




Ders - 5

KRİTİK HASTADA YAĞ METABOLİZMASI

Doç. Dr. N. Defne Altıntaş

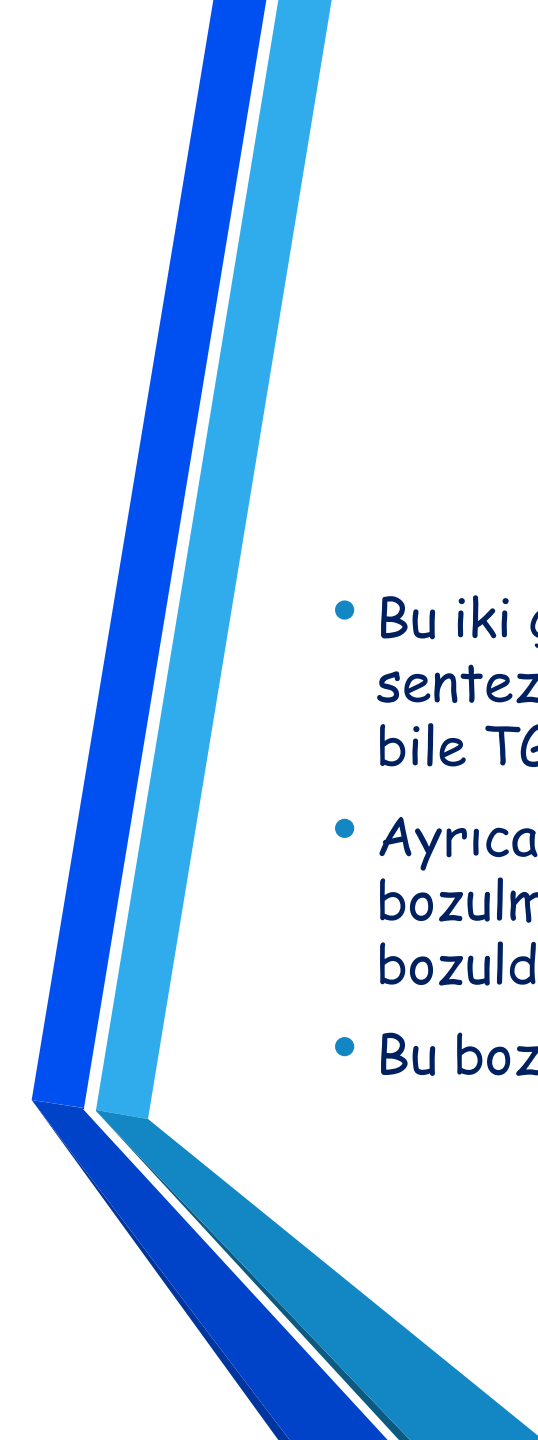
AÜTF İç Hastalıkları AD, Yoğun Bakım BD

Mart 2018


- 
- Kritik hastalık ciddi inflamatuvar yanıt ve en az bir organ yetmezliğin varlığı olarak tanımlanabilir.
 - Kritik hastalığa stres yanıtı normal metabolik homeostazda ciddi bozulmaya yol ağar.
 - Kritik hastalıkta lipid bozuklukları arasında hipertrigliseridemi, artmış serbest yağ asitleri, azalmış kolesterol iğereren proteinler, LDL ve HDL sayılabilir.
 - Barsak, karaciğer ve yağ doku metabolizması arasındaki kompleks ilişkiler değişilikleri belirler.
 - Kritik hastalık nedeniyle bu noktalardaki aksaklıklar/değişiklikler lipid bozukluklarına yol ağmaktadır.
 - Tedavi/beslenme amaçlı verilen lipidlerin de kritik hastalık seyri üzerine etkileri olabilmektedir.

- Kritik hastalar ve normal kontrollerin karşılaştırıldığı bir çalışmada, kritik hastalarda uzun-zincirli TG emilimi belirgin şekilde bozulmuş bulunmuştur.
 - 29 mekanik ventilatörde hasta
 - 16 sağlıklı gönüllü
 - ^{13}C -triolein içeren sıvı besin doğrudan duodenuma verilerek 6 saat boyunca ekshalat $^{13}\text{CO}_2$ ölçülmüş.
- Kritik hastalarda lipid emilimi yarıya kadar düşük
- İntestinal lipid metabolizmasının farklı basamakları değerlendirilemese ve orta-zincir ve kısa-zincir TG emilimleri değerlendirilmediyse de ciddi metabolik bozukluğa işaret ediyor olması açısından önemlidir.
 - Safra sekresyonu ve işlevleri, pankreatik ekzokrin fonksiyonlar, sindirilmiş lipidlerin enterositler tarafından alımı, şilomikron oluşumu ve sekresyonu

- Yakın zamanda, mekanik ventilatörde izlenen 182 kritik hastada adipoz dokularda lipid metabolizmasını araştıran bir alışma:
 - Kardiyojenik şok, sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS), ağır sepsis/ septik şok
- Tüm hastalara, YBÜ kabulünde, femoral adipoz dokuya mikrodiyaliz kateteri yerleştirilerek
- Plazma kolesterol, HDL, LDL, SYAleri, TG ve doku gliserol 1 ve 6.günlerde ölçüldü.
- İlk gün, hastaların %56'sında artmış doku lipolizine işaret eden artmış gliserol ve SYA vardı.
- şoktaki hastalarda subkutan lipoliz daha belirgindi.
- Tüm grupta TG artmış ve kolesterol, LDL, HDL azalmıştı.

- 
- Bu iki çalışmanın sonuçları, adipoz dokuda artmış lipolizin, karaciğerde VLDL sentezi için gereken yağ asitlerini sağladığını, böylece azalmış lipid Emiliminde bile TG düzeylerinin artabildiğini düşündürmektedir.
 - Ayrıca azalmış LDL ve HDL intravasküler kompartmanda lipid metabolizmasında bozulmalara işaret etmekte, *lesitin-kolesterol acyltransferaz* aktivitesinin bozulduğunu düşündürmektedir.
 - Bu bozulma insanlarda deneysel endotoksemide ve klinik sepsiste gösterilmiştir.

- Sepsis sırasında TG düzeylerinde artış, faydalı olabilir (pankreatit açısından dikkat!)
 - TG'den zengin lipoproteinlerin, özellikle şilomikron ve VLDL'nin endotoksini bağladığı, biyolojik etkilerini nötralize ettiği, hayvanları ölümden koruduğu gösterilmiştir.
- HDL partikülleri enfeksiyonu ve sistemik inflamatuvar yanıtı birkaç yol ile kontrol edebilmektedir.
 - İçeriğindeki kolesterol ve proteinlerin hepsi rol almaktadır.

- 
- Bu lipid değişiklikleri arkasındaki mekanizmalar arasında:
 - Doku lipoprotein lipaz inhibisyonu,
 - Hiperglisemi ve hiperinsulinemi nedeniyle artmış hepatik TG üretimi,
 - Sentez-kullanım dengesinde bozulma,
 - Sitokinler ve endoktoksinler ile etkileşim sayılabilir.
 - Ancak bu mekanizmaların katkı düzeyi bilinmemektedir.

Karnitin

- Karnitin eksikliği YBÜ hastalarında özellikle, uzun yatışlarda sıktır.
- Karnitin etkileri serbest yağ asitleri metabolizmasını etkiler:
 - Yağ asitleri iskelet kası ve kalpte birincil enerji kaynağı
 - Diyetteki yağ TG'e dönüşerek yağ dokuda depolanır (insülin).
 - Gerektiğinde, TG serbest yağ asitleri ve gliserole yıkılı (lipoliz/ epinefrin ve glukagon)
 - Serbest yağ asitleri albumine bağlanarak dolaşımda taşınır.
 - Hücre içinde serbest yağ asitleri mitokondri içerisine karnitin sistemi ile acylcarnitinler olarak giriş yapar.
 - Burada oksidasyonla metabolize olur. Enerji ve acetyl CoA ortaya çıkar (her siklusta iki karbon ayrılır)
 - Daha sonra acetyl CoA sitrik asid sikülusu ile yıkılır.
- Karnitin eksikliği mitokondriyel yağ asit beta oksidasyonunda bozulma nedeniyle hipertrigliseridemi ile ilişkilidir.

75 septik hasta, 75 enfeksiyon dışı hasta, 50 sağlıklı kontrolde TG metabolizmasının regülatörü olarak apolipoprotein A-V, düzeyleri incelenmiş.

- Tüm gruplarda total serum kolesterol ve HDL kontrolden düşüktü.
- Beklenmedik şekilde serum TG düzeyleri ve apolipoprotein A-V düzeyleri tüm gruplarda benzerdi. Ayrıca, apolipoprotein A-V düzeyleri ve TG arasında bir ilişki gösterilemedi.
- Düşük HDL düzeyleri yüksek mortaliteyi öngörmekteydi.
- Ciddi TKP veya sepsisi olanlarda ölenlerin 7.gün HDL ve LDL düzeyleri daha düşüktü ve HDL günler içinde düşüyordu.

Benzer sonuçlar, toplum kökenli enfeksiyonlar nedeniyle ciddi sepsisli 50 hastanın katıldığı çalışmada da elde edildi:

- Sağ kalanlarda HDL daha yüksekti; HDL >25 mg/dl olanların hepsi yaşadı.

- Kritik hastalıkta bazı lipid bozuklukları büyük ihtimalle organ disfonksiyonu ve yetmezliğine aracılık etmektedir.
- Sepsis indüklenen farelere yağ asidi sentaz inhibitörü (C75) verilmesi, etkin olarak karaciğerde serbest yağ asidi birikimini azalttı. İnflamasyon ve organ hasarının inhibisyonu ve sağkalımda iyileşme ile ilişkiliydi.
 - Serbest yağ asitlerinin inflamasyonu tetiklediği ve dokulara toksik olduğu düşünülebilir.
- Ayrıca, C75 aynı zamanda karnitin palmitoyltransferase 1'i stimüle ettiği için, sepsiste C75 tedavisi ile görülen fayda hem lipogenezin inhibisyonuna hem de yağ asit oksidasyonunda artışa bağlanabilir.
 - Karnitine palmitoyltransferase 1 - mitokondriyal yağ asidi oksidasyonu için hız kısıtlayıcı enzim.

Deneyisel insan endotoksemi modeli X klinik sepsis X SIRS hastaları - retrospektif çalışma :

- 15 gönüllü ve 150 klinik olgu
- Metabolomik analiz - plazma kütle spektrometri
- Komplike olmayan sepsis, ağır sepsis, septik şok, sepsis dışı SIRS, sepsiste kaybedilen hastalar
- Bazal düzeyden değişen 177 metabolitten
 - 75 (42%)'i lipid yolağına ait,
 - 55 (31%)'i amino asidlere ait,
 - 16 (9%)'sı karbonhidratlara ait,
 - 31 (17.5%)'i kofaktörler, vitaminler, enerji, nükleotid, peptid ve xenobiotikler

- Genel olarak, endotoksin verilen sağlıklı gönüllüler ve septik hastalarda değişiklikler benzer.
- Enfekte olmayan SIRS'lı hastalarda değişiklikler farklıydı.
- Sepsisten sağ çıkan hastaların değişiklikleri sağlıklı gönüllülerinki ile benzerdi. ancak kaybedilenlerin farklıydı.
 - En anlamlı farklı metabolitler *acylkarnitinlerdi*.
 - Sepsisten kaybedilenlerde, tüm bazal acylcarnitinler endotoksemik olgulardan çok yüksekti. Sepsisten kurtulanlarda endotoksemi grubu ile benzer şekilde acylcarnitinlerin yarısı bazalin altındaydı.
- Kritik hastalıkta azalmış serbest karnitin ile paralel olarak bozulmuş mitokondriyal fonksiyonlar ve serbest yağ asidi oksidasyonundaki bu değişikliklerin sağkalımdaki önemine işaret etmektedir.

- Özellikle bir lipid molekülü, lysophosphatidylcholine (LPC) YBÜ'ne kabul edilen septik hastalarda mortaliteyi tahmin etmede başarısı için test edildi.
- LPC phospholipase A2 aktivitesinin bir sonucudur. Fosfatidilkolinden araşidonik asidi serbestleştiren ve potent immunomodulator etkisi olan bir enzimdir.
- 7.gündeki LPC konsantrasyonu ölenlerde belirgin olarak düşüktü; uygun antibiyotik tedavisi altında LPC konsantrasyonu artmaktaydı; ancak uygun olmayan tedavi altında yükselmüyordu.
- Bir başka metabolomik çalışmada beş LPC tipi hem deneysel hem de klinik çalışmalarda anlamlı olarak düşüktü.

TEDAVIDE LİPIDLER

- Kritik hastalıkta ana konulardan birisi beslenmeleridir.
- Lipid bileşeni : besinsel etki + farmakolojik etkileri
- Parenteral X enteral beslenme :
 - Sadece parenteral beslenme ile karaciğer hasarı [parenteral beslenme ilişkili kolestatiz] beslenmenin lipid bileşenine bağlanmaktadır.
 - Genellikle soya bazlı ve soya bazlı lipidlerin kötü etkileri bilinmekte

TEDAVIDE LİPIDLER

- TPN ihtiyacı olan infantlarda parenteral lipid bileşenini soya bazlıdan balık yağı bazlıya değiştirince karaciğer hasar riski azalmakta; düzelme hızlanmaktaydı.
- Balık yağı bazlı lipid preparatlarının faydalı etkileri doz azaltımı ile ilgili değil, her iki grup benzer miktarda lipid aldı (lipid/kg/gün).
- Ancak, balık yağı bazlı lipid preparatlarının uzun süreli verilmesinin parenteral beslenme ilişkili kolestazi tek başına; enteral beslenmeyi arttırmadan düzeltmesi mümkün mü gösterilememiştir.

- Retrospektif bir çalışma intravenöz balık yağı emülsiyonunun karaciğer fonksiyonlarına etkisini araştırmıştır.
 - Karaciğer hasarı : TPN uygulaması boyunca GGT, ALP artışı ile takip edilmiştir.
 - Balık yağı verilmesi GGT ve ALP değerlerinde anlamlı düşme ile ilişkiliydi.
- Deneysel bir modelde, farelerin parenteral beslenmesi ile karaciğerde TG biriktiği -steatoz- ve bunun intraperitoneal omega-3 yağ asitleri verilmesi ile önlenebildiği gösterilmiştir.

Farmakonutrisyon

Kısa süreli balık yağı temelli lipid emülsiyonunun, yaşlı kritik hastalarda sitokin düzeylerine incelendiği bir çalışmada:

- 40 enteral beslenen hasta, 60-80 yaşları arasında, YBÜ'ye kabulün ilk 48 saatinde
- 15 hasta balık yağı emülsiyonu (0.2 g/kg VA) 3 gün üst üste 6 saatlik infüzyon
- Gruplar arasında YBÜ yatış süresi, MV süresi, mortalite açısından fark yoktu.
- TNF-a ve IL-8 düzeyleri balık yağı emülsiyonu grubunda daha düşüktü.
- IL-1b ve IL-6 düzeyleri farklı değildi.
- IL-10 düzeylerine artış vardı. (antiinflamatuvar sitokin)
- Yaşlı YBÜ hastalarında balıkyağı verilmesi faydalı olabilir.

Septik YBÜ hastalarında prospektif, randomize bir çalışmada:

- Standard tedavi X parenteral omega-3 yağ asitleri (beslenmeden bağımsız olarak) .
- Balık yağı verilen grupta daha az organ disfonksiyonu gelişimi gözlemlendi.
- Yatış süreleri ve toplam mortalite açısından fark yoktu.
- Ancak daha hafif sepsisi olan hasta alt grubunda omega-3 ile mortalitede azalma gözlemlendi.

- Omega-3 yağ asidi içeren enteral formülasyonlar ile beslenen ARDS'li hastaları içeren 7 çalışmanın sonuçlarında:
- Sonuçlar tartışmalı
- Sonlanımdaki fark büyük oranda tedavi ve kontrol formüllerinin göreceli yağ içeriğine bağlı görünüyordu.
- Bu hasta grubunda yüksek yağ içerikli ürünlerin kullanılmaması gerektiği sonucuna varıldı.

Calder

- 6'sının değerlendirildiği bir meta-analiz sonucuna göre balık yağının devamlı infüzyonunu sonlanımları iyileştirdiği bildirilmiştir. Özellikle ARDS'li hastalarda. Ancak bolus tedavi önerilememektedir.
- Aynı çalışmaların incelendiği farklı bir yayında ise mortalite, ventilatörsüz gün ya da YBÜ yatışı açısından bir fark olmadığı bildirilmiştir.

Kritik Hastada Lipid İlişkili Durumlar

- Esansiyel yağ asitlerinden birçok lipid mediatör salınmaktadır:
 - İmmün yanıtı etkileyebilecek arachidonic, eicosapentaenoic, ve docosahexaenoic asidler (AA, EPA, and DHA),
 - Proinflamatuvar lipid mediatörler leukotrienler ve prostaglandinler
 - İnflamatuvar sürecin çözülmesinde rol alan lipid bileşenler [resolvinler, protektinler, maresinler (MaR1)]
- Bu lipid bileşenler nötrofil ve nötrofil ilişkili ajanların sınırlandırılmasında ve makrofaj klirensinin arttırılmasında rol almaktadır.
- Makrofajlardan salınan, DHA derivasyonu olan MaR1 aracılıklı antiinflamatuvar etkilerin incelendiği LPS ile indüklenmiş akciğer hasarı modelinde, MaR1'in koruyucu olduğu gösterilmiştir.
 - MaR1 nötrofil adhezyonunu ve proinflamatuvar sitokin üretimini inhibe etmiştir.
 - MaR1 ARDS tedavisi için bir hedef olarak görülebilir.

- 
- Ciddi çoklu travma hastalarında ARDS gelişimini önlemek için EPA ve gamma linolenic asitden zengin beslenmenin denendiği bir çalışmada belirgin düzelme gösterilememiştir.

Kagan et al.

- Oysa farklı hastalık gruplarında eritrositlerin membran bileşenlerine bakıldığında EPA düzeylerinde belirgin azalma olduğu gösterilmiştir. Bu azalma en belirgin travma hastalarında bulunmuştur.

Silva and Singer

ÖZET

- Kritik hastalık sırasında lipid metabolizması genellikle değerlendirilmemektedir.
- Ancak önemli metabolik değişiklikler vardır:
 - Enteral yağ emiliminde azalma
 - Adipoz dokuda artmış lipoliz
- TG düzeylerinde artış ve LDL ve HDLde azalma lecithin-cholesterol acyltransferase aktivitesinde azalmaya işaret etmektedir:
 - Düşük HDL yüksek mortalite ile ilişkili olabilir.
 - Artmış TG koruyucu olabilir.

ÖZET

- Kritik hastalıkta serbest karnitinin azalmasının mitokondriyal fonksiyonlar ve serbest yağ asidi oksidasyonunda bozulma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.
- Sepsiste, yakın zamanlı metabolomik çalışmalar, sağ kalanlar ve kaybedilenleri ayırmada en önemli metabolit grubunun **acylcarnitinler** olduğunu göstermiştir.
- **LPC** de ağır septik hastalarda mortaliteyi tahminde kullanılabilecek bir lipid molekülü olarak ön plana çıkmaktadır.
- Enteral ve parenteral yolla lipid tedavisi uygulamasında da bilgi birikimi hızla artmakta:
 - Membran bileşenlerinin ayarlanması, metabolik değişimlerin yönetilmesi, ...