

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ
KATEDRA BIOLOGICKÝCH A LÉKAŘSKÝCH VĚD



RIGORÓZNÍ PRÁCE

**Asociace utilizace nutričních substrátů a prediktorů
morbiditý a mortality u pacientů s CHOPN**

Konzultant rigorózní práce: PharmDr. Miroslav Kovařík, Ph.D.

Hradec Králové 2017

Mgr. Terezie Poláková

Poděkování

Na tomto místě bych ráda poděkovala konzultantovi mé rigorózní práce PharmDr. Miroslavu Kovaříkovi, Ph.D. za cenné rady, srozumitelná vysvětlení a za čas, který věnoval korektuře této práce.

„Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem, které jsem vypracovala samostatně (pod vedením konzultanta). Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpala, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci řádně citovány. Práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.“

V Hradci Králové

Mgr. Terezie Poláková

Obsah

Abstrakt.....	6
Abstract.....	7
1 Úvod.....	8
2 Zadání rigorózní práce – cíl práce	9
TEORETICKÁ ČÁST.....	10
3 CHOPN.....	10
3.1 Charakteristika onemocnění.....	10
3.2 Vznik onemocnění.....	10
3.3 Diagnostika	10
3.3.1 Spirometrie.....	11
3.3.2. Zobrazovací metody	13
3.3.3 Šestimínutový test chůzí	13
3.4 Stádia	13
4 Prediktory morbidity a mortality	14
4.1 BODE index	14
4.1.1 Body mass index – BMI.....	14
4.1.2 Modified Medical Research Council – MMRC.....	15
4.2 uBODE index	16
4.3 ADO index	16
4.4 uADO index	17
5 Utilizace nutričních substrátů	19
EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST.....	22
6 Studie	22
6.1 Metodika.....	22
6.1.1 Rovnice Harrise – Benedicta	23
6.1.2 Popis metody indirektní kalorimetrie.....	23
6.1.3 Steady state.....	24
6.1.4 Respirační kvocient.....	24
6.1.5 Výpočet odpadu dusíku	25

6.1.6 Výpočet klidového energetického výdeje	25
6.1.7 Výpočet utilizace nutričních substrátů	27
6.1.8 Výpočet celkového klidového energetického výdeje	28
6.2 Statistické zpracování výsledků.....	28
7 Výsledky.....	29
7.1 Základní charakteristika pacientů	29
7.2 Prediktory morbidity a mortality.....	30
7.3 Utilizace nutričních substrátů	32
7.4 Korelace	35
8 Diskuze	40
9 Závěr.....	42
10 Seznam zkratk	43
11 Seznam tabulek.....	44
12 Seznam grafů	45
13 Seznam obrázků	46
14 Použitá literatura	47

Abstrakt

Univerzita Karlova v Praze

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra biologických a lékařských věd

Student: Mgr. Terezie Poláková

Konzultant: PharmDr. Miroslav Kovařík, Ph.D.

Název práce: Asociace utilizace nutričních substrátů a prediktorů morbidity a mortality u pacientů s CHOPN

Chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN) není onemocněním pouze respiračního systému, ale ovlivňuje celkový zdravotní stav pacienta. Mezi jeho závažné důsledky patří hlavně změny v metabolismu živin, které mohou být pro pacienta nebezpečné. Typickým systémovým problémem pacientů s CHOPN je ztráta svalové hmoty.

Tato studie se zabývala souvislostmi mezi utilizací nutričních substrátů a indexů, které jsou využívány k predikci morbidity a mortality, u 51 pacientů ve všech stádiích CHOPN (38 mužů a 13 žen ve věkovém průměru 67 ± 7 let) v porovnání s kontrolní skupinou zdravých dobrovolníků (4 muži a 5 žen ve věkovém průměru 62 ± 4).

Měření probíhala ambulantně s využitím metody nepřímé kalorimetrie a stanovení množství močoviny v moči.

Statisticky významné rozdíly v utilizaci substrátů jsme vyhodnotili pouze v případě relativní utilizace proteinů u pacientů s CHOPN, která měla medián hodnot nižší o 5 % než kontrolní skupina. Utilizace sacharidů a lipidů nebyla významně rozdílná mezi pacienty s CHOPN a zdravými dobrovolníky.

Výsledky studie prokázaly významnou souvislost mezi utilizací lipidů a prediktory morbidity a mortality u žen.

Klíčová slova: chronická obstrukční plicní nemoc, utilizace nutričních substrátů, nepřímá kalorimetrie, BODE index

Abstract

Charles University in Prague

Faculty of Pharmacy in Hradec Králové

Department of Biological and Medical Sciences

Student: Mgr. Terezie Poláková

Supervisor of rigorous thesis: PharmDr. Miroslav Kovařík, Ph.D.

Title of rigorous thesis: Association of nutrition substrate utilization and predictors of morbidity and mortality in patients with COPD

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is not only the respiratory system disease, but it influences total state of health of the patient. Mainly, there are changes of nutrition metabolism in its serious consequences, which could be dangerous for the patient. The typically problem of patients with COPD is loss of the muscle mass.

The main aim of this study was searching for associations between the nutrition substrates utilization and indices, which are used for prediction of morbidity and mortality in COPD patients. We compared 51 patients in all stages of COPD (38 males and 13 females, mean age 67 ± 7 years) with control group of healthy volunteers (4 males and 5 females, mean age 62 ± 4 years).

Measurements were carried out on an outpatient basis by using the indirect calorimetry and determining the amount of urea in urine.

Statistically significant differences between utilization of substrates we evaluated only in relative utilization of proteins in patients with COPD, which has median of value lower for 5 % than the control group. The utilization of carbohydrates and lipids were not significantly different between patients with COPD and healthy volunteers.

Results of the study approved significant association between utilization of lipids and predictors of morbidity and mortality in females.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, nutrition substrate utilization, indirect calorimetry, BODE index

1 Úvod

Chronická obstrukční plicní nemoc je onemocnění, které se v poslední době stává závažným problémem po celém světě. Morbidita i mortalita se neustále zvyšuje. V Evropě se prevalence pohybuje mezi 4-10 % u lidí nad 40 let, prevalence stoupá hlavně u žen (Pauk, 2011). V České republice je prevalence CHOPN 7-7,7 %.

Mortalita pacientů s CHOPN je na 3. místě úmrtí ze všech respiračních onemocnění a každoročně na CHOPN zemře přes 2000 nemocných (Musil, 2009).

Kromě plicních projevů (chronická bronchitida, bronchiální obstrukce a emfyzém) jsou u CHOPN typické extrapulmonální komplikace jako např. podvýživa, dystrofie kosterních svalů, nemoci kardiovaskulárního systému, osteoporóza, metabolický syndrom, deprese a poruchy spánku.

Výzkum této práce je zaměřen na prokázání souvislosti mezi utilizací nutričních substrátů a prediktory morbidity a mortality. V této oblasti výzkumu je nutné více studií, protože dosud žádná asociaci neprokázala.

2 Zadání rigorózní práce – cíl práce

Cílem této práce bylo vyhodnocení souvislostí mezi utilizací nutričních substrátů a prediktory morbidity a mortality u pacientů s CHOPN. Výsledky výzkumu u pacientů s chronickou obstrukční plicní nemocí jsme srovnávali s kontrolní skupinou.

TEORETICKÁ ČÁST

3 CHOPN

3.1 Charakteristika onemocnění

Chronická obstrukční plicní nemoc je onemocnění vyvíjející se řadu let a ve většině případů lze jeho vzniku zabránit prevencí. V dnešní době se jedná o nemoc léčitelnou, obstrukce však není plně reverzibilní. Onemocnění zahrnuje hypersekreci hlenu, obstrukci průdušek, špatnou funkci cilií, hyperinflaci plic a také závažné systémové projevy, jako např. ztrátu svalové hmoty. Bronchiální obstrukce je spojena s abnormální zánětlivou reakcí plic na škodlivé částice a plyny. Hlavními rizikovými faktory vzniku CHOPN jsou: kouření (aktivní i pasivní), znečištěné ovzduší a dědičný deficit antiproteázy α 1-antitrypsinu.

Chronická bronchitida je definována jako produktivní kašel, který trvá minimálně 3 měsíce v roce ve 2 po sobě následujících letech. Je způsobena opakovanými infekčními záněty průdušek, ale mnohem častěji k ní dochází trvalým drážděním kouřem nebo pobytem v zaprášeném prostředí. Destrukce parenchymu plic, která je vyvolaná zánětlivým procesem, vede ke snížení zpětného elastického napětí plic. Tím se snižuje schopnost dýchacích cest, aby zůstaly otevřené při výdechu, a v průduškách se zvyšuje rezistence (Musil, 2009; Povýšil a kol., 2007).

3.2 Vznik onemocnění

CHOPN vzniká následkem oxidačního stresu a nerovnováhy mezi proteázami a antiproteázami. Oxidační látky jsou vytvářeny cigaretovým kouřem nebo dalšími škodlivými látkami, které jsou vdechovány. Uvolňují se z aktivovaných zánětlivých buněk (makrofágy, neutrofilny) a vyčerpávají antioxidační mechanismy. Dochází ke zvýšené tvorbě proteáz, které štěpí složky pojivové tkáně, a to vede k destrukci elastinu v plicním parenchymu (Musil, 2009).

3.3 Diagnostika

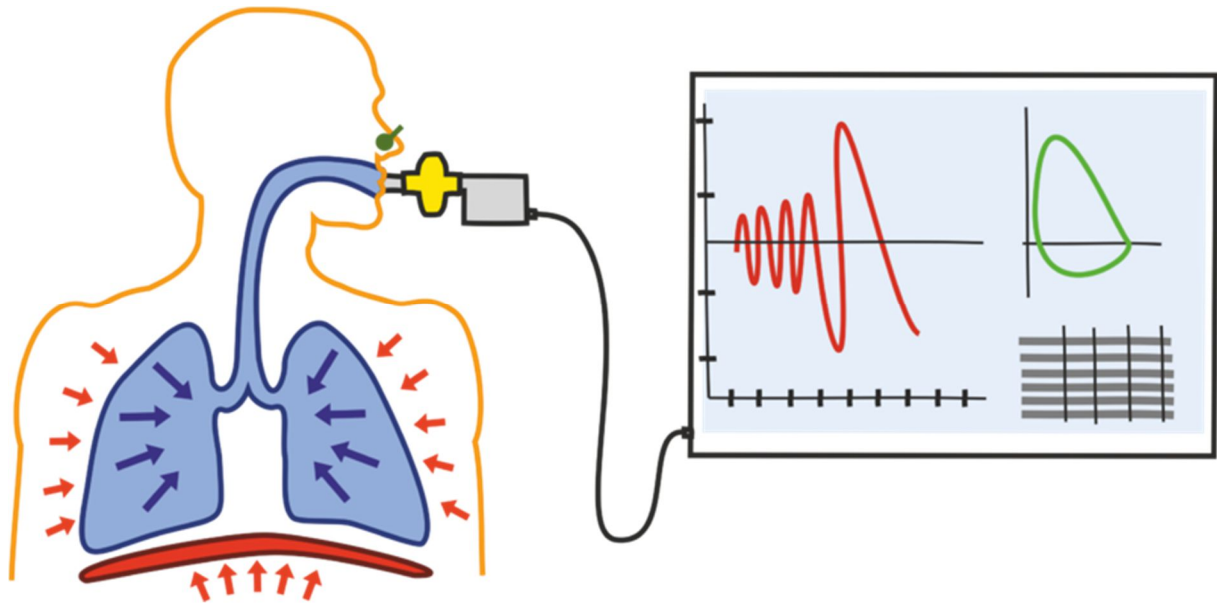
Charakteristickým symptomem CHOPN je postupně narůstající dušnost. Pro určení diagnózy se provádí spirometrické vyšetření dechových parametrů před a po aplikaci bronchodilancií, jiné funkční vyšetření plic a zobrazovací metody. Jako doprovodná vyšetření se využívají:

- Bakteriologické vyšetření sputa
- Stanovení hladiny antiproteázy α 1-antitrypsinu
- Určení BMI (body mass index, index tělesné hmotnosti), FFM (fat free mass, tukuprostá hmota) a vyšetření albuminu v séru

3.3.1 Spirometrie

Výstupem spirometrického vyšetření je křivka průtok – objem a křivka objem – čas. Podle naměřených výsledků určujeme míru snížení průchodu vzduchu v plicích. Vyšetření pomocí spirometrie zachycuje obrázek č. 1.

Obrázek č. 1. Schéma vyšetření plicních objemů pomocí spirometru (dostupné z: <http://www.wikiskripta.eu/index.php/Spirometrie>)



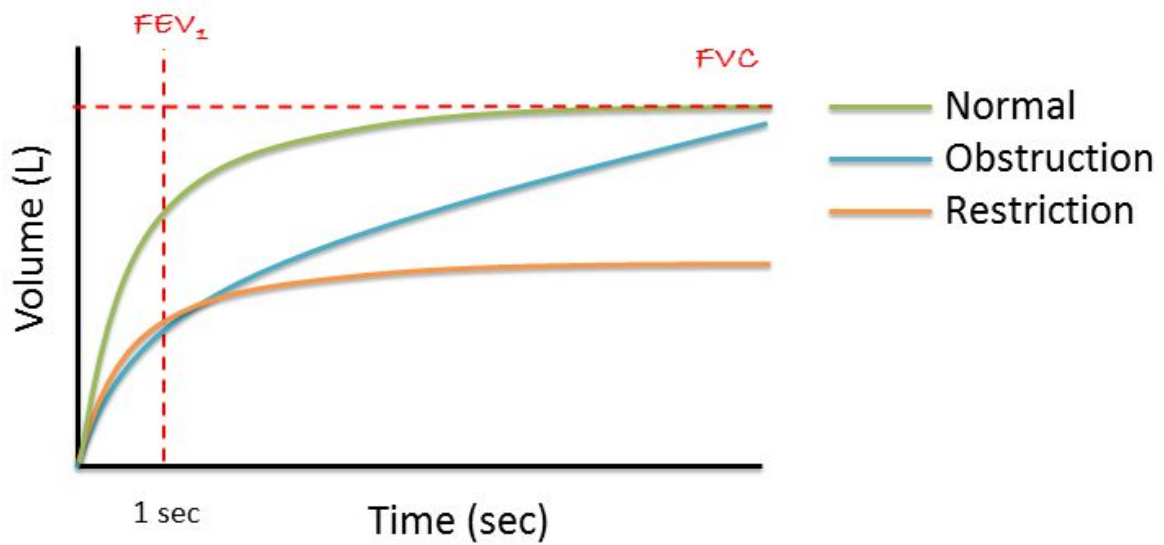
Nejdůležitějšími měřenými parametry jsou:

- FVC – forced vital capacity, usilovná vitální kapacita
- FEV₁ – forced expiratory volume in one second, usilovně vydechnutý objem za první sekundu
- Tiffenaův index – poměr FEV₁/FVC
- PEF – peak expiratory flow, vrcholový výdechový průtok

Hodnoty naměřené při spirometrii srovnáváme s hodnotami náležitými, které vyjadřujeme v procentu náležité hodnoty. Odchytky od normálu se obvykle pohybují mezi 80–120 %. Velikost odchytky určuje závažnost poruchy funkce plic. Následující grafy srovnávají křivky naměřené u normálních plicních funkcí (normal), při obstrukci (obstruction) a restrikci (restriction) plic. Restrikce je porucha ventilace plic důsledkem úbytku funkčního parenchymu (Palatka, 2006).

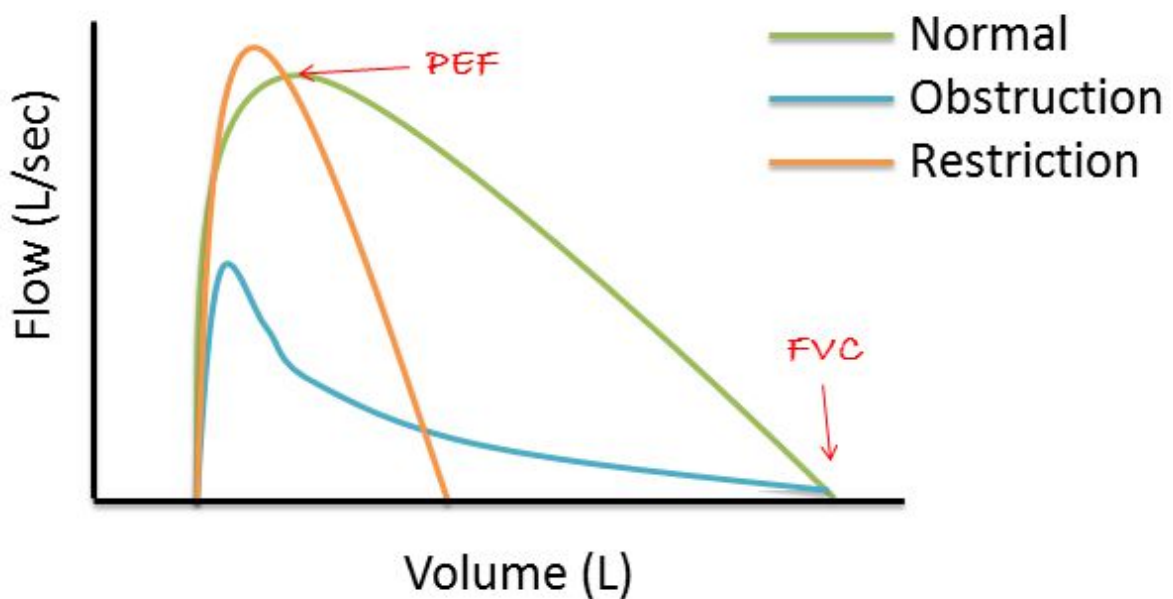
Křivku objem – čas znázorňuje graf na obr. č. 2. Křivka průtok – objem vyjadřuje vztah mezi průtokem vzduchu plicemi a objemem usilovně vydechnutého a nadechnutého vzduchu viz obr. č. 3.

Obrázek č. 2. Křivka objem – čas (dostupné z: <http://www.nataliescasebook.com/tag/spirometry>)



Vysvětlivky: volume – objem, time – čas, FEV_1 – forced expiratory volume in one second, usilovně vydechnutý objem za první sekundu, FVC – forced vital capacity, usilovná vitální kapacita

Obrázek č. 3. Křivka průtok – objem (dostupné z: <http://www.nataliescasebook.com/tag/spirometry>)



Vysvětlivky: volume – objem, flow – průtok, PEF – peak expiratory flow, vrcholový výdechový průtok, FVC – forced vital capacity, usilovná vitální kapacita

3.3.2. Zobrazovací metody

K hodnocení onemocnění se využívají rentgenové snímky v předozadní a boční projekci, počítačová tomografie a ultrazvuk. V pokročilých stádiích navíc echokardiografické vyšetření srdce.

3.3.3 Šestimínutový test chůzí

Jedná se o zátěžové funkční vyšetření plic. Nemocný chodí co nejrychleji po rovné trase dlouhé 30 metrů po dobu šesti minut. Hodnotí se vzdálenost, kterou pacient během testu ušel a stupeň dušnosti před a po testování. Test se využívá pro predikci mortality u pacientů s CHOPN, plicní hypertenzí nebo městnavým srdečním selháním.

3.4 Stádia

CHOPN je dle GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) rozdělována pomocí Tiffenauova indexu (poměr FEV_1 a FVC) do 4 stádií. Diagnóza CHOPN je potvrzena u hodnoty FEV_1/FVC pod 70 %. Stádia CHOPN popisuje tabulka č. 1.

Tabulka č. 1. Stádia CHOPN dle GOLD (upravená tabulka, Rabe a kol., 2007)

STADIUM	FEV_1/FVC	FEV_1
I – LEHKÉ	< 70 %	≥ 80 % n. h.
II – STŘEDNÍ	< 70 %	50 % n. h. $\leq FEV_1 < 80$ % n. h.
III – TĚŽKÉ	< 70 %	30 % n. h. $\leq FEV_1 < 50$ % n. h.
IV – VELMI TĚŽKÉ	< 70 %	• 30 % n. h. $< FEV_1$ nebo $FEV_1 < 50$ % n. h. + chronické respirační selhání

Vysvětlivky: FVC – usilovná vitální kapacita, FEV_1 – usilovně vydechnutý objem za první sekundu, n. h. – náležitá hodnota

Problematikou patofyziologie, rizikových faktorů, průběhu onemocnění, spirometrie a léčby CHOPN se detailněji zabývá má diplomová práce (viz Poláková, 2015).

4 Prediktory morbidity a mortality

4.1 BODE index

BODE index je jednoduchý odstupňovaný systém pro určení závažnosti CHOPN. Pro predikci mortality je lepším ukazatelem než parametr FEV₁, který je základem pro diagnózu a klasifikaci respiračního poškození plic, ale pro systémové hodnocení onemocnění je nedostatečný.

BODE index zahrnuje tyto 4 různě naměřené parametry:

- Index tělesné hmotnosti (**B** – body mass index)
- Míra obstrukce (**O** – obstruction)
- Stupeň dušnosti (**D** – dyspnea)
- Výkonová kapacita měřená šestiminutovým testem chůzí (**E** – exercise capacity)

Rozmezí hodnot BODE indexu je od 0 do 10 bodů, přičemž vyšší hodnota značí vyšší riziko smrti. Popis hodnot BODE indexu je uveden v tabulce č. 2.

Tabulka č. 2. Hodnota BODE indexu (upravená tabulka, Celli a kol., 2004)

	0	1	2	3
FEV ₁ (% n. h.)	≥ 65	50 – 64	36 – 49	≤ 35
6MWT (m)	≥ 350	250 – 349	150 – 249	≤ 149
MMRC	0 – 1	2	3	4
BMI (kg/m ²)	> 21	≤ 21		

Vysvětlivky: FEV₁ – forced expiratory volume in one second, usilovně vydechnutý objem za 1. sekundu, 6MWT – six-minute-walk test, šestiminutový test chůzí, MMRC – modified Medical Research Council, modifikovaná škála dušnosti, BMI – body mass index, index tělesné hmotnosti, n. h. – náležitá hodnota

4.1.1 Body mass index – BMI

Pro výpočet BMI využíváme hodnotu tělesné hmotnosti v kilogramech a tělesné výšky v metrech podle následujícího vztahu:

$$\text{BMI} = \frac{\text{hmotnost (kg)}}{\text{výška (m}^2\text{)}}$$

Mezi hodnotou BMI a přežitím je nepřímá souvislost. Klasifikace dle BMI je uvedena v tabulce č. 3.

Tabulka č. 3. BMI

(upravená tabulka, dostupné z: http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html)

Klasifikace	BMI (kg/m ²)
Podváha	< 18,50
Normální rozmezí	18,50 – 24,99
Nadváha	≥ 25,00
Pre-obezita	25,00 – 29,99
Obezita I. stupně	30,00 – 34,99
Obezita II. Stupně	35,00 – 39,99
Obezita III. Stupně	≥ 40,00

4.1.2 Modified Medical Research Council – MMRC

Závažnost dušnosti se hodnotí podle škály MMRC, která klasifikuje stupeň dušnosti při aktivitách vykonávaných během dne. Stupně dušnosti jsou popsány v tabulce č. 4.

Tabulka č. 4. MMRC – škála dušnosti (upravená tabulka, dostupné z <http://copdx.org.au/copd-x-plan/confirm-diagnosis/c2-diagnosis/>)

0	Dušnost jen při namáhavém cvičení
1	Krátkost dechu při spěchu do poschodí nebo při chůzi do malého kopce
2	Chůze do poschodí je kvůli dušnosti pomalejší než u lidí stejného věku nebo se nemocný při chůzi svým tempem musí kvůli dušnosti zastavit
3	Po několika metrech nebo po pár minutách chůze se nemocný musí kvůli dechu zastavit
4	Dušnost se vyskytne už při odchodu z domu nebo při převlékání

Závěry několika studií potvrdily, že BODE index má lepší rozlišovací schopnost než hodnocení plicních funkcí. Dokáže rozlišit pacienty, kteří zemřou nebo nezemřou v určitém časovém období (Puhan a kol., 2009).

Camiciottoli a kol. (2012) potvrdili, že zkrácení vzdálenosti, kterou pacient ujede při šestiminutovém testu chůzí, může souviset kromě destrukce parenchymu plic i s jinou běžnou komorbiditou CHOPN, která ovlivňuje srdce a muskuloskeletární systém. Snížení BMI je často spojeno se ztrátou svalové hmoty a se slabostí. Je to všeobecný indikátor vážnosti choroby a silný prediktor poškození plic u CHOPN. Ačkoli tato studie ukazuje, že žádný index nemůže brát ohled na heterogenitu této nemoci, BODE index popisuje vážnost nemoci popsané CT densitometrií velmi obstojně.

4.2 uBODE index

Pod zkratkou uBODE index se skrývá označení „update“, což vyjadřuje modifikovaný BODE index. Klasický BODE index nepředpovídá riziko mortality pro dlouhotrvající CHOPN úměrně vážnosti CHOPN. Update BODE index využívá odlišnou bodovou stupnici (od 0 do 14 bodů) a přiděluje více bodů šestiminutovému testu chůzí.

uBODE index se potvrdil jako velmi dobrý prediktor se signifikantními výsledky. Ze všech parametrů je nejvíce bodů přiděleno vzdálenosti naměřené při šestiminutovém testu chůzí, protože je nejsilnějším prediktorem mortality (Puhan a kol., 2009).

4.3 ADO index

Ukazuje se, že ADO index vykazuje lepší predikci mortality u CHOPN než doposud používaný BODE index. BODE index nehodnotí mortalitu v odlišných populacích.

ADO index zahrnuje tyto parametry:

- Věk (**A** – age)
- Stupeň dušnosti (**D** – dyspnea)
- Míra obstrukce dýchacích cest (**O** – obstruction)

Dle Puhana a kol. (2009) tyto faktory silně souvisejí s tříletou mortalitou a jsou jednoduše měřitelné. Mezi mírou obstrukce a FEV_1 je jen slabá asociace. Nízká hodnota FEV_1 neznamena vysoký stupeň dušnosti. Účelem ADO indexu není hodnocení závažnosti dýchacích problémů, ale předpovědět pravděpodobnost, že pacient jistého věku s dušností a vysokým stupněm obstrukce zemře během 2 (3) let.

Studie Husseina a kol. (2014) zkoumala přesnost predikce pomocí ADO indexu u dvouleté mortality. Do studie byli zapojeni pacienti ve všech stádiích nemoci a byli sledováni 2 roky svým praktickým lékařem. Predikce byla porovnána se sledovanými výsledky. Byla vyhodnocena asociace mezi patnáctibodovou stupnicí ADO indexu s pozorovanou mortalitou po dobu dvou let. ADO index se v této studii potvrdil jako velmi přesný prediktor. Jelikož se zabývala dvouletou mortalitou, předpokládala se nižší, než ADO index předpovídá, protože ADO index je určen k predikci mortality tříleté. Byla zaznamenána signifikantní asociace mezi predikovanou mortalitou pomocí ADO indexu a se skutečnou mortalitou během 2 let.

ADO index dosahuje hodnot 0–14. Bodová stupnice je uvedena v tabulce č. 5.

Tabulka č. 5. Bodová stupnice pro ADO index (upravená tabulka, Puhan a kol., 2009)

	0	1	2	3	4	5
FEV ₁ (% n. h.)	≥ 65 %	≥ 36 – 64 %	≤ 35 %	-	-	-
Dušnost (MRC škála)	0 - 1	2	3	4	-	-
Věk (roky)	40 - 49	50 - 59	60 – 69	70 - 79	80 - 89	≥ 90

Vysvětlivky: FEV₁ – forced expiratory volume in one second, usilovně vydechnutý objem za 1. sekundu, MRC – Medical Research Council, n. h. – náležitá hodnota

Studie Puhana a kol. (2009), která byla provedena kvůli vyhodnocení přesnosti BODE indexu, potvrzuje uBODE index a ADO index jako lepší prediktory mortality ve třech letech než klasický BODE index. Tato studie se zabývala hodnocením BODE indexu mezi dvěma odlišnými kohortami (švýcarská a španělská) pacientů s CHOPN. Modifikovaný BODE index (uBODE index) a ADO index mohou lépe vyhodnotit prognózu pacientů s CHOPN a tím vedou k lepšímu plánování léčby individuálních pacientů.

4.4 uADO index

Patnáctistupňový update ADO index (škála od 0 do 14 bodů) předpovídá tříletou mortalitu napříč celým spektrem vážnosti CHOPN (1. – 4. stádium) a poskytuje informace související s prognózou individuálních pacientů (Puhan a kol., 2012). Bodová stupnice uADO je uvedena v tabulce č. 6.

Klasický ADO index se vyznačuje vysokou rozlišovací schopností, ale nízkou kalibrací – značný nesoulad mezi předpovídanými a pozorovanými výsledky napříč spektrem veškerých risků. Proto se Puhan a kol. (2012) rozhodli ADO index vylepšit. Vylepšený ADO index ve studii vykazoval velmi dobrou shodu mezi předpovídanou a skutečnou tříletou mortalitou. Potenciálními prediktory mortality jsou lehce změřitelné parametry – věk, pohlaví, kuřácký status, předbronchodilatační a postbronchodilatační FEV₁, stupeň dušnosti, respirační symptomy (sputum, kašel, pískoty), BMI, astma a nemoci kardiovaskulárního (KV) systému. Proto Puhan a kol. (2012) prozkoumali přidání nových prediktorů k ADO indexu.

Jedná se o tyto parametry:

- Nemoci kardiovaskulárního systému (CVD – Cardiovascular Disease Index)
- Index tělesné hmotnosti (BMI – Body mass index)
- Pohlaví

Další rozšíření ADO indexu o CVD, BMI a pohlaví nezlepšilo rozlišovací schopnost nebo kalibraci zásadně. Jejich výsledky potvrzují, že CVD a nízké BMI jsou důležité komorbidity CHOPN a jsou významně asociovány s mortalitou, avšak neposkytují větší přesnost v predikci riziku připojení k věku, dušnosti a FEV₁. To znamená, že výkonnost ADO indexu se nezvyšuje přidáním CVD, pohlaví a BMI do statistického modelu.

Tabulka č. 6. Bodová stupnice pro update ADO index (upravená tabulka, Puhan a kol., 2012)

	0	1	2	3	4	5	7
FEV ₁ (% n. h.)	≥ 81	65 - 80	51 - 64	36 - 50	≤ 35	-	-
Dušnost (MRC škála)	0	1 - 2	3	4	-	-	-
Věk (roky)	40 - 49	-	50 - 59	-	60 - 69	70 - 79	≥ 80

Vysvětlivky: FEV₁ – forced expiratory volume in one second, usilovně vydechnutý objem za 1. sekundu, MRC – Medical Research Council, n. h. – náležitá hodnota

Studie Puhana a kol. (2009) ukázala, že uBODE a ADO index vykazují podobnou přesnost v predikci a lepší než klasický BODE index. Komorbidity jako kardiovaskulární nemoci a léčba s nimi spojená, C-reaktivní protein a cirkulující fibronektin mohou být použity jako přídatné parametry pro zlepšení predikce mortality.

Predikci zlepšují i neměnné prediktory, jako například věk, pohlaví a rodinná anamnéza. Některé studie zmiňují DOSE index, který hodnotí následující parametry:

- Stupeň dušnosti (**D** – dyspnea)
- Míra obstrukce (**O** – obstruction)
- Kuřácký status (**S** – smoking)
- Exacerbace nemoci (**E** – exacerbation)

5 Utilizace nutričních substrátů

Pro utilizaci nutričních substrátů stále není dostatek studií, obzvláště u pacientů s CHOPN. Ve studii Ramirese a kol. (2012) je vysvětlována zvýšená oxidace sacharidů zvýšeným anaerobním metabolismem. Ten má za následek sníženou schopnost přijímat kyslík. Jak již uvádí má diplomová práce, pravděpodobně potřebují pacienti s CHOPN k oxidaci a vytvoření stejného množství ATP větší množství sacharidů než zdraví lidé, protože mají výdej ATP větší (Ramires a kol., 2012). Studie, které se utilizací substrátů zabývají, jsou věnovány hlavně změnám oxidace živin při cvičení a při diabetu.

Ward a kol. (1999) sledovali energetický výdej a utilizaci substrátů u pacientů s cystickou fibrózou (CF) a u pacientů, kteří trpěli CF a zároveň i diabetem (DM – diabetes mellitus). U těchto pacientů dochází často k rozrušení nutričního stavu. Minutová ventilace byla signifikantně vyšší u pacientů s nebo bez DM oproti kontrolní skupině během všech tří fází studie – v klidu, při cvičení a při zotavení z výkonu. Energetický výdej byl v prvních dvou fázích na hranici významnosti oproti kontrole, byl však signifikantně zvýšen během rekonvalescence po cvičení. Je to dáno zvýšenou prací při dýchání, a to souvisí s vyššími požadavky na ventilaci. Vzniká nepoměr mezi ventilací a prokrvením, protože část plic je zesláblá. Dýchací svaly pacientů s CF, bez ohledu na přítomnost diabetu, musí pracovat s větším úsilím, protože musí vytvořit více síly k dostatečnému okysličení a výměně plynů kvůli obstrukci a špatné roztažnosti plic. Tato práce navíc potřebuje i energii navíc.

Studie hodnotí velmi kladně suplementaci pankreatických enzymů a vysokoenergetickou dietu, která nevynechává tuky, protože jsou ochranou před malnutricí. Při rozvoji poškození glukozové tolerance a diabetu je zvládnání tohoto onemocnění ještě komplikovanější kvůli destrukci pankreatické tkáně. Příčiny podvýživy při CF jsou: neadekvátní přísun energie, špatná absorpce živin navzdory suplementaci pankreatickými enzymy a zvýšený energetický výdej. Zvýšený energetický výdej u pacientů s CF je důsledkem respiračních infekcí, zánětů, horečky, větší práce dýchacích svalů, léčby a jistě i genetických defektů jedince. Ztráta energie z glukózy do moče a pozměněný metabolismus vede u pacientů s CF a zároveň DM k negativní energetické bilanci (Ward a kol., 1999).

Ghanassia a kol. (2006) hodnotili oxidaci substrátů při cvičení u pacientů s DM 2. typu, která je spojena se snížením oxidace lipidů a přesunu směrem k utilizaci sacharidů. DM 2. typu bez ohledu na věk, pohlaví, fyzickou zdatnost a váhu může ovlivňovat rovnováhu substrátů při cvičení. Nezávisle na intenzitě cvičení je oproti kontrolní skupině u diabetiků oxidace lipidů nižší. Cílený trénink u obézních pacientů na úrovni jejich maximální oxidace lipidů a snížení tukové hmoty přispívá ke zvýšení insulinové senzitivity, a to zlepšuje kontrolu glykemie. Pokles oxidace lipidů a převaha oxidace sacharidů nastává u diabetiků při nižší intenzitě cvičení než u kontrolní skupiny. Stávají se glukodependentní při cvičení při nižších intenzitách kvůli defektům v inzulinové sekreci

a hyperglykemií. Nadváha přispívá k poškození glukozové tolerance a KV příhodám. Ve studii Ghanassia a kol. (2006) se po dvouměsíčním tréninku při intenzitě cvičení pro maximální oxidaci lipidů u osob s metabolickým syndromem snížilo BMI, zlepšila se inzulínová senzitivita a zvýšil se stupeň intenzity cvičení pro maximální oxidaci lipidů.

Studie Halla a kol. (2007) se zabývala tím, co určuje změny tukové a netučné hmoty těla během ztráty hmotnosti a dlouhodobými změnami složení těla a adaptaci v utilizaci nutričních substrátů v důsledku těchto změn. Změny ve složení těla při změně hmotnosti záleží na počátečním množství tukové hmoty. Při léčbě podvýživy je zapotřebí obnovit váhu bez nadměrného ukládání tuku. Stravování hraje významnou roli v určení míry utilizace substrátů. Strava a tělesný tuk mají vliv na mnoho metabolických procesů zahrnující lipolýzu, spotřebu glukózy, de novo lipogenezi a rovnováhu dusíku.

Studie Melzerové (2011) sledovala rozdíly v utilizaci sacharidů a lipidů v klidu a během fyzické aktivity. Po jídle, ať už v klidu nebo během cvičení, se totiž energie získává oxidací především těchto dvou substrátů. U zdravých jedinců není přínos oxidace proteinů pro celkový energetický výdej tak významný. Proteiny slouží samozřejmě také jako zásoba energie, ale oxidace aminokyselin je těsně spjata s jejich příjmem. Naopak, největší zdroje energie prezentuje množství glukózy v krvi, glykogen, mastné kyseliny plasmy a triglyceridy uložené ve svalech. Množství energie, které je v těle uloženo zastupují z 92-98 % tuky a sacharidy jen z 2-8 %. V posloupnosti využití energie ze zásob jsou tuky až na posledním místě. Respirační kvocient (RQ – respiratory quotient) s hodnotou 1 značí stoprocentní utilizaci cukrů, RQ dosahující hodnoty 0,7 označuje stoprocentní utilizaci tuků. Průměrný klidový respirační kvocient $RQ = 0,82$ značí, že tělo získává více než polovinu energie z mastných kyselin a skoro celý zbytek energie z glukózy. Množství mastných kyselin uvolněných z tukové tkáně při odpočinku většinou převyšuje denní potřebu energie. Je to asi dvojnásobně více než je oxidováno.

40-50 % těla štíhlého člověka je tvořeno svaly, které mají hlavní význam v energetickém výdeji a nutričních požadavcích. V regulaci metabolismu má velký význam dusíková bilance. Oxidace proteinů je těsně spojena s jejich příjmem, naopak oxidace tuků a cukrů je závislá na dostupnosti glukózy. Vysoký příjem sacharidů stimuluje oxidaci sacharidů a podporuje ukládání glukózy v podobě glykogenu. Stimulace oxidace sacharidů po vysokém příjmu cukrů zvyšuje koncentraci inzulínu a potlačuje oxidaci lipidů (uvolňování inzulínu potlačuje uvolňování mastných kyselin z tukové tkáně a stimuluje ukládání tuků aktivací lipoproteinové lipázy). Během cvičení s malou intenzitou a nalačno je nejvíce potřebné energie produkováno oxidací mastných kyselin. Se zvyšující se intenzitou cvičení klesá množství mastných kyselin v plasmě, zatímco narůstá oxidace triglyceridů ze svalů. Během velmi intenzivního cvičení má metabolismus sacharidů dvakrát rychlejší přeměnu v energii než mastné

kyseliny. Během cvičení s nízkou intenzitou převládají jako energetické substráty tuky, zatímco při vyšší intenzitě jsou hlavním zdrojem pro oxidaci cukry. Příjem sacharidů před cvičením zvýrazňuje využití sacharidů a zvyšuje výkonnost. Když intenzita během dlouhého cvičení zůstává konstantní, jako energetický substrát přispívají ve velké míře lipidy. Při protahovaném cvičení se oxidace mastných kyselin zvyšuje paralelně k ubývání zásob glykogenu v pracujícím svalu. Když hladiny glykogenu z jater a svalů dramaticky klesnou, ještě zbývá dostatek kyslíku dostupného pro svaly ze skoro neomezené zásoby tuku (Melzer, 2011).

Cvičením vyvolaný úbytek tukové hmoty je dle studie Barwella a kol. (2009) spojen se změnou v klidové využití substrátů. Úbytek tuku jako důsledek tréninku nezávisí jen na energetickém výdeji při cvičení, ale také na cvičením navozených změnách RQ v klidu. Míra ztráty tuků cvičením je individuální. RQ nalačno byl v této studii významně snížený, a to vedlo k přesunu v využití směrem k oxidaci tuků. Změny v RQ nalačno byly významným prediktorem ve změně veškeré tukové hmoty a byly významně asociovány s rodinnou historií diabetu a tito lidé měli vyšší redukci hmotnosti. Také energetický příjem byl nezávislým významným prediktorem ve změně RQ nalačno. Dobří oxidátoři tuku jsou chráněni proti budoucímu váhovému přírůstku. V této studii bylo zjištěno, že lidé, kteří měli nejvyšší posun v klidové využití substrátů směrem k oxidaci tuků po tréninku významně ztráceli tukovou hmotu, nezávisle na energetickém výdeji při cvičení a změnách v energetickém příjmu. Negativní energetická bilance vede k nárůstu oxidace tuků. Zvýšení RQ jako reakce na ztrátu váhy je však jeden z faktorů, který vede k znovuzískání váhy – ti, kteří mají nejvyšší RQ po zhubnutí jsou nejvíce náchylní k přírůstku váhy zpět. Naopak lidé, kteří měli po cvičení největší míru oxidace tuků jako odezvu na energetický deficit, prodělali největší změny v postprandiálním metabolismu lipidů a insulinové senzitivitě. Nejdůležitějším prediktorem změny RQ nalačno je jeho výchozí hodnota. Lidé s nejvyššími výchozími hodnotami RQ měli největší redukci váhy. Takže ti, kteří se zdáli jako oxidátoři sacharidů při sedavém stylu života, měli největší posun k oxidaci tuků po trénování. Je to zajímavá pravděpodobnost, že ti, kteří snadno přibývají kvůli jejich vysokému RQ mají po cvičení největší benefit nárůstu klidové oxidace tuků.

EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

6 Studie

Do studie utilizace nutričních substrátů se zapojilo 51 pacientů (38 mužů a 13 žen) v různých stádiích CHOPN ve věkovém průměru 67 ± 7 . Pro porovnání výsledků jsme stejná měření provedli u kontrolní skupiny, která se skládala z 9 zdravých dobrovolníků (4 muži a 5 žen). Výběr pacientů do studie zajišťoval MUDr. Vladimír Koblížek, Ph.D. z plicní kliniky Fakultní nemocnice v Hradci Králové.

Měření naší výzkumné skupiny proběhlo na oddělení Centra pro výzkum a vývoj ve Fakultní nemocnici v Hradci Králové pod vedením PharmDr. Miroslava Kovaříka, Ph.D. a doc. PharmDr. Miloslava Hronka, Ph.D.

Vyšetření pacientů probíhala ambulantně, v ranních hodinách po nočním lačnění. Nejdříve jsme prováděli vyšetření pomocí nepřímé kalorimetrie, poté měření tělesné vody a složení těla, spirometrii, dynamometrii a antropometrická měření.

Kapitoly *Metodika* a *Statistické zpracování dat* jsou téměř shodné se stejnojmennými kapitolami v mé diplomové práci (viz Poláková, 2015), protože principy měření a zpracování dat byly prováděny shodným způsobem.

6.1 Metodika

Měření probíhalo na přístroji Vmax Serie, V6200 Autobox, SensorMedics, California, USA, který stanovuje energetický výdej z Weirovy rovnice, viz kapitola 6.1.6.

Před vyšetřením pacienta se provedla kalibrace přístroje, která probíhala ve dvou krocích. Po úspěšné manuální kalibraci se přístroj nakalibroval automaticky. Pro vyhodnocení bylo zapotřebí zjistit další parametry (tělesná výška, váha, věk a pohlaví), které se dosazují do Harris – Benedictovy rovnice, viz kapitola 6.1.1.

Nepřímá kalorimetrie byla měřena pod ventilovanou kanopou ve vyvětrané místnosti přibližně 20 minut. Pacient byl vyšetřován vleže na zádech, se zavřenýma očima, ale v bdělém stavu. Měření bylo zahájeno po několikaminutovém zklidnění pacienta. Během vyšetření bylo nutné udržovat klid, aby pacient nebyl rušen. Každé vyrušení při měření by znamenalo zkreslení výsledků. Pro stanovení utilizace bílkovin z odpadu dusíku v moči pacient odevzdal sesbíranou moč za posledních 24 hodin.

Vyšetření dále pokračovalo stanovením antropometrických parametrů, složení těla pomocí BIS (bioimpedance spectroscopy, bioimpedanční spektroskopie), měřením krevního tlaku, dynamometrií a spirometrií.

6.1.1 Rovnice Harrise – Benedicta

Pro určení predikované hodnoty REE existuje několik rovnic, nejpoužívanější je však rovnice Harrise – Benedicta. Je závislá na pohlaví a výsledek se uvádí v jednotkách kcal/den.

Muži

$$66,4 + (13,7 \times wt) + (5 \times ht) - (6,75 \times age)$$

Ženy

$$655 + (9,5 \times wt) + (1,8 \times ht) - (4,67 \times age)$$

Vysvětlivky:

wt – weight, tělesná hmotnost (kg)

ht – height, tělesná výška (cm)

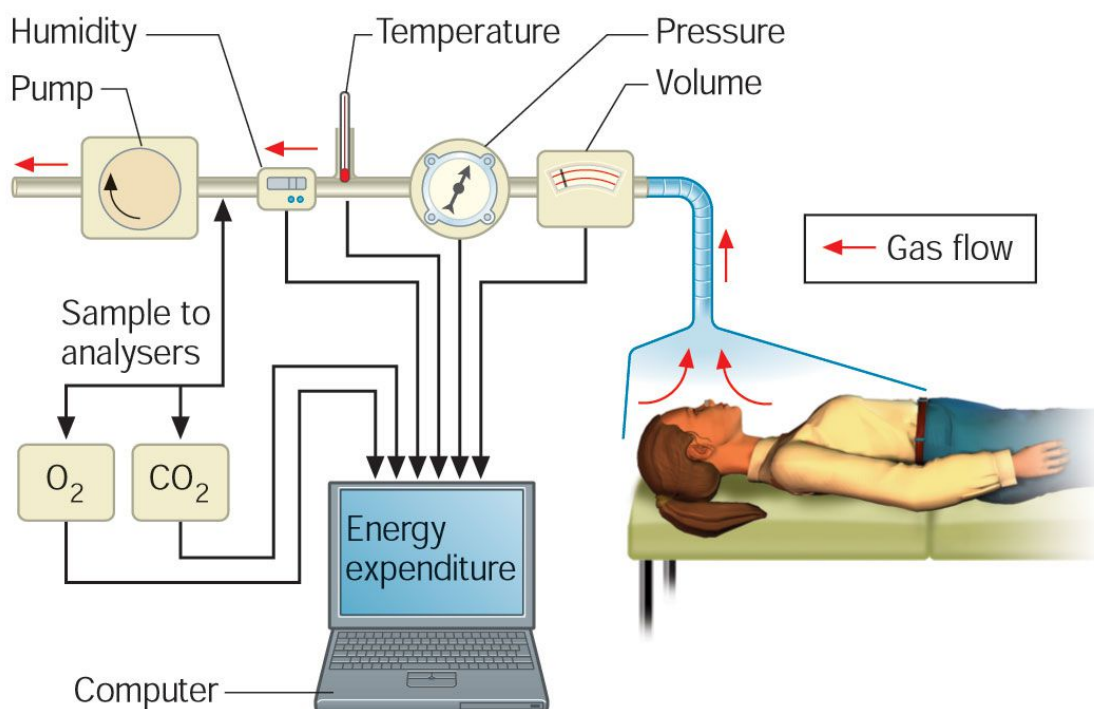
age – věk (roky)

6.1.2 Popis metody indirektní kalorimetrie

Nepřímá kalorimetrie využívá pro vyšetření spontánně ventilujících osob průhledné kanopy (viz obr. č. 4), kterou proudí vzduch o známém složení kyslíku a oxidu uhličitého. Pacienti přicházejí brzy ráno, po 12 hodinách lačnění a spánku trvajícím nejméně 8 hodin a před měřením jsou 30 minut v klidu. Během hodnocení bdí a snaží se být v emocionálním klidu. Hodnotí se změny mezi vdechovaným objemem kyslíku a vydechovaným objemem oxidu uhličitého určující spotřebu kyslíku a produkci oxidu uhličitého v jednotkách času. Složení vzduchu je zaznamenáváno každou minutu během 20 – 30 minutového měření. K přesným výsledkům je zapotřebí dosažení stavu označovaného steady state viz kapitola 6.1.3) a pro vyhodnocení vybíráme hodnoty právě v ustáleném stavu (Sergi a kol., 2006; Hronek a kol., 2011).

Kalorimetr se kalibruje před každým měřením podle standardních postupů přístroje.

Obrázek č. 4. Zařízení pro měření nepřímé kalorimetrie pomocí kanopy (dostupné z: <http://cw.routledge.com/textbooks/9780340815694/images1eiii.htm>)



Vysvětlivky: *gas flow* – proud vzduchu, *volume* – objem, *pressure* – tlak, *temperature* – teplota, *humidity* – vlhkost, *pump* – pumpa, *sample to analysers* – analyzovaný vzorek, *computer* – počítač, *energy expenditure* – energetický výdej

6.1.3 Steady state

Ustálený stav je definován jako časový interval během posledních pěti minut, během kterého se každá průměrná minutová spotřeba kyslíku a produkce oxidu uhličitého nezměnila o více než 10 % a průměrný RQ se nezměnil o více než 5 % (Sergi a kol., 2006).

6.1.4 Respirační kvocient

RQ vyjadřuje poměrné zastoupení jednotlivých živin. Je stanoven z poměru objemu vyprodukovaného oxidu uhličitého k objemu spotřebovaného kyslíku:

$$RQ = \frac{V_{CO_2}}{V_{O_2}}$$

Vysvětlivky:

V_{O_2} – spotřeba kyslíku (l/min)

V_{CO_2} – spotřeba oxidu uhličitého (l/min)

Když se hodnoty RQ blíží 1, probíhá oxidace sacharidů, při hodnotě blízké 0,7 se oxidují tuky a při hodnotě blízké 0,8 proteiny. Průměrný RQ při vyvážené stravě se pohybuje kolem 0,85.

Vzhledem k neúplné utilizaci proteinů v lidském organismu byl zaveden tzv. nebílkovinný kvocient (nRQ), k jeho výpočtu je zapotřebí znát hodnotu odpadu dusíku vyloučeného močí (ve formě urey).

$$\text{nRQ} = \frac{V_{CO_2} - 4,75 UN}{V_{O_2} - 5,92 UN}$$

Vysvětlivky:

V_{O_2} – spotřeba kyslíku (l/min)

V_{CO_2} – spotřeba oxidu uhličitého (l/min)

UN – urinary nitrogen, odpad dusíku v moči (g/den)

6.1.5 Výpočet odpadu dusíku

Vyšetřovaný pacient odevzdá moč sbíranou během posledních 24 hodin k vyhodnocení odpadu dusíku v moči, ze kterého se stanovuje metabolismus bílkovin. Obsah dusíku v moči je určován kinetickou UV analýzou.

Výpočet odpadu dusíku (Zadák a Hronek, 2011):

$$UN = U \times V \times 0,028 \times 1,5$$

Vysvětlivky:

UN – urinary nitrogen, odpad dusíku v moči (g/den)

U – odpad urey v moči/24h (mmol/l)

V – objem moči/24h (l)

0,028 – faktor přepočtu mol urey na g urey

1,5 – faktor korigující hodnotu celkového dusíku extrarenální cestou

6.1.6 Výpočet klidového energetického výdeje

Hodnoty REE – IC jsou stanoveny počítačovým programem užitím Weirovy rovnice. Do rovnice dosazujeme hodnotu odpadu dusíku v moči získanou výpočtem v předchozí kapitole.

Weirova rovnice (Zadák a Hronek, 2011):

$$\text{REE} - \text{IC} = V_{O_2} \times (3,94) + V_{CO_2} \times (1,11) - \text{UN} \times (2,17)$$

Vysvětlivky:

REE – IC – klidový energetický výdej měřený indirektní kalorimetrií (kcal/den)

VO₂ – spotřeba kyslíku (l/min)

VCO₂ – spotřeba oxidu uhličitého (l/min)

UN – urinary nitrogen, odpad dusíku v moči (g/den)

Klidový energetický výdej a utilizace substrátů se vyhodnocují v závislosti na hodnotách nRQ, výpočet viz kapitola 6.1.4. Zohlednění tohoto parametru v rovnicích zpřesňuje výsledky. K výpočtům se užívá následujících vztahů (Zadák a Hronek, 2011):

Hodnota klidového energetického výdeje (REE):

Je-li nRQ < 0,706:

$$\text{REE} = ((4360 \times V_{O_2}) + (450 \times V_{CO_2})) \times 1,44 - 1,57 \times \text{UN}$$

Je-li 0,706 < nRQ < 1,0:

$$\text{REE} = ((3940 \times V_{O_2}) + (1106 \times V_{CO_2})) \times 1,44 - 2,17 \times \text{UN}$$

Je-li nRQ > 1,0:

$$\text{REE} = ((3818 \times V_{O_2}) + (1223 \times V_{CO_2})) \times 1,44 - 1,994 \times \text{UN}$$

Pokud hodnotu odpadního dusíku není možné stanovit:

Je-li nRQ < 0,706:

$$\text{REE} = ((4200 \times V_{O_2}) + (494 \times V_{CO_2})) \times 1,44$$

Je-li 0,706 < nRQ < 1,0:

$$\text{REE} = ((3940 \times V_{O_2}) + (1106 \times V_{CO_2})) \times 1,44$$

Je-li nRQ > 1,0:

$$\text{REE} = ((3677 \times V_{O_2}) + (1342 \times V_{CO_2})) \times 1,44$$

6.1.7 Výpočet utilizace nutričních substrátů

Ke stanovení utilizace substrátů užíváme následující rovnice (Zadák a Hronek, 2011):

6.1.7.1 Podíl ze sacharidů (CHO)

v g/den:

Je-li $nRQ < 0,706$:

$$\text{CHO} = - 3,590 \times V_{CO_2} \times 1440 + 2,540 \times V_{O_2} \times 1440 + 2,050 \times \text{UN}$$

Je-li $0,706 < nRQ < 1,0$:

$$\text{CHO} = 4,115 \times V_{CO_2} \times 1440 + 2,909 \times V_{O_2} \times 1440 + 2,539 \times \text{UN}$$

Je-li $nRQ > 1,0$:

$$\text{CHO} = - 0,187 \times V_{CO_2} \times 1440 + 1,393 \times V_{O_2} \times 1440 + 6,892 \times \text{UN}$$

v kcal/den:

Je-li $nRQ < 0,706$: $\text{CHO}_K = \text{CHO} \times 1,72$

Je-li $nRQ > 0,706$: $\text{CHO}_K = \text{CHO} \times 4,18$

6.1.7.2 Podíl z tuků (FAT)

v g /den:

Je-li $nRQ < 0,706$:

$$\text{FAT} = 0,70 \times V_{CO_2} \times 1440 - 3,39 \times \text{UN}$$

Je-li $nRQ > 0,706$:

$$\text{FAT} = 1,689 \times V_{O_2} \times 1440 - 1,689 \times V_{CO_2} \times 1440 - 1,943 \times \text{UN}$$

v kcal/den:

Je-li $nRQ < 1,0$: $\text{FAT}_K = \text{FAT} \times 9,46$

Je-li $nRQ > 1,0$: $\text{FAT}_K = \text{FAT} \times 1,089$

6.1.7.3 Podíl z bílkovin (PRO)

v g/den:

Je-li $0,65 < nRQ < 1,25$:

$$\mathbf{PRO = 6,25 \times UN}$$

v kcal/den:

Je-li $0,65 < nRQ < 1,25$:

$$\mathbf{PRO_K = 4,32 \times PRO}$$

6.1.8 Výpočet celkového klidového energetického výdeje

Celkový REE vypočítáme ze vztahu (Zadák a Hronek, 2011):

$$\mathbf{TOT_KCAL = CHO_K + FAT_K + PRO_K}$$

6.2 Statistické zpracování výsledků

Vyhodnocení bylo provedeno programy GraphPad Prism, verze 6.00 (GraphPad Software) a Microsoft Excel 2007. U všech sledovaných parametrů byl proveden D'Agostinův a Pearsonův test normality. Výsledky jsou uváděny jako průměr \pm směrodatná odchylka. Při vyloučení normality dat jako medián (25 % percentil; 75 % percentil). Skupiny byly porovnávány nepárovým t-testem, v případě vyloučení normality dat Mann – Whitneyevým testem. Korelace byly hodnoceny pomocí Pearsonových nebo při vyloučení normality dat Spearmanových koeficientů. Hladina významnosti pro testování statistických hypotéz byla stanovena jako $P \leq 0,05$.

7 Výsledky

7.1 Základní charakteristika pacientů

Do studie se zapojilo celkem 60 dobrovolníků, z toho 51 pacientů s CHOPN a 9 zdravých jedinců, kteří tvořili kontrolní skupinu pro porovnání výsledků. Skupinu CHOPN tvořilo 38 mužů a 13 žen, v kontrolní skupině byli 4 muži a 5 žen. Průměrné BMI obou skupin odpovídá nadváze. Charakteristika skupin pacientů je uvedena v tabulce č. 7.

Průměrný věk nemocných s CHOPN byl 67 ± 7 let, jejich průměrná výška 170 ± 8 cm, průměrná váha $83,1 \pm 20,3$ kg a průměrné BMI dosahovalo hodnot $28,4 \pm 6,1$ kg x m⁻². V kontrolní skupině byl průměrný věk 62 ± 4 roky, průměrná výška 171 ± 6 cm, průměrná váha $81,5 \pm 15,0$ kg a průměrné BMI $27,8 \pm 4,5$ kg x m⁻². Signifikantně vyšší hodnoty u mužů oproti ženám jsme zaznamenali u výšky v obou skupinách a u hmotnosti a BMI ve skupině CHOPN. Statisticky významný rozdíl mezi skupinou CHOPN a kontrolní skupinou byl u věku ve skupině celkem a u výšky ve skupině žen.

Tabulka č. 7. Základní parametry pacientů

	POČET	VĚK (roky)	VÝŠKA (cm)	HMOTNOST (kg)	BMI (kg x m ⁻²)
CHOPN celkem	51	67 ± 7 *	170 ± 8	$83,1 \pm 20,3$	$28,4 \pm 6,1$
CHOPN muži	38	66 ± 7	174 ± 6 "	$89,8 \pm 17,0$ "	$29,7 \pm 5,3$ "
CHOPN ženy	13	68 ± 8	161 ± 5 *	$63,5 \pm 16,4$	$24,7 \pm 6,8$
KONTROLA celkem	9	62 ± 4	171 ± 6	$81,5 \pm 15,0$	$27,8 \pm 4,5$
KONTROLA muži	4	64 ± 3	176 ± 6 "	$89,7 \pm 15,7$	$28,9 \pm 5,2$
KONTROLA ž ženy	5	61 ± 4	167 ± 3	$74,9 \pm 12,0$	$26,9 \pm 4,2$

Vysvětlivky: BMI – body mass index, index tělesné hmotnosti, výsledek: průměr \pm směrodatná odchylka, nepárový t-test při $P \leq 0,05$: * – signifikantní rozdíl vs. KONTROLA, " – signifikantní rozdíl vs. ženy

7.2 Prediktory morbidity a mortality

Vyhodnocení uBODE, BODE a ADO indexu jsme prováděli ve skupině nemocných pacientů. Hodnoty indexů jsou vzhledem k nespojitosti dat uvedeny v mediánech a percentilech.

uBODE index celé CHOPN skupiny měl hodnotu 2 (1; 4) a BODE index hodnotu 2 (1; 4). ADO index, který je nejkvalitnějším prediktorem tříleté mortality, dosahoval hodnot 4 (3; 5) ze škály 0–14. Podrobné výsledky jsou uvedeny v tabulce č. 8. Statisticky významný rozdíl jsme našli mezi muži a ženami v indexu uBODE. Rozdíl BODE indexu byl mezi pohlavími na hranici statistické významnosti.

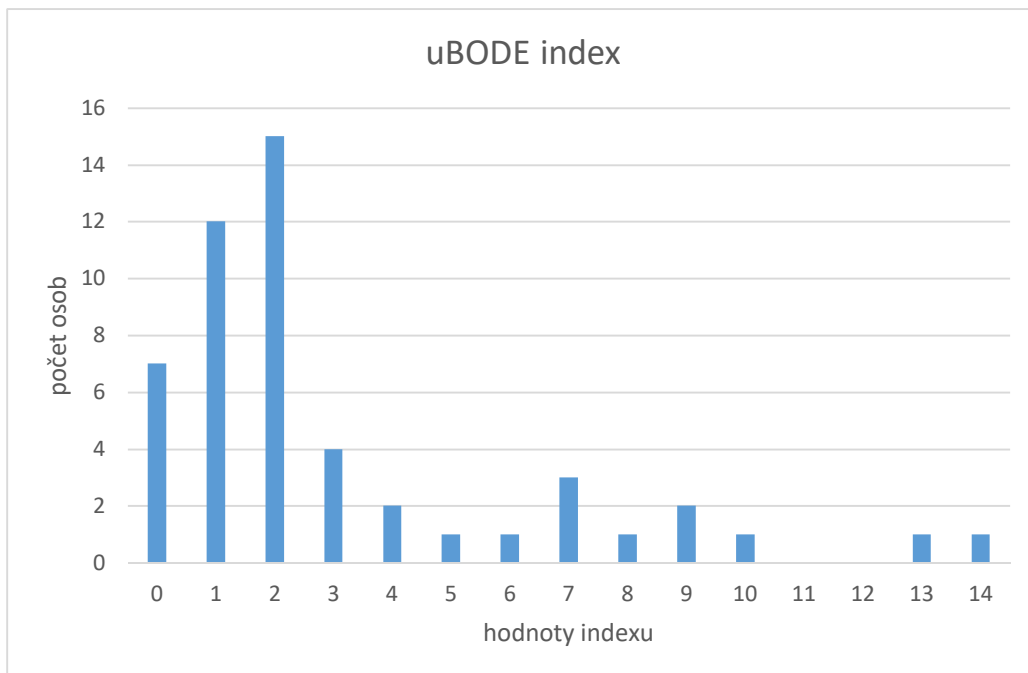
Tabulka č. 8. Prediktory morbidity a mortality u pacientů s CHOPN

	uBODE	BODE	ADO
Celkem	2 (1; 4)	2 (1; 4)	4 (3; 5)
Muži	2 (1; 2) *	2 (1; 3)	4 (3; 5)
Ženy	3 (2; 9)	3 (2;6)	4 (3; 7)

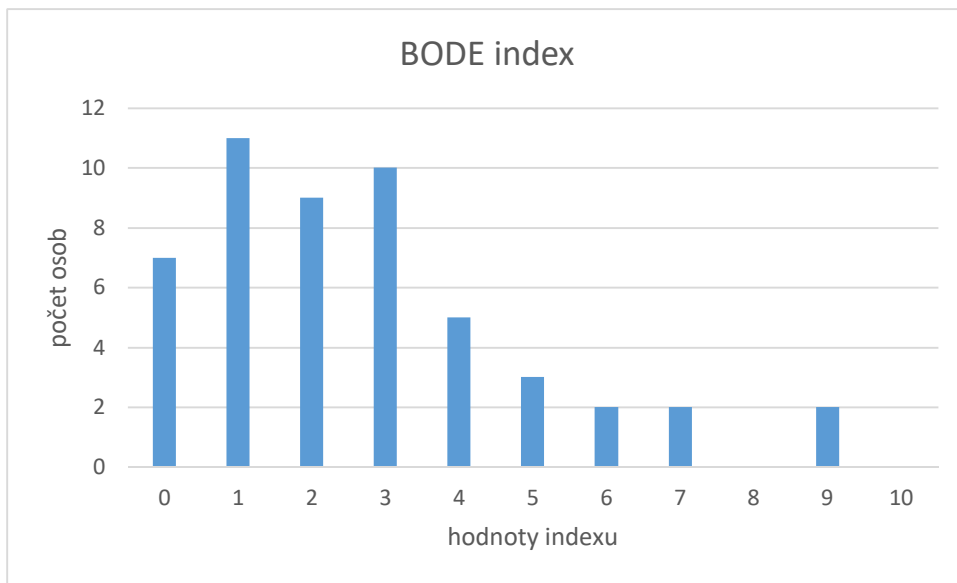
*Vysvětlivky: výsledek: medián (25 % percentil; 75 % percentil), zaokrouhloeno na celá čísla, Mann-Whitneyho test: * – signifikantní rozdíl vs. ženy*

Následující grafy č. 1–3 zobrazují rozložení osob s jednotlivým skóre u prediktorů morbidity a mortality.

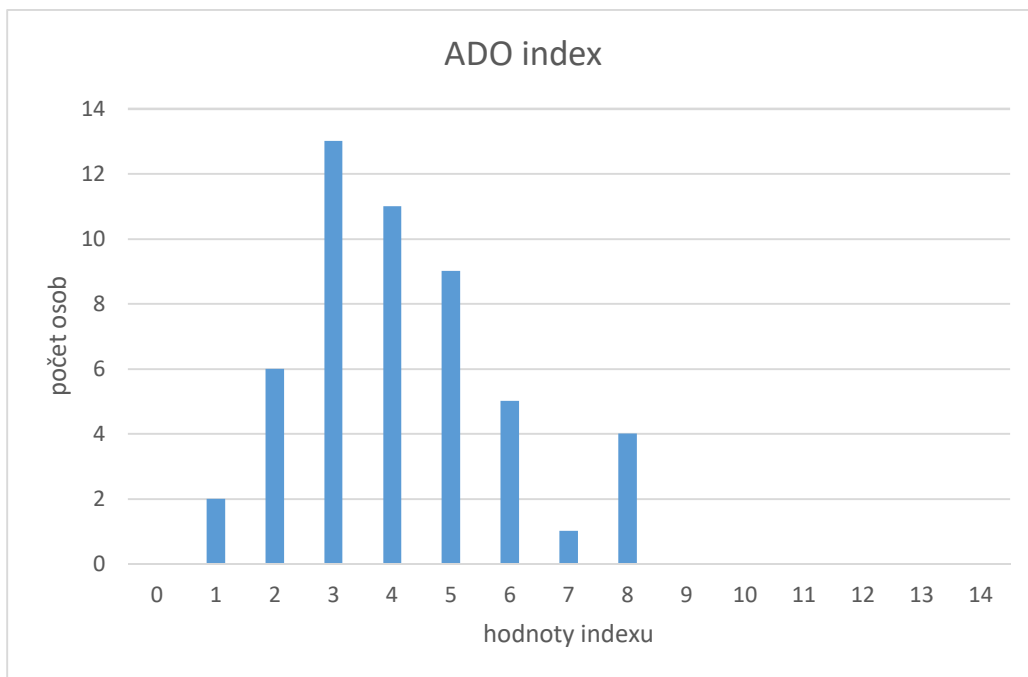
Graf č. 1. Rozložení osob podle skóre – uBODE index



Graf č. 2. Rozložení osob podle skóre – BODE index



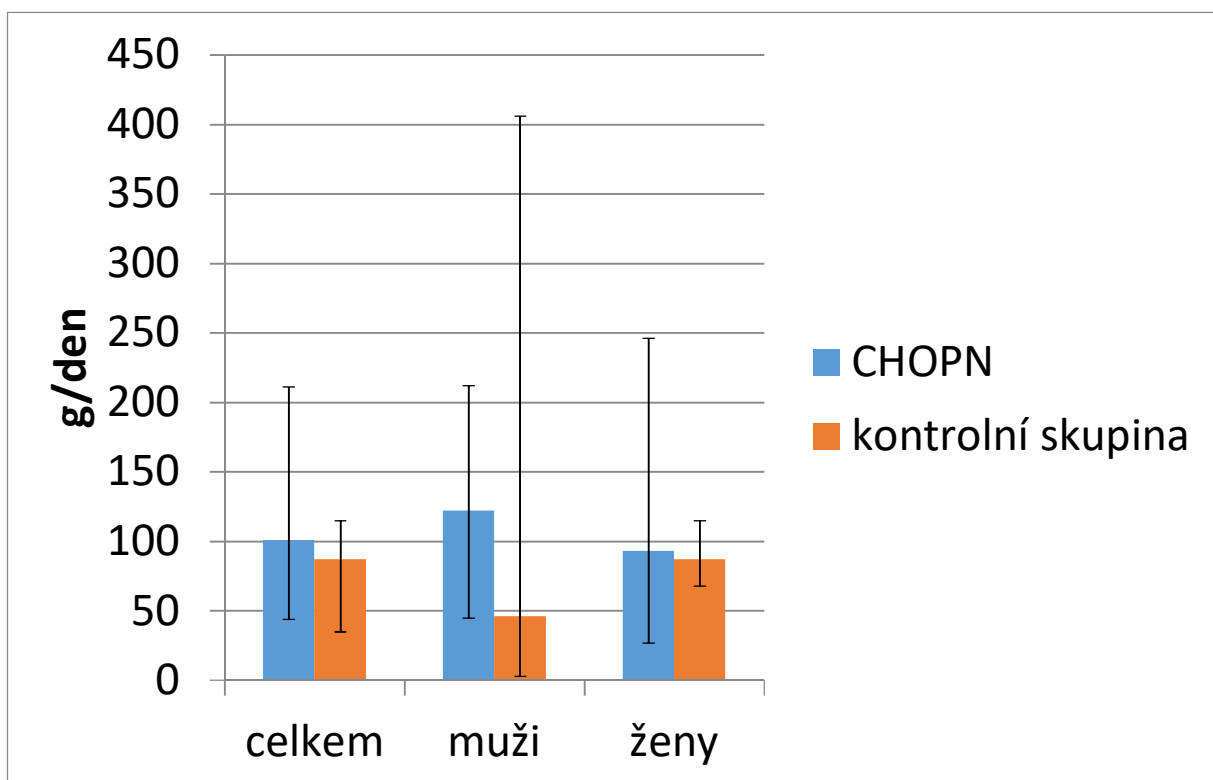
Graf č. 3. Rozložení osob podle skóre – ADO index



7.3 Utilizace nutričních substrátů

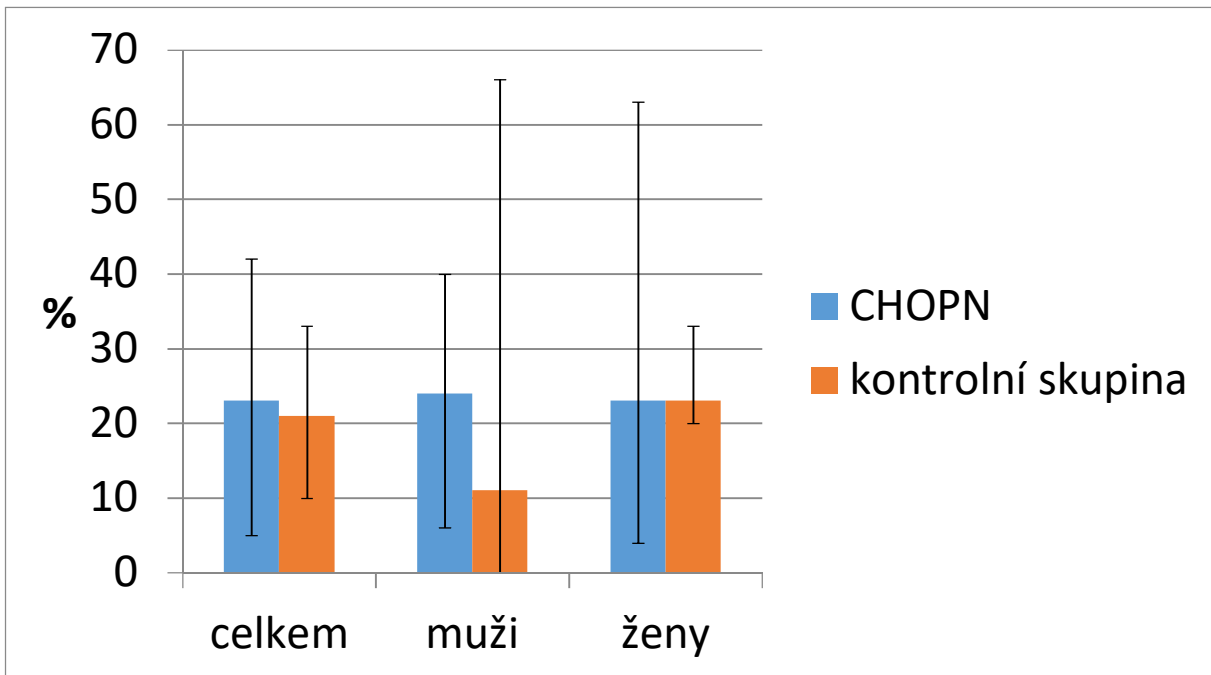
Utilizace substrátů je vyjádřena následujícími grafy (viz grafy č. 4–9). Při hodnocení utilizací sacharidů a lipidů jsme nezaznamenali žádné statisticky významné výsledky v absolutních ani v relativních hodnotách. Ani po přepočtu utilizací na kg hmotnosti, kg FFM nebo druhou mocninu výšky nebyly žádné významné rozdíly mezi skupinami. V relativní utilizaci bílkovin však signifikantní rozdíl byl u pacientů s CHOPN celkově oproti kontrolní skupině. Zaznamenali jsme také statisticky nevýznamný trend poklesu relativní utilizace proteinů u mužů s CHOPN v porovnání s kontrolní skupinou.

Graf č. 4. Absolutní utilizace sacharidů – skupina CHOPN vs. kontrolní skupina



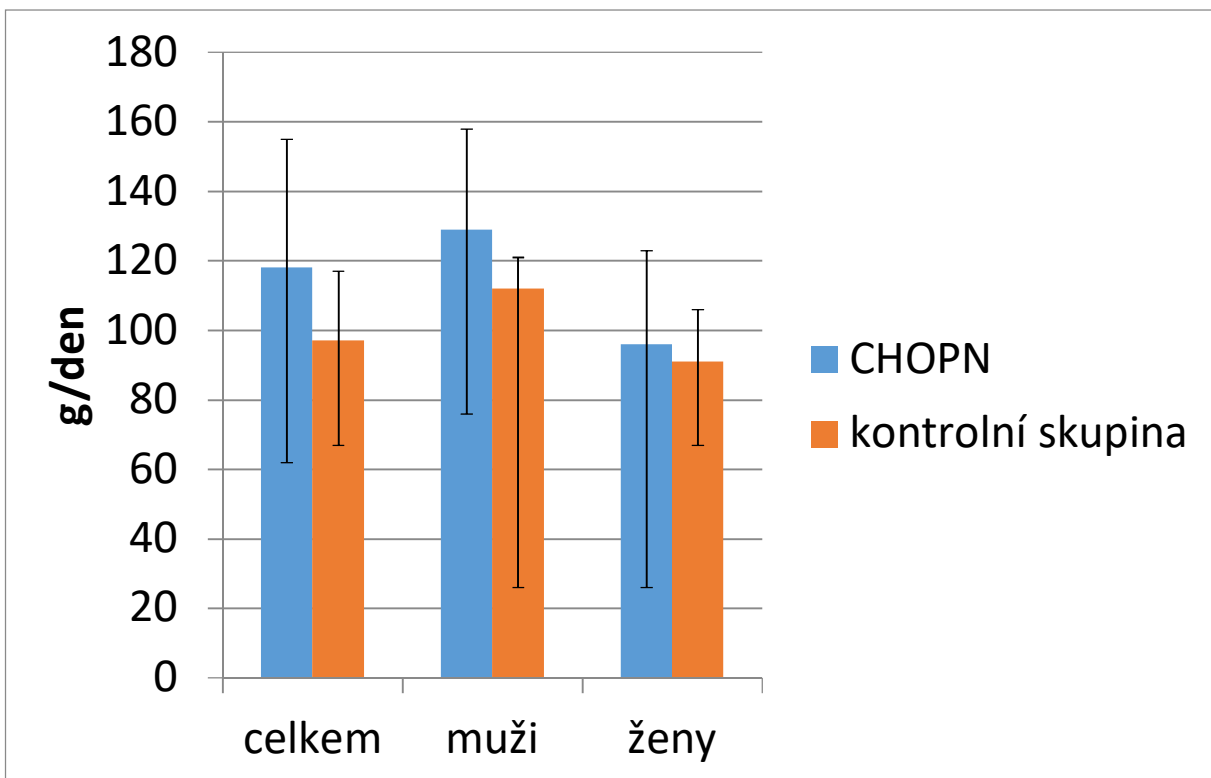
Vysvětlivky: výsledek: medián (25 % percentil; 75 % percentil)

Graf č. 5. Relativní utilizace sacharidů – skupina CHOPN vs. kontrolní skupina



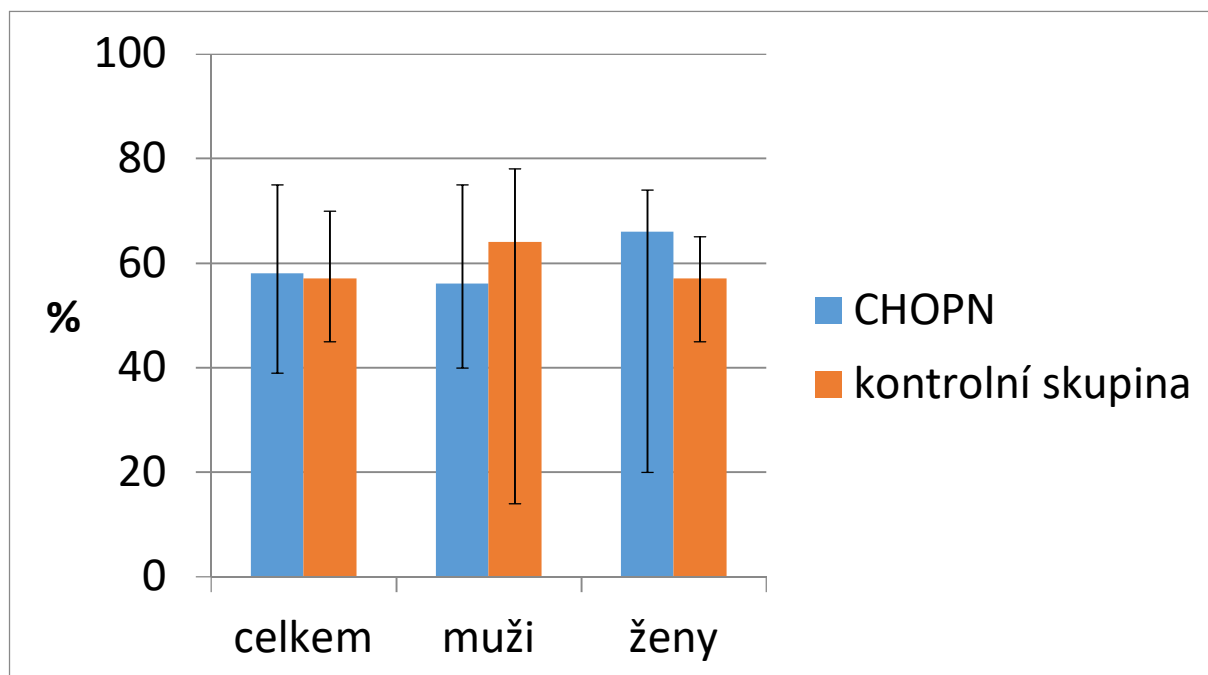
Vysvětlivky: výsledek: medián (25 % percentil; 75 % percentil)

Graf č. 6. Absolutní utilizace lipidů – skupina CHOPN vs. kontrolní skupina



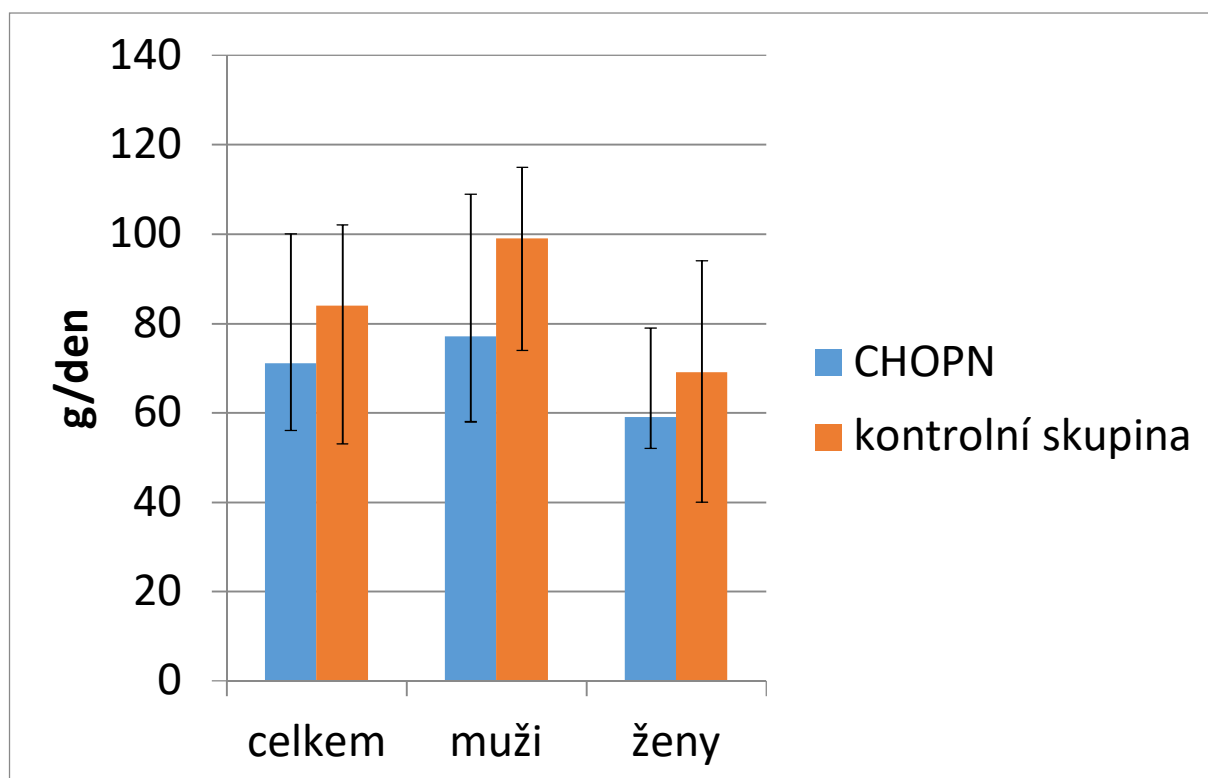
Vysvětlivky: výsledek: medián (25 % percentil; 75 % percentil)

Graf č. 7. Relativní utilizace lipidů – skupina CHOPN vs. kontrolní skupina



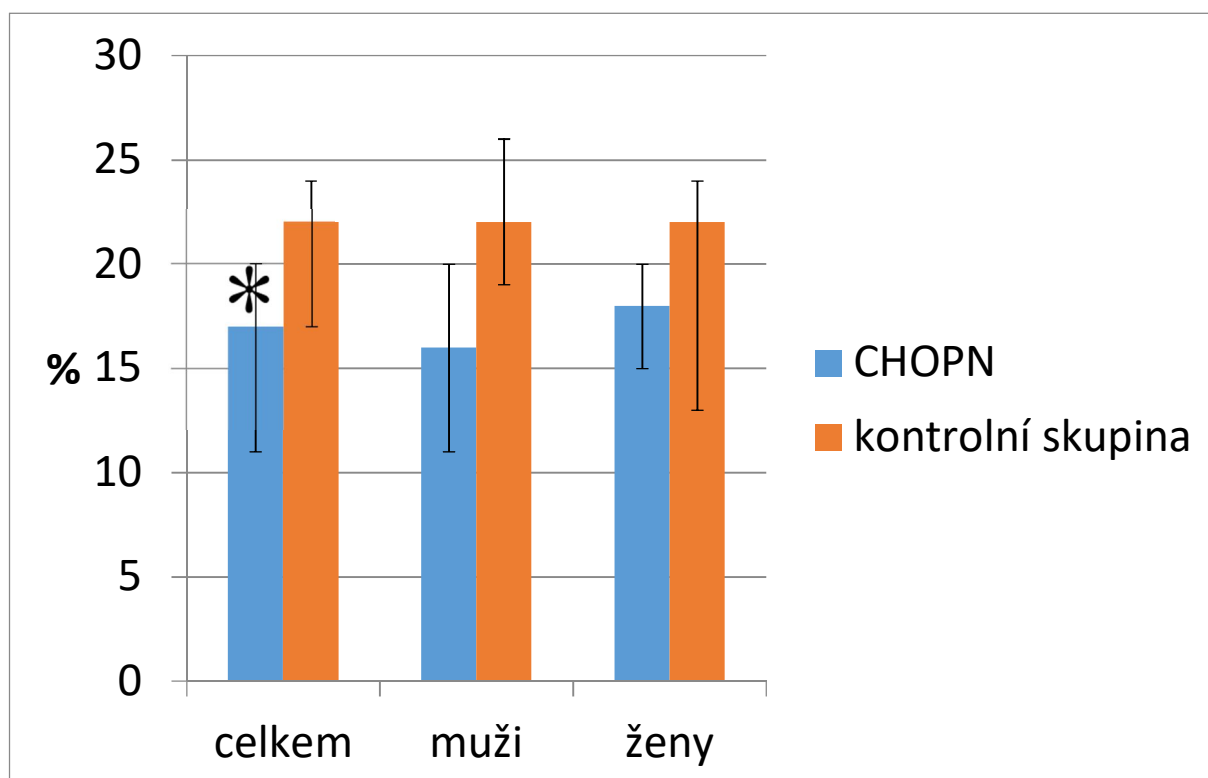
Vysvětlivky: výsledek: medián (25 % percentil; 75 % percentil)

Graf č. 8. Absolutní utilizace proteinů – skupina CHOPN vs. kontrolní skupina



Vysvětlivky: výsledek: medián (25 % percentil; 75 % percentil)

Graf č. 9. Relativní utilizace proteinů – skupina CHOPN vs. kontrolní skupina



Vysvětlivky: výsledek: medián (25 % percentil; 75 % percentil), Mann-Whitneyho test: * – signifikantní rozdíl vs. KONTROLA

7.4 Korelace

V následujících tabulkách (viz tabulky č. 9–15) jsou uvedeny významné korelace mezi utilizací nutričních substrátů a prediktory morbidity a mortality u pacientů s CHOPN. Červeně jsou označeny asociace, které jsou statisticky významné (hodnoty $P \leq 0,05$) a zeleně jsou označeny hodnoty hraniční (hodnoty $P \leq 0,1$). Parametry, pro které se neprokázala korelace v žádné ze skupin (celkem, muži, ženy) uvedeny nejsou.

Utilizace sacharidů neměla v žádném parametru významné ani hraniční korelace. Tabulky č. 9–15 tedy znázorňují pouze utilizaci lipidů a proteinů v parametrech, ve kterých se významné nebo hraniční korelace objevily.

Korelace mezi utilizací lipidů v g/den a prediktory morbidity a mortality nám zobrazuje tabulka č. 9. V žádné skupině se neobjevila statisticky významná korelace, pouze u parametru uBODE byla hraniční kladná korelace u žen.

Tabulka č. 9. Korelace utilizace lipidů v g/den

Asociace utilizace lipidů (g/den) a:	CELKEM r	CELKEM P	MUŽI r	MUŽI P	ŽENY r	ŽENY P
častá respirační morbidita	0,020	0,893	0,056	0,753	-0,042	0,890
GOLD dle postBDT FEV ₁	0,009	0,951	0,113	0,500	0,378	0,202
nová CHOPN kategorie	0,047	0,745	0,139	0,405	0,378	0,202
6MWD (m)	0,067	0,641	-0,011	0,947	-0,351	0,240
desaturace při 6MWT	0,100	0,485	0,192	0,248	0,359	0,228
uBODE	-0,036	0,805	0,021	0,898	0,513	0,073
BODE	-0,015	0,918	0,108	0,517	0,418	0,155
ADO	-0,060	0,676	-0,010	0,951	0,346	0,247

Vysvětlivky: CHOPN – chronická obstrukční plicní nemoc, GOLD – Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, postBDT – postbronchodilatační test, FEV₁ – forced expiratory volume in one second, usilovně vydechnutý objem za první sekundu, 6MWT – six-minute-walk test, šestiminutový test chůzí, 6MWD – six-minute-walk distance – vzdálenost v metrech dosažená při 6MWT, BODE, BODE, ADO – prediktory morbidity a mortality, r – Spearmanův korelační koeficient, P – hladina významnosti

Při hodnocení korelace utilizace lipidů v kcal/d jsme zaznamenali pouze hraniční kladné hodnoty v uBODE indexu u žen.

V tabulce č. 10 jsou uvedeny korelace mezi prediktory morbidity a mortality a utilizací lipidů v g/kg. Statisticky významné jsou kladné korelace v parametrech GOLD dle postBDT FEV₁, nová CHOPN kategorie, uBODE, BODE a ADO u žen. Hraniční záporná korelace se vyskytuje u žen u 6MWT.

Tabulka č. 10. Korelace utilizace lipidů v g/kg

Asociace utilizace lipidů (g/kg) a:	CELKEM r	CELKEM P	MUŽI r	MUŽI P	ŽENY r	ŽENY P
častá respirační morbidita	0,216	0,145	0,254	0,148	0,340	0,256
GOLD dle postBDT FEV ₁	0,196	0,169	0,062	0,711	0,557	0,048
nová CHOPN kategorie	0,232	0,102	0,121	0,469	0,557	0,048
6MWD (m)	-0,043	0,762	0,048	0,773	-0,496	0,085
desaturace při 6MWT	0,183	0,200	0,137	0,412	0,445	0,127
uBODE	0,194	0,172	0,028	0,867	0,677	0,011
BODE	0,218	0,125	0,086	0,606	0,674	0,012
ADO	0,141	0,323	0,008	0,962	0,556	0,048

Vysvětlivky: CHOPN – chronická obstrukční plicní nemoc, GOLD – Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, postBDT – postbronchodilatační test, FEV₁ – forced expiratory volume in one second, usilovně vydechnutý objem za první sekundu, 6MWT – six-minute-walk test, šestiminutový test chůzí, 6MWD – six-minute-walk distance – vzdálenost v metrech dosažená při 6MWT, uBODE, BODE, ADO – prediktory morbidity a mortality, r – Spearmanův korelační koeficient, P – hladina významnosti

Utilizace lipidů v g/kg FFM v asociaci s prediktory morbidity a mortality byla pouze hraniční kladná u parametru uBODE u žen. Podrobné vyhodnocení korelace utilizace lipidů v g/kg FFM je uvedeno v tabulce č. 11.

Tabulka č. 11. Korelace utilizace lipidů v g/kg FFM

Asociace utilizace lipidů (g/kg FFM) a:	CELKEM r	CELKEM P	MUŽI r	MUŽI P	ŽENY r	ŽENY P
častá respirační morbidita	0,167	0,262	0,201	0,255	0,170	0,579
GOLD dle postBDT FEV ₁	0,177	0,214	0,049	0,769	0,385	0,195
nová CHOPN kategorie	0,216	0,127	0,099	0,554	0,385	0,195
6MWD (m)	-0,025	0,863	0,054	0,748	-0,331	0,269
desaturace při 6MWT	0,184	0,196	0,158	0,343	0,318	0,290
uBODE	0,184	0,195	0,034	0,837	0,519	0,069
BODE	0,195	0,170	0,092	0,584	0,462	0,112
ADO	0,138	0,333	0,035	0,833	0,372	0,211

Vysvětlivky: CHOPN – chronická obstrukční plicní nemoc, GOLD – Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, postBDT – postbronchodilatační test, FEV₁ – forced expiratory volume, usilovně vydechnutý objem za první sekundu, 6MWT – six-minute-walk test, šestiminutový test chůzí, 6MWD – six-minute-walk distance – vzdálenost v metrech dosažená při 6MWT, uBODE, BODE, ADO – prediktory morbidity a mortality, r – Spearmanův korelační koeficient, P – hladina významnosti, FFM – fat free mass, tukuprostá hmota

V tabulce č. 12 jsou uvedeny asociace prediktorů a utilizace lipidů v g/m². Významná kladná korelace byla nalezena v parametru uBODE u žen.

Tabulka č. 12. Korelace utilizace lipidů v g/m²

Asociace utilizace lipidů (g/m ²) a:	CELKEM r	CELKEM P	MUŽI r	MUŽI P	ŽENY r	ŽENY P
častá respirační morbidita	0,116	0,436	0,155	0,382	0,085	0,783
GOLD dle postBDT FEV ₁	0,088	0,539	0,078	0,642	0,378	0,202
nová CHOPN kategorie	0,129	0,366	0,124	0,460	0,378	0,202
6MWD (m)	0,026	0,859	0,027	0,870	-0,462	0,112
desaturace při 6MWT	0,138	0,334	0,155	0,351	0,407	0,168
uBODE	0,074	0,604	0,026	0,879	0,594	0,032
BODE	0,090	0,528	0,102	0,543	0,454	0,119
ADO	0,022	0,881	0,003	0,988	0,349	0,242

Vysvětlivky: CHOPN – chronická obstrukční plicní nemoc, GOLD – Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, postBDT – postbronchodilatační test, FEV₁ – forced expiratory volume, usilovně vydechnutý objem za první sekundu, 6MWT – six-minute-walk test, šestiminutový test chůzí, 6MWD – six-minute-walk distance – vzdálenost v metrech dosažená při 6MWT, uBODE, BODE, ADO – prediktory morbidity a mortality, r – Spearmanův korelační koeficient, P – hladina významnosti

Statisticky významné kladné korelace mezi prediktory a užitím proteinů v g/den jsme nenalezli. Pouze u indexu ADO ve skupině mužů byly hodnoty záporné korelace na hranici statistické významnosti. Výsledky shrnuje tabulka č. 13.

Tabulka č. 13. Korelace užití proteinů v g/den

Asociace užití proteinů (g/den) a:	CELKEM r	CELKEM P	MUŽI r	MUŽI P	ŽENY r	ŽENY P
častá respirační morbidita	-0,113	0,451	-0,164	0,353	0,042	0,891
GOLD dle postBDT FEV ₁	-0,152	0,288	-0,116	0,487	-0,202	0,509
nová CHOPN kategorie	-0,157	0,272	-0,107	0,523	-0,202	0,509
6MWD (m)	0,027	0,850	0,011	0,948	-0,227	0,455
desaturace při 6MWT	0,088	0,539	-0,038	0,821	0,154	0,616
uBODE	-0,146	0,307	-0,191	0,252	-0,077	0,802
BODE	-0,146	0,307	-0,180	0,280	-0,280	0,355
ADO	-0,223	0,116	-0,308	0,060	-0,096	0,755

Vysvětlivky: CHOPN – chronická obstrukční plicní nemoc, GOLD – Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, postBDT – postbronchodilatační test, FEV₁ – forced expiratory volume, usilovně vydechnutý objem za první sekundu, 6MWT – six-minute-walk test, šestiminutový test chůzí, 6MWD – six-minute-walk distance – vzdálenost v metrech dosažená při 6MWT, uBODE, BODE, ADO – prediktory morbidity a mortality, r – Spearmanův korelační koeficient, P – hladina významnosti

U asociace mezi užitím proteinů v kcal/den a prediktory morbidity a mortality jsme učili pouze hraniční hodnoty záporné korelace u parametru ADO ve skupině mužů.

V tabulce č. 14 jsou uvedeny korelace relativní užití proteinů. V parametru ADO byla hraniční záporná korelace ve skupině mužů.

Tabulka č. 14. Korelace relativní užití proteinů

Asociace užití proteinů (%) a:	CELKEM r	CELKEM P	MUŽI r	MUŽI P	ŽENY r	ŽENY P
častá respirační morbidita	-0,025	0,866	-0,079	0,656	0,191	0,531
GOLD dle postBDT FEV ₁	0,072	0,616	-0,102	0,542	0,315	0,294
nová CHOPN kategorie	0,050	0,726	-0,078	0,642	0,315	0,294
6MWD (m)	-0,078	0,586	0,078	0,642	-0,298	0,322
desaturace při 6MWT	0,190	0,181	-0,010	0,955	0,455	0,118
uBODE	0,041	0,776	-0,159	0,340	0,086	0,780
BODE	0,064	0,654	-0,170	0,309	0,132	0,666
ADO	-0,104	0,469	-0,289	0,078	0,074	0,810

Vysvětlivky: CHOPN – chronická obstrukční plicní nemoc, GOLD – Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, postBDT – postbronchodilatační test, FEV₁ – forced expiratory volume, usilovně vydechnutý objem za první sekundu, 6MWT – six-minute-walk test, šestiminutový test chůzí, 6MWD – six-minute-walk distance – vzdálenost v metrech dosažená při 6MWT, uBODE, BODE, ADO – prediktory morbidity a mortality, r – Spearmanův korelační koeficient, P – hladina významnosti

Korelace utilizace proteinů v g/m² znázorňuje tabulka č. 15. Byla nalezena hraniční záporná korelace u ADO indexu ve skupině žen.

Tabulka č. 15. Korelace utilizace proteinů v g/m²

Asociace utilizace proteinů (g/m²) a:	CELKEM r	CELKEM P	MUŽI r	MUŽI P	ŽENY r	ŽENY P
častá respirační morbidita	-0,052	0,728	-0,089	0,617	0,127	0,679
GOLD dle postBDT FEV ₁	-0,032	0,826	-0,115	0,490	-0,051	0,868
nová CHOPN kategorie	-0,044	0,758	-0,098	0,558	-0,051	0,868
6MWD (m)	-0,083	0,562	0,031	0,853	-0,434	0,138
desaturace při 6MWT	0,140	0,327	-0,065	0,697	0,352	0,238
uBODE	-0,010	0,947	-0,172	0,303	0,091	0,767
BODE	-0,008	0,954	-0,171	0,304	-0,055	0,857
ADO	-0,134	0,347	-0,291	0,076	0,126	0,682

Vysvětlivky: CHOPN – chronická obstrukční plicní nemoc, GOLD – Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, postBDT – postbronchodilatační test, FEV₁ – forced expiratory volume, usilovně vydechnutý objem za první sekundu, 6MWT – six-minute-walk test, šestiminutový test chůzí, 6MWD – six-minute-walk distance – vzdálenost v metrech dosažená při 6MWT, uBODE, BODE, ADO – prediktory morbidity a mortality, r – Spearmanův korelační koeficient, P – hladina významnosti

8 Diskuze

Medián hodnot prediktorů morbidity a mortality u pacientů s CHOPN v naší studii odpovídal relativně nízkému riziku mortality. Studie Sarkara a kol. (2015) se zabývala asociací BODE indexu a kvalitou života pacientů s CHOPN. Kvalita života byla vyhodnocena pomocí SGRQ (Saint George's Respiratory Questionnaire). Vyšší hodnoty BODE indexu než 7, 5-6 a méně než 5 jsou asociovány s dvouletou mortalitou v pořadí 30 %, 15 % a 10 %. Hodnoty BODE indexu naší studie tedy předpovídají 10 % pravděpodobnost mortality v následujících dvou letech. Ve studii Husseina a kol. (2014) byl vyhodnocen jako velmi silný prediktor mortality během tří let ADO index. Také Puhan a kol. (2009) potvrzuje uBODE a ADO index jako lepší prediktory než klasický BODE index. Dle studie Jonese a kol. (2016) jsou DOSE a ADO index s hodnotami 4-5 nebo více než 5 signifikantně asociovány s vyšší mortalitou. Hodnoty ADO indexu v naší studii jsou na hranici této asociace.

Ačkoli studie Ramirese a kol. (2012) vyhodnotila, že starší pacienti trpící CHOPN mají vyšší RQ, REE a oxidaci sacharidů, v naší studii jsme statisticky významné změny v utilizaci sacharidů a lipidů nezjistili. Nalezli jsme pouze trend zvýšení jejich absolutní i relativní utilizace. Oxidace tuků není ve studii Ramirese a kol. (2012) mezi skupinami odlišná. Ramires a kol. (2012) stejně jako Sergi a kol. (2006) potvrdili větší prevalenci k sarkopenii u pacientů s CHOPN v porovnání s kontrolní skupinou zdravých jedinců. Dosavadní studie nedoporučovaly dietu s vysokým podílem tuků a nízkým podílem sacharidů, ale dle Ramirese a kol. (2012) tato dieta může zlepšit prognózu pacientů s akutní exacerbací nemoci. Benefity z této diety mohou těžit pacienti s minimální respirační rezervou. Rao a kol. (2012) ve své studii potvrdili, že REE je u mechanicky ventilovaných pacientů zvýšený a že nízkenergetická dieta má lepší efekt na zlepšení nutričního stavu proteinů než výživa vysokoenergetická. Trauma z mechanické ventilace u pacientů navozuje zvýšené vyplavování adrenalinu, které má za následek větší uvolňování glukózy do krve a její metabolismus a oxidace je dvakrát vyšší než za normálních podmínek. Zvyšuje se tím uvolnění oxidu uhličitého, který je zátěží pro dýchací systém nemocného. Čím více se uvolní glukózy, tím více stoupá REE. V této jejich studii byla signifikantní pozitivní korelace mezi REE a energií získanou z oxidace tuků, ovšem pouze u mužů. Oxidací lipidů se uvolní nižší množství CO₂ než při oxidaci glukózy, proto u těžších stavů nemoci preferuje tělo jako substrát lipidy oproti sacharidům, protože tělo tolik nevysilují. Statisticky významný pokles byl vyhodnocen mezi pacienty a kontrolní skupinou v relativní utilizaci proteinů. Ten může být dán nižším příjmem aminokyselin v potravě, což je z dlouhodobého hlediska riziko rozvoje sarkopenie a dalšího zhoršení stavu pacientů. Trend poklesu relativní utilizace proteinů mezi nemocnými a zdravými muži byl na hranici statistické významnosti.

Pro objasnění souvislostí mezi prediktory morbidity a mortality s utilizací substrátů je nutné provést více studií, protože dosud žádná studie korelace mezi prediktory a utilizací nezjišťovala. Jak je již výše zmíněno, Rao a kol. (2012) vysvětluje preferenci v oxidaci lipidů před sacharidy u těžších stavů nemoci, také v naší studii vyšla pozitivní korelace mezi utilizací lipidů a prediktory morbidity a mortality. Ačkoli rozdíly v utilizaci lipidů mezi muži a ženami nebyly významné, statisticky významné korelace naše studie prokázala jen u žen. U utilizace proteinů jsme v naší studii našli pouze trend negativní korelace s ADO indexem. To je ve shodě s faktem, že nízká utilizace proteinů může být způsobena nedostatečným příjmem aminokyselin a vést k sarkopenii a zhoršení zdravotního stavu.

9 Závěr

Cílem našeho výzkumu bylo vyhodnocení souvislostí mezi utilizací nutričních substrátů a prediktory morbidity a mortality u pacientů s CHOPN. Do studie bylo zapojeno celkem 60 dobrovolníků, z toho 51 pacientů v různých stádiích CHOPN. Ostatní zdraví jedinci tvořili kontrolní skupinu pro porovnání výsledků.

Hlavními prediktory morbidity a mortality, kterými jsme se zabývali, byly indexy BODE, uBODE a ADO. Podle dosavadních studií je nejspolehlivějším prediktorem tříleté mortality ADO index, který v naší studii dosahoval mediánu hodnot 4, což pro pacienty značí pouze hraniční riziko tříleté mortality. Statisticky vyšší hodnoty byly zaznamenány pouze v indexu uBODE ve srovnání žen proti mužům.

Vyhodnocení utilizace nutričních substrátů prokázalo statisticky významné rozdíly pouze u relativní utilizace proteinů, která u skupiny CHOPN dosahovala mediánu hodnot 17 % oproti kontrolní skupině, jejíž medián byl 22 %.

Zjistili jsme také statisticky významné kladné korelace utilizace lipidů s prediktory morbidity a mortality u žen a trend negativní korelace mezi utilizací proteinů a ADO indexem u mužů.

10 Seznam zkratek

BIS – bioimpedance spectroscopy, bioimpedanční spektroskopie

BMI – body mass index, index tělesné hmotnosti

CF – cystická fibróza

CVD – Cardiovascular Disease, nemoc kardiovaskulárního systému

DM – diabetes mellitus

FEV₁ – forced expiratory volume in one second, usilovně vydechnutý objem za první sekundu usilovného výdechu

FFM – fat free mass, tukuprostá hmota

FVC – forced vital capacity, usilovná vitální kapacita

GOLD – Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease

CHOPN – chronická obstrukční plicní nemoc

KV – kardiovaskulární

MMRC – Modified Medical Research Council

nRQ – non-protein respiratory quotient, nebílkovinný respirační kvocient

PEF – peak expiratory flow, vrcholový výdechový průtok

REE – resting energy expenditure, klidový energetický výdej

REE-IC – klidový energetický výdej měřený pomocí indirektní kalorimetrie

RQ – respiratory quotient, respirační kvocient

SGRQ – Saint George's Respiratory Questionnaire

11 Seznam tabulek

Tabulka č. 1. Stádia CHOPN dle GOLD (upravená tabulka, Rabe a kol., 2007)

Tabulka č. 2. Hodnota BODE indexu (upravená tabulka, Celli a kol., 2004)

Tabulka č. 3. BMI

(upravená tabulka, dostupné z: http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html)

Tabulka č. 4. MMRC – škála dušnosti (upravená tabulka, dostupné z <http://copdx.org.au/copd-x-plan/confirm-diagnosis/c2-diagnosis/>)

Tabulka č. 5. Bodová stupnice pro ADO index (upravená tabulka, Puhan a kol., 2009)

Tabulka č. 6. Bodová stupnice pro update ADO index (upravená tabulka, Puhan a kol., 2012)

Tabulka č. 7. Základní parametry pacientů

Tabulka č. 8. Prediktory morbidity a mortality u pacientů s CHOPN

Tabulka č. 9. Korelace utilizace lipidů v g/den

Tabulka č. 10. Korelace utilizace lipidů v g/kg

Tabulka č. 11. Korelace utilizace lipidů v g/kg FFM

Tabulka č. 12. Korelace utilizace lipidů v g/m²

Tabulka č. 13. Korelace utilizace proteinů v g/den

Tabulka č. 14. Korelace relativní utilizace proteinů

Tabulka č. 15. Korelace utilizace proteinů v g/m²

12 Seznam grafů

Graf č. 1. Rozložení osob podle skóre – uBODE index

Graf č. 2. Rozložení osob podle skóre – BODE index

Graf č. 3. Rozložení osob podle skóre – ADO index

Graf č. 4. Absolutní utilizace sacharidů – skupina CHOPN vs. kontrolní skupina

Graf č. 5. Relativní utilizace sacharidů – skupina CHOPN vs. kontrolní skupina

Graf č. 6. Absolutní utilizace lipidů – skupina CHOPN vs. kontrolní skupina

Graf č. 7. Relativní utilizace lipidů – skupina CHOPN vs. kontrolní skupina

Graf č. 8. Absolutní utilizace proteinů – skupina CHOPN vs. kontrolní skupina

Graf č. 9. Relativní utilizace proteinů – skupina CHOPN vs. kontrolní skupina

13 Seznam obrázků

Obrázek č. 1. Schéma vyšetření plicních objemů pomocí spirometru (dostupné z: <http://www.wikiskripta.eu/index.php/Spirometrie>)

Obrázek č. 2. Křivka objem – čas (dostupné z: <http://www.nataliescasebook.com/tag/spirometry>)

Obrázek č. 3. Křivka průtok – objem (dostupné z: <http://www.nataliescasebook.com/tag/spirometry>)

Obrázek č. 4. Zařízení pro měření nepřímé kalorimetrie pomocí kanopy (dostupné z: <http://cw.routledge.com/textbooks/9780340815694/images1eiii.htm>)

14 Použitá literatura

1. BARWELL, ND., MALKOVA, D., LEGGATE, M., GILL, JMR. Individual responsiveness to exercise-induced fat loss is associated with change in resting substrate utilization. *Metabolism Clinical and Experimental*. 2009;58:1320-1328
2. CAMICIOTTOLI, G., BIGAZZI, F., BARTOLUCCI, M. a kol. BODE-index, modified BODE-index and ADO-score in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Relationship with COPD phenotypes and CT lung density changes. *COPD*. 2012;9:297-304
3. CELLI, BR., COTE, CG., MARIN, JM. a kol. The body mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *New England Journal of Medicine*. 2004;350:1005-1012
4. Copdx.org.au: Diagnosis. *Full COPD-X Guidelines*. Dostupné z: <http://copdx.org.au/copd-x-plan/confirm-diagnosis/c2-diagnosis/> [citováno 10. 11. 2015]
5. GHANASSIA, E., BRUN, JF., FEDOU, C., RAYNAUD, E., MERCIER, J. Substrate oxidation during exercise: type 2 diabetes is associated with a decrease in lipid oxidation and an earlier shift towards carbohydrate utilization. *Diabetes metab*. 2006;32:604-610
6. HALL, KD., BAIN, HL., CHOW, CC. How adaptations of substrate utilization regulate body composition. *International Journal of Obesity*. 2007;31:1378-1383
7. HRONEK, M., KLENERA, P., TOSNER, J. a kol. Anthropometric measured fat-free mass as essential determinant of resting energy expenditure for pregnant and non-pregnant women. *Nutrition*. 2011; 27:885-890
8. HUSSEIN, NA., GERBEN, R., SCHOENENBERGER, L., a kol. The ADO Index as a Predictor of Two-Year Mortality in General Practice-Based Chronic Obstructive Pulmonary Disease Cohorts. *Respiration*. 2014;88:208-214
9. JONES, RC., PRICE, D., CHAVANNES, NH. a kol. Multi-component assessment of chronic obstructive pulmonary disease: an evaluation of the ADO and DOSE indices and the global obstructive lung disease categories in international primary care data sets. *Primary Care Respiratory Medicine*. 2016;26:16010
10. LANGEN, RCJ., GOSKER, HR., REMELS, AHV., SCHOLS, AMWJ. Triggers and mechanism of skeletal muscle wasting in chronic obstructive pulmonary disease. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. 2013;45:2245-2256
11. MELZER, K. Carbohydrate and fat utilization during rest and physical activity. *The European e-Journal of Clinical Nutrition and Metabolism*. 2011;6:e45-e52
12. MUSIL, J. Chronická obstrukční plicní nemoc – choroba stále aktuální. *Interní medicína pro praxi*. 2009;11(7 a 8):319-323

13. Nataliescasebook.com Basic principles. *Spirometry*. Dostupné z: <http://www.nataliescasebook.com/tag/spirometry> [citováno 17. 2. 2016]
14. PALATKA, K. Funkční vyšetření plic a jeho význam. Dostupné z: <http://zdravi.e15.cz/clanek/priloha-lekarske-listy/funkcni-vysetreni-plic-a-jeho-klinicky-vyznam-173677> poslední aktualizace 30. 6. 2006 [citováno 18.2.2016]
15. PAUK, N. Chronická obstrukční plicní nemoc. In WIDIMSKÝ, P., ZATLOUKAL, P., PAUK, N. a kol. *Srdce a plíce (Moderní učebnice kardiologie a pneumologie)*. Projekt OPVA Elektronické srdce a plíce (CZ.2.17/3.1.00/33276). Dostupné z: http://www2.lf3.cuni.cz/opencms/export/sites/www.lf3.cuni.cz/cs/pracoviste/3interni/vyuka/el_srdce_a_plice_dil1.pdf poslední aktualizace 26. 10. 2011 [citováno 28. 10. 2015]
16. POLÁKOVÁ, T. *Hodnocení energetického metabolismu u pacientů s chronickou obstrukční plicní nemocí*. Hradec Králové 2015;58. Univerzita Karlova v Praze. Farmaceutická fakulta v Hradci Králové. Diplomová práce. Vedoucí diplomové práce PharmDr. Miroslav Kovařík, PhD.
17. POVÝŠIL, C. Patologie dýchacího ústrojí. In POVÝŠIL, C., ŠTEINER, I. a kol. *Speciální patologie*. 2.vyd. Praha: Galén, 2007:99 ISBN 978-80-7262-494-2
18. PUHAN, MA., GARCIA-AYMERICH, J., FREY, M. a kol. Expansion of the prognostic assessment of patients with chronic obstructive pulmonary disease: the update BODE index and the ADO index. *Lancet*. 2009;374:701-711
19. PUHAN, MA., HANSEL, NN., SOBRADILLO, P. a kol. Large-scale international validation of the ADO index in subjects with COPD: an individual subject data analysis of 10 cohorts. *BMJ Open*. 2012;2
20. RABE, KF., HURD, S., ANZUETO, A. a kol. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2007;176:535
21. RAMIRES, BR., de OLIVEIRA, EP., PIMENTEL, GD. a kol. Resting energy expenditure and carbohydrate oxidation are higher in elderly patients with COPD: a case control study. *Nutritional Journal*. 2012;11:37
22. RAO, ZY., WU, XT., WANG, MY., HU, W. Comparison between measured and predicted resting energy expenditure in mechanically ventilated patients with COPD. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*. 2012;21(3):338-346
23. Routledge.com: Energy expenditure and its measurement. *Sport and exercise science*. Dostupné z: <http://cw.routledge.com/textbooks/9780340815694/images1eiii.htm> [citováno 23. 3. 2016]

24. SARKAR, SK. a kol. Evaluation of correlation of BODE index with health-related quality of life among patients with stable COPD attending a tertiary care hospital. *Lung India*. 2015;32(1):24-27
25. SERGI, G., COIN, A., MARIN, S. a kol. Body composition and resting energy expenditure in elderly male patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respiratory Medicine*. 2006;100(10):1918-1924
26. WARD, SA., TOMEZSKO, JL., HOLSCLAW, DS., PAOLONE, AM. Energy expenditure and substrate utilization in adults with cystic fibrosis and diabetes mellitus. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 1999;69:913-919
27. Who.int: BMI Classification. *World Health Organization*. Dostupné z: http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html [citováno 9. 11. 2015]
28. Wikiskripta.eu: *Spirometrie*. Dostupné z: <http://www.wikiskripta.eu/index.php/Spirometrie> [citováno 17. 2. 2016]
29. YING, BW., SONG, XB., FAN, H., WANG, LL. a kol. Plasma ghrelin levels and weight loss in Chinese Uygur patients with chronic obstructive pulmonary disease. *The Journal of International Medical Research*. 2008;36:1371-1377
30. ZADÁK, Z., HRONEK, M. Stanovení potřeby energie. In ZADÁK, Z., KVĚTINA, J. a kol. *Metodologie předklinického a klinického výzkumu v metabolismu, výživě, imunologii a farmakologii*. 1. vyd. Praha: Galén, 2011:333. ISBN 978-80-762-748-6