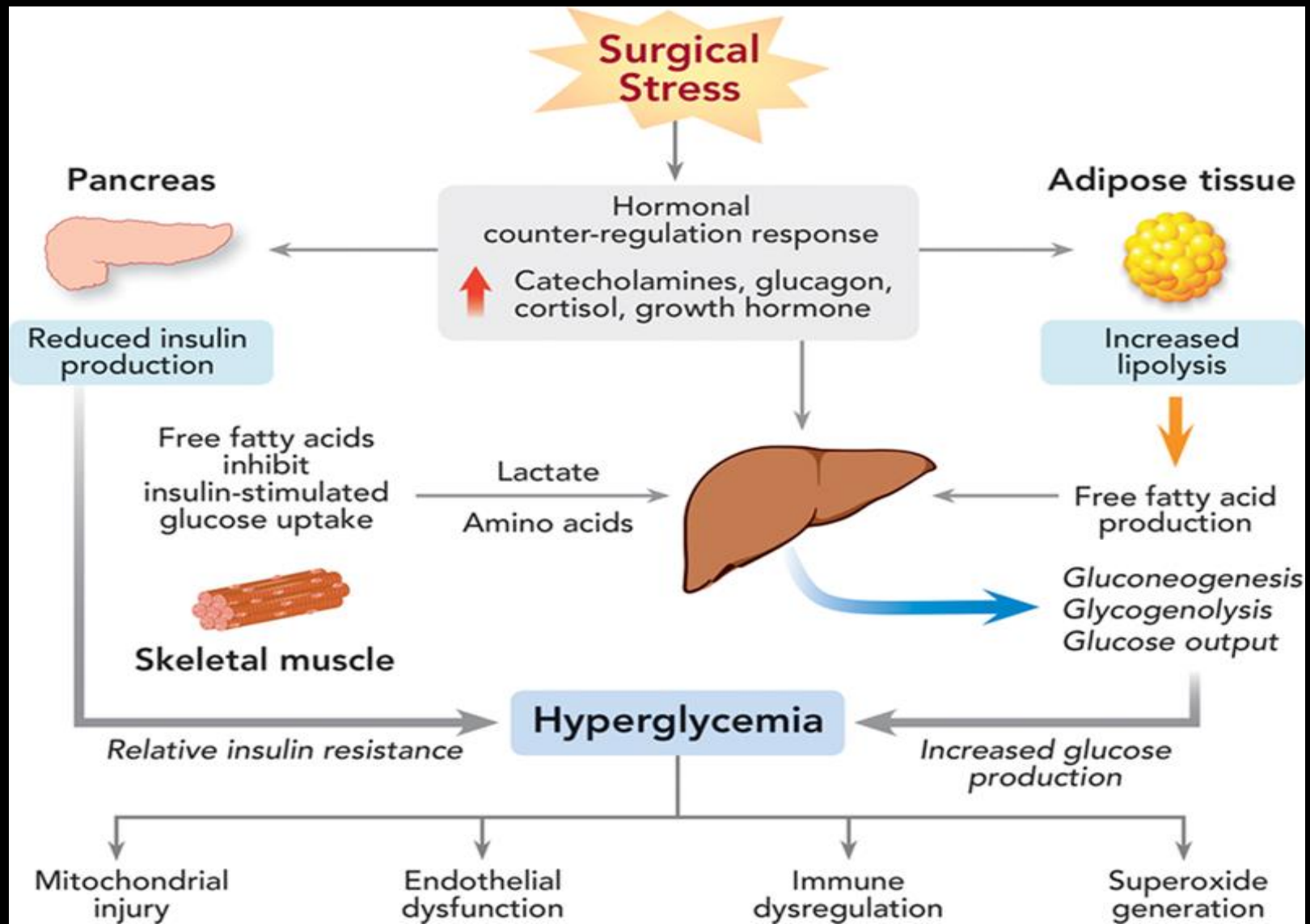
NICE-SUGAR 2009

1. skupina **tesná kontrola glykémie** 4,4 – 5,6 mmol/l
2. Skupina intermediárna kontrola glykémie 7,8 – 10 mmol/l
 - V prvej skupine častejší výskyt hypoglykémie – vyššia mortalita

Van den Berghe G.: Endocrine evaluation of the patients with critical illness. *Endocrinol Metab Clin N Am.* 2003; 32: 385–410 T

the NICE-SUGAR Study Investigators: Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med.* 2009; 360(13): 1273 – 1297

Patogenéza stresovej hyperglykémie v pooperačnom období



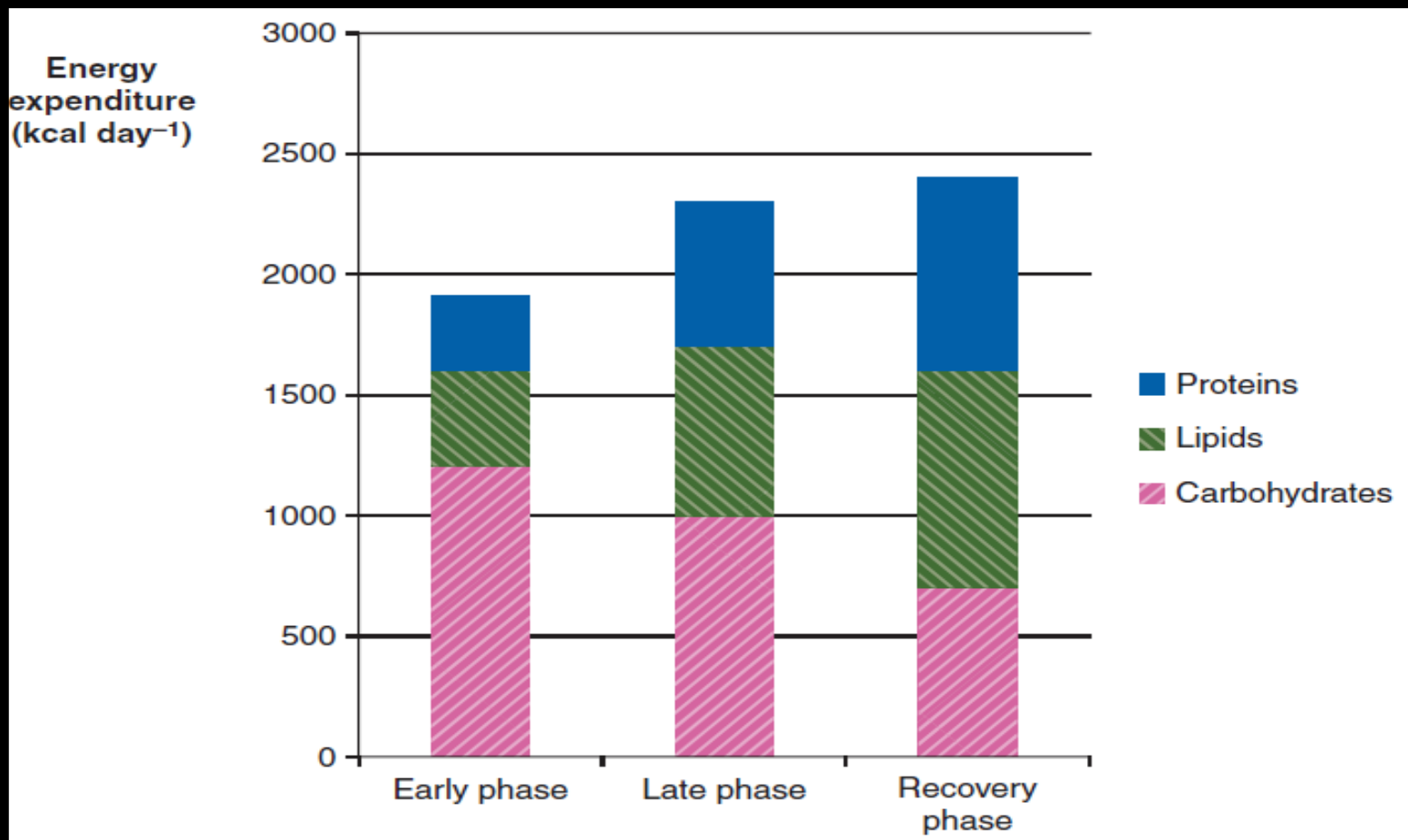
Liečba hyperglykémie u kriticky chorých pacientov

- Hranicou na terapeutický zásah je **hodnota > 8 mmol/l**
- **Časté kontroly glykémie**
- Analyzátory krvných plynov (radiometre) sú presnejšie ako glukomery
- Vyšetrenie z kapilárnej krvi je menej presné – vyhnúť sa mu
- Inzulín podávať v samostatnej striekačke
- **Kontinuálny prívod inzulínu vyžaduje samostatnú i.v. linku**

Energetická potreba počas kritického ochorenia

- Energetická potreba je v akútnej fáze stresovej odpovede znížená
- Dominantným zdrojom energie sú **v akútnej fáze sacharidy**
- **v chronickej fáze** stúpa metabolizmus lipidov
- V chronickej fáze energetický výdaj stúpa – na určenie sa odporúča nepriama kalorimetria

Energetická potreba počas fáz kritického ochorenia



Metabolizmus lipidov a proteínov

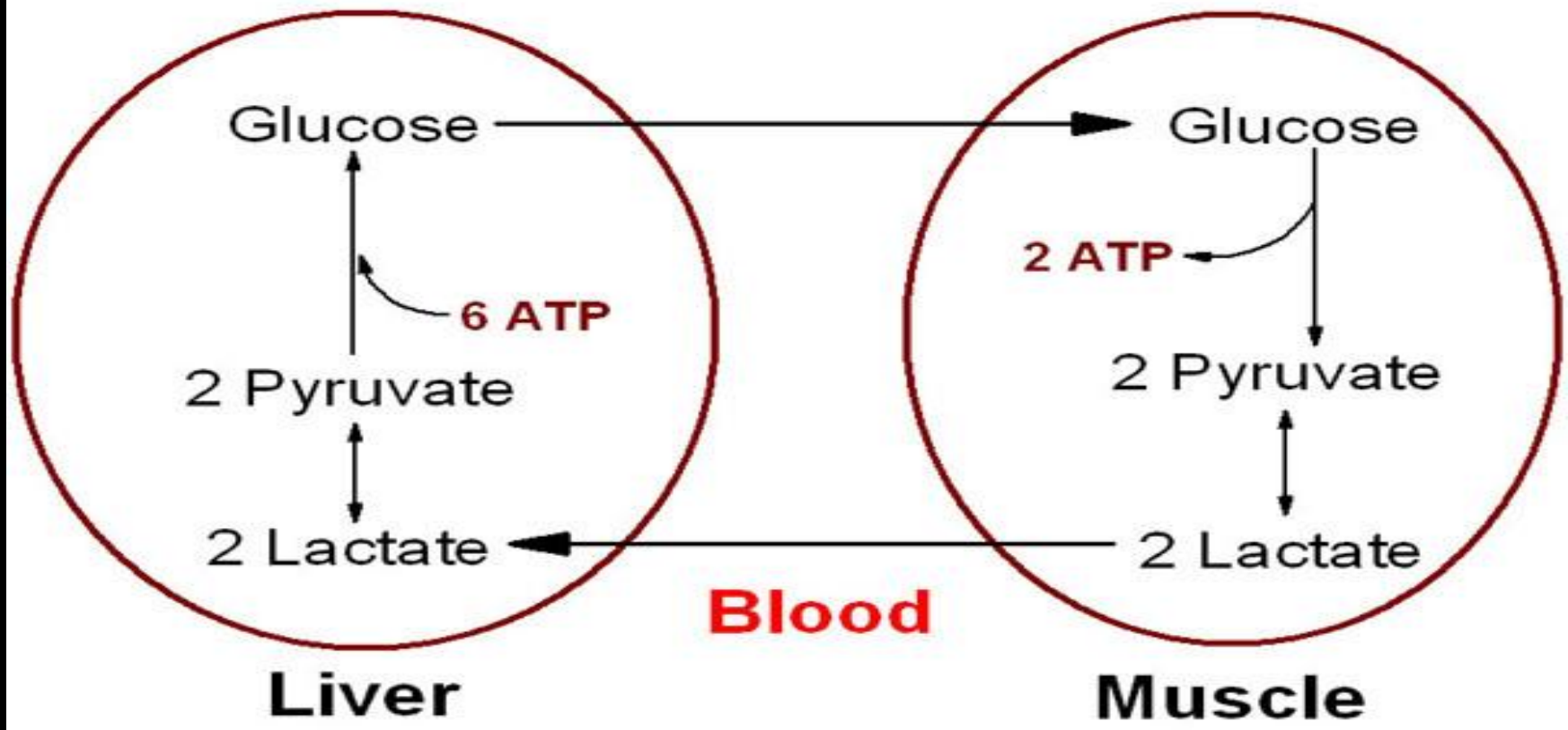
- **Akútna fáza**
 - Lipolýza, ale energia sa nezískava z tukov – je to energeticky náročné
 - Proteolýza a následná glukoneogenéza – strata svalovej hmoty **denne až 5%**
- **Chronická fáza**
 - Tuky preferovaný zdroj energie – treba navyšovať
 - Aminokyseliny – stúpa potreba
 - Imunonutrícia (glutamín, arginín) bez mortalitného benefitu
 - Antioxidačná liečba bez mortalitného benefitu

Úloha laktátu v metabolickej odpovedi

- V šoku jeho produkcia v tkanivách výrazne stúpa
- **Clearance laktátu** zabezpečuje najmä pečeň (70%) – Coriho cyklus – premena laktátu na glukózu
- V šoku sú schopné metabolizovať laktát aj iné tkanivá (kardiomyocyty)

Coriho cyklus

The Cori Cycle



Farmaká ovplyvňujúce endokrinnú odpoveď na kritické ochorenie

- Dopamín
 - Dlhodobá infúzia inhibuje sekréciu hormónov adenohypofýzy (↓GH, TSH, PRL)
- Etomidát
 - Blokáda 11 β hydroxylázy, ↓ kortizolu
 - Už po jednej dávke
- Furosemid
 - Zníženie T4
- β blokátory
 - zníženie konverzie T4 na T3 = hypotyreóza
- Amiodarón
 - Amiodaronom indukovaná tyreopatia – môže byť hypotyreóza aj hypertyreóza

Súhrn 1

- Hormonálne zmeny počas akútnej fázy sú adaptívne
- tukové tkanivo nielen ako zásoba energie, ale aj hormonálne aktívne tkanivo tvoriace tzv. **adipokíny** (adiponektín, leptín, rezistín)
- GIT významne ovplyvňuje hormonálnu odpoveď - ghrelín, peptid YY, cholecystokinín a i.
- **Syndróm nízkeho T_3** - v akútnej fáze adaptívnou zmenou. V chronickej fáze po diagnostike hypotyreózy suplementácia tyroidálnych hormónov

Súhrn 2

- termín CIRCI - tzv. nízka (stresová) dávka glukokortikoidov (200 – 300 mg HCT denne) môže byť vysoká.
- Podávanie GH kriticky chorým pacientom sa neodporúča.
- Neodporúča sa ani aplikácia testosterónu z obavy pred imunosupresívnymi a kardiodepresívnymi účinkami
- **Vazopresín** je indikovaný na zvládnutie katecholamín-refraktérnej hypotenzie pri septickom šoku v dávke 0,01 – 0,03 IU/min kontinuálne i.v.

Súhrn 3

- v chronickej fáze sepsy a popálenín indikované podanie β -blokátorov
- udržať glykémiu do 8 mmol/l, zabrániť hypoglykémii,
- aj napriek adekvátnej enterálnej či parenterálnej výžive nie sme úplne schopní zabrániť strate beztukovej telesnej hmoty
- opatrenia na zníženie katabolizmu: denné prehodnotenie potreby sedácie a včasná mobilizácia kriticky chorých pacientov
- terapeutické postupy na ICU môžu narúšať hormonálnu rovnováhu - to môže mať negatívny vplyv na morbiditu a mortalitu kriticky chorých pacientov (dopamín, amiodarón a etomidát)

Ďakujem za pozornosť

