

Výživa mitochondrií: význam mikronutrientů pro zlepšení rekonvalescence po závažných onemocněních

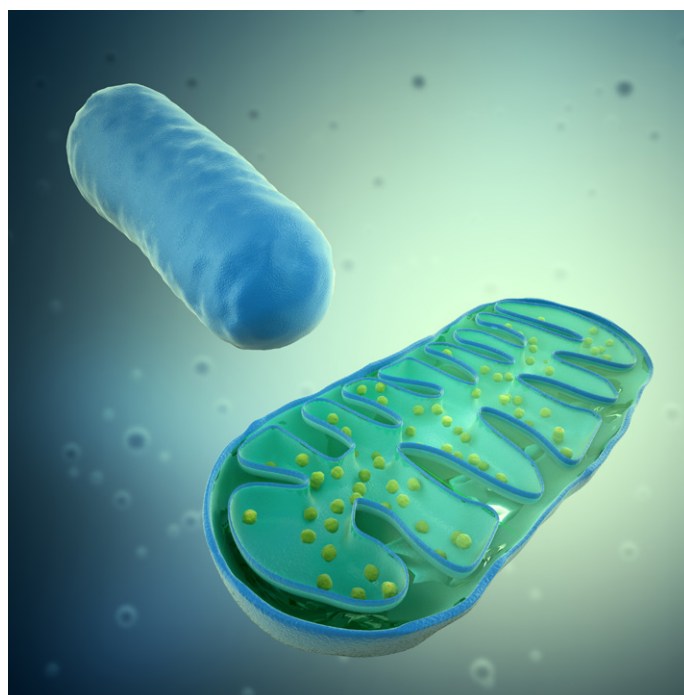
Po závažných onemocněních, například u pacientů hospitalizovaných na jednotkách intenzivní péče, se projevuje dlouhodobě neuspokojivý stav, na kterém se podle současného výzkumu podílí narušená funkce mitochondrií, především pokud jde o produkci adenosintrifosfátu (ATP). V průběhu závažných onemocnění a v období rekonvalescence po těchto chorobách jsou kladeny mimořádně vysoké nároky na mitochondrie, které představují základní zdroj buněčné energie. V časopise *Clinical Nutrition* byl publikován článek, v kterém se autoři zaměřili na nutriční požadavky, jejichž splnění je předpokladem zlepšení mitochondriální funkce a tím i stavu těchto pacientů.¹ Referujeme stručně o obsahu tohoto článku a některých z uvedených mikronutrientů.

Problém rekonvalescence po závažných onemocněních

Díky pokrokům v medicíně stoupá počet pacientů, kteří dlouhodobě přežívají po závažných onemocněních, často ovšem se zdravotními problémy, například motorickými a senzorickými poruchami, nedostatečnou funkcí plic, svalovou slabostí. Tento stav se označuje jako syndrom postintenzivní následné péče (post-intensive care syndrome). Důležitou příčinou fyzické slabosti těchto pacientů je ztráta svalové hmoty během závažného onemocnění i v následném období. V poslední době se ukázalo, že kritickým faktorem tohoto procesu je mitochondriální dysfunkce, protože většina těchto pacientů má sníženou schopnost produkce adenosintrifosfátu (ATP). Tento fenomén se označuje jako bioenergetické selhání. Pro fyziologickou mitochondriální funkci je zapotřebí řada mikronutrientů. Právě těmito látkami a jejich rolí v prevenci či opětném nastolení bioenergetického selhání se zabývali autoři uvedeného článku.

Mitochondriální bioenergetika a její poruchy

Základní rolí mitochondrií je produkce buněčné energie ve formě ATP. Mitochondrie hrají také významnou roli v buněčné signalizaci, diferenciaci a růstu a kontrole buněčného cyklu. Porucha těchto funkcí má za následek mimo jiné svalovou slabost, častou u pacientů se syndromem postintenzivní následné péče. Systém mitochondriální oxidativní fosforylace (tzv. Systém OXPHOS), který je zásadním procesem umožňujícím produkci ATP, je u kriticky nemocných pacientů narušen. Obdobně je tomu i u dalších biochemických procesů, které probíhají v mitochondriích, např. mitochondriálního dýchacího řetězce (jeho součástí jsou tzv. komplexy I,II,III,IV). Studie ukázaly, že u pacientů přeživších závažné onemocnění dochází během úspěšné rekonvalescence k regeneraci funkce mitochondrií. Je to další důkaz významu adekvátní funkce mitochondrií pro přežití. Kromě poruchy



Základní rolí mitochondrií je produkce buněčné energie ve formě ATP. Mitochondrie hrají také významnou roli v buněčné signalizaci, diferenciaci a růstu a kontrole buněčného cyklu. Porucha těchto funkcí má za následek mimo jiné svalovou slabost, častou u pacientů se syndromem postintenzivní následné péče.

mitochondriální funkce se u závažně nemocných pacientů vyskytují i další metabolické odchylky, například porucha intermediárního metabolismu (tj. vzájemných vztahů v rámci přeměny základních živin – glycidů, tuků a proteinů), charakterizovaná vysokou hladinou laktátu a volných mastných kyselin, hyperglykemií a hypertriglyceridemií. Je to způsobeno narušenou regulací metabolismu v průběhu u závažných onemocnění, kdy dochází k řadě odchylek od fyziologického stavu.

Pokud jde o faktory, které způsobují poruchu mitochondrií, vedoucí ke snížené tvorbě ATP, původně se za základní příčinu považovala

hypoxie. Nedávné výzkumy však ukázaly, že nejde ani tak o sníženou dodávku kyslíku, jako spíše o narušenou schopnost jej využít v rámci procesů buněčné respirace (tzv. cytopatická hypoxie, na jejímž vzniku se podílejí poruchy mikrovaskulární perfuze). Jako zásadnější negativní faktor byl nově potvrzen vliv oxidativního stresu. Za fyziologických podmínek je mitochondriální produkce reaktivních sloučenin kyslíku (ROS) v rovnováze s jejich odstraňováním. Tato rovnováha je u závažných onemocnění narušena. Oxidativní stres snižuje produkci ATP přímým inhibičním vlivem na komplexy respiračního řetězce. Zvýšená hladina ROS vede k narušení mitochondriální membrány, enzymů a mitochondriální DNA, což může způsobit poškození buněk a jejich zánik.¹

U pacientů se závažným onemocněním jsou obvykle signifikantně snižené hladiny vitamínu C ve srovnání se zdravými. Navíc deficit vitamínu C je spojen se zvýšeným rizikem mortality.

Mikronutrienty a mitochondriální funkce

Vzhledem k roli oxidativního stresu u závažných onemocnění je důležitá dostatečná koncentrace antioxidantů. Ty mohou ovlivnit oxidativní poškození několika způsoby: odstraňováním (scavenging) ROS, sekvestrací iontů tzv. přechodných (tranzitivních) kovů do komplexů, opravou poškozených molekul a přerušením řetězových reakcí zahájených volnými radikály, např. peroxidace lipidů. Řada vitamínů (např. vitamín C) a stopových prvků působí prospěšně buď jako antioxidanty nebo jako kofaktory energetického metabolismu. Tím mohou zabránit poškození enzymů, které se podílejí na energetickém metabolismu a působí tak proti snížení buněčné produkce energie v mitochondriích.¹

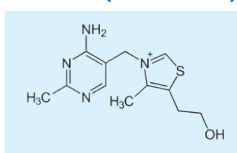
Vitamín C

U pacientů se závažným onemocněním jsou obvykle signifikantně snižené hladiny vitamínu C ve srovnání se zdravými. Navíc deficit vita-

minu C je spojen se zvýšeným rizikem mortality.² Řada studií potvrdila prospěšný účinek suplementace vitamínu C na klinický stav pacientů, včetně hospitalizovaných na jednotkách intenzivní péče, na délku hospitalizace, i na mortalitu.³ Účinek vitamínu C na svalový energetický metabolismus byl studován u atletů, kteří zvýšili svůj příjem vitamínu C suplementací. Ta přispívala ke snížení oxidativního stresu. Lze předpokládat, že tato suplementace je výhodná i u dalších stavů, spojených s oxidativním stresem. Byly studovány i různé kombinace, např. jedna z retrospektivních studií ukázala u pacientů se sepsí, že podávání vitamínu C v kombinaci s thiaminem a hydrokortisonem významně snížilo u těchto pacientů mortalitu.⁴

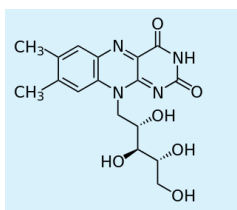
Vitamíny skupiny B

Thiamin (vitamín B1)



a mortalitou a suplementace thiaminu před operací srdce v jedné ze studií neměla vliv na hladinu laktátu, tedy na anaerobní metabolismus pacientů.⁵

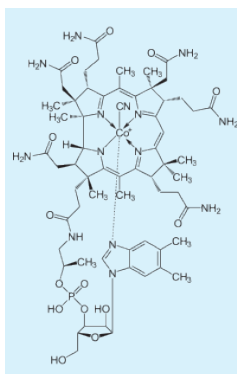
Deficit thiaminu je běžný u kriticky nemocných pacientů. Problematika suplementace je pravděpodobně komplexnějšího charakteru, protože retrospektivní studie neprokázaly souvislost mezi hladinou thiaminu



Riboflavin (vitamín B2)

Pokud jde o hladiny riboflavinu v souvislosti se závažnými onemocněními, jsou k dispozici rozporné údaje. Jedna ze studií ukázala souvislost mezi sníženou hladinou a vyšší mortalitou pacientů,⁶ zatímco jiná ukázala zvýšenou hladinu tohoto vitamínu a sníženou koncentraci flavin mononukleotidu (FAD), důležité látky, která se zúčastňuje přenosu elektronů do mitochondriálního respiračního řetězce.⁷

Deficit thiaminu je běžný u kriticky nemocných pacientů. Problematika suplementace je pravděpodobně komplexnějšího charakteru, protože retrospektivní studie neprokázaly souvislost mezi hladinou thiaminu

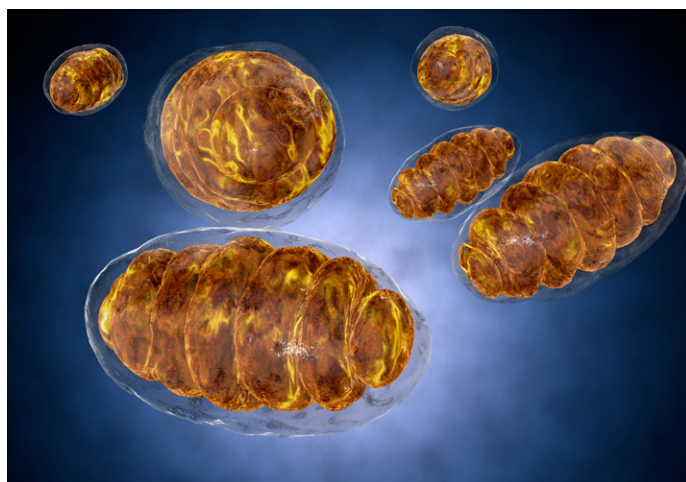


Kobalamin (vitamín B12)

Fyziologická hladina vitamínu B12 je důležitá pro průběh závažných onemocnění a následných stavů; u závažně nemocných pacientů je častý deficit tohoto vitamínu.⁸ Podle jiných studií ale je rizikový nejen deficit, ale i zvýšená hladina tohoto vitamínu; existují údaje o podstatně zvýšené hladině kobalaminu u nepřeživších pacientů se závažnými chorobami (non-survivors) oproti přeživším (survivors), tedy riziku zvýšené mortality v souvislosti se zvýšenými hladinami (oproti fyziologickým hladinám) tohoto vitamínu.⁹ Tato souvislost však v dalších studiích nebyla potvrzena.¹⁰ Svůj význam (obdobně jako u ostatních mikronutrientů) má restituce normálních hladin u pacientů se deficitem.

Ostatní vitamíny skupiny B

Niacin (vitamín B3), kyselina pantotenová (vitamín B5), biotin (vitamín B7) a kyselina listová (vitamín B9) mají svůj význam pro mitochondriální funkci a energetický metabolismus.¹¹ Podle autorů však jejich role u pacientů se závažnými onemocněními nebyla podrobněji zatím studována, nicméně z jejich role pro činnost mitochondrií vyplývá, že udržení jejich fyziologických hladin je žádoucí.



Vitamin E

Jedna animální studie ukázala, že vitamin E zvyšoval aktivitu mitochondriálního komplexu IV u zvířat se sepsí.¹² Dále přispíval k ochraně mitochondriální struktury a funkce v buňkách myokardu tím, že zlepšoval integritu mitochondriální membrány a respirační funkci. Podle autorů nejsou zatím k dispozici studie u pacientů se závažným onemocněním nebo následných stavů.

Koenzym Q10

Již dlouho je známo, koenzym Q10 (CoQ10, označovaný někdy také jako vitamin Q) je důležitý pro aktivitu mitochondriálního komplexu I, II a III. Několik studií prokázalo, že u pacientů se závažnými onemocněními je častý deficit CoQ10. Snížená hladina CoQ10 byla spojena s horšími neurologickými nálezy a rizikem zvýšené mortality těchto pacientů. Jeho suplementace, např. u pacientů se septickým šokem, byla prospěšná.¹³ Podrobnější studie dopadu suplementace zatím nejsou k dispozici, ale lze předpokládat, že snaha o normalizaci jeho hladiny u pacientů s deficitem je žádoucí.

Další látky (příklady)

Selen

Laboratorní studie ukázaly na význam selenu pro funkci mitochondrií (zlepšování funkce komponent mitochondriálního respiračního řetězce – komplexu I, II, III, IV). Několik studií ukázalo souvislost mezi hladinou selenu a klinickým stavem pacientů a na deficit, častý u nemocných se závažnými onemocněními, a na skutečnost, že tento deficit se v průběhu těchto chorob ještě prohlubuje a zvyšuje riziko mortality.¹⁴

Zinek

Snížené hladiny zinku u pacientů se závažnými chorobami podle několika studií korelovaly se zhoršeným průběhem těchto onemocnění. Nebyly však nalezeny zásadní rozdíly při srovnání s přihlédnutím k mortalitě na tato onemocnění (survivors/non-survivors).¹⁵

Melatonin

Několik studií in vitro a in vivo ukázalo, že melatonin zlepšuje funkci mitochondrií tím, že v nich zvyšuje aktivitu přenosu elektronů a produkci ATP, zvyšuje potenciál mitochondriální membrány a její propustnost.¹⁶ Několik menších studií se také zabývalo rolí melatoninu u pacientů se závažnými onemocněními. Studie ukázaly, že cirkadiánní rytmus sekrece byl u těchto pacientů narušen a jeho sekrece byla snížena. U pacientů se sepsí byl nalezen častější deficit melatoninu. Suplementace melatoninu např. u novorozenců se sepsí vedla ke snížení oxidativního stresu a zánětlivých změn. Jedna ze studií ukázala, že exogenní suplementace melatoninu závažně nemocným vede k jeho dobré biologické dostupnosti.¹⁷

Závěr

Pacienti se závažnými chorobami v období rekonvalescence trpí často různými poruchami, které se zahrnují pod pojem syndromu postintenzivní následné péče (post-intensive care syndrome), ať už jde např. o svalovou slabost či motorické a senzorické poruchy. Při vzniku těchto

poruch hraje zásadní úlohu funkce mitochondrií. Narušená mitochondriální aktivita se projevuje nedostatečnou produkcí buněčné energie (tzv. bioenergetické selhání). Ke zlepšení stavu těchto pacientů může přispět podávání vybraných mikronutrientů, které podporují mitochondriální funkci. Deficit těchto látek je u tohoto typu pacientů velmi častý. Protože významným faktorem mitochondriálních poruch je oxidativní stres, mají v léčbě stavů spojených s těmito poruchami svoje důležité místo antioxidanty, například vitamin C. Prospěšnou roli může být podávání některých vitaminů skupiny B, které hrají roli v Krebsově cyklu (jenž má význam pro syntézu ATP v dýchacím řetězci), anebo látky posilující systém přenosu elektronů, jako je koenzym Q a melatonin.

Literatura

1. Wesselink E, Koekkoek WAC, Grefte S, et al. Feeding mitochondria: Potential role of nutritional components to improve critical illness convalescence. *Clin Nutr* 2018, <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.08.032> [Epub ahead of print]
2. Schorah CJ, Downing C, Piripitsi A, et al. Total vitamin C, ascorbic acid, and dehydroascorbic acid concentrations in plasma of critically ill patients. *Am J Clin Nutr* 1996;63:760-5.
3. Sadeghpour A, Alizadehasl A, Kyavar M, et al. Impact of vitamin C supplementation on post-cardiac surgery ICU and hospital length of stay. *Anesthesiol Pain Med* 2015;5: e25337.
4. Marik PE, Khangoora V, Rivera R, et al. Hydrocortisone, vitamin C, and thiamine for the treatment of severe sepsis and septic shock: a retrospective before-after study. *Chest* 2017;151:1229e38.
5. Luger M, Hiesmayr M, Koppel P, et al. Influence of intravenous thiamine supplementation on blood lactate concentration prior to cardiac surgery. *Eur J Anaesthesiol* 2015;32:543e8.
6. Shenkin SD, Cruickshank AM, Shenkin A. Subclinical riboflavin deficiency is associated with outcome of seriously ill patients. *Clin Nutr* 1989;8:269e71.
7. Vasilaki AT, McMillan DC, Kinsella J, et al. Relation between riboflavin, flavin mononucleotide and flavin adenine dinucleotide concentrations in plasma and red cells in patients with critical illness. *Clin Chim Acta* 2010;411:1750e5.
8. Manzanares W, Hardy G. Vitamin B12: the forgotten micronutrient for critical care. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2010;13:662e8.
9. Svirj S, Khalaila R, Daher S, et al. Increased Vitamin B12 levels are associated with mortality in critically ill medical patients. *Clin Nutr* 2012;31:53e9.
10. Callaghan FM, Leishear K, Abhyankar S, et al. High vitamin B12 levels are not associated with increased mortality risk for ICU patients after adjusting for liver function: a cohort study. *ESPEN J* 2014;9:e76e83.
11. Depeint F, Bruce WR, Mehta R, et al. Mitochondrial function and toxicity: role of the B vitamin family on mitochondrial energy metabolism. *Chem Biol Interact* 2006;163:94e112.
12. Lowes DA, Webster NR, Murphy MP, et al. Antioxidants that protect mitochondria reduce interleukin-6 and oxidative stress, improve mitochondrial function, and reduce biochemical markers of organ dysfunction in a rat model of acute sepsis. *Br J Anaesth* 2013;110:472e80.
13. Glover EI, Martin J, Maher A, et al. A randomized trial of coenzyme Q10 in mitochondrial disorders. *Muscle Nerve* 2010;42:739e48.
14. Sakr Y, Reinhart K, Bloos F, et al. Time course and relationship between plasma selenium concentrations, systemic inflammatory response, sepsis, and multiorgan failure. *Br J Anaesth* 2007;98:775e84.
15. Duncan A, Dean P, Simm M, et al. Zinc supplementation in intensive care: results of a UK survey. *J Crit Care* 2012;27:102.e1e6.
16. Leon J, Acuna-Castroviejo D, Sainz RM, et al. Melatonin and mitochondrial function. *Life Sci* 2004;75:765e90.
17. Mistraretti G, Sabbatini G, Taverna M, et al. Pharmacokinetics of orally administered melatonin in critically ill patients. *J Pineal Res* 2010;48:142e7.

MUDr. Pavel Kostiuk, CSc.