

Neue Aspekte zu Lipidemulsionen

*K.G. Kreymann
Zentrum für Innere Medizin
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf*

Zwei einfache Fragen:

ab wann ?

wieviel ?

Zwei einfache Antworten:

sofort oder nie

sehr viel oder gar nicht

Die wichtigsten Punkte:

- In der akuten Phase kritischer Erkrankungen sind Fettsäuren die physiologischen Energieträger.
- In der akuten Phase kann durch einen höheren Lipidanteil in der Ernährung eine Hyperglykämie vermieden werden.
- In der unkritischen (anabolen) Phase kann durch einen höheren Kohlenhydratanteil der Proteinstoffwechsel positiv beeinflusst werden.

Lipidemulsionen ab wann – wie viel ?

Fett versus Glucose

- Vorteile der Lipidzufuhr
- Vorteile der Glucosezufuhr
- Fett vs. kein Fett

Merkmale des SIRS Stoffwechsels

Merkmale des SIRS Stoffwechsels

- **Vermehrte Proteolyse**
 - Abbau von Muskulatur, Enzymen und Immunglobulinen
 - Verzögertes Weaning, Nosokomiale Infektionen
- **Insulinresistenz**
 - Erhöhte Blutzuckerspiegel
 - Vermehrte Komplikationen
- **Erhöhter Energieumsatz**
 - Verbrauch körpereigener Ressourcen

Merkmale des SIRS Stoffwechsels

Teleologische Antwort des Körpers

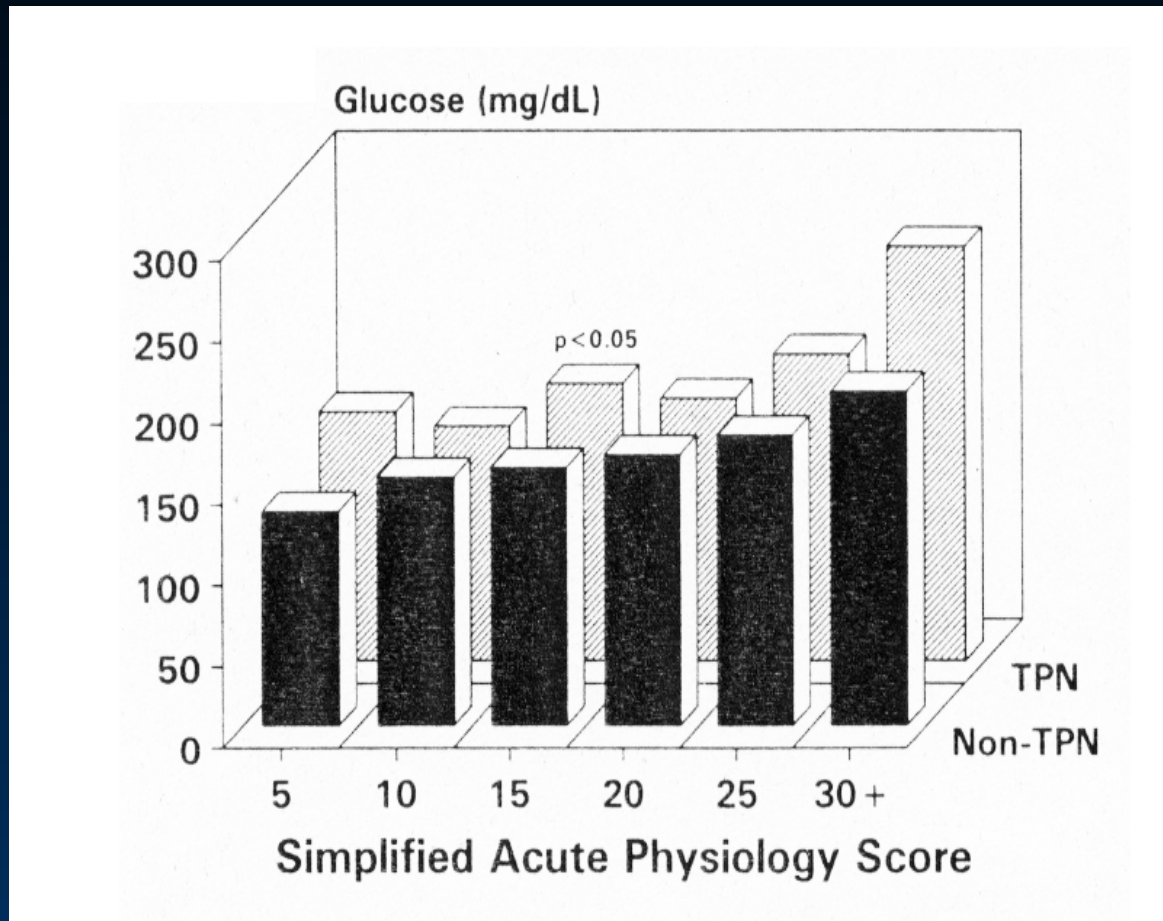
- **Vermehrte Proteolyse**
 - Bereitstellung von Aminosäuren für die Proteinsynthese und die Glukoneogenese
- **Insulinresistenz**
 - Einsparen von Glucose und dadurch Senkung des Muskelabbaus
- **Erhöhter Energieumsatz**
 - Proteinsynthese und Abwehrfunktionen

Bedeutung der Insulinresistenz

- Die durch eine Sepsis induzierten Stoffwechselveränderungen wurden im Laufe der Evolution unter nicht-intensivmedizinischen Bedingungen entwickelt.
- Nach Entleerung der Glycogenspeicher herrscht Glucosemangel.
- Gluconeogenese bedeutet automatisch Proteolyse zur Bereitstellung glucoplastischer Aminosäuren.

Plasma Glukose Spiegel in Abhängigkeit vom SAPS Score und von parenteraler Ernährung

- H.S. Bjerke et al. 1992 -



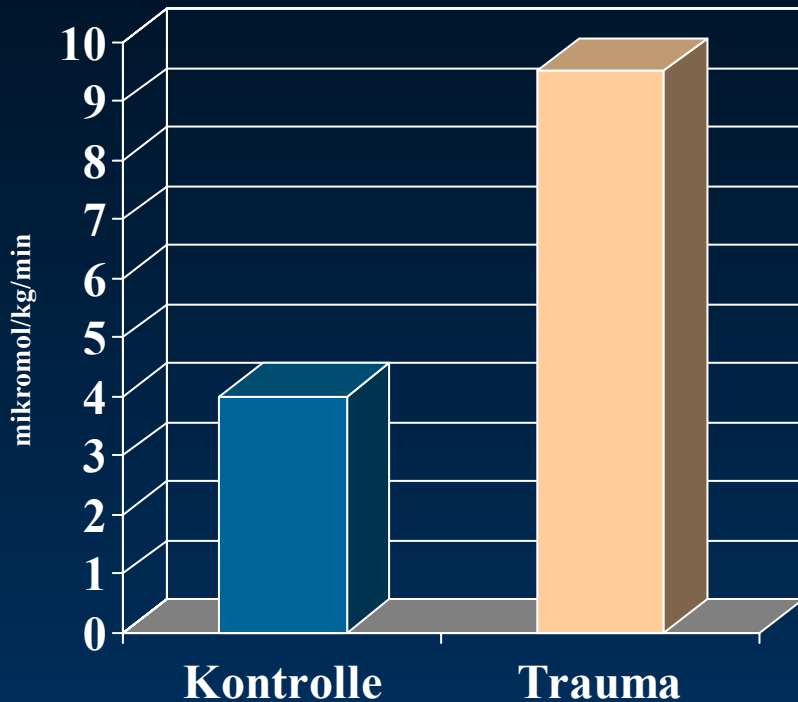
Ursache der Hyperglykämie

- Die bei septischen Patienten gemessenen erhöhten Blutzuckerspiegel sind Ausdruck eines luxuriösen Überwiegens der Gluconeogenese über den Glucoseverbrauch im Sinne einer Alles-oder-Nichts Reaktion.

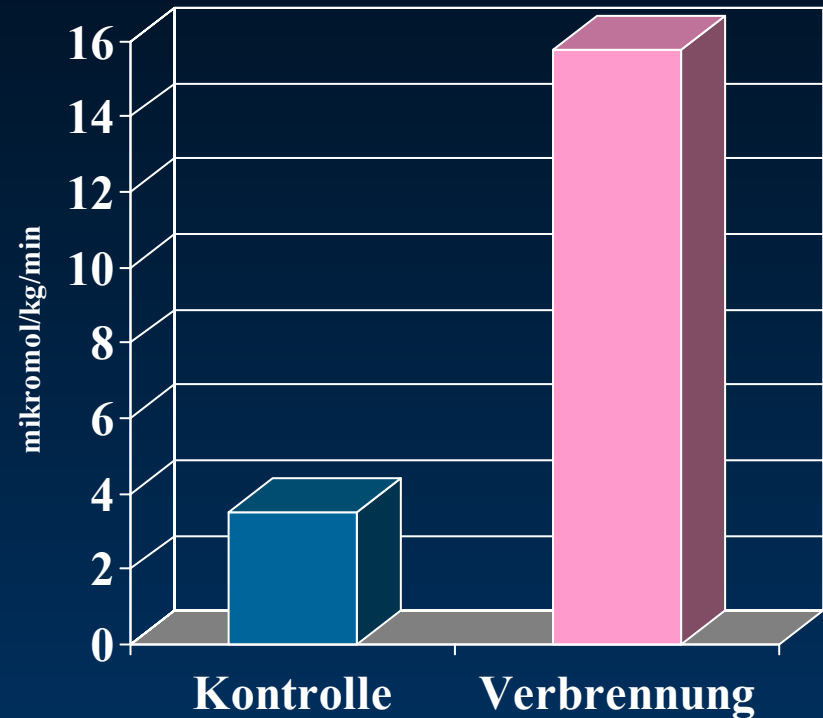
„Substrate Cycling“ von Glukose und Fett bei schwerer Verbrennung

- R.R. Wolfe et al. 1987 -

Glukose Cycling

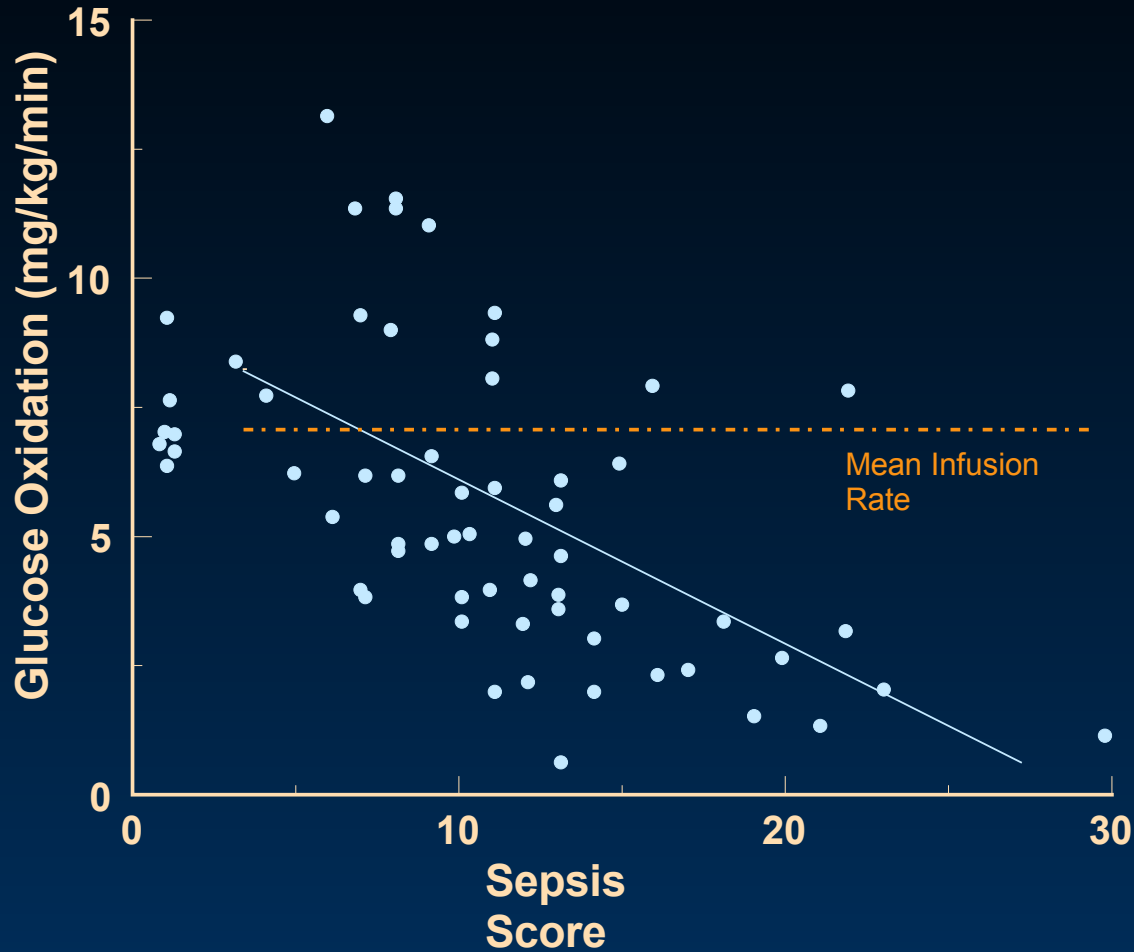


Fettsäuren Cycling



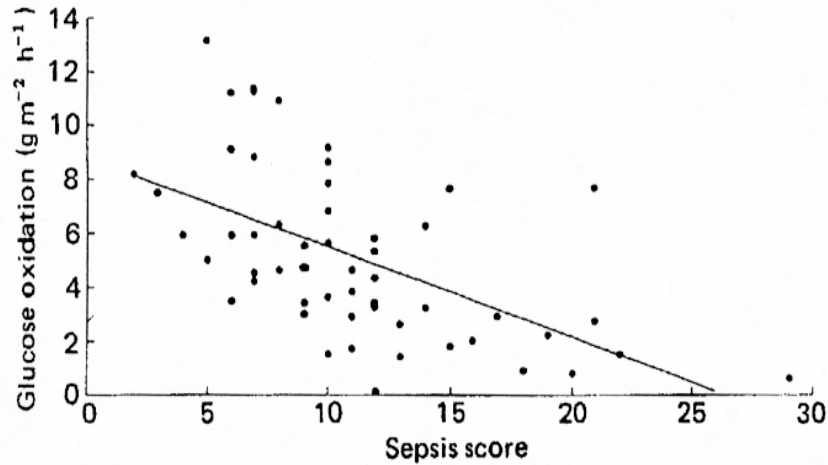
N Engl J Med 317: 403-8

Glucose Oxidation bei Sepsis

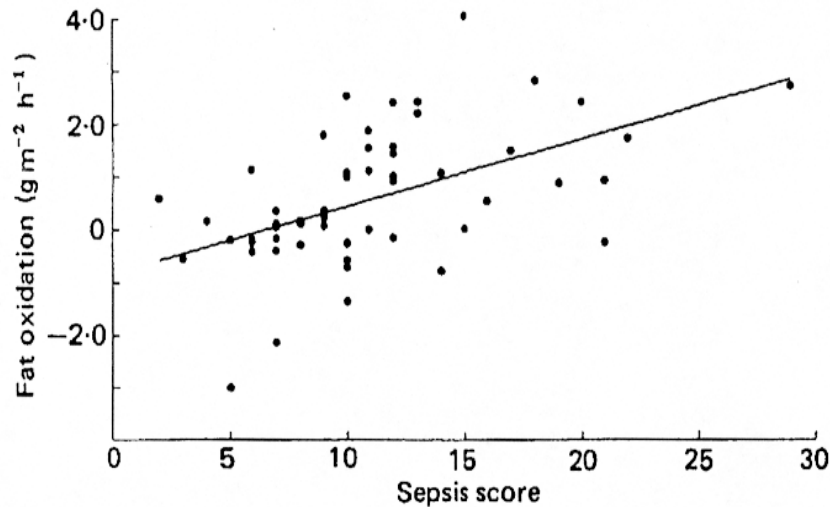


Kohlenhydrat- und Fettoxidation bei Sepsis

Kohlenhydratoxidation



Fettoxidation



- H.B. Stoner et al. 1983 -

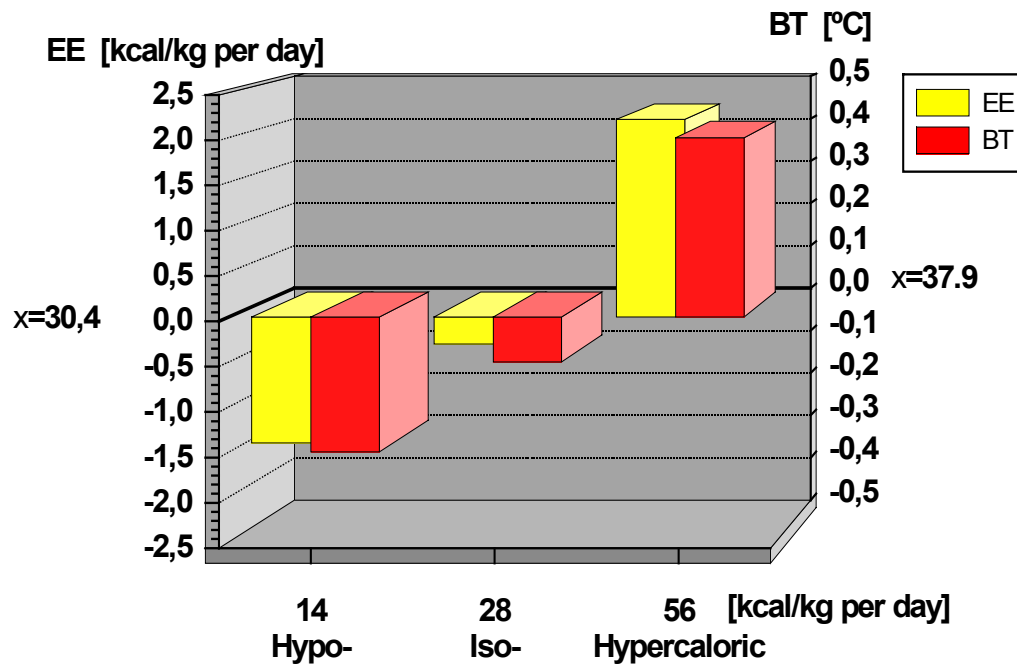
Br J Surg 70: 32-5

Immediate metabolic effects of different nutritional regimens

	Hypo-	Iso-	Hyper-	caloric
Caloric regimen	14	28	56	kcal/KG
Amino Acids (AA)	0.5	1.0	2.0	g/KG per day
Carbohydrates (COH)	3.0	6.0	12.0	g/KG per day
COH:AA	6:1	6:1	6:1	
Infusion duration	12h	12h	12h	

Immediate metabolic effects of different nutritional regimens (II)

Energy Expenditure and Body Temperature during hypo-, iso- and hypercaloric nutrition

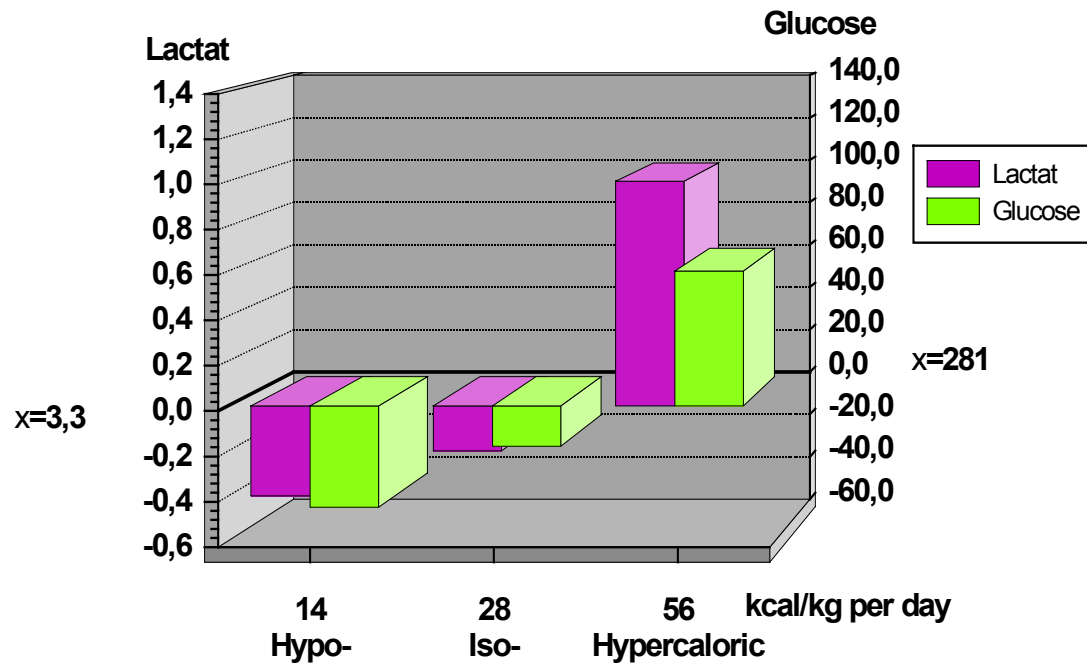


Immediate metabolic effects of different nutritional regimens (IV)

	Hypo-	Iso-	Hyper-	caloric
Caloric regimen	14	28	56	kcal/KG
Insulin dosage	33	52	98	U/12 h i.v.
Glucose level	234	257	341	mg/dl
Lactate level	2.1	2.3	3.6	mmol/l

Immediate metabolic effects of different nutritional regimens (V)

Serum lactate and blood glucose levels during hypo-, iso- and hypercaloric nutrition



Intensive Insulin Therapy in Critically Ill Patients

Studienprotokoll

- G. Van den Berghe et al. 2001 -

Design:

Randomisierte, kontrollierte Studie

Patienten

1.548 überwiegend chirurgische Patienten

Intervention:

TPN/EN/gemischt + Insulin bis BZ 80-110 mg/dl

TPN/EN/gemischt + Insulin bis BZ < 215 mg/dl

Endpunkte:

Überlebensrate ICU, Überlebensrate Krankenhaus

Intensive Insulin Therapy in Critically Ill Patients

Ergebnisse I

- G. Van den Berghe et al. 2001 -

Verstorben auf der Intensivstation:

Intensivierte Insulintherapie:	4.6 % (p<0.04)
Kontrolle:	8.0 %

Verstorben im Krankenhaus:

Intensivierte Insulintherapie:	7.2 % (p<0.01)
Kontrolle:	10.0 %

Intensive Insulin Therapy in Critically Ill Patients

Ergebnisse II

- G. Van den Berghe et al. 2001 -

Verbesserung weiterer Parameter

Positive Blutkulturen	- 44 %
Akutes Nierenversagen	- 41 %
Transfusionen	- 50 %
Polyneuropathien	- 44 %

Glukose- vs. Fettbasierte parenterale Ernährung

Studienprotokoll

- L. Tappy 1998 -

Design:

Kontrollierte Studie

Experiment

16 chirurgische Intensivpatienten für 5 Tage

Intervention:

TPN mit 75% Glukose, 15% Aminosäuren und 10% Fett

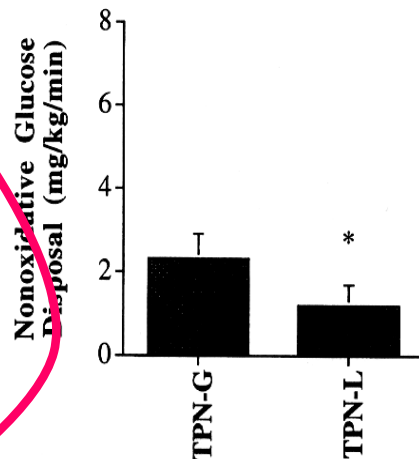
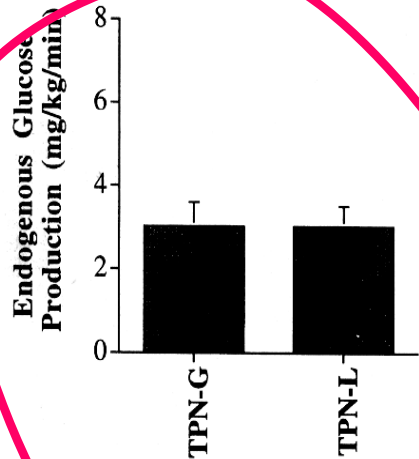
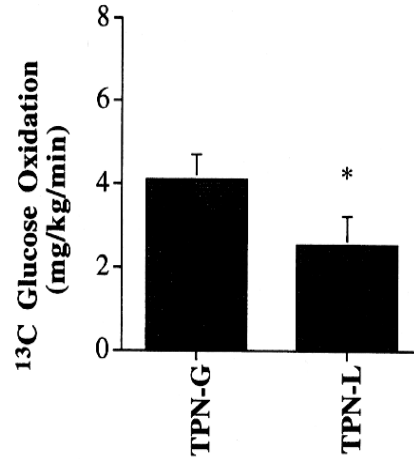
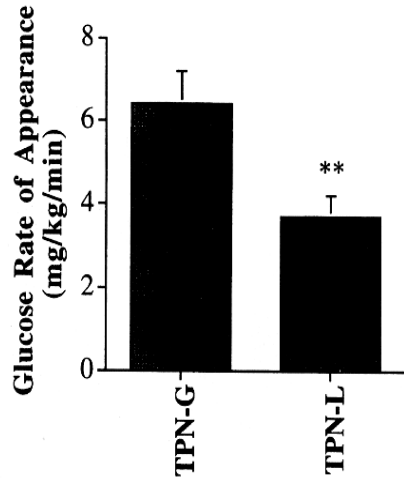
TPN mit 15% Glukose, 15% Aminosäuren und 70% Fett

dann Infusion von ^{13}C Glukose und ^{13}C Acetate

Endpunkte:

Glukoneogenese, Liponeogenese, Vco_2

Einfluß von Glukose vs. Fett auf Lipogenese und Gasaustausch



- L. Tappy 1998 -

Kohlenhydratmetabolismus

Effekte von 75% Lipid vs. 0% Lipid

Studienprotokoll

- Kohlhardt SR et al. 1994 -

Studiendesign

Randomisierte Crossover Studie

Patienten

14 Patienten nach größerer Abdominalchirurgie

Intervention

Parenterale Ernährung mit 75% der NPK als Fett

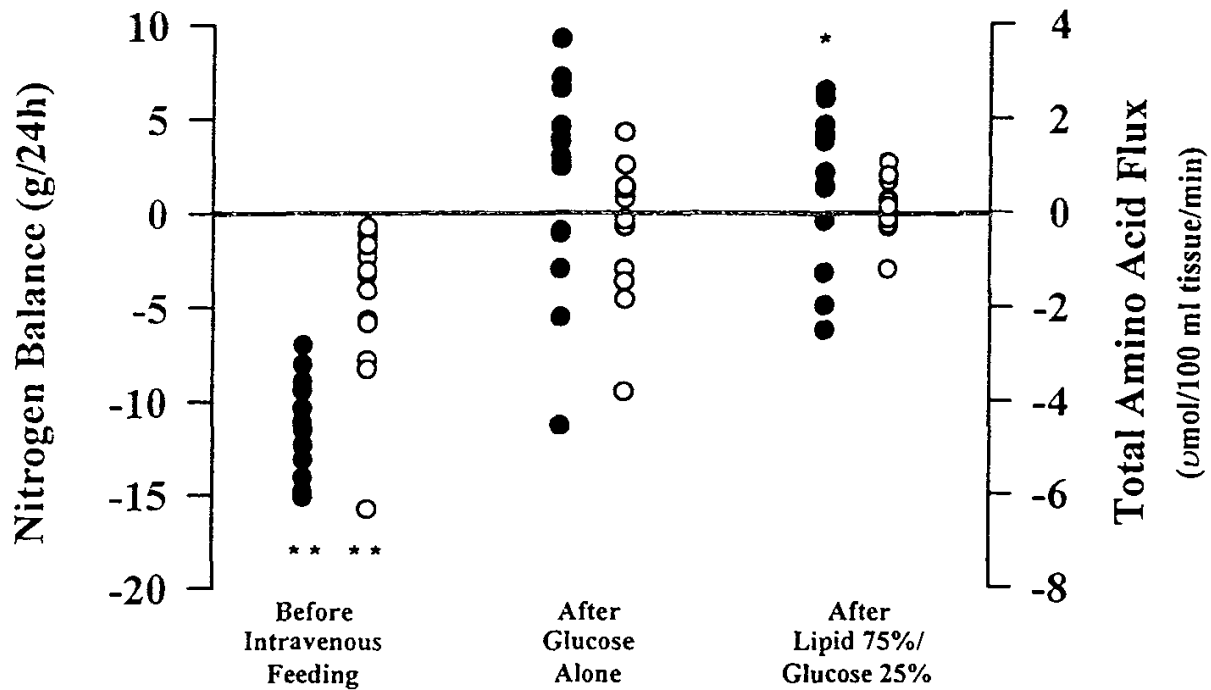
Parenterale Ernährung mit 100% der NPK als Glucose

Messungen

Aminosäurenflux in der unteren Extremität

75% Fett vs. 100% Glucose

- Kohlhardt SR et al. 1994 -



Schlussfolgerung I

- Fettsäuren sind in der akuten Phase das physiologische Energiesubstrat.
- Eine hohe Zufuhr von Glucose erhöht das Risiko der Hyperglykämie. Diese ist mit einer erhöhten Komplikationsrate verbunden.
- Durch Zufuhr von Lipiden kann diese vermindert werden. Die Stickstoffbilanz wird dadurch nicht schlechter.
- Studien mit klinischen Outcome Parametern liegen bisher nicht vor.

Lipidemulsionen

ab wann – wie viel ?

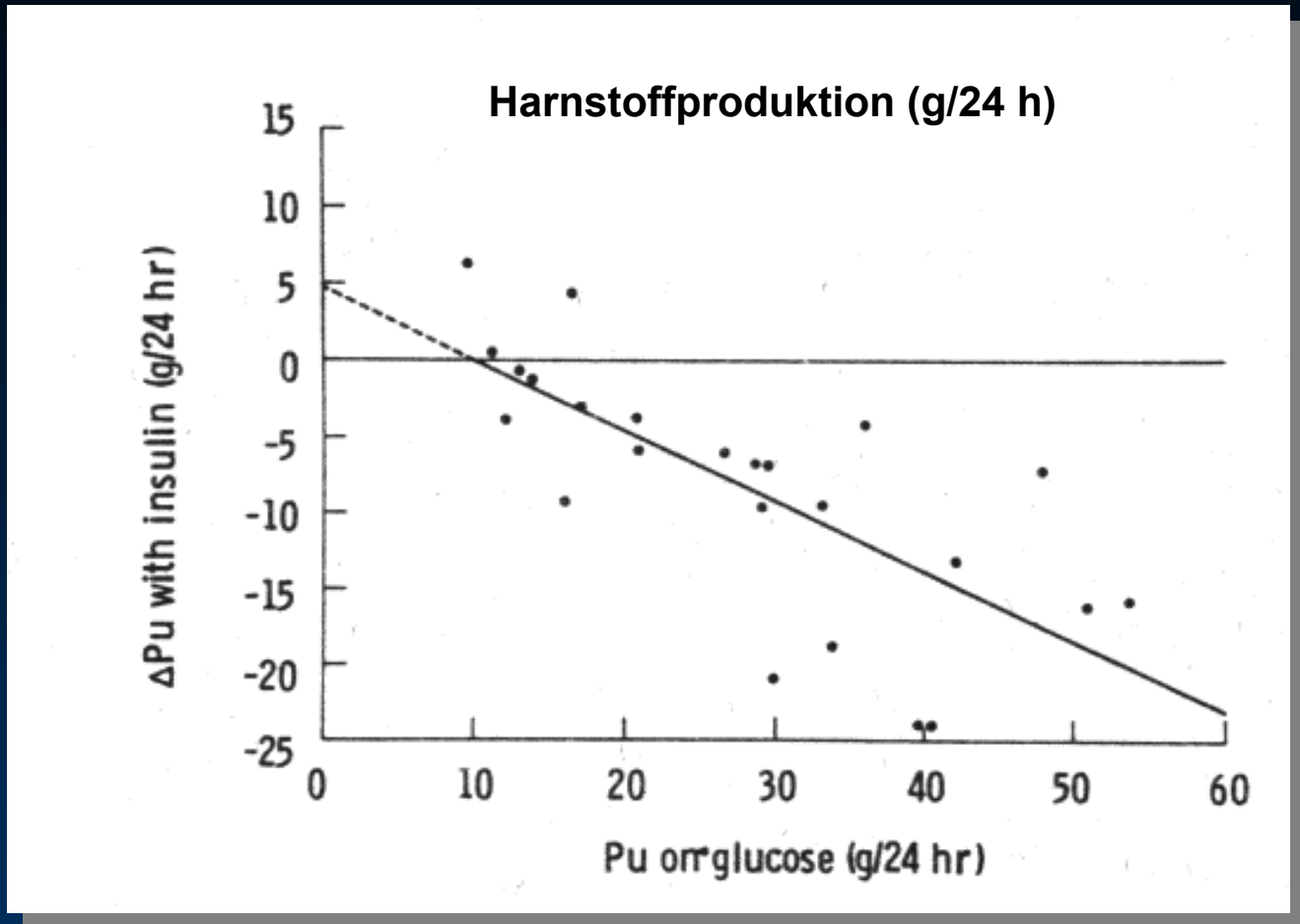
- ✓ Vorteile der Lipidzufuhr
- Vorteile der Glucosezufuhr
- Fett vs. kein Fett

These

- Glucosezufuhr erhöht die endogenen Insulinspiegel.
- Insulin wirkt nicht nur auf den Kohlenhydratstoffwechsel, sondern auch auf den Proteinstoffwechsel.
- Insulin erhöht die Proteinsynthese und vermindert die Proteinkatabolie.

Insulin verhindert den Proteinkatabolismus

- Woolfson AMJ, Alison SP et al. 1979



Insulin Diminishes Nitrogen Flux from Muscle

Studienprotokoll

- *D.C. Brooks et al. 1986* -

Studiendesign

Einfluß von Insulin auf die AS-Freisetzung der Unterarmmuskulatur

Patienten

4 Traumapatienten, 5 Normalpersonen

Intervention

Hyperinsulinämische Glucose Clamp Technik, Kanülierung des Unterarms

Messungen

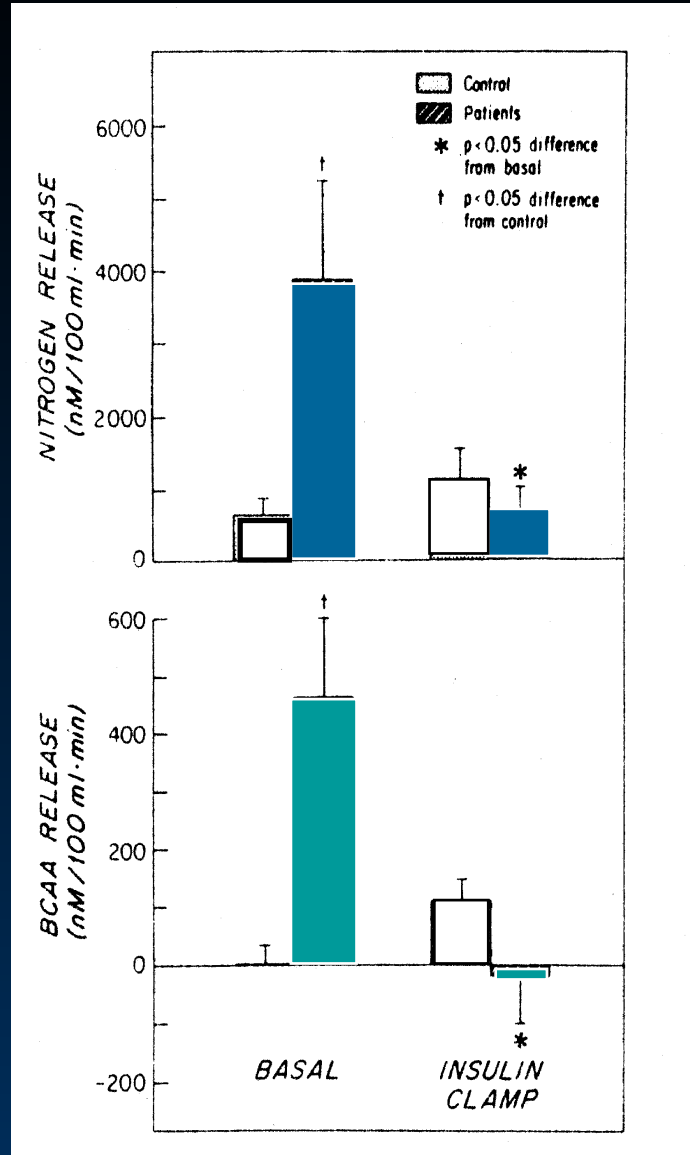
Aminosäurenkonzentrationen und Blutfluß

Stickstoff- und Aminosäurefreisetzung unter Insulin

N-Freisetzung

- D.C. Brooks et al. 1986 -

BCAA Freisetzung



Efficacy of a high-carbohydrate diet in catabolic illness

Studienprotokoll

- Hart DW et al. 2001 -

Design:

Randomisierte crossover Studie

Patienten

14 Kinder mit schwerer Verbrennung (>40% KOF)

Intervention:

Enterale Ernährung mit 82% KH, 3% Fett

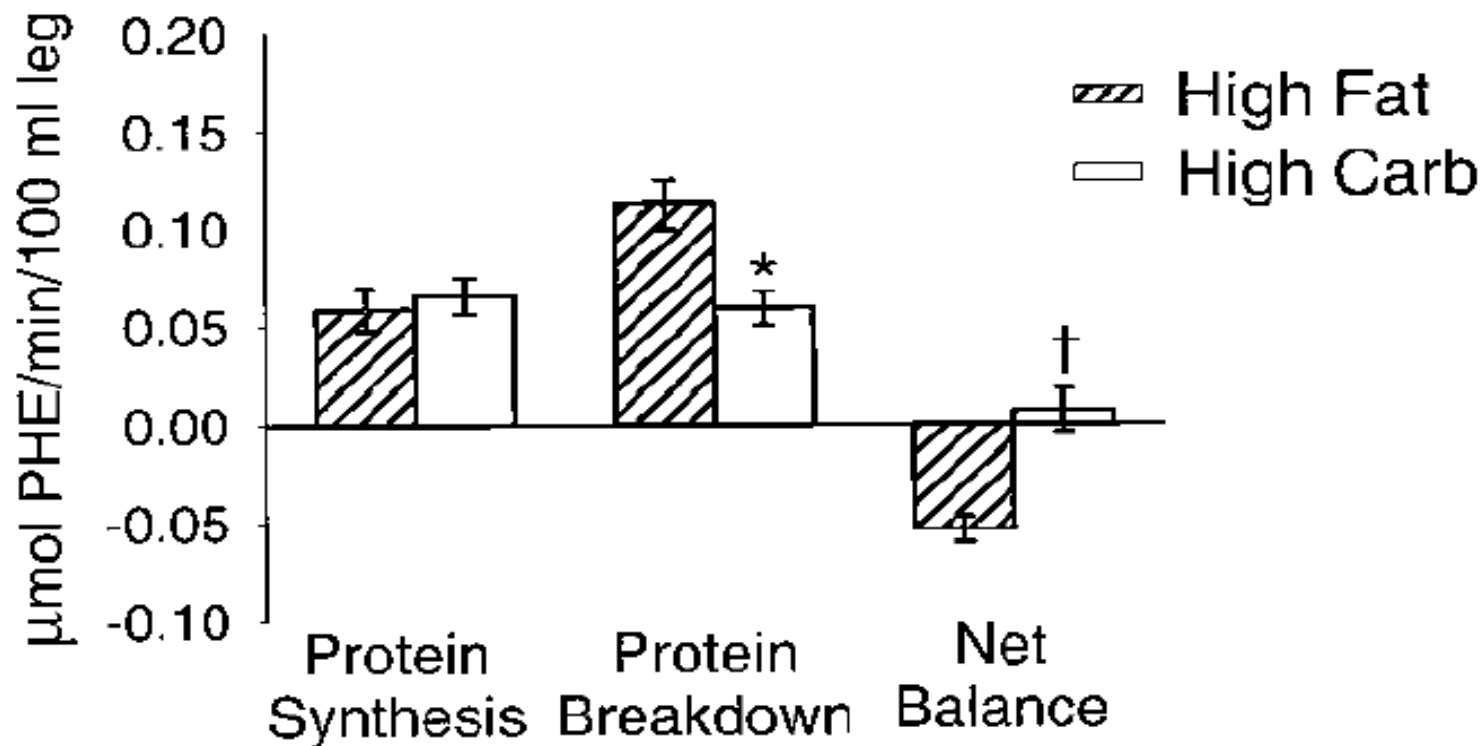
Enterale Ernährung mit 42% KH, 44% Fett

Endpunkte:

Protein Kinetik in der Muskulatur (d5-Phenylalanin-Infusion)

Efficacy of a high-carbohydrate diet in catabolic illness

- Hart DW et al. 2001 -



Schlussfolgerung II

- In den unkritischen (anabolen Phasen) einer Erkrankung werden Kohlenhydrate problemlos verstoffwechselt.
- Eine Kohlenhydratreiche Ernährung kann in dieser Phase wahrscheinlich den Proteinstoffwechsel positiv beeinflussen.
- Studien mit klinischen Outcome Parametern liegen bisher nicht vor.

Lipidemulsionen ab wann – wie viel ?

- ✓ Vorteile der Lipidzufuhr
- ✓ Vorteile der Glucosezufuhr
- Fett vs. kein Fett

TPN mit und ohne Fett bei Trauma Patienten

Studienprotokoll

- F.D. Battistella 1997 -

Design

Randomisierte Studie

Ansatz

60 Trauma Patienten mit SS 27 ± 8 und APACHE II 23 ± 6
und TPN über 10 Tage postoperativ

Intervention

TPN mit	25% der kcal als Fett
oder	kein Fett
damit auch	25% weniger Kalorien

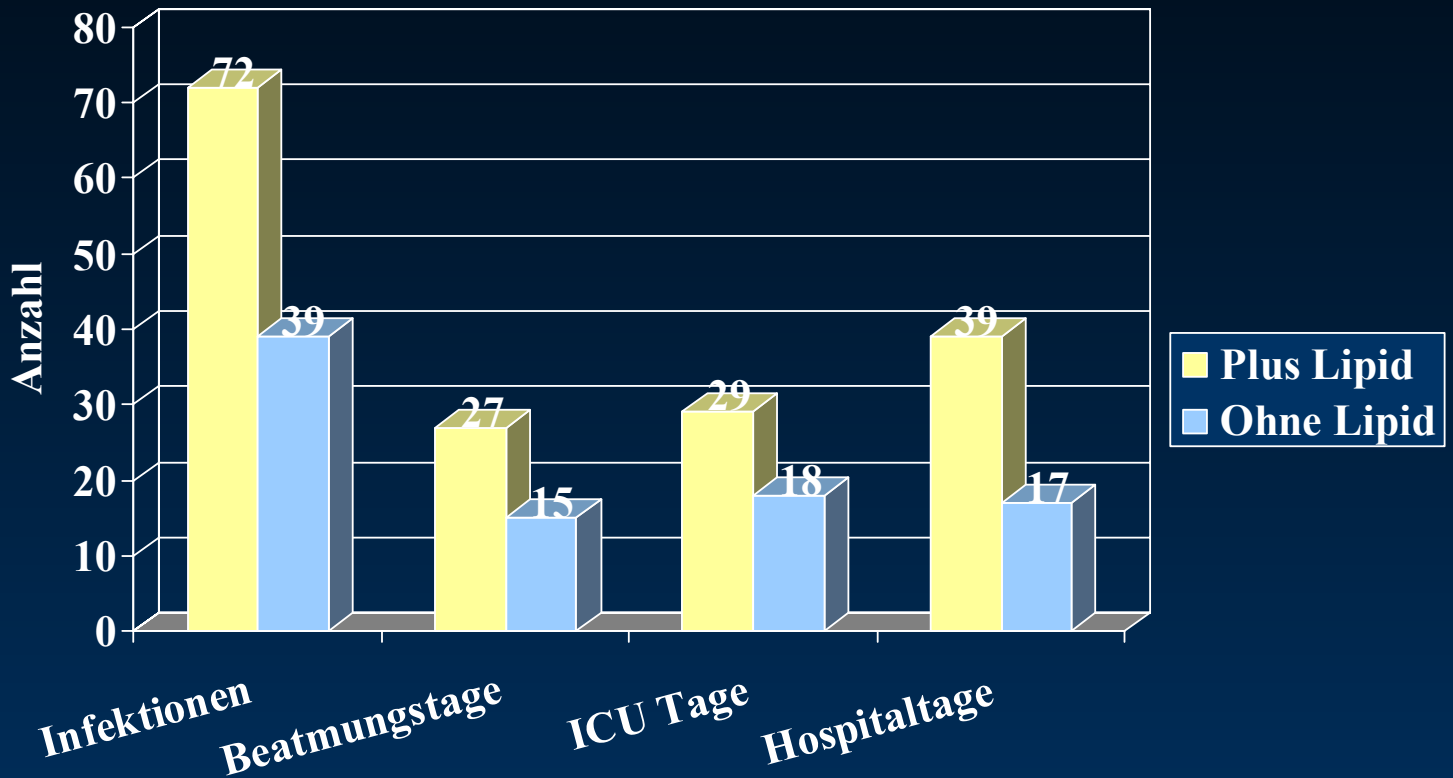
TPN mit und ohne Fett bei Trauma Patienten

Merkmale der TPN

	plus Lipid	ohne Lipid
Beginn der TPN an Tag	4±2	5±2
Nicht Protein kcal/kg/Tag	28±2	21±2
Aminosäuren	1,6±0,2	1,6±0,2
N-Balance	-9±7	-9±5
Flüssigkeit (l über 10Tage)	3,8±8,8	1,4±7,5
Insulin (über 10 Tage)	245	227

TPN mit und ohne Fett bei Trauma Patienten

Klinische Ergebnisse



TPN mit und ohne ω -6 LCT bei Trauma Patienten

killer cell Aktivität Tag5/Tag1

	plus Lipid	ohne Lipid
LAK	0,65	1,2*
NK	0,45	1,4*

* $p < 0,05$

LAK= lymphokine activated killer cell activity

NK= natural killer cell activity

A simplified method for hypoenergetic support in obese patients

Study Protocol

Choban PS 1997

Objective

To evaluate whether a restricted-energy TPN providing 2 g protein/kg IBM could be as efficient as standard TPN

Design

Prospective, double blind, randomized trial

Patients

30 medical or surgical patients
Weight: >130% of IBW (Hamwi),

Methods

No measurement of REE
Nitrogen balance

A simplified method for hypoenergetic support in obese patients

Study Protocol

Choban PS 1997

Intervention

Study:	TPN providing 2 g protein/ kg IBW
Control:	double amount of carbohydrates and fat

A simplified method for hypoenergetic support in obese patients

Results

Choban PS 1997

Patients

Study: 97±19 kg (165% IBW)

Control: 90±17 kg (160% IBW)

Study: BMI 36 ±5

Control: BMI 34 ±6

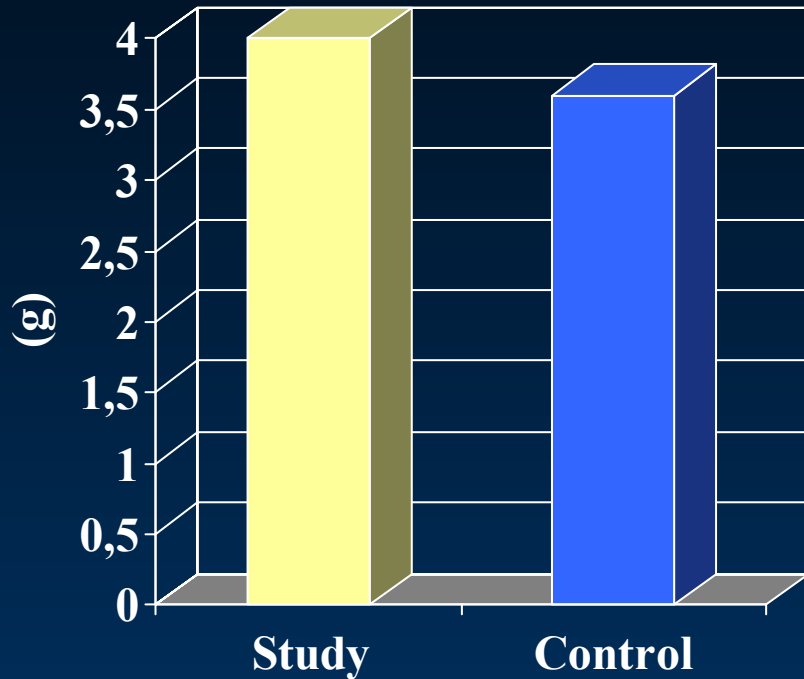
Study: 814 nonprotein kcal/d

Control: 1507 nonprotein kcal/d

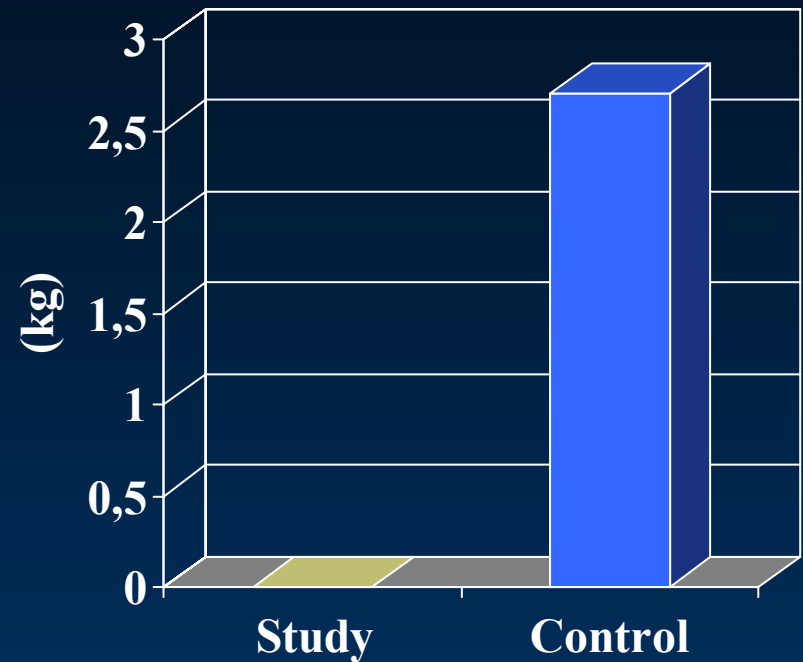
A simplified method for hypoenergetic support in obese patients

Choban PS 1997

Nitrogen Balance



Weight Gain



Schlussfolgerung III

- Die Menge an applizierten Lipiden sollte nicht in g/kg angegeben werden, sondern als Prozent der Non-Protein Kalorien.
- Die absolute Menge hängt auch vom Ausmaß der Fettressourcen ab.
- Bei Patienten mit einem hohen Fettreservoir (Adipositas) ist eine Reduktion der Fettzufuhr möglich.

Zusammenfassung

- In der akuten Phase kritischer Erkrankungen sind Fettsäuren die physiologischen Energieträger.
- Im Gegensatz zu der häufig geäußerten Meinung sollten Fettemulsionen gerade in dieser Phase eingesetzt werden.
- In der unkritischen Phase einer Erkrankung könnte ein hoher Kohlenhydratanteil den Proteinstoffwechsel positiv beeinflussen.

