

**Univerzita Karlova v Praze**

**1. lékařská fakulta**

Studijní program: Specializace ve zdravotnictví

Studijní obor: Nutriční specialista



Ing. Bc. Jitka Jirků

Enterální výživa na bázi syrovátky a její vliv na glykemickou variabilitu  
v intenzivní péči

*Whey - based enteral nutrition and its effect on glycemic variability  
in intensive care*

Diplomová práce

Vedoucí závěrečné práce: as. MUDr. Jarmila Křížová, Ph.D.

Praha, 2020

**Prohlášení:**

Prohlašuji, že jsem svou magisterskou práci vypracovala samostatně, že jsem všechny použité prameny uvedla a řádně citovala a že práce nebyla využita v rámci jiného vysokoškolského studia či k získání jiného nebo stejného titulu.

Souhlasím s uložením elektronické verze této magisterské práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses. cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Praze, dne 1. dubna 2020

.....

Ing. Bc. Jitka Jirků

**Identifikační záznam:**

JIRKŮ, Jitka. Enterální výživa na bázi syrovátky a její vliv na glykemickou variabilitu v intenzivní péči. [Whey-based enteral nutrition and its effect on glycemic variability in intensive care]. Praha, 2020. 81 s., 3 příl. Magisterská práce (Mgr.). Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta, 3. interní klinika. Vedoucí práce as. MUDr. Jarmila Křížová, Ph.D.

**Poděkování:**

Ráda bych touto cestou poděkovala vedoucí mé závěrečné práce as. MUDr. Jarmile Křížové, Ph.D. za její věcné poznámky a vstřícný přístup při zpracování této práce. Doc. Těšínskému za pomoc při přípravě a realizaci celé této práce a statističce Bc. Janě Vorlíčkové za její pomoc při zpracování získaných dat. Největší díky patří mé rodině, která svým pochopením a podporou mi umožnila napsat tuto práci.

## **Abstrakt:**

**Východisko:** U většiny pacientů v intenzivní péči se setkáváme s hyperglykemií. Může se jednat o pacienty s již přítomným diabetem nebo o stresovou hyperglykémii jako reakci organismu na infarkt. Naší snahou je nejen včasná korekce této hyperglykemie inzulínem, ale i prevence akcelerace hyperglykemie nad doporučenou hranici. Kromě inzulínu můžeme správnou volbou enterální výživy předcházet nejen hyperglykémii, ale i glykemickou variabilitu, která se zdá být pro tyto pacienty mnohem větším rizikem než stabilní únosná hyperglykemie. Kromě diabeticky specifických formulí nám naši snahu o optimální glykémii může podpořit i enterální výživa na bázi syrovátky, díky svému inzulínotropnímu efektu a schopnosti stimulovat uvolnění inkretinů. Pro potvrzení těchto benefitů bude ještě třeba mnoho důkazů, ale již nyní se můžeme na syrovátku podívat nejen jako na zdroj kvalitní bílkoviny, ale také jako na výživu s potenciálem omezujícím glykemickou variabilitu.

**Cíl:** Cílem práce bylo zhodnotit vliv enterální výživy na bázi syrovátky Peptamen Intense na parametry spojené s hodnocením glykemie u pacientů v intenzivní péči. Posoudit, zdali existuje vztah mezi jednotlivými proměnnými a vyvodit závěry s možným použitím pro praxi.

**Metodika:** Do této práce bylo vybráno třicet sedm pacientů podle jasně definovaných vstupních kritérií v období leden 2018 až listopad 2019 z pěti oddělení (ARO, JIP) v rámci ČR. Následně byl u všech zařazených pacientů vyplňován Peptamen Intense Protokol druhá verze (PIP II) v průběhu jejich pobytu na intenzivní péči s podmínkou minimální enterální nutrice sedm dní. Sledování bylo ukončeno sedmý den. Vyplněná data byla statisticky zpracována a následně vyhodnocena po stránce kvalitativní i kvantitativní.

**Výsledky:** Výsledky byly vyhodnoceny na základě vztahů mezi průměrnou glykemií a množstvím kcal, glykemickou variabilitou a množstvím kcal, množstvím podávaného inzulínu a glykemickou variabilitou včetně dalších statisticky významných proměnných a jejich vztahu k průměrné glykémii nebo glykemické variabilitě. Zhodnocení: množství enterální výživy (kcal), které bylo v průběhu 7 dnů postupně navyšováno neovlivnilo průměrnou glykémii ani glykemickou variabilitu. Zvýšená glykemická variabilita byla spojena s diagnózou diabetu a zvýšenou průměrnou glykemií. Zvýšené BMI jasně kopírovalo zvýšenou glykemickou variabilitu.

**Závěr:** Tato práce prokázala, že u pacientů v intenzivní péči je zvýšená glykemická variabilita spojená se zvýšenou průměrnou glykemií a že podávaná enterální výživa na bázi syrovátky neovlivnila růst glykemie ani glykemickou variabilitu v průběhu sedmi dnů pobytu na ARO nebo JIP. Enterální výživa na bázi syrovátky by se měla stát součástí managementu řešení prevence a léčby hyperglykemie v intenzivní péči.

**Klíčová slova:** glykemická variabilita, syrovátka, průměrná glykemie, intenzivní péče.

## **Abstract:**

**Background:** The most patients in intensive care experience hyperglycemia. These may include patients with pre-existing diabetes or stress hyperglycemia as an organism's offense reaction. Our aim is not only to correct this hyperglycemia early by a reserve, but also to prevent acceleration of hyperglycemia above their commended level. In addition to insulin, the correct choice of enteral nutrition can prevent not only hyperglycaemia but also glycemic variability, which seems to be a much greater risk for these patients than stable tolerable hyperglycemia. In addition to diabetic-specific formulas, whey-based enteral nutrition can support our pursuit of optimal glycemia, due to its insulinotropic effect and its ability to stimulate incretin release. Much evidence will still be needed to confirm these benefits, but we can already look at whey not only as a source of quality protein, but also as a diet with a potential to limit glycemic variability.

**Objective:** The aim of the study was to evaluate the effect of enteral nutrition based on whey (Peptamen Intense) on parameters associated with the assessment of glycemia in intensive care patients. Assess whether there is a relationship between the variables and draw conclusions with possible application in practice.

**Methods:** Thirty-seven patients were selected for this work according to clearly defined entry criteria from January 2018 to November 2019 from five departments (ARO, ICU) in the Czech Republic. Subsequently, the Peptamen Intense Protocol, second version (PIP II) was completed for all enrolled patients during their stay in intensive care, with a minimum of seven days of enteral nutrition. Follow-up was completed on day 7. The completed data were statistically processed and subsequently evaluated in terms of both qualitative and quantitative.

**Results:** These results were evaluated based on the relationships between mean blood glucose and amount of kcal, glycemic variability and amount of kcal, amount of insulin administered and glycemic variability including other statistically significant variables and their relationship to mean glycemic or glycemic variability.

**Assessment:** The amount of enteral nutrition (kcal) that was gradually increased over 7 days did not affect average glycemia or glycemic variability. Increased glycemic variability has been associated with diagnosis of diabetes and increased average glycemia. Increased BMI clearly copied increased glycemic variability.

**Conclusion:** This study has shown that glycemic variability in intensive care patients is associated with increased average glycemia and that whey-based enteral nutrition did not affect glycemic growth or glycemic variability during seven days of ARO or ICU stay. Whey – based enteral nutrition should become part of the management solution for the prevention and treatment of hyperglycemia in intensive care.

**Keywords:** glycemic variability, whey, average glycemia, intensive care.

## Obsah

|   |    |
|---|----|
| 1. Úvod .....   | 10 |
| 2. Druhy bílkoviny používané v enterální výživě ..... | 11 |
| 2.1 Klíčové rysy syrovátky .....                      | 12 |
| 2.2 Antioxidační účinek .....                         | 13 |
| 2.3 Anabolický efekt .....                            | 13 |
| 3. Inzulinotropní efekt syrovátky .....               | 14 |
| 3.1 Gastrické vyprazdňování .....                     | 14 |
| 3.2 Inkretiny .....                                   | 14 |
| 3.3 DPP-IV. ( Dipeptidyl Peptidasa -IV.) .....        | 15 |
| 4. Diabeticky specifické formule .....                | 17 |
| 4.1 Sacharidy .....                                   | 17 |
| 4.2 Mono Unsaturated Fatty Acids (MUFA) .....         | 19 |
| 4.3 Vlákna .....                                      | 19 |
| 5. Studie porovnávající diabeticky specifické .....   | 19 |
| formule a standardní formule .....                    | 19 |
| 6. Diabetes mellitus a léčba .....                    | 20 |
| 7. Inzulinoterapie .....                              | 21 |
| 7.1 Režimy inzulinoterapie .....                      | 21 |
| 7.2 Typy inzulínu podle délky účinku .....            | 22 |
| 7.3 Neinzulinová antidiabetika (PAD) .....            | 22 |
| 7.4 Dieta .....                                       | 23 |

|  |    |
|--|----|
| 8. Inzulinová rezistence .....                                 | 23 |
| 9. Glukóza a její metabolické dráhy u kriticky nemocných ..... | 25 |
| 10. Stresová hyperglykemie .....                               | 25 |
| 11. Metabolická odpověď organismu na stres .....               | 28 |
| 11.1 HPA (hypothalamic - pituitary -axis) .....                | 28 |
| 11.2 Inflamatorní / imunitní odpověď .....                     | 28 |
| 11.3 Hormony .....   | 28 |
| 12. Inkretiny a jejich vliv na glykémii .....                  | 30 |
| 13. Laboratorní hodnocení diabetes mellitus .....              | 34 |
| 14. Glykemická variabilita .....                               | 36 |
| 15. Hyperglykemie / hypoglykemie v ICU .....                   | 39 |
| 16. Přehled doporučení pro dvě různé skupiny pacientů .....    | 41 |
| 17. Metodika .....   | 43 |
| 18. Profil pacientů .....                                      | 45 |
| 19. Enterální / parenterální výživa ve sledované skupině ..... | 47 |
| 20. Výsledky studie .....                                      | 49 |
| 20.1. Diabetes, inzulin a průměrná glykemie .....              | 49 |
| 20.2. Glykemická variabilita a průměrná glykemie .....         | 52 |
| 20.3. Glykemická variabilita a enterální výživa .....          | 53 |
| 20.4. Lineární model I. - průměrná glykemie .....              | 54 |
| 20.5. Lineární model II. - glykemická variabilita .....        | 56 |
| 21. Diskuze .....  | 59 |

|                                |    |
|--------------------------------|----|
| 22. Závěr.....                 | 62 |
| 23. Bibliografická citace..... | 63 |
| 24. Seznam obrázků.....        | 72 |
| 25. Seznam tabulek.....        | 73 |
| 26. Seznam grafů.....          | 74 |
| 27. Seznam zkratk.....         | 75 |

# 1. Úvod

Péče o pacienta na intenzivní péči vyžaduje komplexní přístup ošetrovatelského personálu a důsledné zvažování všech konsekvencí nemoci, ale i léčby. Klíčovým cílem léčby hlavně v akutním stadiu nemoci je zachování základních vitálních funkcí včetně péče o vnitřní prostředí pacienta. Udržení homeostazy organismu je v této situaci o to složitější, neboť se zde více než na jiném oddělení setkáváme s dramatickými výkyvy různých biochemických parametrů a s problematikou jejich korekce následkem akutního onemocnění. Lidský organismus vyniká neuvěřitelnou schopností adaptace a v průběhu evoluce si vyvinul spoustu mechanismů, jak přežít.

Charles Darwin řekl: *It is not the strongest of the species that survives, nor the most intelligent that survives. It is the one that is most adaptable to change*“. Pokud tedy zaměříme svoji pozornost na jeden ze sledovaných biochemických parametrů v rámci intenzivní péče – glykémii, můžeme se již zde setkat s dobře interpretovanou adaptivní odpovědí organismu na stres v podobě tzv. stresové hyperglykemie. Nejen pacienti s diabetem, kteří přicházejí na akutní lůžka mají hyperglykémii, ale i pacienti bez diabetu, kteří vlivem akutního insultu reagují hyperglykemií. Z výše uvedeného vyplývá, že hyperglykemie v této fázi onemocnění je vlastně správná a její důvod má jasný cíl, a to zajistit dostatečné energetické substráty, tzn. glukózu pro životně důležité orgány na úkor orgánů, které nejsou v danou chvíli pro přežití organismu tak důležité. Ale každá reakce – adaptace organismu má své limity, tedy v případě hyperglykemie horní hranice, které jsou-li překročeny, vyžadují zásah ze strany léčebné intervence v podobě inzulínu. Inzulín nám v této fázi pomáhá korigovat hyperglykémii a snaží se ji udržet v námi požadovaném intervalu. Někdy vysoké dávky inzulínu již nepřinášejí očekávaný efekt a v úvahu musíme vzít i jeho potenciál ve smyslu lipogeneze s negativním účinkem na játra. Může se tedy stát a v případě parenterální výživy to platí více než u výživy enterální, že hyperglykemie již neplní svůj prvotní cíl v rámci adaptace organismu na stres, ale začne negativně ovlivňovat orgány a tkáně našeho pacienta. Kromě použití inzulínové korekce hyperglykemie máme možnost volby druhu enterální výživy s redukováným hyperglykemickým potenciálem.

V současné době můžeme u enterální výživy volit dvě různé cesty. První cesta je diabeticky specifická formule enterální výživy a druhý způsob využívá tzv. inzulino – tropního efektu u produktů na bázi syrovátky včetně jejího pozitivního vlivu na stimulaci uvolnění inkretinů. První způsob je studiem velmi dobře zmapovaný a ověřený, že je efektivní. Druhý způsob je teprve na počátku svého maximálního využití, ale v oboru diabetologie se již běžně k léčbě diabetes mellitus 2. typu užívají inkretinová antidiabetika (gliptiny a GLP -1 agonisté). Tato práce se zaměřuje na hodnocení druhého způsobu nutriční intervence u pacientů v intenzivní péči a snaží se popsat vztahy mezi enterální výživou na bázi syrovátky a glykemií vč. dalších parametrů z toho vyplývajících.

## 2. Druhy bílkoviny používané v enterální výživě

V enterální výživě se používají různé druhy bílkoviny, od bílkoviny živočišné (kravské mléko, kolagen) po bílkovinu rostlinou (sója, hrách). Plnohodnotné bílkoviny, jako je mléčná bílkovina obsahují všechny aminokyseliny včetně esenciálních v požadovaném množství. Mléčná bílkovina se skládá z 80 % kaseinu a 20% syrovátky. Kasein je bílkovinné koagulum – tvaroh, který je používán u většiny tzv. polymerních výživ. Vzniká vysrážením mléka pomocí tepelných nebo chemických technologií. Surovátka je tekutá, zůstatková část, která vznikne po vysrážení mléka (např. při přípravě sýrů a tvarohu). Kolagen (hydrolyzát) se nově začal přidávat do enterálních výživ a jedná se o neplnohodnotnou bílkovinu pojivových tkání. Rostlinná bílkovina stejně jako kolagen není plnohodnotná, a tedy nelze ani jejím zvýšeným příjmem nahradit potřebné (esenciální) aminokyseliny.

Na posouzení kvality proteinu existují různé metriky:

- EAAI (Essential Amino Acid Index).
- AAS (Amino Acid Score).
- PER (Protein Efficiency Ratio).
- BV (Biological Value).
- NDPV (Net Dietary Protein Value).
- NPU (Net Protein Utilization).
- PDCAAS (Protein digestibility-corrected amino acid score) změněno v roce 2013 organizací FAO (Food and Agriculture Organization) na DIAAS (Digestible Indispensable Amino Acid Score) [1].

Tabulka níže porovnává různé skóre jednotlivých druhů proteinů, přičemž platí pravidlo čím vyšší tím lepší.

Tabulka č. 1 Porovnání skóre kvality různých druhů proteinů

| Protein         | PER | BV  | NPU | PDCAAS  | DIASS |
|-----------------|-----|-----|-----|---------|-------|
| Surovátka (WPI) | 3,2 | 104 | 92  | 1,12 *  | 1,09  |
| Vejce           |     | 100 | 87  | 1       | 1,13  |
| Mléko (MPC)     | 2,5 | 91  | 82  | 1,25 *  | 1,18  |
| Kasein          | 2,5 | 77  | 76  | 1       |       |
| Sója (SPI A)    | 2,2 | 74  | 61  | 0,943 * | 0,898 |
| Hrách (PPC)     | -   | -   | -   | 0,860 * | 0,822 |

\* Hodnota PDCAAS není zkrácena na 100.

Úprava bílkoviny v enterální výživě může být od intaktního proteinu (neupravený) k proteinu hydrolyzovanému (peptidy) až k čistým aminokyselinám (většinou se používají v dětské výživě při alergii na bílkovinu kravského mléka). Peptidová výživa tzv. oligomerní nebo semi – elementární má své výhody z pohledu trávení a vstřebávání.

## 2.1 Klíčové rysy syrovátky

Syrovátkové bílkoviny mají vysokou biologickou hodnotu v souvislosti s aminokyselinovým složením, jsou rychle stravitelné a obsahují vysoké množství aminokyselin s rozvětveným řetězcem (BCAA). Rychlé zvyšování postprandiálního obsahu aminokyselin v plazmě („rychlé aminokyseliny“ na rozdíl od kaseinových „pomalé aminokyseliny“) má společný efekt na oxidaci aminokyselin a proteosyntézu, ale odlišné efekty na proteolýzu syrovátka nemá vliv, kasein ano). Předem konzumovaná syrovátková bílkovina v množství 20 až 40 g způsobuje následné snížení příjmu potravy vyvolané hladem. Po konzumaci 10–40 g syrovátkové bílkoviny se sníží glukóza v krvi a zvýší uvolňování inzulínu. U zdravých osob i osob s diabetes 2. typu může předchozí příjem syrovátkových bílkovin příznivě působit na vyrovnanou hladinu glukózy v krvi [2].

Máme různé druhy syrovátky:

- koncentrát (WPC), obsahuje 35–80 % proteinu, tuk, laktosu a minerály,
- izolát (WPI), obsahuje 85–90 % proteinu a velice málo tuku a laktózy,
- hydrolyzát (WPH), protein byl hydrolyzován proteolytickými enzymy,
- syrovátka s redukovanou laktózou,
- demineralizovaná syrovátka [13,3].

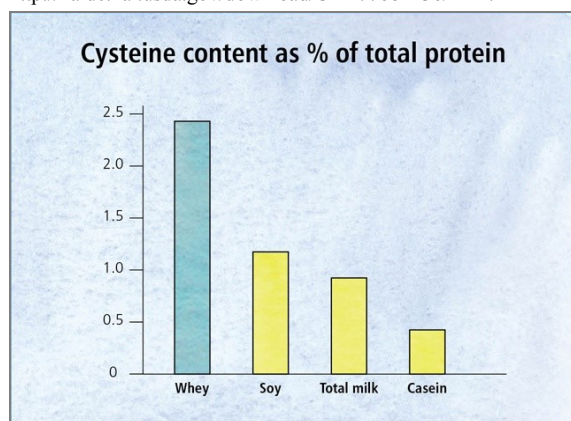
Syrovátka obsahuje různé druhy lactoglobulinů  $\alpha$  (50-55 % - zdroj BCAA) a  $\beta$  (20-25 % - bohatý na tryptofan), immunoglobulinů (10-15 %), glycomacropeptidů, albumin (5-10 %), lactoferin a lactoperoxidasu. Je to kompletní vysokokvalitní protein a ve srovnání s kaseinem nebo mixem kasein/syrovátka má vyšší kvalitu. Během hydrolyzy v žaludku a ve střevě jsou ze syrovátky uvolněny bioaktivní peptidy a aminokyseliny, které jsou zodpovědné za funkční benefity syrovátky na lidské zdraví [4].

Syrovátka je bohatá je BCAA: (branched chain amino acids) leucin, isoleucin a valin, které se významným způsobem podílejí na jejím pozitivním vlivu na proteosyntézu (anabolický efekt zejména leucinu) a společně s bioaktivními peptidy nepřímo ovlivňují glykemickou odpověď na nutriční podnět. BCAA mají více než jiné aminokyseliny inzulinogenní potenciál [5,6]. Za zmínku stojí studie, která zmiňuje inhibiční vliv syrovátkového hydrolyzátu na alfa – glukosidázu, která se podílí na hydrolyze škrobů a disacharidů ve střevě. Na tomto účinku je postavená akarbóza, která se používá v léčbě DM2. typu [7].

## 2.2 Antioxidační účinek

Antioxidační účinek syrovátky je zprostředkován vyšším množstvím cysteinu než v jiných bílkovinných zdrojích. Cystein je společně s glycinem a glutamátem jeden z hlavních komponentů glutationu (GSH), který chrání organismus před oxidativním stresem tím, že se podílí na odstraňování peroxidu vodíku. Deplece cysteinu byla dokumentována u malnutrice, popálenin, u DM1. nebo 2.typu. Právě u diabetu je v pozadí vaskulárních komplikací zvýšený oxidativní stres a současně snížená inzulinová senzitivita tukové tkáně, která je ovlivněna poškozením glukózových transportérů oxidativním stresem, který kromě výše uvedeného poškozuje i beta buňky pankreatu [4]. Některé studie uvádí efekt suplementace syrovátky a jejího vlivu na zvýšení plasmatické koncentrace GSH, a tedy i celkové antioxidační kapacity např. u pacientů s NASH (non-alcoholic steatohepatitis) nebo u onkologických pacientů (antikancerogenní efekt) [8,9,10].

Obrázek č. 1 Obsah cysteinu v různých zdrojích potravin. Převzato z: Composition of Foods. Agriculture Handbook. No.8-1, 1976. <http://naldc.nal.usda.gov/download/CAT77682436/PDF>.



## 2.3 Anabolický efekt

Anabolický efekt syrovátkového proteinu je dán přítomností BCAA, kterých je v syrovátce kolem 26 %. Hlavní proteoanabolickou aminokyselinou je leucin (14% v syrovátce), který hraje klíčovou roli ve stimulaci translace mammalian target of rapamycin (mTOR)[11]. mTOR je protein kináza, která je komponentou signalizační dráhy inzulinu (anabolický efekt). Syrovátka zůstává tekutá i v kyselém pH, to znamená v žaludku a následkem této vlastnosti se rychleji uvolňuje ze žaludku a stimuluje uvolnění inzulinu viz dále [2]. Zároveň má tato rychlá bílkovina vliv na signální dráhu potlačení hladu v hypothalamu díky rychlému nárůstu koncentrace histidinu (histamin), tyrosinu (serotonin) a tryptofanu (catecholaminy) včetně jejich následných produktů neurotransmiterů [12].

Obrázek č.2 Kasein x syrovátka v kyselém pH. Převzato z: interní zdroj Nestlé



### 3. Inzulinotropní efekt syrovátky

Syrovátka svým složením a vlivem na různé orgány a tkáně podporuje endogenní uvolňování inzulínu z pankreatu a tím vytváří tzv. inzulinotropní efekt. Tohoto multifaktoriálního efektu je dosaženo díky:

1. rychlému uvolnění syrovátkových proteinů ze žaludku,
2. efektu na inkretinové hormony (GIP, GLP-1),
3. inhibicí DPP-IV. [13].

#### 3.1. Gastrické vyprazdňování

Syrovátka na rozdíl od kaseinu nevytváří v žaludku koagula, zůstává tekutá i v kyselém pH. Díky rychlému uvolnění ze žaludku je i rychleji metabolizována a dochází tedy k rychlému navýšení postprandiální hladiny aminokyselin (zřejmě velký vliv mají BCAA) a k následné stimulaci inzulínové sekrece. Cholecystokinín (CCK) a peptid YY také ovlivňují rychlost gastrického vyprazdňování ve smyslu inhibice [13].

#### 3.2. Inkretiny

GIP (gastric inhibitory peptide) stimuluje uvolnění inzulínu z pankreatu. GLP-1 (glucagon-like polypeptide -1) zpomaluje vyprázdňování žaludku a významným způsobem se podílí na managementu postprandiální glykémie u pacientů s DM2. typu [13]. Marathe et al. uvádí, že inkretinový efekt je tím větší, čím je rychlejší vyprazdňování žaludku a že tato rychlost je zodpovědná až za 35 % inkretinové odpovědi jak u zdravých jedinců, tak u diabetiků [14]. V poslední době se využívají léky typu inkretinů na léčbu DM2. typu. Jedná se o agonisty receptoru GLP-1 (inhibice sekrece glukagonu) a inhibitory DPP-4 (stimulace sekrece inzulínu) [70]. Tyto léky mají na rozdíl od ostatní medikace velmi nízké riziko vzniku hypoglykemií.

### 3.3. DPP-IV. (Dipeptidyl Peptidasa -IV.)

Syrovátka (aminokyseliny a peptidy) má schopnost inhibice DPP – IV, která rychle degraduje GIP a GLP (zodpovídá až za 95% degradace GLP). V tomto procesu hraje významnou roli stupeň hydrolýzy syrovátky a enzymů zde použitých, ve smyslu cílené hydrolýzy v enterální výživě nebo hydrolýzy v žaludku. Aktivita DPP-IV pozitivně koreluje se zvýšenou hladinou glykovaného hemoglobinu (HbA1c) a někteří autoři studií zvažují hypotézu, že právě zvýšení této aktivity má efekt na degradaci GLP -1 a tedy na menší inkretinový efekt v časných stádiích DM [13].

Studie, které byly zveřejněny na toto téma, potvrzují pozitivní efekt syrovátky na postprandiální glykemii a inzulínovou senzitivitu [15-19]. Dávka, která by měla být podávána s jídlem nebo před jídlem, je od 10–55 gramů [17,19]. Tento efekt je patrný i u pacientů s DM2. typu a vytváří tak možnost u těchto pacientů oddálit použití farmakologické léčby [16,21]. Zároveň další průzkumy ukazují možnost využití syrovátky v managementu akutní hyperglykemie. Aguilar-Nascimneto et al. porovnával hydrolyzovaný kasein a syrovátku v akutní fázi onemocnění u pacientů po CMP a tendence růstu glykemie byla mezi prvním a pátým dnem signifikantně větší u pacientů na výživě s kaseinem [22]. Významným benefitem inzulínotropního efektu syrovátky je vyhnutí se propojení hyperinzulinémie (exogenně podávaný inzulín) a obezity spočívající v kumulaci tukové tkáně (lipogeneze) [18]. Nongonierma et al. porovnával tři druhy WPH s intaktní syrovátkou a výsledky jasně prokázaly větší inzulínotropní efekt u WPH [23]. Adams ve své práci z roku 2016 shrnuje princip fungování inzulínotropního efektu syrovátky takto: „*Bioaktivní peptidy z trávení nebo hydrolýzy syrovátky aktivují uvolnění inkretinů; rychlé trávení syrovátky jehož výsledkem je rychlý nárůst hladiny aminokyselin (zejména BCAA) zvyšuje uvolnění inzulínu; aminokyseliny a peptidy z hydrolýzy (in vitro hydrolýza pepsinem, trypsinem, in vivo hydrolýza trávením) syrovátky inhibují DPP-IV a tím zabraňují degradaci GIP a GLP-1*“ [13].

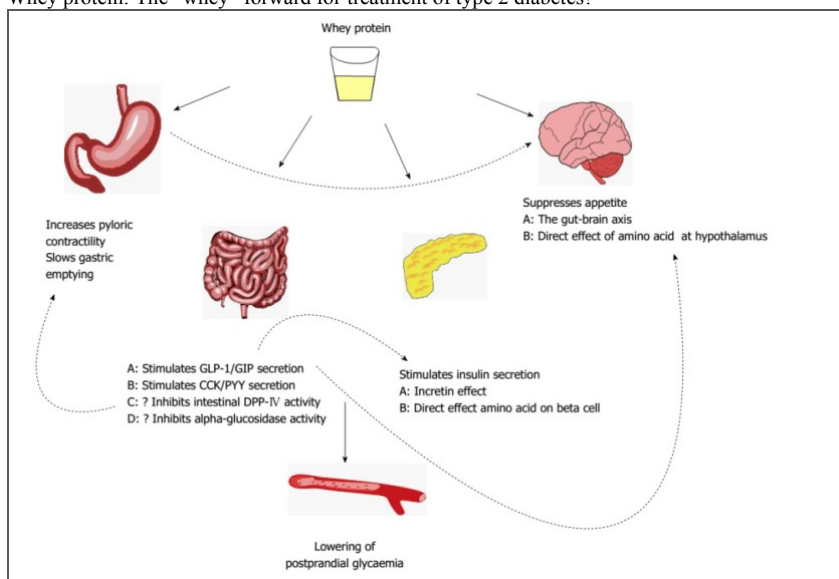
Studie z roku 2014, která byla uveřejněna v časopise Diabetologia, porovnávala dvě skupiny pacientů s DM2. typu, kteří před jídlem s vysokým glykemickým indexem konzumovali 50 gramů WPC rozpuštěného ve vodě a druhá skupina konzumovala placebo. Výsledky studie jasně ukazují na zvýšení časné postprandiální hladiny inzulínu a zvýšení hladiny GLP-1 včetně jejich pozitivní korelace s následkem lepší postprandiální glykemie ve skupině s WPC [24]. Bowen et al ve své práci již v roce 2007 poukázal na vyšší zvýšení GLP-1 po syrovátkovém proteinu než po glukóze nebo fruktóze. U chronické hyperglykemie dochází k postupné deaktivaci GIP, ale aktivita GLP-1 zůstává zachována. Syrovátka tedy nejen že stimuluje funkci inkretinů, ale zároveň svými proteiny podporuje uvolňování inzulínu [25]. Studie z roku 2018 porovnávala dva druhy produktů EV a jejich vliv na glykemii u obézních pacientů intenzivní péče. Pacienti byli rozděleni do skupin A a B. Skupina A používala EV na bázi syrovátky Peptamen Intense s vyšším množstvím bílkovin (37 %) a menším množstvím sacharidů (29 %). Skupina B užívala také izokalo –

rický produkt Replete s určitým množstvím bílkovin (25 %) a sacharidů (45 %). Žádný z těchto produktů neobsahoval vlákninu. V průběhu 7 dnů se sledovala glykemie a dávka inzulínu na den. Výsledky, které vyšly statisticky významné, byly:

- méně hyperglykemií (> 8,3 mmol/l) u Peptamenu Intense,
- menší dávka inzulínu na den ve prospěch Peptamenu Intense (52,9 x 43,8 IU),
- více normoglykemií (4,4- 6mmol/l) u Peptamenu Intense.

Autoři konstatují, že snížený obsah sacharidů přispěje k méně hyperglykemiím, ale neovlivní tak zvýšení počtu normoglykemií dokumentovaných v této studii. Důvod vidí autoři v možném vlivu syrovátky použité v Peptamen Intense díky jejímu inzulinotropnímu efektu [92]. Závěrem zhodnocení inzulinotropního efektu syrovátky bych využila obrázek z časopisu WJD (Word Journal of Diabetes), který v roce 2015 publikoval práci s názvem: Whey protein: The „whey” forward for treatment of type 2 diabetes? „, přeloženo níže: „Syrůvkový protein: Syrovátka směrem k léčbě DM2.typu ?”. Z níže uvedeného obrázku je patrný smíšený efekt více faktorů na redukci postprandiální glykemie, přičemž inzulinotropní efekt je vlivem stimulace inkretinů a BCAA aminokyselin nedílnou součástí této regulace.

Obrázek č.3 Mechanismus, kterým syrovátkový protein může redukovat postprandiální glykémii. Převzato z: MIGNONE, L.E., et al. Whey protein: The “whey” forward for treatment of type 2 diabetes?



## 4. Diabeticky specifické formule

Enterální výživa podávaná u pacientů nejen v intenzivní péči může akcelarovat růst glykemie nebo významným způsobem ovlivňovat glykemickou variabilitu zejména u obézních pacientů a diabetiků. Hyperglykemie je spojená s vyšší mortalitou a morbiditou [27,28]. Jedním z možných řešení, jak zamezit výše uvedenému, je možnost výběru vhodných enterálních formulí tzv. diabeticky specifických formulí (DSF), které můžeme specifikovat takto:

- nižší množství sacharidů (30-40% energie - 15 % ve formě vlákniny nebo fruktózy),
- vyšší množství komplexních sacharidů,
- modifikace sacharidů ve smyslu jejich výběru,
- vyšší množství tuků (40-50 %) a zvýšení podíl nenasycených mastných kyselin, zejména mononenasycených (MUFA),
- vyšší množství vlákniny.

Doporučení ESPEN z roku 2017 říká, že DSF by měli být preferenčně používány u obézních pacientů a diabetiků. U parenterální výživy je riziko hyperglykemie vyšší (glukóza je podávána přímo do krve) než u enterální výživy, kde musí glukóza projít přes enterocyt do krve. Proto u parenterální výživy je doporučené množství sacharidů u těchto rizikových pacientů maximálně 2 g/kg/den glukózy [29]. Mnoho studií předkládá důkazy, že DSF je spojená s redukcí postprandiální glykemie, postprandiální hladiny inzulínu, průměrné glykemie, glykemické variability včetně požadavků na dávku inzulínu [30]. Specifika některých složek DSF jsou uvedena níže.

### 4.1 Sacharidy

Sacharidy, které podléhají digesci trávicími enzymy, mají vazbu  $\alpha$  a slouží jako přímý zdroj energie pro naše buňky a ovlivňují glykemii. Sacharidy, které mají vazbu  $\beta$ , nejsou našimi enzymy stravitelné, neovlivňují glykemii a slouží jako potrava pro bakterie tzv. střevní mikrobiom. V tlustém střevě díky procesu fermentace poskytují tyto bakterie energetické substráty (SCFA-Short Chain Fatty Acids) jak nám, tak naší střevní mikrobiotě. Komplexnost sacharidů následně ovlivňuje glykemický index (GI) potravin (enterální výživy), působí na výši postprandiální glykemie a množství uvolněného inzulínu. Někdy se můžeme setkat s indexem protein / sacharid, který čím vyšší tím méně ovlivňuje glykemii [31]. Mezi používané sacharidy v enterální výživě (EV) patří maltodextrin, sukromalt, isomaltulóza a fruktóza, které se pomalu tráví a vstřebávají. Hofman et al. porovnával GI u 12 enterálních formulí s tím, že DSF měli GI kolem 12 a standardní formule kolem 68[32].

**Maldodextrin** je oligosacharid, popř. polysacharid. Vzniká spojením několika molekul glukózy (dextrózy), jednoduchého cukru sloužícího jako hlavní zdroj energie pro

lidské tělo. Molekuly glukózy jsou spojeny  $\alpha$  (1→4) glykosidickými vazbami, nejčastěji je v molekule maltodextrinu tři až sedmáct glukózových podjednotek [33]. Pro přípravu maltodextrinu se užívají brambory, pšenice, kukuřice nebo rýže. Výhodou maltodextrinů je jejich nižší glykemický index a nižší osmolarita při možnosti vyšší koncentrace.

**Sukromalt** je kombinace sacharózy (třtinový nebo řepný cukr) a maltózy (kukuřičný cukr). Je to sladidlo, které obsahuje stejné množství sacharidů jako fruktóza, ale nezpůsobuje takové akcelerace glykemie a inzulínu [34].

**Fruktóza** je také monosacharid, který je metabolizován v játrech a může být konvertován na glukózu, laktát nebo mastné kyseliny. Fruktóza je přenášena do enterocytů dosti rychle specifickým transportním proteinem GLUT 5 a usnadněnou difúzí po koncentračním spádu. Existují práce, které dokumentují zvýšení hepatální lipogeneze a koncentrace triglyceridů po užití fruktózy [35]. Některé studie i dokumentují, že glykemie byla nižší u pacientů s DM při používání enterální formule bez fruktózy než po formuli s fruktózou [36].

**Isomaltulóza** je disacharid, který je zdrojem fruktózy a glukózy pro lidský organismus, stejně jako řepný cukr (sacharóza) a také se jako cukr v přírodě vyskytuje (např. v medu). Isomaltulóza se ale na rozdíl od sacharózy vyznačuje nižším glykemickým indexem a pomalým štěpením [37]. Na rozdíl od sacharózy (vazba  $\alpha$ -1,2-glucosidic) má isomaltulóza vazbu  $\alpha$ -1,6 a díky této vazbě je pomaleji hydrolyzována ve střevě sacharázou. Glykemický index isomaltulózy je 32. Obrázek níže srovnává GI různých druhů sacharidů a je známo, že glykemický load – nálož (GL) můžeme ovlivnit buď tím, že snížíme GI nebo snížíme množství sacharidů ve výživě (EV).

Tabulka č.2 Porovnání GI různých druhů sacharidů

| Sacharidy |            |      |     |
|-----------|------------|------|-----|
| Název     | E/(kcal/g) | SI   | GI  |
| Fruktóza  | 4          | 1.7  | 23  |
| Sacharóza | 4          | 1    | 65  |
| Glukóza   | 4          | 0.75 | 100 |
| Trehalóza | 4          | 0.45 | 70  |
| Galaktóza | 4          | 0.3  | 23  |
| Maltóza   | 4          | 0.3  | 105 |
| Laktóza   | 4          | 0.15 | 45  |

## 4.2 Mono Unsaturated Fatty Acids (MUFA)

MUFA, zejména kyselina olejová postrádá aterogenní, imunosupresivní a prozánětlivý účinek včetně jejího příznivého efektu na glukózovou toleranci [38]. Zároveň zlepšuje citlivost na inzulín včetně zlepšení kontroly glykemie [39,40].

## 4.3 Vlákna

Příjem vlákniny by se měl pohybovat kolem 25-38 g na den v kombinaci rozpustné a nerozpustné. V DSF se používají různé druhy vláknin, např.: inulín, arabská guma, guarová guma, celulóza, sója a jiné kombinace. Nerozpustná vlákna zrychluje transit time ve střevěch a tím zabraňuje vstřebávání některých makronutrientů. Metabolický efekt má hlavně rozpustná vlákna, která přímo ovlivňuje postprandiální glykémii. Použití vlákniny v DSF snižuje GI a zpomaluje resorpci jednoduchých cukrů. Mnoho studií prokázalo, že přidání dietní vlákniny způsobilo menší postprandiální nárůst glykemie u nediabetiků i diabetiků a zároveň snížilo rizikové faktory chronických komplikací jako je glukózová intolerance, hyperinsulinémie a postprandiální hyperlipidémie [41].

## 5. Studie porovnávající diabeticky specifické formule a standardní formule

Systematický přehled 14 randomizovaných, kontrolovaných studií z roku 2019 (5 bylo vybráno do meta-analýzy) ze tří databází (Pubmed, EMBASE, PSYCInfo) a Google scholar bylo podrobena analýze. Cílem této analýzy bylo zhodnotit, která výživa (diabeticky specifické formule-DSF nebo standardní formule-SF) je pro pacienty s DM2.typu vhodnější z pohledu glykemie na lačno, glykovaného hemoglobinu (HbA1c) a lipidového profilu (celkový cholesterol, HDL, LDL, triacylglyceridy). Pacienti byli všichni diabetici 2. typu na enterální výživě. Závěry poukazují na benefit DSF pro tyto pacienty ve smyslu zlepšení glykemické kontroly a snížení požadavků na inzulín v porovnání s SF. Příčinu v lepší efektivnosti DSF na snížení glykemie vidí autoři zejména v: nízkém GI (použití např. isomaltulózy), menším množství sacharidů, větším množství proteinů a tuků (MUFA) včetně vlákniny [42]. Některé evaluace databází také poukazují na klíčový význam DSF ve srovnání se standardní formulí. Např. v systematickém přehledu z roku 2014 byla porovnána data z hlavní databáze EBSCO a pouze randomizované studie od roku 2005 do roku 2014, celkem 323 studií. Závěry opět jasně vypovídají ve prospěch DSF v parametrech HbA1c, glykemie na lačno, postprandiální glykemie a dávky inzulínu. Důvody vidí autoři studie stejně jako u studie výše [43].

Zajímavá studie prospektivní, randomizovaná z roku 2015, která trvala dva roky porovnávala na 157 pacientech intenzivní péče (ICU) různé druhy EV (DSF-nový typ s vysokým množstvím proteinů, SF, DSF- kontrolní skupina). Výsledky opětovně prokázaly lepší kontrolu glykemie a menší dávku inzulínu u skupiny DSF (lepší výsledky byly u DSF nového typu) než u skupiny SF. Zároveň obě dvě skupiny DSF měli signifikantně menší glykemickou variabilitu (GV) než u skupiny SF v průběhu pobytu na ICU a dalších 28 dnech. Studie také sledovala infekční komplikace (katérové sepse, močové infekce, tracheobronchitidy, pneumonie) u těchto pacientů a statisticky významné bylo snížení infekcí dýchacích cest spojené s umělou plicní ventilací (UPV) u DSF, kde významně pozitivně korelovalo s GV. Závěrem studie doporučuje použití DSF s vysokým množstvím proteinů zejména v průběhu prvního týdne na ICU [44].

Espen (expertní skupina) z roku 2017 doporučuje použití DSF u pacientů s obezitou a diabetem se zdůvodněním, že mnoho studií dokumentuje níže uvedené benefity:

- redukce postprandiální glykemie,
- redukce postprandiální hladiny inzulínu v krvi,
- lepší průměrná glykemie,
- menší glykemická variabilita,
- snížená požadovaná dávka krátkého inzulínu,
- pozitivní změny HBA1c ve smyslu snížení [29].

Závěry výše uvedeného vypovídají o preferenci DSF před SF u pacientů s hyperglykemií.

## **6. Diabetes mellitus a léčba**

Diabetes mellitus (DM) je název pro řadu odlišných chronických chorob charakterizovaných hyperglykemií. Vzniká důsledkem absolutního nebo relativního nedostatku inzulínu, a tedy i jeho účinku na organismus s důsledkem komplexní poruchy metabolismu cukrů, tuků, bílkovin a dalších látek. V roce 2019 bylo v ČR 995 000 diabetiků a jejich počet stále stoupá.

### **DM1. typu**

Tento typ DM vzniká většinou na podkladě autoimunitního onemocnění s následkem poškození beta – buněk pankreatu. Jedná se o absolutní nedostatek inzulínu vznikající nejčastěji v mladém, hlavně dětském věku. Do tohoto typu diabetu patří i tzv. typ LADA (Latent Autoimmune Diabetes of Adults), který vzniká u dospělých neobézních pacientů na základě plíživě probíhajícího zánětu ostrůvků pankreatu (insulitidy).

## **DM2. typu**

DM2. typu vzniká typicky v dospělosti u lidí s nadváhou a vliv zde má i dědičný faktor. Základní příčinou vzniku je inzulinová rezistence s postupným vyčerpáním beta buněk. V časných stádiích onemocnění je přítomna hyperinzulinémie s cílem překonat inzulinorezistenci [45]. Zásadním úkolem léčby DM je eliminace hypoglykemie a prevence hyperglykemických stavů. U kompenzovaných diabetiků (v domácím prostředí) dodržujeme přesně definované cílové glykemie na rozdíl od pacientů hospitalizovaných. Je nutné si uvědomit rozdíl mezi hyperglykemií, která vznikne ve spojení s akutním onemocněním (stresová hyperglykemie) nebo vlivem léků (steroidní) a hyperglykemií jako následku nedodržení léčby DM (dieta, perorální antidiabetika – PAD, inzulin). V prvním případě po odstranění vyvolávající příčiny se hyperglykemie vrací k normálu a není nutná další léčba, v druhém případě je nezbytná další a dlouhodobá léčba.

## **7. Inzulinoterapie**

Terapie se u jednotlivých typů diabetu do značné míry liší. Zatímco u diabetu 1. typu jsme odkázáni výhradně na inzulinoterapii, u diabetiků 2. typu se používá v závislosti na stupni inzulinorezistence dieta, perorální antidiabetika a inzulinoterapie. Inzulin se podává jako injekční roztok, nejčastěji subkutánně zkr. s.c. (rychlý inzulin lze podat i intravenózně, zkr.i.v.). K aplikaci inzulinu se používá:

- Inzulinová stříkačka (tzv. inzulinka).
- Inzulinové pero.
- Inzulinová pumpa.

Inzuliny se po aplikaci nevážou v cévním řečišti na plasmatické bílkoviny, proto rychle opouští cirkulaci a vážou se na inzulinoreceptory. Exogenní inzulin je více než z 60 % degradován v ledvinách, zbytek degradace je realizován v játrech (na rozdíl od endogenního inzulinu, který je degradován z větší části v játrech). Pouze malá část podaného inzulinu je vyloučena močí v nezměněné podobě. Typy inzulinů podle původu dělíme na: zvířecí (vepřové), humánní (přenos DNA do *Escherichia coli*) a analoga (biosyntetika) [45].

### **7.1. Režimy inzulinoterapie**

Bazální režim se podává subkutánně nezávisle na jídle v 1-2 denních dávkách. Slouží k pokrytí bazální potřeby inzulinu a k potlačení jaterní glukoneogeneze a ketózy. Používají

se NPH (Neutral Protamin Hagedorn - humánní inzulin s prodlouženou dobou účinku) nebo dlouhodobá analoga. Prandiální režim se podává v bolusech před hlavními jídly, typicky 3 x denně. Slouží k pokrytí vzestupu glykemie po jídle. Používá se HM-R (lidský inzulin) 20-30 minut před jídlem nebo analoga 0-10 min před jídlem. Korekční bolus slouží k jednorázové ad hoc korekci hyperglykemie, používají se HM-R typy inzulinu nebo analoga podle glykemie a senzitivity /resistence pacienta.

## 7.2. Typy inzulinu podle délky účinku

Účinek inzulinu se dělí na:

- Krátkodobý: HM-R- slouží k intenzivní inzulinoterapii a k zvládnutí akutních situací hyperglykemie; ultrakrátkodobá analoga (těsně před jídlem) a HMR inzulin (20 min. před jídlem) k podání prandiálně nebo korekčně s.c., i.v.
- Střednědobý: HM-NPH jsou určené pouze pro s.c. podání v bazální terapii 1-2 x denně.
- Dlouhodobý: tato analoga jsou určena pouze pro s.c. podání pro bazální terapii 1-2 x denně [47].

Inzulinoterapie v ICU dle práce Paula Marica z roku 2009 v návaznosti na závěry NICE-SUGAR studie je zahájena při hodnotě  $> 10$  mmol/l a ukončena při 8 mmol/l [48]. V praxi se často využívají inzulinové protokoly, které jasně popisují postup kolik jednotek inzulinu (IU) a při jak vysoké glykémii aplikovat. Nejčastěji se inzulin při kontinuálním podávání ředí do 50 ml fyziologického roztoku v dávce 50 IU HMR [49].

## 7.3. Neinzulinová antidiabetika (PAD)

Neinzulinová antidiabetika (perorální antidiabetika-PAD) se používají k léčbě DM2. typu. Podle druhu je dělíme na:

- Biguanidy (Metformin) je základním lékem cukrovky 2. typu, snižuje jaterní produkci glukózy a zvyšuje citlivost periferních tkání na inzulin.
- Sekretagoga – zvyšují sekreci inzulinu ze slinivky nezávisle na hladině glykemie.
- Inkretinové léky – zvyšují sekreci inzulinu závisle na hladině glykemie využitím tzv. inkretinového efektu (vliv střevních hormonů GLP1, GIP). Tento efekt je způsoben přímo subkutánním podáním farmakologických analog GLP-1, nebo snížením jejich metabolizace inhibitory DPP-4. Inkretinové léky nezpůsobují hypoglykemie, mají dobrý bezpečnostní profil a mohou vést k poklesu hmotnosti. Většinu léků je možné podat i při středně významné ledvinné nedostatečnosti. Nevýhodou je vyšší cena a nutnost injekčního podání u GLP-1 analog. Vzhledem k převažujícímu efektu na postprandiální glykémii se inkretiny nepodávají při lačnění.

- Pioglitazon je v současnosti jediný dostupný zástupce thiazolidindionů – léků, které zvyšují inzulínovou senzitivitu.
- Akarbóza je nevstřebatelný sacharid, který inhibicí střevních  $\alpha$ -glukozidáz snižuje vstřebávání sacharidů z potravy.
- Glifloziny jsou poměrně novou skupinou léků, které vedou ke zvýšenému vylučování glukózy močí (inhibice SGLT 2- Sodium glucose co-transporter) [47].

## 7.4. Dieta

Nedílnou součástí léčby a prevence komplikací je vhodná dieta. U DM1. typu volíme stravu s principem poměrně přesného odhadu množství sacharidů v potravě s ohledem na glykemické indexy. Pacient k bazální dávce inzulínu aplikuje krátkodobý inzulín před jídlem podle množství sacharidů v konzumované stravě s následnou kontrolou glykemie. U DM2. typu je dieta definována podle množství sacharidů od 175–325 gramů a kalorií od 1500 do 2400. Zásadně se jedná o dietu redukční s cílem dosáhnout, zdravé hmotnosti“ s nízkým podílem tuku a vysokým podílem bílkoviny [45].

Léčba hyperglykemie u ICU pacientů je spojena s kontinuálním podáváním i.v. inzulínu. Hraniční hodnota pro zahájení léčby je 10 mmol/l a cílové hodnoty jsou 7,8-10 mmol/l. Určití pacienti (mladší, chirurgičtí, bez komorbidit) mohou profitovat z těsnější kontroly glykemie (6-7,8 mmol/l) za předpokladu eliminace výskytu hypoglykemie. Dávka inzulínu by neměla dle doporučení ESPEN z roku 2018 překročit 6 IU/hodinu [50]. Ve své prezentaci uvádí prim. SAS z FN Brno, oddělení ARO následující: „*Je třeba různě přistupovat k pacientům s diabetem a bez diabetu. Pacient s diabetem je tolerantnější k vyšším hladinám glykemie, její variabilitě. Kontrola glykemie 8-10 mmol/l, trigger 10 mmol/l. Pozor na nízké glykemie při hladinách 4,4-6 mmol/l. Pacient bez diabetu je obecně citlivější k absolutním hodnotám i kolísání glykemie. Doporučená kontrola glykemie pod 8 mmol/l (6-8 mmol/l), trigger pro zahájení intervence je 8 mmol/l. Pozor na variabilitu glykemie při variačním koeficientu > 20 %*“ [51].

## 8. Inzulínová rezistence

Inzulínová rezistence (IR) charakterizuje sníženou schopnost reakce tkání na inzulín. Můžeme ji rozdělit podle příčiny nebo podle místa vzniku viz níže popis profesora Zadáka.

Podle příčiny ji dělíme na:

- primární, která spočívá v polymorfismu genu pro IRS-1 (důležitý pro funkci inzulínových receptorů), glykogensyntázu nebo glukózové transportéry a vede k hyperglykemii,

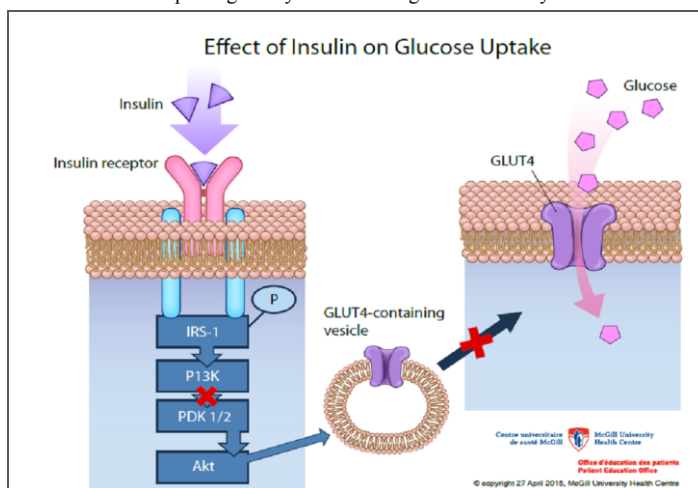
- sekundární, která je vyvolána stresem (sympatoadrenální systém) nebo infekcí způsobený zánět, které vedou ke zvýšení hladiny kortizolu. Kortizol zvyšuje glykémii, na což reaguje pankreas zvýšenou tvorbou inzulínu [52] .

Profesor Zadák dále k inzulínové rezistenci uvádí: „Velmi častým jevem v průběhu traumatu, sepse a dalších typů zátěže v intenzivní péči je vznik inzulínové resistance. Typickými projevy jsou vzestup hladiny glukózy a stimulace dalšího uvolňování inzulínu s výsledným jevem hyperglykemií a hyperinzulinémií. Inzulínová resistance se u nediabetických pacientů objevuje během závažné stresové zátěže (popáleniny, sepsa, rozsáhlé operace, polytrauma) a má dvě složky:

- jaterní inzulínová resistance, jejímž podkladem je selhání schopnosti exogenně infundované glukózy potlačit endogenní produkci glukózy v játrech,
- periferní inzulínová resistance, která je charakteristická sníženou odpovědí periferních tkání na stimulaci užití glukózy infundovaným inzulínem.

Z tohoto pojetí se liší inzulínová resistance u stresové zátěže pacientů v intenzivní péči od klasického pojmu inzulínové resistance u diabetu II. typu, obezity nebo Reavenova syndromu“ [38]. Inzulínová resistance vychází z defektu post – receptorové inzulínové signální cesty a z down regulace GLUT 4 ve svazech a tuku následkem stresu a proinflamatorních cytokinů, zejména TNF -  $\alpha$  a IL-1 [53].

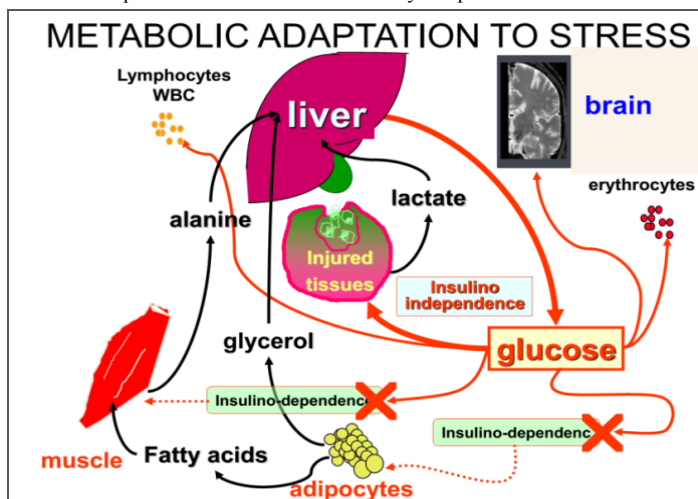
Obrázek 4. Efekt inzulínu na užití glukózy – narušení signální dráhy. Převzato z prezentace Mudr. Marcela Káňová. Efekt inzulínu na užití glukózy – narušení signální dráhy. SEPSE Ostrava 2018.



## 9. Glukóza a její metabolické dráhy u kriticky nemocných

Glukóza je preferovaný energetický substrát během kritického onemocnění a dodává 2 ATP v rámci anaerobní glykolýzy a 36 ATP v rámci aerobní glykolýzy v průběhu Krebsova cyklu, kdy mitochondrie jsou plně funkční. Masivní glykogenolýza vede k velmi rychlému vyčerpání glykogenových zásob a akceleraci glukoneogeneze. Jak je vidět z obrázku níže, glukóza přestane vstupovat do insulinonependentních tkání (sval, tukové buňky) a její zvýšené množství v krvi (hyperglykemie) vede k zvýšené utilizaci poškozenými tkáněmi, bílými krvinkami, erythrocyty a hlavně mozkiem. Ze svalů jsou mobilizovány aminokyseliny (hlavně alanin a glutamin) a z tukové tkáně glycerol, které společně s laktátem slouží k tvorbě glukózy procesem glukoneogeneze [38].

Obrázek č. 5 Metabolické dráhy glukózy ve stresu. Převzato z: Metabolické dráhy glukózy ve stresu: Jean-Charles Preiser. Metabolic response to stress. Erasme University Hospital – Brussels. Course on Metabolic and Nutritional Issues in the ICU 2019.



## 10. Stresová hyperglykemie

V roce 1878 Claude Bernard popsal hyperglykémii během hemoragického šoku a v současné době je velmi dobře známo, že akutní onemocnění nebo zranění jsou provázena hyperglykemií, insulinovou rezistencí a glukózovou intolerancí, souhrnně označované jako stresová hyperglykemie. Tato hyperglykemie ve fázi akutního onemocnění je evolučně zakonzervovaná adaptivní odpověď, která zvyšuje u jedince šanci na přežití a pouze pacienti s hyperglykemií > 12,2 mmol/l mohou mít prospěch z mírné kontroly glykemie, tento postulát není však otestovaný [53]. Podíváme-li se do historie vývoje názorů na kontrolu glykemie u pacientů na intenzivní péči, vidíme, že mnoho studií prezentovalo pozitivní vztah mezi stresovou hyperglykemií a mortalitou, morbiditou, délkou hospitalizace, infekcemi a dalšími komplikacemi. Tyto studie podporovaly tzv. těsnou kontrolu glykemie např. studie z roku 2001 (Van den Berghe a spolupracovníci) publikovali

tzv. Leuven Intensive Insulin Therapy Trial, kde randomizovaně rozdělili chirurgické pacienty na intenzivní péči do dvou skupin. První skupina měla intenzifikovaný inzulinový režim s cílem udržet glykémii v rozpětí 4,4 - 6,1 mmol/l (průměrná glykemie 5,7 mmol/l; infuze inzulinu zahájena při glykémii nad 6 mmol/l). Druhá skupina měla konvenční léčbu inzulinem s cílovou glykemií 10 - 11,1 mmol/l (průměrná glykemie 8,5 mmol/l; infuze inzulinu zahájena při glykémii nad 11,9 mmol/l). Závěry této studie doporučily tzv. těsnou kontrolu glykemie pod 6,1 mmol/l s cílem redukovat morbiditu a mortalitu u chirurgických pacientů intenzivní péče [55].

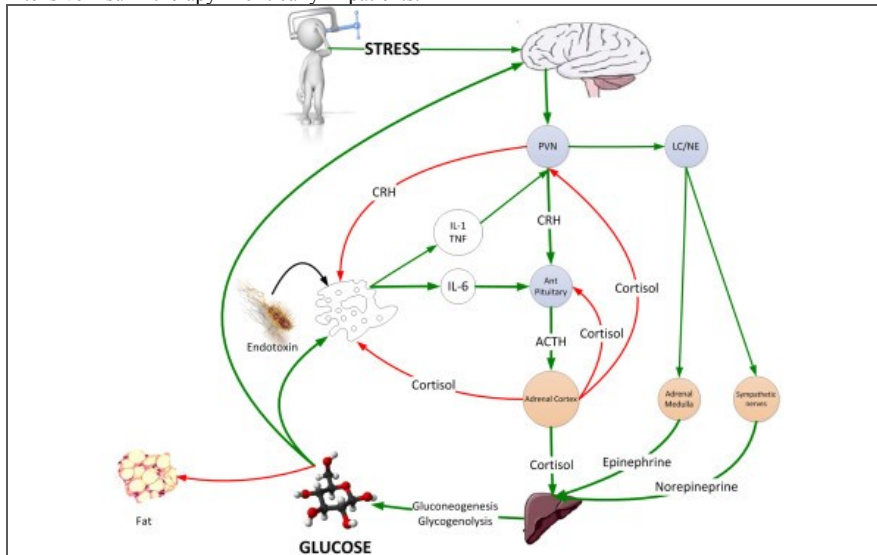
Následně bylo postupně v průběhu let zveřejněno mnoho studií, které nesdílely toto nadšení pro těsnou kontrolu glykemie a definitivní konec rozpolcenosti odborné veřejnosti učinila NICE-SUGAR studie z roku 2009 s 6104 pacienty intenzivní péče, která demonstrovala, že těsná kontrola glykemie mezi 4,5 – 6 mmol/l zvyšuje mortalitu na rozdíl od glykemie 10 mmol/l a méně. Prokázala, že těsná kontrola glykemie je provázena vysokým procentem hypoglykemií (<2,2 mmol/l) s fatálními následky pro pacienty. Zároveň v této studii byla větší incidence úmrtí z kardiovaskulárních příčin a větší nutnost použití kortikosteroidů [56]. Proč nám tedy hyperglykemie ve fázi stresové odpovědi tolik nevádí? Odpověď najdeme v mechanismu vzniku hyperglykemie a s tím spojených konsekvencí. Stresová odpověď je spuštěna HPA (hypothalamic – pituitary – adrenální) osou a sympatoadrenálním systémem. Podle stupně stresu je stupeň síly této odezvy. Kortisol se zvyšuje až 10 x u těžkého stresu, adrenalin až 50 x, noradrenalin až 10 x. Uvolnění všech těchto stresových hormonů má kardiovaskulární, metabolický a imunitní efekt s cílem zajistit homeostázu během stresu. Výše uvedené faktory včetně prozánětlivých cytokinů (TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6) hrají kolektivní a synergický efekt v indukci stresové hyperglykemie [53]. V rámci retrospektivní studie septických pacientů v období 5 let byla stresová hyperglykemie zaznamenána v 68,7% a ti septičtí pacienti, u kterých nebyla zaznamenána stresová hyperglykemie, měli vyšší úmrtnost v porovnání s těmi pacienty u kterých stresová hyperglykemie byla zaznamenána; 27% (G <6.9 mmol/l) vs. 15% (G > 6.9 mmol/l) [57,59]. I další studie dokumentuje v průměru o 10% vyšší relativní riziko úmrtí ve skupině s těsnou kontrolou glykemie (TGC 4.5-6 mmol/l) versus volná kontrola glykemie (CGC 8-12 mmol/l) u septických pacientů [58].

Jak shrnuje MUDr. Roman Kula ve své prezentaci z roku 2000: „U všech živočichů je stres doprovázen impresivním přestavením metabolismu glukózy do pro hyperglykemického stavu. U savců je to výsledkem glykogenolýzy, glukoneogeneze, hypoinsulinémie a insulinoresistence. Smyslem je zajistit dostatek glukózy pro tkáň nezávislé na inzulinu (mozek a imunitní systém). Neschopnost generovat hyperglykémii a /nebo snaha o dosažení normoglykemie může vést k dysfunkci těchto systémů“ [59].

Obrázek níže vysvětluje neuroendokrinní odpověď organismu na stres, která je provázena, jak již bylo uvedeno výše, excesivní glukoneogenezí, glykogenolýzou (primárně je zvýšeno uvolnění glukózy z jater) a inzulinovou resistencí (spíše sekundárně). Právě kortisol hraje významnou roli v aktivaci klíčových enzymů glukoneogeneze v

játrech a inhibici vychytávání glukózy periferními tkáněmi (svaly). Adrenalin a noradrenalin stimulují jaterní glukoneogenezi a glykogenolýzu tím, že noradrenalin má aditivní efekt vrámci celého procesu zvyšováním zásob glycerolu v játrech přes lipolýzu. Prozánětlivé cytokiny (TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6) a CRP indukují periferní inzulínovou rezistenci.

Obrázek č. 5 Neuroendokrinní odpověď na stres. Převzato z: VAN DEN BERGE, G., WOUTERS, P., WEEKERS, F., et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients.



Popáleniny nebo sepse zvyšují expresi GLUT 1 v mozku a makrofázích. Stres a zánět snižují translokaci GLUT 4 do buněčné membrány, zřejmě díky vlivu TNF- $\alpha$  a IL-1. Právě up regulace GLUT 1 a down regulace GLUT 4 mohou hrát roli v redistribuci glukózy z periferních tkání směrem k imunitním buňkám a nervovému systému. Koncentrační gradient je pro transport glukózy do tkání klíčový a v případě např. ischemie nebo sepse je nutné dosáhnout v krvi vyšší koncentrace pro snazší dostupnost glukózy buňkám (dostatek glukózy pro anaerobní glykolýzu) a právě tuto vyšší koncentraci nám zajistí výše uvedené mechanismy. Zdá se tedy, že glykemie 7,7- 12,2 mmol/l pomáhá maximalizovat glukózový transport krve do životně důležitých tkání.

Na druhou stranu může být stresová hyperglykemie > 12 mmol/l nebezpečná a poškodit pacienta. Zvýšení osmolarity séra může vést k tekutinovému přesunu, dehydrataci a osmotické diuréze po překročení ledvinového prahu pro glukózu (10 mmol/l). Je nutné si také uvědomit, že pacient s narušenou glukózovou tolerancí, tj. diabetik bude tolerantnější k vyšším hodnotám glykemie než pacient bez diabetu [53]. Profesor Zadák k tématice stresové hyperglykemie shrnuje:

- „ke zlepšení mortality dochází již při dosažení hodnot 8 mmol/l nebo dokonce v rozmezí 8-10 mmol/l, zejména u pacientů na parenterální výživě,
- hodnoty > 10 mmol/l jsou nepřijatelné,
- hyperglykemie těsně koreluje s přežitím nemocných zejména diabetiků,

- *kolísání glykemie silně ovlivňuje mortalitu, zvláště u tlumených a ventilovaných pacientů v bezvědomí je nutné sledovat riziko hypoglykemie“ [38].*

## **11. Metabolická odpověď organismu na stres**

Metabolická odpověď na stres zahrnuje složku neuroendokrinní a inflamatorní / imunitní. Poslední studie dokumentují, že svoji úlohu sehrávají i hormony tukové tkáně a gastrointestinálního traktu. Sympatický nervový systém reaguje v sekundách až minutách jako první a zahrnuje složku adrenalinu a noradrenalinu (katecholaminy). Tyto látky způsobují kromě zvýšení klidové energetické spotřeby i zvýšení srdeční činnosti, krevního tlaku a mají vliv na okysličení organismu ve smyslu bronchodilatace. Jejich významný účinek spočívá v podpoře glykogenolýzy a glukoneogeneze v protíváze k snížení periferní užití glukózy, což umožňuje udržet zvýšenou glykémii. Zároveň tyto výše uvedené látky podporují lipolýzu a tím produkci ketolátů v játrech.

### **11.1 HPA (hypothalamic – pituitary – axis)**

HPA zahrnuje:

- ACTH (adrenokortikotropní hormon), který stimuluje uvolnění kortisolu z kůry nadledvin a jeho významným účinkem je katabolismus proteinů (svalů), hyperglykemie a inzulínová rezistence. Ve stresu se zvyšuje až 1,3-6,6krát. Kortizol zvyšuje glykémii, na což reaguje pankreas zvýšenou tvorbou inzulínu.
- TSH (thyroid-stimulating-hormone) podporuje uvolňování tyroxinu, který v akutní fázi nehraje významnou roli.
- GSH (growth hormone má mohutný anabolický a lipolytický efekt. Indukuje glukózovou intoleranci.
- FSH (follicle-stimulating hormone).
- LH (luteinizing hormone).

### **11.2 Inflamatorní / imunitní odpověď**

Tato odpověď zahrnuje reakci prozánětlivých cytokinů (TNF- $\alpha$ ; IL-1/6) ve smyslu známek sepse (teplota, letargie), ztráty tělesné hmotnosti, anorexie a imunitní odpovědi (buněčné, humorální).

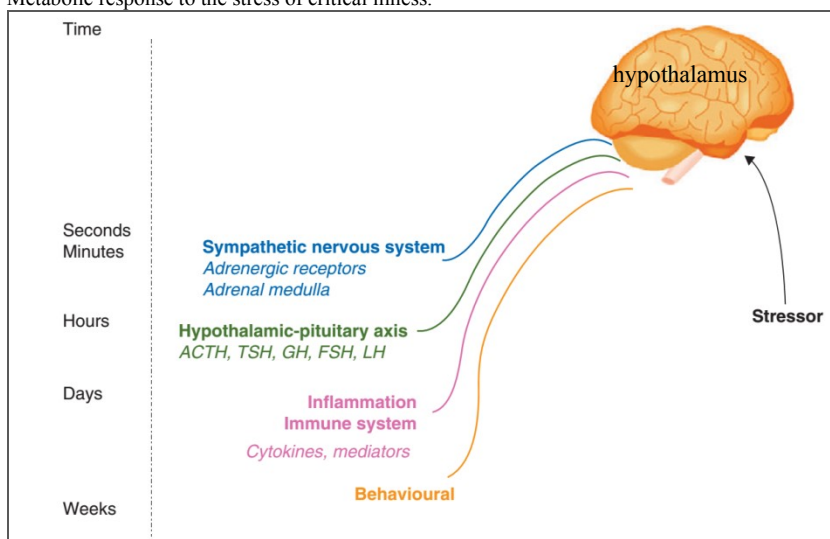
### **11.3 Hormony**

- a. Tukové tkáně (adipokiny) zahrnují leptin, resistin a adiponektin.

- b. Gastrointestinálního traktu, které se zapojují do metabolické odpovědi na stres jsou ghrelin (je snížen), cholecystokinin a peptid YY (jsou zvýšeny) a tyto změny se vztahují k anorexii, která provází proces adaptace na stres.
- c. Glukagon je hormon produkovaný v  $\alpha$  buňkách pankreatu a jeho úkolem je stimulovat glukoneogenezi a aktivovat lipolýzu. Poměr glukagonu a inzulínu podstatně rozhoduje o procesu spuštění ketogeneze v játrech.
- d. Inzulin je hormon produkovaný v  $\beta$  buňkách pankreatu a je to anabolický hormon (proteosyntéza, lipogeneze), jehož úkolem je dostat glukózu do inzulín senzitivních tkání. I přes zvýšené uvolnění inzulínu do krve (jako reakce na hyperglykémii) nedochází k požadovanému poklesu glykémie častokrát vlivem inzulínresistence a je nutné dávky inzulínu dodávat exogenně.

Jak je uvedeno výše v rámci stresové hyperglykémie se nám do procesu nejvíce zapojuje kortizol, glukagon a katecholaminy na straně jedné a inzulín jako jejich protihráč na straně druhé.

Obrázek 6. Metabolická odpověď na stres – časová osa. Převzato z: PREISER, J.C, ICHAI, C., ORBAN, J.C, GROENEVELD, A.B. Metabolic response to the stress of critical illness.

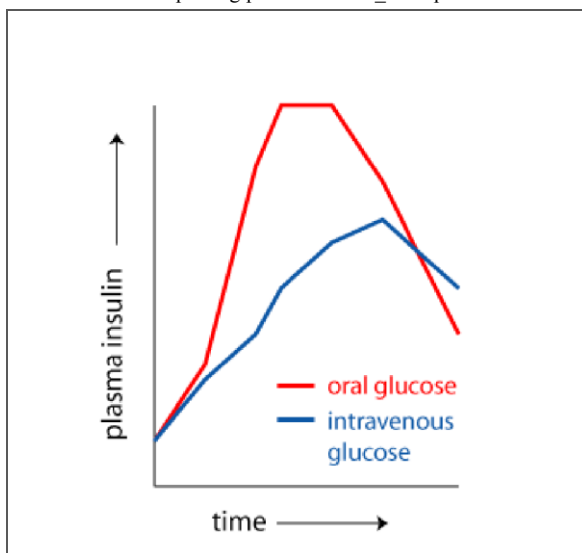


Katabolické pochody vlivem katecholaminů, kortisolu, proinflatorních cytokinů a anabolická rezistence (nereakce na inzulín jako anabolický hormon) vedou k hlavnímu cíli, a to je zajistit dostačené energetické substráty pro životně důležité orgány (non – inzulín dependentní) na úkor orgánů inzulín dependentních (hlavně svaly a tuk) [38].

## 12. Inkretiny a jejich vliv na glykémii

Historie objevu inkretinů sahá do roku 1902, kdy Bayliss a Starlings objevili secretin. Moore v roce 1906 a jeho kolegové vyslovili hypotézu, že střevo produkuje hormony, které ovlivňují funkci pankreatu. V roce 1929 La Barre použil látku (extrakt ze střeva) tzv. glukózu snižující element a nazval ji **IN**testinese **CRET**tion **Insulin** zkráceně **INKRETIN**. V dalších letech byly inkretiny zapomenuty. Až v roce 1960 díky radioimunotestu bylo zjištěno, že orální podání glukózy vyvolá větší inzulinovou odpověď než podání intra – venózní a tento efekt byl připsán právě inkretinům viz obrázek níže. Díky těmto látkám uvolněným ze střeva na podkladě orálního (nejvíce glukózového) nutričního stimulu (prandiální podnět) dochází k stimulaci sekrece inzulinu z  $\beta$  buněk pankreatu tzv. inzulinotropnímu efektu [66]. Výhoda inkretinů spočívá i v tom, že snižují glykémii bez rizika hypoglykemie na rozdíl od inzulinu exogenně dodávaného [61].

Obrázek č. 7 Rozdíl v hladině inzulinu při orálním a intravenózním podání glukózy.  
Převzato z: [www.espen.org/presfile/Preiser\\_2010.pdf](http://www.espen.org/presfile/Preiser_2010.pdf).



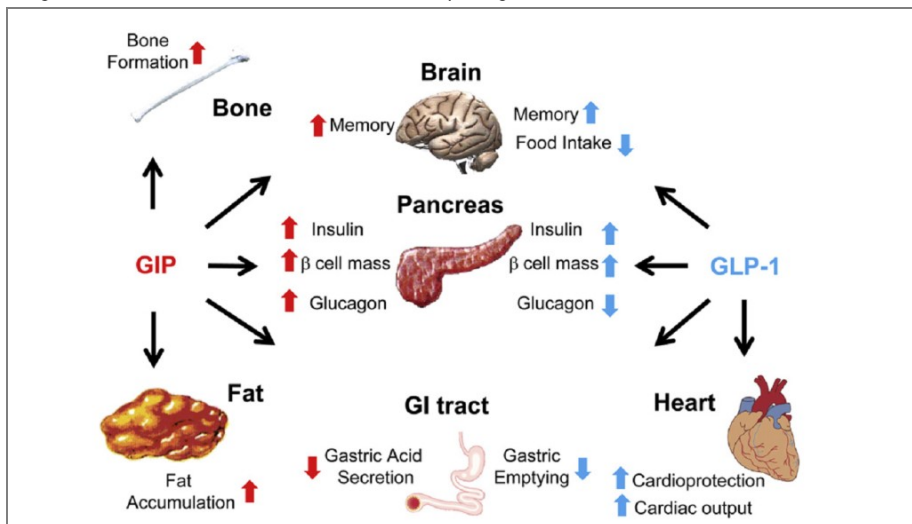
Mezi inkretiny řadíme:

- GIP (glukoso-dependentní-insulinotropní polypeptid, dříve název gastric inhibitory polypeptid). Jedná se o polypeptid o 42 aminokyselinách sekretovaný K buňkami v oblasti duodena a proximálního jejunu.
- GLP-1 (glucagon-like-peptide-1), jedná se o polypeptid o 31 aminokyselinách sekretovaný L buňkami v oblasti ilea a colon.

GIP a GLP-1 mají v pankreatu svůj receptor GIPR a GLP-1R s následnou aktivací G proteinu přes adenylátcyklasu, která zvyšuje hladinu intracelulárního cAMP v  $\beta$  buňkách pankreatu. GIP stejně tak i GLP-1 dosahují peak kolem 30–60 minuty po aplikaci 75 g

glukózy. Inzulinotropní efekt obou hormonů je podobný a aditivní, ale u pacientů s DM2. typu s chronickou hyperglykemií je utlumený [62]. Zajímavé je, že po 4 týdenní normalizaci glykemie inzulinovou léčbou je jejich inzulinotropní efekt plně obnoven. Vede to tedy k závěru, že glukózová toxicita snižuje efekt inkretinů na sekreci inzulinu z pankreatu a že tato insuficience je reverzibilní odstraněním hyperglykemie. Jak popisuje obrázek níže účinky obou dvou hormonů vykazují podobnost účinků v rámci regulace beta buněk pankreatu. Chrání beta buňky pankreatu před apoptózou (inhibice) a podporují jejich proliferaci. GLP -1 potlačuje efekt glukagonu, zpomaluje gastrické vyprazdňování a snižuje množství přijímaného jídla včetně zvýšení inzulinové sensitivity. Zároveň některé studie dokumentují že ovlivňuje významně postprandiální glykemie zejména u pacientů DM 2. typu a zvyšuje sekreci inzulinu k normální úrovni jen u hyperglykemie. GIP navíc snižuje sekreci kyseliny solné v žaludku, má pozitivní vliv na kosti a zlepšuje paměť.

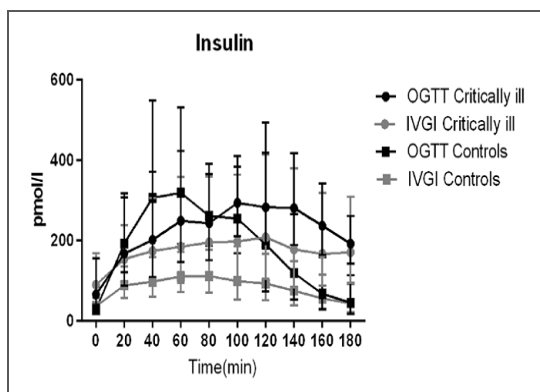
Obrázek č. 8 Účinky GIP a GLP-1. Převzato z: Účinky GIP a GLP-1, Yabe D, Seino Y. Two incretin hormones GLP-1 and GIP: comparison of their actions in insulin secretion and  $\beta$  cell preservation.



Některé studie, které zkoumaly vliv experimentální hyperglykemie na funkce pankreatických  $\beta$  buněk, efekt inkretinů a jejich vlivu na člověka, došly k závěru, že hyperglykemie poškozuje výše uvedené funkce [60]. Zároveň jiná data dokládají, že ne tolik systematický zánět ( $\text{TNF-}\alpha$ ) ovlivňuje inkretinový efekt, ale hyperglykemie ano. Závěry naznačují, že inkretinový efekt je narušený právě více vlivem hyperglykemie než vlivem zánětu [62].

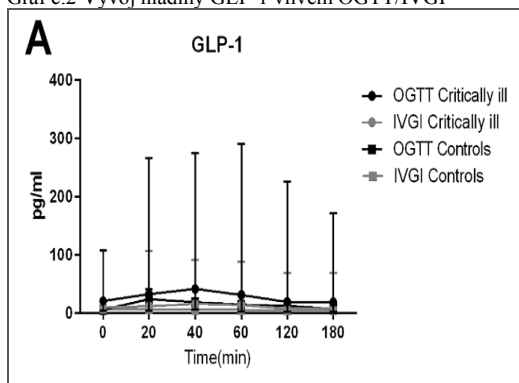
Studie z roku 2015 s názvem: „*The Incretin effect in critically ill patients : a case - control study*“ dokumentuje jako jedna z prvních u pacientů (nediabetiků- $\text{HbA1c} < 6,5\%$ ) na ICU vliv inkretinů. Jak sledovaná, tak kontrolní větev podstoupily OGTT a IVGI (intravenózní podání glukózy v dávce 25 g celkem). Zároveň bylo kromě parametrů krevních (glykemie, C-peptid, inkretiny, hladina inzulinu, glucagon,  $\text{TNF-}\alpha$ , IL-6) sledováno i množství žaludečního obsahu během daného období. Výsledky ukazují, že množství uvolněného inzulinu bylo větší u skupiny OGTT než u skupiny IVGI vlivem inkretinového efektu viz graf níže.

Graf č.1 Vývoj hladiny inzulínu vlivem OGTT/IVGI

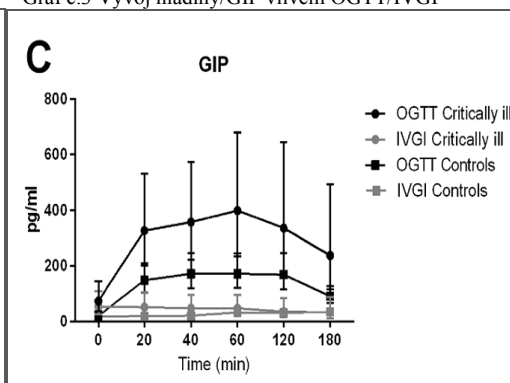


Úroveň GLP-1 i GIP byla větší u skupiny OGTT s kriticky nemocnými s tím, že pouze GIP zvýšení bylo statisticky významné.

Graf č.2 Vývoj hladiny GLP-1 vlivem OGTT/IVGI

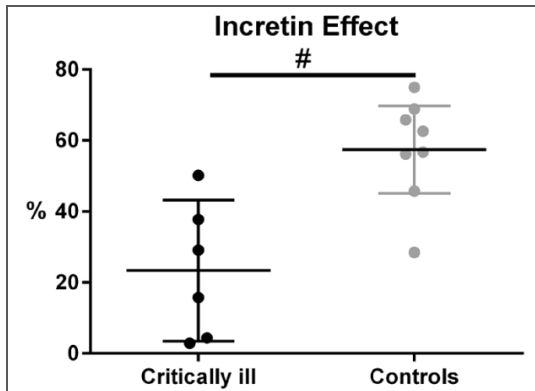


Graf č.3 Vývoj hladiny GIP vlivem OGTT/IVGI



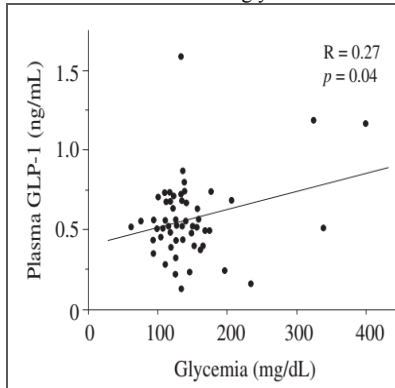
Závěrem lze konstatovat, že inkretinový efekt je menší u kriticky nemocných pacientů než u kontrolní skupiny vlivem inzulínové rezistence a hyperglykemie (23 vs. 57 %) viz graf č.5. Zvýšená sekrece GLP a GIP nestačí redukovat glykemii do požadované euglykemie. Svoji úlohu zde hraje i rychlost vyprazdňování žaludku (pomale vyprazdňování snižuje efekt inkretinů) a léčba kortikoidy u ICU pacientů, která také potlačuje efekt inkretinů a zvyšuje glykemii. Zánět, který byl prezentován zvýšenou hladinou prozánětlivých cytokinů u sledované skupiny ovlivňuje spíše inzulínovou rezistenci a poškozuje beta buňky než efekt inkretinů [62].

Graf č. 4 Procentuální porovnání inkretinové efektu mezi oběma skupinami

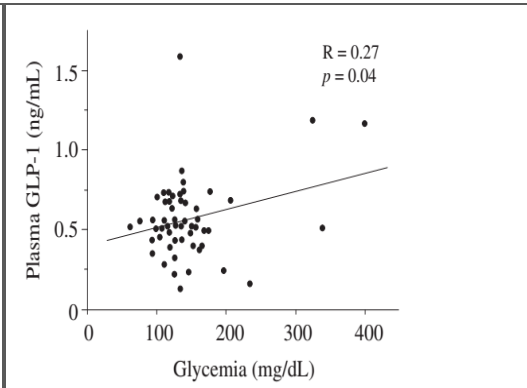


Další zajímavá studie efektu inkretinů u 60 ICU pacientů z roku 2012 sledovala vztahy mezi glykemií a hladinou inkretinů. 75 % pacientů mělo v této studii stresovou hyperglykémii (>6,3 mmol/l). Hladina glykémie signifikantně korelovala s GLP-1, který zase koreloval s hladinou kortisolu viz graf č.5-6. Pacienti s hemodynamickou nestabilitou a stresovou hyperglykemií měli nižší hladinu inkretinů než pacienti hemodynamicky stabilní. Tyto výsledky by mohly podporovat spekulace o existenci interakce mezi HPA a enteroen-dokrinním systémem, a právě selhání této interakce může být jedním z důvodů v rozvoje stresové hyperglykémie [61].

Graf č.5 Korelace GLP-1 a glykémie



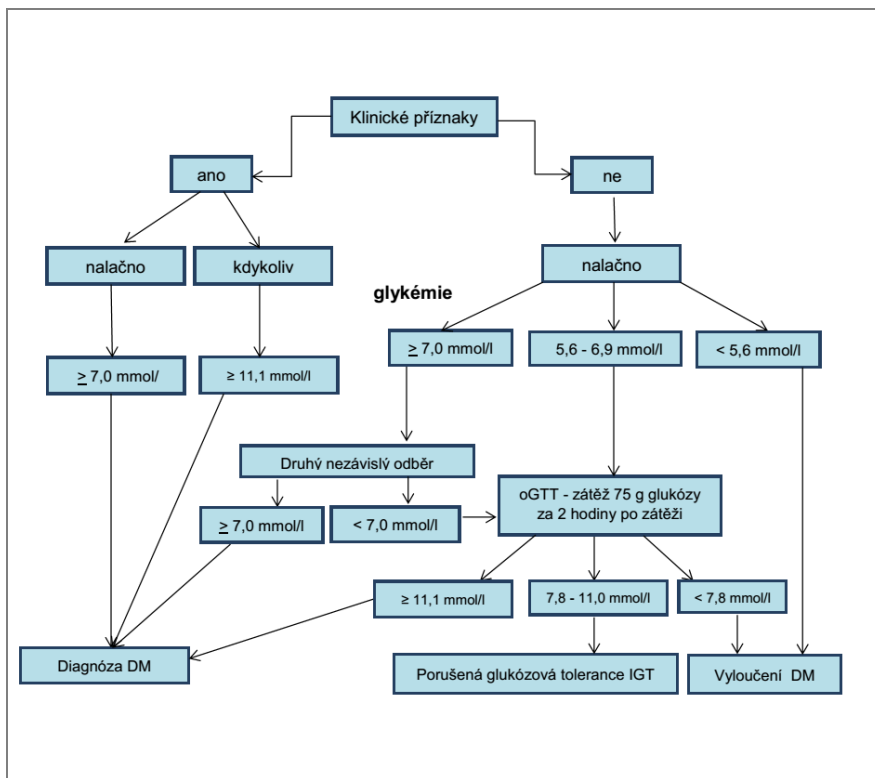
Graf č.6 Korelace GLP-1 a kortisolu



### 13. Laboratorní hodnocení diabetes mellitus

Glykemie (hladina glukózy v krvi) patří k základním laboratorním vyšetřením odrážejícím současný stav a nevypovídá nic o minulém průběhu glykemie [63]. Můžeme ji stanovit z žilní plasmy nebo kapilární krve. Z kapilární krve provádíme náběr glukometrem nejčastěji z prstu. Níže je uvedený algoritmus pro screening DM u dospělých včetně referenčních mezí. Hodnocení glykemie u pacientů intenzivní péče ve smyslu, jaké je optimální rozmezí pro tyto pacienty ve vztahu k mortalitě, prodělalo v průběhu skoro 20 let dva extrémní přístupy. Leuven 1 studie v roce 2001 zahájila éru TGC (4,4- 6 mmol/l) a NICE SUGAR v roce 2009 TGC skončila a otevřela cestu CGC [55,56].

Obrázek č.9 Algoritmus pro screening DM u dospělých. Převzato z: Algoritmus pro screening DM u dospělých. In: google.cz. [online][cit.2019-11-22]. Dostupný z: [https://www.fnkv.cz/lab/lp\\_uld/HVEZDADAJQ.htm](https://www.fnkv.cz/lab/lp_uld/HVEZDADAJQ.htm).



Další významný parametr, kterým sledujeme průběh diabetu je glykovaný hemoglobin (HbA1c), který podává souhrnnou informaci o míře hyperglykemie, které byl organismus exponován v průběhu 6-8 týdnů. Náběr odebíráme ze žíly nebo z kapilární krve (odběry jsou rovnocenné). Jednotkou měření je mmol/mol hemoglobinu (přepočítání z dříve uváděných jednotek je:  $X \text{ mmol/mol} = 10 \cdot X\%$ ). Glykovaný hemoglobin vzniká neenzymovou reakcí mezi hemoglobinem a glukózou v krvi (jeho tvorba je ireverzibilní). Hladina glykovaného hemoglobinu proto odráží koncentraci glukózy v krvi po celou dobu existence erytrocytu, tj. asi 120 dní (4-8 týdnů před vyšetřením) [64,65]. V rámci sledování stavu choroby máme níže uvedené referenční meze.

Tabulka č. 3 Hodnoty HbA<sub>1c</sub> pro sledování dlouhodobé kompenzace DM

| <b>HbA<sub>1c</sub><br/>[mmol/mol]</b> | <b>Interpretace</b>                                      |
|--|--|
| 20 až 42                               | referenční interval (dospělí, negavidní)                 |
| 43 až 53                               | kompensovaný diabetes (dospělí, negavidní)               |
| > 53                                   | dekompensovaný diabetes; signál k změně terapie a režimu |
| < 59                                   | kompensovaný DM v dětském věku                           |

Použijeme-li glykovaný hemoglobin jako diagnostický nástroj využíváme interpretaci podle hodnot viz níže.

Tabulka č. 4 Hodnoty HbA<sub>1c</sub> jako diagnostického nástroje (není v ČR používáno)

| <b>HbA<sub>1c</sub><br/>[mmol/mol]</b> | <b>Interpretace</b> |
|--|---------------------|
| < 38                                   | diabetes nepřítomen |
| 38 až 48                               | hraniční hodnoty    |
| > 48                                   | diagnóza diabetu    |

U pacientů v kritickém stavu nabíráme i arteriální krev vzhledem k tomu, že většinou mají zavedený centrální žilní katétr. Vzorky jsou pak v porovnání např. s kapilární krví vyšší o 0,3 mmol/l (nalačno) nebo bez lačnění v porovnání s žilní krví až o 1 až 4 mmol/l vyšší. Odběry kapilární krve mohou být zkresleny sníženou hodnotou hematokritu, hypoxií nebo interferencí s některými léčivými. Glukózový toleranční test (oGTT) se většinou používá u stavů zvýšené glykemie na lačno s hodnotami 5,6 až 7 mmol/l k definitivní diagnóze DM, k potvrzení diagnózy prediabetu nebo k diagnóze gestačního diabetu. V krvi můžeme dále vyšetřovat C-peptid (při podezření na selhání sekrece inzulínu s následnou volbou terapie inzulínem), inzulín (při podezření na inzulínovou rezistenci u syndromu polycystických ovarií a při diagnostice inzulínomu), ketolátky (lze použít v procesu diagnózy diabetické ketoacidózy). V moči můžeme sledovat albumin v rámci včasné predikce diabetického onemocnění ledvin a stanovení kardiovaskulárního rizika (parametr endotelové dysfunkce). Glykosurie (glukóza v moči) není doporučena pro diagnostiku a sledování pacienta s diagnózou DM [64].

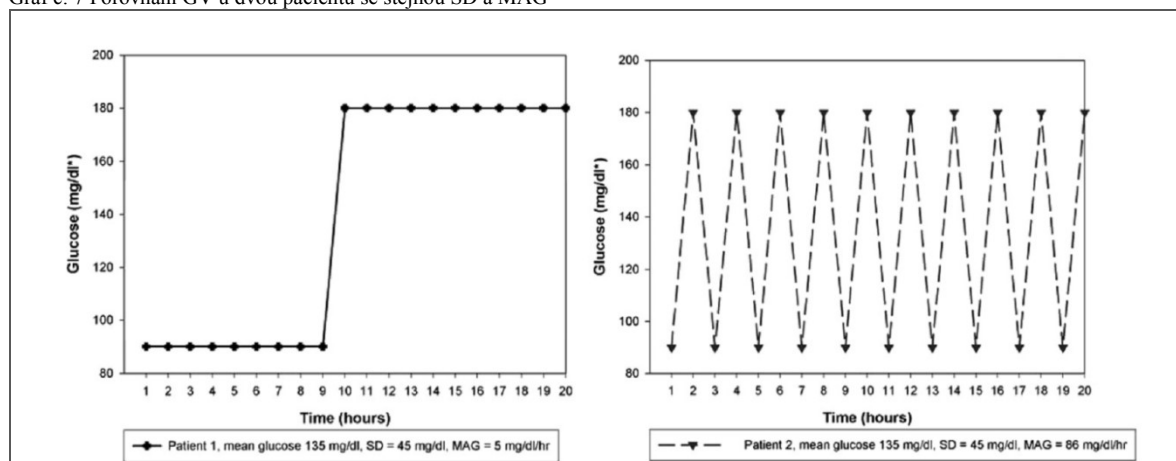
## 14. Glykemická variabilita

Parametr, který matematicky vyjadřuje kolísání glykemie v definované časové jednotce, se nazývá glykemická variabilita (GV) a existují její tři definice:

1. GV nalačno v různých dnech sledování.
2. GV jako změna glykemie během jednoho či více dnů ve vztahu ke glykemii nalačno (případně k průměrné glykemii).
3. GV jako variabilita hodnoty HbA1c v průběhu delšího období [66].

Jak dokumentuje obrázek níže, dva pacienti mohou mít stejný průměr glykemie, stejnou směrodatnou odchylku, ale rozdílný průběh variability glykemie (vyjádřeno v MAG-mean absolute glucose viz níže) [67].

Graf č. 7 Porovnání GV u dvou pacientů se stejnou SD a MAG



V rámci GV a jejího hodnocení nám vstupuje v úvahu více proměnných, např. způsob měření glykemie; self monitoring (SMBG) nebo kontinuální měření (CGMS). Také skupina sledovaných pacientů: zdravý jedinec, zdravý jedinec se stresovou hyperglykemií nebo diabetik 1./2. typu. Existuje situace, že dva různí pacienti mají stejnou hodnotu glykemie včetně HbA1c, ale rozdílnou variabilitu glykemie a pak i s tím spojené rozdílné chronické komplikace. Rozlišujeme dlouhodobé a krátkodobé hodnocení GV. Pro hodnocení dlouhodobé variability glykemie je v současnosti nejlepším parametrem HbA1c. Pro hodnocení krátkodobé variability glykemie je různá řada vzorců, ale žádný z nich nebyl uznán za zlatý standard, níže jsou uvedené některé způsoby stanovení GV:

1. Směrodatná odchylka (standard deviation – SD) je odchylka od glykemie na lačno  $\pm 2$  SD v hodnotách 0-3 [68].
2. Variační koeficient (coefficient of variation – CV) [63].

Tyto parametry jsou použitelné u běžného glykemického profilu (5-7x/den), ale mnoho vzestupů a sestupů zůstane neidentifikováno.

1. MAGE (Mean Amplitude of Glycemic Excursions), který udává variace glykemie (velikost fluktuace glykemie během dne mezi sousedními vzestupy a poklesy) ve vztahu k průměrné (střední) hodnotě glykemie. Ignoruje exkurze glykemie < než 1 SD, norma je hodnota 0-2,8 [68].
2. ADRR (Average Daily Risk Range) lze spočítat pomocí SMBG s frekvencí 3 a více měření za den, norma je hodnota 0-8,7 [68].

Hlavním induktorem patofyziologických mechanismů, které vznikají následkem GV a hyperglykemie je oxidační stres vyvolaný zvýšenou tvorbou volných kyslíkových radikálů v mitochondriích a endoplasmatickém retikulu [63]. In vitro studie na buněčných kulturách vcelku jednoznačně prokazují negativní vliv vysoké glykemické variability (tedy výrazného kolísání glykemie) srovnatelný nebo výraznější, než vliv dlouhodobé stabilní hyperglykemie. Hlavními následky intermitentní hyperglykemie jsou:

- výraznější stimulace produkce volných kyslíkových radikálů s následnou zvýšenou apoptózou,
- zvýšená produkce kolagenu III a IV, což je typický patofyziologický rys při vzniku diabetické nefropatie,
- stimulace produkce cytokinu TGF  $\beta$ 1 a IGF-binding proteinu 3, které jsou považovány za významné stimulační faktory při vzniku diabetické nefropatie [66].

Experimentální studie na potkanech při porovnání následků intermitentní hyperglykemie a stabilní hyperglykemie potvrdily opět zhoršení endoteliální funkce u skupiny s větší GV následkem indukce oxidativního stresu [69]. Tyto výše uvedené nálezy způsobují v dlouhodobém horizontu vznik chronických diabetických komplikací. První klinická studie (DCCT-The Diabetes Control and Complications Trial) z roku 1995 přinesla výsledky svědčící o souvislosti vyšší glykemické variability a chronických diabetických komplikací vlivem zvýšeného oxidativního stresu. Další studie prokazující tento vztah postupně následovaly (Monnier 2006; Ceriello 2009) a popisovali vztah GV s mikro a makro vaskulárními komplikacemi (endoteliální dysfunkce, retinopatie, neuropatie) [66].

### **GV u kriticky nemocných pacientů**

Několik velkých studií (Egi et al., 2006; Krinsley et al., 2008; Hermandites et al., 2010) dokumentuje spojení větší GV a mortality u kriticky nemocných pacientů. Tyto studie zároveň potvrdily, že zvýšená GV je u kriticky nemocných pacientů významným prediktorem mortality nezávislým na tíži kritického stavu a výši průměrné glykemie. Ukázalo se, že mortalita je zvýšená pouze u podskupiny pacientů bez DM, což naznačuje, že nemocní s DM jsou na tyto akutní fluktuace glykemie lépe adaptovaní [66,67,79].

Za zmínku stojí prospektivní observační studie z roku 2018 na 123 pacientech ICU se vstupními kritérii: náhodná glykemie >11,1; diagnóza DM nebo HbA1c > 6,5%; SOFA skóre < 9. Glykemie byla odebírána 7x za den v určitých časových intervalech glukometrem. Inzulin byl podáván kontinuálně a zastaven byl u glykemie < 5,6 a opět spuštěn u hodnot > 8,3. Sledoval se průměr glykemie (MGL, SD, koeficient variace (CV)). Primární endpoint byl definován jako mortalita v nemocnici. Výsledky prokázaly, že vysoký CV je silně spojený s mortalitou u těchto pacientů a pacienti s lehkou hyperglykemií a menší GV jsou na tom lépe než s větší GV. Všichni pacienti, kteří měli průměrnou glykemii >11,1 zemřeli - viz obrázek níže [70].

Tabulka č. 5 Porovnání výsledků MGL a CV k přežití/úmrťi

| Mean glucose level (mg/dl) | CV    | Outcome |      |          |      | P     |
|----------------------------|-------|---------|------|----------|------|-------|
|                            |       | Alive   |      | Deceased |      |       |
|                            |       | n       | %    | n        | %    |       |
| MGL <150 (n=39)            | <15   | 9       | 50.0 | 4        | 19.0 | 0.056 |
|                            | 15-30 | 8       | 44.4 | 11       | 52.4 |       |
|                            | >30   | 1       | 5.6  | 6        | 28.6 |       |
| Total                      |       | 18      | 100  | 21       | 100  |       |
| MGL: 150-200 (n=78)        | <15   | 12      | 41.4 | 15       | 30.6 | 0.247 |
|                            | 15-30 | 15      | 48.7 | 24       | 51.3 |       |
|                            | >30   | 2       | 6.9  | 10       | 20.4 |       |
| Total                      |       | 29      | 100  | 49       | 100  |       |
| MGL >200 (n=6)             | <15   |         |      | 1        | 16.7 |       |
|                            | 15-30 |         |      | 2        | 33.3 |       |
|                            | >30   |         |      | 3        | 50.0 |       |
| Total                      |       |         |      | 6        | 100  |       |

Studie potvrzuje závěry mnohých jiných studií, že vysoká GV je spojená se špatnou prognózou pacienta. Domnělý důvod může být ve zvýšeném oxidativním stresu, neuronálním postižením, mitochondriálním postižením nebo koagulačních abnormalitách indukovaných fluktuací glykemie. Lehká hyperglykemie s menší GV je spojena s lepšími výsledky než striktní normoglykemie a vyšší GV [70].

Na rozdíl od vztahu GV a chronických komplikací diabetu (včetně všech pro a proti korelací) je zcela prokazatelný těsný vztah mezi glykemickou variabilitou a mortalitou u kriticky nemocných pacientů. Jak uvádí prof. MUDr. Martin Haluzík ve svém článku: „Řada analýz prokázala, že vyšší glykemická variabilita je silným nezávislým prediktorem mortality, a to jak u dospělých, tak u pediatrické populace kriticky nemocných pacientů [26–28]. Zajímavé je, že tento těsný vztah platí spíše u nediabetiků, zatímco u kriticky nemocných diabetiků je tato souvislost méně těsná. Tento náleznaznačuje, že diabetická populace může být na kolísání glykemie lépe adaptována, což by mohlo do určité míry oslabovat akutní negativní účinky zvýšené glykemické variability během kritického onemocnění“ [66]. Významný vztah také existuje mezi predikcí těžké hypoglykemie u diabetiků a GV. Snížení GV vede k poklesu těžké hypoglykemie, a naopak vznik těžké hypoglykemie je obvykle předcházen zvýšením GV dva dny předem [63].

## 15. Hyperglykemie / hypoglykemie v ICU

Hyperglykemie je definována jako zvýšení glykemie nad normu. Můžeme jí rozdělit na krátkodobou, která vzniká následkem nejčastěji stresu (stresová hyperglykemie v rámci akutního onemocnění), chronickou, která vzniká jako důsledek inzulínové rezistence (DM2.typu) nebo insuficience endogenní tvorby inzulínu (DM 1.typu). Za normoglykémii u zdravých osob na lačno je považováno rozmezí 3,9-5,6 mmol/l [71]. U diabetiků se za optimální hladinu glykemie (ke které směřuje terapeutická intervence) nalačno považuje rozmezí 4-6 mmol/l. Rozmezí 6-7 mmol/l je hodnoceno jako uspokojivé a nad 7 mmol/l je neuspokojivá hladina glykemie [72]. Hyperglykemie je často přítomna u pacientů v intenzivní péči i bez DM a vážnost této hyperglykemie koreluje s mortalitou a morbiditou a normoglykemie získaná inzulínem redukuje jak mortalitu, tak morbiditu. Jak DM, tak kritický stav mají podobné charakteristiky ve smyslu inzulínové rezistence a systémového zánětu s následkem hyperglykemie. Enterální formule mají tendenci zvyšovat glykémii a inzulínovou odpověď u diabetiků i zdravých lidí (méně než parenterální formule). Jedním z důvodů může také být časté kontinuální podávání EV s trvalým přísunem sacharidů (10-20g / hodinu) což neodpovídá běžnému jídelnímu režimu člověka. Právě absence postprandiálního peaku dělá korekci glykemie u těchto pacientů mnohem těžší [73]. Nepříznivý efekt hyperglykemie jde jednak navrch přímého toxického vlivu glukózy, ale také cestou zvýšeného intracelulárního oxidativního stresu díky vyšší produkci mitochondriálních peroxidů [76–78].

Negativní efekt hyperglykemie:

- redukuje koronární kolaterální průtok a zvětšuje rozsah myokardiální nekrózy,
- destabilizuje aterosklerotické pláty, vede k akutnímu koronárnímu syndromu,
- zhoršuje ischemicko-reperfúzní poškození,
- zhoršuje ischemický preconditioning,
- zvyšuje riziko trombózy,
- způsobuje endoteliální dysfunkci a aktivuje rozvoj systémového zánětu,
- snižuje cerebrální krevní průtok, zhoršuje ischemické poškození,
- ovlivňuje rozsah renálního poškození u pacientů po kardiokirurgickém výkonu,
- zvyšuje počet infekčních pooperačních komplikací [74].

Ve své práci Paul Marik shrnuje, že těsná kontrola glykemie (4,4 - 6,1mmol/l) je překo – nanou historií a že možná kardiokirurgický pacient může profitovat z nižší glykemie (5,6-7,8 mmol/l) na rozdíl od pacienta na ICU, který vyžaduje glykémii vyšší (7,8-11,1mmol/l) [75]. V rámci optimalizace a hodnocení glykemie je nutné vždy přihlídnout, zdali náš pacient je diabetik nebo není. V intenzivní péči pro pacienta s DM je optimální glykemie 6,1 - 10 mmol/l a tato hodnota predikuje snížené riziko mortality. Hodnota 4,4 -6,1 mmol/l

koreluje se zvýšeným rizikem mortality. Pacient bez DM s glykemií 4,4 - 7,8 mmol/l má snížené riziko mortality na rozdíl od hodnot 7,8 mmol/l, které znamenají zvýšené riziko mortality. Hypoglykemie < 3,8 mmol/l je nezávislým faktorem zvýšené mortality s nebo bez DM. Zvýšená variabilita glykemie - variační koeficient > 20% (VC =SD/aritmetický průměr) znamená zvýšené riziko smrti jen u non DM)[79]. I diagnóza pacienta je pro nás při stanovení správného intervalu tolerované glykemie důležitá. Např. diabetik po infarktu myokardu se stresovou hyperglykemií >10 - 11 mmol/l má mírné - 1,7 x vyšší riziko mortality, na rozdíl od pacienta nediabetika, který při glykémii > 6,1 -8 mmol/l a má 3,9 x vyšší riziko mortality)[81]. Hypoglykemie je definována jako snížení glykemie pod normu tzn. < 3,9. Riziková hypoglykemie u kriticky nemocných pacientů je dle profesora Zádáka 3,5 mmol/l se sympatoadrenálními komplikacemi (pocení, palpitace, tachykardie, hlad, úzkost) a 2-2,5 mmol/l je spojena s neuroglykopenickými příznaky (bolest hlavy, křeče, poruchy vidění, zmatenost). Tyto příznaky mohou u těchto pacientů probíhat skrytě (sedativa, UPV) a mohou vést k fatálním následkům (ireverzibilní poškození mozku, srdeční arytmie) [38]. Někteří autoři definují relativní 2,2-4,4 mmol/l a absolutní (závažná) < 2,2 hypoglykémii. Vysoký výskyt hypoglykemií u IIT (5-17 %) byl prokázán ve VISEP Study a GLUCONTROL Study, které byly právě z těchto důvodů předčasně ukončeny. Důvody, které často vedou k hypoglykemiím na ICU jsou:

- CVVH (bikarbonátový substituční roztok),
- snížení nutriční podpory bez snížení dávek inzulínu,
- sepse,
- inotropní podpora [74],
- jaterní dysfunkce,
- změna inzulíninzulíninzulínové resistance,
- farmakoterapie (kortikoidy),
- špatně řízená inzulínoterapie.

Profesor Sobotka zmiňuje riziko hypoglykemie u intenzivní kontroly glykemie 4-6 mmol/l a limitujícím přívodu glukózy, a proto je ideální rozpětí glykemie 8-10 mmol/l u kriticky nemocných a septických pacientů s dávkou glukózy 3-4 mg/kg/min [82]. MUDr. Roman Kula ve své prezentaci zdůrazňuje, že pro správnou kontrolu glykemie si musíme uvědomit v jakém stádiu své nemoci se pacient nachází a uvědomit si fyziologický význam stresové hyperglykemie a následně i strategii správného načasování těsné kontroly glykemie jak u pacientů na ICU, tak také perioperačně. Ve stádiu po insultu stresová hyperglykemie přispívá ke stabilizaci hemodynamiky (osmotická mobilizace intersticiální tekutinové rezervy) a TGC je škodlivá. MUDr. Roman Kuladále zdůrazňuje, že inzulín má prozá-  
nětlivý účinek, alteruje vazokonstrikční efekt noradrenalinu a hypoglykemie navozená inzulínem vede k vazodilataci, hypotenzi, nadprodukcí NO a alterací noradrenergní stresové odpovědi [81].

## 16. Přehled doporučení pro dvě různé skupiny pacientů

Níže uvedené přehledy doporučení ESPEN vycházejí z roku 2017 a shrnují výše uvedené poznatky [29].

Tabulka č. 6 Doporučení pro pacienty s DM 1. a 2. typu

| Pacient s diagnózou | Oblast        | Zdroj     | Název   | Doporučení   |
|---------------------|---------------|-----------|---|--|
| DM I.               | Evropa        | IDF       | IDF 2011 postprandiální glykemie - doporučení   | měřit glykemii 1-2 hodiny po jídle, cíl je 9 mmol/l                              |
|                     | US            | ADA       | Standardy medicínské péče u diabetu 2016        | cíl glykemie na lačno je 4,4-7,2 mmol/l, peak postprandiální glykemie <10 mmol/l |
|                     | UK            | NICE      | DM I. typu u dospělých -2015                    | cíl pro ranní glykemii je 5-7 mmol/l; 4-7 mmol/l během dne před jídlem           |
| DM II.              | Evropa a US   | ADA, EASD | management hyperglykemie 2012, aktualizace 2015 | cut off HbA1c je 7% tj. 53 mol/mol   |
|                     | Evropa a NICE |           | DM II. Typ u dospělých 2015                     | cut off HbA1c je 7%  |
|                     | US            |           |   |  |

IDF International Diabetes Foundation  
 ADA American Diabetes Association  
 NICE National Institute for Health and Care Excellence  
 EASD European Association for the Study of Diabetes

Tabulka č. 7 Doporučení pro pacienty ve stresovém metabolismu a obézní vč. metabolického syndromu

| Pacient s diagnózou                           | Oblast     | Zdroj                        | Název   | Doporučení   |
|---|------------|------------------------------|---|--|
| Stresový metabolismus/hospitalizovaný pacient | Evropa     | ADA, ESE                     | Management hyperglykemie u hospitalizovaných pacientů (ne ICU) 2012       | glykemie před jídlem < 7,8 mmol/l, náhodná glykemie <10 mmol/l   |
|   | US         |                              |   |  |
|   | Evropa     | SFAR, SRLF                   | doporučení pro kontrolu glukózy pro dospělé pacienty - non DM na ICU 2010 | vyhnout se > 10 mmol/l   |
|   | US         | ASPEN, SCCM                  | doporučení pro dospělé pacienty v ICU 2016                                | 7,7 nebo 8,3-10 mmol/l pro populaci ICU pacientů   |
|   | US         | názory expertů               | management DM a hyperglykemie 2013  | 5,5 mmol/l ale ne striktně < 6,1 mmol/l  |
| Obézní pacient/metabolický sy.                | Canada     | Critical Care Nutrition      | Doporučení 2015   | vyhnout se > 10 mmol/l; target 8 nebo mezi 7-9 mmol/l lépe než těsná glykemie 4,4-6,1 mmol/l. Více liberální cíl je 10-11,1 mmol/l |
|   | Evropa     | ESPEN                        | Doporučení EPSEN u ICU pacientů 2018                                      | 6-8 mmol/l je cíl; při > 10 mmol/l začít aplikovat inzulin   |
|   | Evropa     | EASD                         | Evidence - based nutriční přístup k léčbě a prevenci DM 2004              | pouze fyzická aktivita a snížení hmotnosti k snížení inz. resistance s důsledkem snížení glykemie                                  |
|   | US, Kanada | Expert consensus ASPEN, SCCM | Strategie pro obézní pacienty na ICU 2016                                 | stejná doporučení jako u ostatních ICU pacientů  |

ESE European Society of Endocrinology  
 SFAR French Society of Anesthesia and Intensive Care  
 SFLF Intensive Care Society (French language)  
 SCCM Society of Critical Care Medicine  
 ASPEN American Society for Parenteral and Enteral Nutrition  
 ESPEN European Society for Parenteral and Enteral Nutrition

## Praktická část

Cílem této práce bylo zhodnotit vliv enterální výživy (EV) na bázi syrovátky (Peptamen Intense) na některé parametry sledované u pacientů v intenzivní péči a případně definovat možné vztahy mezi nimi. Hlavní oblasti sledování byly dvě. První oblast se týkala glykemie, jejího vývoje a průměru; glykemické variability – GV (počítána jako směrodatná odchylka – SD) a dávky inzulínu. Druhá sledovaná veličina se zaměřovala na množství EV (v ml a kaloriích). Sledovaly se také některé proměnné, které by mohly ovlivňovat GV nebo být prediktorem k vyšší očekávané GV jako např. BMI nebo přítomnost DM u pacientů.

Naším cílem bylo nalézt odpovědi na některé otázky:

- Jak se liší průměrné glykemie u jednotlivých pacientů (DM a non DM)?
- Dostávají pacienti s DM v intenzivní péči vyšší průměrnou dávku inzulínu?
- Existuje vztah mezi množstvím podaných kalorií v EV a průměrnou glykemií?
- Existuje vztah mezi množstvím podaných kalorií v EV a průměrnou variabilitou glykemie?
- Existuje vztah mezi dávkou inzulínu a průměrnou variabilitou glykemie?
- Existuje vztah mezi průměrnou glykemií a průměrnou variabilitou glykemie?
- Existují nějaké jiné ukazatele, které ovlivňují průměrnou variabilitu glykemie?

## 17. Metodika

Tato studie byla prospektivní a observační bez kontrolní skupiny na níže uvedených pracovištích oddělení ARO a JIP v České republice v období leden 2018–listopad 2019.

- oddělení ARO ÚVN Praha,
- oddělení ARO VFN Praha (data byla použita z bakalářské práce),
- oddělení metabolické JIP FNKV Praha,
- oddělení ARO Nemocnice na Homolce,
- oddělení ARO Třebíč.

Vstupní kritéria do studie byla:

- pacient musel mít indikovanou časnou EV a pouze produkt na bázi syrovátky od společnosti Nestlé – Peptamen Intense,
- minimální doba sledování 7 dní.

Realizaci této studie měl na daném pracovišti na starosti vždy jeden lékař, který vybíral pacienty do studie, evidoval potřebná data od pacientů a zaznamenával je do formuláře PIP II. (Peptamen Intense Protokol druhá verze) viz příloha č.1. Parametry dotazníku kromě identifikačních údajů (iniciály jména a příjmení, pohlaví, rok narození, diagnóza) obsahovaly:

- antropometrické údaje: váha a výška – byly vyplňovány při příjmu,
- časový horizont hospitalizace pacienta: datum přijetí a propuštění z ARO / JIP,
- kritéria závažnosti onemocnění: APACHE II. a SOFA skóre,
- parametry: UPV, RRT, DM,
- údaje o množství podané EV v ml a toleranci EV: gastrická rezidua (odpady ze sondy v ml), počet stolic – frekvence,
- případná specifikace parenterální výživy a množství,
- laboratorní ukazatele z krve: albumin, prealbumin, CRP; interval 1. a 7. den,
- laboratorní ukazatele z moči: urea (mmol/l), množství moči v ml za 24 hodin; interval 3. a 7. den,
- parametry glykemie (mmol/l) ráno – poledne – večer a dávky inzulínu (IU), sečtené za celý den.

K statistické analýze byl použit Welchův  $t$  test, Pearsonův  $\chi^2$  test a lineární regrese, kde byly vytvořeny modely pomocí  $F$  – testů a  $t$  – testů. K analýze byl používán programovací jazyk  $R$ . Statistická analýza této studie byla provedena s pomocí studentky Matematicko – fyzikální fakulty v Praze Bc. Jany Vorlíčkové. Peptamen Intense, který byl použitý pro tuto studii, je oligomerní, syrovátková enterální výživa viz složení produktu příloha č.2.

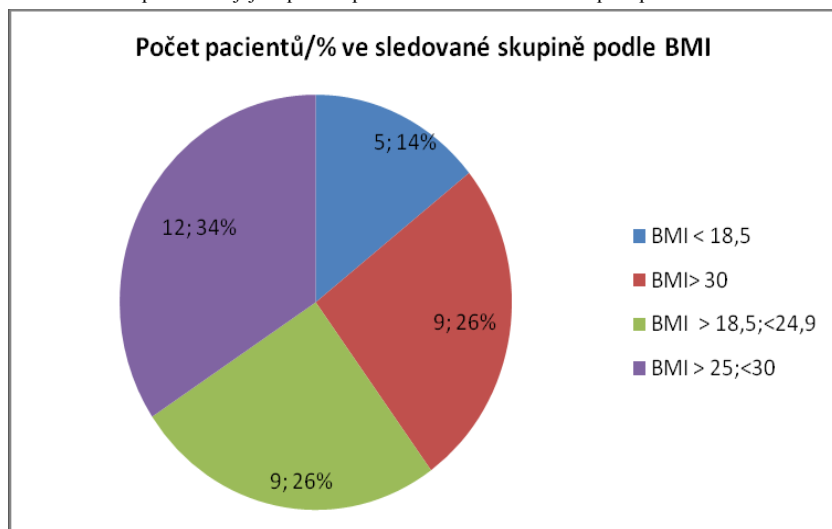
Produkt je izokalorický (1kcal/ml), obsahuje kromě základních nutričních mikro a makronutrientů významné množství bílkoviny (37% energie), málo sacharidů (29% energie) a velký podíl MCT tuků (50 %). Byl vybrán z důvodu předpokládaného minimálního vlivu na růst glykemie a glykemické variability u pacientů intenzivní péče vzhledem k druhu bílkoviny – syrovátka. Předpokladem pro výběr produktu byla úvaha na základě práce doktora Adamse z roku 2016 o inzulinotropním efektu syrovátky, která nejen že specifikovala tento účinek, ale také sumarizovala předchozí studie a data o původu tohoto účinku [13]. Na trhu v současné době existuje více formulí na bázi syrovátky, říká se jim oligomerní a většinou jsou využívány při poruchách trávení nebo vstřebávání. Jejich možné využití jako potenciálně vhodné EV pro pacienty s hyperglykemií v intenzivní péči nebylo zatím žádnými studiemi sledováno ani potvrzeno.

## 18. Profil pacientů

Celkem bylo do studie vybráno 37 pacientů s tím, že dva pacienti museli být ze studie vyřazeni (jeden pacient měl jiný druh EV a druhý nesplňoval podmínku minimální EV 7 dní). Analyzováno a zpracováno do výsledků bylo 35 pacientů. V naší studii byla zastoupena obě pohlaví téměř vyváženě: 16 žen a 19 mužů v průměrném věku 63 let. Přestože nejmladšímu účastníkovi bylo 20 let, už v prvním kvartilu jsme se dostali na hodnotu 55 let, tedy se jednalo o skupinu pacientů, kteří jsou převážně starší s vyšším rizikem horšího průběhu onemocnění a případných komplikací.

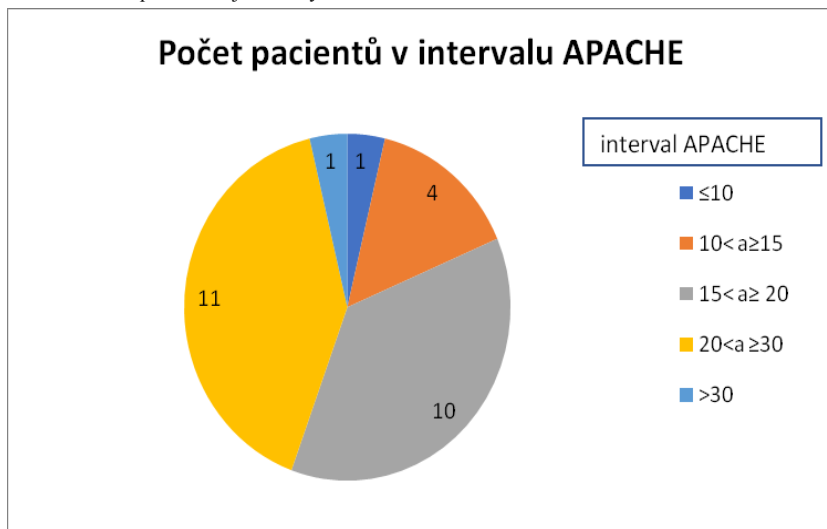
Průměrná váha u pacientů byla 78,9 kg (SD 18,1 kg) a průměrná výška 173,5 cm (SD 7 cm). Z těchto parametrů bylo spočítáno BMI v celé skupině viz graf č.8 níže. Nelze se nevděkovat převahy pacientů s nadváhou a obezitou (60 %) proti pacientům v normě a podváze. Mohlo by nás to vést k úvaze, že pacienti s BMI > 25 jsou častěji hospitalizováni na ARO a JIP právě z důvodu onemocnění, která jsou důsledkem obezity.

Graf č. 8 Počet pacientů a jejich podíl v procentech ve sledované skupině podle BMI



Závažnost stavu pacientů byla monitorována podle APACHE II. a SOFA skóre. APACHE II. skóre, jak je vidět z počtu vyplněných formulářů (27 pacientů), je častěji používáno než SOFA skóre (14 pacientů). APACHE II. klasifikuje závažnost onemocnění a z toho vyplývající riziko mortality v bodové škále od 0 do 71. Rozložení v celé skupině uvádí graf níže. Nejvíce pacientů bylo v intervalu  $15 < a > 30$ , celých 78% pacientů. Průměr u našich pacientů byl 18,9 (SD 5), medián 19 tzn. pravděpodobnost úmrtí byla kolem 35 %, tedy se jednalo většinou o závažné stavy s vyšším rizikem mortality.

Graf č. 9 Počet pacientů v jednotlivých intervalech APACHE II. skóre

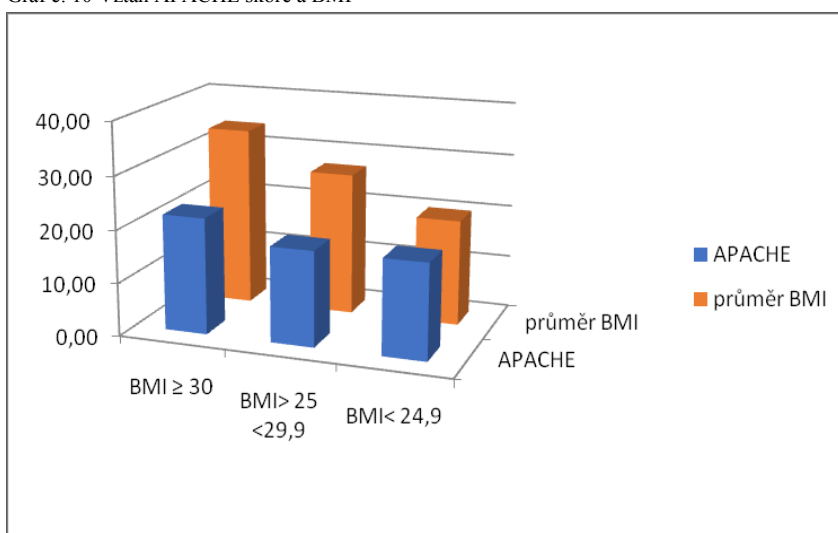


Tabulka č.8 Vztah mezi hodnotu skóre APACHE II a pravděpodobností úmrtí

| APACHE II                 | 5   | 10   | 15   | 20   | 30   | 40   | 50   | 60   | 70   |
|---------------------------|-----|------|------|------|------|------|------|------|------|
| Pravděpodobnost úmrtí (%) | 5,8 | 11,3 | 21,0 | 35,5 | 70,3 | 91,1 | 97,8 | 99,5 | 99,9 |

Zřejmě existuje i vztah mezi vyšším APACHE II. skóre a BMI. Jak je na grafu níže znázorněno, u našich pacientů s vyšším BMI je i vyšší APACHE II. skóre.

Graf č. 10 Vztah APACHE skóre a BMI



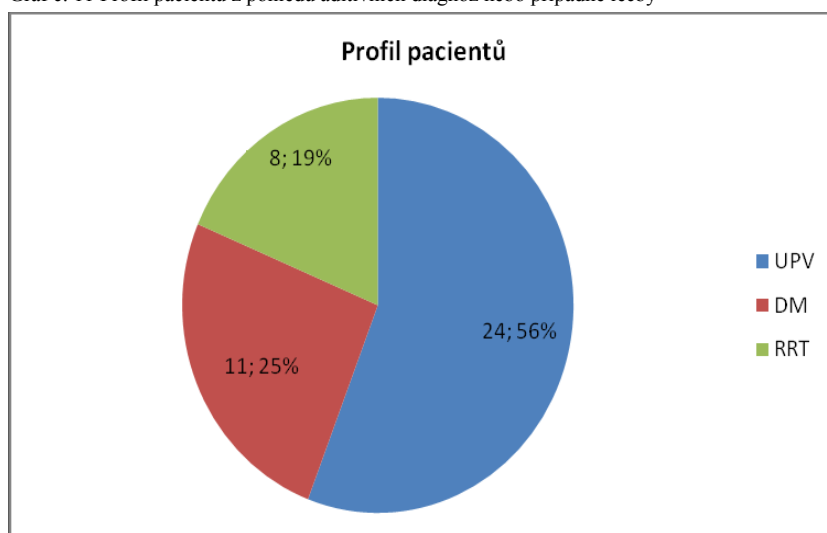
SOFA skóre hodnotí závažnost zánětlivé odpovědi organismu na zátěž a vychází z měřítek orgánových postižení šesti funkčních systémů organismu s maximem 24 bodů. U 14 pacientů z naší skupiny byl průměr 7,9 (SD 1,7).

Tabulka č. 9 Měřítka orgánových postižení v systému SOFA

| Orgán                    | Měřítko                                    |
|--------------------------|--|
| Respirace                | oxygenační index                           |
| Koagulace                | početní koncentrace trombocytů v krvi      |
| Jaterní funkce           | koncentrace bilirubinu v séru              |
| Kardiovaskulární aparát  | hypotenze                                  |
| Centrální nervový systém | GCS (Glasgow ComaScale)                    |
| Renální funkce           | koncentrace kreatininu v séru nebo diuréza |

Kromě zhodnocení závažnosti stavu bylo zaznamenáno, zdali jsou pacienti na UPV (umělé plicní ventilaci), zdali jsou to diabetici nebo případně podstupovali RRT (renal replacement therapy) viz graf níže.

Graf č. 11 Profil pacientů z pohledu aditivních diagnóz nebo případné léčby



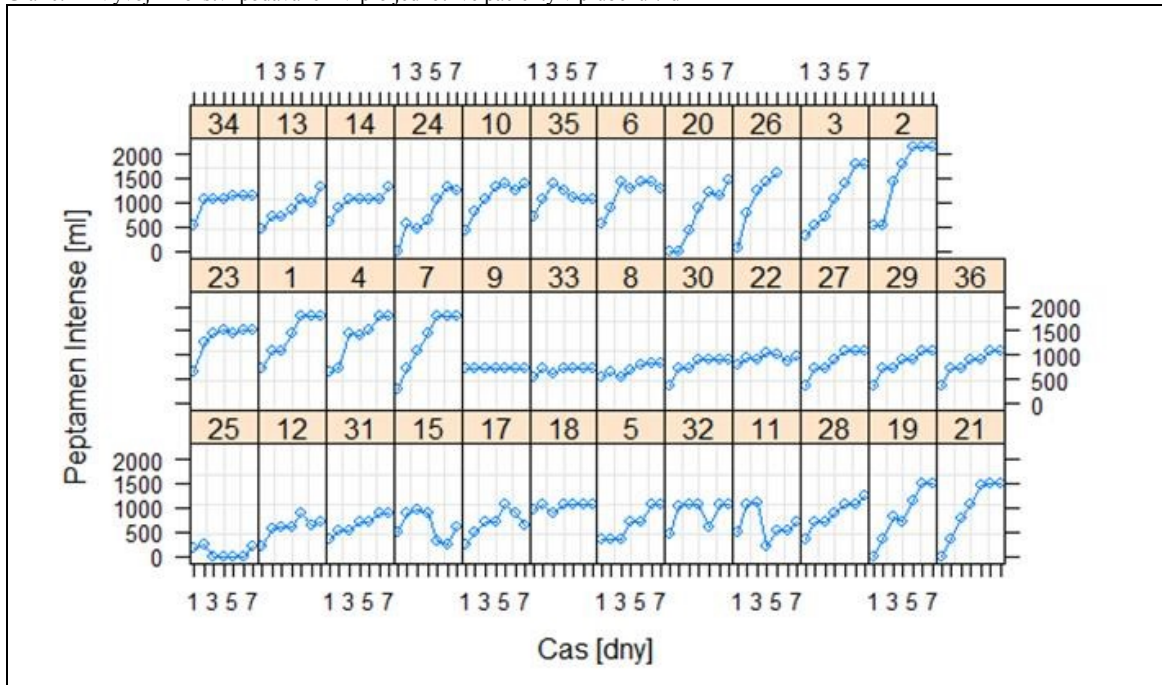
Více než polovina pacientů byla na umělé plicní ventilaci, což odpovídá podobným studiím z oblasti ARO a JIP. Diabetes mellitus (při příjmu) jak vidíme v grafu č. 11 byl u 25 % pacientů z dané skupiny. O závažnosti zdravotního stavu celé skupiny vypovídá i 19 % pacientů na RRT. Výše uvedený profil pacientů v naší studii je rizikový z pohledu zvýšeného rizika hyperglykemie (DM, obezita, vyšší APACHE II., RRT) a intolerance EV (UPV, DM).

## 19. Enterální / parenterální výživa ve sledované skupině

Podmínkou vstupu do studie bylo používání časně EV Peptamen Intense po dobu minimálně 7 dní. Parenterální výživu (PV) jako doplněk k výživě enterální mělo 13 pacientů tj. 37 %. Tito pacienti dostávali různé druhy PV jako např. Nutriflex omega, Smofkabiven, Oliclinomel N6/N4. Vývoj množství podávané EV pro jednotlivé pacienty je znázorněn na grafu níže. Pro většinu pacientů byl pozorován narůstající trend dávky EV, pár jedinců dostávalo konstantně stejné množství, klesající průběh podávání EV nebyl

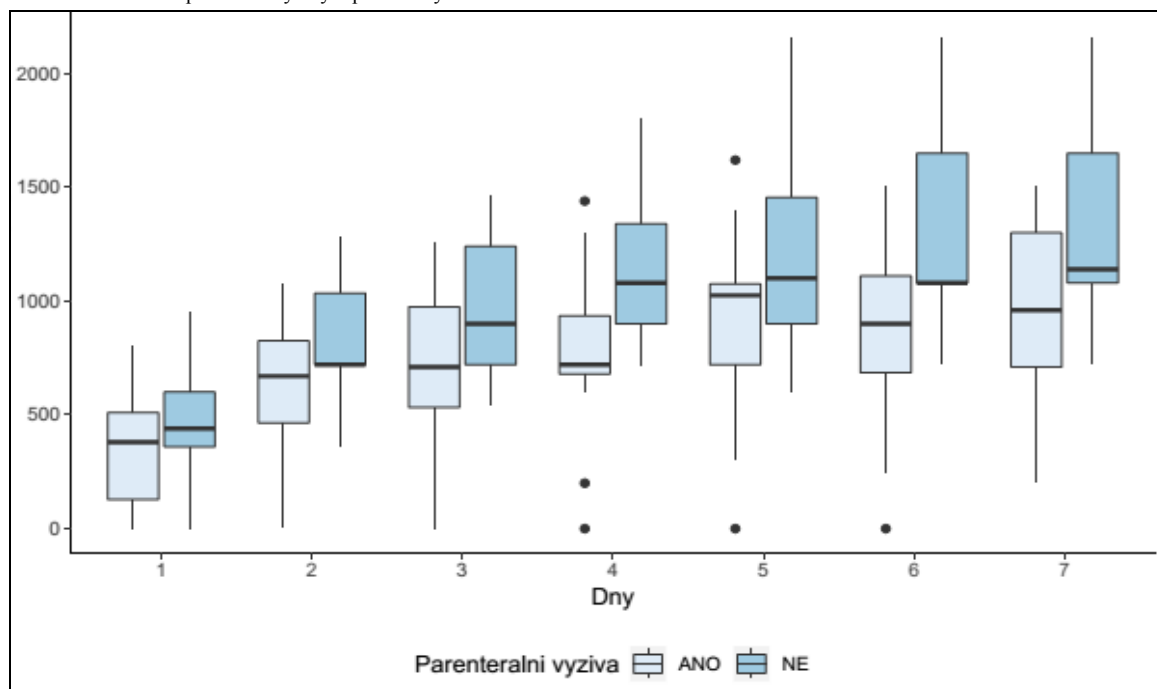
pozorován nikde. Můžeme tedy vzhledem k tomu, co bylo výše uvedené připustit velmi dobrou toleranci tohoto enterálního produktu i když naše skupina pacientů byla poměrně riziková.

Graf č. 12 Vývoj množství podávané EV pro jednotlivé pacienty v průběhu 7 dní



Dále vidíme níže na grafu č. 13 vývoj množství podávané EV a PV v průběhu pozorovaného období sedmi dnů pro celý výběr pacientů. Pro každý den zde máme krabicové grafy (boxploty) rozlišené podle toho, zda také pacient dostával PV. V průměru pacienti, kteří dostávali také PV mají nižší EV tj. průměrně 730 ml a naopak pacienti, kteří nedostávali PV mají v průměru denní příjem EV 1034 ml. Pomocí jednostranného Welchova t - testu byla otestována shoda středních hodnot a hodnota p byla  $< 0,001$ . Tedy jsme zamítli nulovou hypotézu (PV je podávána u pacientů, kteří mají v průměru vyšší příjem EV) ve prospěch alternativy, že pacienti, kterým byla doplněna PV, mají v průměru nižší příjem EV. Pokud detailně projdeme jednotlivé protokoly po pracovištích všimneme si, že některá pracoviště automaticky podávají PV při příjmu pacienta a současně i EV. Pokud dosáhne EV množství kolem 700 ml/den, začnou postupně dávku PV snižovat (ARO Nemocnice na Homolce – PV podávána 9 pacientům z 10). Jiná pracoviště vůbec PV u svých pacientů nepoužila (ARO ÚVN Střešovice - 10 pacientů). Při další analýze tak diametrálního rozdílu mezi těmito dvěma pracovišti jsme zvažovali možný rozdíl v toleranci EV. ARO Nemocnice na Homolce mělo u svých 10 pacientů průměrné denní odpady ze sondy 83 ml, průměrný počet stolic 1 na den. ARO ÚVN Střešovice u stejného počtu pacientů mělo průměrné denní odpady ze sondy 77 ml a průměrný počet stolic 0,7 na den. Rozdíl nám nepřišel tak velký, tedy zřejmě půjde o zvyk oddělení a praxi, která je zde zavedena. Samozřejmě svoji roli bude hrát závažnost stavu a diagnóz pacientů daného oddělení.

Graf č. 13 Množství podávané výživy v průběhu týdne v závislosti na dávce PV



## 20. Výsledky studie

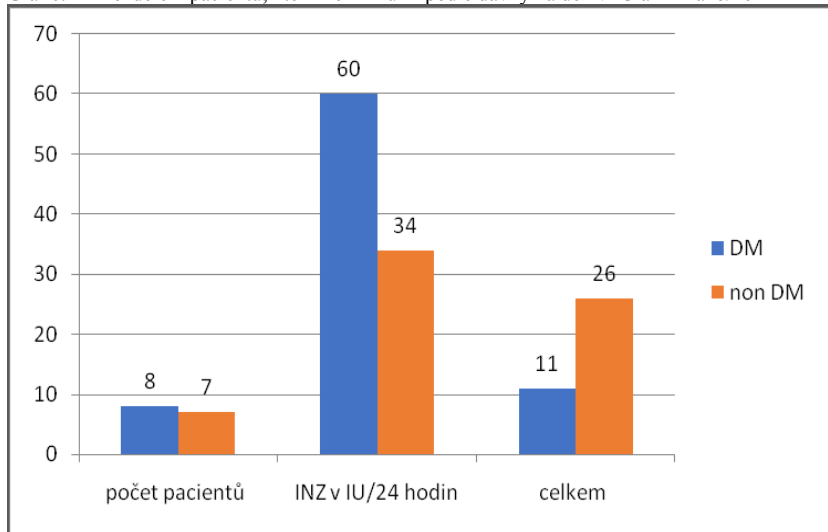
Z pohledu glykemie jsme se soustředili na několik oblastí. Prozkoumali jsme, jak se liší průměrné hodnoty glykemie u pacientů s diabetem a bez, jestli průměrná glykemie a glykemická variabilita mají nějaký vztah s množstvím podané výživy v ml nebo kcal, zdali pacienti s DM mají větší dávky inzulínu nebo mají častěji inzulín a v případě, že existují nějaké další parametry, které mohou ovlivnit GV, jaké to jsou a jak působí.

### 20.1. Diabetes, inzulín a průměrná glykemie

Při zvýšené glykemii je pacientovi podáván inzulín a v našem souboru se vyskytuje 11 pacientů s diabetem. Pacienti s diabetem mohou mít přirozeně vyšší naměřené hodnoty glykemie, a proto mohou být častějšími případy, kdy u nich došlo k podávání inzulínu, což nemá nic společného s podáváním EV. Výše uvedené úvahy a závěry nás vedly k tomu, že jsme otestovali vztah inzulínu a to, zda pacient má cukrovku. Protože 18 pacientů inzulín vůbec nedostávalo a bylo hodně nulových hodnot, byla vytvořena faktorová proměnná se dvěma úrovněmi – ANO – pacient dostal alespoň jednou za celou dobu inzulín, NE – pacientovi nebyl během sledované doby podán inzulín. Pomocí Pearsonova  $\chi^2$  testu jsme dostali výsledek, že hraničně nemůžeme zamítnout, že pacienti s diabetem jsou také častěji ti, kteří dostávají inzulín. Nicméně p – hodnota je nízká (0,073) a tedy určitě zde nějaký vztah je i když není statisticky signifikantní na 5 % hladině.

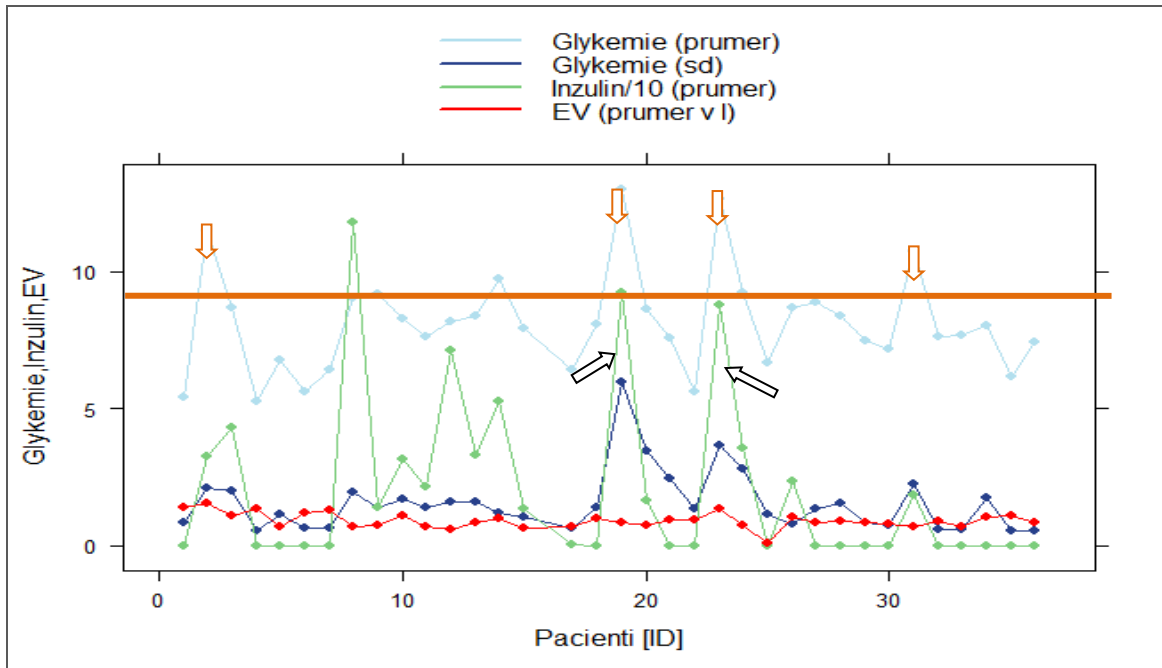
Průměrná dávka inzulínu u všech pacientů s inzulínem byla 47 IU na den. Graf níže popisuje rozdělení a velikost dávky inzulínu u pacientů s a bez DM a jasně z něj vyplývá, že pacienti s DM mají skoro dvakrát vyšší průměrnou dávku inzulínu.

Graf č. 14 Rozdělení pacientů, kteří měli inzulín podle dávky na den v IU a DM ano/ne



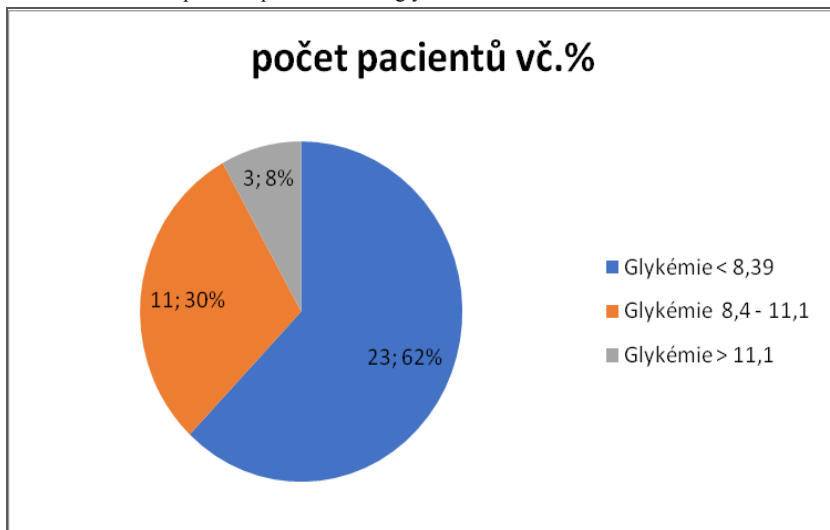
Pomocí Welchova  $t$  – testu jsme se dále zaměřili na vztah průměrné glykémie (počítáme s průměrnými hodnotami na pacienta) a diagnózy DM. Výsledkem je, že pacienti s diabetem mají v průměru vyšší průměrnou glykémii (9,55 mmol/l) než pacienti bez diabetu (7,48 mmol/l) s  $p$  – hodnotou 0,012. Výše uvedené výsledky naznačují, že glykémie bude hlavně ovlivněna diabetem, a že množství podávané EV by nemělo hrát roli v nárůstu glykémie. Níže graf č. 15 prezentuje kromě jiného i průměrné hodnoty glykémie u všech sledovaných pacientů v daném období. Vidíme, že hodnotu  $> 10$  mmol/l (hranice pro iniciaci podávání inzulínu) překročili 4 pacienti viz žluté šipky, které směřují k vrcholům a u poloviny těchto pacientů byla i vyšší dávka inzulínu viz černé šipky. Množství inzulínu v IU bylo podělené pro účely tohoto grafu deseti (stejná číselná škála) a označeno zeleně. Vidíme, že pouze v jednom případě byla dávka kolem 110 jednotek na den, dále tři případy byly mezi 60–80 jednotkami na den a zbytek se pohyboval v minimu pod 50 jednotek za den. 18 pacientů inzulín vůbec nemělo, tedy většina. Zbytek pacientů měl glykémie v tolerované hranici v rámci doporučení pro intenzivní péči 8-10 mmol/l.

Graf č.15 Průměrné hodnoty glykemie (světle modrá), inzulínu (zelená), množství EV (červená) a směrodatné odchylky ( tmavě modrá)



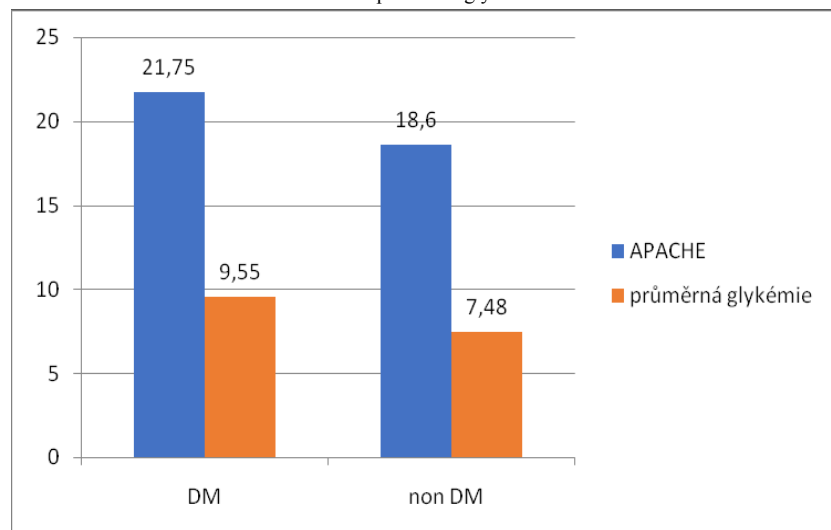
Hyperglykemie je přítomna u většiny pacientů IP jak bylo dokumentováno i v této studii viz graf níže (průměrná glykemie /den /za týden). Byly použity intervaly glykemie podle studie z roku 2019 u pacientů ICU (vztah GV a mortality) a ve srovnání s těmito daty je v intervalu glykemie 8,4 - 11,1 mmol/l počet pacientů v naší studii menší 30 % než v porovnávací studii - 63 % [70].

Graf č.16 Rozdělení pacientů podle intervalů glykemie



Pokud jsme si porovnali hodnoty APACHE II. u pacientů s DM a bez DM vidíme, že kromě vyšší průměrné glykemie je u diabetiků i vyšší hodnota APACHE II. Mohli bychom se tedy domnívat, že vliv na vyšší průměrnou glykémii má nejen DM, ale i závažnost stavu pacienta, což odpovídá stresové reakci organismu na inzult.

Graf č. 17 Porovnání APACHE II. skóre a průměrné glykemie

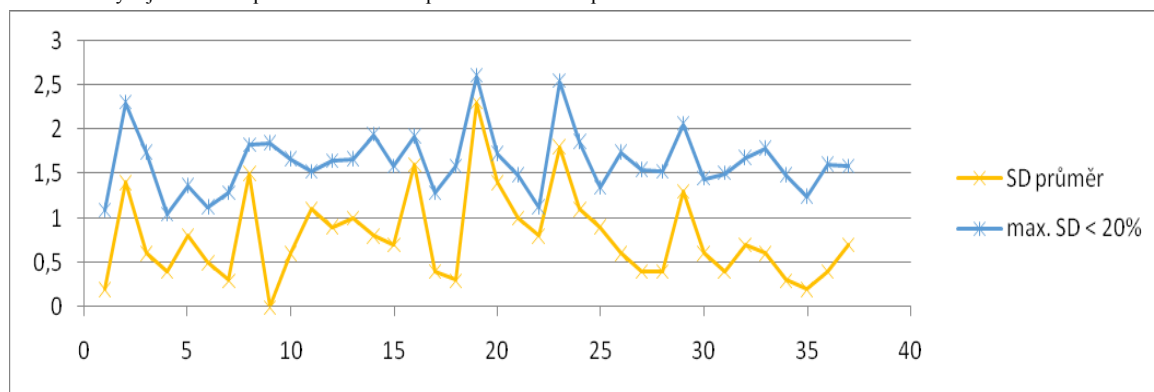


## 20.2. Glykemická variabilita a průměrná glykemie

Glykemickou variabilitu jsme spočítali jako směrodatnou odchylku (SD) ze všech hodnot glykemie na jednoho pacienta (3 měření na den po dobu sedmi dnů - 21 měření). Ve srovnání s doporučenými počty měření ze studií uvedených v teoretické části je tento počet měření malý neboť zahraniční studie uvádí pro zhodnocení GV měření glukometrem po hodině, ideálně tzv. CGM (kontinuální monitorace glukózy). Je tedy možné, že nebyly všechny výkyvy glykemie zachyceny, ale můžeme získat základní představu o této variabilitě u našich pacientů. Průměrná variabilita glykemie je zachycena na grafu č. 15 modrými body a její hodnota je 1,54 (norma 0-3 SD). Z tohoto grafu je vidět, že se zde nachází dva pacienti (č.19 a č.23), kteří tento průměr překračují.

Pokud jsme spočítali průměrnou glykémii na každého pacienta za každý den v průběhu celých sedm dní, z toho následně SD průměr za týden a navýšili ji o 20 % jako maximum variability – SD max., byly u většiny pacientů tyto hodnoty do 20 % podle doporučení. Pouze dva pacienti (č.19 a č.23) s průměrnou glykemií > 10 vykazovali zvýšenou variabilitu glykemie. Můžeme tedy říci, že s větším průměrem glykemie dostáváme větší glykemickou variabilitu (vysoké hodnoty jsou ve stejných místech) viz graf níže.

Graf č. 18 Vývoj vztahu SD průměr a max.SD reprezentováno 20% průměrné GV

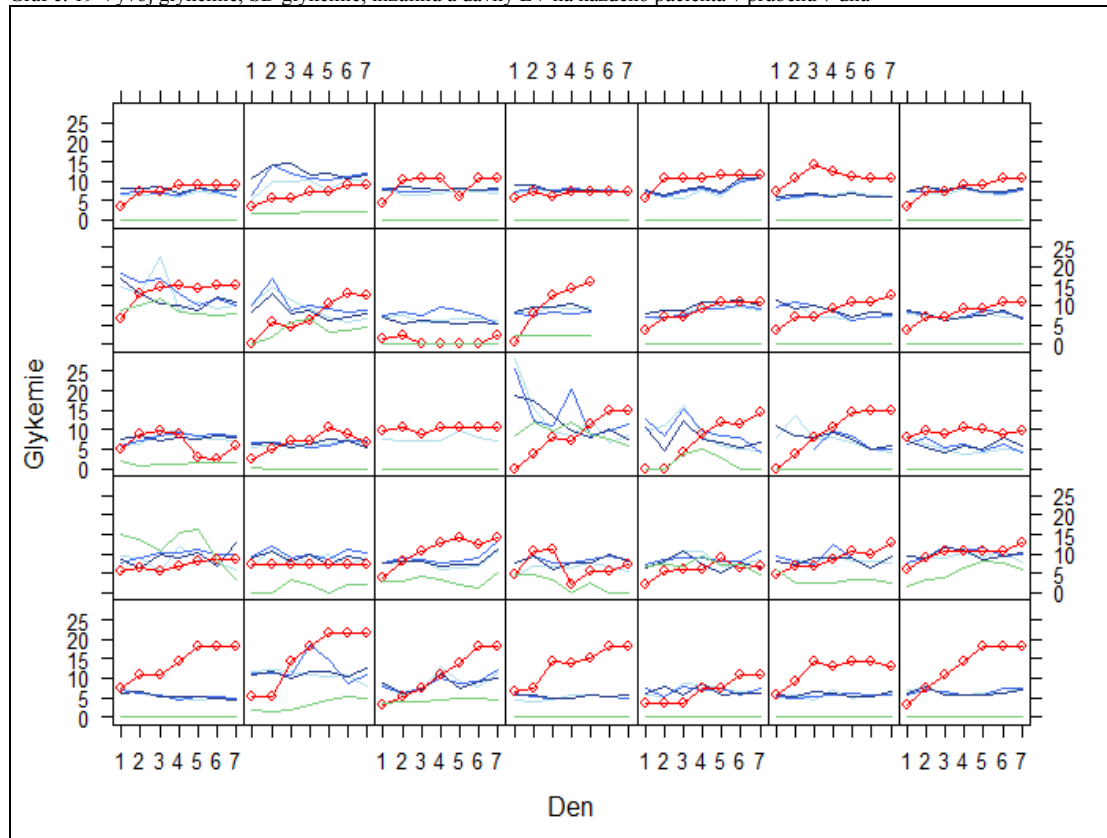


Pokud jsme otestovali korelaci mezi těmito dvěma ukazateli (průměr glykemie a SD) pomocí jednoduchého modelu lineární regrese:  $\text{glykemie\_průměr} \sim \text{glykemie\_SD}$ , zjistili jsme, že tento vztah je silně statisticky signifikantní s  $p$  - hodnotou  $< 0,001$ . Tedy pacienti s vyššími hodnotami průměrné glykemie jsou více náchylní k větší glykemické variabilitě a také je jim častěji podáván inzulin. Podání inzulinu může částečně vysvětlit variabilitu, pokud například měl pacient vysoké hodnoty první dva dny a poté mu byl podán inzulin, který hodnoty glykemie snížil, pak je samozřejmé, že v závěru bude mít variabilitu větší než někdo, kdo měl konstantně nízké hodnoty a nebylo třeba aplikovat inzulin.

### 20.3. Glykemická variabilita a enterální výživa

Množství EV v litrech bylo v průběhu sedmi dnů postupně navyšováno s ohledem na toleranci a nutriční potřeby pacienta. Od prvního dne v průměru kolem 400 ml do sedmého dne kolem 1200 ml. Jak vyplynulo i z předešlých grafů, výživa nebyla nikde snižována ani zastavena pro netoleranci. Pokud se znovu podíváme na graf č.15 vidíme, že ani zvýšená průměrná glykemie, ani zvýšená GV nemají pozitivní vztah s křivkou průměrné EV, a tedy můžeme zvažovat, že EV nehrála roli v růstu glykemie u sledovaných pacientů. V grafu níže vidíme detail vývoje množství EV, glykemie, SD glykemie a dávky inzulinu na každého pacienta ve sledovaném období. Podíváme-li se na vztah podávané výživy a naměřené glykemie, tentokrát bez průměrování, je z grafu patrné, že zde žádný silný vztah není. U několika pacientů dokonce pozorujeme vztah opačný, tedy že s větším množstvím EV glykemie klesá. Zatímco u množství podávané výživy pozorujeme především rostoucí trend, glykemie je spíše konstantní, někdy s mírnými výkyvy. Pacienti s více výkyvy jsou spíše ti, kteří dostávali inzulin. Inzulin pak celkem dobře kopíruje křivky glykemie.

Graf č. 19 Vývoj glykemie, SD glykemie, inzulínu a dávky EV na každého pacienta v průběhu 7 dnů



## 20.4. Lineární model I. - průměrná glykemie

Následně byl sestaven lineární model, kde:

1. závislá proměnná byla:

- průměrná glykemie (průměr přes všechna měření u jednoho pacienta).

2. regresory jsme použili následující proměnné:

- průměrný počet kalorií, co dostal pacient ve výživě,
- přítomnost diabetu,
- pohlaví,
- BMI,
- průměrné dosažení procenta spodního limitu doporučené dávky kalorií,
- průměrná dávka inzulínu na den,
- množství EV na den,
- RRT,
- UPV,
- věk.

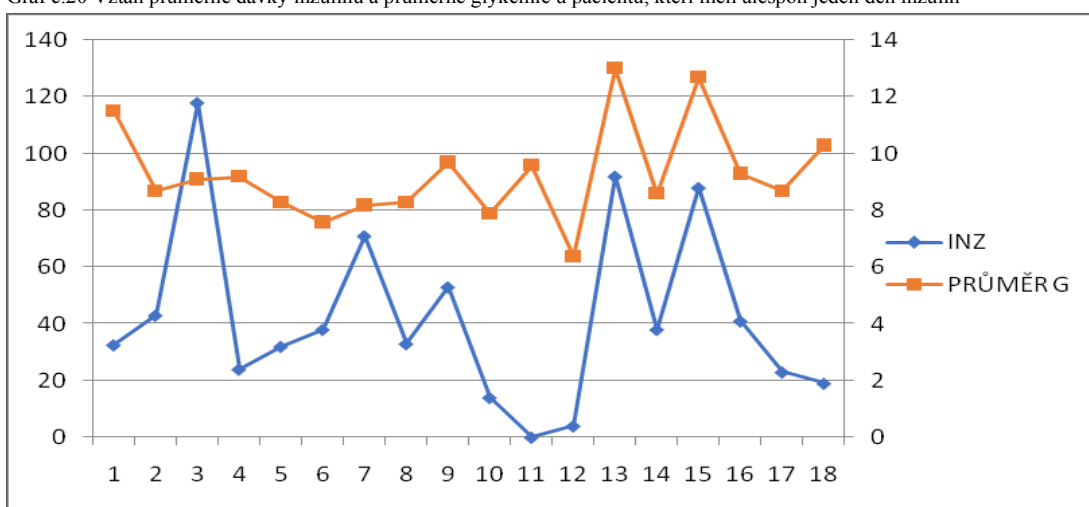
Tento komplexní model jsme pomocí F- testu upravovali, dokud jsme nedostali finální model, který obsahoval pouze statisticky významné proměnné s možným vlivem na glykémii, tedy : průměrná denní EV, průměrné procento kalorií, BMI, inzulin viz tabulka níže.

Tabulka č. 10 Finální model vybraných proměnných I.

|                        | Efekt | Směrodatná chyba | Test. statistika | p-hodnota |
|------------------------|-------|------------------|------------------|-----------|
| Inzulin                | 0.02  | 0.01             | 2.77             | 0.010     |
| Průměrné procento kcal | 0.00  | 0.01             | 0.13             | 0.895     |
| Průměrná denní EV      | 0.00  | 0.00             | 0.49             | 0.630     |
| BMI                    | 0.15  | 0.06             | 2.70             | 0.012     |

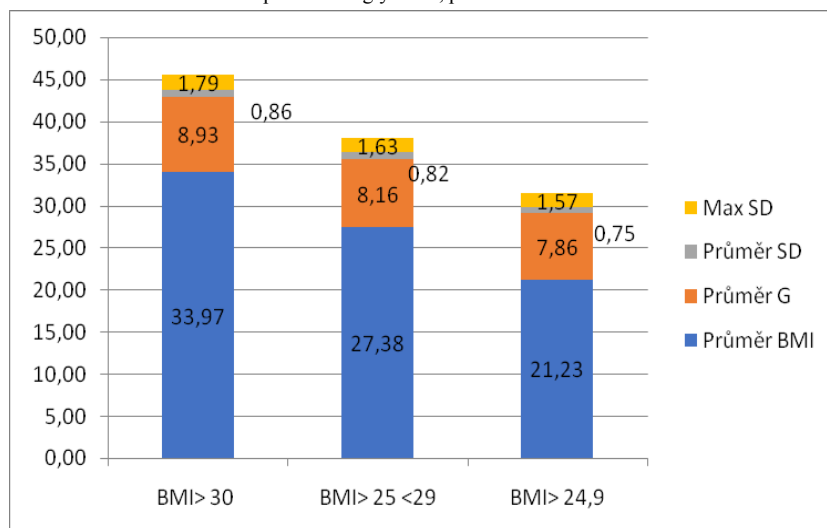
Vidíme, že máme dvě statisticky významné proměnné. Inzulin (p – hodnota 0,01), kde s každou jednotkou podaného inzulinu je glykemie v průměru o 0,02 vyšší. Na grafu níže vidíme na hlavní ose ve větším detailu pouze pacienty s inzulinem a jejich průměrnou dávkou inzulinu na den v IU a na ose vedlejší jejich průměrnou glykémii. Vypadá to, že čím vyšší je průměrná glykemie tím silnější je vztah s dávkou inzulinu.

Graf č.20 Vztah průměrné dávky inzulinu a průměrné glykemie u pacientů, kteří měli alespoň jeden den inzulin



Druhou statisticky významnou proměnou je BMI (p – hodnota 0,012), kde s vyšším BMI roste průměrná glykemie, ale i SD viz graf č. 21 níže. Naopak statisticky nevýznamná je průměrná denní dávka EV (p-hodnota 0,63) a průměrné procento kalorií (p-hodnota 0,895) a efekt těchto dvou veličin je na proměnu (průměrnou glykémii) nulový. Tento model dosáhl  $R^2 = 46\%$  což znamená, že regresory vysvětlují 46% variability v průměrné hladině glykemie, nejedná se o úplně špatný model, ale taktéž není ideální. Z toho, co bylo výše uvedeno, vyplývá, že v průměru glykemie nezávisí na množství podávané výživy.

Graf č. 21 Vztah mezi BMI a průměrnou glykemií, průměrem SD a max SD



## 20.5. Lineární model II. - glykemická variabilita

1. závislá proměnná:

- SD glykemie – variabilita glykemie (na jednoho pacienta).

2. regresory jsou použité stejné jako v modelu pro průměrnou glykémii.

V tomto modelu nám vyšel (stejným postupem jako v předešlém modelu) statisticky významný parametr inzulinu ( $p$ -hodnota  $< 0,001$ ). Pokud navýšíme inzulin o jednu jednotku ( $X$ ), zvýší se variabilita glykemie o efekt  $0,02$  (efekt  $* X$ ). Dále je statisticky významný parametr  $UPV = NE$  tzn. pokud pacient nemá  $UPV$  a současně má  $RRT$  pak má vyšší variabilitu glykemie ( $p$  – hodnota  $0,009$ ). Ale v případě, že nemá  $UPV$  a ani  $RRT$ , je efekt na variabilitu významně menší ( $0,44$ ). Průměrné procento dosažených kalorií je těsně nad  $0,05$  hladinou statistické významnosti nicméně velikost efektu je malá ( $-0,01$ ), takže vliv není moc velký (změna o  $1\%$  změní glykemickou variabilitu o  $0,01$ ). A poslední nejdůležitější je, že se znovu dostáváme k závěru, že průměrná denní dávka  $EV$  nemá statisticky významný vliv na glykemickou variabilitu. Tedy nenalzáme žádný vztah mezi těmito proměnnými, jak už bylo vidět na grafu č. 15, kde tmavě modrá čára ( $GV$ ) a červená čára ( $EV$ ) se nechovají stejně.

Tabulka č. 11 Finální model vybraných proměnných II.

|                        | Efekt | Směrodatná chyba | Test. statistika | p-hodnota |
|------------------------|-------|------------------|------------------|-----------|
| Průměrné procento kcal | -0.01 | 0.00             | -2.01            | 0.055     |
| Inzulin                | 0.02  | 0.00             | 3.95             | < 0.001   |
| Průměrná denní EV      | 0.00  | 0.00             | -0.66            | 0.517     |
| RRT = NE               | -0.65 | 0.38             | -1.71            | 0.099     |
| UPV = NE               | 1.09  | 0.39             | 2.81             | 0.009     |

V úvodu jsme si položili několik otázek, na které jsme hledali v rámci analýzy našich dat odpovědi viz níže.

### Otázka č. 1

Dostávali pacienti s DM (n = 11) v naší skupině (n = 35) vyšší průměrnou dávku inzulínu (n s INZ = 15)?

*Podle statistického testu byl prokázáný vztah mezi DM a podáváním inzulínu, ale tento vztah nebyl příliš statisticky signifikantní na 5 % hladině (p – hodnota 0,073).*

### Otázka č. 2

Liší se průměrné glykemie u pacientů s DM a bez DM?

*Průměrné glykemie se u těchto pacientů významně liší (p – hodnota 0,012).*

### Otázka č. 3

Existuje vztah mezi vyššími hodnotami průměrné glykemie, četostí podávání inzulínu a glykemickou variabilitou?

*U skupiny našich pacientů jsme zjistili, že tento vztah je silně statisticky signifikantní s p - hodnotou < 0,001, tedy pacienti s vyššími hodnotami průměrné glykemie jsou více náchylní k větší variabilitě a také je jim častěji podáván inzulín.*

### Otázka č. 4

Existuje vztah mezi množstvím kcal (EV) a průměrnou glykemií nebo GV?

*Tento vztah nebyl z žádného regresního modelu potvrzen, efekt podaných kalorií na průměrnou glykémii a GV byl nulový.*

### **Otázka č. 5**

Existuje jiný parametr, který ovlivňuje u těchto pacientů průměrnou glykemií nebo GV?

Ano, jako statisticky významný se ukázal parametr BMI (p – hodnota 0,012), kde s vyšším BMI roste průměrná glykemie, ale i GV. Další parametr, který ovlivňuje GV je RRT. Pokud nemá pacient UPV a má RRT pak má vyšší variabilitu glykemie (p – hodnota 0,009). Ale v případě, že nemá UPV a ani RRT, je efekt na variabilitu významně menší (0,44).

## 21. Diskuze

Profil pacientů této studie byl porovnán s jinými studii (Manjitpal S., 2019; Hermanides J., 2010; Mesejo A. et al; 2015), které byly také zaměřené na pacienty ARO / JIP a jejich cíl byl obdobný ve vztahu enterální výživy (DSF, syrovátka) a vývoje glykemie nebo glykemické variability. Na rozdíl od naší studie, kde bylo 54 % mužů a průměrný věk ve sledované skupině byl 63 let, byla ve výše uvedených studiích převaha spíše mužů (70 %) s věkovým průměrem skupiny kolem 65 let, tedy podobný věkový průměr [70,67,44]. Dále jsme porovnávali BMI našich pacientů s BMI pacientů ve výše uvedených studiích a opět nalézáme shodu, že převaha BMI > 25 se ukazuje ve všech skupinách. Vezmeme-li jako další porovnávací ukazatel APACHE II. skóre, tak medián u APACHE II. skóre byl v naší skupině 19 a ve studii srovnávací (Hermanides; 2010) byl 16. Naši pacienti měli tedy vyšší pravděpodobnost úmrtí, kolem 35 % vs. 22 %. Data z některých jiných studií také potvrzují pozitivní korelaci mezi vyšším BMI a skóre APACHE II., např. v jedné studii z roku 2018 byl průměr BMI 33 a APACHE II. skóre 25 [26]. V jiné studii z roku 2008 byl průměr BMI 28 a medián APACHE II. skóre 19 u přeživších a 20 u nepřeživších [85]. Stejně tak u našich pacientů bylo vyšší BMI spojeno s vyšším APACHE II. skóre. Průměr SOFA skóre ve vybraných zahraničních studiích, tedy tam kde bylo měřeno bylo 5,5-5,9 a u našich pacientů 7,9 [70]. Opět tedy z výše uvedeného vyplývá zvýšené riziko mortality, kolem 20 % v naší skupině [83]. UPV je realizována u většiny pacientů ARO a přináší sebou riziko pro pacienta v podobě bakteriální infekce dýchacích cest nebo problematickým odpojením od ventilátoru (weaning) v případě excesivního katabolismu, neboť deplece proteinů více než 20 % ovlivňuje dýchací svaly v jejich struktuře a funkci [82]. Zároveň UPV zvyšuje intra-abdominální tlak a tím jsou stlačena například játra, střeva a snížena intestinální perfúze jako taková s možnými následky malabsorpce. Sedace, která je nedílnou součástí ventilovaného pacienta také negativně ovlivňuje střevní motilitu. Můžeme tedy předpokládat, že u těchto pacientů se mohou vyskytnout problémy s tolerancí EV. Posledním kritériem, které jsme porovnávali u jiných studií bylo procento diabetiků. Porovnáme-li naše data se studii od autora Mesejo et al je procento diabetiků podobné, kolem 22 % [44]. Ale například u jiné studie s obézními pacienty (průměr BMI 33) se vyskytoval DM2. typu kolem 35 % (z 105 pacientů mělo 37 pacientů DM2. typu) [84]. Zásadně tedy vyplynulo při porovnání některých našich parametrů se zahraničními studii, že skupiny těchto pacientů jako celek jsou rizikové vzhledem k věku, vyššímu BMI, podstatnému podílu diabetiků a UPV.

Níže uvedená prospektivní, observační studie z roku 2019 realizovaná na JIP dokumentuje některé parametry, které jsme také sledovali v naší studii a jejich vztah s přeživšími nebo zemřelými pacienty. U 123 pacientů byl věkový průměr 65 let s 70 % přítomností mužů. Většina pacientů byli diabetici (HBA1c 6,22+/- 0,73% ; rozmezí: 4,5-8,4 % při příjmu), SOFA skóre bylo 5,76 +/-1,76; rozmezí 2-9. Během pobytu na ICU byla průměrná glykemie 8,9 +/- 1,3 mmol/l a SD z průměrné glykemie bylo 1,85 +/-0,83 [78].V

naší studii byla průměrná glykemie 8,24 a SD z průměrné glykemie byla 1,54. Jako zajímavé nám přijde spojení mortality a SD, přičemž, jak je vidět z tabulky níže, ve skupině zemřelých pacientů je průměr SD signifikantně vyšší než ve skupině těch co přežili. V této studii nebylo uvedeno nic o výživě pacienta, ale pokud se soustředíme na veličinu minimalizace GV u našich pacientů, pak EV na bázi syrovátky může díky svému benefitu tuto GV minimalizovat. Závěry této studie, ale i mnohých dalších potvrzují fakt, že vysoká GV je spojena s vyšší mortalitou, což by se v naší skupině pacientů týkalo zejména pacienta č.19 a 23.

Tabulka č. 12 Porovnání různých parametrů u přeživších a zemřelých pacientů

| Parameter   | Alive (n=47) |                  | Deceased (n=76) |                              | P      |
|-------------|--------------|------------------|-----------------|------------------------------|--------|
|             | Mean±SD      | Median (IQR)     | Mean±SD         | Median (interquartile range) |        |
| SOFA score  | 5.47±1.93    | 5 (4-7)          | 5.95±1.62       | 6 (5-7)                      | 0.088  |
| HbA1c (%)   | 6.14±0.66    | 6.10 (5.80-6.30) | 6.26±0.77       | 6.20 (5.83-6.48)             | 0.298  |
| MGL (mg/dl) | 155.62±22.43 | 138 (156-172)    | 163.76±24.85    | 163 (148-182)                | 0.068  |
| SD (mg/dl)  | 25.06±12.27  | 23 (15-30)       | 38.42±14.44     | 37 (26-49.75)                | <0.001 |
| CV          | 15.98±6.87   | 16.00 (11-19)    | 23.69±7.97      | 14.00 (26-30.50)             | <0.001 |

Ve většině studií, které se zabývaly GV byl zkoumán vztah GV a mortality u ICU pacientů. Někde byli vyřazeni pacienti s vyšším SOFA skóre s cílem eliminovat vliv závažnosti onemocnění na mortalitu. Závěry jasně potvrzují, že vyšší GV včetně průměrné glykemie je asociována s vyšší mortalitou. Zajímavé je, že menší GV a vyšší glykemie (8,3 - 11,1 mmol/l) má lepší výsledek než vyšší GV a nižší glykemie (< 8,3). Organismus se v případě stabilní hyperglykemie dokáže adaptovat na toto stálé hyperglykemické prostředí na rozdíl od různých výkyvů glykemie (GV) a zřejmě i na tomto principu spočívá největší negativní vliv na náš organismus. Některá data dokonce naznačují, že GV je lepší prediktor ICU mortality než hypoglykemie [67,70].

Pacienti, kteří jsou přijati na ARO nebo JIP mají z 75 % zvýšenou glykémii nad 6,1 mmol/l a 12 % ji má nad 11,1 mmol/l bez ohledu na to, zdali již mají DM nebo nemají [70]. Svoji roli zde sehrává stresová reakce organismu jako fyziologická reakce. Na druhou stranu víme, že hyperglykemie je spojena se zvýšenou mortalitou stejně tak jako hypoglykemie. Spojení glykemické variability s mortalitou je dalším parametrem, který nám do řešení výkyvů glykemie našich pacientů vstupuje. Znamená to tedy, že bychom se měli při monitoraci glykemie zaměřit nejen na hyper – hypoglykémii ale i na glykemickou variabilitu, která ovlivňuje krátkodobou mortalitu na ICU. S glykemickou variabilitou je spojena i průměrná glykemie a jak uvádí i různé studie tyto dva parametry mají pozitivní korelaci mezi sebou. Fluktuující glykemie více ovlivňuje apoptózu než stálá hyperglykemie < 11,1 mmol/l. Tedy podíváme-li se na mortalitu a spojení s GV vidíme, že pacienti s lehkou hyperglykemií a menší GV mají nižší mortalitu než pacienti se striktní kontrolou glykemie a vyšší GV [70]. Opět se tedy vracíme k závěrům, že striktní kontrola glykemie u pacientů IP není na místě, a i v naší studii bylo toto potvrzené, že většina pacientů inzulin neměla při průměrné glykémii 8,24 mmol/l.

Naše studie otevřela otázku, zdali sledovat či ne u pacientů IP glykemickou variabilitu a zdokumentovala na vzorku 35 pacientů, že existuje statisticky významný vztah mezi GV a průměrnou glykemií a že enterální výživa, která byla v tomto případě použita, neovlivňuje ani jeden z těchto parametrů. Domnívat se můžeme, že roli zde hraje syrovátka jako taková se svými významnými rysy potencujícími lepší kontrolu glykemie, na druhou stranu zde může hrát i roli vysoké množství bílkoviny nebo nízké množství sacharidů v této výživě. Pro ověření účinků syrovátky jako ideální volby ke snížení GV u pacientů IP bude nutné realizovat další studie s velkými skupinami pacientů IP v porovnání s kontrolní skupinou. Naše studie byla pouze observační bez kontrolní skupiny a zřejmě by bylo velkým přínosem, kdyby se v další práci vytvořila kontrolní skupina s EV na bázi kaseinu se stejnými nutričními složkami a procentuálním podílem těchto složek. Dále pro potřeby případné další studie v rámci budoucího monitoringu pacientů by bylo ideální kontinuální monitorování glykemie pro lepší statisticky významnější výsledky. Otázkou zůstává samozřejmě sledovanost mortality v navazující péči, která by měla vyvrátit nebo potvrdit úvahy, že zvýšená GV je spojena se zvýšenou mortalitou u pacientův IP s přihlédnutím k vyšší průměrné glykemie. Naše studie a analýzy z ní vyplývající dochází ke stejným závěrům jako některé zahraniční studie, že zvýšená GV je spojena se zvýšenou průměrnou glykemií a že pacienti s BMI > 25 jsou v riziku zvýšené glykemické variability a tedy v možném zvýšeném riziku mortality i morbidity.

Vezmeme-li v úvahu GV jako důležitý parametr vhodný pro sledování u pacientů ICU a zároveň nutnost pacienta enterálně živit, měli bychom si v praxi více ověřit efektivitu syrovátky ve srovnání s běžnou kaseinovou výživou. Znamená to tedy mít pro toto sledování kontrolní skupinu, která bohužel v této studii chyběla a nelze tedy učinit závěr, že syrovátka je pro výživu pacientů lepší než kasein. Lze ale říci, že syrovátka zde použitá nezpůsobila nárůst průměrné glykemie ani GV a neprokázal se statisticky významný vztah mezi těmito veličinami.

V této práci byl zkoumán efekt EV na bázi syrovátky na průměrnou glykemii a GV s tím, že EV se v průběhu týdne u většiny pacientů navyšovala a dávka inzulínu stagnovala nebo klesala. Z výsledků tak jak byly uvedené výše jasně vyplývá, že EV na bázi syrovátky i když byla v průběhu týdne významně navyšována neměla vliv na zvýšení GV a průměrné glykemie u sledovaných pacientů. Statisticky zde nebyl prokázán vztah mezi těmito veličinami na rozdíl od jiných proměnných, které byly statisticky v silném vztahu. Závěry můžeme pozorovat i podle individuálního pohledu na vývoj dávky EV a GV vč. průměrné glykemie u každého pacienta bez významného navyšování inzulínu.

## 22. Závěr

Otázka druhu enterální výživy a jejího vlivu na variabilitu glykemie nebyla mnoha studii zkoumána. Z jedné studie, která tyto parametry monitorovala ve vztahu k druhu EV vyplynulo, že DSF s vysokým množstvím bílkoviny je u pacientů v IP spojena s menší potřebou inzulínu, redukcí případné hyperglykemie a menší GV. Velká část lékařů v denní praxi ovšem DSF nepoužívá a důvodem je zřejmě cena, která je nepatrně vyšší nebo argument, že pokud se zvedne glykemie, zvýší se inzulín. Vysoké dávky inzulínu jsou ale provázeny negativními účinky na organismus a inzulínodpendentní tkáně přestávají postupně na inzulín reagovat (down regulace inzulínových receptorů). Enterální výživa, a to nejen výživa diabetická tedy může sehrát v tomto „boji“ o lepší glykémii svoji roli. Z toho, co bylo uvedeno výše, by stál názor preference navyšování inzulínu před úvahou o změně EV za přehodnocení a možná při monitoraci GV i k změně postupu, s cílem raději zvážit změnu EV než stále dávku inzulínu zvyšovat.

Benefity syrovátky (jako zdroje bílkoviny používané v některých EV) v rámci jejího vlivu na glykémii byly uvedeny v teoretické části a spočívají zejména v jejím inzulínotropním efektu. Pokud tedy syrovátka díky tomuto efektu je schopná podpořit zvýšené endogenní uvolnění inzulínu tím, že stimuluje zvýšenou sekreci inkretinů včetně blokace DDP-4, měla by být ideální volba pro pacienty na IP. Syrovátka a její budoucí přínos v regulaci glykemie a minimalizace GV pro širší použití ve výživě pacientů IP bude otázkou dalších studií, nicméně její potenciál nám již teď naznačuje, že od ní můžeme čekat více než jen podporu anabolismu.

Co si tedy možná vzít do naší běžné praxe nebo brát jako podnět k zamyšlení? Při příjmu pacienta s vyšším BMI na ARO / JIP je nutné myslet na riziko zvýšené GV a tedy mortality. S vyšším BMI se jedná také o vyšší hodnotu APACHE II. skóre, a tedy opět nás to vede k vyšší GV. Pokud volím EV je dobré zvážit DSF nebo zkusit EV na bázi syrovátky. Sledovat vývoj průměrné glykemie, protože je silně asociována s GV nebo si počítat GV jako predikční parametr mortality a hypoglykemie. Pokud mám pacienta s DM vždy zvážit možnou zvýšenou GV s pravděpodobným důsledkem vyšší dávky inzulínu. Diabetik lépe toleruje zvýšenou GV než nediabetik. Zbytečně nepoužívat inzulín, raději přemýšlet nad EV nebo PV a jejich modifikací. Dodržovat a nebát se nechat mírnou hyperglykémii, neboť pak lehká GV nemá tak negativní dopad na pacienta jako větší GV a těsná kontrola glykemie.

## 23. Bibliografická citace

- [1] Výživová hodnota bílkovin. Institut Galenus. [online]c2020.[citováno18.3.2020]  
Dostupný z: <https://www.galenus.cz/clanky/vyziva/bilkoviny-vyzivova-hodnota-bilkovin>.
- [2] Výživový potenciál syrovátky. *Celostní medicína*. [online]c2020.[citováno18.3.2020]  
Dostupný z: <https://www.celostni-medicina.cz/vyzivovy-potencial-syrovatky>.
- [3] MIGNONE, L.E., et al. Whey protein: The “whey” forward fortreatment of type 2 diabetes? *World. J. Diabetes*. 2015. October.25; 6(14): 1274-1284.doi: 10.4239/wjd.v6.i14.1274.
- [4] *Clinical Nutrition Highlights*. 2005. Volume 1, Issue 1 -ISSN 1815-7262 – Nestlé.
- [5] NILSSON, M., et al. Glycemia and insulinemia in healthy subjectsafter lactose equi – valent meal softmilk and other food proteins: the role of plasma aminoacids and inkretins. *Am J ClinNutr*. 2004; 80: 1246-1253 [PMID: 15531672].
- [6] VAN LOON, L.J. Leucine as a pharmaconutrient in health and disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2012; 15:71-77. DOI: 10.1097/MCO.0b013e32834d617a.
- [7] LACROIX, I.M., et al. Inhibition of dipeptidylpeptidase (DPP)-IV and  $\alpha$ -glucosidase activities by pepsin-treated whey proteins. *J Agric Food Chem*. 2013; 61: 7500-7506 [PMID: 23837435 DOI: 10.1021/jf401000s].
- [8] ROWE, B., KUDS., K, et al. Effects of whey-and casein-baseddiets on glutathione and cysteine metabolism in ICU patients. *J AmCollNutr*. 1994. 13:535 A.
- [9] BOUNOUNS, G., BATIST, G., GOLD, P. Whey proteins in cancer prevention. *Cancer Lett*.1991; May 1; 57(2): 91-4. [https://doi.org/10.1016/0304-3835\(91\)90200-2](https://doi.org/10.1016/0304-3835(91)90200-2).
- [10] TANED, CH., et al; Open labeled pilot study of cysteine rich whey protein isolate supplementation for non alcoholic steatohepatitis patients; *JGH*. 2009.Volume 24, Issue 6.Pages1045-1050. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2009.05865>.
- [11] Paul, E. M.; Feeding critically ill patients the right‘whey’: thinking outside of the box. A personalview; *AnnIntensive Care*.2015 Dec;5(1):51. doi: 10.1186/s13613-015-0051-2. Epub 2015 May 28.
- [12] VELDHORST, M., et al. Protein-induced satiety: effects and mechanisms of different prteins. *Physiology and Behavior*, 94(2), 300307.<https://doi.org/10.1016/j.physbeh>.

2008.01.003.

- [13] ADAMS, R.L., BROUGHTON, K.S. Insulinotropic Effects of Whey: Mechanisms of Action, Recent Clinical Trials, and Clinical Applications. *Ann Nutr Metab.* 2016; 69: 5663doi: 10.1159/000448665. Epub 2016 Aug 17.
- [14] MARATHE, C.S., RAYNER, C.K, et al.: Relationships between gastric emptying, post-prandial glycemia, and inkretin hormones. *Diabetes Care.* 2013; 36:1396–1405.doi: 10.2337/dc12-1609.
- [15] HSIEH, C.C., et al.: Milk proteins, peptides, and oligosaccharides: effects against the 21st.century disorders. *Biomed Res Int*2015:46840. | <https://doi.org/10.1155/2015/146840>.
- [16] JAKUBOWICZ, D., FROY, O.: Biochemical and metabolic mechanisms by which dietary whey protein may combat obesity and type 2 diabetes. *J NutrBiochem* 2013; 24:1–5. doi: 10.1016/j.jnutbio.2012.07.008. Epub 2012 Sep 17.
- [17] McGREGOR, R.A, POPITT, S.D: Milk protein for improved metabolic health: a review of theevidence. *NutrMetab (Lond)* 2013; 10:46. Milk protein for improved meta-bolic health: a reviewofthe evidence. *NutrMetab (Lond)* 2013; 10:46. DOI:10.1186/1743-7075-10-46.
- [18] SOUSA, G.T, LIRA, F.S, et al.: Dietary whey protein lessens several risk factors for metabolic diseases: a review. *LipidsHealth Dis.* 2012; 11:67. DOI:10.1186/1476511X-11-67.
- [19]PAL, S., ELLIS, V., DHALIWAL, S.: Effects of whey protein isolate on body composition, lipids, insulin and glucose in overweight and obese individuals. *Br J Nutr* 2010; 104:716–723. DOI: 10.1017/S0007114510000991.
- [20]PAL, S., RADAVELLI-BAGATINI, S.: The effects of whey protein on cardiometabolic risk factors. *ObesRev* 2013; 14:324–343. DOI:10.1111/obr.12005
- [21] FRID, A.H., NILSSON, M., et al: Effect of whey on blood glucose and insulin responses to composite breakfast and lunch meals in type 2 diabeticsubjects. *Am J ClinNutr* 2005; 82:69–75. DOI:10.1093/ajcn.82.1.69
- [22]DE AGUILAR-NASCIMENTO, J.E., PRADO, B.R, etal: Early enteral nutrition with whey protein orcasein in elderly patients with acute ischemic stroke: a double-blind randomized trial. *Nutrition* 2011; 27:440–444.DOI: 10.1016/j.nut. 2010.02.013

- [23] NONGONIERMA, A.B., GAUDEL, C., et al: Insulinotropic properties of whey protein hydrolysates and impact of peptide fractionation on insulinotropic response. *Int Dairy J* 2013; 32:163–168. <https://doi.org/10.1016/j.idairyj.2013.05.014>
- [24] JAKUBOWICZ, D., FROY, O., et al: Inkretin, insulinotropic and glucose lower-ing effects of whey protein pre-load in type 2 diabetes: arandomised clinical trial. *Diabetologia*. 2014;57(9):1807–1811. doi:10.1007/s00125-0143305x
- [25] BOWEN, J., NOAKES, M., CLIFTON, P.M. Appetite hormones and energy intake in obese men after consumption of fructose, glucose and whey protein beverages. *Int J Obes (Lond)* 2007; 31: 1696-1703[PMID: 17593904 DOI: 10.1038/sj.ijo.0803665].
- [26] RICE, T.W., FILES, D.C., et al: Dietary Management of Blood Glucose in Medical Critically Ill Overweight and Obese Patients: An Open-Label Randomized Trial. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2019 May;43(4):471-480. doi: 10.1002/jpen.1447. Epub 2018 Sep.
- [27] BERGER, M.M., MECHANICK, J.I. Continuing controversy in the intensive care unit: why tight glycemic control, nutrition support, and nutritional pharmacology are each necessary therapeutic considerations. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2010;13 (2):167e9. doi:10.1097/MCO.0b013e328335f2e0.
- [28] DAVIDSON, P., KWIATKOWSKI, C.A, WIEN, M. Management of Hyperglycemia and Enteral Nutrition in the Hospitalized Patient. *Nutr Clin Pract*. 2015;30(5):652–659. doi:10.1177/0884533615591057
- [29] BARAZZONI, R., DEUTZ, N.E.P., BIOLO, G., et al. Carbohydrates and insulin resistance in clinical nutrition: Recommendations from the ESPEN expert group. *Clin Nutr*. 2017;36(2):355–363. doi: 10.1016/j.clnu.2016.09.010
- [30] GARCÍA-RODRÍGUES, C.E, MESA, M.D, OLZA, J., et al. Postprandial glucose, insulin and gastrointestinal hormones in healthy and diabetic subjects fed a fructose free and resistant starch type IV-enriched enteral formula. *Eur J Nutr*. 2013;52(6): 1569–1578. doi:10.1007/s00394-012-0462-x.
- [31] EL KHOURY, D., BROWN, P., SMITH, G., et al. Increasing the protein to carbohydrate ratio in yogurts consumed as a snack reduces post-consumption glycemia independent of insulin. *Clin Nutr*. 2014;33(1):29–38. doi: 10.1016/j.clnu.2013.03.010
- [32] HOFMAN, Z., DE VAN DRUNEN, J., KUIPERS, H. The Glycemic Index of standard and diabetes-specific enteral formulas. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2006;15(3):412–417.

- [33] Maltodextrin. *Wikipedia: Otevřená encyklopedie* [online]c2020.[citováno18.3.2020]  
Dostupný z: <https://cs.wikipedia.org/wiki/Maltodextrin>
- [34] *ClinicalTrials.gov*. [online]c2020.[citováno18.3.2020] Effect of Replacing HFCS With Sucromalt in Subjects With Raised Waist Circumference. Dostupný z: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00374218>.
- [35] TEFF, K.L., ELLIOTT, S.S, TSCHOP, M., et al. Dietary fructose reduces circulating insulin and leptin, attenuates postprandial suppression of ghrelin, and increases triglycerides in women. *JClinEndocrinolMetab*.2004;89(6):2963–2972.doi:10.1210/jc.2003-031855.
- [36] GARCÍA-RODRÍGUES, C.E, MESA, M.D, OLZA, J, et al. Postprandialglucose, insulin and gastrointestinalhormones in healthy and diabeticsubjectsfed a fructose-free and resistantstarch type IV-enrichedenteralformula. *Eur J Nutr*. 2013;52(6):1569–1578. doi:10.1007/s00394-0120462x
- [37] Izomaltulóza. *Wikipedia: Otevřená encyklopedie* [online]c2020. [citováno18.3.2020]  
Dostupný.z: <https://cs.wikipedia.org/wiki/Isomaltul%C3%B3za>.
- [38] ZADÁK, Zdeněk. *Výživa v intenzivní péči*. 2. rozšíř. a aktualiz. vyd. Praha 7: Grada Publishing, 2008. p. 456. ISBN 978-80-247-2844-5.
- [39] VESSBY, B., UUSITUPA, M., HERMANSEN, K., et al. Substituting dietary saturated for monounsaturated fat impairs insulin sensitivity in health ymen and women: The KANWU Study. *Diabetologia*. 2001;44(3):312–319. doi:10.1007/s001250051620.
- [40] GARG, A.High-monounsaturated-fat diets for patients with diabetes mellitus: a meta-analysis. *Am J ClinNutr*. 1998;67(3 Suppl):577 S–582 S. doi:10.1093/ajcn/67.3.577 S.
- [41] MAHENDRA, P., et al.Soluble dietary fibre partially hydrolysed guar gum markedly impacts on postprandial hyperglycaemia, hyperlipidaemia and inkretins, metabolic hormones overtime in healthy and glucose intolerant subjects. *Journa lof Functional Foods* 24 (2016) 207–220.DOI: 10.1016/j.jff.2016.04.008.
- [42] OJO, O., WELDON, S.M. The Efect of Diabetes-Specific Enteral Nutrition Formula on Cardiometabolic Parameters in Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta–Analysis of Randomised ControlledTrials. *Nutrients* 2019, 11, 1905; doi:10.3390/nu11081905. [www.mdpi.com/journal/nutrients](http://www.mdpi.com/journal/nutrients).

- [43] OJO, O., BROOKE, J. Evaluation of the role of enteral nutrition in managing patients with diabetes: a systematic review. *Nutrients* 2014,6, 5142–5152; doi:10.3390/nu6115142. [www.mdpi.com/journal/nutrients](http://www.mdpi.com/journal/nutrients).
- [44] MESEJO, A., et al. Diabetes-specific enteral nutrition formula in hyperglycemic, mechanically ventilated, critically ill patients: a prospective, open label, blind-randomized, multicenter study. *Critical Care* (2015) 19:390 DOI 10.1186/s13054-015-1108-1.
- [45] RUŠAVÝ, Z., FRANTOVÁ, V. Diabetes mellitus čili cukrovka, dieta diabetická: Svazek II. Praha. *Forsapi* 2007. ISBN 978-80-903820-2-2.
- [46] Inzulínoterapie. *Wikipedia: Otevřená encyklopedie* [online] c2020. [citováno 18.3.2020] Dostupný z: <https://www.wikiskripta.eu/w/Inzulínoterapie>.
- [47] Postup péče o diabetiky. Pardubice. [nempk.cz](http://nempk.cz). [online] c2015. [citováno 18.3.2020] Dostupný z: <http://pardubice.nempk.cz/sites/default/files/nemocnicepardubice/obsah/oddeleni/interna/soubory/postuppeceodiabetiky.pdf>.
- [48] MARIK, P.E. Glycemic control in critically ill patients: What to do post NICE-SUGAR? *World J Gastrointest Surg* 2009 November 30; 1(1): 3-5. ISSN 1948-9366 (online) Online Submissions: <http://www.wjgnet.com/1948-9366officewjgs@wjgnet.com> doi:10.4240/wjgs. v1.i1.3.
- [49] HYPERGLYKEMIE & INTENZIVNÍ PÉČE. E-learning. [online]. [citováno 18.3.2020] Dostupný z: <https://el.lf1.cuni.cz/p8t91i72kur/>.
- [50] SINGER P, BLASER, A.R., BERGER, M.M., et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. *Clin Nutr.* 2019;38(1): 48–79. doi: 10.1016/j.clnu.2018.08.037.
- [51] Stresová hyperglykemie. *SEPSE OSTRAVA*. [online] [citováno 18.3.2020] Dostupný z: <http://www.sepseostrava.cz/sepse/sbornik/2018/Stresov.hyperglykemie.mi.nevadí...con.pdf>. inzulinová rezistence.
- [52] *Metabolický syndrom a inzulinová rezistence*. *Wikiskripta*: [online] c2020. [citováno 18.3.2020] Dostupný z: [https://www.wikiskripta.eu/w/Metabolick%bd\\_syndrom\\_a\\_inzul%adnov%a1\\_rezistence](https://www.wikiskripta.eu/w/Metabolick%bd_syndrom_a_inzul%adnov%a1_rezistence).
- [53] MARIK, P.E, BELLOMO R. Stress hyperglycemia: an essential survival response! *Crit Care*. 2013;17(2):305. Published 2013 Mar 6. doi:10.1186/cc12514

- [54] PREISER, J.C, ICHAI, C., ORBAN, J.C, GROENEVELD, A.B. Metabolic response to the stress of critical illness. *Br J Anaesth*. 2014;113(6):945–954. doi:10.1093/bja/aeu187.
- [55] VAN DEN BERGE, G., WOUTERS, P., WEEKERS, F., et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2001;345(19):1359–1367. doi:10.1056/NEJMoa011300.
- [56] NICE-SUGAR Study Investigators, FINFER, S., LIU, B., et al: Hypoglycemia and risk of death in critically ill patients. *N Engl J Med* 2012; 367:1108–1118.2012; DOI: 10.1056/NEJMoa1204942.
- [57] TIRUVOIPATI, R., CHIELZEY, B., LEWIS, D., et al. Stress hyperglycemia may not be harmful in critically ill patients with sepsis. *Journal of Critical Care* 2012, 27(2), 153–158. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2011.06.011>.
- [58] FINFER, S. Clinical controversies in the management of critically ill patients with severe sepsis: resuscitation fluids and glucose control. *Virulence*. 2014 Jan 1;5(1):200-5. doi: 10.4161/viru.25855. Epub 2013 Aug 6.
- [59] Kontroverzní témata kontroly glykemie u diabetiků [citováno 18.3.2020]. Dostupný z: <https://docplayer.cz/3254230-Kontroverzni-temata-kontrola-glykemie-u-diabetiku.html>.
- [60] YABE, D., SEINO, Y. Two incretin hormones GLP-1 and GIP: Comparison of their actions in insulin secretion and  $\beta$  cell preservation. *Progress in Biophysics and Molecular Biology* 107 (2011) 248e256. doi: 10.1016/j.pbiomolbio.2011.07.010.
- [61] LLOMPART – POU, J.A., Stress hyperglycaemia in critically ill patients; Potential role of incretin hormones; a preliminary study. *NutrHosp*. 2012;27(1):130-137 ISSN 0212-1611 CODEN NUHOEQ. DOI: 10.1590/S0212-16112012000100015.
- [62] NIELSEN, S. T., Janum, S., Krogh-Madsen, R., Solomon, T. P., & Møller, K. (2015). The incretin effect in critically ill patients: a case-control study. *Critical care (London, England)*, 19, 402. <https://doi.org/10.1186/s13054-015-1118-z>.
- [63] PRÁZDNÝ, M., ŠOUPAL, J.; Glykemická variabilita a kontinuální monitorace glykemie. *Vnitř Lék* 2014; 60(9): 757–763.
- [64] Diabetes mellitus – laboratorní diagnostika a sledování stavu pacientů. Česká diabetologická společnost ČLS JEP. Doporučené postupy České diabetologické společnosti. JEP [citováno 18.3.2020] Dostupný z: <http://www.diab.cz/dokumenty/>

standard\_labor\_2019.pdf.

- [65] Glykovaný hemoglobín[online]c2020.[citováno18.3.2020] Dostupný z: [https://www.wikiskripta.eu/w/Glykovan%c3%bd\\_hemoglobin](https://www.wikiskripta.eu/w/Glykovan%c3%bd_hemoglobin).
- [66] HALUZÍK, M. Glykemická variabilita: nový parametr kompenzace diabetu? *Forum Diab* 2012; 1(2–3): 71–76.
- [67] HERMANIDES, J., VRIESENDROP, T.M, et al. Glucose variability is associated with intensive care unit mortality. *Crit Care Med*. 2010;38(3):838–842. doi:10.1097/CCM.0b013e3181cc4be9.
- [68] MARTINKA, E. Glykemická variabilita: má význam jej stanovenie v klinickej praxi? *Forum Diab* 2013; 2(2): 127–129.
- [69] HOR VATH, E.M, BENKO, R., KISS, L, et al. Rapid glycaemic swings induce nitrosative stress, activate poly (ADP-ribose) polymerase and impair endothelial function in a rat model of diabetes mellitus. *Diabetologia* 2009; 52(5): 952–961. doi:10.1007/s00125-009-1304-0.
- [70] SINGH, M., UPRETI, V., SIGHT, Y., KANNAPUR, A. S., NAKRA, M., & KOTVAL, N. (2018). Effect of Glycemic Variability on Mortality in ICU Settings: A Prospective Observational Study. *Indian journal of endocrinology and metabolism*, 22(5),632–635[https://doi.org/10.4103/ijem.IJEM\\_11\\_18](https://doi.org/10.4103/ijem.IJEM_11_18)Hyperglykemie/hypoglykemie v ICU.
- [71] Glykemie. *WikiSkripta*. [www.wikiskripta.eu](http://www.wikiskripta.eu) [online]. [cit. 2019-01-22]. Dostupný z: <https://www.wikiskripta.eu/w/glykemie>.
- [72] RYBKA, J. et al. *Diabetologie pro sestry*. Praha, Grada, 2007. ISBN 978-80-247-1671-8
- [73] OJO, O., WELDON, S.M, THOMSON, T., et al.The Effect of Diabetes Specific Enteral Nutrition Formula on Cardiometabolic Parameters in Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *Nutrients*. 2019;11(8):1905. Published 2019 Aug 15. doi:10.3390/nu11081905.
- [74] Těsná kontrola glykemie. *AKUTNĚ.CZ*. [cit. 2019-01-22]. Dostupný z: <https://www.akutne.cz/res/publikace/tesna-kontrola-glykemie-blaha-j.pdf>.

- [75] MARIK, P.E. Glycemic control in critically ill patients: What to do post NICE-SUGAR? *World J Gastrointest Surg*. Nov 30, 2009; 1(1): 3-5 Published online Nov 30, 2009. doi: 10.4240/wjgs. v1.i1.3.
- [76] QUIJANO, C. et al. Enhanced mitochondrial superoxide in hyperglycemic endothelial cells: direct measurements and formation of hydrogen peroxide and peroxynitrite. *Am. J. Physiol. Heart Circ Physiol.*, 2007. 293, 6, p.H3404–14. doi: 10.1089/ars.2012.4609
- [77] VANHOREBEEK, I., et al. Protection of hepatocyte mitochondrial ultrastructure and function by strict blood glucose control with insulin in critically ill patients. *Lancet*. 2005;365(9453):53–59. doi:10.1016/S0140-6736(04)17665-4.
- [78] TURINA, M., MILLER, F.N., TUCKER, C., POLK, H.C. Effects of hyperglycemia, hyperinsulinemia, and hyperosmolarity on neutrophil apoptosis. *Surg Infect (Larchmt)*. 2006;7(2):111–121. doi:10.1089/sur.2006.7.111
- [79] KRINSEJ, J. S., EGI, M., KISS, A., et al. Diabetic status and the relation of the three domains of glycemic control to mortality in critically ill patients: an international multicenter cohort study. *Critical care* 2013(London, England), 17(2), R37. doi:10.1186/cc12547.
- [80] CAPES, S.E., HUNT, D., et al. Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview. *LANCET*. 2000. Volume 355, ISSUE 9206, P773-778, March 04, doi.org/10.1016/S0140-6736(99)08415-9.
- [81] Kontrola glykémie jen v intenzivní péči nebo i perioperacne. *CSARIM.CZ*. [cit. 2019-01-22]. Dostupný z: <https://www.csarim.cz/content/uploads/2018/11/kontrola-glykemie-jen-v-intenzivni-peci-nebo-i-perioperacne.pdf>.
- [82] SOBOTKA, L. et al. *Basics in clinical nutrition, Fifth Edition*. Galén 2019. ISBN 978-80-7492-427-9.
- [83] YU-SAN T. et al. Serial evaluation of the SOFA score is reliable for predicting mortality in acute severe pancreatitis 2018 Feb; 97(7): e9654. Published online 2018 Feb 16. doi: 10.1097/MD.00000000000009654. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5839831>.
- [84] OCHOA, J.B. et al. Hypocaloric high-protein enteral nutrition improves glucose management in critically ill patients. *Poster in Clinical Nutrition Week*, Orlando. 2018.

[85] Dossett, Lesly A., et al. Blood Glucose Variability Is Associated with Mortality in the Surgical Intensive Care Unit. *The American Surgeon*, Volume 74, Number 8, August 2008, pp. 679-685(7).

## 24. Seznam obrázků

- Obr. č.1** Obsah cysteinu v různých zdrojích potravin; Composition of Foods. Agriculture Handbook.No.8-1, 1976.<http://naldc.nal.usda.gov/download/CAT77682436/PDF>.
- Obr. č.2** [Kasein x syrovátka v kyselém pH] (interní materiály Nestlé).
- Obr.č.3** Mechanismus, kterým syrovátkový protein může redukovat postprandiální glykemii [3].
- Obr. č.4** Efekt inzulínu na uptake glukózy – narušení signální dráhy. SEPSE Ostrava 2018; Prezentace Mudr. Marcela Káňová.
- Obr. č. 5** Metabolické dráhy glukózy ve stresu: Jean-Charles Preiser. Metabolic response to stress. Erasme University Hospital – Brussels.Course on Metabolic and Nutritional Issues in the ICU 2019.
- Obr. č.6** Neuroendokrinní odpověď na stres [55].
- Obr. č.7** Metabolická odpověď na stres – časová osa [54].
- Obr.č.8** Rozdíl v hladině inzulínu při orálním a intravenózním podání glukózy. In: google.cz. [online][cit.20191122]. Dostupný.z: [http://www.espen.org/presfile/Preiser\\_2010.pdf](http://www.espen.org/presfile/Preiser_2010.pdf).
- Obr. č.9** Účinky GIP a GLP-1, obrázek: Yabe D, Seino Y. Two incretin hormones GLP-1 and GIP: comparison of their actions in insulin secretion and  $\beta$  cell preservation. Prog Biophys Mol Biol. 2011;107(2):248–256. doi: 10.1016/j.pbiomolbio.2011.07.010.
- Obr.č.10** Algoritmus pro screening DM u dospělých. In: google.cz. [online][cit.2019-11-22]. Dostupný.z: [https://www.fnkv.cz/lab/lp\\_uld/HVEZDADAJQ.htm](https://www.fnkv.cz/lab/lp_uld/HVEZDADAJQ.htm).

## 25. Seznam tabulek

**Tabulka č.1** [Porovnání skóre kvality různých druhů proteinů] vlastní zdroj.

**Tabulka č.2** Porovnání GI různých druhů sacharidů (interní materiály Nestlé).

**Tabulka č.3** Hodnoty HbA1c pro sledování dlouhodobé kompenzace DM [67].

**Tabulka č.4** Hodnoty HbA1c jako diagnostického nástroje [67].

**Tabulka č.5** Porovnání výsledků MGL a CV k přežití/úmrť [73].

**Tabulka č.6** Doporučení pro pacienty s DM 1. a 2.typu [29].

**Tabulka č.7** Doporučení pro pacienty ve stresovém metabolismu a obézní vč. metabolického syndromu [30].

**Tabulka č.8** Vztah mezi hodnotu skóre APACHE II a pravděpodobností úmrť. JABOR, Antonín a kol. *Vnitřní prostředí*. Praha: Grada Publishing, 2008, s.469.ISBN 978-80-247-1221-5.

**Tabulka č.9** Měřítka orgánových postižení v systému SOFA. JABOR, Antonín a kol. *Vnitřní prostředí*. Praha: Grada Publishing, 2008, s.466. ISBN 978-80-247-1221-5.

**Tabulka č.10** Finální model vybraných proměnných I.; vlastní statistická analýza.

**Tabulka č.11** Finální model vybraných proměnnýchII.; vlastní statistická analýza.

**Tabulka č.12** Porovnání různých parametrů u přeživších a zemřelých pacientů [73].

## **26. Seznam grafů**

**Graf.č. 1** Vývoj hladiny inzulínu vlivem OGTT / IVGI [64].

**Graf.č. 2** Vývoj hladiny GLP-1 vlivem OGTT / IVGI [64].

**Graf.č. 3** Vývoj hladiny/GIP vlivem OGTT / IVGI [64].

**Graf.č. 4** Procentuální porovnání inkretinového efektu mezi oběma skupinami [64].

**Graf.č. 5** Korelace GLP-1 a glykémie [64].

**Graf.č. 6** Korelace GLP-1 a kortisolu [64].

**Graf.č. 7** Porovnání GV u dvou pacientů se stejnou SD a MAG [74].

**Graf.č. 8** Počet pacientů a jejich podíl v procentech ve sledované skupině podle BMI.

**Graf.č. 9** Počet pacientů v jednotlivých intervalech APACHE skóre

**Graf.č. 10** Vztah APACHE skóre a BMI

**Graf.č. 11** Profil pacientů z pohledu aditivních diagnóz nebo případné léčby

**Graf.č. 12** Vývoj množství podávané EV pro jednotlivé pacienty v průběhu 7 dní

**Graf.č. 13** Množství podávané výživy v průběhu týdne v závislosti na dávce PV

**Graf.č. 14** Rozdělení pacientů, kteří měli inzulín podle dávky na den v IU a DM ano/ne

**Graf.č. 15** Průměrné hodnoty glykémie (světle modrá), inzulínu (zelená), množství EV (červená) a směrodatné odchylky (tmavě modrá)

**Graf.č. 16** Rozdělení pacientů podle intervalů glykémie

**Graf.č. 17** Porovnání APACHE skóre a průměrné glykémie

**Graf.č. 18** Vývoj vztahu SD průměr a max.SD reprezentováno 20% průměrné GV

**Graf.č. 19** Vývoj glykémie, SD glykémie, inzulínu a dávky EV na každého pacienta v průběhu 7 dnů

**Graf.č. 20** Vztah průměrné dávky inzulínu a průměrné glykémie u pacientů, kteří měli alespoň jeden den inzulínu

**Graf.č. 21** Vztah mezi BMI a průměrnou glykemií, průměrem SD a Max SD

## 27. Seznam zkratek

|         |   |
|---------|---|
| APACHE  | AcutePhysiological And ChronicHealthEvaluation        |
| ARO     | anesteziologicko-resuscitační oddělení                |
| ATP     | adenosine triphosphate                                |
| BCAA    | branched-chainaminoacids: leucine, isoleucine, valine |
| BMI     | body mass index                                       |
| CCK     | cholecystokinin                                       |
| CGC     | conventionalglycemiccontrol                           |
| CGMS    | continuousglucose monitoring systém                   |
| CMP     | centrální mozková příhoda                             |
| CRP     | C-reaktivní protein                                   |
| CV      | coefficient variace                                   |
| DM      | diabetes mellitus                                     |
| DM      | diabetes mellitus                                     |
| DPP - 4 | dipeptidylpeptidase 4                                 |
| DSF     | diabeticky specifické formule                         |
| EV      | enterální výživa                                      |
| EV      | enterální výživa                                      |
| G       | glykemie  |
| GI      | glykemický index                                      |
| GIP     | gastrický inhibiční polypeptid                        |
| GIT     | gastrointestinální trakt (gastro intestinal tract)    |
| GL      | glykemicload (glykemická nálož)                       |
| GLP -1  | glukagon-like peptidu 1                               |
| GLUT    | glucosetransporters                                   |
| GRW     | gastricresidualvolume                                 |
| GSH     | glutathion S-transferáza                              |
| GV      | glykemická variabilita                                |
| HDL     | highdensitylipoproteins                               |
| IL-1    | interleukin 1   |
| IL-2    | interleukin 2   |
| IP, ICU | intenzivní péče, intensive care units                 |
| IR      | inzulininzulininzulinová rezistence                   |
| IU      | international unit                                    |
| IVGI    | intravenousglucoseinfusion                            |
| JIP     | jednotka intenzivní péče                              |
| LDL     | lowdensitylipoproteins                                |
| MAGE    | meanamplitudeofglycemicexcursions                     |
| MCT     | medium-chaintriglycerides                             |
| MUFA    | monounsaturatedfattyacids                             |
| NASH    | non-alcoholicsteatohepatitis                          |
| oGTT    | orální glukózový toleranční test                      |
| PIP II. | Peptamen Intense Protokol II.                         |
| PV      | parenterální výživa                                   |
| RRT     | Renal replacement therapy                             |

|      |                                    |
|------|------------------------------------|
| SD   | směrodatná odchylka                |
| SF   | standartní formule                 |
| SGMS | selfglucose monitoring systém      |
| SOFA | sequential organ failureassessment |
| TGC  | tightglycemiccontrol               |
| TNF  | tumor necrosisfactor               |
| TRH  | thyrotropin-releasing hormone      |
| UPV  | umělá plicní ventilace             |
| UPV  | umělá plicní ventilace             |
| WPC  | whey protein concentrate           |
| WPH  | whey protein hydrolyzate           |
| WPI  | whey protein isolate               |

## Příloha č. 1.

| PIP protokol  |                       |                      |                     |                   |                                      |                      |            |            |            |
|---|-----------------------|----------------------|---------------------|-------------------|--------------------------------------|----------------------|------------|------------|------------|
| Sledování vlivu EV Peptamen Intense na nutriční parametry, klinický stav a toleranci.                               |                       |                      |                     |                   |                                      |                      |            |            |            |
| Určeno pro pacienty přijaté na JIP, kterým byla indikována časná enterální výživa s předpokladem trvání min. 7 dní. |                       |                      |                     |                   |                                      |                      |            |            |            |
| iniciály pacienta   |                       |                      |                     | pohlaví           |                                      | rok narození         |            | diagnóza   |            |
| váha  |                       | výška                |                     |                   |                                      | sonda/den zavedení   | NGS*/      | NJS*/      |            |
| den přijetí na JIP/ARO  |                       |                      |                     |                   |                                      | RRT <sup>1</sup>     | ANO*       | NE*        |            |
| den propuštění/překladu z JIP/ARO   |                       |                      |                     |                   |                                      | UPV <sup>2</sup>     | ANO*       | NE*        |            |
|   |                       |                      |                     |                   |                                      | DM <sup>3</sup>      | ANO*       | NE*        |            |
| skóre APACHE II   |                       | SOFA                 |                     | Poznámky:         |                                      |                      |            |            |            |
| specifikace EV  |                       |                      |                     | specifikace PV    |                                      |                      |            | 1. den     | 7. den     |
|   |                       | 3. den               | 7. den              | Poznámky:         |                                      |                      |            | albumin    |            |
| D urea (mmol/l) v moči  |                       |                      |                     |                   |                                      |                      |            | prealbumin |            |
| diuréza (ml/d)  |                       |                      |                     |                   |                                      |                      |            | CRP        |            |
| den   | celkem EV za den (ml) | odpady ze sondy (ml) | celkem PV/ den (ml) | stolice počet/den | přerušení EV kromě noční pauzy (hod) | inzulin celkem j/den | glykemie R | glykemie P | glykemie V |
| 1.  |                       |                      |                     |                   |                                      |                      |            |            |            |
| 2.  |                       |                      |                     |                   |                                      |                      |            |            |            |
| 3.  |                       |                      |                     |                   |                                      |                      |            |            |            |
| 4.  |                       |                      |                     |                   |                                      |                      |            |            |            |
| 5.  |                       |                      |                     |                   |                                      |                      |            |            |            |
| 6.  |                       |                      |                     |                   |                                      |                      |            |            |            |
| 7.  |                       |                      |                     |                   |                                      |                      |            |            |            |

Poznámky :

RRT<sup>1</sup> - Renal replacement therapyDM<sup>2</sup> - Diabetes MellitusUPV<sup>3</sup> - umělá plicní ventilace

## Příloha č.2

| <b>Peptamen®</b>      |              |               |                  |                  |
|-----------------------|--------------|---------------|------------------|------------------|
| <b>Intense</b>        |              |               |                  |                  |
| <b>Nutrient</b>       | <b>Units</b> | <b>% kcal</b> | <b>Per 100ml</b> | <b>Per 500ml</b> |
| Energy                | kJ           | 100%          | 421              | 2104             |
|                       | Kcal         |               | 100              | 500              |
| Fat (% kcal)          | g            | 34%           | 3,7              | 18               |
| <b>ofwhich</b>        |              |               |                  |                  |
| Saturates             | g            |               | 2,2              | 11               |
| MCT                   | g            |               | 1,8              | 9,0              |
| Monounsaturates       | g            |               | 0,58             | 2,9              |
| Polyunsaturates       | g            |               | 0,49             | 2,5              |
| Omega-3               | g            |               | 0,20             | 0,40             |
| Carbohydrate (% kcal) | g            | 29%           | 7,4              | 37               |
| <b>ofwhich</b>        |              |               |                  |                  |
| sugars                | g            |               | 0,75             | 3,7              |
| lactose               | g            |               | <0.50            | <2.5             |
| Fibre (% kcal)        | g            | 0%            | 0                | 0                |
| Protein (% kcal)      | g            | 37%           | 9,3              | 46               |
| Salt                  | g            |               | 0,25             | 1,2              |
| <b>Minerals</b>       |              |               |                  |                  |
| Sodium                | mg           |               | 100              | 500              |
| Chloride              | mg           |               | 38               | 190              |
| Potassium             | mg           |               | 177              | 885              |
| Calcium               | mg           |               | 63               | 315              |
| Phosphorus            | mg           |               | 46               | 230              |
| Magnesium             | mg           |               | 17               | 85               |
| Iron                  | mg           |               | 1,6              | 8,0              |
| Zinc                  | mg           |               | 1,3              | 6,5              |
| Copper                | µg           |               | 175              | 875              |
| Iodine                | µg           |               | 12               | 60               |
| Selenium              | µg           |               | 8,0              | 40               |
| Manganese             | mg           |               | 0,14             | 0,70             |
| Chromium              | µg           |               | 6,0              | 30               |
| Molybdenum            | µg           |               | 17               | 85               |
| Fluoride              | mg           |               | 0,16             | 0,79             |
| <b>Vitamins</b>       |              |               |                  |                  |
| A                     | µg RE        |               | 65               | 325              |
| D                     | µg           |               | 1,4              | 7,0              |
| K                     | µg           |               | 4,4              | 22               |
| C                     | mg           |               | 8,0              | 40               |
| Thiamin               | mg           |               | 0,10             | 0,50             |
| Riboflavin            | mg           |               | 0,13             | 0,65             |
| B6                    | mg           |               | 0,17             | 0,85             |
| Niacin                | mg NE        |               | 3,0              | 15               |
| Folic acid            | µg           |               | 30               | 150              |
| B12                   | µg           |               | 0,29             | 1,45             |

|                         |         |  |      |     |
|-------------------------|---------|--|------|-----|
| Pantothenic acid        | mg      |  | 0,45 | 2,3 |
| Biotin                  | µg      |  | 3,0  | 15  |
| E                       | mg α-TE |  | 1,4  | 7,0 |
| Choline                 | mg      |  | 67   | 335 |
| Taurine                 | mg      |  | 8,0  | 40  |
| L Carnitine             | mg      |  | 10   | 50  |
| watercontent: 83g/100ml |         |  |      |     |
| Osmolarity:278 mOsm/l   |         |  |      |     |
| NPC:N                   | 43 : 1  |  |      |     |

## **Protokol o úplnosti náležitostí magisterské práce**

**Titul, jméno, příjmení:** Ing. Bc. Jitka Jirků

**Název práce:** Enterální výživa na bázi syrovátky a její vliv na glykemickou variabilitu v intenzivní péči

**Vedoucí práce:** as. MUDr. Jarmila Křížová, Ph.D.

Prohlašuji, že jsem odevzdal (a) vysokoškolskou kvalifikační práci v souladu s:

**Opatřením rektora č. 6/2010** (dostupné z <http://www.cuni.cz/UK-3470.html>)

**Opatřením rektora č. 8/2011** (dostupné z <http://www.cuni.cz/UK-3735.html>)

**Opatřením děkana č. 10/2010**

(dostupné z [http://www.lf1.cuni.cz/file/21321/opad10\\_10.pdf](http://www.lf1.cuni.cz/file/21321/opad10_10.pdf))

Zároveň prohlašuji, že jsem do Studijního informačního systému vložil (a) plný **text vysokoškolské kvalifikační práce** včetně všech povinných souborů podle typu práce:

- abstrakt ČJ
- abstrakt AJ

Při vkládání textu práce a všech souborů jsem postupoval (a) podle návodu dostupného z [http://www.lf1.cuni.cz/file/25838/navod\\_vkladani\\_prace.pdf](http://www.lf1.cuni.cz/file/25838/navod_vkladani_prace.pdf).

Nahrané soubory jsem následně zkontroloval (a).

Odpovídám za správnost a úplnost elektronické verze práce a všech dalších vložených elektronických souborů.

1 exemplář práce svázaný v pevné plátěné vazbě + CD ROM s e-verze práce v příloze obsahuje všechny povinné náležitosti:

Příloha č. 1 – Titulní strana, Prohlášení diplomanta, Identifikační záznam, abstrakt v ČJ a AJ - [http://www.lf1.cuni.cz/file/21323/opad10\\_10\\_pril1.pdf](http://www.lf1.cuni.cz/file/21323/opad10_10_pril1.pdf)

Příloha č. 6 - Prohlášení zájemce o nahlédnutí

[http://www.lf1.cuni.cz/file/21329/opad10\\_10\\_pril6.pdf](http://www.lf1.cuni.cz/file/21329/opad10_10_pril6.pdf)

Datum:

Podpis studenta

Kontrolu úplnosti náležitostí provedla osoba pověřená garantem:

