



Personalizirana medicina – parenteralna ketogena dijeta kod manjka piruvat dehidrogenaze u jedinici intenzivnoga liječenja; što trebamo znati o tome?

Personalized medicine – parenteral ketogenic diet in pyruvate dehydrogenase deficiency in the ICU; what do we need to know about it?

Mileva Frankić¹, Sanda Stojanović Stipičić¹, Toni Kljaković Gašpić¹, Mladen Carev¹✉

¹ Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje, KBC Split, Split, Hrvatska

Deskriptori

MANJAK PIRUVAT DEHIDROGENAZE;
MITOHONDRIJSKE BOLESTI; INTENZIVNO LIJEČENJE;
KETOGENA DIJETA; PARENTERALNA PREHRANA;
KONVULZIJE

Descriptors

PYRUVATE DEHYDROGENASE COMPLEX DEFICIENCY
DISEASE; MITOCHONDRIAL DISEASE;
INTENSIVE CARE; DIET, KETOGENIC;
PARENTERAL NUTRITION; SEIZURES

SAŽETAK. Manjak kompleksa piruvat dehidrogenaze (engl. Pyruvate Dehydrogenase Complex Deficiency, PDCD) rijedak je genetski neurometabolički poremećaj. Pripada u skupinu mitohondrijskih bolesti. Kliničke manifestacije se kreću od često smrtonosne, teške, novorođenačke laktacidoze do ozbiljnih neuroloških poremećaja kasnije tijekom života. Većina bolesnika ne doživi odraslu dob i rijetko je ova problematika nazočna u jedinicama intenzivnog liječenja odraslih bolesnika. Jedan od važnijih terapijskih postupaka kod ovih bolesnika je ketogena prehrana s visokim udjelom masti kojom se proizvode ketoni kao alternativno gorivo za tijelo i mozak. Ponekad može biti potrebna parenteralna ketogena prehrana koja još uvijek nije precizno definirana u postojećim smjernicama za prehranu bolesnika u jedinicama intenzivnog liječenja. Prikazano je provođenje parenteralne ketogene prehrane, te laboratorijski i klinički nadzor u 18-godišnje bolesnice s mitohondrijskom bolesti (PCDC) i to nakon abdominalnoga zahvata povezanog s upalnim komplikacijama, kada enteralna prehrana nije bila moguća. Prehrana je zahtijevala detaljni izračun osnovnih sastojaka kako bi se osigurala adekvatna opskrba energijom, volumenom i mikro-nutrijentima, a da bi se pri tome proizvela ketoza. Zajedno s ostalim metodama intenzivnoga liječenja, ovakav način prehrane pomogao je rješavanju komplikacija i ishodu liječenja ove epizode. U zaključku, pravilno propisana parenteralna ketogena prehrana kod bolesnika s PCDC smanjuje laktacidozu i učestalost neuroloških komplikacija. Treba je provoditi isključivo u jedinicama intenzivnoga liječenja, poglavito zbog nužnosti trajnog laboratorijskog i kliničkog nadzora. Kad god je moguće, treba ponovo što prije prijeći na enteralnu prehranu. Poželjno bi bilo imati i točno definirane smjernice za parenteralnu ketogenu prehranu.

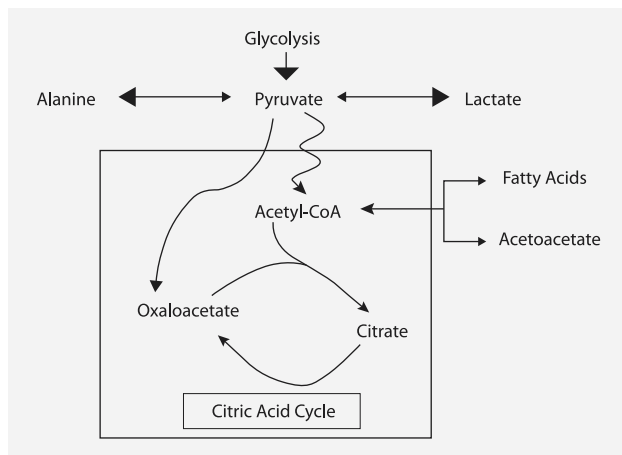
SUMMARY. The pyruvate dehydrogenase complex deficiency (PDCD) is a rare genetic neurometabolic disorder. It belongs to the group of mitochondrial diseases. Clinical manifestations range from often fatal, severe, neonatal lactic acidosis to serious neurological disorders later in life. Most patients do not reach adulthood and are rarely present in intensive care units for adult patients. One of the most important therapeutic procedures in these patients is a ketogenic high-fat diet that produces ketones as an alternative fuel for the body and brain. Sometimes a parenteral ketogenic diet may be required; however, it has not been yet precisely defined in existing nutrition guidelines for intensive care patients. Here we described the implementation of parenteral ketogenic diet, along with the basics of laboratory and clinical monitoring in the 18-year old patient with mitochondrial disease (PCDC) after abdominal surgery associated with inflammatory complications, while enteral intake was not possible. It required a detailed calculation of the basic ingredients of the diet to ensure an adequate supply of energy, volume and micronutrients, while producing ketosis. Together with other intensive care methods, it helped resolve the complications and treatment outcome of this episode. In conclusion, properly prescribed and implemented parenteral ketogenic diet in patients with PCDC reduces the incidence of lactic acidosis and neurological complications. It should be performed exclusively in intensive care units, mainly due to continuous laboratory and clinical monitoring. Whenever possible, enteral nutrition should be resumed as soon as possible. It would also be desirable to have well-defined guidelines for parenteral ketogenic nutrition.

Manjak kompleksa piruvat dehidrogenaze (engl. Pyruvate Dehydrogenase Complex Deficiency PDCD) rijedak je neurometabolički poremećaj karakteriziran širokim rasponom kliničkih znakova praćenih metaboličkim i neurološkim poremećajima različite težine. Manifestacije se kreću od često smrtonosne, teške, novorođenačke laktacidoze do neuroloških poremećaja

kasnije tijekom života.^{1,2} Većina bolesnika ne doživi odraslu dob i rijetko je ova problematika nazočna u jedinicama intenzivnog liječenja odraslih bolesnika.

✉ Adresa za dopisivanje:

Izv. prof. dr. sc. Mladen Carev, dr. med., Zavod za intenzivnu medicinu, Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje, KBC Split, Spinčićeva 1, 21000 Split, Hrvatska; e-pošta: mcarev@kbsplit.hr



SLIKA 1. POJEDNOSTAVLJENI PATOFIZIOLOŠKI PRIKAZ CIKLUSA LIMUNSKE KISELINE I MANJKA PIRUVAT DEHIDROGENAZE. ISPREKIDANA STRELICA POKAZUJE BLOKIRANI PUT, A DEBLJINA STRELICE OZNAČAVA RELATIVNI DOKOTAK PRODUKATA.²⁸

FIGURE 1. SIMPLIFIED PATHOPHYSIOLOGICAL DIAGRAM OF THE CITRIC ACID CYCLE AND PYRUVATE DEHYDROGENASE COMPLEX DEFICIENCY. THE DASHED LINE INDICATES THE BLOCKED PATHWAY AND THE SIZE OF THE ARROWS INDICATES THE RELATIVE FLOW OF PRODUCTS.²⁸

PDCD pripada tzv. mitohondrijskim bolestima. Mitohondrijske bolesti su skupina genetskih poremećaja koje karakteriziraju disfunkcionalni mitohondriji. Pri tome postoje defekti u oksidativnoj fosforilaciji i genske mutacije u nuklearnoj DNA (nDNA) i mitohondrijskoj DNA (mtDNA) koje kodiraju strukturne mitohondrijske proteine ili proteine uključene u mitohondrijsku funkciju. Izražene su i izrazite varijacije kliničkih slika u bolesnika, što nerijetko može odgoditi točnu dijagnozu.³

PCDC se nasljeđuje vezano za X-kromosom ili autosomno recesivno. Piruvat je vrlo važan supstrat u metabolizmu ugljikohidrata. Piruvat dehidrogenaza je multienzimski kompleks koji se nalazi u mitohondriju i odgovoran je za stvaranje acetyl-CoA iz piruvata u Krebsovu ciklusu. Nedostatak kompleksa dovodi do povišenja piruvata, a posljedično i do povišenja razina mliječne kiseline (slika 1). Jačina kliničkih manifestacija je različita, no ona uključuju mliječnu acidozu i brojne malformacije središnjeg živčanog sustava – cistične promjene kore velikog mozga, moždanog debla i bazalnih ganglija, ataksiju i psihomotornu retardaciju.¹⁻⁵

Nažalost, do danas nema jasno učinkovitog liječenja PDCD. Tiamin (vitamin B1) se često daje jer je kofaktor jedne od komponente enzima.^{6,7} Mnogim bolesnicima je koristila prehrana s malim udjelom ugljikohidrata ili tzv. ketogena prehrana.⁸ Smatra se da se uz ketogenu prehranu ATP sintetizira katabolizmom masnih kiselina, a ne glukoze, pa se time proizvode ketonska tijela, 3-beta-hidroksibutirat, acetoacetat i aceton. Ketonska tijela služe kao alternativni izvor

energije za tijelo i mozak. Dosadašnji radovi ukazuju na smanjenje učestalosti epileptičkih napadaja, abnormalnih očitavanja EEG-a, ataksije i abnormalnih obrazaca spavanja te na produljenja razdoblja remisije kod bolesnika s PDCD na ketogenoj dijeti.^{9,10}

Ketogena dijeta, a osobito njen parenteralni oblik, se rijetko provodi u jedinicama intenzivnoga liječenja, te treba biti detaljno i ispravno napisana. Ovdje ćemo prikazati slučaj bolesnice s PDCD koja je primljena u jedinicu intenzivnog liječenja nakon abdominalnog zahvata.

Prikaz bolesnice

18-godišnja bolesnica primljena je u Jedinicu intenzivnog liječenja poslije kirurškoga zahvata vađenje stare i postavljanja nove perkutane endoskopske gastrostomije (PEG).

U ranoj dojenačkoj dobi dijagnosticiran joj je mitohondrijski poremećaj stvaranja energije zbog manjka enzima piruvat-dehidrogenaze i posljedičnim razvojnim malformacijama. Bolesnica je nepokretna, ne govori, a u kliničkom statusu je još izražena S skolioza torakalne kralježnice, spasticitet udova i kontrakture zglobova. Često je prethodno bila hospitalizirana na neuropedijatrijskom odjelu zbog teškog psihomotornog zaostajanja u razvitku, zatajenja disanja i simptomatske epilepsije. Roditelji su upućeni u redovitu fizikalnu terapiju i respiracijsku drenažu uz trajnu neinvazivnu ventilaciju respiratorom Philips Trilogy (passiv S/T mod; odrednice – IPAP 28 cm H₂O, EPAP 5 cm H₂O, frekvencija 15/min). Terapija lijekovima je uključivala antiepileptike topiramet 2 x 100 mg i klobazam 2 x 15 mg, folnu kiselinu 5 mg, vitamine C i D, inhibitore protonske pumpe i povremeno N-acetilcistein. Kod kuće je hranjena putem PEG-a ketogenom prehranom četiri puta na dan. U posljednje vrijeme napadaji su bili učestaliji u vidu kratkih trzajeva ruku i nogama, u serijama ima 5–6 napadaja. EEG je bio specifično epileptogeno izmijenjen.

Nakon prijeoperacijske pripreme, u općoj anesteziji napravi se kirurški zahvat vađenja starog i postavljanja novog PEG-a (lat. Extractio PEG; Resectio partialis loci PEG; Reimplantatio PEG). Poslijeoperacijski bolesnica je zaprimljena u jedinicu intenzivnoga liječenja. Drugog poslijeoperacijskog dana započne se prehrana na PEG „ketogenom sondom“, tj. hranom pripremljenom u bolničkoj kuhinji. Slijedećeg dana trbuh bolesnice postaje distendiran i bolan, prekine se ketogena enteralna prehrana na PEG koja se, potom, postavi na retenciju. Lokalno se evidentirala gnojna sekrecija iz laparotomijske rane koja se kirurški obradila te su se uzeli mikrobiološki uzorci. Radiološki nije pronađena ekstraluminacija kontrasta danog putem PEG, niti aerolikvidnih razina, te stoga nije bilo indikacije za ponovljenom kirurškom intervencijom. Zbog kliničkih i

TABLICA 1. PARENTERALNA KETOGENA PREHRANA PO SASTOJCIMA

TABLE 1. PARENTERAL KETOGENIC DIET BY INGREDIENTS

	Masti / Lipids	Aminokiseline / Aminoacids	Šećeri / Carbohydrates	Ukupno / In total
	20 % Smoflipid	10% Aminoven	5% Glukoza / 5% Dextrose	
Volumen (ml) / Volume (mls)	300	500	250	1050
Kilokalorije / Kilocalories	600	200	50	850
Kilokalorije po tjelesnoj težini / Kilocalories per body weight	16	5,5	1,35	23
Brzina infundiranja u ml/h kroz 16 sati / Infusion rate in ml/hour during 16 hours	18	31	15	64

TABLICA 2. PRIKAZ LABORATORIJSKIH NALAZA TIJEKOM LIJEČENJA

TABLE 2. LABORATORY FINDINGS DURING TREATMENT

	Jedinice/units	1. dan/ Day 1	3. dan/ Day 3	4. dan/ Day 4	5. dan/ Day 5	10. dan/ Day 10	15. dan/ Day 15
L	X 10 ⁹ /l	10,8	9,3	6,2	7,7	12,4	10,7
Hb	g/l	94	106	96	87	72	93
GUK	mmol/l	4,5	4,4	10	4,7	5,4	5,5
Na	mmol/l	149	149	147	142	143	147
K	mmol/l	3,9	4,7	2,7	3,6	3,7	3,6
CRP	mg/l	104	470	298	108	57,7	58,3
PCT	µg/l		4,01	7,54	4,58	0,45	0,22
pH		7,37	7,48	7,46	7,40	7,42	7,376
Bikarbonati / Bicarbonate	mEq/l	17,6	18,4	26,6	24,1	24,3	27,4
BE		-6,6	-4	2,8	-0,4	0,0	1,8
Laktati / Lactate	mmol/l	3,36	10,72	1,9	1,02	0,78	0,95
Kolesterol / Cholesterol	mmol/l			2,0			4,8
Trigliceridi / Triglycerides	mmol/l			0,4			5,8
Bilirubin	µmol/l			5			
ALP	U/l			84			
AST	U/l			19			
ALT	U/l			22			
LDH	U/l			273			
Ukupni proteini / Total proteins	g/l			53			
Albumin	g/l			28,5			
Globulin	g/l			25			
HDL	mmol/l						0,8
LDL	mmol/l						2,69

L = leukociti/ leukocytes, Hb = hemoglobin, GUK = glukoza u krvi/ blood glucose, Na = natrij/ sodium, K = kalij/potassium, CRP = C-reaktivni protein /C-reactive protein, PCT = procalcitonin/ procalcitonin, BE = suvišak baza/ base excess, ALP = alkalna fosfataza/ alkaline phosphatase, AST = aspartat aminotransferaza/aspartate transferase, ALT = alanin aminotransferaza/alanine transferase, LDH = laktat-dehidrogenaza/lactate dehydrogenase, HDL = lipoprotein visoke gustoće/ high density lipoprotein, LDL = lipoprotein niske gustoće/ low density lipoprotein

laboratorijskih pokazatelja upalnog zbivanja, do dolaska mikrobioloških nalaza, uključili smo empirijsko antimikrobno liječenje (vankomicin, meropenem i metronidazol).

Istovremeno s prestankom enteralne ketogene prehrane, započeli smo parenteralnu ketogenu prehranu. Budući da nemamo ketogenu parenteralnu formulu, prehranu smo slagali na slijedeći način (tablica 1).

Tijekom boravka bolesnica je imala povremeno epileptičke napade jer kroničnu terapiju (antiepileptike topiramata 2 x 100 mg i klobazam 2 x 15 mg) nije mogla uzimati enteralnim putem. Stoga smo epileptične napadaje uspješno suzbijali Phenobarbitonom 2 x 110 mg im i diazepamom 10 mg iv. Nismo primijetili povećanu učestalost epileptičnih napadaja.

U terapiju smo uključili i Tiamin (vitamin B1) 10 mg/kgTT, 4x100 mg iv. Volumnu nadoknadu nastavili smo balansiranom elektrolitskom otopinom Plasma-lyte, a korekciju elektrolita sa 7,45% KCl (kalij-klorid) i 50% MgSO₄ (magnezij-sulfat), sve prema laboratorijskim nalazima koje smo svakodnevno kontrolirali (tablica 2).

Inficiranu ranu na trbuhu smo svakodnevno kirurški kontrolirali; praćena je gnojna sekrecija, uzet mikrobiološki uzorak, postavljen je žljebasti dren, ispirana je granudacynom i previjana, sam PEG sustav se redovno rotirao za 360°.

Radiološka analiza srca i pluća je bila otežana zbog izrazite deformacije prsnog koša sa skoliozom. Inhomogeno zasjenjenje na plućima bazalno bilo je suspektno na upalnu infiltraciju, a klinički nalaz auskultacijskih hropčića, obilna brohoaspiracija i patogeni mikrobiološki izolati iz aspirata traheje potvrdili su našu sumnju na upalu pluća povezanu sa strojnom ventilacijom.

Iz hemokulture je izoliran meticilin-rezistentni *Staphylococcus aureus* (MRSA), iz aspirata traheje MRSA i *Pseudomonas aeruginosa*, a iz brisa rane MRSA i *Enterococcus faecalis*. Antimikrobno liječenje je provedeno ukupno 15 dana: vankomicin 2x500mg, metronidazol 3x250 mg i meropenem 3x1 gram iv.

Bolesnica je cijelo vrijeme bila intubirana, ventilirana SIMV i ASV načinom strojne ventilacije (respirator Hamilton). Četrnaesti dan je ekstubirana i nastavljena je neinvazivna ventilacija maskom na nos uz PEEP 5 cm H₂O.

Što se tiče prehrane, sedmi poslijeoperacijski dan smanjila se retencija želučanog sadržaja. U daljnjem tijeku kombinirali smo enteralnu i parenteralnu prehranu. Nakon uspostave peristaltike postepeno smo uvodili enteralnu ketogenu prehranu na PEG, u malim obrocima (gorki čaj – 4 puta dnevno po 50 ml i „ketogena sonda“ 2–6 puta dnevno po 50 ml). Svakodnevno smo smanjivali udio parenteralne prehrane, da bismo

uz postupno kliničko poboljšanje bolesnicu hranili samo enteralno.

Nakon 19 dana boravka bolesnica je premještena u Zavod za intenzivno liječenje Interne klinike. Kod otpusta je afebrilna, diše putem NIV-a (maska na nos), hemodinamski je stabilna. Oči otvara spontano. Trbuh je mekan, hrani se putem PEG-a. Upalni parametri su u znakovitom padu.

Rasprava

U ovom radu prikazali smo problem provođenja parenteralne ketogene prehrane kod bolesnice s mitohondrijskom bolešću (PCDC) u odrasloj dobi nakon abdominalnoga zahvata povezanog s upalnim komplikacijama, kada enteralni unos nije bio moguć.

PCDC je rijetka genetska bolest, koja pripada mitohondrijskim bolestima. Većina bolesnika ne dočeka odraslu dob, iako ima i izvještaja o slučajevima s kasnom prezentacijom i sporijom progresijom bolesti.^{11,12} Nema djelotvornoga liječenja, premda postoje izvještaja o dobrim učincima visokih doza tiamina i dikloroacetata.¹³ Sedamdestetih godina prošloga stoljeća opisan je slučaj dječaka koji je razvio po život opasnu laktacidozu s prehranom bogatom ugljikohidratima.¹⁴ Ubrzo se razvilo više izvještaja o povoljnom učinku tzv. ketogene prehrane s visokim udjelom masti i niskim udjelom ugljikohidrata kod ovih bolesnika. Kod PDHD ometana je konverzija piruvata u acetyl-CoA, te su razne ketogene dijete patofiziološki potpuno ispravna terapija, budući da ketoni koji se konvertiraju u acetyl-CoA potpuno zaobilaze enzim piruvat-dehidrogenazu. Ketoni se koriste kao alternativno gorivo za središnji živčani sustav, te je ketogena prehrana postala standard u skrbi ovih bolesnika.¹⁵

Ketogena prehrana ima danas etablirano mjesto u kliničkoj praksi za dijetalno liječenje bolesnika s urođenim poremećajima metabolizma i farmakorezistentnom epilepsijom.¹⁶ Posebice se preporuča kod mitohondrijskih epilepsija kao gotovo obavezna u tretmanu ovih bolesnika.¹⁷ Kod prikazane bolesnice uvođenjem ispravne ketogene parenteralne prehrane smanjena je učestalost neuroloških komplikacija. Bolja kontrola epileptičkih napadaja je opisana u mnogim radovima, ali mehanizam povoljnog učinka ketogene prehrane nije još uvijek siguran.^{5,10} Cochraneov pregledni članak iz 2020. godine zaključio je da su dosadašnji dokazi o korisnosti ketogene prehrane neuvjerljivi. Navodi se manjak studija, ali i slaba snaga većine dosad provedenih randomiziranih kliničkih istraživanja.⁹ Međutim, činjenica jest, da je većina opservacijskih studija dokazala izrazitu korist ketogene prehrane u rezistentnoj epilepsiji. Nedavna švedska studija u 19 djece s PCDC pokazala je da je ketogena prehrana ne samo smanjila učestalost konvulzija, već je i poboljšala

neke druge simptome poput ataksije, poremećaja spavanja, kao i govorne sposobnosti i društveno funkcioniranje.¹⁵ Ima i izvješća da je ketogena prehrana korisna i kod nekih drugih bolesti poput migrene.¹⁸ Smatra se da je ketogena prehrana posebice korisna kod PCDC i standard u skrbi za ove bolesnike. Ona treba biti personalizirana i vrlo precizno titrirana za svakog bolesnika.¹⁹

Osnova ketogene prehrane je da je ona vrlo siromašna ugljikohidratima, a bogata mastima, što skreće metabolizam prema beta-oksidaciji i proizvodnji ketonskih tijela. Ketogena prehrana može se razlikovati u omjeru osnovnih sastojaka prehrane. Klasična ketogena prehrana ima omjer kalorija između sastojaka koji proizvode ketone (masti) naspram onih koji ne proizvode ketone (ugljikohidrati, proteini) između 3:1 ili 4:1. U našem prikazu slučaja ovaj omjer je bio oko 3:1. Masti bi se trebale primjenjivati u obliku srednjelančanih triglicerida, jer se oni lakše pretvaraju u ketone nego dugolančane masne kiseline.²⁰ U našem slučaju korištena je SMOF formulacija (Soybean, Medium-chain, Olive, Fish), koja ima dovoljno srednjelančanih triglicerida. Djelatne tvari SMOF su: rafinirano sojino ulje, trigliceridi srednje duljine lanca, rafinirano maslinovo ulje, te riblje ulje obogaćeno omega-3 kiselinama. Čestice u ovoj masnoj emulziji imaju veličinu i biološke osobine slične endogenim hilomikronima. Osim energetske vrijednosti, sojino ulje, srednjelančani trigliceridi, maslinovo ulje i riblje ulje imaju vlastite farmakodinamske osobine. Sojino ulje ima visoki udio esencijalnih masnih kiselina. Srednjelančane masne kiseline se brzo oksidiraju i pružaju tijelu trenutačno dostupnu energiju. Maslinovo ulje uglavnom pruža energiju u obliku mono-nezasićenih masnih kiselina, koje su puno manje sklone peroksidaciji od odgovarajuće količine poli-nezasićenih masnih kiselina. Riblje ulje je karakteristično po visokom udjelu eikozapentanoične kiseline (EPA) i dokozaheksanoične kiseline (DHA). DHA je važan strukturna komponenta staničnih membrana, a EPA je prekursor eikozanoida poput prostaglandina, tromboksana i leukotriena.²¹

U studijama još uvijek nije potvrđeno koliki bi trebao biti točni udio masti u ketogenoj dijeti, ni o kojim se vrstama masti radi, tj. ketogena prehrana nije nikad bila standardizirana. Podaci o djelotvornosti i sigurnosti ketogene prehrane za mitohondrijske bolesti su previše oskudni za opće preporuke. K tome, ona je izrazito individualizirana za svakoga bolesnika i zahtijeva uvježban tim.²⁰ Situaciju komplicira i činjenica da redovno objavljujane međunarodne smjernice vezane za prehranu u jedinicama intenzivnoga liječenja (ESPEN, ASPEN)^{22,23} nisu primjenjive za ketogenu prehranu, a posebice parenteralnu. Postoji vrlo malo podataka kako se provodi parenteralna ketogena prehrana.^{24,25} Ipak, prije 2 godine objavljen je vodič za kli-

ničare o optimalnom kliničkom postupku za djecu koja primaju parenteralnu ketogenu dijetu.²⁶ Detaljan pregled bi bio preopširan na ovom mjestu, ali valja napomenuti da su date 23 preporuke od strane međunarodnog interdisciplinarnog tima. Parenteralnu ketogenu prehranu bi trebalo provoditi kad se očekuje nemoćnost enteralnoga uzimanja dulje od 48 sati, a isključivo u jedinicama intenzivnoga liječenja.

Postoji nekoliko načina kako se primjenjuje ketogena prehrana; u većini slučajeva primjenjuje se enteralnim putem (per os, preko nazogastrične sonde ili PEG). Međutim, očito postoji potreba za parenteralnim oblikom kod akutnih disfunkcija probavnoga trakta bilo prije- ili poslijeoperacijski. U ovom prikazu slučaja, zbog mehaničkih problema s PEG-om i poslijeoperacijskih upalnih komplikacija bila je indicirana parenteralna prehrana.

Ketogena prehrana može imati i nekoliko dugoročnih nedostataka, uključujući pankreatitis, sijalozu, opstipaciju i povraćanje. Često se viđaju povećanje masnoća, hipoglikemija, hiperbilirubinemija i povećanje jetrenih enzima. Kod naše bolesnice također se prati povećanje kolesterola i triglicerida. Bolesnicima je potrebno redovito nadzirati razine laktata u krvi, transaminaze i razine ketona u plazmi. Učinkovitost parenteralne ketogene prehrane, uz laboratorijske parametre, trebalo bi kontrolirati i klinički, tj. adekvatnom kontrolom epileptičkih napadaja.^{24–26}

Postoje još neki detalji u provođenju ketogene prehrane. Primjerice, neki lijekovi mogu se otapati ili imati u sebi veći udio ugljikohidrata, što može negativno utjecati na njihovu učinkovitost.²⁶ Postoji i moguća opasna interakcija s propofolom, te se smatra da ga je najbolje izbjegavati kod parenteralne ketogene prehrane.²⁷

Kako je već navedeno, tiamin (vitamin B1) je važan u regulaciji aktivnosti enzima PDCD, te je kao tiamindifosfat kofaktor enzima. Pokazalo se da terapija tiaminom može biti učinkovita kod mnogih bolesnika s PDCD i mišljenja smo da ga uvijek treba primijeniti.^{6,7}

U ovom prikazu bolesnice, izazov je osim kompleksnosti osnovne bolesti bilo i postojanje pridruženih kirurških i upalnih komplikacija. Parenteralna ketogena prehrana je bila indicirana u akutnom stanju zbog komplikacija nakon laparotomije, kada je prehrana enteralnim putem bila onemogućena. Kliničko stanje bolesnice kompliciralo se zatajenjem disanja i upalom pluća, te je zahtijevalo veliki intenzivistički nadzor i liječenje pridruženih stanja. Iako nismo imali dostupne preporuke stručnih društava o ketogenoj parenteralnoj prehrani, procjenu razine učinkovitosti nadzirali smo svakodnevnim kontrolama laboratorijskih nalaza i acidobaznoga statusa, koji su dobro korelirali s kliničkim statusom bolesnice. Potrebe za tekućinom računali smo prema tjelesnoj težini, središnjem venskom tlaku, diurezi i drugim gubicima.

Zaključak

Manjak kompleksa piruvat dehidrogenaze je rijetka genetska bolest koja se očituje laktacidozom i neurološkim zaostajanjem već od novorođenačke dobi, a pripada tzv. mitohondrijskim bolestima. Intenzivisti koji rade u jedinicama intenzivnoga liječenja odraslih iznimno se rijetko susreću s ovim bolesnicima, jer malo bolesnika doživi odraslu dob. Jedan od većih izazova u liječenju je njihova prehrana, a posebno nakon abdominalnih procedura, kada enteralna prehrana može biti kontraindicirana kroz dulje vrijeme. Pokazalo se da je parenteralna ketogena prehrana vrlo korisna u ovih bolesnika, ne samo u cilju sprječavanja laktacidoze, već i postizanja neurološkog poboljšanja, poglavito što se tiče smanjenja učestalosti epileptičkih napadaja. Ona zahtijeva detaljni izračun osnovnih sastojaka prehrane kako bi se osigurala adekvatna opskrba energijom, volumenom i mikronutrijentima, a da bi se pri tome proizvela ketoza. Naravno, kad god je moguće, treba težiti ponovo uspostaviti enteralnu prehranu.

LITERATURA

- Ebertowska A, Ludkiewicz B, Klejbor I, Melka N, Morys J. Pyruvate dehydrogenase deficiency: morphological and metabolic effects, creation of animal model to search for curative treatment. *Folia Morphol (Warsz)*. 2020;79(2):191–7.
- Ganetzky R, McCormick EM, Falk MJ. Primary Pyruvate Dehydrogenase Complex Deficiency Overview. 2021 Jun 17. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Mirzaa GM, Amemiya A, editors. *GeneReviews*[®] [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2022. PMID: 34138529.
- Gorman GS, Chinnery PF, DiMauro S, Hirano M, Koga Y, McFarland R, i sur. Mitochondrial diseases. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16080.
- Russell OM, Gorman GS, Lightowers RN, Turnbull DM. Mitochondrial Diseases: Hope for the Future. *Cell*. 2020;181(1):168–88.
- Tinker RJ, Lim AZ, Stefanetti RJ, McFarland R. Current and Emerging Clinical Treatment in Mitochondrial Disease. *Mol Diagn Ther*. 2021;25(2):181–206.
- Castiglioni C, Verrigni D, Okuma C, Diaz A, Alvarez K, Rizza T i sur. Pyruvate dehydrogenase deficiency presenting as isolated paroxysmal exercise induced dystonia successfully reversed with thiamine supplementation. Case report and mini-review. *Eur J Paediatr Neurol*. 2015;19(5):497–503.
- Depeint F, Bruce WR, Shangari N, Mehta R, O'Brien PJ. Mitochondrial function and toxicity: role of the B vitamin family on mitochondrial energy metabolism. *Chem Biol Interact*. 2006;163(1–2):94–112.
- Longo R, Peri C, Cricri D, Coppi L, Caruso D, Mitro N i sur. Ketogenic Diet: A New Light Shining on Old but Gold Biochemistry. *Nutrients*. 2019;11(10):2497.
- Martin-McGill KJ, Bresnahan R, Levy RG, Cooper PN. Ketogenic diets for drug-resistant epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;6:1903.
- Goswami JN, Sharma S. Current Perspectives On The Role Of The Ketogenic Diet In Epilepsy Management. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2019;15:3273–85.
- Mellick G, Price L, Boyle R. Late-onset presentation of pyruvate dehydrogenase deficiency. *Mov Disord*. 2004;19(6):727–9.
- Sedel F, Challe G, Mayer JM, Boutron A, Fontaine B, Saudubray JM, Brivet M. Thiamine responsive pyruvate dehydrogenase deficiency in an adult with peripheral neuropathy and optic neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79(7):846–7.
- Weber TA, Antognetti MR, Stacpoole PW. Caveats when considering ketogenic diets for the treatment of pyruvate dehydrogenase complex deficiency. *J Pediatr*. 2001;138(3):390–5.
- Cederbaum SD, Blass JP, Minkoff N, Brown WJ, Cotton ME, Harris SH. Sensitivity to carbohydrate in a patient with familial intermittent lactic acidosis and pyruvate dehydrogenase deficiency. *Pediatr Res*. 1976;10:713–20.
- Sofou K, Dahlin M, Hallbook T, Lindefeldt M, Viggedal G, Darin N. Ketogenic diet in pyruvate dehydrogenase complex deficiency: short and long-term outcomes. *J Inherit Metab Dis*. 2017;40(2):237–45.
- Vidali S, Aminzadeh S, Lambert B, Rutherford T, Sperl W, Kofler B, i sur. Mitochondria: The ketogenic diet-A metabolism-based therapy. *Int J Biochem Cell Biol*. 2015;63:55–9.
- Finsterer J. Clinical therapeutic management of human mitochondrial disorders. *Pediatr Neurol*. 2020;113:66–74.
- Barbanti P, Fofi L, Aurilia C, Egeo G, Caprio M. Ketogenic diet in migraine: rationale, findings and perspectives. *Neurol Sci*. 2017;38(Suppl 1):111–5.
- Pasca L, De Giorgis V, Macasaet JA, Trentani C, Tagliabue A, Veggiotti P. The changing face of dietary therapy for epilepsy. *Eur J Pediatr*. 2016;175(10):1267–76.
- Zweers H, van Wegberg AMJ, Janssen MCH, Wortmann SB. Ketogenic diet for mitochondrial disease: a systematic review on efficacy and safety. *Orphanet J Rare Dis*. 2021;16(1):295
- Fresenius Kabi. SMOF lipid [Internet]. 2022. Dostupno na: <https://freseniuskabinutrition.com/products/smoflipid/>. Pristupljeno 22. 4. 2022.
- Singer P, Blaser AR, Berger MM, Alhazzani W, Calder PC, Casaer MP i sur. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. *Clin Nutr*. 2019;38(1):48–79.
- Compher C, Bingham AL, McCall M, Patel J, Rice TW, Braunschweig C, i sur. Guidelines for the provision of nutrition support therapy in the adult critically ill patient: The American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2022;46(1):12–41.
- Lowe H, Segal S, Mouzaki M, Langos V, Dlamini N. Successful Management of Ketogenic Parenteral Nutrition: A Pediatric Case Study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2019;43(6):815–8.
- Ludwig DS. The ketogenic diet: evidence for optimism but high quality research needed. *J Nutr*. 2020;150:1354–9.
- van der Louw E, Aldaz V, Harvey J, Roan M, van den Hurk D, Cross JH i sur. Optimal clinical management of children receiving ketogenic parenteral nutrition: a clinical practice guide. *Dev Med Child Neurol*. 2020;62(1):48–56
- Baumeister FAM, Oberhoffer R, Liebhaber GM, Kunkel J, Eberhardt J, Holthausen H i sur. Fatal Propofol Infusion Syndrome in Association with Ketogenic Diet. *Nuropediatrics*. 2004;35:250–2.
- Frye RE, Benke PJ. Pyruvate Dehydrogenase Deficiency (PDCD) [Internet]. 2018 Aug. Dostupno na: <https://emedicine.medscape.com/article/948360-overview#a5>. Pristupljeno 26. 4. 2022.