

**Univerzita Karlova v Praze
Lékařská fakulta v Hradci Králové**



**Vliv těžkého onemocnění na termický efekt parenterální
výživy a oxidaci substrátů**

**The influence of severe illness on the thermic effect of
parenteral nutrition and substrates oxidation.**

Jiří Bajnárek

Autoreferát disertační práce

Doktorský studijní program: vnitřní nemoci

Hradec Králové

2014

**Univerzita Karlova v Praze
Lékařská fakulta v Hradci Králové**

**Vliv těžkého onemocnění na termický efekt parenterální
výživy a oxidaci substrátů**

**The influence of severe illness on the thermic effect of
parenteral nutrition and substrates oxidation.**

Jiří Bajnárek

Autoreferát disertační práce

Doktorský studijní program: vnitřní nemoci

Hradec Králové

2014

Disertační práce byla vypracována v rámci kombinovaného studia doktorského studijního programu vnitřní nemoci na Katedře interních oborů Lékařské fakulty UK v Hradci Králové.

Autor: MUDr. Jiří Bajnárek
III. interní gerontometabolická klinika
Lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Hradci Králové
Fakultní nemocnice Hradec Králové

Školitel: Prof. MUDr. Luboš Sobotka, CSc.
III. interní gerontometabolická klinika
Lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Hradci Králové
Fakultní nemocnice Hradec Králové

Oponenti: Doc. MUDr. Jan Kábrt, CSc.
Interní oddělení
Clinicum a.s., Praha

Doc MUDr. Zdeněk Wilhelm, CSc.
Fyziologický ústav
Lékařská fakulta Masarykovy univerzity v Brně

Termín a místo obhajoby disertační práce: Hradec Králové

Tato práce vznikla za podpory grantu GAUK 120707/2007 C - 2207

S disertační prací je možno se seznámit na studijním oddělení děkanátu Lékařské fakulty v Hradci Králové, Univerzity Karlovy v Praze, Šimkova 870, 500 38 Hradec Králové (tel. 495 816 131).

Prof. MUDr. Jan Bureš, CSc.
Předseda komise pro obhajoby disertačních prací
v doktorském studijním programu Vnitřní nemoci.

OBSAH

1. Souhrn	4
2. Summary	5
3. Úvod	6
3.1 Definice termického efektu	6
3.2 Složky termického efektu, termický efekt jednotlivých substrátů	6
3.3 Faktory potenciálně ovlivňující termický efekt parenterální výživy u těžce nemocných	6
3.4 Vliv těžkého onemocnění na oxidaci energetických substrátů	7
3.5 Vliv parent. výživy na ventilaci těžce nemocných	8
4. Cíle disertační práce	8
5. Materiál a metody	8
5.1 Soubor nemocných	8
5.2 Protokol	9
5.3 Výpočty	9
5.4 Laboratorní analýza	10
5.5 Statistické zpracování	10
6. Výsledky	11
6.1 Charakteristiky účastníků studie	11
6.2 Dynamika energetického výdeje	11
6.3 Oxidace tuků	14
6.4 Oxidace sacharidů	16
6.5 Oxidace proteinů	18
6.6 Respirační kvocient	18
6.7 Dynamika minutové ventilace a produkce CO ₂	18
6.8 Laboratorní parametry	19
7. Diskuse	21
8. Závěry	24
8.1 Teoretické poznatky	24
8.2 Potenciální klinické aplikace výsledků studie	24
9. Použitá literatura	25
10. Publikační a přednášková aktivita	31
10.1 Původní články	31
10.2 Přehledové články	31
10.3 Abstrakta	31
10.4 Přednášky	32
10.5 Postery	32

1. SOUHRN

Cíl studie: Výše termického efektu (TE) parenterální výživy (PV) podané těžce nemocným není známá. Cílem naší práce bylo změřit TE a dynamiku oxidace energetických substrátů PV v této populaci.

Typ studie: prospektivní

Materiál a metody: Do studie bylo zařazeno 21 pacientů interní JIP (APACHE II skóre $15,1 \pm 7,9$). Po 12h lačnění (infuze krystaloidů) jim byla po dobu 24h podávána standardní PV (aminokyseliny – 1,2; tuk LCT/MCT – 0,5; glukóza – $4 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$). Ve srovnání s běžnou praxí se jednalo o výživu relativně bohatou na sacharidy s nízkou dávkou tuku. Energetický výdej (EV) a oxidace energetických substrátů byla měřena metodou indirektní kalorimetrie před zahájením PV a následně po 2, 5, 12 a 24 hodinách jejího podávání. Byl posouzen vliv tíže onemocnění (APACHE II skóre, SOFA skóre) na sledované parametry.

Výsledky: TE parenterální výživy dosáhl maxima $6,6 \pm 9,5 \%$ ($p=0,004$) po 5 hodinách od zahájení infuze PV a poté postupně klesal k výchozí hodnotě. Velikost TE nebyla ovlivněna tíží základního onemocnění. Oxidace tuku byla při PV suprimována z počátečních $0,88 \pm 0,60$ na minimum $0,02 \pm 1,0 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ ($p<0,001$) ve 12. hodině. Míra suprese pozitivně korelovala s tíží onemocnění ($R=0,56$; $p=0,018$). Oxidace sacharidů rostla během parenterální výživy z úvodních $1,19 \pm 1,67$ na maximum $3,46 \pm 2,14 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ ($p<0,001$) ve 12. hodině. Míra zvýšení oxidace sacharidů při PV pozitivně korelovala s tíží onemocnění ($R=0,52$; $p=0,03$).

Závěr: Termický efekt PV podané těžce nemocným je přechodný jev a téměř vymizí po 12 hodinách nutriční léčby. Není ovlivněn tíží stavu. Míra suprese oxidace tuků i nárůst oxidace sacharidů během PV jsou přímo úměrné tíží základního onemocnění.

Klíčová slova: energetický výdej, indirektní kalorimetrie, parenterální výživa, umělá plicní ventilace, JIP

2. SUMMARY

Objective: The thermic effect (TE) of parenteral nutrition (PV) is not known in severely ill patients. The aim of our study was to measure TE and the dynamics of substrates oxidation during PV in this population.

Type of the study: prospective

Material and methods: After a fastening period of 12 hours (infusion of saline) we administered to ICU patients (N=21) total PV of the following composition: amino acids 1.2 mg, fat 0.5 mg, glucose 4.0 mg per minute per kilogram of ideal body weight. Prior to PV administration and subsequently 2, 5, 12, and 24 hour later energy expenditure (EV) and oxidation of energy substrates were measured by indirect calorimetry. The correlation between assessed parameters and APACHE II score and SOFA score was searched.

Results: TE reached its maximum 5 hours after the onset of PV (6.6 ± 9.5 % ($p=0.004$)) and then it gradually declined. It was not influenced by disease severity. Lipid oxidation was suppressed from the fasting level of 0.88 ± 0.60 to the minimum of 0.02 ± 1.0 $\text{mg.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ ($p<0.001$), whereas glucose oxidation increased from 1.19 ± 1.67 to the maximum of 3.46 ± 2.14 $\text{mg.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ ($p<0.001$) in the 12th hour. The rate of suppression of lipid oxidation by PV was directly correlated with APACHE II score ($R=0.56$; $p=0.018$)

Conclusions: The TE of PV administered to medical ICU patients was a transient phenomenon. Its average magnitude was 6.6 %. The rate of suppression of lipid oxidation as well as the increase in carbohydrates oxidation during PV were directly correlated to the severity of the underlying illness.

Key words: energy expenditure, indirect calorimetry, parenteral nutrition, artificial ventilation, ICU

3. ÚVOD

3.1 Definice termického efektu

Pojem termický efekt (TE) popisuje nárůst energetického výdeje (EV) související s výživou. Dostupná literatura nenabízí uniformní definici TE. Nejčastěji bývá TE definován jako poměr zvýšení EV indukovaného výživou k celkovému množství energie ve výživě obsažené. Druhou možností je poměr výživou indukovaného nárůstu EV ku EV těsně před podáním výživy. Takto byl TE definován v naší práci.

3.2 Složky termického efektu, termický efekt jednotlivých substrátů

TE je složen z obligatorní a fakultativní komponenty. Obligatorní komponenta TE pokrývá energetické potřeby zpracování a využití živin v těle. Energetické nároky trávení a absorpce nejsou známy. Fakultativní komponenta TE je spojena s nutricí indukovanou stimulací sympatiku (ROTHWELL, 1979, 1981; ACHESON 1983, 1984).

Dle dostupné literatury se TE glukózy pohybuje mezi 1,2 a 10 % (VERNET, 1986a; CARLOSON, 1997; ACHESON, 1984, CHRISTIN, 1986). Po parenterálním podání tuku byl zjištěn TE 2-3 % (JEQUIER, 1986). TE proteinů se pohybuje kolem 30-40 % a závisí na konkrétním zastoupení jednotlivých aminokyselin v přijaté bílkovině (ARNOLD, 1989).

V minulosti bylo zkoumáno, zdali je TE smíšené výživy dán prostým součtem TE jednotlivých energetických substrátů. Alternativně bylo zvažováno, že by jednotlivé substráty mohly sdílet některé mechanismy aktivace energetického metabolismu a výsledný TE by byl nižší než prostý součet. Tato druhá teorie se na základě přímých měření TE nepotvrdila (CARLSON, 1997).

Relativní podíl jednotlivých orgánových skupin na celkovém TE zůstává předmětem diskuzí. Uváděný podíl splanchniku je kolem 50 % celotělového TE (BRUNDIN, 1991), podíl kosterního stavu se pohybuje mezi 35 a 65% (SIMONSEN, 1995; JENSEN 1995).

3.3 Faktory potenciálně ovlivňující TE parenterální výživy u těžce nemocných

Parenterální výživa (PV) je rozšířená metoda nutriční podpory těžce nemocných. Nicméně ani po více než 40 letech jejího užívání nejsou některé její vlivy na energetický metabolismus plně známy. Podílí se na tom jak heterogenita populace těžce nemocných, tak metodologické obtíže spojené s měřením EV u uměle ventilovaných pacientů.

TE parenterální výživy podané těžce nemocným se může lišit od TE, který indukuje stejné množství živin podané ústy zdravým lidem. Uplatňují se faktory související jak s formou nutriční podpory tak s vlastním onemocněním. Parenterální cesta podání výživy vedla v dosavadních experimentech ke stejnému (VERNET, 1986a,b) nebo nižšímu (SEKHAR, 1998) TE ve srovnání s enterální aplikací. Těžké onemocnění per se stimuluje sympatikus a druhotně zvyšuje EV (GROVES, 1973; BENEDICT, 1978; WHITE, 1987). To může oslabit vliv výživy na vegetativní nervový systém a snížit fakultativní komponentu TE (ARNOLD, 1989).

Intenzivní inzulinová léčba se stala standardní součástí péče o závažně nemocné pacienty na JIP. Podání inzulinu může významně ovlivnit oxidaci substrátů (ROTHWELL, 1983). Vliv léčby inzulinem na TE je nejasný.

TE parenterálně podaných živin byl zkoumán u zdravých dobrovolníků i u těžce nemocných. Výše TE uváděna v těchto studiích se pohybuje mezi 9 a 27% (VERNET, 1986; ARNOLD, 1989; CARLSON 1997). TE parenterální výživy u těžce nemocných léčených inzulinem nebyl dosud popsán. Není rovněž známo, jak léčba inzulinem ovlivňuje vzorec oxidace substrátů v této populaci.

3.4 Vliv těžkého onemocnění na oxidaci energetických substrátů

Energetický metabolismus je v průběhu těžkého onemocnění determinován souborem změn hladin cytokinů a hormonů. Jde o poměrně uniformní reakci organismu na různorodé etiologie závažného onemocnění. Mezi cytokiny se jedná zejména o zvýšení hladin TNF α , IL-1, 2 a 6. V endokrinní oblasti pak o známé zvýšení kortizonu, somatotropinu, glukagonu a katecholaminů s navozením periferní inzulinorezistence.

Metabolismus energetických substrátů je charakterizován zejména proteokatabolizmem, který je obtížně suprimovatelný nutriční podporou. Kvantitativní změny ve využití sacharidů a tuků jsou pouze částečně známy.

Různé experimentální práce sledující schopnost těžce nemocných oxidovat glukózu za bazálních podmínek dospěly k protichůdným závěrům. Jejich autoři popisují významně sníženou (SAEED, 1999; STONER, 1983), nezměněnou (GREEN, 1995; VIRKAMÄKI, 1992) ale i významně zvýšenou (WOLFE, 1991) oxidativní kapacitu těchto pacientů pro glukózu. Rutinní použití intenzivní inzulinové léčby v posledních letech vneslo do této problematiky novou neznámou.

Doposud provedená měření oxidace tuku u těžce nemocných nedošla k jednoznačnému závěru. Existují práce popisující její vysokou rychlost obtížně suprimovatelnou podáním vysokých dávek glukózy (STONER, 1983). Jiné experimenty naopak zaznamenaly nízkou rychlost oxidace tuků u závažně nemocných, jimž byla podána výživa bohatá na sacharidy (NORDENSTRÖM, 1983).

Výsledky doposud provedených studií nedávají jednoznačný obraz o vzájemných interakcích metabolismu cukrů a tuků v podmínkách těžkého onemocnění. Většina výzkumných prací na tomto poli byla navíc provedena v době před zavedením intenzivní inzulinové léčby do rutinní praxe. Přesný vliv tohoto faktoru na vzorec oxidace cukrů a tuků není u závažně nemocných znám.

3.5 Vliv parenterální výživy na ventilaci těžce nemocných

Optimální složení PV by mělo vést k maximálnímu tolerovanému přívodu energie a substrátů organismu. Cílem je minimalizace proteokatabolizmu a úbytků ostatních substrátů v důsledku závažného onemocnění (underfeeding). Zároveň by mělo být spojeno s minimem nežádoucích účinků excesivního přívodu některého substrátu či celkové energie (overfeeding). Optimální množství ani poměr makronutrientů v PV, kterými je takového stavu u těžce nemocných dosaženo, nejsou jednoznačně známy. Z hlediska možného významného zvýšení produkce CO_2 a nároků na ventilaci je limitující zejména dávka sacharidů. Při použití PV s glukózou jako jediným zdrojem neproteinové energie byl u těžce nemocných zaznamenán až 53 % vzestup VCO_2 a 121% vzestup minutové ventilace (ASKANAZI, 1980). Změna z PV s neproteinovou energií pokrytou sacharidy a tukem v poměru 1:1 na PV složenou pouze z proteinu a glukózy vedla k nárůstu VCO_2 o 20 % a minutové ventilace (MV) o 26 % (ASKANAZI, 1981). Velikost nárůstu závisí kromě vzájemného poměru živin na jejich absolutním množství. Jedním z cílů naší práce bylo proto sledovat vliv námi podávané PV (78% neproteinové energie ve formě sacharidů) na VCO_2 a MV.

4. CÍLE DISERTAČNÍ PRÁCE

1. Změřit velikost maximálního TE parenterální výživy v prvních 24 hodinách jejího podávání a zaznamenat jeho dynamiku v čase.
2. Posoudit vliv tíže základního onemocnění na velikost TE parenterální výživy
3. Sledovat dynamiku oxidace energetických substrátů během prvních 24 hodin podávání PV
4. Posoudit vliv tíže základního onemocnění na oxidaci energetických substrátů
5. Změřit vliv PV na minutovou ventilaci nemocných a produkci CO_2

5. MATERIÁL A METODY

5.1 Soubor nemocných

Soubor byl tvořen 21 pacienty (12 mužů, 9 žen) léčených na interní JIP Fakultní nemocnice Hradec Králové mezi říjnem 2006 a prosincem 2008. Všichni nemocní vyžadovali léčbu úplnou PV z důvodu základního onemocnění. Vyřazení byli nemocní fyzicky či psychicky neklidní ať už z důvodu vlastního onemocnění (delirium apod.) či diagnostických a léčebných procedur (rehabilitace, invazivní vyšetření apod.). 19 pacientů bylo invazivně ventilovaných endotracheální či tracheostomickou kanylou, 2 dýchali spontánně. Studie byla schválena etickou komisí FN Hradec Králové. Všichni zařazení pacienti poskytli verbální informovaný souhlas.

5.2 Protokol

Před začátkem měření byli nemocní ponecháni 12 hodin bez přívodu energetických substrátů. Poté byla podána totální PV tohoto složení:

aminokyseliny (Neonutrin 15%, Infusia Ltd. Hořátev, Česká republika)	1,2 mg.kg ⁻¹ .min ⁻¹
tuková emulze (Lipofundin LCT/MCT 20%, Braun, Melsungen, Německo)	0,5 mg.kg ⁻¹ .min ⁻¹
glukóza (Ardeanutrisol G 40, Ardeapharma, Ševětín, Česká republika)	4,0 mg.kg ⁻¹ .min ⁻¹

Množství podaných živin i následné výpočty byly vztaženy k ideální tělesné hmotnosti (IBW) vypočtené dle Lorenzovy rovnice:

$$IBW [kg] = \text{výška [cm]} - 100 - \{(\text{výška [cm]} - 150)/2,5\}$$

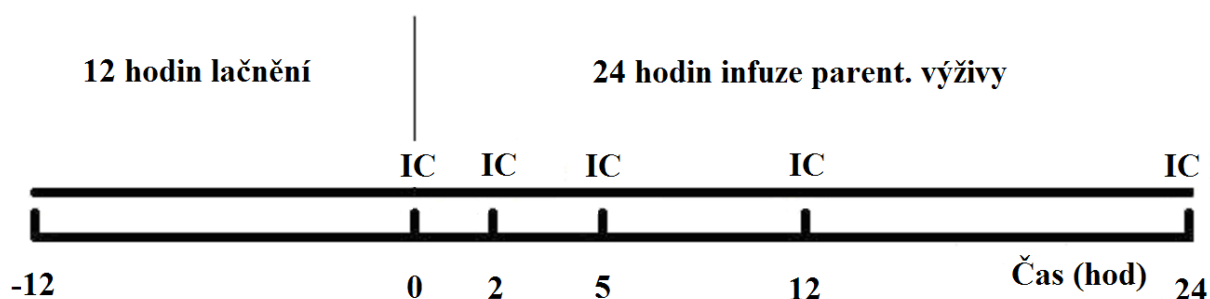
Vak PV All in One byl připraven nemocniční lékárnou FNHK. Glykémie byla korigována infuzí inzulínu dle místního glykemického protokolu (MOTTL, 2008) s cílem udržení v rozmezí 4,5 – 6,1 mmol.l⁻¹. Bezprostředně před podáním výživy a poté 2, 5, 12 a 24 hodin po začátku podávání byl změřen EV a oxidace energetických substrátů metodou indirektní kalorimetrie (Vmax, Sensor Medics, Viasys, Conshohocken, PA, USA). Ve stejných časech byla odebrána venózní krev ke stanovení koncentrací glukózy, TG, VMK a inzulínu. Kvůli technickým obtížím při odběru krve byly tyto laboratorní hodnoty stanoveny u 17 subjektů, v případě VMK u 13 subjektů. Tíže onemocnění byla kvantifikována pomocí APACHE II skóre (Acute physiology and chronic health evaluation II score) (KNAUS, 1985) a SOFA skóre (Sequential Organ Failure Assessment score) (VINCENT, 1998). Obě skóre byla vypočtena z hodnot zjištěných v den studie. Design studie je znázorněn na obrázku 1.

5.3 Výpočty

Během indirektní kalorimetrie byly přímo měřeny následující veličiny: spotřeba kyslíku (VO_2), produkce CO_2 (VCO_2), minutová ventilace (MV), odpad urey do moči (UN). Zbylé proměnné byly vypočteny dle standardních rovnic (WEIR, 1949; ELIA 1992)

Obr. 1: Design studie.

Po 12 hodinách lačnění bylo zahájeno podávání totální PV. Měření indirektní kalorimetrie byla prováděna před a ve 2., 5., 12. a 24. hodině PV.



IC = měření EV a oxidace substrátů indirektní kalorimetrií

5.4 Laboratorní analýza

Volné mastné kyseliny byly stanoveny v plazmě kitem FFA-C (WAKO Chemicals GmbH., Neuss, Německo) a detekovány spektrofotometricky (ULTRASPECT-2, Pharmacia, Uppsala, Švédsko). Glukóza a triglyceridy byly kvantifikovány v séru enzymatickou metodou za použití analyzátoru MODULAR (Hoffmann-La Roche Ltd., Basel, Švýcarsko).

5.5 Statistické zpracování

Hodnoty jsou uvedeny jako průměr \pm směrodatná odchylka u dat s normálním rozdělením a jako medián (interkvartilové rozpětí) u dat s nenormálním rozdělením. Při hodnocení dat byly použity příslušné standardní statistické testy.

Statistická analýza byla provedena v programu SigmaStat 2.03 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA).

6. VÝSLEDKY

6.1 Charakteristiky účastníků studie

Charakteristiky souboru shrnuje tabulka 1. Energetický obsah podané výživy byl $2421 \pm 281 \text{ kcal.den}^{-1}$ ($38,3 \text{ kcal.kg}^{-1}.\text{den}^{-1}$) – tj. $141 \pm 24 \%$ REE.

Tab. 1: Charakteristiky účastníků

Charakteristiky pacientů	
Počet pacientů	N = 21
Ženy / muži	9:12
Věk: medián (min; max)	60 (36; 77)
Tělesná výška (cm)	$168,4 \pm 9,3$
Ideální tělesná hmotnost (kg)	$63,0 \pm 7,0$
Ideální BMI ¹ muži (kg.m^{-2})	$22,4 \pm 0,1$
Ideální BMI ženy (kg.m^{-2})	$21,7 \pm 0,4$
SOFA skóre	$6,3 \pm 3,3$
APACHE II skóre	$15,1 \pm 7,9$
Den pobytu na JIP	$20,0 \pm 16,7$
Axillární teplota	$37,2 \pm 0,8$

6.2 Dynamika EV

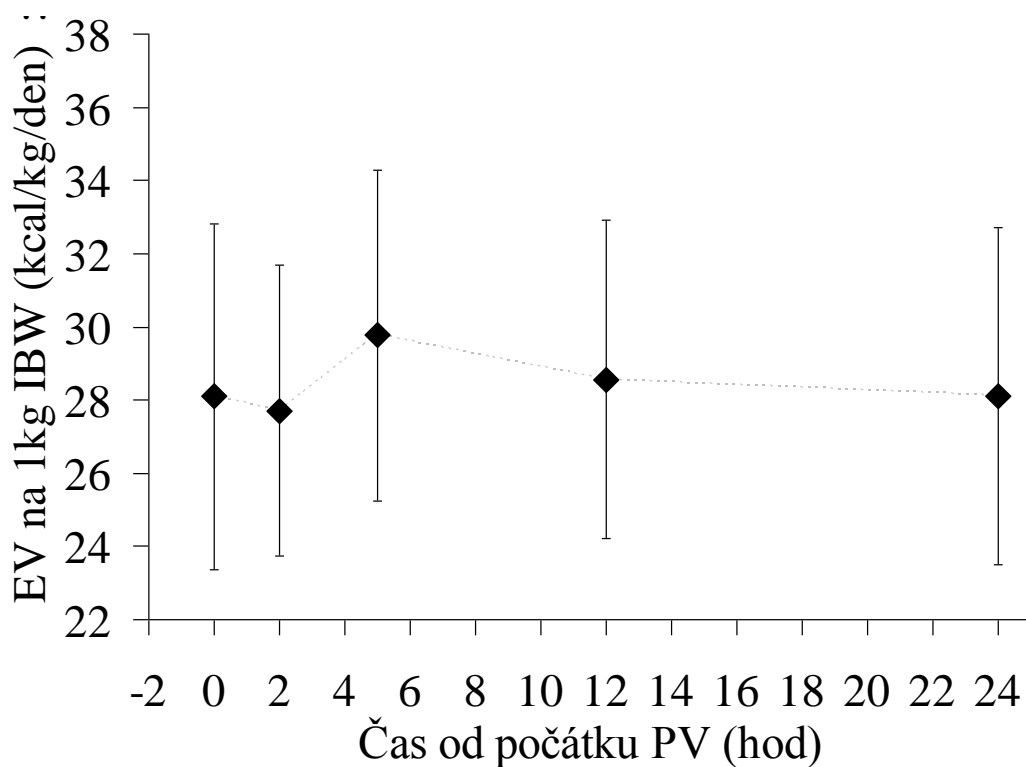
K maximálnímu zvýšení energetického výdeje o $6,6 \pm 9,5 \%$ ($P=0,004$; CI 95% 2,3-10,9) došlo po 5 hodinách od zahájení výživy. V dalších hodinách EV pozvolna klesal k výchozí hodnotě (obrázek 2; tabulka 2). Nárůst EV nekoreloval s tíží onemocnění. Překvapivá byla negativní korelace úvodního a průměrného EV s APACHE II skóre ($R=-0,54$ resp $-0,69$; $P=0,011$ a $<0,001$) (obrázek 4).

¹ K výpočtu ideálního BMI byla použita změřená výška a vypočtená ideální tělesná hmotnost (IBW)

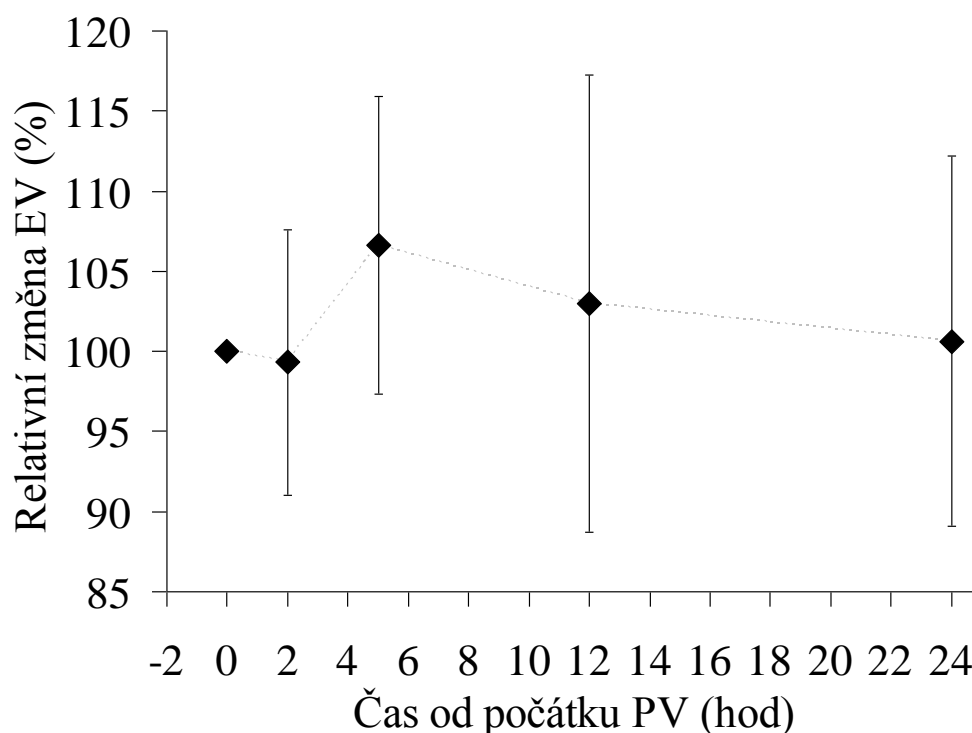
Tab. 2: Průměrné hodnoty EV, EV na kg IBW a relativní změny EV vztažené k výchozí hodnotě. * označuje významný rozdíl od výchozí hodnoty (P<0,05).

Čas PV hod	EV kcal.den ⁻¹	EE na 1kg IBW kcal.kg ⁻¹ .den ⁻¹	Relativní změna %
0	1765 ± 351	28,1 ± 4,8	100,0
2	1743 ± 320	27,7 ± 4,1	99,3 ± 8,5
5	1868 ± 343 *	29,8 ± 4,6 *	106,6 ± 9,5 *
12	1799 ± 352	28,6 ± 4,4	103,0 ± 14,6
24	1759 ± 313	28,1 ± 4,7	100,6 ± 11,8

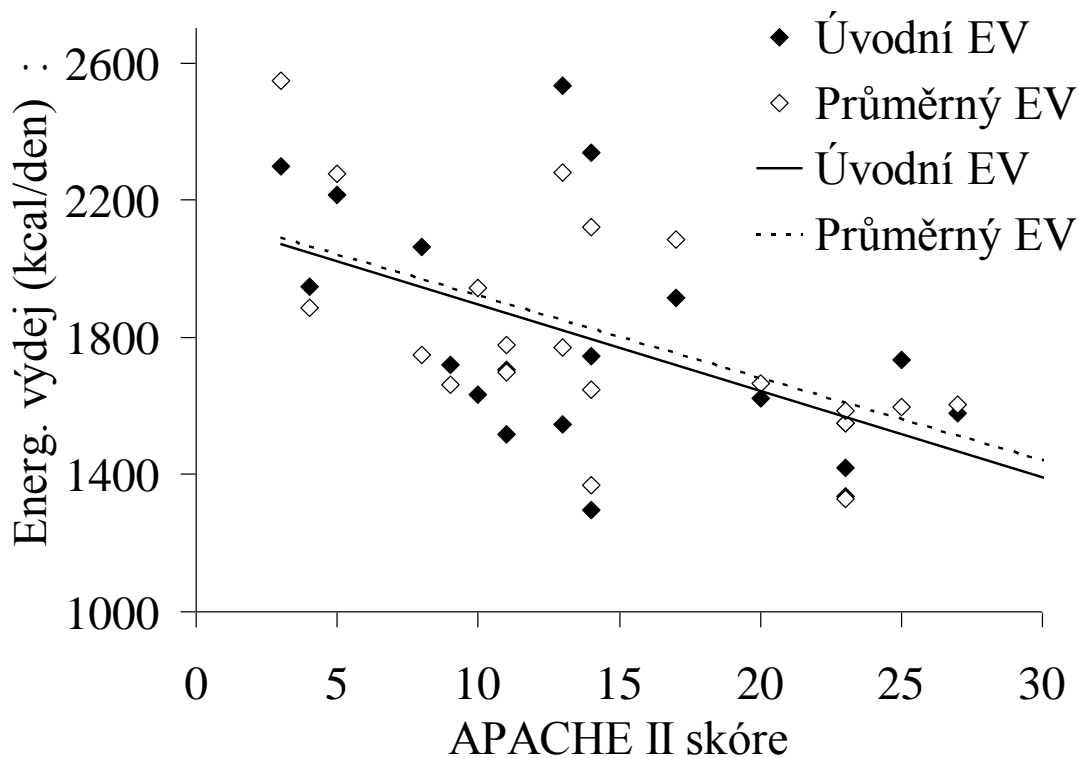
Obr. 2: Dynamika EV (na kg ideální tělesné hmotnosti). Po zahájení nutrice rostl EV na maximum v 5. hodině, následoval pokles k výchozí hodnotě.



Obr. 3: Relativní změna EV. Maximální vzestup EV byl pozorován v 5. hodině PV – průměrně 6,6 %.



Obr. 4: Negativní korelace úvodního a průměrného EV s tíží onemocnění.



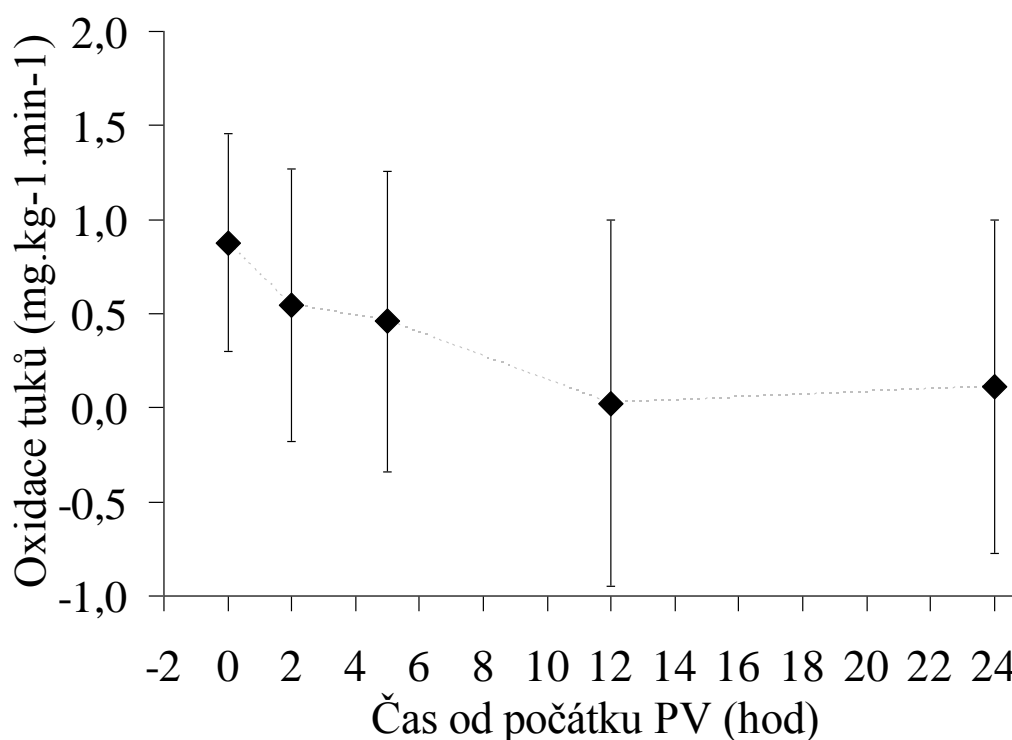
6.3 Oxidace tuků

Tato byla maximální před zahájením výživy ($0,88 \pm 0,60 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$). Po jejím podání klesla oxidace tuků na minimum $0,02 \pm 1,0 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ ve 12. hodině ($P < 0,001$) a setrvala nízká ($0,11 \pm 0,91 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ ve 24. hodině) (obrázek 5, tabulka 3). Velikost poklesu oxidace tuků v prvních 2, 5, 12 i 24 hodinách výživy pozitivně korelovala s tíží onemocnění (obrázek 7). Metodika výpočtu změny oxidace tuku oproti výchozí hodnotě u každého pacienta (ΔAUC) je popsána na obrázku 6.

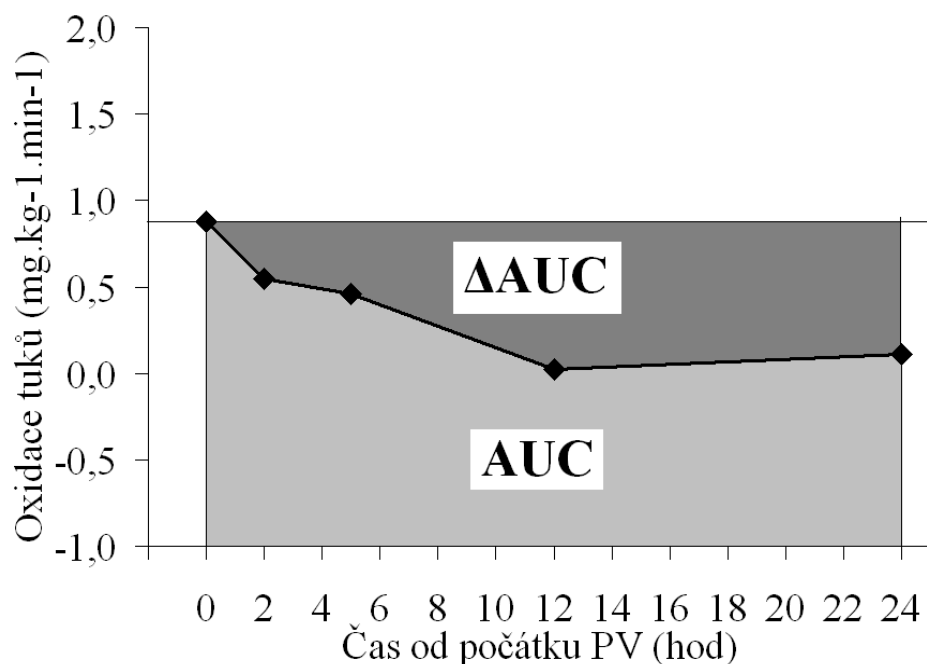
Tab. 3: Průměrné hodnoty oxidace substrátů.

Čas PV hod	Oxidace tuku $\text{mg.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$	Oxidace cukru $\text{mg.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$	Oxidace proteinu $\text{mg.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$
0	$0,87 \pm 0,60$	$1,19 \pm 1,67$	$1,31 \pm 0,58$
2	$0,54 \pm 0,75 *$	$1,98 \pm 1,82 *$	$1,31 \pm 0,58$
5	$0,45 \pm 0,82 *$	$2,57 \pm 2,10 *$	$1,31 \pm 0,58$
12	$0,02 \pm 1,0 *$	$3,46 \pm 2,14 *$	$1,31 \pm 0,58$
24	$0,11 \pm 0,91 *$	$3,17 \pm 2,08 *$	$1,31 \pm 0,58$

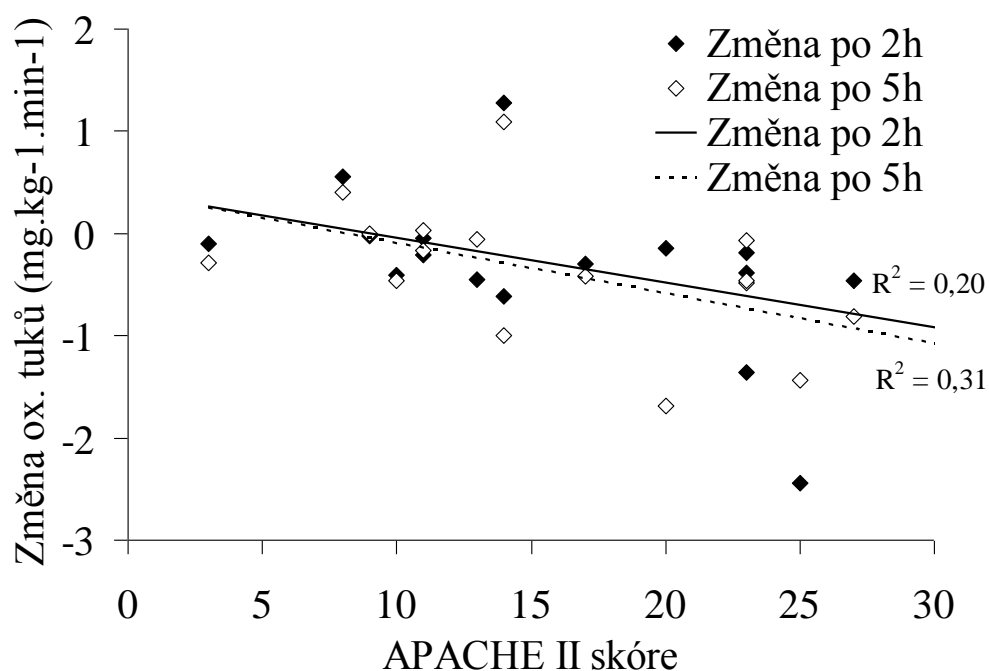
Obr. 5: Dynamika oxidace tuků. Tento parametr během výživy výrazně poklesl. Minima dosáhl po 12 hodinách od zahájení PV.



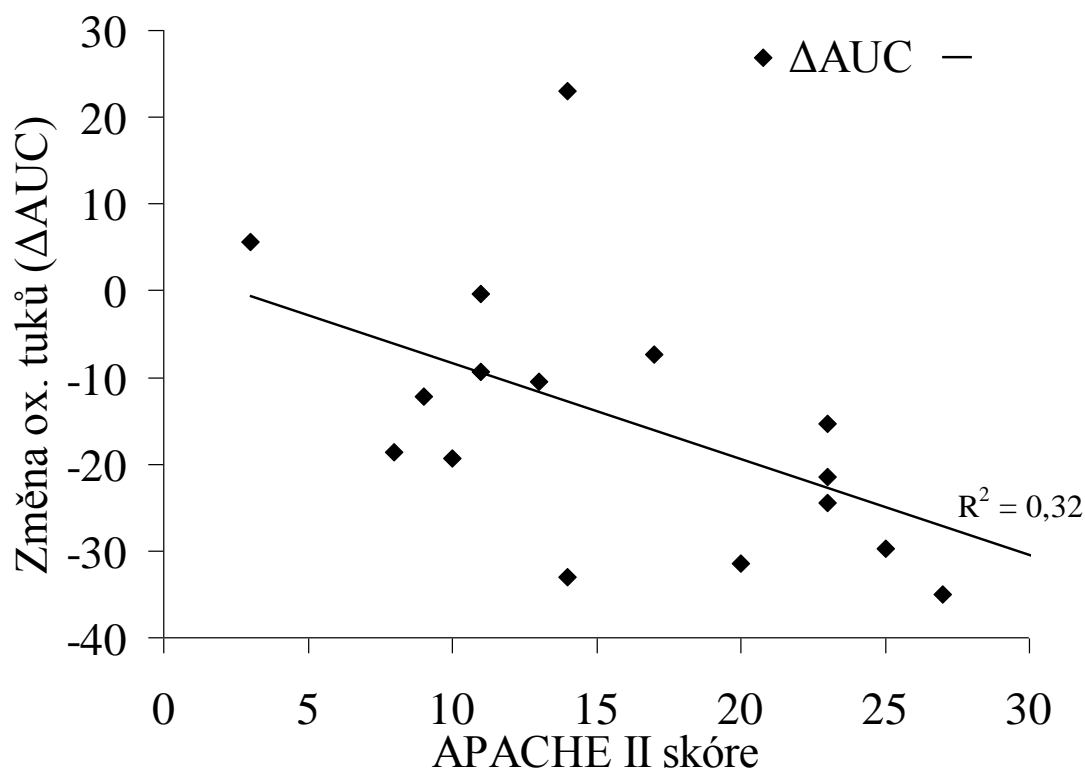
Obr 6: Obecná demonstrace výpočtu plochy AUC a Δ AUC u jednotlivých nemocných na příkladu jednoho pacienta. Plocha AUC charakterizuje průměrnou oxidaci lipidů během 24h, Zatímco Δ AUC vyjadřuje kvantitativní změnu oxidace tuků během 24h ve srovnání s výchozí hodnotou. Plochy AUC a Δ AUC byly analogicky spočítány pro každého pacienta. Tyto plochy byly vypočteny i pro kratší časové intervaly (0-2 h; 0-5 h a 0-12 h).



Obr. 7: Negativní korelace velikosti změny oxidace tuků po úvodních 2 a 5 hodinách PV s tíží onemocnění. Závažněji nemocní suprimovali během úvodních 2 resp. 5 hodin oxidaci tuků výrazněji.



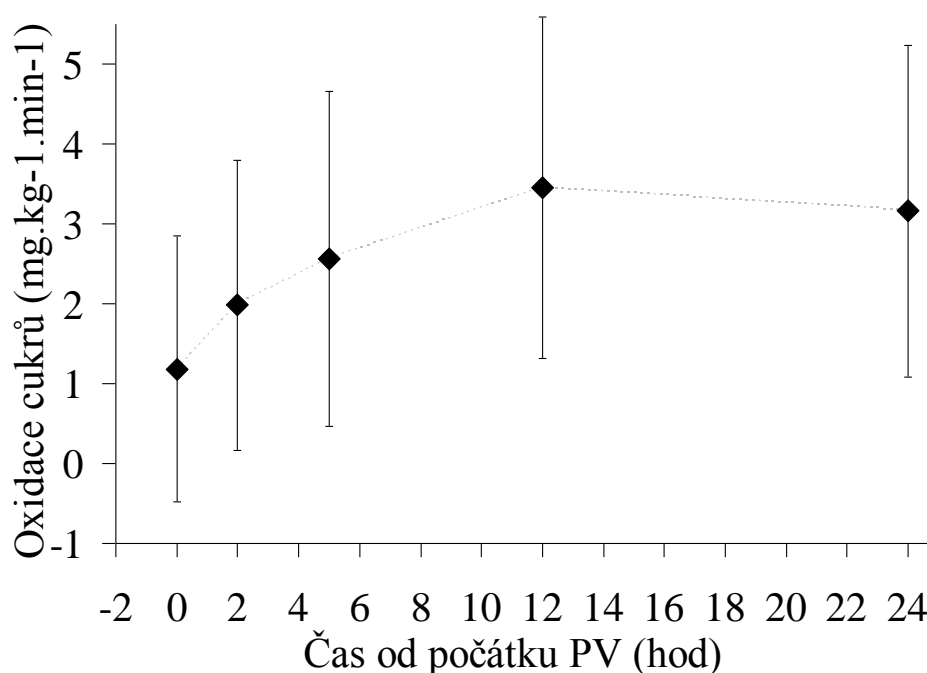
Obr. 8: Negativní korelace změny oxidace tuků vyjádřené jako ΔAUC během 24 hodin PV s tíží onemocnění. Závažněji nemocní pacienti suprimovali oxidaci tuků výrazněji ve srovnání s méně závažně nemocnými. Podobná závislost byla pozorována i při analýze časových intervalů 0-2, 0-5 a 0-12 hodin.



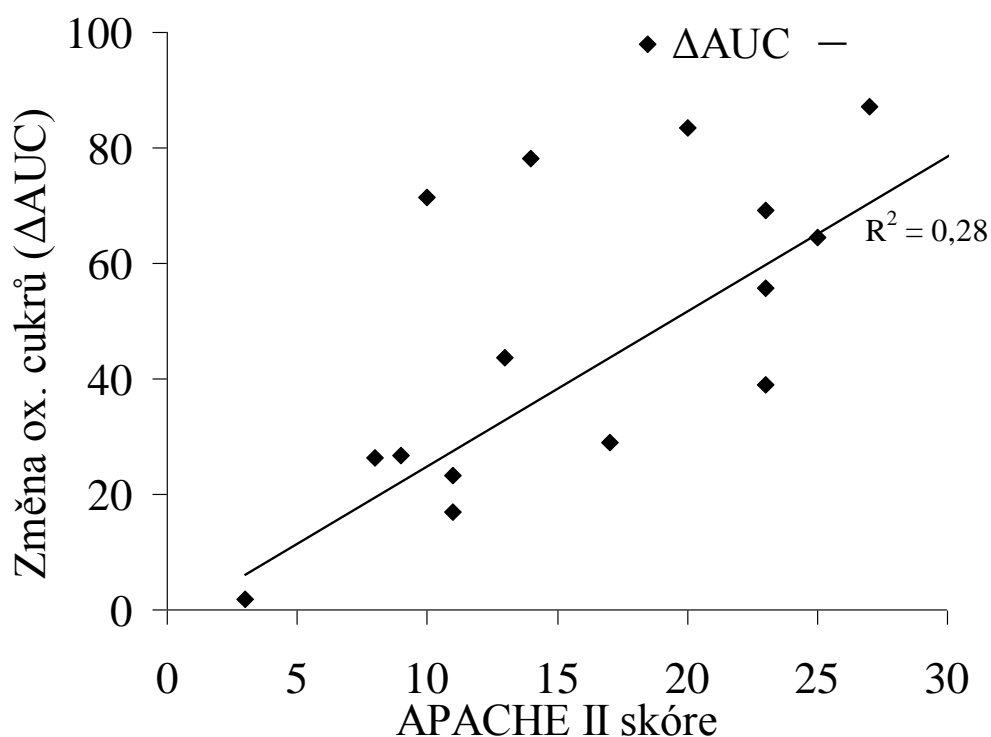
6.4 Oxidace sacharidů

Oxidace cukrů vzrostla z úvodních $1,19 \pm 1,67 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ na maximum $3,46 \pm 2,14 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ ($P < 0,001$) ve 12. hodině studie a setrvala vysoká ($3,17 \pm 2,08 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ ve 24. hodině) (obrázek 9, tabulka 3). Změna oxidace sacharidů během 24 hodin (hodnocena jako ΔAUC) pozitivně korelovala s tíží onemocnění ($R=0,52$; $P=0,03$) (obrázek 10).

Obr. 9: Průměrná oxidace sacharidů po zahájení výživy pozvolna roste, dosáhla maxima ve 12. hodině PV a setrvala vysoká po zbytek sledovaného období.



Obr. 10: Pozitivní korelace průměrné změny oxidace sacharidů během 24 hodin (vyjádřené jako ΔAUC) a tíže onemocnění. Závažněji pacienti stimulovali oxidaci sacharidů významně více než méně závažně nemocní.



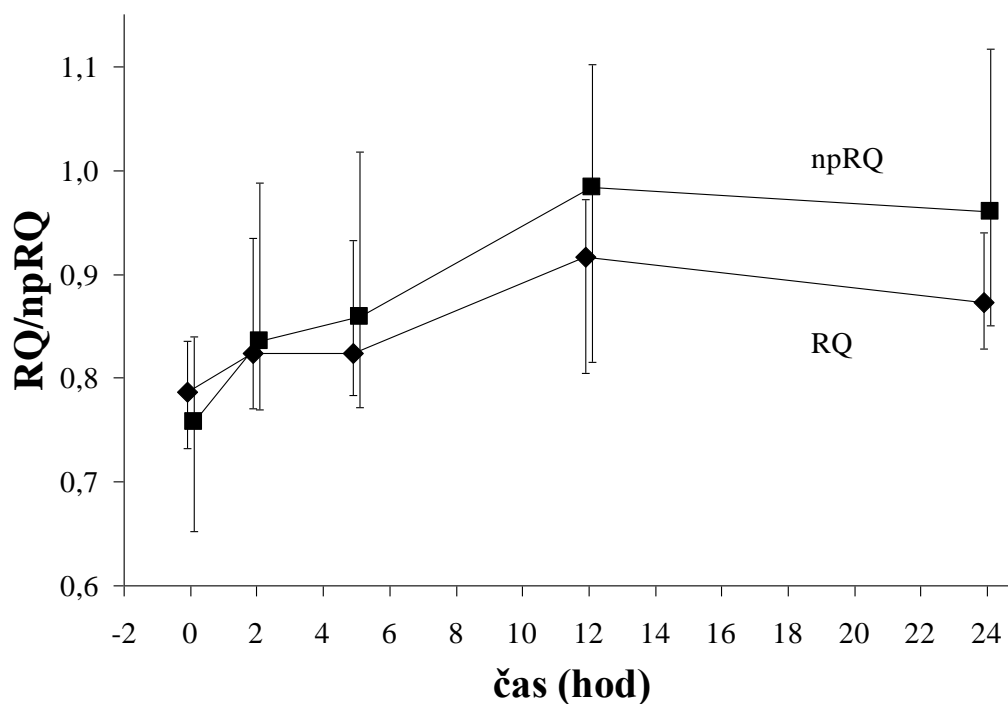
6.5 Oxidace proteinů

Průměrná oxidace proteinů $1,31 \pm 0,58 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ byla spojena s mírně negativní bilancí bílkovin $-0,11 \pm 0,58 \text{ g.kg}^{-1}.\text{den}^{-1}$. Ani průměrná oxidace proteinů ani jejich bilance nekorelovala s tíží onemocnění.

6.6 Respirační kvocient

Výše uvedeným změnám oxidace energetických substrátů odpovídala i dynamika respiračního kvocientu (RQ) a neproteinového respiračního kvocientu (npRQ) (obrázek 11)

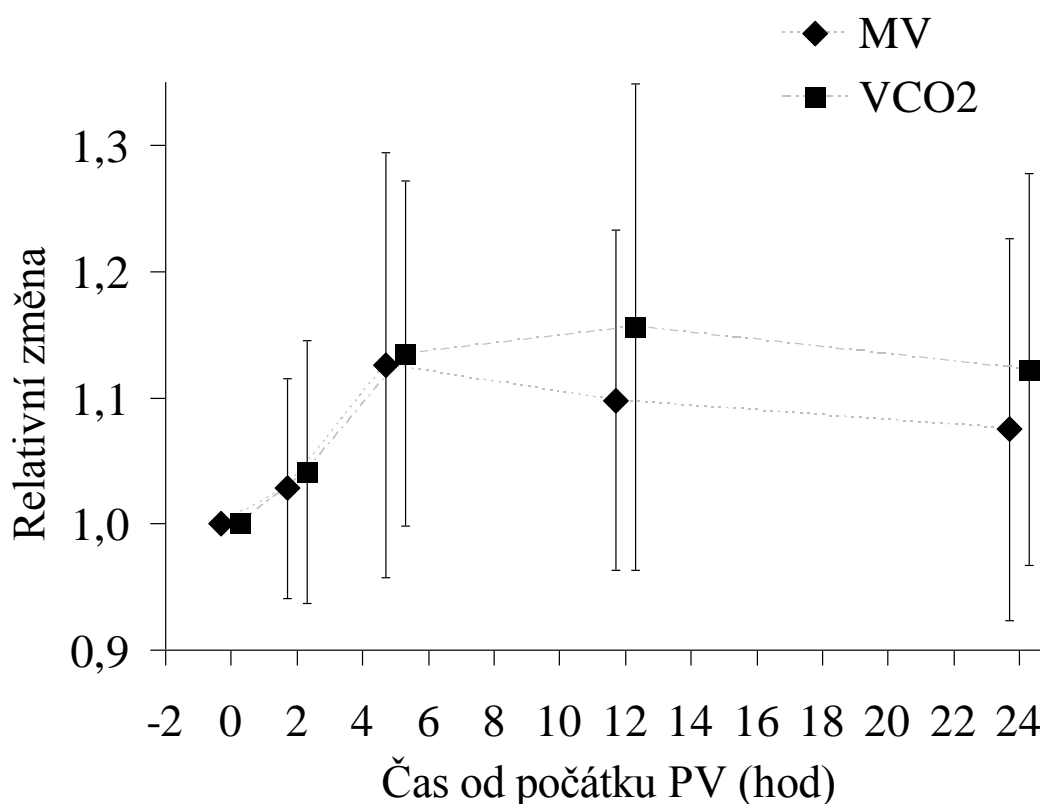
Obr. 11 : Dynamika RQ a npRQ během PV



6.7 Dynamika minutové ventilace a VCO_2

Maximální relativní nárůst VCO_2 a MV byl $15,6 \pm 19,3 \%$ resp. $12,6 \pm 16,8 \%$ (obrázek 12).

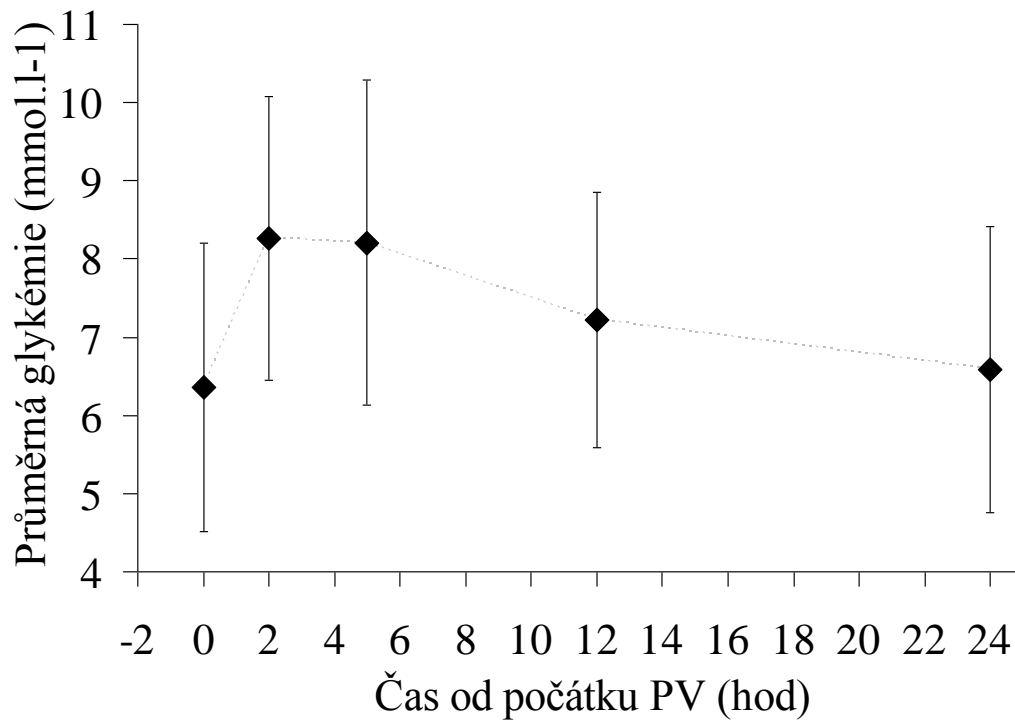
Obr. 12: Dynamika MV a VCO₂ měla během výživy podobný průběh s iniciálním strmým vzestupem, maximum v 5. resp. 12. hodině a následujícím plateau.



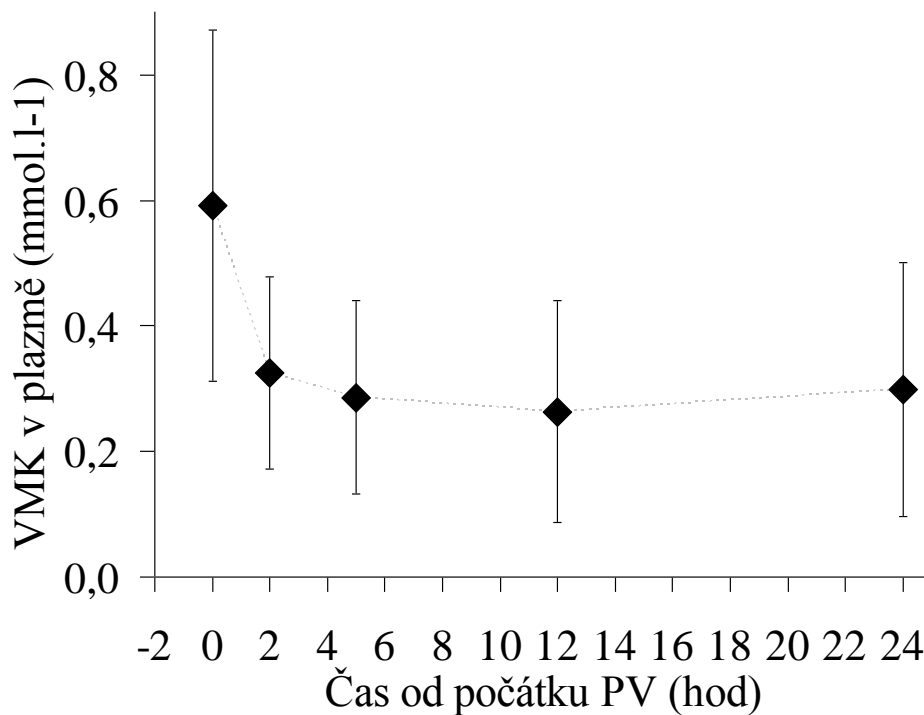
6.8 Laboratorní parametry

I přes snahu dosáhnout těsné glykemické kontroly se většina glykemií (67 %) pohybovala mírně nad cílovým rozmezím (obrázek 13). Plazmatické triglyceridy v úvodu lehce narostly a poté výrazně poklesly na zbytek sledované periody. Hladina volných mastných kyselin (VMK) klesla rychle po zahájení PV a setrvala velmi nízká (obrázek 14). Koncentrace VMK nebyly ovlivněny tíží stavu vyjádřenou APACHE II, ale překvapivě pozitivně korelovaly se SOFA skóre ($R=0,68$; $P=0,01$).

Obr. 13: Průměrná glykémie během PV. Většina hodnot (67%) přesáhla cílové rozmezí glykemického protokolu.



Obr. 14: Dynamika hladiny volných mastných kyselin v plazmě. PV vedla k výraznému poklesu jejich koncentrací.



7. DISKUZE

Cílem naší studie bylo stanovit dynamiku EV a oxidace energetických substrátů u pacientů interní JIP během 24 hodin po zahájení PV. Zaznamenali jsme pouze přechodný vzestup EV s maximem 6,6 % REE v 5. hodině podávání PV. Následoval pokles EV téměř k výchozí hodnotě ve 12. a 24. hodině. Dále jsme zjistili, že míra suprese oxidace tuků i nárůst oxidace sacharidů během PV byly přímo úměrné tíži onemocnění.

Přechodný vzestup EV v úvodu PV může být podmíněn několika faktory. Jedním z nich je energie nutná pro doplnění zásob glykogenu ztenčených předchozím lačněním. Přímá oxidace glukózy po jejich naplnění má minimální energetické nároky. Energie potřebná k přeměně veškeré námi podané glukózy na glykogen by byla $4,1 \pm 0,6$ % REE (FLATT, 1978). Nicméně mezi 2. a 5. hodinou bylo oxidováno kolem 50 % glukózy obsažené v PV (tabulka 3). Proto předpokládáme, že tvorba glykogenu nebyla jediným mechanismem vysvětlujícím přechodný vzestup EV po zahájení PV. Dalším zvažovaným faktorem mohl být vliv infundovaného inzulínu. Bylo prokázáno, že inzulín ovlivňuje EV jak stimulací uložení glukózy do zásob, tak aktivací sympatiku (ACHESON, 1983). Přímě měřený TE inzulínu separovaný od TE glukózy je však velmi nízký (CHRISTIN, 1986). Tento závěr podporuje i odlišnost dynamiky plazmatických koncentrací inzulínu od dynamiky EV pozorovaná v naší studii. Přestože inzulinémie i EV dosáhly maxima ve stejnou dobu (5. hodina), koncentrace inzulínu následně poklesly pouze mírně, zatímco EV klesl významně. Inzulín proto nepovažujeme za nejvýznamnější modulátor EV u našich pacientů.

Maximální vzestup EV během PV byl nižší ve srovnání s měřeními Arnolda a kolegů prováděnými u septických nemocných (ARNOLD, 1989). Tito autoři zaznamenali při smíšené PV 27% nárůst. Tento rozdíl si vysvětlujeme podstatně vyšší dávkou energie podávanou autory zmíněné studie (15 vs. $7,1 \pm 0,8$ kJ.min⁻¹). Rozdílný algoritmus hodnocení tíže základního onemocnění neumožňuje srovnání souboru této studie s naším v tomto ohledu. Nicméně skutečnost, že všichni pacienti ve studii Arnolda a kolegů byli spontánně ventilující, naznačuje menší tíži celkového stavu. Arnold a kolegové rovněž nepoužili léčbu inzulínem.

Změna EV během PV podané zdravým dobrovolníkům byla v minulosti sledována několika autory. Většina těchto prací zaznamenala vyšší TE než jsme změřili v našem souboru. Například BENNEGARD (1984) zjistil u pěti zdravých mužů během PV zvýšení EV o 20 %. Skupina CARLSONA (1994) změřila během PV nárůst EV o 22,9 % klidové hodnoty. K odlišnosti těchto dvou závěrů oproti našim výsledkům přispívají dva faktory. Podílet se mohlo jednak vyšší množství energie PV použité v obou studiích. Bennegård et al. použili průměrně 8 kJ.min⁻¹ a Carlson et al. dokonce 15 kJ.min⁻¹ (ve srovnání s 7,1 kJ.min⁻¹ v naší studii). Přispívat mohla i stimulace sympatiku základním

onemocnění u našich nemocných (ROTHWELL, 1979, 1981; GROVES, 1973; BENEDICT 1978; WHITE, 1987). Sympatikus pravděpodobně nemohl být u pacientů JIP aktivován výživou v takové míře jako u zdravých subjektů. Skutečnost, že Carlson et al. nezjistili během PV žádné změny v plazmatických hladinách katecholaminů, je sice v rozporu s tímto vysvětlením (CARLSON, 1994). Nicméně existují pochybnosti, zdali plazmatické koncentrace katecholaminů jsou dobrým ukazatelem aktuální aktivity sympatiku. Katecholaminy nejsou rovněž jediným působkem zvyšujícím fakultativní složku TE. Závěry Carlsona a kolegů limituje také menší velikost zkoumaného souboru (11 dobrovolníků). Sledování dynamiky plazmatických hladin katecholaminů je zajímavým potenciálním cílem budoucího výzkumu.

Iniciální oxidace lipidů u našich nemocných byla nízká a dále klesala v důsledku podání PV. Jde o závěr, který je v rozporu s některými dřívějšími studii. Skupina Drumla a kolegů (DRUML, 1998) nezjistila u těžce nemocných poruchu oxidace lipidů. Naopak její rychlost byla vyšší ve srovnání se zdravými kontrolami. Jednalo se však o měření efektu izolované tukové emulze a, stejně jako v řadě dalších studií potvrzujících závěry Drumla a kolegů, nebyla použita inzulinová léčba.

Kromě toho jsme v oblasti tukového metabolismu zaznamenali pozitivní korelaci plazmatických hladin VMK a SOFA skóre. APACHE II nekorelovalo s VMK. Vzhledem k této diskrepanci pohlížíme na výsledek zdrženlivě a nevyklučujeme jeho vznik v důsledku opakovaného testování. Nicméně vztah mezi hladinou volných mastných kyselin a tíží onemocnění byl již popsán ve studii Linda a kolegů (LIND, 1994).

Zdánlivě protichůdné výsledky vyšších hladin VMK (jako ukazatele lipolýzy) a výraznější suprese oxidace lipidů u více nemocných pacientů mohou být vysvětleny známým posunem od oxidativního k neoxidativnímu využití tuků u těžce nemocných. Tento vzorec metabolismu tuku byl poprvé popsán v práci Nordeströma a kolegů (NORDENSTRÖM, 1983). Autoři během PV pozorovali posun od oxidace k reesterifikaci VMK a jejich "futilnímu" cyklování.

PV použita v naší studii byla relativně bohatá na sacharidy a chudá na tuk (ve srovnání se standardní klinickou praxí). Jedním z obvyklých argumentů proti použití takové výživy je obava z nadměrné produkce tuku vedoucí ke ztukovatění vnitřních orgánů (zejména kosterního svalu a jater). Důvodem těchto obav je častý výskyt jaterní steatózy u těžce nemocných (AARSLAND, 1996; WOLFE, 1988). Obvyklá představa o patogenezi udává, že excesivní množství podané glukózy stimuluje proces de novo lipogeneze v játrech vedoucí k produkci a ukládání novotvořených triglyceridů. Zmíněný stav se projevuje mimo jiné hodnotou respiračního kvocientu vyšší než 1. Právě výše popsaná vystupňovaná reesterifikace plazmatických VMK v játrech těžce nemocných svědčí spíše proti této teorii. Experimentální práce sledující podíl de novo lipogeneze na jaterní produkci triglyceridů naznačují, že i v podmínkách výživy s převahou sacharidů pochází většina triglyceridů vzniklých v játrech

z plazmatických VMK (AARSLAND, 1996; CHICKENS, 1996). Objem tohoto „futilního“ cyklování VMK je jen minimálně závislý na množství a složení podávané výživy. Dalším argumentem nepodporující významný podíl de novo lipogeneze na rozvoji jaterní steatózy je skutečnost, že glukóza indukuje jaterní produkci triglyceridů rovněž nepřímo inhibičním účinkem hyperglykémie a hyperinzulinémie na oxidaci MK. Doposud provedená experimentální měření neprokázala vztah mezi složením výživy a rozsahem ztukovatění jaterní tkáně (WOLFE, 1988). Vzhledem ke skutečnosti, že nárůst lipolýzy v průběhu těžkého onemocnění je přímo úměrný aktivitě sympatiku, lze předpokládat, že míra akumulace tuku v játrech je funkcí tíže onemocnění vyjádřená aktivitou této části vegetativního nervového systému (WOLFE, 1987). Spojení jaterní de novo lipogeneze či reesterifikace MK na triglyceridy s rozvojem jaterní steatózy je rovněž zpochybněno existencí stavů, kdy je jaterní produkce triglyceridů vysoká, ale tuk se v játrech prokazatelně nekumuluje (odpověď na fyzický trénink) (ROMIJN, 1993).

Naše studie měla následující metodologické nedostatky. K výpočtu rychlosti oxidace energetických substrátů byla použita průměrná degradace bílkovin za 24h. Teoreticky správnější sledování odpadů katabolického dusíku v kratších intervalech je vzhledem k velkému distribučnímu objemu urey zatíženo potenciální chybou. Další slabinou naší práce byla neschopnost dosáhnout zcela těsné korekce glykémie. Většina hodnot se pohybovala mírně nad cílovým rozmezím, což je v souladu s výsledky vnitřního auditu účinnosti glykemického protokolu na naší (MOTTL, 2008). Mohlo to potenciálně vést k nižšímu úvodnímu vzestupu EV a oslabit vliv PV na oxidaci cukrů a tuků.

8. ZÁVĚRY

8.1 Teoretické poznatky

1. Termický efekt PV podané těžce nemocným dosahuje v průměru 6,6 %. Jde o přechodný jev s maximem v 5. hodině PV, který téměř vymizí po 24 hodinách nutriční léčby.
2. Termický efekt PV podané těžce nemocným není ovlivněn tíží základního onemocnění.
3. Těžce nemocní pacienti byli po 12 hodinách od zahájení PV schopni oxidovat méně než 50 % podaného množství lipidů. Toto bylo patrné i přesto, že podávaná PV obsahovala dávku tuku na dolní hranici současných doporučení.
4. Míra suprese oxidace tuků byla přímo úměrná tíží základního onemocnění.
5. Míra zvýšení oxidace sacharidů byla přímo úměrná tíží základního onemocnění.
6. Podání PV s dávkou sacharidů na horní hranici současných doporučení a s obsahem energie odpovídajícím 140% REE nevedlo k excesivnímu zvýšení nároku na ventilaci.

8.2 Potenciální klinické aplikace výsledků studie

1. Malá velikost termického efektu PV a jeho přechodný charakter umožňují zanedbání tohoto faktoru při rutinním plánování PV těžce nemocných.
2. Nízký objem oxidace tuků, jejíž suprese byla významnější u závažněji nemocných, naznačuje vhodnost použití PV s nízkým obsahem tuku u nemocných v akutní fázi těžkého onemocnění.
3. Během naší studie jsme nepozorovali významné negativní metabolické důsledky použití PV s dávkou glukózy blízko horní hranici současných doporučení. Nebyla zaznamenána excesivní produkce CO₂ ani významná hyperglykémie obtížně korigovatelná infuzí inzulínu.

9. POUŽITÁ LITERATURA

- A.S.P.E.N board of Directors and The Clinical Guidelines Task Force. 2002. Guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and pediatric patients. *Critical Care. J Parenter Enteral Nutr.* 2002, 26 (Suppl), s. 90–92.
- ACHESON, K. J., JEQUIER, E., WAHREN, J. 1983. Influence of beta-adrenergic blockade on glucose-induced thermogenesis in man. *J. Clin. Invest.* 1983, 72, 3, s. 981-986.
- ACHESON, K. J., et al. 1984. Thermic effect of glucose in man. Obligatory and facultative thermogenesis. *J Clin Invest.* 1984, 74, 5, s. 1572-1580.
- ARNOLD, J., et al. 1989. Thermic effect of parenteral nutrition in septic and nonseptic individuals. *Am J Clin. Nutr.* 1989. 50, 4, s. 853-860.
- ASKANAZI, J., et al. 1980. Respiratory changes induced by the large glucose loads of total parenteral nutrition. *JAMA.* 1980, 243, 14, s. 1444-1447.
- ASKANAZI, J., et al. 1981. Nutrition for the patient with respiratory failure: glucose vs. fat. *Anesthesiology.* 1981, 54, 5, s. 373-377.
- BARTLETT, R. H., et al. 1982. Measurement of metabolism in multiple organ failure. *Surgery.* 1982, 92, 4, s. 771-779.
- BENEDICT, C. R., GRAHAME-SMITH, D. G. 1978. Plasma noradrenaline and adrenaline concentrations and dopamine-1-hydroxylase activity in patients with shock due to septicaemia, trauma and haemorrhage. *Q J Med.* 1978, 47, 185, s. 1-20.
- BENNEGARD, K., et al. 1984. A comparative study of the efficiency of intragastric and parenteral nutrition in man. *Am J Clin Nutr.* 1984, 40, 4, s. 752-757.
- BOGARDUS, C., et al. 1985. Evidence for reduced thermic effect of insulin and glucose infusions in Pima Indians. *J Clin Invest.* 1985, 75, 4, s. 1264-1269.
- BOULLATA, J., et al. 2007. Accurate determination of energy needs in hospitalized patients. *J Am Diet Assoc.* 2007, 107, 3, s. 393-401.
- BRUNDIN, T., WAHREN, J. 1991. Influence of a mixed meal on splanchnic and interscapular energy expenditure in humans. *Am J Physiol.* 1991, 260, 2, s. E232–E237.
- BRUNKHORST, et al. 2005. Intensive insulin therapy in patient with severe sepsis and septic shock is associated with an increased rate of hypoglycemia Results from a randomized multicenter study (VISEP) [abstract]. *Infection.* 2005, 33, s. 19–20.
- CAMPBELL, C. G., ZANDER, E., THORLAND, W. 2005. Predicted vs measured energy expenditure in critically ill, underweight patients. *Nutr Clin Pract.* 2005, 20, 2, s. 276-280.
- CARLSON, G. L., et al. 1994. Thermogenic, hormonal, and metabolic effects of a TPN mixture. Influence of glucose and amino acids. *Am J Physiol.* 1994; 266, 6, s. E845-E851.
- CARLSON, G. L., et al. 1997. Thermogenic, hormonal and Metabolic effects of intravenous glucose infusion in human sepsis. *Br J Surg.* 1997, 84, 10, s. 1454-1459.
- CARLSON, G. L. 2004. Insulin resistance in human sepsis: implications for the nutritional and metabolic care of the critically ill surgical patient. *Annals of the Royal College of Surgeons of England.* 2004, 86, 2, s. 75-81.
- CERRA, F. B. 1987. Hypermetabolism, organ failure, and metabolic support. *Surgery.* 1987, 101, 1, č. 1-14.
- CHICKENS, D. L., et al. 1996. A comparison of mass isotopomer dilution methods used to compute production of VLDL fatty acids in vivo in human subjects. *Am. J. Physiol.* 1996, 271, 2, s. E373-E383.
- CHRISTIN, L., et al. 1986. Insulin. Its role in the thermic effect of glucose. *J Clin Invest.* 1986, 77, 6, s. 1747-1755.
- COPPACK, S. W., et al. 1992. Adipose tissue metabolism in obesity: lipase action in vivo before and after a mixed meal. *Metabolism.* 1992, 41, 3, s. 264-272.

- COX, H. S., et al. 1995. Regional sympathetic nervous activation after a large meal in humans. *Clin Sci (Lond)*. 1995, 89, 2, s. 145–154.
- CUTHBERSON, D., TILSTONE, W. J. 1969. Metabolism during the postinjury period. *Adv Clin Chem*. 1969, 12, s. 1-55.
- DELLINGER, R. P., et al. 2008. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock 2008. *Crit Care Med*. 2008, 36, 1, s. 296-327.
- DRUML, W., FISCHER, M., RATHEISER, K. 1998. Use of intravenous lipids in critically ill patients with sepsis without and with hepatic failure. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 1998, 22, 4, s. 217-223.
- ELIA, M., LIVESEY, G. 1992. Energy expenditure and fuel selection in biological systems: the theory and practice of calculations based on indirect calorimetry and tracer methods. *World Rev Nutr Diet*. 1992, 70, s. 68-131.
- FLATT, J. P. 1978. The biochemistry of energy expenditure. In BRAY, B. A. (ed) Recent advances in Obesity Research. Vol. II. 1. vydání. London: Newman Publishing, 1978. s. 211-228.
- FRANKENFIELD, D., et al. 2007. Prediction of resting metabolic rate in critically ill adult patients: results of a systematic review of the evidence. *J Am Diet Assoc*. 2007, 107, 9, s. 1552-1561.
- FRASER, I. M. 1986. Effects of refeeding on respiration and skeletal muscle function. *Clin Chest Med*. 1986, 7, 1, s. 131-139.
- FREDERIX, E., W., H., M. 1990. Energy metabolism in cancer patients. Maastricht: University of Maastricht, 1990. 96 s.
- FUKAO, T., LOPACHUK, G. D., MITCHEL G. A. 2004. Pathways and control of ketone body metabolism: on the fringe of lipid biochemistry. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*. 2004, 70, 3, s. 243–251.
- FUSCO, M. A., MILLS, M. E., NELSON, L. D. 1995. Predicting caloric requirements with emphasis on avoiding overfeeding. *J Parenter Enteral Nutr*. 1995, 19, 1, s. 18S.
- GOLAY, A., et al. 1991. Evolution of glucose induced thermogenesis in obese subjects with and without diabetes: a six-year follow-up study. *Int J Obes*. 1991, 15, 9, s. 601-607.
- GRAU, T., BONET, A. 2009. Caloric intake and liver dysfunction in critically ill patients. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2009, 12, 2, s. 175-179.
- GREEN, C. J., et al. 1995. Septic patients in multiple organ failure can oxidize infused glucose, but non-oxidative disposal (storage) is impaired. *Clin Sci (Lond)*. 1995, 89, 6, s. 601-609.
- GRIMBLE, R. F. 2001. Nutritional modulation of immune function. *Proc Nutr Soc*. 2001, 60, 3, s. 389-397.
- GROVES, A. C., et al. 1973. Plasma catecholamines in patients with serious postoperative infection. *Ann Surg*. 1973, 178, 1, s. 102-107.
- HARRIS, A., BENEDICT, F. G. 1918. A Biometric Study of Human Basal Metabolism. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1918, 4, 12, s. 370–373.
- HAUGEN, H. A., et al. 2003. Variability of measured resting metabolic rate. *Am J Clin Nutr*. 2003, 78, 6, s. 1141-1145.
- HEADLEY, J. A. 2003. Indirect calorimetry: a trend toward continuous metabolic assessment. *AACN Clin Issues*. 2003, 14, 2, s. 155-167.
- HELLERSTEIN, M. K. 2001. No common energy currency: de novo lipogenesis as the road less traveled. *Am J Clin Nutr*. 2001, 74, s. 707–708.
- HELLERSTEIN, M. K. 2002. Carbohydrate-induced hypertriglyceridemia: modifying factors and implications for cardiovascular risk. *Am J Clin Nutr*. 2002, 13, 1, s. 33-40.

- HEYLAND, D. K., et al. 2003. Nutrition support in the critical care setting: current practice in Canadian ICUs – opportunities for improvement? *J Parenter Enteral Nutr.* 2003, 27, 1, s. 74-83.
- HOLEČEK, M. 2006. Regulace metabolismu cukrů, tuků, bílkovin a aminokyselin. 1.vydání. Praha: Grada publishing. 2006. 288 s.
- JENSEN, M. D., et al. 1995. Thermogenesis after a mixed meal: role of leg and splanchnic tissues in men and women. *Am J Physiol.* 1995, 268, 3, s. E433–E438.
- JEQUIER, E. 1986. The influence of nutrient administration on energy expenditure in man. *Clin Nutr.* 1986, 5, 4, s. 181-186.
- JOSEPH, S. E., et al. 2000. Renal glucose production compensates for the liver during the anhepatic phase of liver transplantation. *Diabetes.* 2000, 49, 3, s. 450–456.
- KNAUS, W. A., et al. 1985. APACHE II: a severity of disease classification system. *Critical Care Medicine.* 1985, 13, 10, s. 818–829.
- KREYMANN, K. G, et al. 2006. ESPEN guidelines on enteral nutrition: Intensive care. *Clin Nutr.* 2006, 25, 2, s. 210–223.
- LAZAR, M. A. 2008. How Now, Brown Fat? *Science.* 2008, 321, 5892, s. 1048-1049.
- LIND, L., LITHELL, H. 1994. Impaired glucose and lipid metabolism seen in intensive care patients is related to severity of illness and survival. *Clin Intensive Care.* 1994, 5, 3, s. 100-105.
- LUSK, G. 1912. Animal Calorimetry. IV. The Influence of the Ingestion of Amino-acids upon metabolism. *Jour. Biol. Chem.* 1912-13, 8, s. 155.
- MAGNUS-LEVY, A. 1907. The Physiology of Metabolism. In: VON NOORDEN, C. (ed) *Metabolism and Practical Medicine.* 1.vydání. London: Heinemann, 1907. s. 190.
- MC DEVITT, R., et al. 2001. De novo lipogenesis during controlled overfeeding with sucrose or glucose in lean and obese women. *Am J Clin Nutr.* 2001, 74, 6, s. 737-746.
- MECHANICK, J. I., BRETT, E. M. 2002. Nutrition support of the chronically ill patient. *Crit Care Clin.* 2002, 18, 3, s. 597-618.
- MITHIEUX, G. 2001. New data and concepts on glutamine and glucose metabolism in the gut. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2001, 4, 4, s. 267–271.
- MOTTL, R., et al. 2008. The influence of reeducation on the control of glycemia in the medical ICU [abstract]. In: 2. Česko – Slovenský kongres intenzivní medicíny & 13. Minářovy dny 2008. Plzeň: Česká společnost intenzivní medicíny. 2008.
- NACHT, C. A., et al. 1986. Continuous versus single bolus enteral nutrition: comparison of energy metabolism in humans. *Am J Physiol.* 1986, 251, 5, E524-E529.
- NORDENSTRÖM, J., et al. 1983. Free fatty acid mobilization and oxidation during total parenteral nutrition in trauma and infection. *Ann Surg.* 1983, 198, 6, s. 725-735.
- PLASQUI, G., et al. 2005. Measuring Free-Living Energy Expenditure and Physical Activity with Triaxial Accelerometry. *Obesity research.* 2005, 13, 8, s. 1363-1369.
- RANDLE, P. J., et al. 1963. The glucose fatty-acid cycle. Its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. *Lancet.* 1963, 1, 7285, s. 785-789.
- RANDLE, P.J., et al. 1964. Regulation of glucose uptake by muscle. Effects of fatty acids, ketone bodies and pyruvate, and of alloxan, diabetes and starvation, on the uptake and metabolic fate of glucose in rat heart and diaphragm muscles. *Biochem. J.* 1964, 93, 3, s. 652–665.
- RANDLE, P.J., et al. 1965. The glucose fatty-acid cycle in obesity and maturity onset diabetes mellitus. *Ann. NY Acad. Sci.* 1965, 131, 1, s. 324–333.
- RAVUSSIN, E., et al. 1983. Thermic effect of infused glucose and insulin in man. Decreased response with increased insulin resistance in obesity and noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest.* 1983, 72, 3, s. 893-902.

- ROFFEY, D. M., BYRNE, N. M., HILLS, A. P. 2006. Day-to-day variance in measurement of resting metabolic rate using ventilated-hood and mouthpiece & nose-clip indirect calorimetry système. *J Parenter Enteral Nutr.* 2006, 30, 5, s. 426-432.
- ROMIJN, J. A., et al. 1993. Regulation of endogenous fat and carbohydrate metabolism in relation to exercise intensity and duration. *Am. J. Physiol.* 1993, 265, 3, s. E380-E391.
- ROTHWELL, N. J., STOCK, M. J. 1979. A role for brown adipose tissue in diet-induced thermogenesis. *Nature (Lond.)* 1979, 281, 5726, s. 31-35.
- ROTHWELL, N. J., STOCK, M. J. 1981. A role for insulin in the diet-induced thermogenesis of cafeteria fed rats. *Metab. Clin. Invest.* 1981, 30, 7, s. 673-678.
- ROTHWELL, N. J., SAVILLE, M. E., STOCK, M. J. 1983. Role of insulin in thermogenic responses to refeeding in 3-day-fasted rats. *Am J Physiol.* 1983, 245, 2, s. E160-E165.
- RUBINSON, L., et al. 2004. Low caloric intake is associated with nosocomial bloodstream infections in patients in the medical intensive care unit. *Crit Care Med.* 2004, 32, 2, s. 350-356.
- RUBNER, M. 1902. Die Gesetze des Energieverbrauchs bei der Ernährung. Leipzig & Vienna: Franz Deuticke, 1902. 426 s.
- SAEED, M., et al. 1999. Selective impairment of glucose storage in human sepsis. *Br J Surg.* 1999, 86, 6, s. 813-821.
- SANDSTRÖM, R., et al. 1993. The effect of postoperative intravenous feeding (TPN) on outcome following major surgery evaluated in a randomized study. *Ann Surg.* 1993, 217, 2, s. 185-195.
- SANTOSA, S., JENSEN, M. D. 2008. Why are we shaped differently, and why does it matter? *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2008, 295, 3, s. E531-E535.
- SCHWARZ, J. M., et al. 1992. Thermogenesis and fructose metabolism in humans. *Am J Physiol.* 1992, 262, 5, s. E591-E598.
- SEKHAR, R. V., SHETTY, P. S., KURPAD, A. V. 1998. Diet induced thermogenesis with oral & intravenous feeding in chronically undernourished human subjects. *Indian J Med Res.* 1998, 108, s. 265-271.
- SHADID, S., KOUTSARI, CH., JENSEN, M. D. 2007. Direct Free Fatty Acid Uptake Into Human Adipocytes In Vivo. Relation to Body Fat Distribution. *Diabetes.* 2007, 6, 5, s.1369-1375.
- SHAW, J. H., KLEIN, S., WOLFE, R. R. 1985. Assessment of alanine, urea, and glucose interrelationships in normal subjects and in patients with sepsis with stable isotopic tracers. *Surgery.* 1985, 97, 5, s. 557-568.
- SHAW, J. H., WOLFE, R. R. 1986a. Determinations of glucose turnover and oxidation in normal volunteers and septic patients using stable and radio-isotopes: the response to glucose infusion and total parenteral feeding. *Aust. N. Z. J. Surg.* 1986, 56, 10, s. 785-791.
- SHAW, J. H., WOLFE, R. R. 1986b. Glucose, fatty acid, and urea kinetics in patients with severe pancreatitis. The response to substrate infusion and total parenteral nutrition. *Ann. Surg.* 1986, 204, 6, s. 665-672.
- SHAW, J. H., WOLFE, R. R. 1987. Glucose and urea kinetics in patients with early and advanced gastrointestinal cancer: the response to glucose infusion, parenteral feeding, and surgical resection. *Surgery.* 1987, 101, 2, s. 181-191.
- SHAW, J. H., WOLFE, R. R. 1989. An integrated analysis of glucose, fat, and protein metabolism in severely traumatized patients. Studies in the basal state and the response to total parenteral nutrition. *Ann. Surg.* 1989, 209, 1, s. 63-72.
- SHULMAN, G. 2000. Cellular mechanisms of insulin resistance. *J Clin Invest.* 2000, 106, 2, s. 171-176.
- SIMONSEN, L., RYGE, C., BUOW, J. 1995. Glucose-induced thermogenesis in splanchnic and leg tissues in man. *Clin Sci (Lond).* 1995, 88, 5, s. 543-550.

- SOBOTKA, L. 2005. Basics in clinical nutrition. 3. vydání. Praha: Grada publishing. 2005. 500 s.
- STONER, H. B., et al. 1983. The effect of sepsis on the oxidation of carbohydrate and fat. *Br J Surg*. 1983, 70, 1, s. 32-35.
- TAPPY, L., SCHNEITER, P. 1997. Measurement of substrate oxidation in man. *Diabetes Metab*. 1997, 23, 5, s. 435-442.
- THIEBAUD, D. Y., et al. 1983. Energy cost of glucose storage in man during euglycemic insulin clamp. *Am. J. Physiol*. 1983, 244, 3, s. E216-E221.
- VAN DEN BERGHE, G., et al. 2001. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med*. 2001, 345, 19, s. 1359-1367.
- VAN DEN BERGHE, G., et al. 2006. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med*. 2006, 354, 5, s. 449-461.
- VAN GAAL, L. F., et al. 1994. Sex hormones, body fat distribution, resting metabolic rate and glucose-induced thermogenesis in premenopausal obese women. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1994, 18, 5, s. 333-338.
- VAN GAAL, L., et al. 1999. Carbohydrate-induced thermogenesis in obese women. Effect of insulin and catecholamines. *J Endocrinol Invest*. 1999, 22, 2, s. 109-114.
- VERNET, O., et al. 1986a. Enteral versus parenteral nutrition: comparison of energy metabolism in healthy subjects. *Am J Physiol*. 1986, 250, 1, s. E47-E54.
- VERNET, O., et al. 1986b. Enteral versus parenteral nutrition: comparison of energy metabolism in lean and moderately obese women. *Am J Clin Nutr*. 1986, 43, 2, s. 194-209.
- VILLET, S., et al. 2005. Negative impact of hypocaloric feeding and energy balance on clinical outcome in ICU patients. *Clin Nutr*. 2005, 24, 4, s. 502-509.
- VINCENT, J. L., et al. 1998. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study.
- VIRKAMÄKI, A., et al. 1992. Mechanisms of hepatic and peripheral insulin resistance during acute infections in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 1992, 74, 3, s. 673-679.
- WALKER, R. N., HEUBERGER, R. A. 2009. Predictive Equations for Energy Needs for the Critically Ill. *Resp Care*. 2009, 54, 4, s. 509-521.
- WEIR, J. B. 1949. New methods for calculating metabolic rate with special reference to protein metabolism. *J Physiol*. 1949, 109, 1-2, s. 1-9.
- WHITE, R. H., et al. 1987. Hormonal and metabolic responses to glucose infusion in sepsis studied by the hyperglycemic glucose clamp technique. *J Parenter Enteral Nutr*. 1987, 11, 4, s. 345-353.
- WOLFE, B. M., WALKER, B. K., SHAUL, D. B. 1988. Effect of total parenteral nutrition on hepatic histology. *Arch. Surg*. 1988, 123, 9, s. 1084-1090.
- WOLFE, R. R., ALLSOP, J. H., BURKE, J. F. 1979b. Glucose metabolism in man: Responses to intravenous glucose infusion. *Metabolism*. 1979, 28, 3, 210-220.
- WOLFE, R. R., et al. 1979a. Glucose metabolism in severely burned patients. *Metabolism*. 1979, 28, 10, s. 1031-1039.
- WOLFE, R. R., SHAW, J. H., DURKOT, M. J. 1983. Energy metabolism in trauma and sepsis: the role of fat. *Prog. Clin. Biol. Res*. 1983, 111, 89-109.
- WOLFE, R. R., et al. 1987a. Effect of severe burn injury on substrate cycling by glucose and fatty acids. *N. Engl. J. Med*. 1987, 317, 7, s. 403-408.
- WOLFE, R. R., et al. 1987b. Regulation of lipolysis in severely burned children. *Ann. Surg*. 1987, 206, 2, 214-221.
- WOLFE, R. R., PETERS, E. J. 1987c. Lipolytic response to glucose infusion in human subjects. *Am. J Physiol*. 1987, 252, 2, s. E218-E223.

- WOLFE, R. R., et al. 1991. Isotopic evaluation of the metabolism of pyruvate and related substrates in normal adult volunteers and severely burned children: effect of dichloroacetate and glucose infusion. *Surgery*. 1991, 110, 1, s. 54-67.
- WOLFE, R.R. 1999. Sepsis as a modulator of adaptation to low and high carbohydrate and low and high fat intakes. *Eur J Clin Nutr*. 1999. 53, Suppl 1, s. S136-42.
- ZADÁK, Z. 2002. Výživa v intenzivní péči. 1. vydání . Praha: Grada publishing. 2002. 487 s.
- ZAUNER, C., SCHUSTER, B. I., SCHNEEWEIS B. 2001. Similar metabolic responses to standardized total parenteral nutrition of septic and nonseptic critically ill patients. *Am J Clin Nutr*. 2001, 74, 2, s. 265–270.
- ZIJLSTRA, N., et al. 2007. 24-hour indirect calorimetry in mechanically ventilated critically ill patients. *Nutr Clin Pract*. 2007, 22, 2, s. 250-255.

10. PUBLIKAČNÍ A PŘEDNÁŠKOVÁ AKTIVITA

10.1 Původní články:

- 1) PERRY, C.G., SAWKA, A.M., SINGH, R., THABANE, L., **BAJNÁREK, J.**, YOUNG, W.F.Jr. The diagnostic efficacy of urinary fractionated metanephrines measured by tandem mass spectrometry in detection of pheochromocytoma. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007. 66, 5, s.703-8. (IF 3,37)
- 2) SOBOTKA, L., MAŇÁK, J., VYROUBAL, P., **BAJNÁREK, J.**, MOTTL, R., FRIC, M., BLÁHA, V. Komplexní léčba abdominálních katastrof. *Interní Med.* 2008. 10, 6, s.291-4.
- 3) JENSEN, M.D., **BAJNÁREK, J.**, LEE, S.Y., NIELSEN, S., KOUTSARI, C. Relationship between postabsorptive respiratory exchange ratio and plasma free fatty acid concentrations. *J Lipid Res.* 2009. 50, s. 1863-9. (IF 4,92)
- 4) **BAJNÁREK, J.**, MAŇÁK, J., VYROUBAL, P., HYŠPLER, R., SOBOTKA, L. Modifikuje těžké onemocnění vliv parenterální výživy na energetický metabolismus? *Klin Biochem Metab.* 2009. 17, (38), 4, s. 245-51.
- 5) VYROUBAL, P., HYŠPLER, R., TICHÁ, A., SAMEK, J., CERMAN, J., HAVEL, E., **BAJNÁREK, J.**, ZADÁK, Z. Disturbance of synthesis of cholesterol and its precursors in clinically serious conditions. *Vnitr Lek.* 2011. 57, 5, s. 441-50.

10.2 Přehledové články:

- 1) **BAJNÁREK, J.**, SOBOTKA, L. Energetický výdej člověka a možnosti zhodnocení energetických potřeb člověka. *Praktický lékař.* 2007, 87, 7, s. 399-404. ISSN 1803-6597.

10.3 Abstrakta:

- 1) **BAJNÁREK, J.**, MAŇÁK, J., VYROUBAL, P., MOTTL, R., FRIC, M., SOBOTKA, L. The influence of critical illness on the thermic effect of nutrition and energy substrates oxidation. *Clinical Nutrition.* 2007. 474, 2, Suppl. 2, s. 89-90. (IF 2,88)
- 2) VYROUBAL, P., MAŇÁK, J., MOTTL, R., FRIC, M., **BAJNÁREK, J.**, ŠITINA, M., SOBOTKA, L. Postantibiotická dysmikrobie - méně obvyklý průběh onemocnění. Sborník abstraktů a přednášek I. česko-slovenský kongres intenzivní medicíny 1. vyd.. Praha: Galén, 2007. s. 32-33. ISBN: 978-80-7262-510-9.

- 3) **BAJNÁREK, J.**, MAŇÁK, J., VYROUBAL, P., MOTTL, R., FRIC, M., SOBOTKA, L. The influence of the disease severity on the thermic effect of nutrition and energy substrates oxidation. *Acta Med.* 2008. 51, 1, s. 65. ISSN: 1211-4286
- 4) FRIC, M., VYROUBAL, P., MOTTL, R., **BAJNÁREK, J.**, ŠITINA, M., MAŇÁK, J. Sepse - podceňovaný problém v geriatrici? Geriatrie a gerontologie - cesta k soběstačnosti seniorů. Praha: ARS print. 2008. s. 44. ISBN: 978-80-254-3306-5.
- 5) **BAJNÁREK, J.**, VYROUBAL, P., MAŇÁK, J., SOBOTKA, L. Modifikuje těžké onemocnění vliv parenterální výživy na energetický metabolismus? *Anest Intenziv Med.* 2009. 20, 5, s. 276. ISSN: 1214-2158
- 6) **BAJNÁREK, J.**, VYROUBAL, P., MAŇÁK, J., HYŠPLER, R., SOBOTKA, L. The influence of severe illness on the thermic effect of parenteral nutrition and energy substrate oxidation. *Acta med.* 2009. 52, 1, s.31. ISSN: 1211-4286
- 7) **BAJNÁREK, J.**, VYROUBAL, P., MAŇÁK, J., SOBOTKA, L. Modifikuje těžké onemocnění vliv parenterální výživy na energetický metabolismus? *Anest Intenziv Med.* 2009. 20, 5, s.276. ISSN: 1214-2158

10.4 Přednášky:

- 1) **BAJNÁREK, J.** Vliv závažného onemocnění na termický efekt parenterální výživy. XIII. Vědecká konference LF UK Hradec Králové a FN Hradec Králové, 21.1.2009.
- 2) **BAJNÁREK, J.** Difúzní alveolární hemorhagie u nemocného s revmatologickým onemocněním. Postgraduální kurz Umělá plicní ventilace. Mladá Boleslav, 17.2.2010.
- 3) FILIP, S., SLOVÁČEK, L., TICHÁ, A., HYŠPLER, R., **BAJNÁREK, J.**, ŠIMKOVÁ, M., ZADÁK, Z. Analýza nutričních plánů paliativní onkologické péče v ambulantní a domácí ošetrovatelské péči. XXXV. Brněnské onkologické dny a XXV. Konference pro sestry a laboranty. 22. 4. 2011.

10.5 Postery:

- 1) **BAJNÁREK, J.**, MAŇÁK, J., VYROUBAL, P., MOTTL, R., FRIC, M., SOBOTKA, L. Termický efekt parenterální výživy. Poster. Kongres společnosti klinické výživy a intenzivní metabolické péče, Hradec Králové, Březen 2007.
- 2) **BAJNÁREK, J.**, MAŇÁK, J., VYROUBAL, P., MOTTL, R., FRIC, M., SOBOTKA, L. The influence of critical illness on the thermic effect of nutrition and energy substrates oxidation. Poster. 29. kongres Evropské společnosti pro enterální a parenterální výživu ESPEN, Praha, září 2007.