



Hladina manganu u pacientů s DPV

M. Dastych, M. Šenkyřík, M. Dastych sr*

Interní gastroenterologická klinika, FN Brno a Lékařská fakulta MU

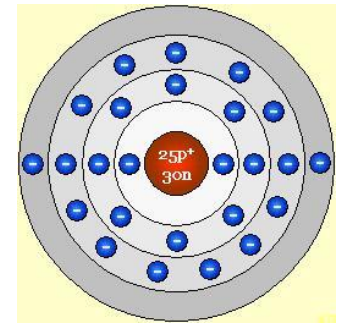
Oddělení klinické biochemie, FN Brno a Lékařská fakulta MU*

Přednosta Prof MUDr A. Hep, CSc



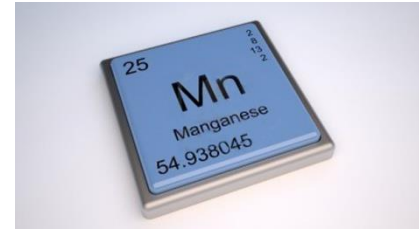


Mangan



- **Metabolismus sacharidů** syntéza glukózy z pyruvátu je závislá na metaloenzýmech s Mn
- **Produkce inzulínu** esenciální pro syntézu a sekrece inzulínu
- **Antioxidační funkce** součást SOD v mitochondriích
- **Tvorba kosti a chrupavek** syntéza proteoglykanů je Mn dependentní
- **Aktivace enzymů** nespecifická aktivace řady enzymů – rozklad histaminu, neurotransmitery, vznik protrombinu, lipidový metabolismus

Možné příznaky deficitu



- Pokles HDL cholesterolu
- Porucha sekrece inzulínu, porušená glukózová tolerance
- Porucha tvorby kostí a chrupavek, kostní malformace v dětství
- Nechutenství, dermatitida, porucha růstu vlasů a nehtů

V literatuře nebyl deficit nikdy jednoznačně popsán!!

Mangan toxicita

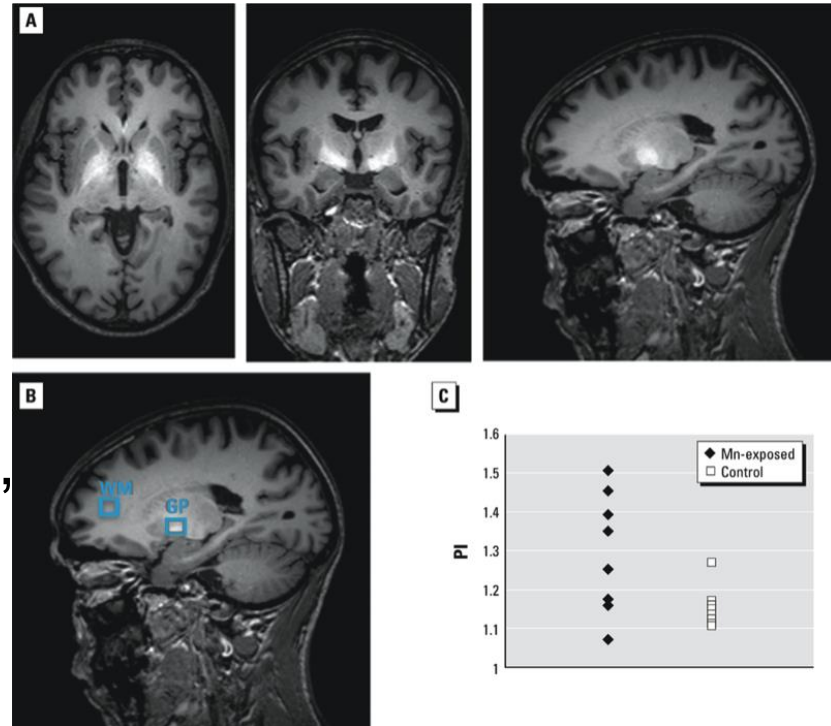
- U pracovníků v metalurgickém průmyslu, v dolech a u svářečů *(poprvé v Chile 1837 – Locura manganica)*



- Pacienti s dlouhodobou PV a pacienti s cholestázou

Toxicita Manganu - projevy

- Manie, nespavost, deprese, halucinace (*Mn šílenství*)
- Anorexie, apatie, artralgie, bolesti hlavy
- Poruchy koordinace, chůze
- Parkinsonský syndrom – třes, rigidita, chůze
- Psychotické poruchy
- demence



Proč toxicita Mn a DPV?

- Pacienti s DPV mají zachovalý p.o. příjem
- Dlouhodobá i.v. substituce Mn ve směsích stopových prvků (až 550ug/d)
- Častá cholestáza u pacientů s DPV vede k poruše exkrece Mn



Kumulace Manganu ve tkáních

Klinická studie

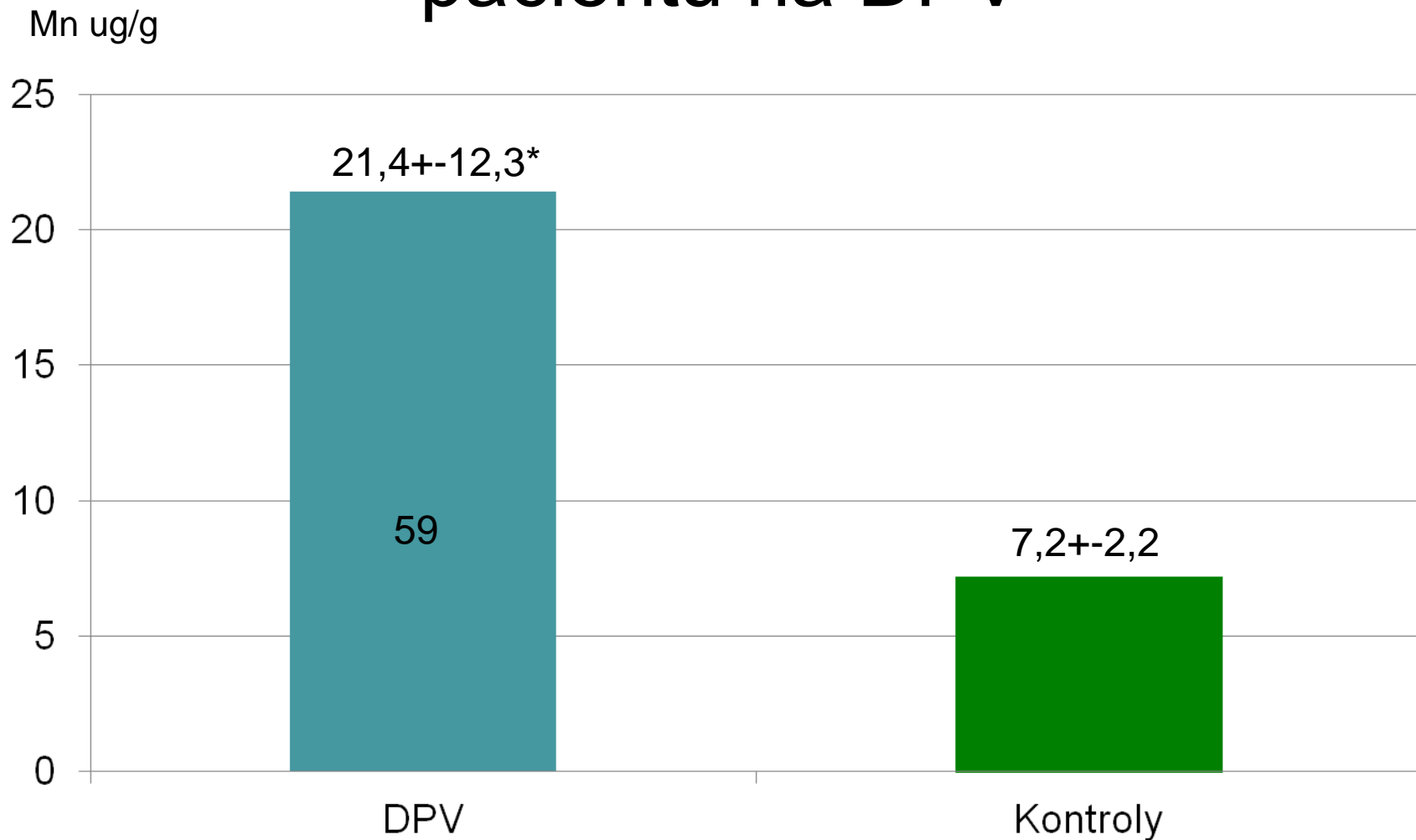
Cíl:

- Zjištění průměrné hladiny Mn v krvi u pacientů s DPV v pěti centrech v ČR (FNB, VFN, IKEM, Thomayerova nem., FN HK)
- Korelace hladiny Mn se zdravými kontrolami, délkou DPV, přítomností cholestazy, klinickými projevy možné toxicity, MR mozku.

Klinická studie

- Vyšetřeno pacientů 59 (15♂ 44♀) ve věku 20-91 let, délka DPV 4-216 měsíců
- Kontrolní skupina 20 zdravých jedinců
- Vyšetřena plná krev
- Mn stanoven metodou atomové absorpční spektrometrie
- Denní i.v. dávka Mn byla 80-550ug/d (1,2-8,5 ug/kg/d) **Ø dávka 255ug/d**

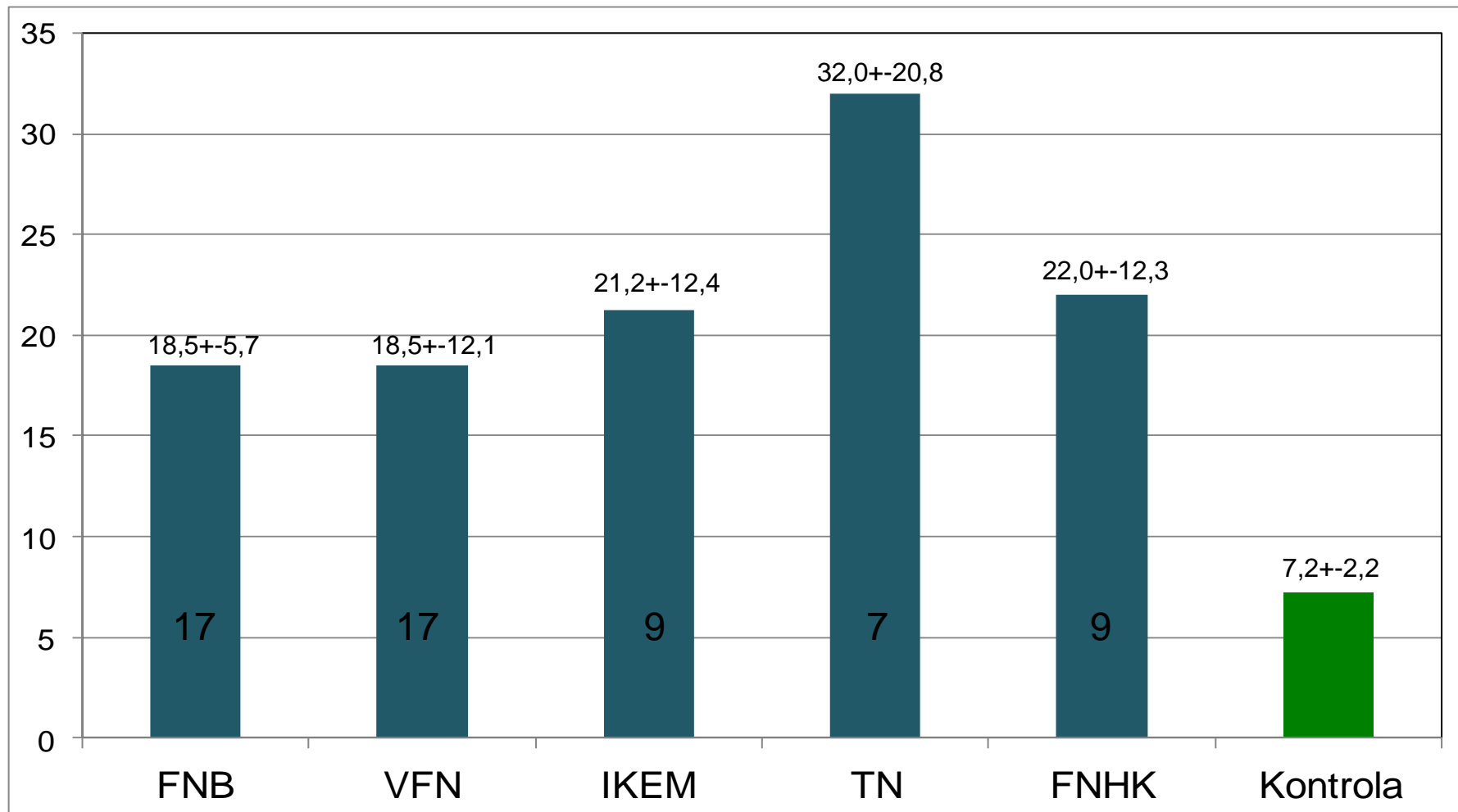
Průměrná hladina Mn v plné krvi u pacientů na DPV



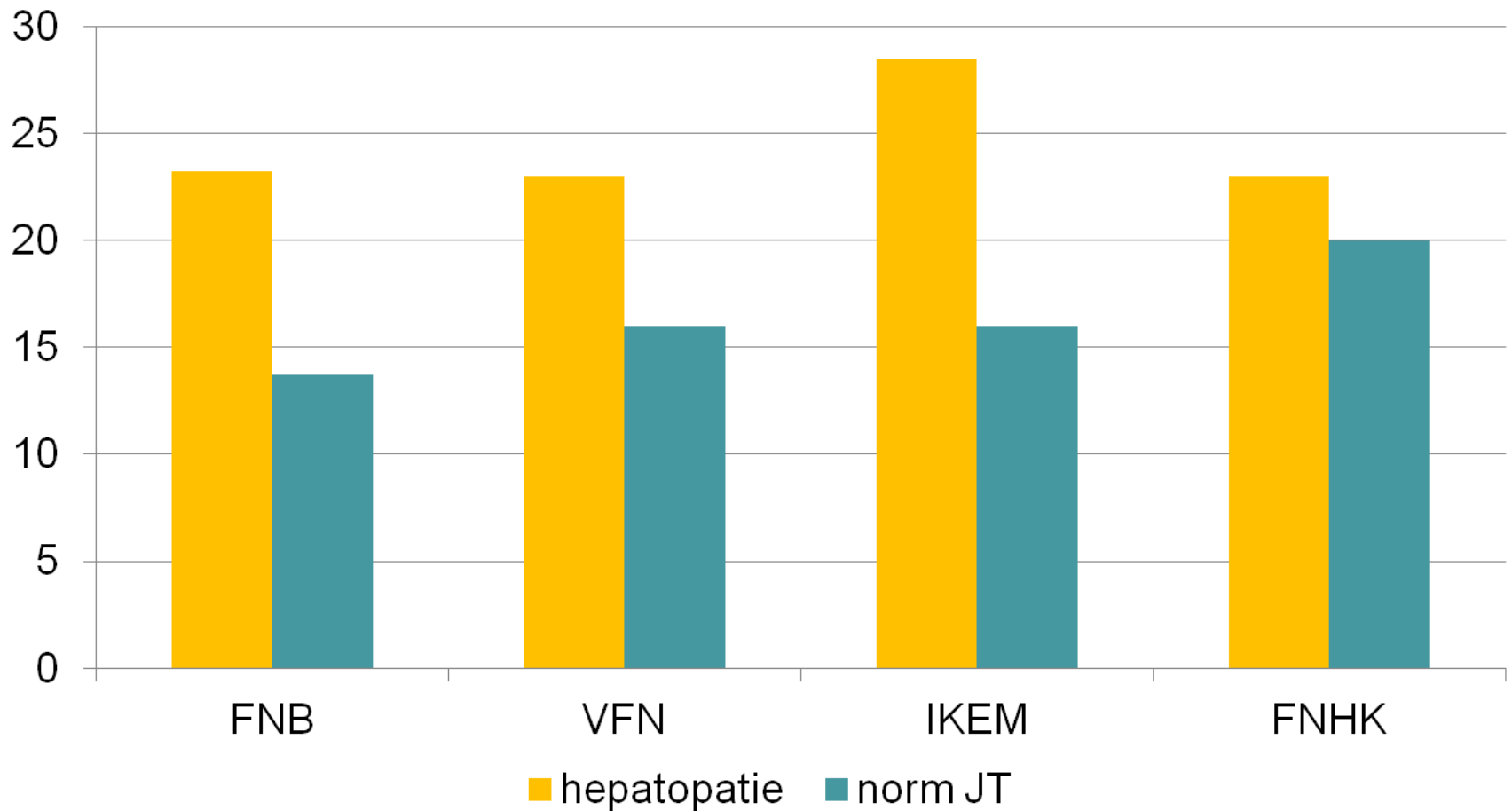
* $p < 0,05$

Průměrné hladiny Manganu v pěti centrech

Mn ug/g

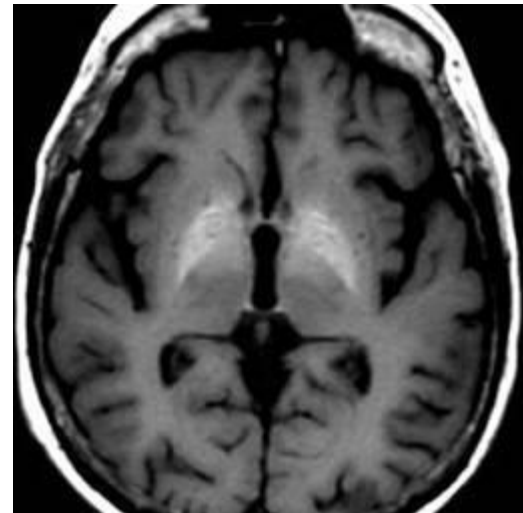


Hladina Mn u DPV pacientů s hepatopatií



MR a neurologické symptomy

- MR provedeno u pacientů s nejvyššími hodnotami (cholestázou) – depozita prokázána v bazálních ggl.
- Neuropsychické symptomy přítomné minimálně u 5 pacientů



Závěry studie

- Koncentrace Mn v krvi je u pacientů s DPV v ČR signifikantně zvýšená
- Nejvyšší hodnoty jsou přítomny u pacientů s cholestázou (*zhoršuje Mn cholestázu?*)
- Depozita Mn v mozku jsou detekovatelná, jsou klinické projevy toxicity

Aktuální publikace

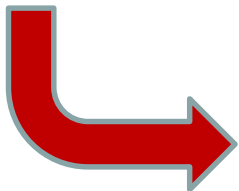
- **Recommendation for Manganese Supplementation to Adult Patients Receiving Long-Term Home Parenteral Nutrition: An Analysis of the Supporting Evidence** (*Bradley Baker et al, Nutrition in Clinical Practise, 2015, ASPEN*)
- Analýza 8 studií (2002-2013) zabývajících se Mn, toxicitou, optimální dávkou, cholestázou.
- Závěry:
 - maximální denní dávka Mn i.v. pro HPN 55ug/d (B)
 - Vyšetření hladiny Mn v plné krvi á 3-6 měsíců
 - Pro pacienty bez hepatopatie s DPV není odůvodněné podávat Mn free PV
 - Pacienti s hepatopatií by měli dostávat Mn free PV jak dlouhodobou tak krátkodobou

Aktuální publikace

- **A Call to Action to Bring Safer Parenteral Micronutrient Products to the U.S. Market** (*V. W. Vanek, A. Buchman, T.A. Fessler, A. Shenkin, CH. J. Valentine, Nutrition in Clinical Practise, 2015, ASPEN*)
- Revize doporučených dávek stopových prvků podle aktuálně dostupných studií pro dospělé a děti
- Snížení dávky Mn, Cr, Cu v komerčně vyráběných přípravcích
- Příprava roztoků bez Mn a Cr.

Denní i.v. potřeba Mn historie

- Wretlind 1972 40 $\mu\text{mol/d}$ (2200 μg)
- Shenkin 2000 3-5 $\mu\text{mol/d}$ (165-275 μg)
- **Takagi 2002 1 $\mu\text{mol/d}$ (55 μg)**
- ESPEN 2009 cituje 3-5 $\mu\text{mol/d}$ (165-275 μg)
- ASPEN 2009 1-2 $\mu\text{mol/d}$ (60-100 μg)
- ASPEN 2015 **1 $\mu\text{mol/d}$ (55 μg)**



Zpřesňování hodnocení Mn statu organismu
(*Mn v plné krvi, MR mozku, T1 signál*)

Obsah stopových prvků v roztocích pro PV

Prvek	Jednotky	denní i.v. potřeba	Tracutil <i>1 amp. 10 ml</i>	Addamel <i>1 amp. 10 ml</i>	Peditrace <i>1 amp 10 ml</i>	Nutryelt <i>1 amp 10ml</i>	Addaven <i>1 amp 10 ml</i>
Zn	mg	2,5-5,0	3,3	6,5	5,21	10	5
Se	ug	60-100 (20-60*)	24	32	44	70	79
Fe	mg	1-1,2*	2	1,1	0	1	1,1
Cu	mg	0,3-0,5	0,76	1,3	0,54	0,3	0,38
Mn	ug	55 (200-300*)	550	270	36	55	55
F	mg	1*	0,57	0,95	1,26	0,95	0,95
I	ug	100*	127	130	13	130	130
Mo	ug	20*	10	19	0	20	19
Cr	ug	10-15	10	10	0	10	10

- Nutryelt bude dostupný v první polovině příštího roku, nyní pouze na mimořádný dovoz (*Baxter*)
- Addaven by měl být také registrovaný v ČR v první polovině roku 2016 (*Fresenius*)
- Nadále platí potřeba roztoku stopových prvků bez Mn (*Mn free PN*)

Shrnutí

- U pacientů s DPV v ČR je hladina Mn zvýšená a u 44% vyšetřených toxická. Toxicita souvisí s přítomností cholestázy.

Výstupy:

- Dovoz roztoků s optimální dávkou Mn (55ug)
- Příprava roztoků stopových prvků bez Mn
- Zavedení pravidelného vyšetření Mn v krvi u pacientů s DPV á 6M (*+MR mozku při toxické hladině*)

Děkuji za pozornost!



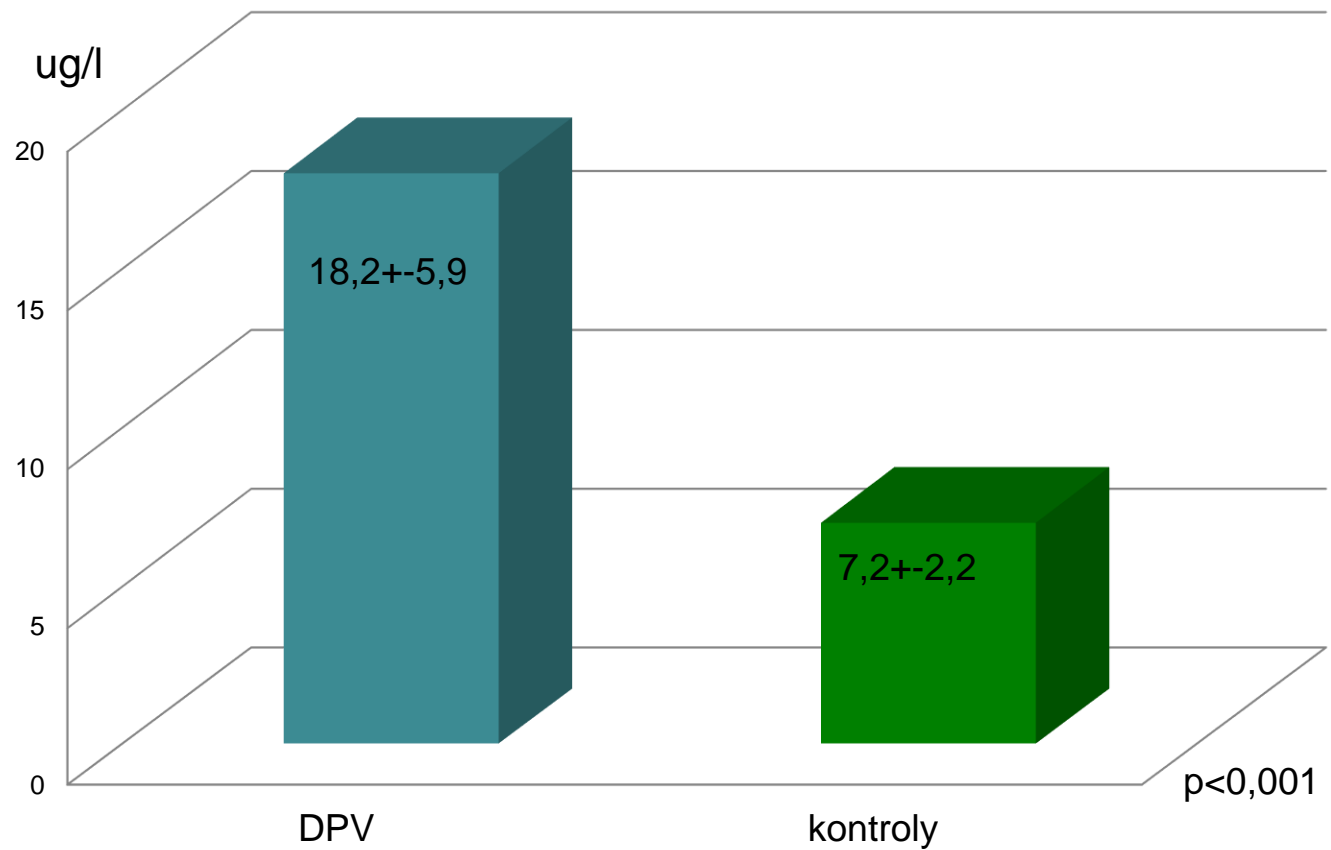
Obsah Mn u vybraných potravin

potravina	Množství g	Obsah Mn mg
Ovesné vločky	100	5
Sojová mouka	100	4
Celozrná pš. mouka	100	3,5
Lískové ořechy	50	3
Celozrný chleba	100	2,5
Bílé fazole	100	2
Sušené ovoce	100	2
Černá káva, černý čaj	100	1-2

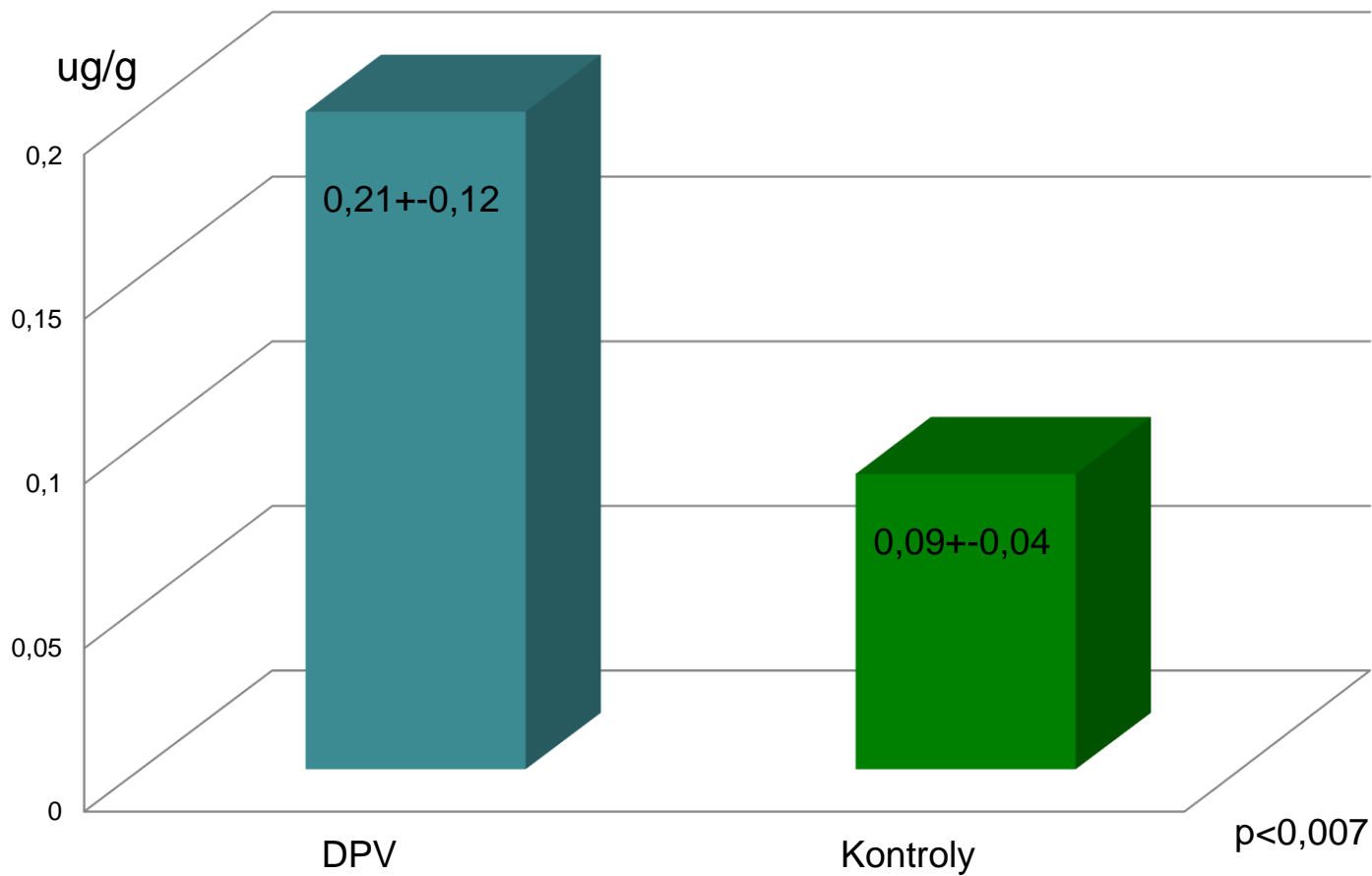
Biologická dostupnost z potravin 1-25%

Denní p.o. potřeba Manganu u zdravých mužů i žen 2 mg/d.
Terapeutická dávka ?? Je vůbec potřeba navíc substituovat??

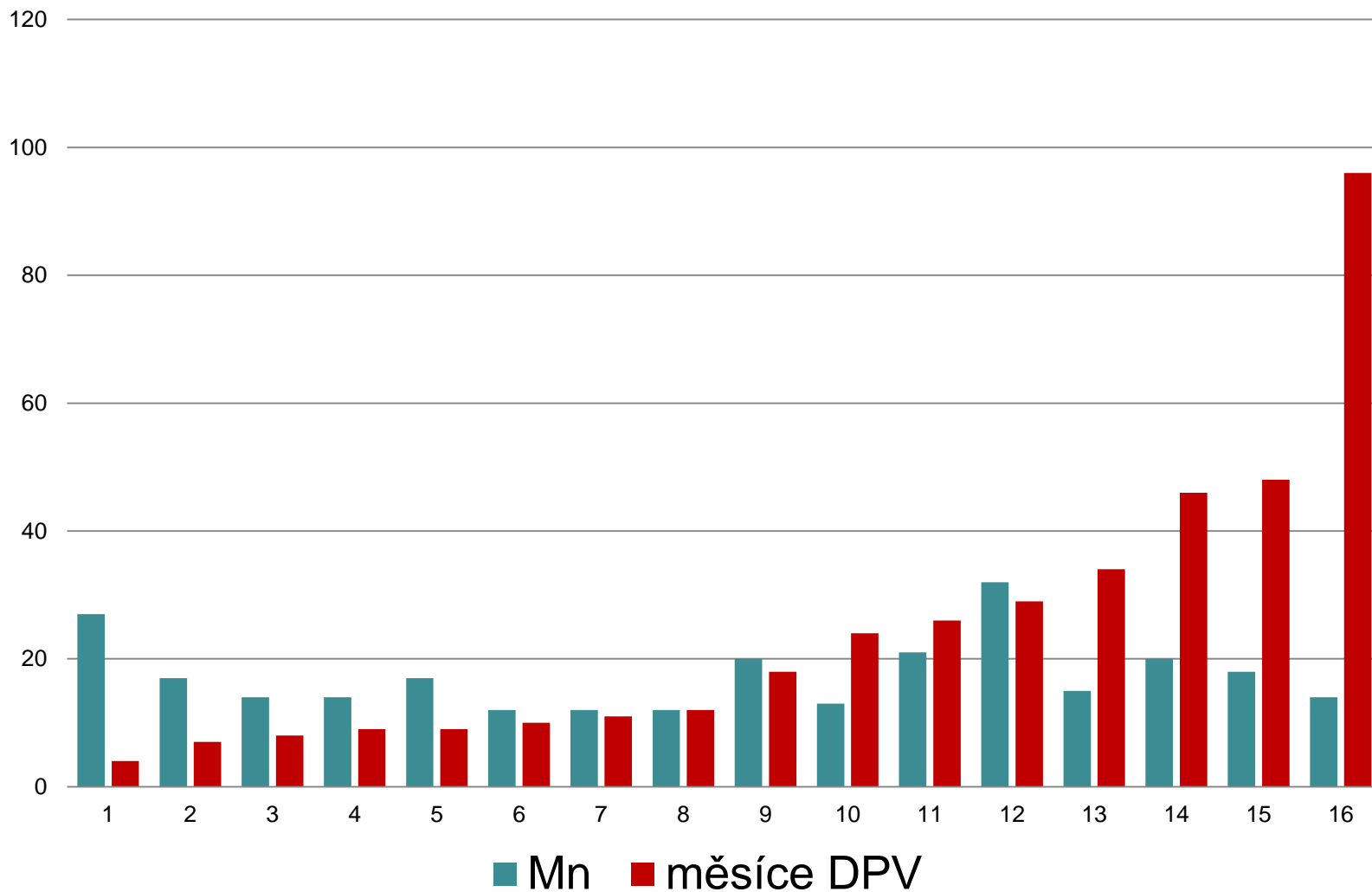
Mn v plné krvi 4 centra



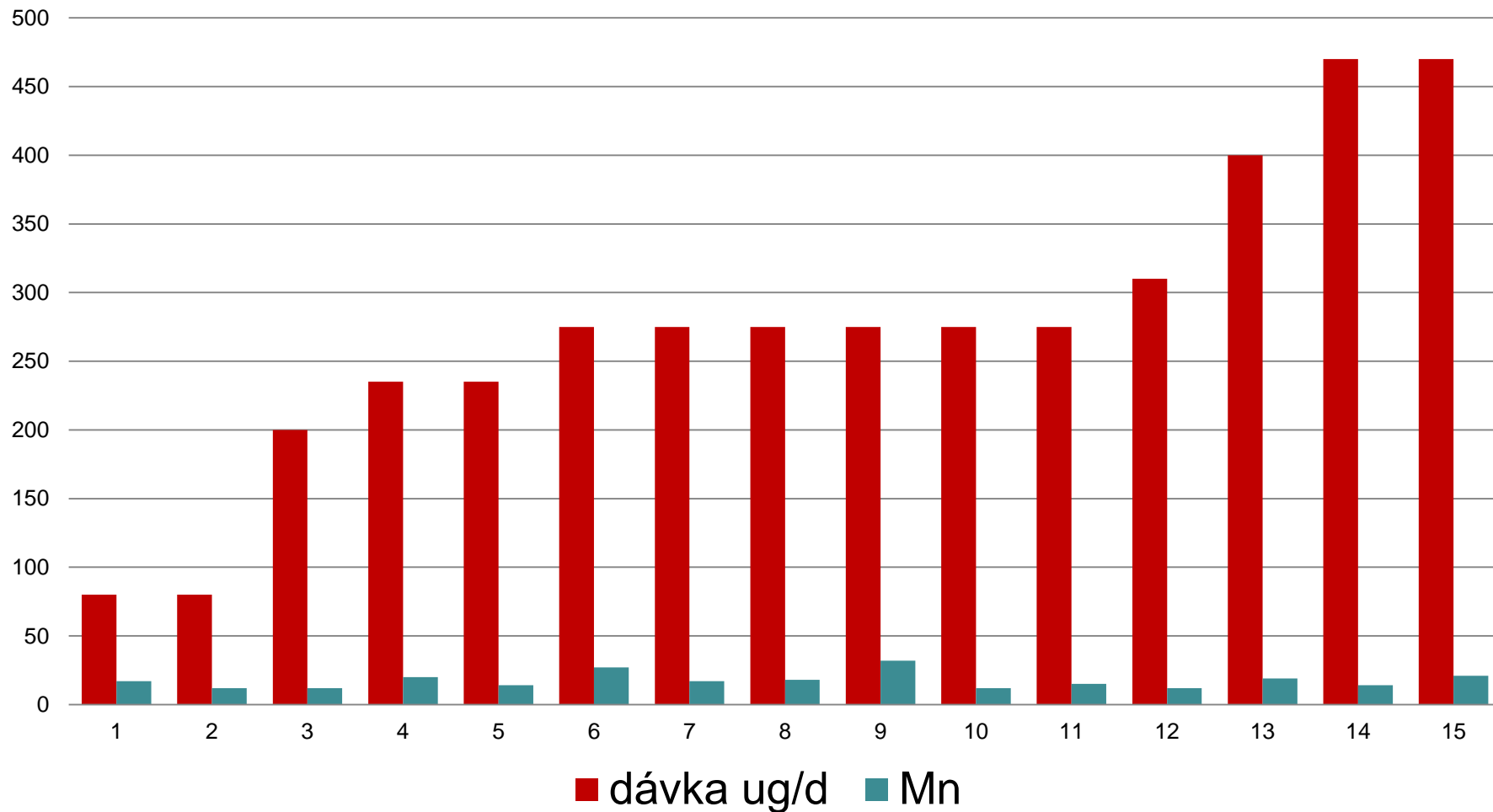
Mn ve vlasech



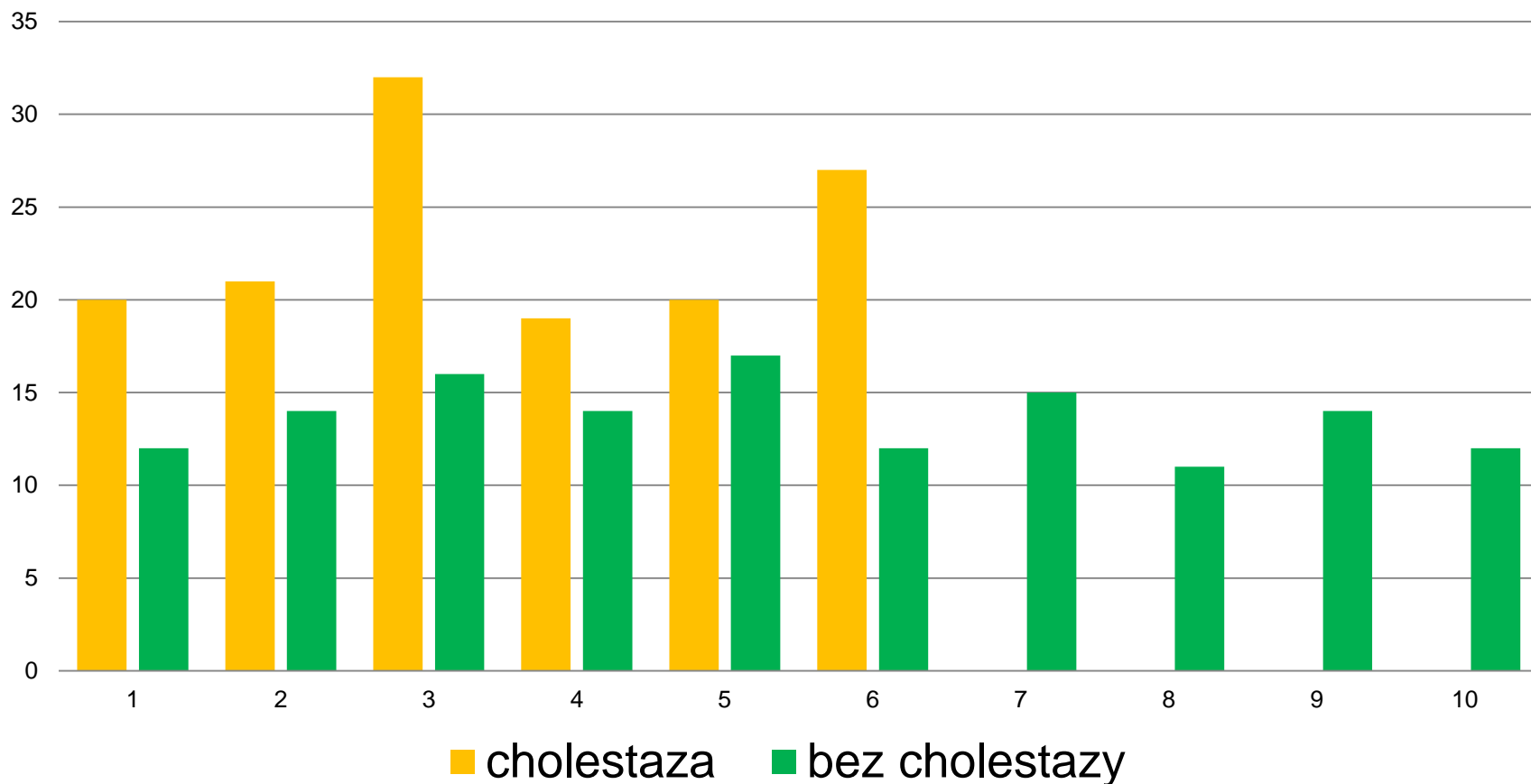
Hladiny Mn v závislosti na délce DPV



Hladiny Mn v závislosti na denní i.v. dávce



Hlady Mn u pacientů s cholestázou



Mn $23,2 \pm 5,2 \mu\text{g/l}$ v.s. $13,7 \pm 1,9 \mu\text{g/l}$

<p>Fell JM et al, Lancet 1996</p>	<p>Manganese toxicity in children receiving long-term parenteral nutrition. <i>(Elevace Mn přispívá k cholestáze a vyvolává mozkové léze, doporučená dávka 0,015umol/kg/d)</i></p>
<p>Yoji Takagi et al, Am J Clin Nutr, 2002</p>	<p>Evaluation of indexes of in vivo Mn status and the optimal intravenous dose for adult patients undergoing HPN. <i>(dop. dávka 1 umol/d = 0,05mg/d, MR, T1, Mn v celé krvi, kontaminace 0,05-0,1umol/d, u 12 pacientů bez příznaků intoxikace, MR +)</i></p>
<p>Howard L et al, JPEN, 2007</p>	<p>Autopsy tissue trace elements in 8 HPN patients who received the current US food and Drug Administration formulation <i>(14 roků HPN, Fe, Se norma, elevace Zn, vysoká elevace Cu, Mn a Cr ve tkáních –sval, játra, ledviny, srdce)</i></p>
<p>Btaiche IF et al, JPEN, 2011</p>	<p>Dosing and monitoring of trace elements in HPN patients. <i>(26 pacientů, Mn 0,2mg/d, stopové prvky v séru – Zn u 10% snižen, Se u 40% snižen, Cu 20% nad, Mn a Cr 95% nad normu – restrikce)</i></p>
<p>Abdalian R et al, JPEN, 2013</p>	<p>Effects of manganese from a commercial multi-trace element supplement in a population sample of Canadian patients on HPN. <i>(16 pacientů, Mn 0,4mg/d, elevace Mn v séru u 60%, MR depozita 80%, 2 pacienti Parkinsonský sy, deprese 60%, ztráta koncentrace 42%, poruchy paměti 17%)</i></p>

Děkuji za pozornost

