

# 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

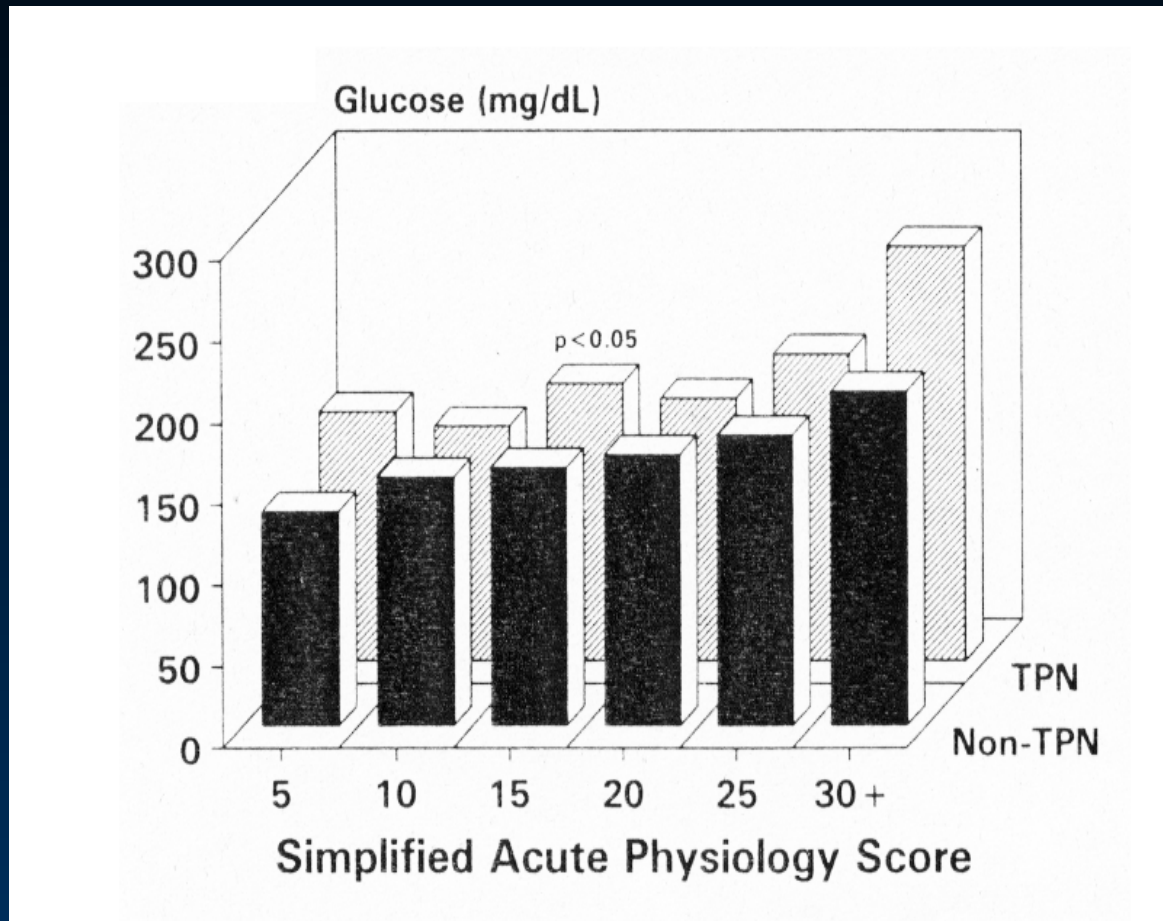
# Bedeutung der Insulinresistenz

- 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 -



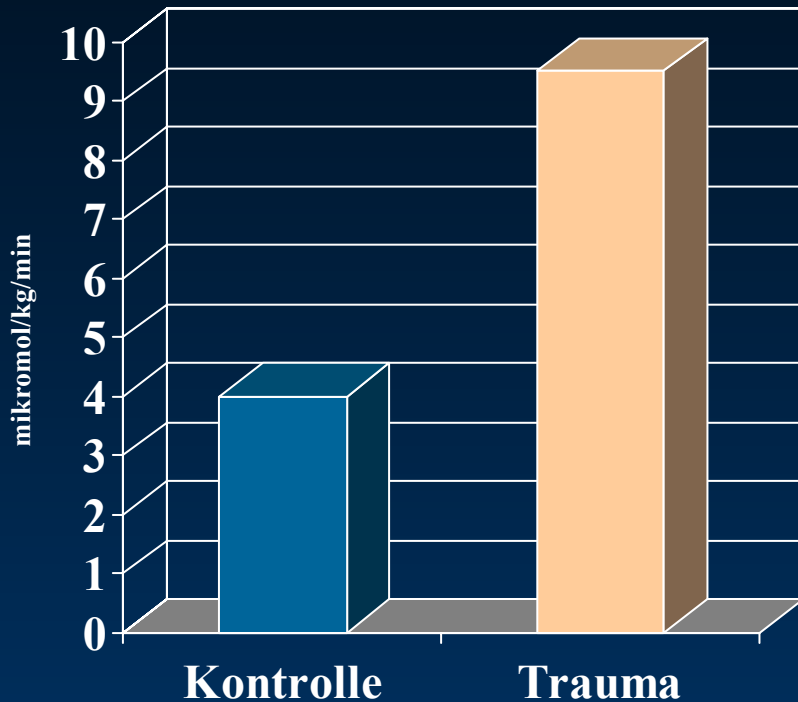
# Ursache der Hyperglykämie

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

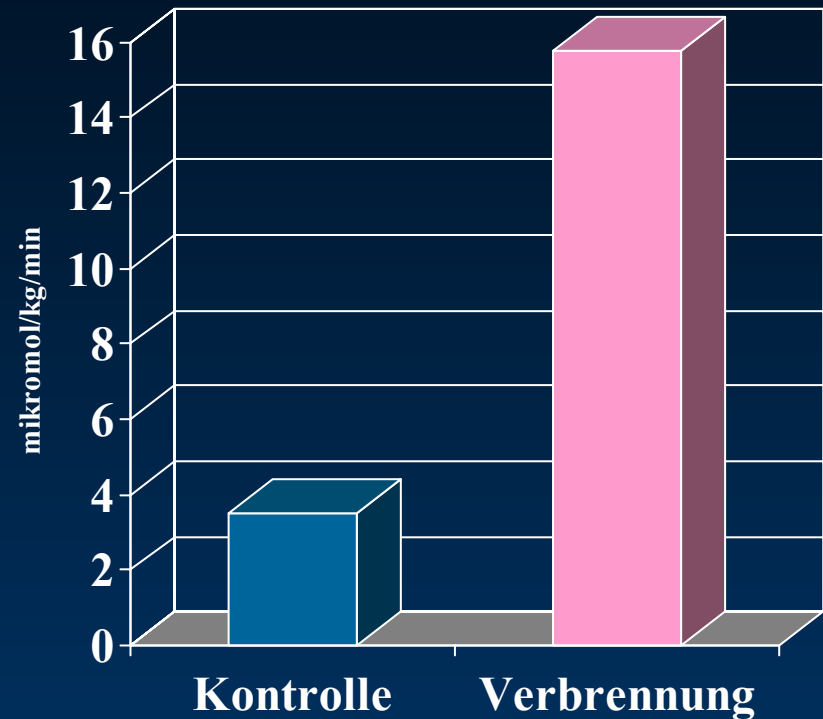
# „Substrate Cycling“ von Glukose und Fett bei schwerer Verbrennung

- R.R. Wolfe et al. 1987 -

## Glukose Cycling

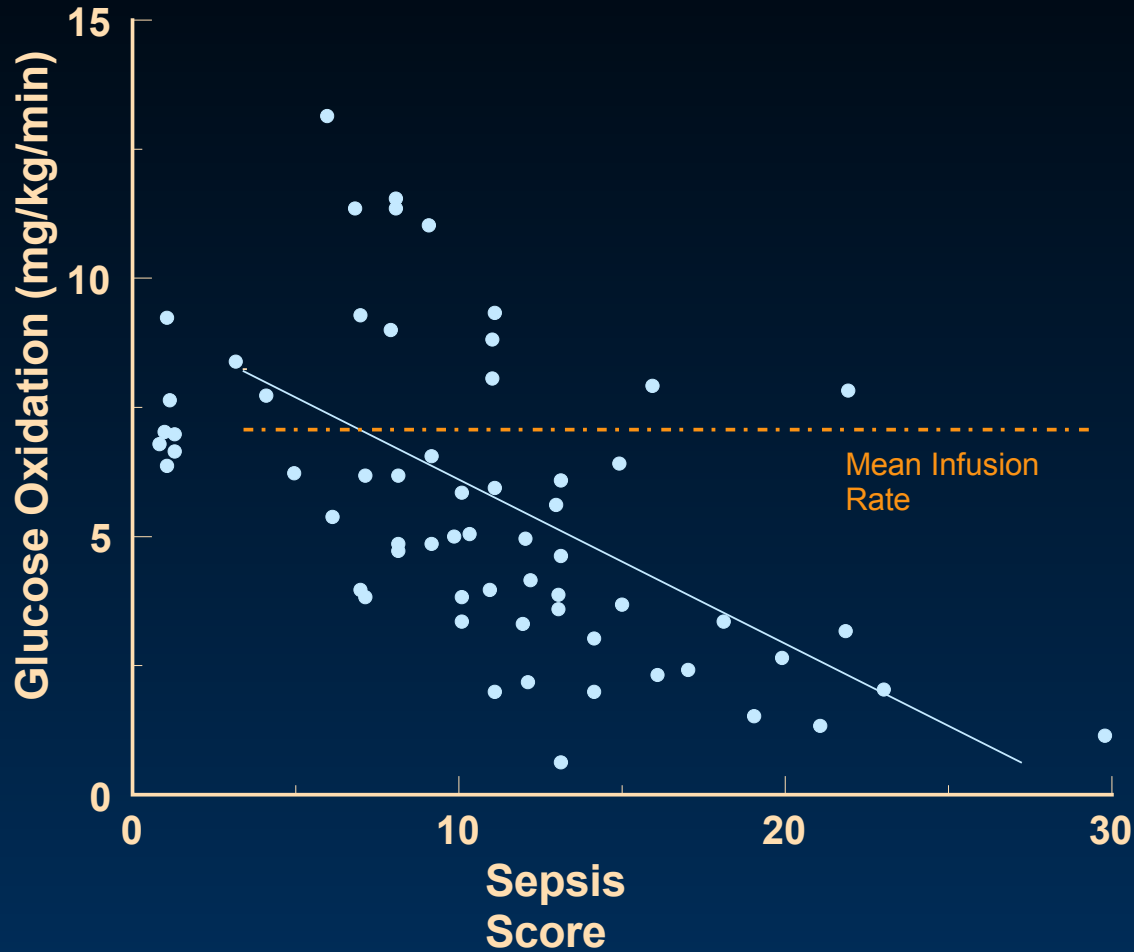


## Fettsäuren Cycling



*N Engl J Med 317: 403-8*

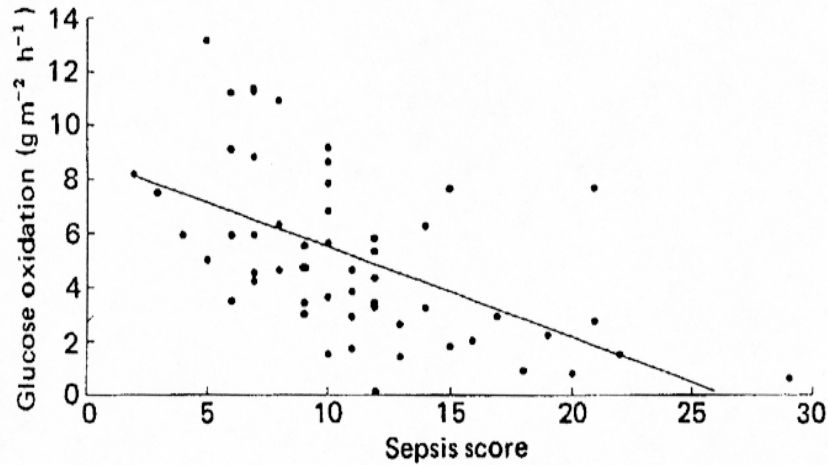
# Glucose Oxidation bei Sepsis



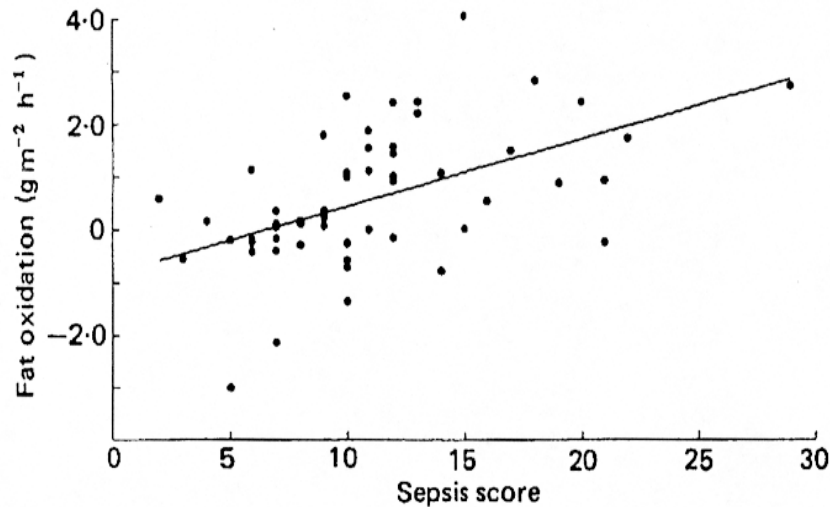
*K.N. Frayn et al. JPEN 1988*

# Kohlenhydrat- und Fettoxidation bei Sepsis

Kohlenhydratoxidation



Fettoxidation



- H.B. Stoner et al. 1983 -

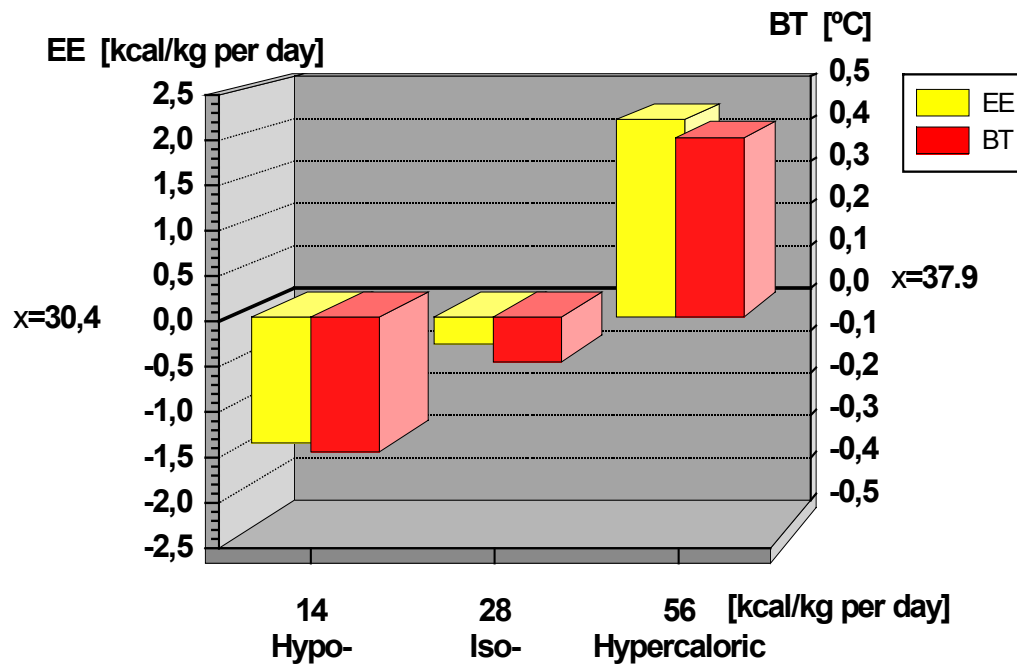
*Br J Surg 70: 32-5*

# Immediate metabolic effects of different nutritional regimens

	<b>Hypo-</b>	<b>Iso-</b>	<b>Hyper-</b>	<b>caloric</b>
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



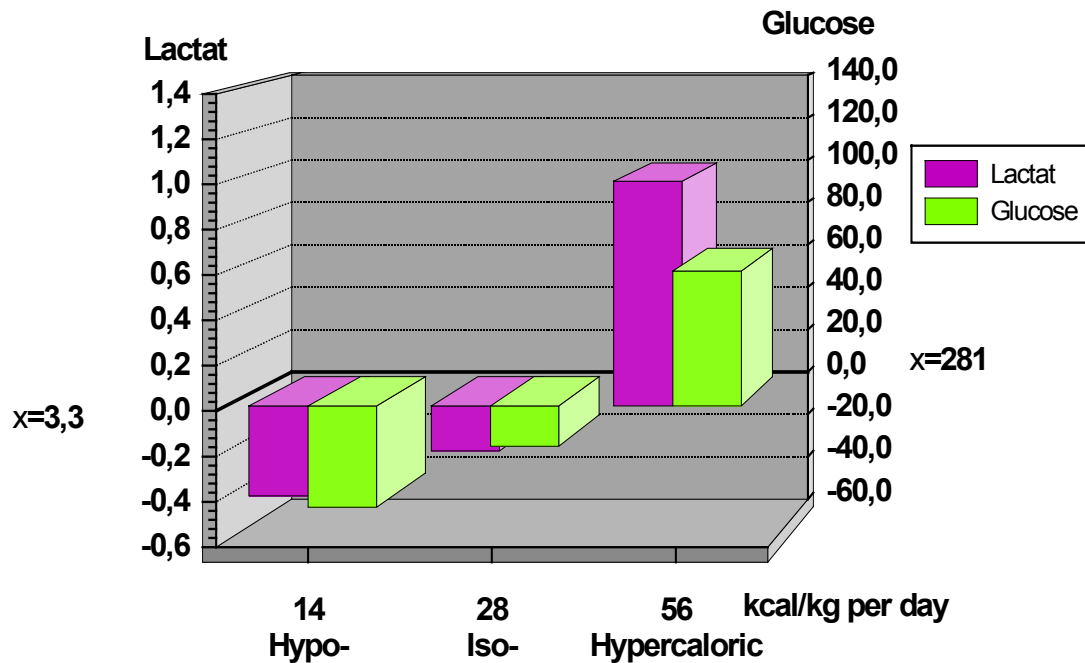
# Immediate metabolic effects of different nutritional regimens (IV)

	<b>Hypo-</b>	<b>Iso-</b>	<b>Hyper-</b>	<b>caloric</b>
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

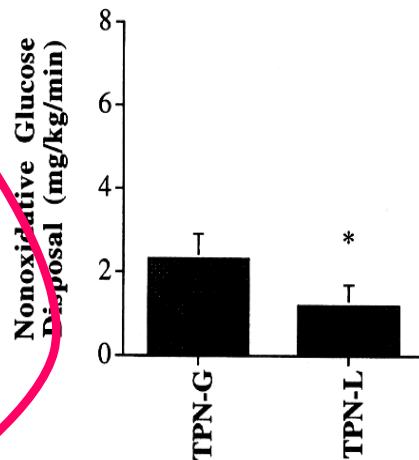
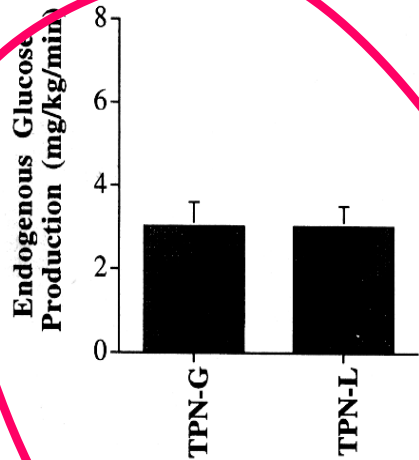
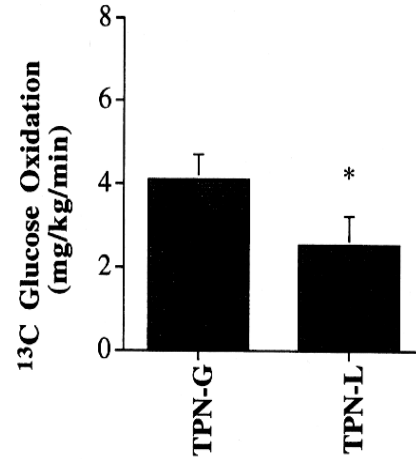
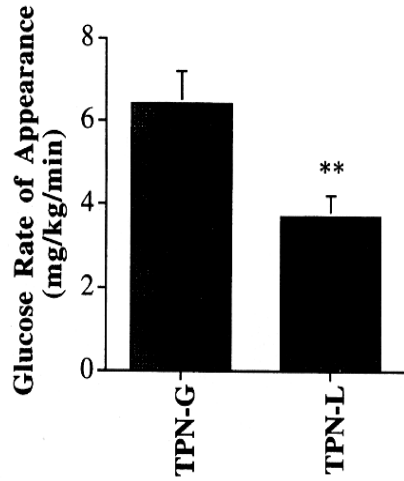
TPN mit 15% Glukose, 15% Aminosäuren und 70% Fett

dann Infusion von  $^{13}\text{C}$  Glukose und  $^{13}\text{C}$  Acetate

### Endpunkte:

Glukoneogenese, Liponeogenese,  $\text{Vco}_2$

# 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

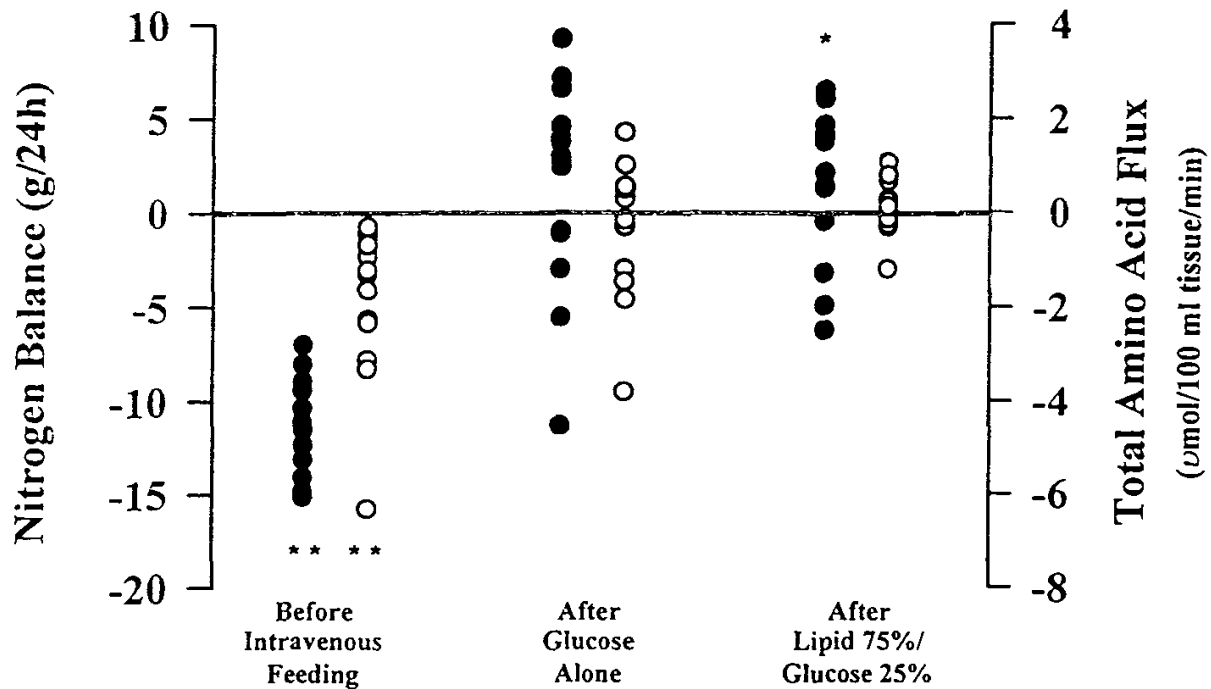
Parenterale Ernährung mit 100% der NPK als Glucose

### 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 ?

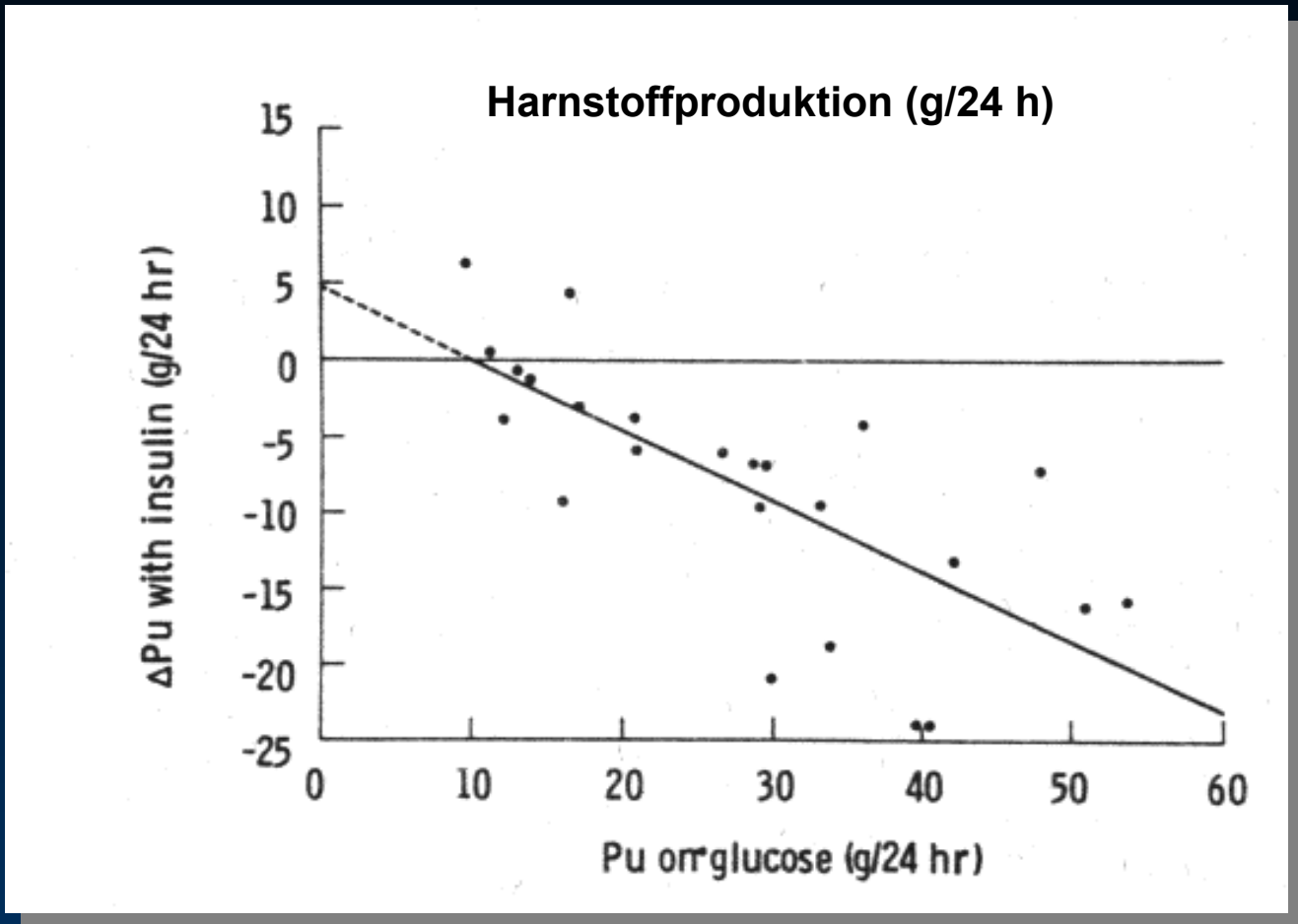
- ✓ Vorteile der Lipidzufuhr
- Vorteile der Glucosezufuhr
- Fett vs. kein Fett

# 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

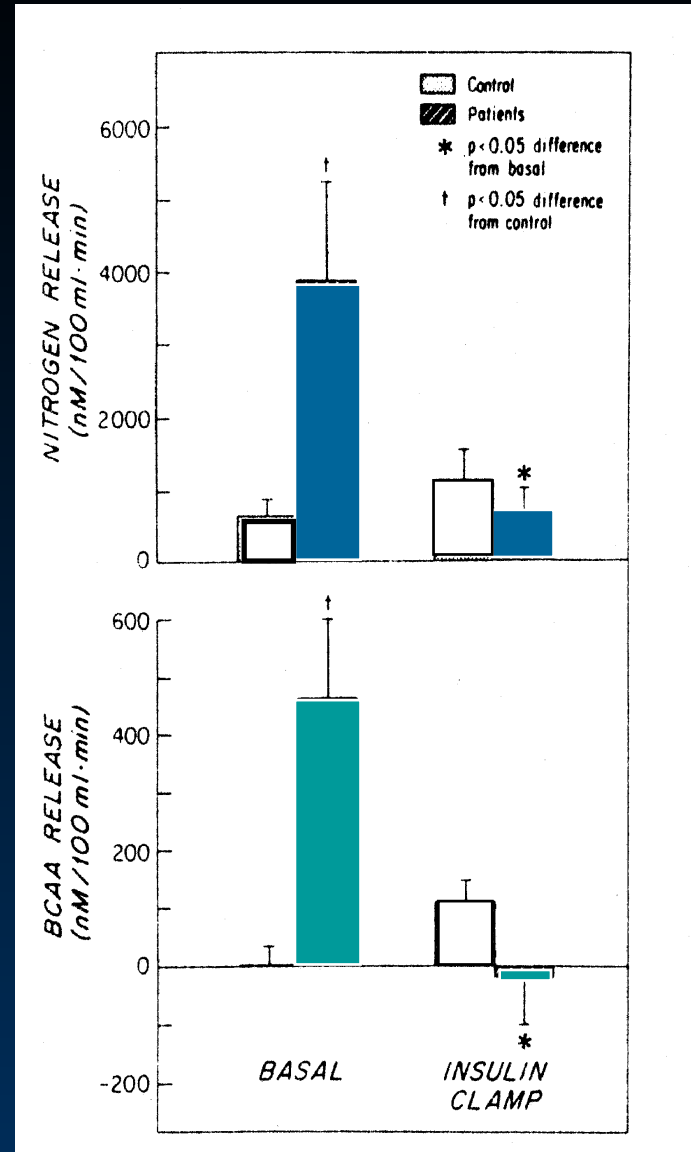
Aminosäurenkonzentrationen und Blutfluß

# 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

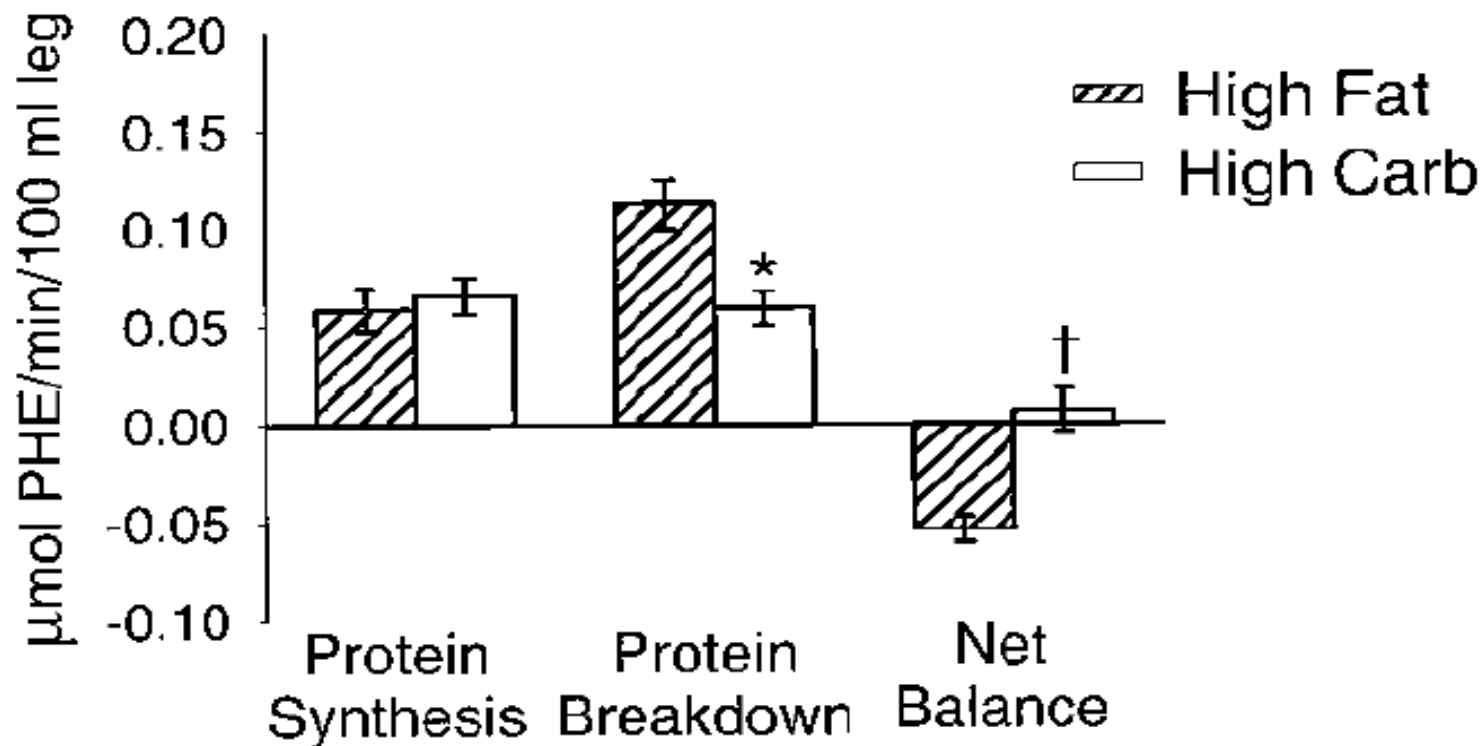
Enterale Ernährung mit 42% KH, 44% Fett

### 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  $27 \pm 8$  und APACHE II  $23 \pm 6$   
und TPN über 10 Tage postoperativ

### Intervention

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

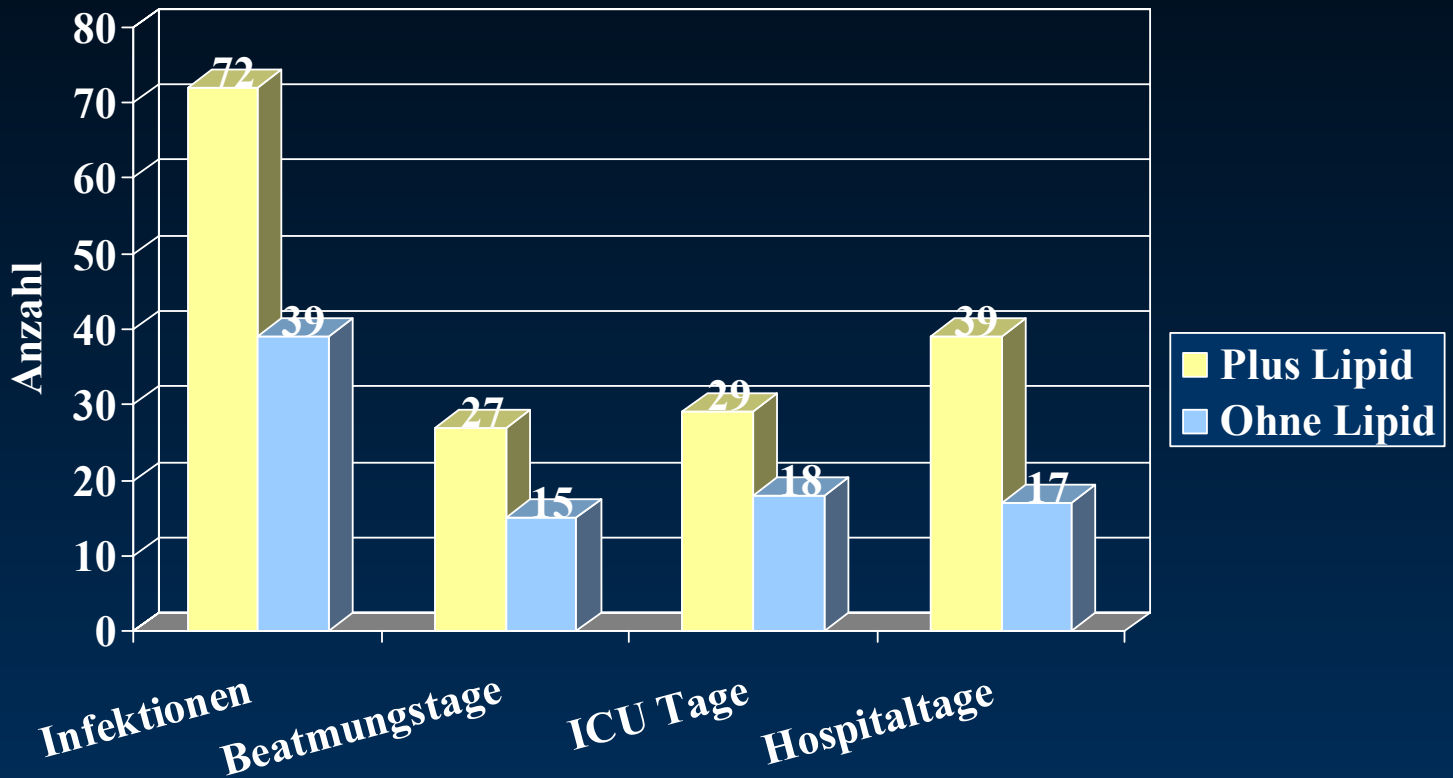
# TPN mit und ohne Fett bei Trauma Patienten

## Merkmale der TPN

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

# TPN mit und ohne Fett bei Trauma Patienten

## Klinische Ergebnisse



# TPN mit und ohne $\omega$ -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

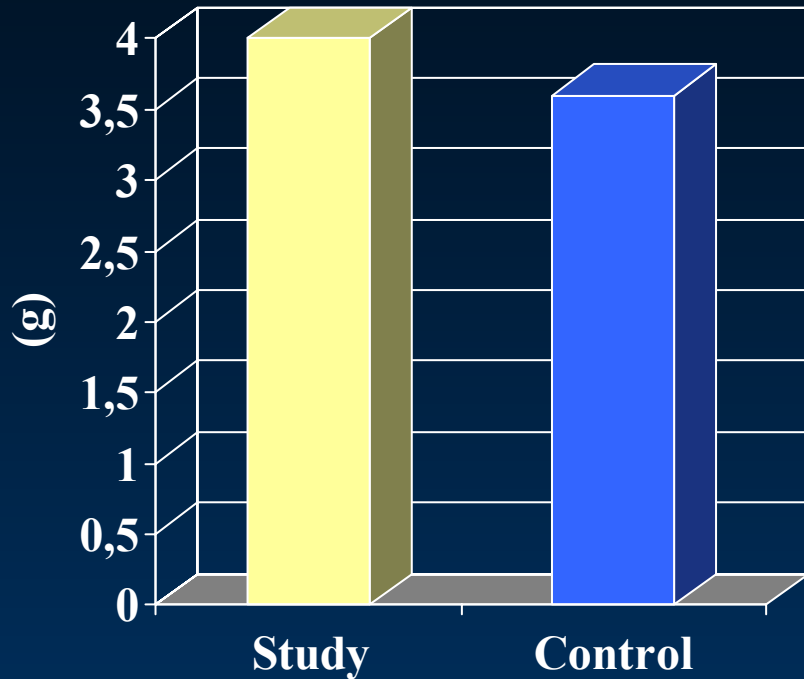
Study: 814 nonprotein kcal/d

Control: 1507 nonprotein kcal/d

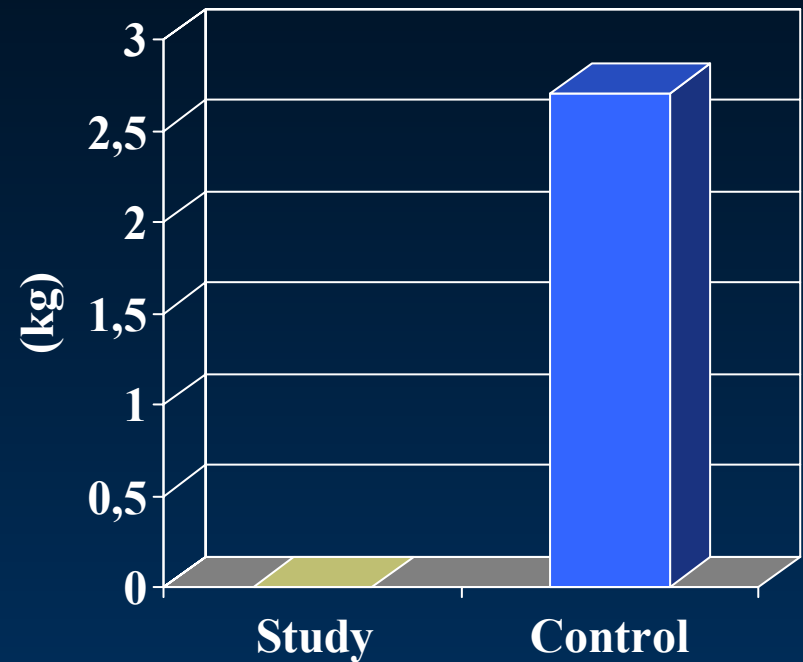
# A simplified method for hypoenergetic support in obese patients

*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.

