

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

DISERTAČNÍ PRÁCE

Jiří Bajnárek

2014

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

**Doktorský studijní program
Vnitřní nemoci**

**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.**

MUDr. Jiří Bajnárek

Školitel: Prof. MUDr. Luboš Sobotka, CSc.

V Hradci Králové 1.7.2014

Obhajoba dne:

Prohlášení autora

Prohlášení:

Prohlašuji tímto, že jsem doktorskou disertační práci zpracoval samostatně a že jsem uvedl všechny použité informační zdroje. Zároveň dávám souhlas k tomu, aby tato práce byla uložena v Lékařské knihovně Lékařské fakulty UK v Hradci Králové a zde užívána ke studijním účelům za předpokladu, že každý, kdo tuto práci použije pro svou publikační nebo přednáškovou činnost, se zavazuje, že bude tento zdroj informací řádně citovat.

Souhlasím se zpřístupněním elektronické verze mé práce v Digitálním repozitáři Univerzity Karlovy v Praze.

Hradec Králové, 1.7.2014

Další specifikace ke zveřejnění práce viz Licenční smlouva.

Obsah:

1. ÚVOD

1.1 Energetický metabolismus člověka za fyziologických okolností a v kritickém stavu	9
1.1.1 Energetický metabolismus člověka a energetické substráty	9
1.1.2 Energetická bilance organismu	9
1.1.3 Komponenty energetického výdeje	10
1.1.4 Možnosti regulace energ. výdeje ve vztahu k objemu přijaté energie	12
1.1.5 Využití energetických substrátů	12
1.1.5.1 Využití energetických substrátů v lačném stavu	12
1.1.5.2 Využití energetických substrátů v postprandiálním stavu	13
1.1.6 Metabolismus mastných kyselin	13
1.1.6.1 Definice pojmů	13
1.1.6.1.1 Tuková tkáň	13
1.1.6.1.2 Mastné kyseliny	14
1.1.6.2 Metabolismus mastných kyselin	14
1.1.6.2.1 Vstup mastných kyselin do tukové tkáně	15
1.1.6.2.2 Lipolýza a její regulace	16
1.1.6.2.3 Transport volných mastných kyselin krevním oběhem	18
1.1.6.2.4 Utilizace mastných kyselin ve tkáních	19
1.1.6.2.5 Reesterifikace mastných kyselin	20
1.1.6.3 Distribuce tělesného tuku	21
1.1.6.3.1 Změny distribuce podkožního tuku	21
1.1.6.3.2 Změny distribuce orgánového tuku	22
1.1.6.4 Cyklus glukózy a mastných kyselin, preference substrátů	22
1.1.6.5 Změny metabolismu mastných kyselin při dlouhodobém hladovění	24
1.1.6.6 Změny metabolismu mastných kyselin při obezitě	26
1.1.6.7 Změny metabolismu mastných kyselin při i inzulínové rezistenci	27
1.1.6.8 Hnědá tuková tkáň	27
1.1.7 Metabolické změny při těžkém onemocnění	28

1.1.7.1	Změny nervového a vegetativního systému při těžkém onem.	29
1.1.7.2	Hormonální změny při těžkém onemocnění	29
1.1.7.2.1	Hypothalamus a hypofýza	29
1.1.7.2.2	Kůra nadledvinek a štítná žláza	29
1.1.7.2.3	Inzulín a glukagon	29
1.1.7.2.4	Adipokiny	30
1.1.7.3	Změny cytokinů při těžkém onemocnění	30
1.1.8	Změny metabolismu energ. substrátů při těžkém onemocnění	31
1.1.8.1	Metabolismus glukózy	31
1.1.8.1.1	Glukoneogeneze	31
1.1.8.1.2	Utilizace glukózy	33
1.1.8.2	Metabolismus proteinů	34
1.1.8.3	Metabolismus tuků	35
1.1.9	Možnosti regulace energ. výdeje ve vztahu k objemu přijaté energie	37
1.2	Metody hodnocení energ. výdeje a metabolismu energ. substrátů	37
1.2.1	Metody výpočtu energetického výdeje	37
1.2.1.1	Odhad energetického výdeje dle tělesného povrchu	38
1.2.1.2	Harris - Benedictova rovnice	38
1.2.1.3	Rovnice dle Kleibera pro zdravé osoby	39
1.2.1.4	Frankenfieldova rovnice pro kriticky nemocné	39
1.2.1.5	Ireton - Jonesova rovnice z roku 1992	39
1.2.1.6	Ireton - Jonesova rovnice z roku 1997	40
1.2.1.7	Penn - State rovnice z roku 1998	40
1.2.1.8	Penn - State rovnice z roku 2003	40
1.2.1.9	Swinamerova rovnice z roku 1990	41
1.2.1.10	Spolehlivost stanovení energ. výdeje výpočtem a výběr rovnice	41
1.2.1.11	Faktory ovlivňující přesnost výpočtu energetického výdeje	41
1.2.2	Metody stanovení energetického výdeje měřením	42
1.2.2.1	Přímá kalorimetrie	42
1.2.2.2	Nepřímá (indirektní) kalorimetrie	44
1.2.2.3	Obrácený Fickův princip	44
1.2.2.4	Měření energetického výdeje monitorováním tepové frekvence	45

1.2.2.5 Měření energetického výdeje metodou dvojitě značené vody	46
1.2.2.6 Měření produkce CO ₂ - kinetika značeného bikarbonátu	47
1.2.2.7 Akcelerometrie	47
1.2.3 Význam měření energetického výdeje	48
1.2.4 Měření oxidace energetických substrátů	49
1.2.4.1 Měření oxidace energ. substrátů indirektní kalorimetrií	49
1.2.4.2 Měření oxidace energ. substrátů metodou stabilních izotopů	50
1.2.4.3 Popis metabolismu energetických substrátů kombinací indirektní kalorimetrie a metody stabilních izotopů	50
1.2.5 Závěr	51
2. METODOLOGIE INDIREKTNÍ KALORIMETRIE	52
2.1 Z historie	52
2.2 Teoretické základy indirektní kalorimetrie	52
2.2.3 Měření koncentrace O ₂ a CO ₂ a průtoku	54
2.2.4 Výpočet parametrů stanovovaných indirektní kalorimetrií	57
2.2.4.1 Metoda výpočtu energetického výdeje	58
2.2.4.2 Metoda výpočtu oxidace energetických substrátů	59
2.2.5 Vliv lipogeneze	61
2.2.6 Reproducibilita měření EV indirektní kalorimetrií	62
2.2.7 Potenciální zdroje chyb indirektní kalorimetrie	62
2.2.8 Eliminace dusíkatých katabolitů z organismu	63
2.3 Praktické aspekty indirektní kalorimetrie	63
2.3.1 Možnosti sběru směsi plynů od pacienta	63
2.3.2 Porovnání canopy versus náustek – validační studie 1	65
2.3.2.1 Úvod validační studie 1	65
2.3.2.2 Metoda validační studie 1	66
2.3.2.3 Výsledky validační studie 1	67
2.3.2.4 Diskuze validační studie 1	68
2.3.3 Měření nemocných na umělé plicní ventilaci (UPV)	68
2.3.3.1 Nalezení optimálního připojení indirektního kalorimetru do ventilačního okruhu	69

2.3.3.2	Možnost úniku části dýchacích plynů netěsnostmi v okruhu ventilátoru	71
2.3.3.3	Použití vyšších koncentrací kyslíku – validační studie 2	72
2.3.3.3.1	Úvod validační studie 2	72
2.3.3.3.2	Metoda validační studie 2	73
2.3.3.3.3	Výsledky validační studie 2	73
2.3.3.3.4	Diskuze validační studie 2	75
2.3.3.4	Ovlivnění dechové práce	76
2.3.3.5	Interference inhalačních anestetik s výsledky měření	76
2.4	Závěr	77
3.	CÍLE PRÁCE A JEJICH ZDŮVODNĚNÍ	78
3.1	Cíle práce	78
3.2	Vliv tíže onemocnění na termický efekt parenterální výživy	78
3.2.1	Z historie	78
3.2.2	Definice termického efektu	78
3.2.3	Složky termického efektu, termický efekt jednotlivých substrátů	79
3.2.4	Faktory potenciálně ovlivňující termický efekt parenterální výživy u těžce nemocných	80
3.3	Vliv těžkého onemocnění na oxidaci energetických substrátů	81
3.4	Vliv parenterální výživy na ventilaci těžce nemocných	82
4.	METODA	83
4.1	Zúčastněná pracoviště	83
4.2	Soubor nemocných	83
4.3	Protokol	83
4.4	Výpočty	85
4.5	Laboratorní analýza	86
4.6	Statistické zpracování	86
5.	VÝSLEDKY	87
5.1	Charakteristiky souboru, podaná léčba	87

5.2 Dynamika energetického výdeje	89
5.3 Oxidace tuků	92
5.4 Oxidace sacharidů	95
5.5 Oxidace proteinů, odpady dusíku	96
5.6 Respirační kvocient	98
5.7 Dynamika minutové ventilace a VCO ₂	100
5.8 Laboratorní parametry	100
5.9 Funkce orgánů	104
5.10 Tělesná teplota	108
6. DISKUZE	109
6.1 Dynamika energetického výdeje	109
6.2 Metabolizmus tuků	110
6.3 Sběr katabolického dusíku	112
6.4 Míra dodržení glykemického protokolu	112
6.5 Antropometrické parametry	112
6.6 Vliv sedace	112
6.7 Vliv katecholaminů	113
6.8 Vliv tělesné teploty	114
6.9 Volba skóre k vyjádření tíže onemocnění	115
6.10 Dusíková rovnováha ve vztahu k tíži onemocnění	116
6.11 Plazmatická koncentrace albuminu ve vztahu k tíži onemocnění	116
6.12 Velikost souboru	117
7. SHRUTÍ DOSAŽENÝCH VÝSLEDKŮ	118
7.1 Teoretické poznatky	118
7.2 Potenciální klinické aplikace výsledků studie	118
8. APENDIX	120
8.1 Kompletní odvození rovnic pro výpočet oxidace substrátů	120
9. POUŽITÁ LITERATURA	123
10. POUŽITÉ ZKRATKY	142

1. ÚVOD

1.1 Energetický metabolismus člověka za fyziologických okolností a v kritickém stavu

1.1.1 Energetický metabolismus člověka a energetické substráty

Lidský organismus potřebuje k zajištění svých funkcí nepřetržitý přívod energie. Její bezprostřední dodávka je zajištěna hydrolýzou ATP na ADP a Pi. ATP je sloučeninou s extrémně rychlým obratem. Celotělové zásoby ATP by bez kontinuálního doplňování vystačily na méně než 1 minutu. Množství ATP vyprodukovaného za 1 den odpovídá tělesné hmotnosti (SOBOTKA, 1997). Kontinuální přísun ATP je zajištěn procesem oxidativní fosforylace v mitochondriích. Jde o děj regulovaný řadou mechanismů. Dominantní roli v této regulaci má poměr koncentrace ATP/ADP. Oxidace živin v organismu má tytéž konečné produkty jako prosté spálení, na rozdíl od něj však probíhá řadou dílčích reakcí, jež jsou v organismu umožněny přítomností kaskády enzymů.

Oxidace živin tímto způsobem je výhodná jednak proto, že eliminuje nutnost dosažení zápalné teploty spalovaného substrátu, jednak možností precizní regulace jednotlivých kroků.

V běžném životě využíváme následující energetické substráty: cukry, tuky, bílkoviny, okrajovou roli v energetickém metabolismu zaujímají i další látky: etanol, laktát (infuzní přípravky), citrát (antikoagulans), aj.

1.1.2 Energetická bilance organismu

Energetická bilance organismu je dána poměrem energie přijaté a vydané. Příjem i výdej energie jsou v průběhu dne velmi variabilní. Součet energie přijaté je roven součtu energie vydané všemi cestami a energie uložené do zásobních poolů. Zanedbána je zbytková energie tělesných exkretů (v případě stolice kolem 5 % energie původní stravy) a energie potřebná k růstu a regeneraci tkání. Energetické zásoby organismu tedy vyrovnávají krátkodobě i dlouhodobě nevyváženou energetickou bilanci. Množství energie, které má organismus za normálních podmínek k dispozici, popisuje tabulka 1.1.

Tab. 1.1: Energetické zásoby člověka o hmotnosti 70kg. Převzato ze SOBOTKA (2011).

Energetický substrát	Tělesná zásoba	Uložená energie
	kg	kcal
Tuk	15	141000
Protein	12	48000
Svalový glykogen	0,5	2000
Jaterní glykogen	0,2	800
Celkem		191800

1.1.3 Komponenty energetického výdeje

Celkový energetický výdej (TEE) je dán součtem tří základních složek. Hlavní podíl za normálních okolností tvoří klidový energetický výdej (REE, běžně kolem 60 % TEE) a aktivitou indukovaný energetický výdej (AEE, průměrně 30 % TEE). AEE je však veličinou značně proměnlivou a jeho podíl na TEE může být několikanásobně vyšší. Nejmenší složku TEE tvoří termický efekt výživy (TE, průměrně kolem 10 %).

Bazální energetický výdej (BMR) slouží k zajištění všech nezbytných funkcí organismu na úrovni buněčné, orgánové i celého organismu. Z hlediska metabolismu se do něj promítá klidový obrat tělových proteinů, sacharidů i tuků. Udržení stavu souběžné syntézy a degradace substrátů jednotlivých metabolických cest je důležité mimo jiné pro zajištění regulace. V případě potřeby poskytuje možnost rychle zvýšit rychlost v jednom ze směrů do té doby rovnovážných reakcí. BMR je závislý především na výšce, tělesné hmotnosti (zejména aktivní tělesné hmotě), pohlaví, věku, vliv má i akutní onemocnění, horečka, stres aj. BMR je standardně měřen vleže, v termoneutrálním prostředí, bezprostředně po probuzení a po 12-18 h lačnění. Po třetí dekádě života klesá BMR každých 10 let o 1-2 %. Podílí se na tom zejména klesající podíl aktivní tělesné hmoty na celkové tělesné hmotnosti (SOBOTKA, 2011).

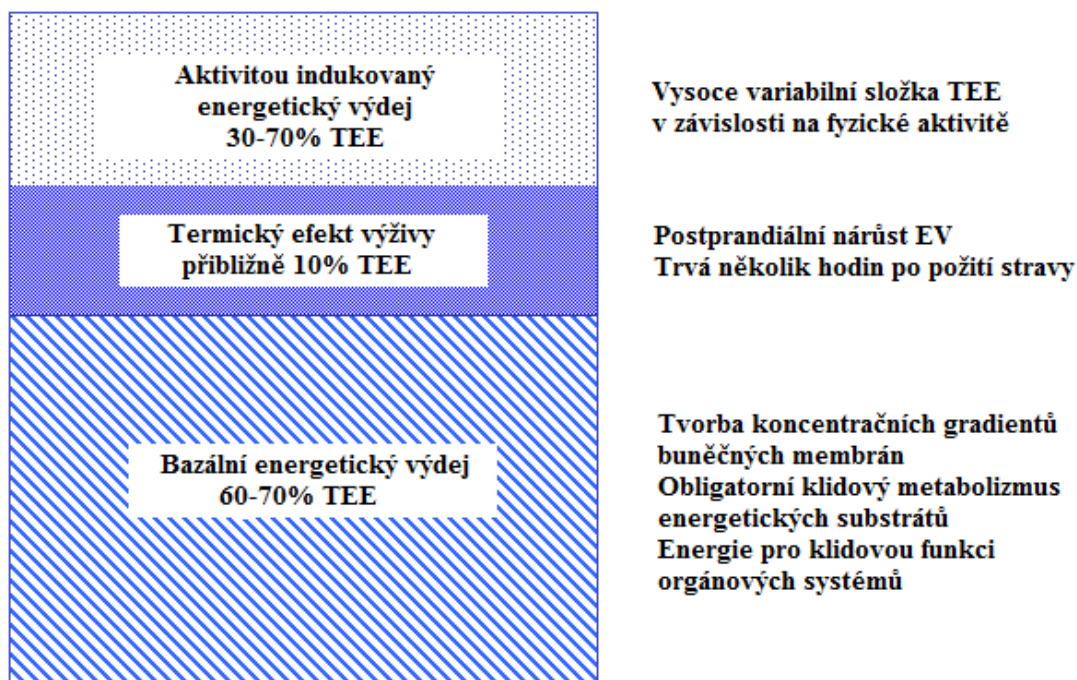
V praxi je častěji měřen klidový energetický výdej (REE). Stanovení je nutno provést vleže, v termoneutrálním prostředí, po 8-12 h lačnění. Měření REE nemusí probíhat bezprostředně po probuzení. REE se od BMR neliší o více než 10 % (SHULMAN, 2003).

Termickým efektem výživy (TE) rozumíme energii potřebnou pro trávení, absorpci, metabolismus a skladování živin. Zahrnuje však i efekt stimulace sympatiku výživou a navýšení metabolického obratu buněk intermediárními produkty metabolismu (specificko - dynamický efekt bílkovin). Výše TE výživy je ovlivněna jak složením podávané stravy, tak jejím množstvím. Jednotlivé energetické substráty vykazují rozdílný TE.

Proteiny v závislosti na aminokyselinovém složení indukují TE ve výši 20-40 % energie dodané tímto substrátem. Podstatně méně zvýší energetický výdej sacharidy – kolem 4-7 % podané energie. TE lipidů tvoří kolem 2-3 % (ARNOLD, 1989).

TE smíšené stravy se pohybuje okolo 10 %. Při neadekvátním množství podávané výživy může podíl TE narůst i na 30 % REE a významně se tak podílet na celkové kardiopulmonální zátěži (BRANDI, 1997). Takový vzestup by byl klinicky významný například u těžce nemocných pacientů limitovaných ventilačně či kardiálně. Podrobněji viz oddíl 3.4.

Obr. 1.1: Složky energetického výdeje člověka.



1.1.4 Možnosti regulace energetického výdeje ve vztahu k objemu přijaté energie

Pokud není energetická bilance vyrovnaná, dochází kromě změny množství energetických zásob i ke zvýšení či snížení celkového energetického výdeje. Příkladem může být dlouhodobé hladovění, kde nalézáme regulační změny na těchto úrovních:

- 1) Hormonální změny – snížení hladiny inzulínu, růst hladin „katabolických“ hormonů (glukagonu, glukokortikoidů, růstového hormonu), v delším odstupu dochází i ke snížení periferní aktivity hormonů štítné žlázy (snížení syntézy i změna poměru aktivity deiodáz)
- 2) Změny kosterního svalu – snížení svalové aktivity, snížení funkční výkonnosti kosterních svalů
- 3) Změny na úrovni CNS – apatie

1.1.5 Využití energetických substrátů

1.1.5.1 Využití energetických substrátů v lačném stavu

V lačném stavu využívá organismus substráty z endogenních rezerv. Triglyceridy (TG) tukové tkáně jsou činností hormonsenzitivní lipázy štěpeny na volné mastné kyseliny (VMK). Tyto jsou distribuovány krevním oběhem k oxidaci do většiny buněk organismu. Některé tkáně (např. CNS či krvinky) jsou však závislé na přívodu glukózy. Nalačno je glukóza získána jednak štěpením zásob glykogenu (játra, kosterní sval), jednak procesem glukoneogeneze (játra, ledviny). Laktát, glukoplastické aminokyseliny a glycerol jsou hlavními substráty glukoneogeneze.

Poměrný podíl glukoneogeneze a glykolýzy na tvorbě glukózy v lačném stavu není neměnný. Po krátkodobém lačnění dominuje glykolýza (více než 90 % endogenní produkce glukózy). Trvá-li hladovění delší dobu (12-24 h), dochází k vyčerpání zásob glykogenu. Hlavní cestou produkce glukózy se pak stává glukoneogeneze (CAHILL, 1997; TAPPY 1997). Rychlost produkce glukózy je velmi citlivě regulována tak, aby hladina glykémie kolísala jen ve velmi úzkém rozmezí. Lačný stav je charakterizován i katabolizmem proteinů.

Podstatná část uhlíkových řetězců uvolněných aminokyselin je glukoneogeneticky přeměněna na glukózu a teprve poté oxidována (JUNGAS, 1992).

1.1.5.2 Využití energetických substrátů v postprandiálním stavu

V postprandiálním období nahrazují přijaté sacharidy většinu endogenní glukózy a tuky coby substrát oxidace. Sacharidy, které nejsou bezprostředně oxidovány, jsou uloženy ve formě glykogenu. Většina tuku potravy je v této době ukládána do adipocytů tukové tkáně. Přijaté aminokyseliny jsou začleněny do poolu endogenních aminokyselin.

1.1.6 Metabolismus mastných kyselin

1.1.6.1 Definice pojmů

1.1.6.1.1 Tuková tkáň

Průměrně komponované tělo muže a ženy obsahuje asi 15 resp. 30 % tukové tkáně. Podíl tuku v těle však není během života stacionární a podléhá velké interindividuální variabilitě. Tuková tkáň je orgánem plnícím řadu funkcí. Vedle role úložiště jednoho z hlavních energetických substrátů jsou dobře známy funkce endokrinní, tepelně i mechanicky izolační a jiné. V následujícím textu bude pohlíženo na tukovou tkáň pouze z hlediska energetického metabolismu.

Kvantitativně nejdůležitější část tukové tkáně tvoří podkožní a omentální tuk. Méně rozsáhlé tukové zásoby jsou uloženy v buňkách jater a kosterního svalu (celkem asi 0,2-0,5 kg) (COPPACK, 1994). Jaterní a svalový tuk mají důležitou funkci rychle dostupné energetické zásoby pro stav vysoké fyzické zátěže. Tato situace je charakteristická krátkodobým nepoměrem mezi potřebou oxidace mastných kyselin svaem a jejich přívodem krevním oběhem. Okrajovou roli hraje u dospělých lidí hnědá tuková tkáň.

1.1.6.1.2 Mastné kyseliny

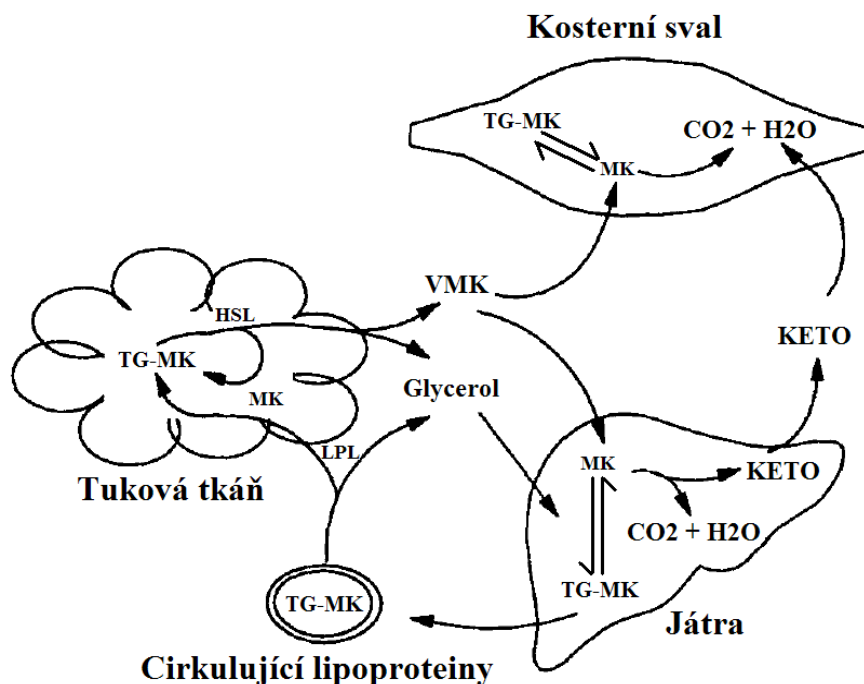
Mastné kyseliny jsou alifatické monokarboxylové kyseliny se sudým počtem atomů uhlíku. Podle délky řetězce je dělíme na mastné kyseliny s krátkým (< 8 atomů C), středním (8 – 12 atomů C) a dlouhým řetězcem (\geq 14 atomů C). V dalším textu se budeme věnovat pouze metabolismu mastných kyselin s dlouhým řetězcem (dále jen MK).

MK jsou hlavním energetickým substrátem jak v klidu, tak při tělesné zátěži. Po krátkém lačnění jsou oxidovány zejména v játrech, kosterním i srdečním svalu a kůře ledvin. V podmínkách protražovaného hladovění se spektrum tkání spotřebovávajících tukové energetické zásoby mění, na významu nabývá ketogeneze. Hlavními místy spotřeby ketolátek u dlouhodobě hladovějících osob jsou myokard a ledviny. Nezanedbatelná je oxidace ketolátek kosterním svalem. Velmi důležitá je i jejich oxidace mozkovou tkání jako projev adaptace na dlouhodobý nedostatek glukózy. Mozek se tak vymaňuje ze závislosti na glukóze, s jejímž možným nedostatkem může být dlouhodobé hladovění spojeno (FUKAO, 2004).

1.1.6.2 Metabolismus MK

Jednotlivé metabolické dráhy, do nichž jsou MK zapojeny, shrnuje obrázek 1.2.

Obr. 1.2: Celkový pohled na metabolismus MK. MK mastné kyseliny, VMK volné mastné kyseliny, TG-MK mastné kyseliny vázané v triglyceridech, HSL hormon senzitivní lipáza, LPL lipoproteinová lipáza, KETO ketolátky



1.1.6.2.1 Vstup MK do tukové tkáně

Vstup MK z krevního oběhu do zásobního tuku probíhá dvěma cestami. Kvantitativně významnější je známé štěpení triglyceridů (TG) z chylomikronů a lipoproteinů o nízké denzitě (VLDL) lipoproteinovou lipázou (LPL). Přestože se LPL nalézá na povrchu kapilárního endotelu řady tkání, je její aktivita nejvyšší v tukové tkáni, kosterním svalu a v myokardu (CRYER, 1981). Účinnost LPL je komplexně regulována poměrem apolipoproteinů (apo). Mezi aktivátory LPL lze zahrnout apo C II působící zároveň jako kofaktor (LA ROSA, 1970). Aktivační účinek v přítomnosti apo C II mají i apoH (β -glycoprotein I) (NAKAYA, 1980) a apo A IV (GOLDBERG, 1990). Apolipoprotein C III naopak LPL inhibuje (GROOT, 1978). Regulační role apo E byla v uplynulých desetiletích předmětem diskuzí. Zatímco starší práce naznačovaly stimulační působení apo E na LPL (YAMADA, 1980; CLARK 1985), výsledky novějších studií prokazují spíše inhibiční účinek

(MC CONATHY, 1989; GÓMEZ-CORONADO 1993; CONELLY 1994). Inzulín stimuluje tvorbu LPL v adipocytech a její transport na povrch kapilárního endotelu.

Kvantitativně méně významnou cestou je přímé vychytání volných MK z krevního oběhu. Tento druhý způsob je pravděpodobně důležitější u žen než u mužů (SANTOSA, 2008).

1.1.6.2.2 Lipolýza a její regulace

MK jsou z tukové tkáně do krevního oběhu uvolňovány velmi striktně regulovaným procesem lipolýzy. Klíčovým enzymem tohoto děje je hormon senzitivní lipáza (HSL). Na modulaci aktivity HSL se podílí zejména katecholaminy, inzulín a růstový hormon (STH). Mezi méně známé inhibitory patří insulin-like growth factor 1 (IGF-1), adenosin, glutamin, prostaglandiny a zpětnovazebně i VMK a ketolátky (COPPACK, 1994).

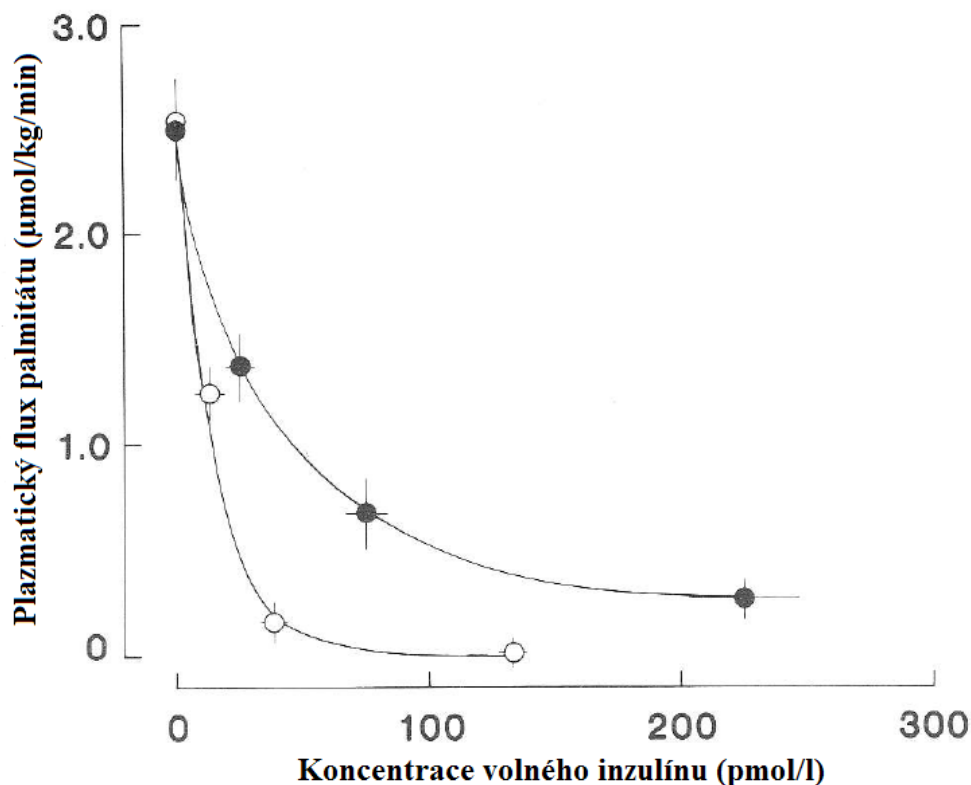
U neobézních jedinců je HSL velmi citlivá k malým změnám koncentrace inzulínu. U zdravých jedinců je dosaženo 50% inhibice lipolýzy při koncentracích inzulínu kolem 12 pmol.l^{-1} , což je méně než poloviční koncentrace nutná k 50% supresi glukoneogeneze (NURHAM, 1986). K maximální supresi lipolýzy postačují plazmatické koncentrace inzulínu nižší než 100 pmol.l^{-1} . Aktivita HSL odpovídá na změnu hladiny inzulínu do 15 minut (COPPACK, 1989).

I ve stavu nejvyšší inhibice lipolýzy dochází k vyplavení malého množství glycerolu do krevního oběhu. Příčinou je pravděpodobně nekompletní vychytání produktů lipolýzy VLDL lipoproteinovou lipázou v cévách tukové tkáně.

Snížení inhibičního působení inzulínu na lipolýzu je součástí syndromu inzulínové rezistence jakékoli etiologie. Experimentálně bylo potvrzeno omezení tohoto efektu inzulínu jak při inzulínové rezistenci navozené několikadenním hladověním (JENSEN, 1987) (podrobněji viz oddíl 1.1.6.5), tak při diabetu mellitu 2. typu (JENSEN, 1989). U inzulínrezistentních diabetiků však nedochází ke snížení maximální odpovědi lipolýzy na inzulín, je jí dosaženo pouze při vyšších koncentracích inzulínu (JENSEN, 1989) - obrázek 1.3.

Obr. 1.3: Závislost inhibičního působení inzulínu na lipolýzu (vyjádřenou plazmatickým fluxem¹ palmitátu) u zdravých dobrovolníků (○) a inzulínorezistentních diabetiků 2. typu (●).

Převzato z JENSENA (1989a).



Katecholaminy ovlivňují lipolýzu jak skrze α receptory (inhibice), tak skrze β_1 receptory (stimulace). Působení na β_1 receptory je mnohem účinnější, proto jsou katecholaminy v úhrnu velmi potentními stimulatory lipolýzy. Několikadenní hladovění vede k další potenciaci lipolytického účinku katecholaminů (JENSEN, 1987). STH a kortizol stimulují lipolýzu mnohem méně (BOYLE, 1992).

Hladina VMK v krvi je ve vztahu k jejich potřebě regulována jen velmi volně. Po většinu dne převyšuje míra vyplavení VMK z tukové tkáně potřebu tohoto energetického substrátu ve tkáních. Významná část VMK z krve je proto v cílových tkáních reesterifikována. Za fyziologických okolností je tento podíl okolo 50 %. V průběhu těžkého onemocnění může přesáhnout až 65 % (WOLFE, 1987a).

¹ flux – slovo užívané zejména ve fyzice, značí tok či denzitu toku. Flux definován jako množství sledované substance, které proteče jednotkou plochy za jednotku času.

Průměrná rychlost vyplavení VMK ze zásobního tuku dosahuje po krátkém lačnění 5-6 $\text{mg.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ tj. $400 \mu\text{mol.min}^{-1}$. Pro srovnání - obrat glukoneogeneze v tomto stavu bývá až $800 \mu\text{mol.min}^{-1}$. Rychlost oxidace VMK se pohybuje kolem $3-4 \text{mg.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$. Při velké fyzické námaze může rychlost uvolnění VMK z tukové tkáně narůst i 4-5 krát (JENSEN, 2003).

Část MK vzniklých lipolýzou zásobního tuku je ještě před uvolněním do krevního oběhu v tukové tkáni reesterifikována na TG, zatímco glycerol je kompletně uvolněn do krve. Jako základ molekul TG vznikajících reesterifikací v tukové tkáni je použit α - glycerolfosfát pocházející z glykolýzy. Jeho hladina je regulátorem rychlosti reesterifikační reakce. Poměr VMK a glycerolu, které se při lipolýze uvolní do krve, je tedy obvykle nižší než 3:1 (COPPACK, 1994). A zatímco rychlost uvolnění glycerolu z tukové tkáně odráží pouze objem lipolytického štěpení TG, je míra vyplavení VMK regulována poměrem lipolýzy a reesterifikace MK v tukové tkáni (WOLFE, 1987c). Jde o jeden z futilních² cyklů, do nichž jsou MK zapojeny. K podobnému cyklování MK dochází intracelulárně v tukové tkáni, játrech či kosterním svalu a rovněž extracelulárně (cyklus VMK – VLDL).

Objem reesterifikace MK v tukové tkáni činí nalačno 5 – 20 % objemu lipolytického štěpení zásobních triglyceridů (COPPACK, 1992). Jaterní reesterifikace tvoří nalačno pouze menší podíl z celkového množství reesterifikovaných MK. Experimentálně byla zjištěna jaterní produkce asi $65 \mu\text{mol}$ triglyceridů vázaných ve VLDL (VLDL-TG) za minutu, zatímco celkový objem reesterifikace činil asi $360 \mu\text{mol.min}^{-1}$ (HODGETTS, 1991).

1.1.6.2.3 Transport VMK krevním oběhem

Přestože jsou VMK přenášeny krevním oběhem vázané na albumin, je jejich plazmatický poločas velmi krátký (cca 3-4 min) (HEILING, 1991). Poměrné zastoupení jednotlivých MK v poolu VMK v krvi není konstantní. Odráží jak spektrum MK přijatých potravou, tak i momentální aktivitu desaturáz v procesu endogenní syntézy MK (RAATZ, 2001). Hlavními endogenními stimulatory desaturáz jsou zinek a inzulín. Změna spektra MK v krvi je spojena

² futilní – bloudivý (ZADÁK, 2002), neplatný, ničemný (KOTT, 1893), označuje zdánlivě bezúčelné cyklování některých substrátů energetického metabolismu. Význam těchto cyklů spočívá jednak v produkci tepla, jednak v možnosti pohotově regulovat metabolické dráhy podle aktuálních potřeb organismu (ZADÁK, 2002).

s porušenou inzulínovou senzitivitou a rovněž s vyšším rizikem rozvoje metabolického syndromu (WARENSJÖ, 2005) a esenciální hypertenze (WANG, 2008).

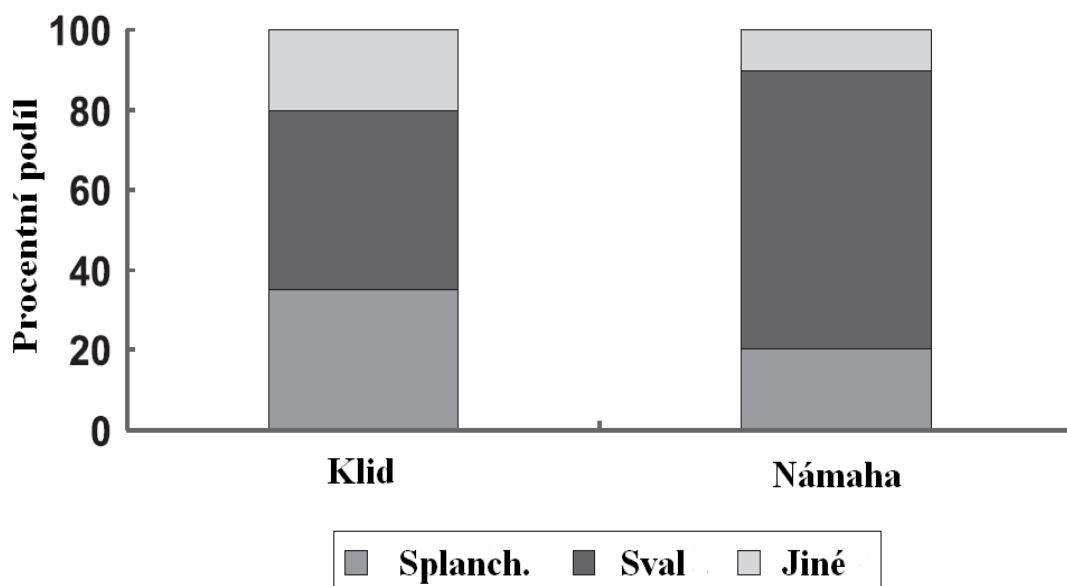
Zvýšené hladiny VMK vedou v organismu k řadě negativních metabolických změn, proto je těsná regulace jejich plazmatické hladiny významná. Nejde pouze o souběžné jevy, byla prokázána jejich příčinná souvislost. Zvýšení koncentrace VMK se podílí na následujících změnách:

- 1) zvýšená endogenní produkce glukózy, její snížené vychytávání, uložení i oxidace kosterním svalem
- 2) podíl na dysfunkci β buněk pankreatu a na porušené sekreci inzulínu
- 3) podíl na zvýšení oxidativního stresu
- 4) podíl na difúzní dysfunkci endotelu
- 5) úloha v etiopatogenezi arteriální hypertenze
- 6) podíl na inzulínové rezistenci jater i kosterního svalu
- 7) podíl na vzniku hypertriglyceridémie.

1.1.6.2.4 Utilizace MK ve tkáních

Orgány, které využívají VMK jako převažující zdroj energie, jsou játra, srdeční sval, kůra ledvin a kosterní sval za klidových podmínek. Rychlost oxidace MK v těchto orgánech podléhá reciproční regulaci ve vztahu k dostupnosti a míře oxidace glukózy (viz Randleův cyklus – oddíl 1.1.6.4). Pro jaterní buňky představují MK hlavní energetický substrát. Mohou zde být přímo oxidovány nebo jsou katabolizovány na ketolátky (meziprodukt oxidace MK). Poslední možností je reesterifikace MK a jejich následná sekrece do krevního oběhu ve formě VLDL. Poměry vychytání MK z krevního oběhu cílovými tkáněmi shrnuje obrázek 1.4. V klidu je 30-40 % MK extrahováno ve splachniku, 40-50 % v kosterním svalu, cca 5 % spotřebuje myokard a méně než 4 % ledviny (JENSEN, 2003). Při fyzické námaze se zvyšuje procento VMK spotřebovaných kosterní svalovinou a klesá podíl ostatních složek, zejména splachniku.

Obr. 1.4: Poměr extrakce plazmatických VMK splachnikem, kosterním svaem a ostatními tkáněmi v klidu a při fyzické námaze. Převzato z JENSEN (2003).



1.1.6.2.5 Reesterifikace MK

Klidová jaterní produkce MK je řízena poměrem nabídky (koncentrace VMK v krvi) a jejich oxidace. V klidu je játry v podobě VLDL-TG vyloučeno kolem $1 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ MK (SIDOSIS, 1998). Celková denní produkce VLDL-TG představuje 15 - 25 g za 24 h. Pro srovnání - denní přísun TG ve formě chylomikronů je velmi variabilní v závislosti na množství tuku ve výživě a pohybuje se kolem 100 g za 24 h.

Inzulínová rezistence s hyperglykemií a hyperinzulinémií vede i při neměnné sérové hladině VMK k přeskupení jejich jaterního metabolismu od oxidace k reesterifikaci. Tento posun se projeví jednak zvýšenou produkcí VLDL, ale také ukládáním tuku v jaterním parenchymu. Výše uvedené stavy jsou navíc spojeny se zvýšenou hladinou VMK v krvi a tedy vyšší nabídkou MK játrům. Oba tyto faktory se pravděpodobně podílejí na vzniku hypertriglyceridémie u stavů s inzulínovou rezistencí i při dietě bohaté na sacharidy (SIDOSIS, 1998).

Patologické zvýšení hladiny TG v plazmě nemusí být nalačno příliš výrazné. Nejvíce se projeví postprandiálně, kdy dochází ke kompetici VLDL a chylomikronů o jejich štěpení LPL.

Předpokládá se rovněž, že játra nejsou schopna přesně regulovat aktuální obsah TG ve svých buňkách. TG nakumulované v játrech zdravých jedinců během postprandiální relativní hyperglykémie a hyperinzulinémie se v postabsorbtivním období pozvolna vyplavují ve formě VLDL. Zvýšená průměrná glykémie a inzulinémie během 24 h je pak u inzulinorezistentních jedinců pravděpodobně jedním z faktorů, které vedou k rozvoji jaterní steatózy.

1.1.6.3 Distribuce tělesného tuku

Většina MK (95 %) je v organizmu uložena v podobě tukové tkáně. Podstatná množství MK ve formě TG jsou rovněž intracelulárně v buňkách jater a kosterního svalu. V posledně jmenovaných tkáních je intracelulární poločas silně závislý na úrovni fyzické zátěže. Buňky myokardu obsahují mnohem menší množství TG. 86 % MK přijatých kardiomyocyty je oxidováno do 30 minut (WISNESKI, 1987).

1.1.6.3.1 Změny distribuce podkožního tuku

Z hlediska vztahu ke zvýšené hladině VMK se jako škodlivější jeví tzv. „horní“ typ obezity (charakterizovaný poměrem pas/boky (WHR) nad 0,85 u žen a nad 0,95 u mužů). Ve srovnání s kumulací tuku na dolní polovině těla vede horní typ obezity mnohem častěji k poruše glukózové tolerance, hyperlipidémii a arteriální hypertenzi. V tomto kontextu je důležitý zejména viscerální tuk (omentum, mesenterium). Jednou z příčin je skutečnost, že adipokiny produkované viscerální tukovou tkání jsou (na rozdíl od adipokinů z podkožního tuku) přiváděny portálním systémem do jater. Mají tak přímý vliv na jaterní metabolismus energetických substrátů. Játra jsou při abdominální obezitě rovněž vystavena vysokým koncentracím VMK z viscerálních tukových zásob.

Tuková tkáň na horní polovině těla a zejména viscerální tuk jsou u obézních jedinců regulovány odlišně od tukové tkáně dolní poloviny těla. Ochotněji uvolňují VMK. Tento stav však není spojen se zvýšeným vychytáváním a oxidací VMK (ROUST, 1994). Proto je horní typ obezity častěji spojen se zvýšenou hladinou VMK jak v postabsorbčním (MARTIN, 1991;

JENSEN,1989b), tak v postprandiálním období. Postprandialně dochází u jedinců s abdominální obezitou ke slabší supresi lipolýzy inzulínem. Sekundární zvýšení hladiny VMK po jídle pak dále zhoršuje periferní účinnost inzulínu.

Mechanismy regulující regionální distribuci tuku u štíhlých i obézních jedinců ani důvody rozdílné distribuce tuku mezi pohlavími nejsou dosud detailně objasněny. Pravděpodobně se však nejedná o regionální poruchu lipolýzy (SANTOSA, 2008). Naopak regionální distribuce MK koreluje u neobézních jedinců s lokální postprandiální aktivitou LPL. Mohou se také uplatňovat rozdíly v regionální aktivitě HSL spolu s nestejným přímým vychytáváním VMK z krevního oběhu (přehledně shrnuto v SANTOSA, 2008).

1.1.6.3.2 Změny distribuce orgánového tuku

Mechanismy regulující změny obsahu TG v buňkách jater a kosterní svaloviny jsou vzhledem k metodologickým obtížím jejich zkoumání daleko méně poznány. Ke zvýšení obsahu intramyocelulárního tuku dochází u stavů inzulínové rezistence. Nacházíme je však i u vysoce trénovaných sportovců, kteří mají citlivost k inzulínu naopak zvýšenou (MORGAN, 1969). Vztah hromadění tuku v myocytech k inzulínové senzitivitě není tedy na obecné rovině přesně znám (COPPACK, 1994).

1.1.6.4 Cyklus glukózy a mastných kyselin (Randlův fenomén), preference substrátů

Poměr oxidace glukózy a tuku je v organismu regulován jak v krátkodobém, tak i v dlouhodobém měřítku. V krátkodobém horizontu klesá utilizace glukózy při hladovění a stoupá při námaze. Dlouhodobá regulace se projevuje u protrahovaného hladovění snížením maximální rychlosti oxidace glukózy při námaze (SUGDEN, 1995).

Teorie o cyklu glukózy a MK vznikla na základě série experimentů Randla a kolegů publikované v roce 1963 (RANDLE, 1963). Jejich výsledky prokazují vzájemný reciproční vztah glukózy a tuku v rámci energetického metabolismu. Dostatek jednoho z těchto substrátů blokuje oxidaci druhého a naopak.

Současný pohled na molekulární podstatu Randlova cyklu je následující: v období hladovění či při zvýšeném příjmu tuku stravou vede rostoucí hladina MK v kosterním svalů s jejich zvýšenou oxidací k hromadění acetylkoenzymu A a citrátu. To vede k sekundární

inhibici pyruvátdehydrogenázy (PDH) zvýšením podílu fosforylované formy a k inhibici fosfofruktokinázy. Výsledkem je zpomalení úvodních reakcí glykolýzy a přeměrování jejich produktu směrem k tvorbě laktátu. Dalším důsledkem je zvýšení koncentrace glukóza-6-fosfátu, která vede k inhibici hexokinázy a sníženému vychytávání glukózy buňkami kosterního svalu.

Regulace aktivity komplexu PDH se v tomto smyslu jeví jako centrální řídicí mechanismus (SUGDEN, 2001) – viz tabulka 1.2. Fosforylace PDH (snižující její aktivitu) je v organismu zprostředkována 4 izoformami pyruvátdehydrogenáza kinázy (PDK 1-4). Největší význam při změnách poměru tuku a sacharidů v potravě ve prospěch tuku má nejspíše zvýšení aktivity izoformy PDK4.

Snížená konverze pyruvátu na acetyl-CoA má za následek také urychlení glukoneogeneze, neboť podstatná část pyruvátu pochází z laktátu a aminokyselin. Zpomalená tvorba acetyl-CoA z pyruvátu vede i ke snížení tvorby malonyl-CoA z acetyl-CoA. Klesá proto objem de novo lipogeneze. Nižší hladina malonyl-CoA vede také ke snadnějšímu vstupu MK s dlouhým řetězcem do mitochondrie. To umožňuje snížený inhibiční účinek na karnitin – palmitoyltransferázu I (CPT I). Sekundárně zvýšený vstup MK do mitochondrií vede k jejich zvýšené oxidaci (SUGDEN, 2001). Na molekulární úrovni bylo prokázáno, že nadbytek glukózy spolu s inzulínem blokuje oxidaci MK inhibicí jejich vstupu do mitochondrie (SIDOSIS, 1996b, 1998).

Tab. 1.2: Regulace aktivity pyruvátdehydrogenázy (PDH)

Aktivace PDH
PDH fosfatáza aktivace - Ca^{2+} - inzulín
Inhibice PDH
PDH kináza aktivace - zvýšení poměru ATP/ADP v mitochondrii - zvýšení poměru acetyl-CoA/Co-A v mitochondrii - zvýšení poměru NADH/NAD ⁺ v mitochondrii pyruvát

Rychlost úpravy aktivity pyruvátdehydrogenázy (PDH) není ve všech tkáních stejná. Při zvýšeném obsahu tuku v dietě suprimují PDH nejdříve játra (cca během 3 dnů). Snížená aktivita jaterní PDH při vysokém příjmu tuku se podílí na časném vzniku jaterní inzulínové rezistence. Ta je vyjádřena zejména nižší schopností inzulínu tlumit jaterní glukoneogenezi. Kosterní a srdeční sval upravují aktivitu PDH v reakci na složení výživy mnohem pomaleji. Dieta bohatá na tuk zde vede k rozvoji inzulínové rezistence postupně v průběhu 3-4 týdnů (SUGDEN, 1995).

1.1.6.5 Změny metabolismu MK při dlouhodobém hladovění

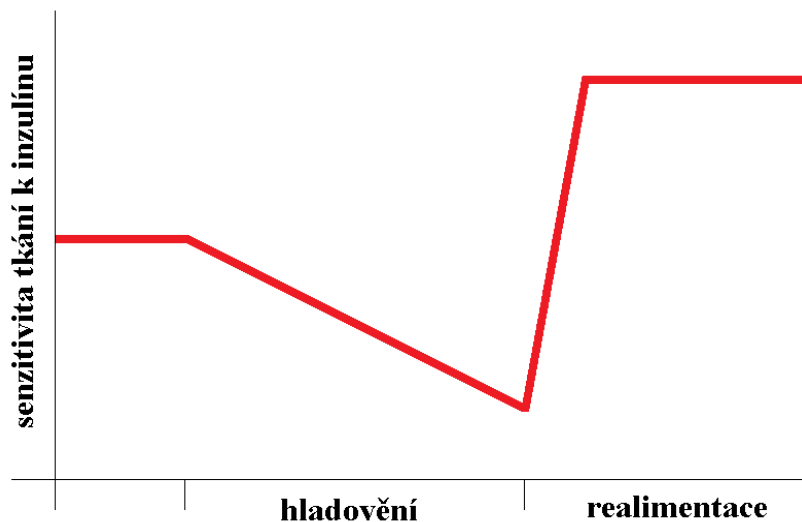
Jednou z klíčových změn při dlouhodobém hladovění je pokles senzitivity cílových tkání k inzulínu. Vzhledem k zažitému vnímání hladovění a redukce hmotnosti jako prostředků ke zlepšení inzulínové senzitivity u obézních diabetiků může být toto tvrzení překvapivé. Vysvětlením je dvoufázový vývoj senzitivity k inzulínu při delším hladovění. U hladovějících osob dochází nejprve k nárůstu inzulínové rezistence. Teprve po realimentaci roste senzitivita cílových tkání k inzulínu nad úroveň před začátkem hladovění – obrázek 1.5. Klinickým obrazem této druhé fáze je pokles dávek inzulínu nutných k léčbě obézních diabetiků 2. typu po hladovění a redukci hmotnosti.

Pokles inzulínové senzitivity během protražovaného hladovění je doložen řadou studií. Skupina Jensena sledovala plazmatický tok značeného palmitátu po krátkém lačnění a po 84 hodinách hladovění. Využili metodu „pankreatického clampu“, tj. suprimovali endogenní syntézu pankreatických hormonů i STH, a následně dosáhli konstantní hladiny těchto hormonů jejich podáním infuzí. Po 84 hodinách hladovění byla lipolýza při stejné hladině inzulínu méně inhibovaná než po krátkodobém lačnění (JENSEN, 1987).

Také skupina De Fronza a kolegů prokázala metodou euglykemického inzulínového clampu pokles inzulínové senzitivity po 3 a 14 dnech hladovění a naopak zvýšení inzulínové senzitivity po realimentaci (DE FRONZO, 1978).

Metodu euglykemického inzulínového clampu využil také Musil a kolegové k posouzení dynamiky inzulínové rezistence u obézních diabetiků 1. typu při sedmidenním hladovění. Také tato skupina prokázala nárůst inzulínové rezistence při protražovaném hladovění a její následný pokles po realimentaci (MUSIL, 2013).

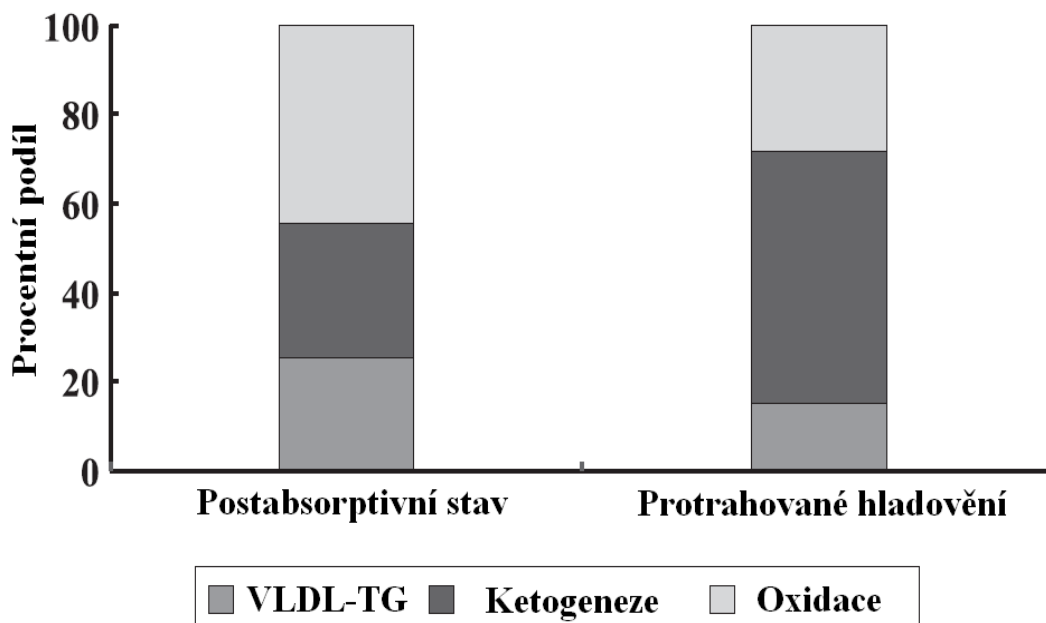
Obr. 1.5: Schématický vývoj senzitivity cílových tkání k inzulínu v průběhu protrahovaného hladovění a po realimentaci



Obrázek 1.6 zachycuje změnu poměru využití MK po krátkém lačnění a při dlouhodobějším hladovění. Po krátkém lačnění je 20 – 30 % MK vycytených ve splachnickém řečišti reesterifikováno a vyloučeno ve formě VLDL. Další 20 – 30 % je konvertováno na ketolátky a zbytek přímo oxidován. Protrahované hladovění zvyšuje podíl ketogeneze na utilizaci těchto MK na více než 40 %. Na rychlost ketogeneze má největší vliv koncentrace substrátu – VMK v krvi. Deficit inzulínu působí nepřímo stimulací lipolýzy, stimulační účinek glukagonu se projeví pouze v situaci vysoké nabídky VMK s nízkou hladinou inzulínu (MILES, 1983).

Protrahované hladovění vede ke snížení senzitivity PDK k supresi pyruvátom a nižší maximální aktivitě (SUGDEN, 2001). Pyruvát je následně šetřen pro syntézu oxalacetátu. Sekundárně je usnadněn vstup acetyl-CoA vzniklého β - oxidací do Krebsova cyklu.

Obr. 1.6: Poměrné zastoupení reesterifikace na VLDL-triglyceridy, ketogeneze a přímé oxidace na utilizaci plazmatických VMK v časných postabsorptivních podmínkách a po 3-denním hladovění. Převzato z JENSEN (2003).



1.1.6.6 Změny metabolismu MK při obezitě

Míra aktivace LPL zvýšenou hladinou inzulínu je u obézních jedinců snížena. Je to jeden z faktorů vedoucích k postprandiální hypertriglyceridémii (COPPACK, 1992). Naopak porucha suprese HSL inzulínem a relativně nižší frakce uvolněných VMK směřujících k reesterifikaci v tukové tkáni se podílí na vyšším toku VMK ze zásobního tuku. Tento tok není u obézních osob po jídle na rozdíl od štíhlých jedinců nikdy zcela suprimován (COPPACK, 1992). Uvedené změny vedou k vyšší průměrné hladině VMK a sekundární inzulínové rezistenci níže popsaným mechanismem (viz oddíl 1.1.6.7)

1.1.6.7 Změny metabolismu MK při inzulinové rezistenci

Zvýšené hladiny VMK jsou těsně spojeny se stavy inzulinové rezistence (WOLFE, 1987a; REAVEN, 1988). Lačná koncentrace VMK v krvi negativně koreluje s inzulinovou senzitivitou (PERSEGHIN, 1997). Podobně i intramyocelulární koncentrace TG jsou v těsném vztahu s inzulinovou rezistencí (PAN, 1997; KRSSAK, 1999). Kompetice MK a glukózy o oxidaci byla prokázána RANDELEM (1963, 1964, 1965). Dle Randleho vede zvýšená koncentrace VMK ke zvýšení poměru acetyl CoA/CoA and NADH/NAD⁺ v mitochondriích. V důsledku toho je inhibována pyruvátdehydrogenáza a rostou koncentrace citrátu v buňkách. Sekundárně klesá aktivita fosfofruktokinázy – jednoho z klíčových enzymů glykolýzy. Následná akumulace glukóza-6-fosfátu a inhibice hexokinázy zvyšuje koncentrace glukózy intracelulárně a snižuje vstup glukózy do buňky.

Některé novější experimentální studie tuto hypotézu zpochybňují. Na základě zjištění nízkých koncentrací glukóza-6-fosfátu v podmínkách zvýšení VMK se usuzuje na interferenci MK s přenosem glukózy do buňky přes GLUT4 a s první fosforylační reakcí glykolýzy. Inhibice transportu glukózy do buňky je z těchto dvou mechanismů pravděpodobně významnější (SHULMAN, 2000).

1.1.6.8 Hnědá tuková tkáň

Jde o malou část tukové tkáně, jejíž funkce je zejména termoregulační. Hnědý tuk poskytuje jednu z možností adaptace na pobyt v chladném prostředí. U člověka se hnědý tuk nachází typicky v interskapulárním prostoru a podél velkých cév hrudníku a břicha. Od narození do dospělosti jeho podíl na celkovém tělesném tuku klesá.

Hnědé zbarvení je způsobeno zvýšeným počtem mitochondrií ve srovnání s bílou tukovou tkání. Na rozdíl od adipocytů bílého tuku mohou buňky hnědého tuku v podstatné míře oxidovat MK. Mitochondrie buněk hnědého tuku jsou schopné odpojit proud protonů na vnitřní membráně od tvorby ATP a směřovat jej k intenzivní produkci tepla. Dalším rozdílem oproti bílému tuku je vyšší sympatická inervace jednotlivých adipocytů. Tvorba tepla v hnědém tuku je na aktivitě sympatiku závislá. Postprandiální produkce tepla v této tkáni tvoří část termického efektu požití stravy (LAZAR, 2008).

1.1.7 Metabolické změny při těžkém onemocnění

Z hlediska fylogeneze je pro somatický stres i kritický stav typická nemožnost perorálně přijímat živiny. Metabolická odpověď na těžké onemocnění se vyvinula na principu „vše nebo nic“. Organismus je v kritickém stavu připraven hradit z vlastních zásob extrémní potřeby reakce boje či útěku, reakce organismu na těžkou akutní infekci či významnou ztrátu krve.

Stresem navozené změny látkové přeměny byly poprvé komplexně popsány Davidem CUTHBERSONEM (1969) před více než 50 lety. Jedná se o složitou, do značné míry však stereotypní odpověď na velmi různorodé formy zátěže organismu (závažné trauma, rozsáhlé popáleniny, operační výkony, těžká onemocnění aj.) (SOBOTKA, 2011). Významné změny se netýkají pouze energetického metabolismu. Do komplexní reakce na somatický stres jsou zapojeny i změny nervového a endokrinního systému stejně jako změněná produkce mediátorů zánětu.

EV vlivem stresu narůstá (CERRA, 1987). Celkové zvýšení EV však není tak významné, jak se v minulosti soudilo. Dosahuje 20–30 % EV (FREDERIX, 1990). Dřívější doporučení pro energetický obsah výživy se opírala o příliš vysoké odhady EV těžce nemocných (25-30 kcal.kg⁻¹.d⁻¹) (A.S.P.E.N board of Directors and The Clinical Guidelines Task Force. 2002; KREYMAN, 2006). Recentní měření přinesla nižší hodnoty (např. 23 kcal.kg⁻¹.d⁻¹) (ZAUNER, 2001).

1.1.7.1 Změny nervového a vegetativního systému při těžkém onemocnění

Během reakce na somatický stres jsou aktivována vegetativní nervová centra v hypothalamu. Stimulem pro tuto oblast jsou mj. signály z volumoreceptorů při úvodním šoku a hypoperfuzi orgánů. Dále se podílejí změny hladin cirkulujících cytokinů, které působí přímo na hypothalamická centra. Uplatňují se i silné nociceptivní podněty přicházející cestou senzitivních drah z poraněných tkání. V závislosti na intenzitě stimulace hypothalamu dochází k aktivaci sympatického nervového systému s vyplavením katecholaminů z nadledvin a ke stimulaci buněk předního laloku hypofýzy (SOBOTKA, 2011). Blokáda různých úrovní aferentních drah hypothalamu vedla v experimentu k oslabení vegetativní i metabolické odpovědi organismu na akutní stres (KEHLET, 2002).

1.1.7.2 Hormonální změny při těžkém onemocnění

1.1.7.2.1 Hypotalamus a hypofýza

Skrze zvýšení hladiny příslušných liberinů dochází v důsledku stresu k uvolnění velkého množství ACTH a růstového hormonu STH (FURST, 1999). Tendenci k růstu mají i hladiny prolaktinu, naopak hladiny gonadotropinů klesají (SOBOTKA, 2011).

1.1.7.2.2 Kůra nadledvinek a štítná žláza

Zvýšení hladiny glukokortikoidů přetrvává v závislosti na síle poškozujícího inzultu od 24 hodin po mnoho dní. Aktivován je i systém Renin-angiotensin-aldosteron (RAAS), který se podílí na zadržování sodíku a vody v těle kriticky nemocných. Aktivita trijodthyroninu (T3) ve tkáních obvykle klesá díky nižší hladině vazebných proteinů a změněnému poměru aktivit periferních deiodáz (SOBOTKA, 2011). Tento tzv. syndrom nízkého T3 je mj. spojován s prodloužením doby na umělé plicní ventilaci (BELLO, 2009).

1.1.7.2.3 Inzulín a glukagon

Při těžkém onemocnění hladiny inzulínu narůstají, zatímco účinnost inzulínu v cílových tkáních klesá. Ztráta anabolického účinku inzulínu je jednou z klíčových složek metabolických změn v kritickém stavu a může se podílet na horších výsledcích nutriční podpory u těchto nemocných (SOBOTKA, 2011). Inzulínová rezistence se rozvíjí v průběhu úvodních 7 hodin kritického stavu.

Přesný patofyziologický mechanismus inzulínové rezistence těžce nemocných zůstává v řadě ohledů nejasný. Dle studie Carlsona a spolupracovníků leží těžiště změn glukózového metabolismu vedoucích k inzulínové rezistenci v poruše ukládání glukózy do glykogenu v kosterních svalech (CARLSON, 2004). Změny jsou nezávislé na účinku leptinu. V experimentu bylo možno navodit inzulínovou rezistenci infuzí tukových emulzí a podáním glukokortikoidů (CARLSON, 2004).

1.1.7.2.4 Adipokiny

V posledních letech je adipokinům při výzkumu mechanismů inzulínové rezistence těžce nemocných věnována značná pozornost. V kritickém stavu byly pozorovány snížené hladiny adiponektinu, retinol vázajícího proteinu 4 a leptinu. Všechny tři působky modulují inzulínovou senzitivitu (LANGOUCHE, 2009). Rezistin je jiným adipokinem snižujícím účinnost inzulínu. Jeho hladiny v průběhu těžkého onemocnění rostou (KOCH, 2009).

1.7.3 Změny cytokinů při těžkém onemocnění

Počáteční inzult vyvolává také odezvu imunitního systému. Její rozsah závisí na míře poškození organismu. Při silném poškození dochází k celotělové aktivaci imunitního systému, tzv. „syndromu systémové zánětlivé odpovědi“ (SIRS). Na aktivaci imunitního systému i na modulaci jeho odpovědi se podílí cytokiny. Hlavními prozánětlivými cytokiny jsou IL-1, IL-6, TNF- α . Jejich vliv na systémovou imunitní odezvu i metabolickou reakci shrnuje tabulka 1.3.

Tab. 1.3: Hlavní prozánětlivé cytokiny a jejich účinky (GRIMBLE, 2001)

Cytokin	Místo produkce	Cílové buňky	Hlavní účinky
IL-1	monocyty, makrofágy, epitelie, endotelie, fibroblasty, dendritické buňky	T i B-lymfocyty, buňky kosterního svalu, hepatocyty, osteoblasty	horečka, anorexie, syntéza PAF, svalová proteolýza, resorpce kostí, stimulace glukoneogeneze a lipolýzy
IL-6	makrofágy, T- a některé B-lymfocyty, fibroblasty	T i B- lymfocyty, thymocyty, hepatocyty	produkce PAF, diferenciacie imunoblastů
TNF-α	makrofágy, mastocyty, lymfocyty, adipocyty	fibroblasty, endotelie, buňky kosterního svalu, hepatocyty, osteoblasty	podobné jako IL-1

Kromě výše uvedených účinků se cytokiny podílí na nadprodukcí kyslíkových radikálů. V oblasti metabolismu stopových prvků vedou změněné hladiny cytokinů ke zvýšení koncentrace mědi a poklesu koncentrace železa a zinku v plazmě.

1.1.8 Změny metabolismu energetických substrátů při těžkém onemocnění

1.1.8.1 Metabolismus glukózy

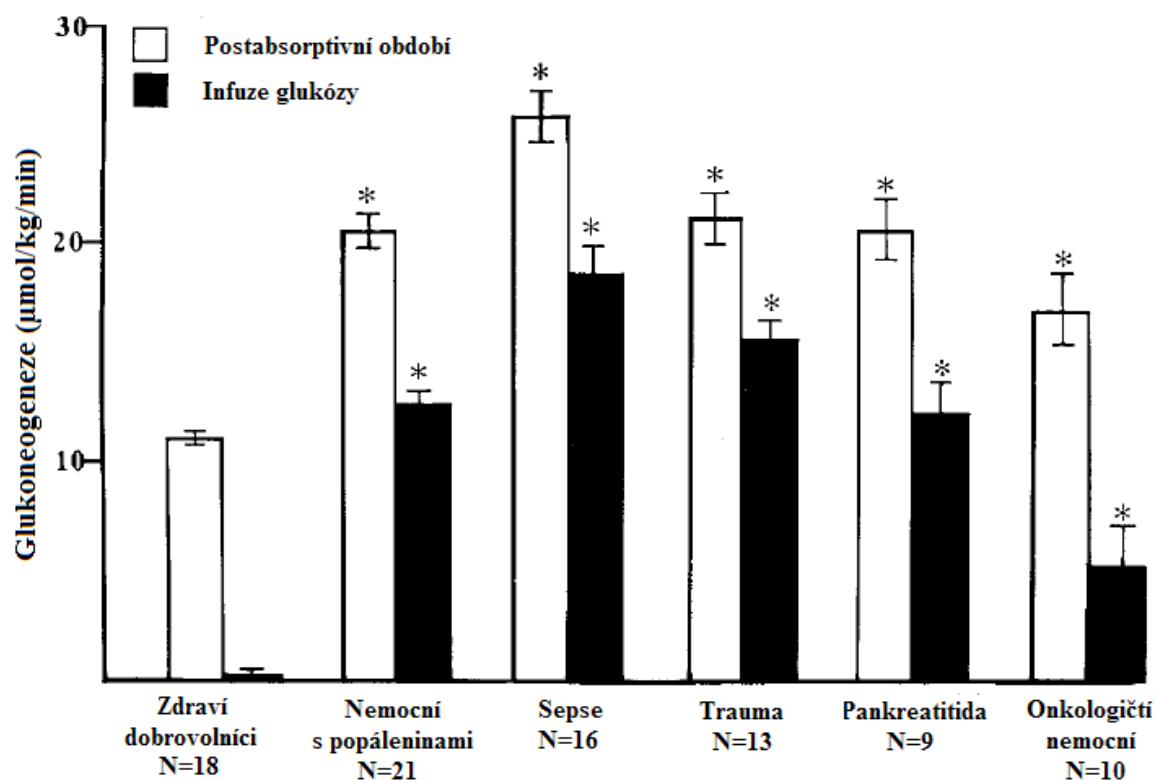
Glukóza je při těžkém onemocnění nepostradatelným substrátem. Její tvorba je u těžkých stavů zvýšena a celkový obrat dosahuje 4-násobku klidových hodnot (SOBOTKA, 2011). Ve srovnání s MK vykazuje několik výhod:

- 1) může být využita k tvorbě energie bez přístupu kyslíku (ZADÁK, 2002)
- 2) její oxidace je efektivní (vysoký poměr vytvořeného ATP ke spotřebovanému O₂)
- 3) meziprodukty její oxidace mohou být použity pro syntézu sloučenin necukerné povahy.

1.1.8.1.1 Glukoneogeneze

Dysregulace glukoneogeneze je jedním z hlavních momentů poruchy glukózového metabolismu v kritickém stavu. V důsledku hormonálních a cytokinových změn její rychlost roste. Významný podíl na tom má zvýšená hladina glukagonu. Byl-li jeho účinek v experimentu potlačen somatostatinem, došlo k téměř úplné normalizaci rychlosti glukoneogeneze (JAHOOR, 1986). K dlouhodobému zvýšení endogenní produkce glukózy v důsledku hyperglukagonemie je nutná přítomnost dalších stresových hormonů – katecholaminů a kortizolu. Bez jejich přispění by byl efekt glukagonu pouze přechodný (WOLFE, 1999). Rychlost glukoneogeneze roste velmi časně po úvodním poškození organismu, protože jaterní zásoby glykogenu vystačí pouze na 12-24 hodin. V průběhu těžkého onemocnění nelze glukoneogenezi zcela potlačit podáním inzulínu ani glukózy (WOLFE, 1979a; SHAW, 1986a) – obrázek 1.7.

Obr. 1.7: Přehled 6 studií sledujících objem glukoneogeneze u lačných osob (□) a její supresi infuzí glukózy (■) u pěti skupin kriticky nemocných ve srovnání s kontrolní zdravou populací. Změřeno metodou stabilních izotopů (2,2 – ²H glukóza). * p < 0,05 ve srovnání se zdravými dobrovolníky. Zahrnuty studie: WOLFE (1979a, b); SHAW (1985, 1986a,b, 1987). Převzato z (WOLFE, 1999).



Existují 3 hlavní substráty glukoneogeneze:

1) z laktátu (Coriho cyklus)

Laktát je kvantitativně nejvýznamnějším substrátem glukoneogeneze. Jeho obrat je u zdravých osob kolem 150 g.den⁻¹. V průběhu těžkého onemocnění mnohonásobně roste (SOBOTKA, 2011). Coriho cyklus je energeticky nevýhodný proces, při němž se na jedné

„obrátke“ cyklu ztrácí 4 ATP. Poskytuje však možnost rychlé regulace této metabolické dráhy.

2) z alaninu

Alanin je hlavní aminokyselinou zapojenou do glukoneogeneze. Množství alaninu uvolněného z kosterního svalu převyšuje jeho podíl ve svalových proteinech. Část alaninu vzniká ve tkáních transaminací pyruvátu pocházejícího z glykolýzy. Aminoskupina pro tuto reakci pochází z katabolizmu svalových bílkovin (zejm. valinu, leucinu, isoleucinu, aspartátu a glutamátu). Tato aminoskupina je poté v játrech přeměněna na ureu a vyloučena. Alanin tak slouží také pro přepravu toxického amonného iontu v netoxické podobě do jater.

3) z glycerolu

Glycerol vzniká v tukové tkáni lipolýzou.

Za glukoneogenezi v užším slova smyslu můžeme označit pouze syntézu glukózy z glycerolu a alaninu, protože laktát vzniká anaerobní cestou z glukózy. Hlavní orgány zajišťující glukoneogenezi jsou játra a ledviny (JOSEPH, 2000). Novotvorba glukózy však pravděpodobně probíhá rovněž v kosterním svalu a stěně střeva (MITHIEUX, 2001).

1.1.8.1.2 Oxidace glukózy

Po vstupu do buňky může být glukóza využita buď neoxidativně uložením do glykogenových zásob, nebo vstupuje do procesu glykolýzy. Pyruvát vzniklý tímto druhým způsobem může být buď redukován na laktát a následně vyloučen do krevního oběhu. Druhou možností je přeměna pyruvátu na acetyl-CoA a jeho vstup do Krebsova cyklu.

V organismu existují tkáně na glukóze obligatorně závislé (mozek, erytrocyty, atd.). Jejich spotřeba glukózy nepodléhá během dne významným výkyvům. V postprandiálním období jsou hlavními místy spotřeby glukózy játra a kosterní sval. V játrech je většina exogenní glukózy využita neoxidativně ke tvorbě glykogenu. Pouze v období vysokého přebytku glukózy nahrazuje tato částečně tuky jako zdroj energie pro hepatocyty. Ve svalu je glukóza krátce po vstupu do buňky fosforylována na glukóza-6-fosfát. Intracelulární koncentrace glukózy ve svalu je proto velmi nízká a vytváří koncentrační gradient, který za fyziologických okolností přizpůsobuje rychlost průniku glukózy do svalových buněk koncentraci v krvi. Průnik glukózy do myocytů je stimulován účinkem inzulínu.

Tkáně, které nejsou na glukóze bezprostředně závislé (zejména kosterní svaly), ji při těžkém onemocnění oxidují v menší míře. Tím je zajištěn její dostatek pro mozek, imunitní buňky, hojící se tkáně i jiné tkáně na glukóze zcela závislé.

V průběhu těžkého onemocnění je sice snižena odpověď tkání k účinkům inzulínu, ale celkový obrat glukózy je zvýšen (DHAR, 2011; WOLFE, 1979a). „Stresový diabetes“ se od diabetu mellitu 2. typu liší orgánovou „distribucí“ inzulínové rezistence. Diabetes mellitus 2. typu je výsledkem inzulínové rezistence v játrech, kosterním svalu i tukové tkáni. Při „stresovém diabetu“ převažuje jaterní inzulínová rezistence s porušenou supresí glukoneogeneze.

Hypoglykemizující účinek inzulínu je při těžkém onemocnění v rozmezí normálních plazmatických koncentrací snížen (SHANGRAW, 1989; BLACK, 1982). Maximální efekt inzulínu se liší podle charakteru onemocnění. Zatímco u těžkých traumat zůstává maximální efekt inzulínu zachován, u sepse bývá snížen cca o 50 % (SHANGRAW, 1989). Příčina tohoto rozdílu není známa.

Proces anaerobní glykolýzy probíhá u těžce nemocných zejména v leukocytech a mikrofázích v místech zánětu, kde nebývá optimální zásobené kyslíkem. Běží také v novotvořených tkáních, které si dosud nevybudovaly dostatečně hustou kapilární síť.

1.1.8.2 Metabolismus proteinů

Při těžkém onemocnění roste obrat sérových aminokyselin (AK) a celková rovnováha je posunuta ve směru zvýšení proteolýzy. Hlavním zdrojem plazmatických AK je odbourávání svalové bílkoviny, které může v kritickém stavu dosáhnout až 250g za 24 h (odp. cca 1kg svalové tkáně) (SOBOTKA, 2011). Tento katabolický proces nelze zcela eliminovat ani adekvátní nutriční podporou (ZADÁK, 2002). Snižená schopnost podaných aminokyselin stimulovat syntézu endogenních proteinů se označuje jako anabolická rezistence (BIOLO, 2013). Při dlouhotrvajícím těžkém onemocnění hrozí ztráta velkého množství svalových bílkovin. Ta se projeví mj. obtížným odpojováním nemocného od umělé plicní ventilace, prodloužením doby rehabilitace a negativním vlivem na prognózu (GENTON, 2011).

Proteolýza je zdrojem glutaminu a větvených AK, které jsou esenciálním substrátem některých tkání (enterocyty, ledviny, aktivované buňky imunitního systému). Větvené AK jsou využívány mimo jiné jako zdroj uhlíkového řetězce po transaminaci na alanin a glutamin.

Většina uvolněných AK je použita k syntéze proteinů akutní fáze a k proteosyntéze v hojících se tkáních.

1.1.8.3 Metabolismus tuků

V kritickém stavu je glukóza šetřena pro tkáň na ní bezprostředně závislé (viz výše). Tuk proto zůstává hlavním zdrojem energie pro organismus. Rychlost lipolýzy roste – obrázek 1.8..

Hlavním stimulantem štěpení TG tukové tkáň jsou katecholaminy cestou HSL. Tento jejich efekt je zprostředkován aktivací β_2 receptorů. Důsledkem jsou vyšší plazmatické koncentrace VMK a glycerolu (GALLIN, 1969; AARSLAND 1996; WOLFE, 1987a,b). Někteří autoři popisují zvýšenou oxidaci VMK, nárůst produkce ketolátek a zvýšený celkový obrat lipidů v organismu (ZADÁK, 2002).

Na rozdíl od glukózy neodpovídá míra oxidace VMK objemu lipolýzy. Některé z uvolněných VMK, které nejsou oxidovány, jsou reesterifikovány zpět na TG a ve formě VLDL odeslány k uložení do tukových zásob. Za nestresových podmínek je reesterifikováno asi 50 % VMK. V průběhu těžkého onemocnění narůstá tento podíl až na 65 %. Absolutní obrat tohoto cyklu „TG – MK – TG“ je ve stresu zvýšen až 5-ti násobně (WOLFE, 1987a).

Pokusy na septických psech prokázaly, že schopnost oxidace MK není u septických zvířat porušena, zejména nalačno (WOLFE, 1983). Oxidace MK je však tlumena hyperglykemií a hyperinzulinemií, často přítomnými u těžce nemocných. Glykémie i inzulinémie jsou u těchto nemocných nejvyšší zejména postprandiálně. Byla-li experimentálně udržována stálá hladina VMK, pak dostupnost glukózy byla regulátorem oxidace MK (SIDOSIS, 1996a). Byla-li však udržována konstantní glykémie, nevedla změna dostupnosti VMK ke změně rychlosti oxidace glukózy (WOLFE, 1988). Z toho vyplývá, že dostupnost glukózy (spolu s hladinou inzulinu) je hlavní determinantou poměru oxidace sacharidů a MK a že oxidace VMK vyplňuje mezeru mezi objemem oxidace glukózy a celkovou potřebou neproteinové energie (SIDOSIS, 1996a, RANDLE 1963).

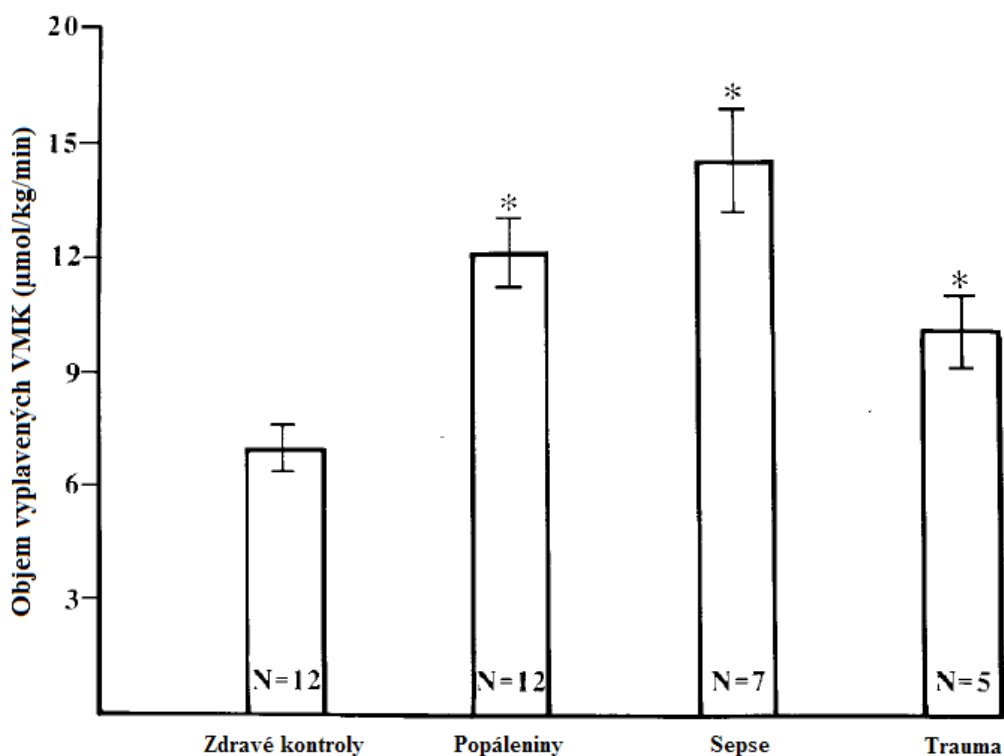
K produkci energie jsou u kriticky nemocných využity zejména endogenní MK, kterých je při vystupňované lipolýze nadbytek. Triglyceridy tukových emulzí podávaných těžce nemocným pacientům jsou pak převážně ukládány do zásob (GOODENOUGH, 1984). Tato

skutečnost zpochybňuje racionalitu podávání vysokých dávek tuku kriticky nemocným (např. některé firemně připravené vaky parenterální výživy All in One se 100g tukové emulze).

Mastné kyseliny jsou pravděpodobně jediným zdrojem energie pro jaterní buňky zabezpečující většinu glukoneogeneze. Využití mastných kyselin v jaterních a svalových buňkách však není zcela efektivní, oxidována je pouze jejich větší část. Zbytek je reesterifikován zpět na TG. Přesný vztah jaterní reesterifikace VMK a ztukovatění jater či kosterního svalu není zcela jasný. Tuková infiltrace jater a kosterního svalu se objevuje asi u jedné čtvrtiny těžce nemocných (GRAU, 2009). Jde o jeden z patogenetických mechanismů periferní inzulínové rezistence.

Míra vzestupu tvorby ketoláték neodpovídá celkovému nárůstu lipolýzy, protože ketogeneze je v období stresu tlumena vysokými hladinami inzulínu (SOBOTKA, 2011). Tkáně oxidující ketolátky proto během těžkého onemocnění kombinují tento zdroj energie s glukózou.

Obr. 1.8: Rychlost uvolnění VMK do krevního oběhu nalačno u osob s těžkým onemocněním a u kontrolní skupiny. Změřeno metodou stabilních izotopů ($1 - ^{13}\text{C}$ palmitát). * $p < 0,05$ ve srovnání s kontrolní skupinou. Zahrnuty studie: KLEIN (1991), WOLFE (1987a,b), SHAW (1989). Převzato z (WOLFE, 1999).



1.1.9 Vliv inzulínu na energetický metabolismus těžce nemocných

Intenzivní léčba inzulínem se stala v posledních letech standardem péče o kriticky nemocné. Tato skutečnost ovlivňuje významně energetický metabolismus. Inzulín má u zdravých jedinců anabolický efekt (BIOLO, 1995). Anabolický vliv inzulínu je do značné míry zachován i u těžce nemocných pacientů, přestože jeho hypoglykémizující efekt je porušen (SAKURAI, 1995; JAHOOR, 1989).

1.2 Metody hodnocení energetického výdeje a metabolismu energetických substrátů

Zhodnocení nutričních potřeb pacienta je nedílnou součástí správné péče o nemocné i metabolického výzkumu. Na vývoj zdravotního stavu nemocných působí negativně jak nedostatek energie či některé živiny (underfeeding), tak jejich přebytek (overfeeding). Řada výzkumných prací prokázala, že malnutrice nemocných je spojena s horšími výsledky léčby a s vyššími náklady (FONTAINE, 2011). Nedostatečná výživa snižuje množství aktivní tělesné hmoty, zhoršuje hojení ran, zvyšuje riziko nosokomiální nákazy, omezuje sílu dýchacích svalů, zhoršuje funkce řady orgánů a imunity. Negativně je ovlivněna morbidita i mortalita (RUBINSON, 2004; HEYLAND, 2003, BENOTTI, 1989, VILLET, 2005; ASKANAZI, 1986). V podmínkách intenzivní péče se při malnutrici prodlužuje doba strávená na JIP i doba závislosti na umělé plicní ventilaci (BASSILI, 1981). Neadekvátní výživa nemocných zvyšuje také riziko vzniku proleženin (MECHANICK, 2002). Overfeeding pacientů během nutriční podpory je spojen s celou řadou metabolických komplikací (hyperkapnie, hromadění TG ve tkáních). Ke stanovení energetických potřeb konkrétního pacienta můžeme použít výpočtu energetického výdeje (EV) nebo měření EV některou z přístrojových metod.

1.2.1 Metody výpočtu energetického výdeje

K výpočtu EV a potřeby energetických substrátů byla publikována řada rovnic využívajících snadno měřitelné antropometrické veličiny. Jsou založeny na zobecnění empirických poznatků o energetickém metabolismu. Většina z nich byla odvozena v populaci zdravých dobrovolníků.

1.2.1.1 Odhad EV dle tělesného povrchu

Je nejjednodušší možností odhadu klidového energetického výdeje (REE). U mužů je měrný REE $167 \text{ kJ.m}^{-2}.\text{h}^{-1}$, u žen pak $150 \text{ kJ.m}^{-2}.\text{h}^{-1}$. Tělesný povrch (S) můžeme stanovit za použití tabulek nebo jej vypočteme dle následující rovnice:

$$S [\text{m}^2] = \text{váha} [\text{kg}]^{0,425} \times \text{výška} [\text{cm}]^{0,725} \times 0,007184$$

1.2.1.2 Harris - Benedictova rovnice (HARRIS, 1918)

Patří k nejpoužívanějším vztahům pro výpočet bazálního energetického výdeje (BMR). Byla odvozena v roce 1919 na základě měření EV u 239 zdravých osob (136 mužů, 103 žen, 99 novorozenců).

$$\text{BMR - muži} [\text{kcal}] = 66,5 + 13,8 \times \text{váha} [\text{kg}] + 5 \times \text{výška} [\text{cm}] - 6,76 \times \text{věk} [\text{roky}]$$

$$\text{BMR - ženy} [\text{kcal}] = 665,1 + 9,65 \times \text{váha} [\text{kg}] + 1,85 \times \text{výška} [\text{cm}] - 4,68 \times \text{věk} [\text{roky}]$$

Při akutním onemocnění je BMR ovlivněn zátěží organismu. Velkému nárůstu celkových energetických potřeb ovšem brání další faktory, jako imobilizace, snížení kvantity vědomí aj. Běžné akutní onemocnění zvyšuje EV jen mírně. Pouze rozsáhlé popáleniny či život ohrožující sepse navýší EV o 20 – 100 %. Při výpočtu energetických potřeb těžce nemocných pacientů je vliv onemocnění zohledněn zařazením korekčních faktorů, např. dle následujícího vztahu:

$$\text{Aktuální EV} = \text{BMR} \times \text{FA} \times \text{TF} \times \text{IF},$$

kde FA je faktor aktivity (1,0 – 1,3 dle aktuální aktivity), TF je faktor teploty (1,0 – 1,4 dle tělesné teploty) a IF je faktor postižení (1,0 – 2,0 dle tíže postižení) (ZADÁK, 2002). Tato zobecnění však mohou vést k velkým nepřesnostem. Použití Harris – Benedictovy rovnice v podmínkách intenzivní péče a u malnutričních pacientů vede ke správnému zhodnocení energetických potřeb pouze v 17- 67 % případů (BRANDI, 1997; FLANCBAUM, 1999; IRETON-JONES, 1992). Bez použití korekčních faktorů udává tato rovnice EV o 250 – 900

kcal nižší než indirektní kalorimetrie. Při použití korekčních faktorů je EV významně podhodnocován i nadhodnocován (FRANKENFIELD, 2007). Většina autorů nedoporučuje použití Harris-Benedictovy rovnice nemocných hospitalizovaných na JIP ani při užití korekčních faktorů.

1.2.1.3 Rovnice dle Kleibera pro zdravé osoby (BRANDI, 1997)

$$\text{BMR (muži)} = 71,2 \times m^{3/4} \times \{1 + 0,004 \times (30 - A) + 0,010 \times [100 \times (h/m)^{1/3} - 43,4]\}$$

$$\text{BMR (ženy)} = 65,8 \times m^{3/4} \times \{1 + 0,004 \times (30 - A) + 0,018 \times [100 \times (h/m)^{1/3} - 42,1]\},$$

kde m je váha v kg, h je tělesná výška v metrech, A udává věk v letech.

1.2.1.4 Frankenfieldova rovnice pro kriticky nemocné (FRANKENFIELD, 1994)

$$\text{EV [kcal]} = 2100 + 100 \times \text{MV} + 1,3 \times \text{Hb} + 300 \text{ je-li sepsa,}$$

kde MV je minutová ventilace.

1.2.1.5 Ireton – Jonesova rovnice z roku 1992

$$\text{EV [kcal]} = 1925 - 10 \times \text{věk [roky]} + 5 \times \text{váha [kg]} + 281 \text{ je-li muž} + 292 \text{ je-li trauma} + 851 \text{ jsou-li popáleniny}$$

Tato rovnice byla odvozena na základě dat 200 pacientů (převaha mužů, 33 % uměle ventilovaných). Validační studie prokazují správný EV při jejím použití ve 28 – 83 % případů (FRANKENFIELD, 2004; MAC DONALD, 2003). Většina těchto studií však byla provedena na malých souborech nemocných a nedovolují plné zobecnění závěrů.

1.2.1.6 Ireton – Jonesova rovnice z roku 1997

$EV \text{ [kcal]} = 1784 - 11 \times \text{věk [roky]} + 5 \times \text{váha [kg]} + 244 \text{ je-li muž} + 239 \text{ je-li trauma} + 840$
jsou-li popáleniny

Vznikla novou analýzou dat z roku 1992 po zahrnutí měření 99 ventilovaných pacientů. Její odvození bylo vedeno snahou minimalizovat chybu výpočtu. Úvodní výsledky splnění tohoto cíle naznačovaly. Následné kontroly však prokázaly horší schopnost této rovnice správně vypočítat EV s tendencí k podhodnocení skutečných energetických potřeb (WALKER, 2009). Rovnice z roku 1992 je proto z této dvojice upřednostňována.

1.2.1.7 Penn State rovnice z roku 1998 (FRANKENFIELD, 2004)

$EV = (1,1 \times EV \text{ dle Harris-Benedictovy rovnice}^\dagger) + (140 \times T_{\max}) + (32 \times MV) - 5340,$

kde T_{\max} je nejvyšší tělesná teplota v posledních 24 hodinách a MV je minutová ventilace, † v případě oběžných pacientů využívá adjustovanou ideální tělesnou hmotnost (25 % z celkové tělesné hmotnosti přičítá k ideální tělesné hmotnosti).

Rovnice byla odvozena na základě dat od 169 uměle ventilovaných interních i chirurgických nemocných.

1.2.1.8 Penn State rovnice z roku 2003

$EV = (0,85 \times EV \text{ dle Harris-Benedictovy rovnice}^\ddagger) + (175 \times T_{\max}) + (33 \times MV) - 6433,$

kde T_{\max} je nejvyšší tělesná teplota v posledních 24 hodinách a MV je minutová ventilace, ‡ používá aktuální tělesnou hmotnost.

Validační studie provedena Frankenfieldem a kolegy prokázala vysokou míru přesnosti obou Penn State rovnic. EV byl správně vypočten v 68 %, resp. 72 % případů (FRANKENFIELD, 2004, 2012). Rovnice z roku 2003 je obecně přesnější mimo populaci

obézních mladých pacientů. Zde vyhovuje více rovnice z roku 1998 (FRANKENFIELD, 2013).

1.2.1.9 Swinamerova rovnice z roku 1990 (SWINAMER, 1990)

$$EV = (945 \times \text{povrch těla}) - (6,4 \times \text{věk}) + (108 \times \text{teplota}) + (24,2 \times \text{dech. frekvence}) + (817 \times \text{dech. objem}) - 4349$$

Rovnice byla odvozena z dat 112 uměle ventilovaných chirurgických i interních nemocných. Na nevelkých souborech byl následně zjištěn správný výpočet EV u 45-55 % kriticky nemocných (MAC DONALD, 2003; BOULLATA, 2007). Nejvhodnější je použití rovnice u neobézních pacientů. Vztah je používán velmi málo. Širšímu rozšíření brání jednak obtížné získání některých proměnných (zejména tělesného povrchu), jednak chybějící ověření přesnosti na větším souboru nemocných.

1.2.1.10 Spolehlivost stanovení energetického výdeje výpočtem a výběr rovnice

Správnost predikce EV použitím výpočtu se pohybuje v širokém rozmezí 7 – 83 %. Rozdíly v EV vypočteném dle různých rovnic se pohybují v rozmezí 8-15 % (WALKER, 2009). Žádný z výše uvedených vztahů nemůže být považován za obecně platný u celého spektra osob. Výběr nejsprávnější rovnice by měl být proveden se znalostí populací, v nichž byly jednotlivé vztahy odvozeny.

1.2.1.11 Faktory ovlivňující přesnost výpočtu EV

Po třetí dekádě života pozorujeme díky úbytku aktivní tělesné hmoty pokles EV o 1-2 % na každých 10 let (SOBOTKA, 2011). Většina výše uvedených rovnic tento fakt reflektuje.

Velmi problematickým momentem při výpočtu EV je tělesná hmotnost. EV není přímo úměrný celkové tělesné hmotnosti. Zařazení hmotnosti do některých rovnic shrnuje totiž vliv dvou proměnných - hmotnost aktivní tělesné hmoty a její poměrné zastoupení v těle. Nepřesnost vzniká velkými rozdíly v metabolické aktivitě jednotlivých tkání (aktivní tělesná hmota vs. tuková tkáň) a také obtížným odhadem jejich vzájemného poměru. Významné jsou

také změny tělesné hmotnosti i poměru aktivní a neaktivní tělesné hmoty u vybraných populací (těžce nemocní, malnutrice). Ve výpočtech je používána jak ideální, tak upravená, tak i aktuální tělesná hmotnost.

Podávaná medikace může ovlivnit EV a snížit tak přesnost jeho výpočtu. Nejčastějšími léky s vlivem na EV jsou některá antihypertenziva, anestetika a analgetika. Podávání katecholaminů zvyšuje REE až 2,5 násobně (WILMORE, 1974). Podávání vyšších dávek barbiturátů bylo spojeno se snížením EV až o 34 % (DEMPSEY, 1985). Podobný efekt mají i ostatní sedativa. Antipyretika ovlivňují EV nepřímo redukcí teploty (horečka zvyšuje EV přibližně o 10 % na 1 °C).

Vliv somatického stresu na EV je velmi obtížné odhadnout. Vývoj názorů na jeho velikost prošel historickým vývojem. Zatímco v 70. a 80. letech minulého století se předpokládalo, že sepsa zvyšuje EV 1,8-1,9 násobně, současná doporučení pracují s koeficientem 1,2-1,5 (ZADÁK, 2002).

1.2.2 Metody stanovení EV měřením

Výpočet nutričních potřeb nemocného je pouze odhadem, který nerespektuje řadu modifikujících faktorů. Může být zatížen značnou chybou. K přesnějšímu stanovení energetického výdeje je vhodnější použít přímého měření EV. K tomuto účelu byla navržena řada metod. V následujícím přehledu uvádíme pouze nejpoužívanější z nich.

1.2.2.1 Přímá kalorimetrie

Jde o metodu vycházející z předpokladu, že téměř veškerá energie je v organismu přeměněna na mechanickou práci nebo na teplo. Zbývající část EV pokrývající růst, regeneraci či tvorbu tukové tkáně je možno v klidu zanedbat (MURGATROYD, 1993).

Využití energie produkované organismem popisuje následující rovnice:

$$P = U + MP + Q \quad (\text{SOBOTKA, 2001}),$$

kde: P – je celková energie produkovaná organismem

U – je energie uložená (růst, regenerace, tvorba tuku)

MP – je mechanická práce

Q – je produkované teplo.

Různé formy odvodu tepla z organismu popisuje následující rovnice:

$$Q = Q_{\text{rad}} + Q_{\text{ved}} + Q_{\text{odp}} \quad (\text{SOBOTKA, 2001}),$$

kde: Q_{rad} – je teplo odvedené vyzařováním

Q_{ved} – je teplo odvedené vedením

Q_{odp} – je teplo odvedené odpařováním.

Teplo odvedení vyzařováním a vedením je možno měřit:

- stanovením rozdílu teploty mezi zevní a vnitřní stěnou kalorimetru
- stanovením stupně ohřevu vody vzduchem kalorimetru ve výměníku tepla
- stanovením stupně ohřevu vody proudící mezi stěnami kalorimetru.

Teplo odvedené odpařováním je možno měřit:

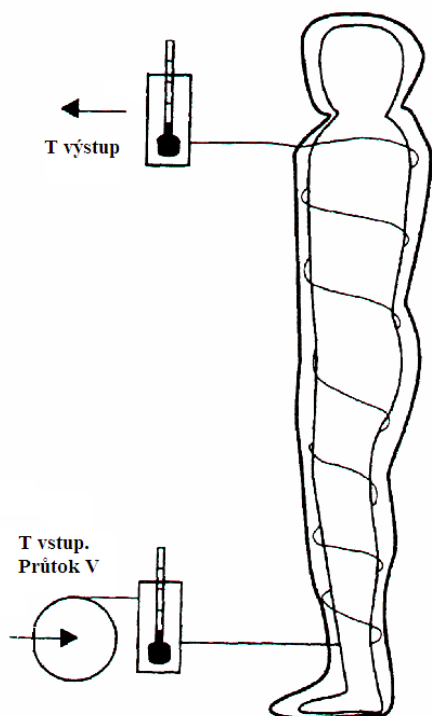
- stanovením stupně ohřevu vody ve výměníku, kde pára kondenzuje
- stanovením množství vodní páry opouštějící kalorimetr při znalosti skupenského tepla odparu.

Vlastní kalorimetr může mít podobu speciální komory, do níž je měřená osoba uzavřena, či speciálního obleku, který odvádí teplo – viz obrázek 1.9.

Vzhledem k pomalé kinetice tepla v organismu jsou měření prováděna obvykle v delších časových intervalech. Množství vykonané práce je hodnoceno pomocí ergometru.

Přímá kalorimetrie je metodou technicky velice náročnou. Její další nevýhodou je chybějící možnost stanovit poměr oxidovaných substrátů. Používá se zejména experimentálně na malém počtu specializovaných pracovišť.

Obr. 1.9: Princip přímé kalorimetrie – stanovení množství tepla vydaného všemi cestami organizmem tepelně izolovaným od okolí a vykonané práce pomocí ergometru



1.2.2.2 Nepřímá (indirektní) kalorimetrie

Indirektní kalorimetrie je na tomto místě uvedena pouze pro zachování kompletnosti přehledu. Podrobně je o ní pojednáno v kapitole 3.

1.2.2.3 Obrácený Fickův princip

V roce 1890 byl Adolfem Fickem popsán vztah mezi spotřebou kyslíku (VO_2) a srdečním výdejem (CO):

$$VO_2 = CO \times (CaO_2 - CvO_2), \text{ kde } CaO_2, CvO_2 \text{ je arteriální resp. venózní obsah } O_2.$$

Při znalosti CO a arterio-venózní difference kyslíku je možné vypočítat VO₂ a následně EV podle rovnice:

$$EV = CO \times 3 \times Hb \times (SaO_2 - SvO_2) \times 95,18$$

Vzhledem k tomu, že produkce CO₂ není touto metodou měřena, používá se jeho odhadovaná hodnota (odpovídající např. RQ = 0,85 při příjmu běžné diety) (FLANCAUM, 1999). Použití odhadnutého RQ může vést k nepřesnému stanovení EV, chyba však většinou nepřesahuje 10 %. Dále je nutno poznamenat, že hodnota VO₂ získaná Fickovou metodou nezahrnuje spotřebu kyslíku v plicní tkáni. Je proto průměrně asi o 10 % nižší než skutečná celotělová VO₂. Vlastní VO₂ plic je však veličina vysoce variabilní, která je výrazně ovlivněna tíží event. onemocnění. Zatímco u zdravých jedinců může být její podíl na celkovém energetickém výdeji pouze okolo 3-5 %, u těžce nemocných pacientů s plicním postižením jsou uváděny hodnoty VO₂ plic až kolem 30 % (HOLEČEK, 2006).

Výhodou metody je relativně snadná proveditelnost u nemocných, u kterých je nutné invazivní hemodynamické monitorování z důvodu nestability krevního oběhu. Nevýhodou je zmíněná chyba způsobená odhadem RQ a dále odchylkami ve stanovení CO a arterio-venózní difference kyslíku.

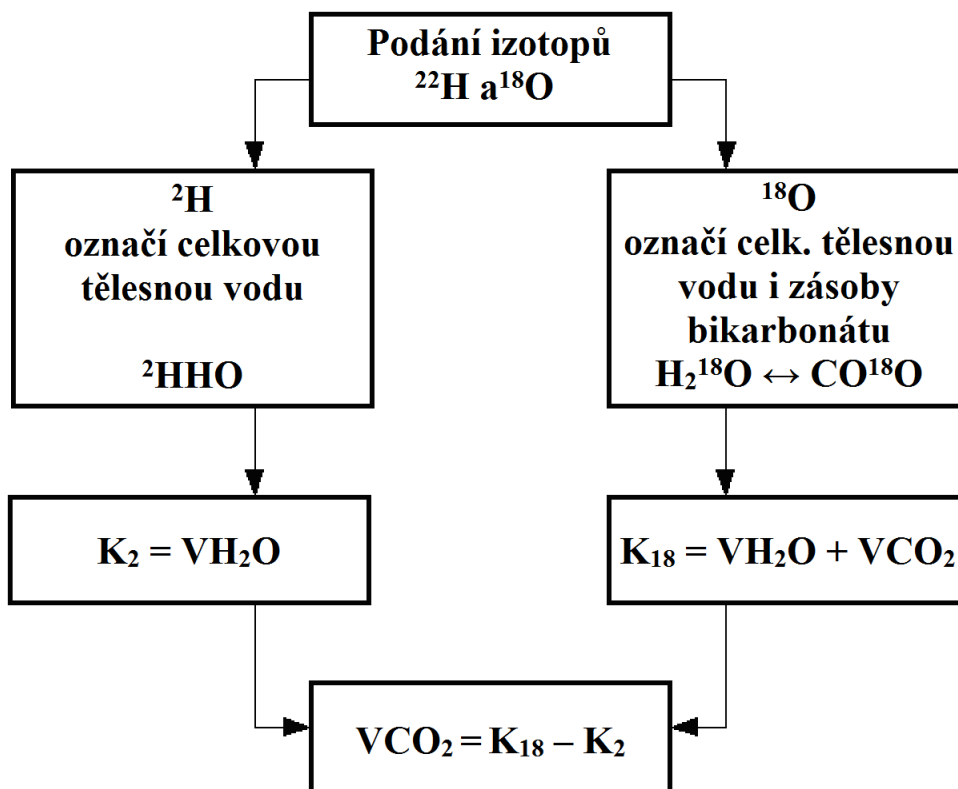
1.2.2.4 Měření EV monitorováním tepové frekvence

Technicky relativně jednoduchá metoda založená na předpokladu, že dodávka kyslíku tkáním (DO₂) a jí odpovídající EV korelují se srdečním výdejem (CO) a tepovou frekvencí. Hodí se k měření EV v průběhu různých úrovní zátěže. Vzhledem k tomu, že vazba tepové frekvence na EV je ovlivněna řadou vnějších i vnitřních faktorů (léky, onemocnění, věk, trénovanost aj.), je před měřením nutné nejprve stanovit individuální funkční vztah mezi tepovou frekvencí a EV. Tento vztah je specifický pro konkrétního jedince. To lze provést například pomocí indirektní kalorimetrie v průběhu testu na bicyklovém ergometru při různých intenzitách zátěže. Metoda se vzhledem ke své jednoduchosti hodí zejména pro použití v klinické praxi, např. při monitoraci rehabilitační péče, sportovního tréninku, při individualizaci diety a zátěže v obezitologii či diabetologii.

1.2.2.5 Měření EV metodou dvojitě značené vody

Princip této metody je podobný indirektní kalorimetrii. Základem je výpočet VCO_2 za pomoci sledování kinetiky vody a bikarbonátu značených stabilními izotopy 2H a ^{18}O . Princip popisuje obrázek 1.10. EV je následně vypočten z VCO_2 a respiračního kvocientu (RQ). RQ získáme odhadem, přesnou analýzou složení stravy, nebo měřením RQ ve vzorcích vydechovaného vzduchu. Metoda je při správném provedení velmi přesná (odchylka 1-3 %). Nelze ji však využít k hodnocení poměru oxidace jednotlivých energetických substrátů. Technika dvojitě značené vody je relativně náročná na analytické vybavení a hodí se pro účely výzkumu. Obvyklá doba měření EV je 1-2 týdny (optimální je doba 1-3 násobku poločasu použitých izotopů). Metoda byla mimo jiné použita k měření EV při výstupu na Mt. Everest.

Obr. 1.10: Princip metody dvojitě značené vody. Produkce CO_2 (VCO_2) je funkcí rychlostí eliminace ^{18}O (K_{18}) a 2H (K_2). Zatímco rychlost eliminace 2H odpovídá pouze ztrátám tělesné vody (V_{H_2O}), vylučování ^{18}O závisí jak na ztrátě vody tak bikarbonátu. Z rozdílu rychlostí eliminace ^{18}O a 2H je vypočtena VCO_2 . Převzato a upraveno z (GALGANI, 2011).



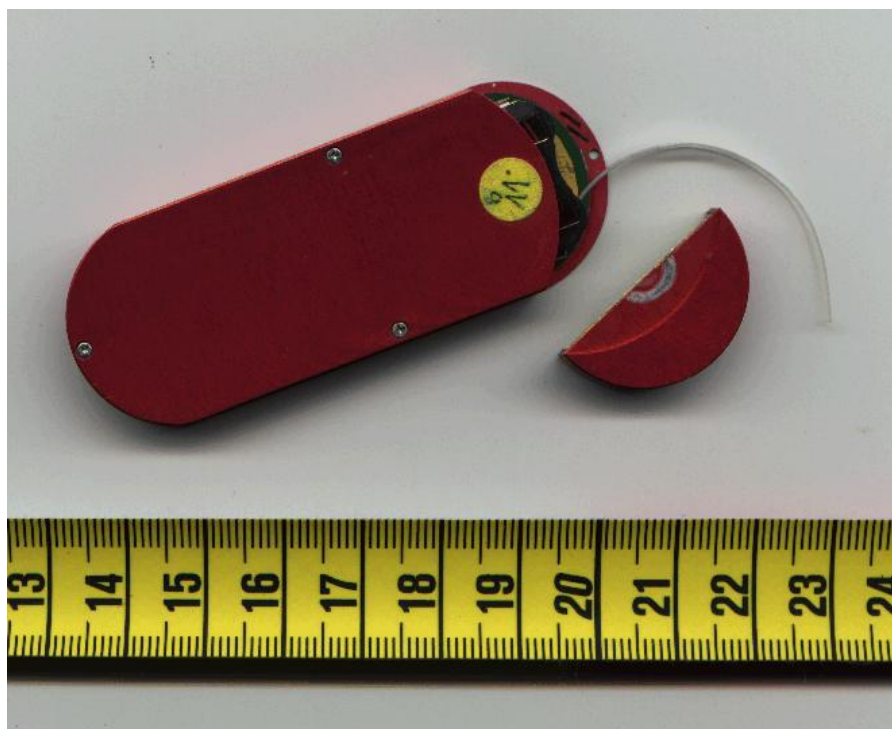
1.2.2.6 Měření VCO_2 sledováním kinetiky značeného bikarbonátu

Princip metody je podobný jako u techniky dvojitě značené vody. EV je opět vypočten z měřené VCO_2 při známém či odhadnutém RQ. Měřené osobě je podán bikarbonát značený stabilním isotopem ^{13}C . Poté je z poměru ^{13}C a ^{12}C ve vydechovaném CO_2 vypočtena endogenní produkce CO_2 . Metoda se hodí pro střednědobé sledování EV. Její nevýhodou je opět nutnost odhadnout RQ, což s sebou přináší riziko vzniku nepřesnosti.

1.2.2.7 Akcelerometrie

Jedná se o techniku založenou na předpokladu, že tělesný pohyb koreluje s celkovou fyzickou aktivitou. Metoda měří pouze aktivitou indukovaný EV. Využívá záznam pohybu těla v jedné (nejčastěji vertikální) nebo třech na sebe kolmých osách. Pohyb je zaznamenáván detekčním zařízením, připevněným na povrchu těla – obrázek 1.11. Doba snímání se pohybuje obvykle v rozmezí jednotek dnů (HOLEČEK, 2006; PLASQUI 2005).

Obr. 1.11: Akcelerometr – zařízení zaznamenávající pohyb těla v 1 až 3 osách



Tabulka 1.4 rozděluje uvedené metody dle časového intervalu, ve kterém je EV hodnocen.

Tab. 1.4: Metody ke stanovení EV dle doby měření

Metody měřící aktuální EV v krátkém časovém intervalu (min, hod)
přímá kalorimetrie
nepřímá kalorimetrie
Metody k dlouhodobému sledování EV a fyzické aktivity (dny, týdny)
sledování fyzické aktivity – přímé sledování, dotazníky a diáře
pedometrie, akcelerometrie
metoda monitorování srdeční frekvence
metoda dvojitě značené vody (DLW)

1.2.3 Význam měření EV

I v současné době nejsou nutriční potřeby významného podílu hospitalizovaných pacientů adekvátně hrazeny a individuální stanovení EV má potenciál tuto situaci zlepšit (DE WAELE, 2012). Využití většiny výše uvedených přístrojových metod je omezeno na oblast výzkumu. V každodenní klinické praxi se v omezené míře používají jednodušší metody založené na výpočtu EV. Z přístrojových metod je pro rutinní praxi vhodná indirektní kalorimetrie. Spojuje v sobě velkou míru přesnosti se snadnou proveditelností. Nevýhodou zůstává vysoká pořizovací cena přístroje. Přestože je stanovení EV indirektní kalorimetrií řadou autorů upřednostňováno před výpočtem pomocí rovnic, neexistuje prospektivní randomizovaná studie prokazující pozitivní vliv indirektní kalorimetrie na prognózu nemocných ve srovnání s výpočtem EV (COONEY, 2012; SCHULMAN, 2012).

Individuální stanovení EV je vhodné zejména v následujících situacích: u pacientů s nestandardním tělesným složením, kdy se ideální tělesná hmotnost významně liší od skutečné. Tento fakt znesnadňuje přesný odhad nutričních potřeb výpočtem. Jedná se zejména o obézní osoby, nemocné s rozsáhlými otoky, či naopak pacienty kachektické. Další oblastí je

plánování nutriční podpory u ventilačně velmi limitovaných nemocných s akutním onemocněním (exacerbovaná CHOPN apod.). V této situaci je jak hypoalimentace, tak hyperalimentace spojena se závažnými nežádoucími účinky.

1.2.4 Měření oxidace energetických substrátů

Nejčastěji používanými metodami k měření oxidace energetických substrátů u člověka jsou indirektní kalorimetrie a metodiky sledující přeměnu substrátů značených stabilním izotopem.

1.2.4.1 Měření oxidace energetických substrátů indirektní kalorimetrií

Indirektní kalorimetrie je k tomuto účelu využívána již déle než 100 let. Měření je založeno na poznatku, že každý energetický substrát reaguje při oxidaci se známým množstvím O_2 za vzniku známého množství CO_2 . Při hodnocení výsledku indirektní kalorimetrie je nutné si uvědomit, že vypočtené hodnoty oxidace jednotlivých energetických substrátů jsou sumární. Zahrnují veškeré děje, které vedou k přeměně výchozího substrátu na CO_2 a vodu, bez ohledu na počet meziproductů. Sumární oxidace tuku zahrnuje jednak přímou oxidaci MK, ale i oxidaci ketolátek vytvořených z lipidů a také oxidaci glukózy syntetizované z glycerolu. Sumární oxidace sacharidů nalačno odpovídá množství sacharidů uvolněných z glykogenových zásob. V postabsorptivním období vypovídá o rozdílu mezi množstvím přijatých sacharidů využitých k oxidaci a uložených do glykogenových zásob. Sumární oxidace sacharidů nezahrnuje oxidaci glukózy vzniklé glukoneogenezí a nerozlišuje mezi oxidací endogenních a exogenních sacharidů. Její součástí je i oxidace MK vzniklých procesem de novo lipogeneze (podstatné zejména v období overfeedingu). Indirektní kalorimetrie tedy neposkytuje obraz o skutečných rychlostech jednotlivých katabolických dějů, nýbrž o bilanci energetických substrátů na úrovni celého organismu. Podrobněji o indirektní kalorimetrii pojednává kapitola 2.

1.2.4.2 Měření oxidace energetických substrátů metodou značení stabilními izotopy

Sledovaný substrát je po označení izotopem uhlíku podán ve zvoleném množství a sledována je rychlost obohacení poolu CO_2 o CO_2 značený izotopem. Oxidace substrátu je pak vypočtena dle následujícího vztahu:

$$\text{Oxidace substrátu (mg}\cdot\text{min}^{-1}) = {}^*\text{CO}_2/{}^*\text{C}_{\text{subs}} \cdot \text{VCO}_2 \cdot 1/\text{SCO}_2 \cdot 1/\text{R} \quad (\text{TAPPY, 1997}),$$

kde ${}^*\text{CO}_2$ je absolutní aktivita či podíl isotopu v CO_2 , ${}^*\text{C}_{\text{subs}}$ je specifická aktivita či podíl isotopu v substrátu, VCO_2 je produkce CO_2 měřená indirektní kalorimetrií, SCO_2 je objem CO_2 produkovaný při oxidaci substrátu, R je koeficient charakterizující podíl z vyprodukovaného CO_2 , který je eliminován ventilací. Reflektuje skutečnost, že jen část značeného uhlíku podaného substrátu se objeví v dechu ve formě CO_2 . Hodnoty R se pohybují v rozmezí 0,6 – 1,0 v závislosti na typu a délce experimentu.

Metoda umožňuje rozlišit oxidaci exogenního substrátu od celkové oxidace tohoto substrátu v těle (exogenní + endogenní). Metoda je limitována skutečností, že ve tkáních nebývá podíl značeného substrátu shodný s jeho podílem v plazmě. Výsledek tedy popisuje kinetiku substrátu v krevním oběhu, ale nevypovídá o metabolismu uvnitř jednotlivých tkání. Vzhledem k velkému objemu poolu CO_2 /bikarbonátu v extracelulární tekutině se někdy využívá úvodní nasycovací bolus značeného CO_2 . Tento postup sice umožní rychlejší dosažení dynamické rovnováhy koncentrace CO_2 , ale vnáší do systému další zdroj možné chyby.

1.2.4.3 Popis metabolismu energetických substrátů kombinací indirektní kalorimetrie a metody stabilních izotopů

Kombinace údajů z obou technik přináší možnost komplexního zhodnocení metabolismu daného substrátu s přesnějším stanovením poměru oxidace exogenní a endogenní části substrátu. Dále umožňují kalkulaci množství substrátu, které je v organismu uloženo do zásob (např. syntéza glykogenu + de novo lipogeneze v případě sacharidů). Stejně tak umožňuje

kvantifikovat množství substrátu, které v organismu nově vzniká (např. glukoneogenezi v případě sacharidů).

1.2.5 Závěr

Správné určení EV lidského organismu najde své využití v mnoha medicínských oborech. Zvláště důležité je při racionálním plánování individuální nutriční péče u nemocných léčených umělou výživou či při sestavení vhodného dietního režimu v obezitologii či ve sportovním lékařství. K dispozici máme řadu metod výpočtu či měření EV, při jejich volbě je nutné se řídit mj. požadavky na přesnost, míru složitosti provedení a cenu stanovení.

2. METODOLOGIE INDIREKTNÍ KALORIMETRIE

2.1 Z historie

Již v roce 1777 vyslovil Lavoisier myšlenku, že produkce tepla v živočišných organizmech a hoření jsou podobnými ději. O tři roky později (roku 1780) publikoval také závěr, že produkce tepla organismem může být hodnocena na základě spotřeby kyslíku. Další rozvoj poznání na tomto poli následoval na přelomu 19. a 20. století. Výrazný přínos měli zejména M. Rubner a F. G. Benedict. Následný velký rozvoj metabolického výzkumu a indirektní kalorimetrie v 60. a 70. letech 20. století souvisel se zaváděním nutriční podpory do klinické praxe (ZADÁK, 2002).

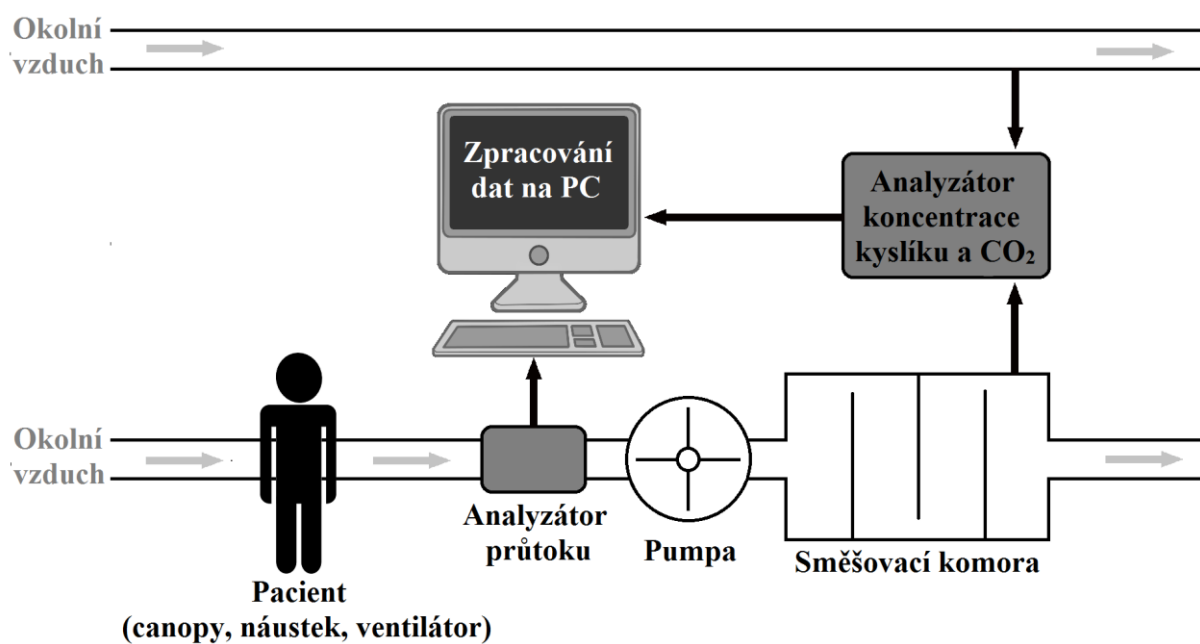
2.2 Teoretické základy indirektní kalorimetrie

Indirektní kalorimetrie (IK) je metoda měřící energetický výdej (EV) a rychlost oxidace energetických substrátů v organismu. Je založena na neinvazivním stanovení spotřeby kyslíku (VO_2) a produkce oxidu uhličitého (VCO_2). Tyto hodnoty jsou získány měřením koncentrace O_2 a CO_2 ve vdechovaném a vydechovaném vzduchu a měřením vydechovaného objemu. Schéma indirektního kalorimetru je na obrázku 2.2. Na našem pracovišti je používán kalorimetr Vmax (Sensor Medics, Viasys, Conshohocken, PA, USA) – viz obrázek 2.1, z nějž pocházejí veškerá měření zmiňovaná v této práci.

Obr. 2.1 Kalorimetr Vmax (Sensor Medics, Viasys, Conshohocken, PA, USA) použitý ve studii



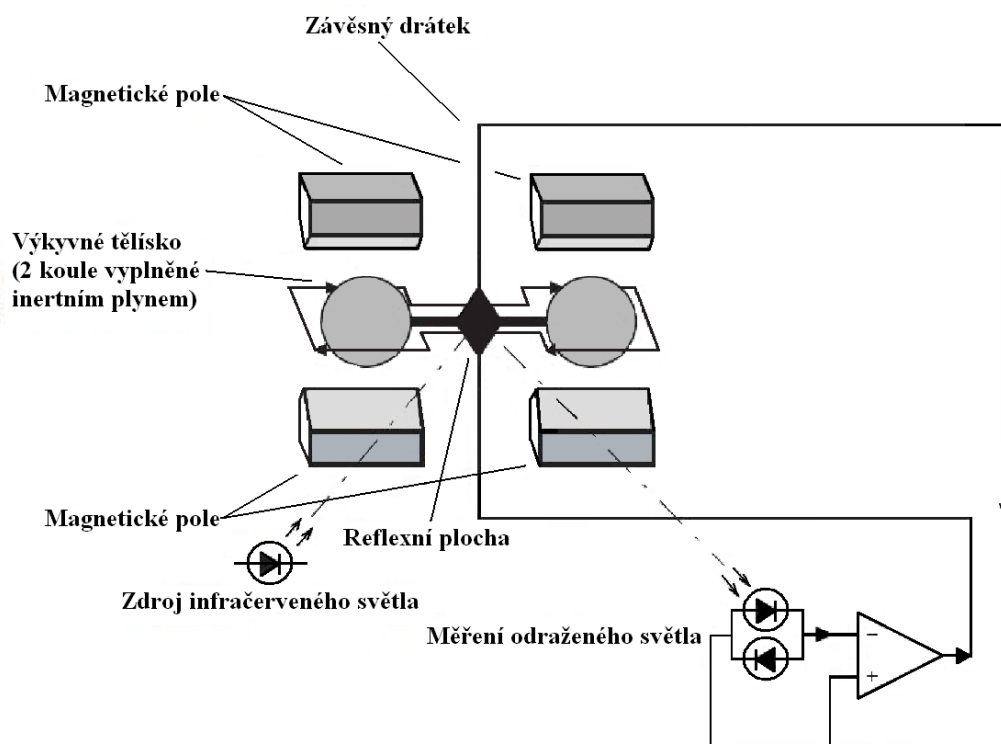
Obr. 2.2: Schéma měření indirektní kalorimetrií



2.2.3 Měření koncentrace O₂ a CO₂ a průtoku

K měření koncentrace O₂ je u kalorimetru Vmax použito paramagnetického čidla. Jeho činnost je založena na principu vyšší magnetické susceptibility³ O₂ ve srovnání s ostatními plyny ve vzduchu. V centru paramagnetického analyzátoru je dvojice kovových či skleněných kuliček vyplněných inertním plynem. Obě kuličky jsou spojeny osou, jejíž střed je fixován a zároveň umožňuje volnou rotaci. Toto tělísko tvaru činky je umístěno v gradientu elektromagnetického pole. Kolem tělíska proudí analyzovaná směs. Molekuly O₂ jsou přitahovány do oblasti silnějšího magnetického pole. To způsobuje vyšší rychlost proudění směsi plynu na jedné straně tělíska a jeho pootočení kolem osy. Vzniklá výchylka je registrována opticky a převedena na výstupní elektrické napětí analyzátoru úměrné koncentraci O₂ v proudící směsi – viz obrázek 2.3.

Obr. 2.3: Schéma paramagnetického analyzátoru O₂



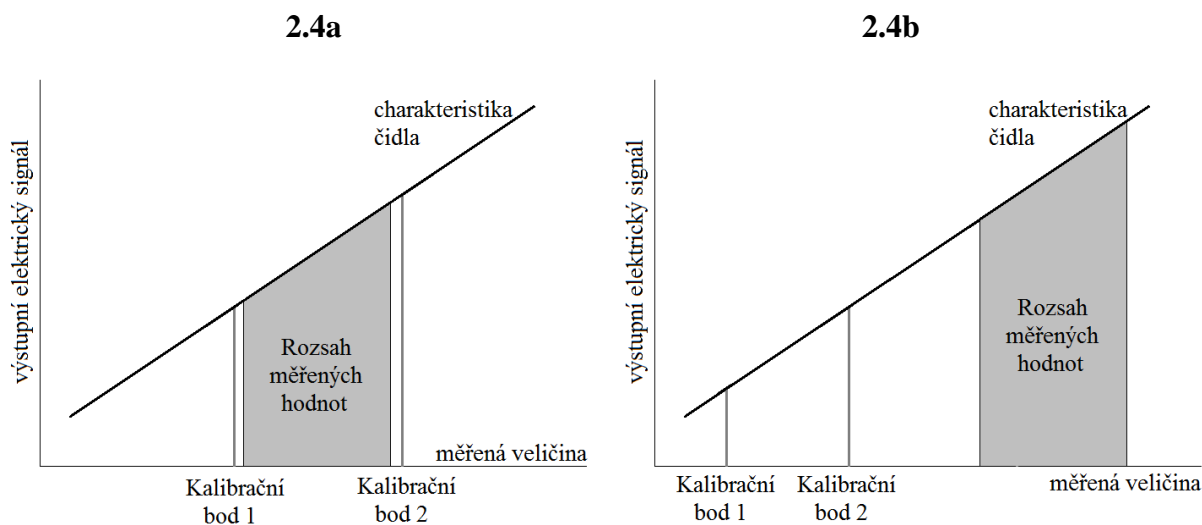
³ magnetická susceptibilita – fyzikální veličina popisující chování materiálu ve vnějším magnetickém poli. Je definována jako poměr magnetizace materiálu k intenzitě vnějšího magnetického (elektromagnetického) pole

Koncentrace CO₂ je měřena pomocí infračerveného čidla. Jeho činnost je založena na skutečnosti, že zeslabení intenzity infračerveného světla procházejícího analyzovanou směsí je přímo úměrné obsahu koncentraci CO₂ ve směsi.

Oba typy čidel tedy v průběhu měření přidělují určitému stupni fyzikální změny (výchylka tělíska či zeslabení infračerveného záření) určitou úroveň elektrického signálu na výstupu. Vzhledem k tomu, že neexistuje neměnný vztah mezi koncentrací měřeného plynu a stupněm popsané fyzikální změny, je potřeba obě čidla před každým měřením zkalibrovat. K tomu je použita dvojice kalibračních plynů – tedy směsí N₂, O₂ a CO₂ o přesných známých koncentracích. Dvěma bodům charakteristiky⁴ čidla je pomocí nich přidělena hodnota koncentrace plynu. Pro ostatní body charakteristiky jsou odpovídající koncentrace vypočteny. Z hlediska přesnosti měření je optimální, když se měřené koncentrace blíží koncentracím kalibračních plynů a měření tak probíhá na části charakteristiky vymezené dvěma kalibračními body – obrázek 2.4a. Naopak nevýhodnou variantou je, pokud měřené hodnoty neleží mezi kalibračními body charakteristiky a jsou od nich velmi vzdáleny – viz obrázek 2.4b. Z tohoto důvodu jsme během našich měření používali kombinace kalibračních plynů, jejichž koncentrace O₂ a CO₂ se nejvíce blížily koncentracím měřeným. Tabulka 2.1 ukazuje, které kalibrační plyny jsme měli k dispozici. Tabulka 2.2 usnadňuje volbu kalibračních plynů v jednotlivých situacích.

⁴ charakteristika – pojem užívaný zejména v elektrotechnice popisující chování elektronického prvku či obvodu v určitém intervalu podmínek, jde o závislost jedné (nezávislé) veličiny na druhé (závislé) veličině v celém rozsahu možných hodnot nezávislé veličiny

Obr. 2.4: Schematické znázornění vhodné (2.4.a) a nevhodné (2.4.b) volby kalibračních plynů ve vztahu k měřeným hodnotám



Tab. 2.1: Přehled kalibračních plynů, které byly v době studie k dispozici

kalibrační plyn	koncentrace O ₂	koncentrace CO ₂
1	20 %	0 %
2	16 %	4 %
3	40 %	8 %

Tab. 2.2: Ilustrace rozpětí očekávaných koncentrací O₂ a CO₂ ve vydechované směsi při různých způsobech měření, různých FiO₂ a různé MV jako vodítka pro výběr vhodné kombinace kalibračních plynů

způsob měření	FiO ₂ %	MV l.min ⁻¹	FeO ₂ min %	FeO ₂ max %	FeCO ₂ min %	FeCO ₂ max %
canopy	21	30	19,7	20,5	0,5	1,2
canopy	21	40	20,0	20,7	0,4	0,9
náustek	21	5	0,0	4,4	2,8	6,0
náustek	21	10	17,0	19,5	1,4	3,0
ventilátor	21	5	0,0	4,4	2,8	6,0
ventilátor	21	20	19,0	20,3	0,7	1,5
ventilátor	35	5	27,0	32,0	2,8	6,0
ventilátor	35	20	33,0	34,3	0,7	1,5

Měření průtoku plynů probíhá na principu stanovení míry ochlazení kovového vlákna proudící směsí plynů. Vlákno je předehřáto elektrickým proudem. Ke kalibraci je použito rezervoáru s pístem o přesném objemu (3000 ml), který se během kalibrace vyprazdňuje skrze průtokové čidlo různými rychlostmi.

2.2.4 Výpočet parametrů stanovených indirektní kalorimetrií

K výpočtu spotřeby O_2 (VO_2) a produkce CO_2 (VCO_2) jsou použity následující vztahy:

$$V_{O_2} = (F_{iO_2} \times V_i) - (F_{eO_2} \times V_e)$$

$$V_{CO_2} = (F_{eCO_2} \times V_e) - (F_{iCO_2} \times V_i),$$

kde F_i a F_e označuje inspirační, resp. expirační koncentraci daného plynu, a V_i , V_e objemy vdechované a vydechované směsi plynů. Vdechovaná směs plynů se od příslušné vydechované směsi liší sumárním počtem molekul všech zastoupených plynů. Způsobuje to jednak rozdílný obsah vodní páry, jednak to, že množství molekul spotřebovaného O_2 není nahrazeno stejným počtem molekul CO_2 (tak je tomu pouze v případě, že $RQ = 1$). V_i tedy není rovno V_e .

Vzhledem k tomu, že indirektní kalorimetr měří pouze V_e , je nutno V_i stanovit výpočtem. K tomu se používají následující vztahy, postup je označován jako Haldanova transformace.

Konverze V_e a V_i (ATPS) na V_e a V_i (BTPS) [$l \cdot \text{min}^{-1}$]:

$$V_e \text{ (BTPS)} = V_e \text{ (ATPS)} \times CF$$

$$V_i \text{ (BTPS)} = V_e \text{ (BTPS)} \times F_{eN_2}/F_{iN_2} \quad \text{(Haldanova transformace)}$$

$$F_{iO_2} = P_{iO_2}/BP - 47$$

$$F_{eO_2} = P_{eO_2}/BP - 47$$

$$F_{iCO_2} = P_{iCO_2}/BP - 47$$

$$F_{eCO_2} = P_{eCO_2}/BP - 47$$

$$F_{iN_2} = 1 - F_{iO_2} - F_{iCO_2}$$

$$F_{eN_2} = 1 - F_{eO_2} - F_{eCO_2}$$

BP – barometrický tlak (mmHg), 47 – parciální tlak vodní páry (mmHg) při teplotě 37°C

BTPS – objem plynu při tělesné teplotě, ATPS – objem plynu při teplotě okolního prostředí

2.2.4.1 Metoda výpočtu energetického výdeje

Rovnice pro výpočet EV byla odvozena WEIREM (1949):

$$EV [\text{cal}\cdot\text{min}^{-1}] = 3,941 \text{ VO}_2 [\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}] + 1,106 \text{ VCO}_2 [\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}] - 2,17 \text{ N}_{\text{kat}} [\text{g}\cdot\text{den}^{-1}]$$

$$EV [\text{kcal}\cdot\text{den}^{-1}] = 1,44 \text{ EV} [\text{cal}\cdot\text{min}^{-1}] = 5,675 \text{ VO}_2 [\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}] + 1,592 \text{ VCO}_2 [\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}] - 3,125 \text{ N}_{\text{kat}} [\text{g}\cdot\text{den}^{-1}],$$

kde VO_2 a VCO_2 jsou spotřeba O_2 a produkce CO_2 a N_{kat} je odpad dusíku do moči.

Vliv zanedbání odpadu dusíku (N_{kat}) není při výpočtu EV významný. Chyba je kolem 1 % EV na každých 12,3 % celkového EV získaných oxidací proteinů. Rovnice proto může být zjednodušena vypuštěním N_{kat} . Odpadne tím pracovní stanovení N_{kat} pomocí 24-hodinového sběru moči. Zjednodušená rovnice vypadá takto:

$$EV [\text{cal}\cdot\text{min}^{-1}] = 3,95 \text{ VO}_2 [\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}] + 1,11 \text{ VCO}_2 [\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}]$$

Někdy je EV stanovován pouze z jednoho měřeného parametru – VO_2 nebo VCO_2 . Tento způsob výpočtu předpokládá znalost RQ. V případě smíšené stravy se nejčastěji pracuje s hodnotou RQ 0,85. Po dosažení této hodnoty RQ do výše uvedené rovnice je EV vypočten následovně:

$$EV [\text{cal}\cdot\text{min}^{-1}] = 4,89 \text{ VO}_2 [\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}]$$

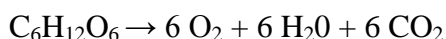
$$EV [\text{cal}\cdot\text{min}^{-1}] = 5,75 \text{ VCO}_2 [\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}]$$

Tento způsob výpočtu EV je náchylný k chybě, která je tím větší, čím se skutečné RQ více liší od předpokládaného. Pokud použijeme k výpočtu VO_2 , dosáhneme menší chyby než při

použití VCO₂. V případě VCO₂ může chyba ve výpočtu EV činit až 15 % (SOBOTKA, 2001).

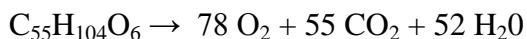
2.2.4.2 Metoda výpočtu oxidace energetických substrátů

Glukóza je v organismu oxidována podle rovnice:



Oxidací 1 molu (180g) glukózy je spotřebováno 6 molů O₂ a produkováno 6 molů CO₂. RQ oxidace glukózy je tedy 1. Oxidací jiných hexóz se RQ mění pouze nevýznamně.

Oxidace typického triglyceridu palmitoyl-stearoyl-oleoyl-glycerolu (C₅₅H₁₀₄O₆) je charakterizována rovnicí:



Na oxidaci 1 molu (861g) tohoto triglyceridu se spotřebuje 78mol O₂ a vyprodukuje 55 mol CO₂ (RQ = 0,705). U jiných typu triglyceridů se tento poměr opět mírně liší.

Bílkoviny jsou příliš komplexní sloučeniny a poměr O₂ a CO₂ spojený s jejich oxidací musel být určen empiricky.

Objemy spotřebovaného O₂ a produkováného CO₂ na 1 gram oxidovaného substrátu shrnuje tabulka 2.3 (MAGNUS-LEVY, 1907; FRAYN, 1983, LIVESEY, 1988, SOBOTKA, 2001).

Tab. 2.3: Objemy spotřebovaného O₂ a vyprodukovaného CO₂ při oxidaci 1 gramu různých substrátů. * značí objemy plynů odpovídající 1g katabolického dusíku.

Substrát	VO ₂ (l.g ⁻¹)	VCO ₂ (l.g ⁻¹)
Glukóza	0,746	0,746
Tuk	2,03	1,43
Protein	0,966	0,782
	6,04*	4,89*

Na základě dat z tabulky 2.3 lze tvrdit, že oxidací c gramů glukózy, f gramů tuku a proteinů odpovídajících n gramům katabolického dusíku spotřebujeme následující množství O₂:

$$VO_2 \text{ [l.min}^{-1}\text{]} = 0,746 c + 2,03 f + 6,04 n$$

a vyprodukujeme následující množství CO₂:

$$VCO_2 \text{ [l.min}^{-1}\text{]} = 0,746 c + 1,43 f + 4,89 n$$

Vyjádříme-li z výše uvedené soustavy 2 rovnic o 4 neznámých parametry neznámé c a f, získáme následující vztahy (podrobné odvození viz apendix – oddíl 8):

$$c = 4,519 VCO_2 - 3,185 VO_2 - 1,997 n$$

$$f = 1,667 VO_2 - 1,667 VCO_2 - 1,331 n$$

Kompletní rovnice pro výpočet oxidace glukózy a tuku tedy vypadají následovně:

$$\text{Oxidace tuku [mg.min}^{-1}\text{]} = 1,667 VO_2 \text{ [l.min}^{-1}\text{]} - 1,667 VCO_2 \text{ [l.min}^{-1}\text{]} - 1,331 N_{\text{kat}} \text{ [g.den}^{-1}\text{]}$$

$$\text{Oxidace cukrů [mg.min}^{-1}\text{]} = 4,519 VCO_2 \text{ [l.min}^{-1}\text{]} - 3,185 VO_2 \text{ [l.min}^{-1}\text{]} - 1,997 N_{\text{kat}} \text{ [g.den}^{-1}\text{]}$$

Množství oxidovaného proteinu je odvozováno z odpadu katabolického dusíku. Násobení koeficientem 6,25 vyjadřuje průměrné zastoupení dusíku v tělesných bílkovinách. Při

kvantifikaci katabolického dusíku vycházíme z předpokladu, že urea tvoří více než 80 % dusíku vyloučeného močí (VARLEY, 1969; WILMORE, 1977) – blíže viz oddíl 2.2.8.

$$\text{Oxidace bílkovin [mg.min}^{-1}] = (6,25 N_{\text{kat}} [\text{g.den}^{-1}]) / 1,44$$

$$N_{\text{kat}} [\text{g.den}^{-1}] = 0,0336 \text{ UN [mmol.den}^{-1}] + 1,5 \quad (\text{ELIA, 1992})$$

kde UN je denní odpad urey do moči.

Po úpravě na 24-hodinovou oxidaci substrátů vypadají rovnice takto:

$$\text{Oxidace tuku [g.den}^{-1}] = 2,401 \text{ VO}_2 [\text{l.min}^{-1}] - 2,401 \text{ VCO}_2 [\text{l.min}^{-1}] - 1,917 N_{\text{kat}} [\text{g.den}^{-1}]$$

$$\text{Oxidace cukrů [g.den}^{-1}] = 6,507 \text{ VCO}_2 [\text{l.min}^{-1}] - 4,586 \text{ VO}_2 [\text{l.min}^{-1}] - 2,876 N_{\text{kat}} [\text{g.den}^{-1}]$$

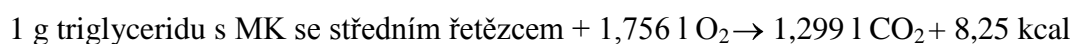
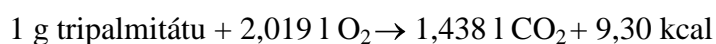
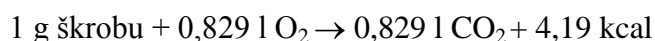
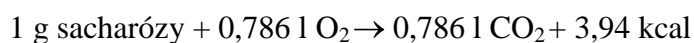
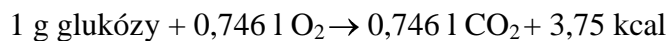
$$\text{Oxidace bílkovin [g.den}^{-1}] = 6,25 N_{\text{kat}} [\text{g.den}^{-1}]$$

Respirační kvocient a nebílkovinný respirační kvocient jsou vypočteny podle rovnic:

$$\text{Respirační kvocient (RQ)} = \text{VCO}_2 / \text{VO}_2$$

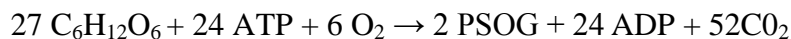
$$\text{Neproteinový respirační kvocient (npRQ)} = (\text{VCO}_2 - 4,8 N_{\text{kat}}) / (\text{VCO}_2 - 4,8 N_{\text{kat}})$$

V koeficientech výše uvedených rovnic se různí autoři mírně liší. Rozdíly jsou způsobeny použitím rozdílných sacharidů, lipidů a bílkovin při výpočtu (FRAYN, 1983; JEQUIER, 1988; LIVESSEY, 1988; MACFIE, 1984; MURGATROYD, 1993; SCHUTZ, 1995). Níže uvedené rovnice ilustrují pouze některé z těchto drobných odlišností.



2.2.5 Vliv lipogeneze

Lipogeneze je jedním z faktorů ovlivňujících výsledek měření indirektní kalorimetrií. Lipogenezi z glukózy je možné kvantitativně shrnout takto:



PSOG - palmitoyl-stearoyl-oleoyl-glycerol

Při této reakci je O_2 spotřebován a CO_2 produkován. RQ reakce je 5,6 (FRAYN, 1983). Proto při lipogenezi stoupá hodnota neproteinového RQ celého organismu nad 1,0.

2.2.6 Reproducibilita měření EV indirektní kalorimetrií

Intraindividuální variabilita EV měřeného IK se pohybuje mezi 2-10 % (HAUGEN, 2003; ROFFEY, 2006). Tato variabilita je určena součtem biologické variability, variability měření daného kalorimetru a náhodné chyby měření. Variabilita měření technicky nejvyspělejších kalorimetrů se pohybuje do 3,5 % (PHANG, 1990).

Měření EV odpoledne po zkráceném čtyřhodinovém hladovění je spojeno s nárůstem EV o $100 \text{ kcal} \cdot \text{den}^{-1}$ ve srovnání se standardně měřeným REE (HAUGEN, 2003).

Ve skupině kriticky nemocných pacientů bylo při 24 hodinových měřeních indirektní kalorimetrií ověřeno, že krátkodobá měření (méně než 2 h) poskytují přijatelný odhad celodenního EV. Chyba zhodnocení celodenního EV byla v takovém případě menší než 10 % (ZIJLSTRA, 2007).

2.2.7 Potenciální zdroje chyb indirektní kalorimetrie

Indirektní kalorimetrie vychází z předpokladu, že rychlosti spotřeby O_2 a produkce CO_2 organismem odpovídají rychlosti přísunu resp. eliminace těchto plynů plícemi. Uvedený předpoklad je správný vždy pouze pro O_2 . V případě CO_2 může vzhledem k většímu poolu v organismu docházet ke krátkodobé nerovnováze mezi produkcí a eliminací. Příkladem jsou stavy hyper- či hypoventilace. Rovněž výkyvy acidobazické rovnováhy mohou ovlivnit podíl

CO₂ vyloučeného plicemi. Například metabolická alkalóza navozená podáním laktátu vede ke zvýšeným renálním ztrátám bikarbonátu a zkreslení VCO₂ (TAPPY, 1997).

Výpočet renálních ztrát dusíku formou urey předpokládá, že distribuční prostor urey zůstává konstantní. To však nemusí být pravda v případě podání aminokyselin (distribuční objem roste) nebo v podmínkách hyperinzulinémie (distribuční objem klesá) (TAPPY, 1997). V těchto případech je nutné použití korekčních faktorů pro rychlost změny distribučního objemu urey v čase.

2.2.8 Eliminace dusíkatých katabolitů z organismu

Hlavním zdrojem katabolického dusíku je degradace proteinů, menší podíl tvoří látková přeměna purinů, methylaminu a kreatinu (WRIGHT, 1995). Primárním produktem katabolizmu aminokyselin je amoniak. Ten je však vzhledem k vysoké toxicitě již v nízkých koncentracích transportován krví převážně ve formě glutaminu a následně v játrech konvertován na ureu a kyselinu močovou. Kyselina močová vzniká v největší míře degradací purinových nukleotidů.

Exkrece dusíku z organismu je realizována formou tří základních sloučenin – urey, kyseliny močové a amoniaku. Minoritně se na eliminaci dusíku podílejí i kreatinin, kreatin, trimethylamin oxid, guanin a některé aminokyseliny (WRIGHT, 1995). Ve formě urey je z organismu eliminováno přes 80 % katabolického dusíku (VARLEY, 1969; WILMORE, 1977).

2.3 Praktické aspekty indirektní kalorimetrie

2.3.1 Možnosti sběru směsi plynů od pacienta

Sběr směsi plynů vydechované pacientem je možné provést 3 způsoby:

- 1) pomocí polouzavřené canopy využívající aktivní sání vzduchu od pacienta do kalorimetru (obrázek 2.5a)
- 2) pomocí ventilačního okruhu s náustkem a nosní tlačkou (obrázek 2.5b)
- 3) připojením kalorimetru do okruhu ventilátoru u nemocného s invazivně zajištěnými dýchacími cestami (endotracheální rourka, tracheostomická kanyla) (obrázek 2.5c).

Obr. 2.5a-c: Různé způsoby sběru směsi plynů vydechované pacientem v průběhu měření indirektní kalorimetrie: **2.5a)** canopy, **2.5b)** náustek, **2.5c)** sběr z okruhu ventilátoru.

2.5a)



2.5b)



2.5c)



2.3.2 Porovnání canopy versus náustek – validační studie 1

2.3.2.1 Úvod validační studie 1

V průběhu zavádění metody indirektní kalorimetrie na naše pracoviště byla řešena otázka optimální metody sběru směsi plynů od spontánně ventilujících pacientů. V úvahu zde přicházejí 2 možnosti – canopy a náustek.

Mezi výhody použití náustku patří vyšší rozdíl koncentrací O_2 a CO_2 mezi vdechovaným a vydechovaným vzduchem. Ten se podle konkrétního způsobu měření pohybuje mezi 1-5 %. Nevýhodou je vyšší míra nepohodlí vyšetřovaného daná jak cizím tělesem v ústech, tak nepříjemným sevřením nosní tlačky. Dále je nutno zmínit vliv tonického napětí obličejových svalů nutného pro udržení náustku v ústech. Tyto faktory by mohly navyšovat zjištěný EV ve srovnání s canopy.

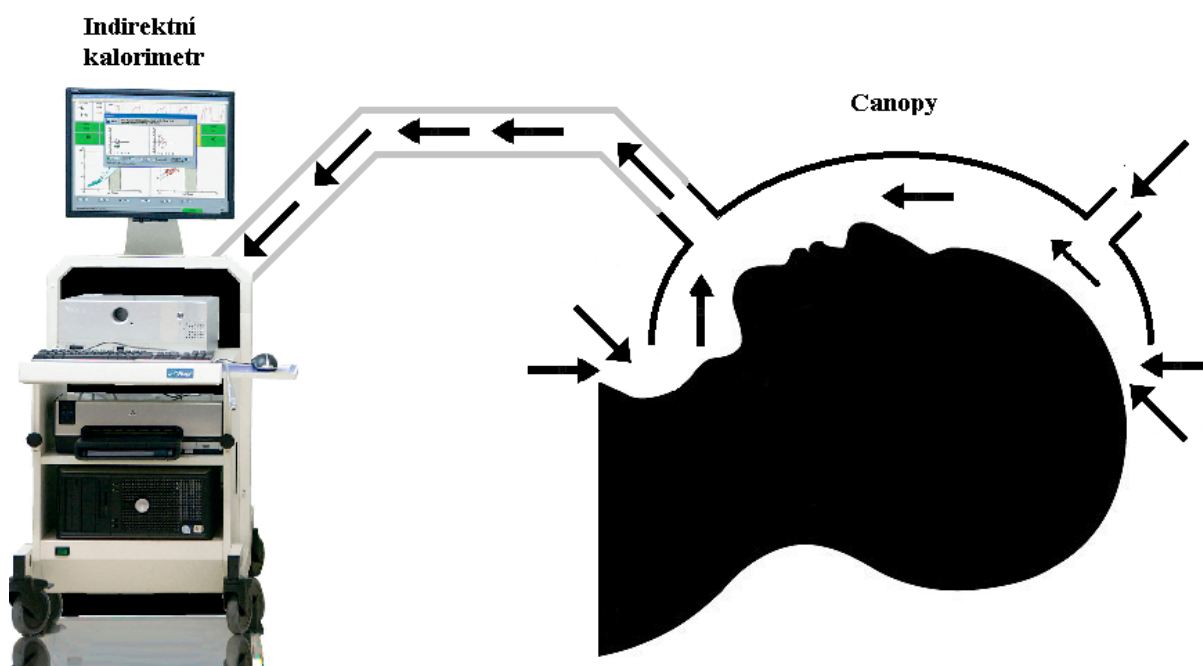
Měření pomocí canopy je naopak ve srovnání s náustkem velmi pohodlné. Pacient ovšem může být stresován nezvyklým pocitem uzavřeného prostoru. Koncentrace CO_2 se v canopy pohybuje kolem 0,5-1 %. Tato úroveň už může u vyšetřovaného vytvářet pocit vydýchaného vzduchu a rovněž zvyšovat míru neklidu.

Další potenciální nevýhodou canopy je diluce vydechovaného vzduchu. Aby bylo možno pomocí polouzavřené canopy beze zbytku sesbírat všechn pacientem vydechovaný vzduch, vytváří kalorimetr pomocí nasávací pumpy nucené proudění vzduchu v canopy – viz obrázek

2.6. Výrobce doporučované rozmezí objemu nucené cirkulace vzduchu je 30-40 l.min⁻¹. V naší studii byl ve snaze minimalizovat riziko nedokonalého sběru vzduchu použit průtok 40 l.min⁻¹. Při tomto průtoku jsou rozdíly koncentrací O₂ a CO₂ ve srovnání s náustkem 5-10 krát nižší – viz tabulka 2.2. Měření s canopy je proto náročnější na přesnost a dokonalou kalibraci kalorimetru.

Obě metody měření byly v minulosti porovnány několika autory. Zatímco některé práce zjistily až 10 % rozdíl výsledků v závislosti na volbě metody (FORSE, 1993; ROFFEY, 2006), jinými autory žádný rozdíl nalezen nebyl (SEGAL, 1987; BUKKENS, 1990). Cílem naší validační studie bylo tedy zjistit, jaký vliv má metoda sběru ventilačních plynů pacienta na měřené parametry u spontánně dýchajících nemocných.

Obr 2.6: Schéma nucené cirkulace vzduchu při měření za použití canopy



2.3.2.2 Metoda validační studie 1

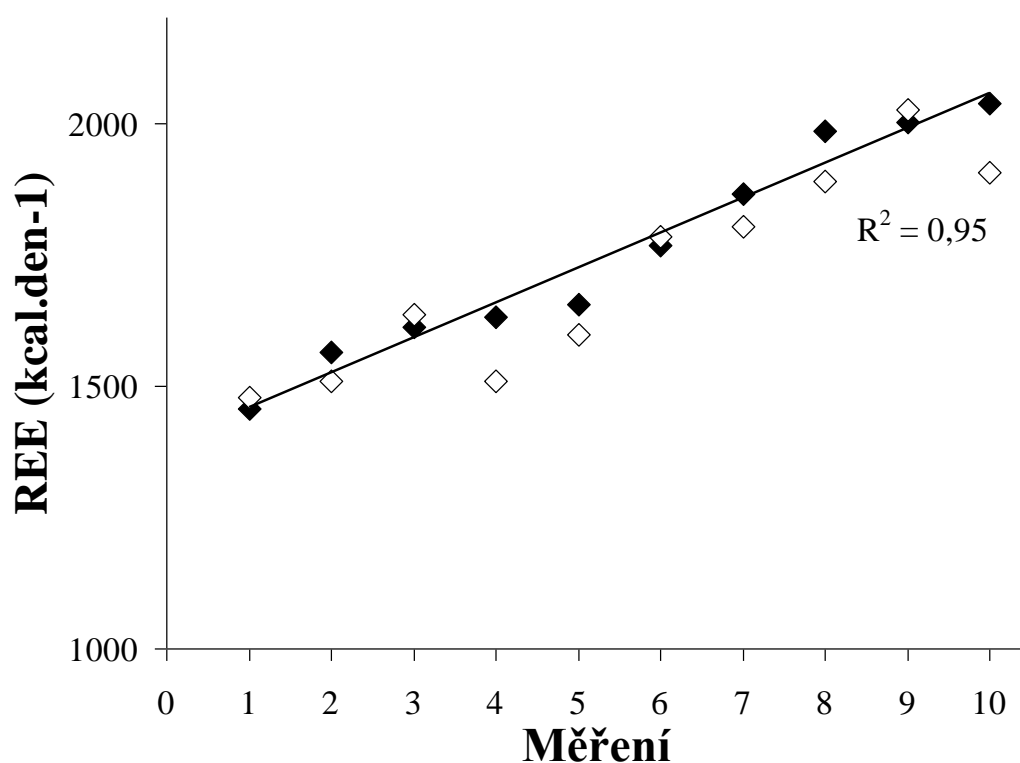
Měření bylo provedeno u 10 pacientů III. interní kliniky Fakultní nemocnice v Hradci Králové. Šlo o osoby ve stabilizovaném stavu, schopné spolupráce. S provedením měření poskytli ústní informovaný souhlas. Vzhledem k otázce studie nebyl postabsorptivní stav

podmínkou. Měření probíhalo v klidu vleže na lůžku po 30 minutách adaptace. U každého pacienta byla bezprostředně za sebou provedena dvě 20-ti minutová měření indirektní kalorimetrií – jedno s použitím canopy, jedno s náustkem. U poloviny nemocných proběhlo měření v pořadí canopy-náustek, u druhé poloviny bylo pořadí opačné. K měření EV byl použit indirektní kalorimetr Vmax (Sensor Medics, Viasys, Conshohocken, PA, USA). Ke kalibraci kalorimetru byly použity 2 kalibrační plyny – 20 % O₂ + 0 % CO₂ a 16 % O₂ + 4 % CO₂. Výsledky byly statisticky zpracovány v programu SigmaStat 2.03 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA).

2.3.2.3 Výsledky validační studie 1

Energetický výdej změřený oběma metodami vykazoval těsnou korelaci ($R = 0,95$; $P < 0,001$) – obrázek 2.7. Respirační kvocient změřený oběma metodami koreloval volně ($R = 0,63$, $P = 0,049$).

Obr. 2.7: Dvojice měření EV změřeného pomocí canopy a náustku



2.3.2.4 Diskuze validační studie 1

Srovnáním výsledků měření EV pomocí náustku a canopy ve skupině 10 pacientů nebyl mezi oběma způsoby měření zjištěn významný rozdíl. Korelace mezi oběma způsoby sběru ventilačních plynů byla naopak velmi těsná. Hodnoty RQ vykazovaly při porovnání obou variant měření volnou korelaci.

Tato studie potvrzuje výsledky podobné práce, jež byla na našem pracovišti provedena v minulosti. Jednalo se o studii na 20 pacientech. Měření byla tehdy provedena na jiném indirektním kalorimetru - MMC Horizon (Sensor Medics, Conshohocken, PA, USA), (SOBOTKA, 2001). Ve shodě s našimi výsledky jsou i práce jiných autorů (SEGAL, 1987; BUKKENS, 1990).

Mírné rozdíly v RQ změřeném oběma způsoby mohou být způsobeny nedostatečnou adaptací pacientů na měření s možnou přechodnou hyperventilací. Nelze také zcela vyloučit, že během intervalu 45 min, ve kterém obě měření proběhla, mohlo u některých osob dojít ke změně spektra oxidovaných substrátů.

Závěrem lze říci, že na základě našich měření a výsledků předchozích studií považujeme obě metody sběru ventilačních plynů za rovnocenné pro stanovení EV. Nutná je dokonalá adaptace nemocných na podmínky měření.

2.3.3 Měření nemocných na umělé plicní ventilaci (UPV)

Indirektní kalorimetrie je často zmiňována jako vhodná metoda pro posouzení nutričních potřeb pacientů na JIP včetně ventilovaných nemocných. Výrobci indirektních kalorimetrů deklarují u řady přístrojů možnost měřit EV při UPV. Přesto není indirektní kalorimetrie doposud u ventilovaných pacientů široce rozšířenou a rutinní metodou. Využívají ji pouze nemnohá pracoviště převážně k výzkumným účelům. Důvodem jsou četné technické obtíže, které s měřením této skupiny nemocných mohou být spojené. Mezi hlavní odlišnosti oproti měření spontánně ventilujících pacientů pomocí canopy patří:

- 1) Otázka optimálního zapojení kalorimetru do okruhu ventilátoru
- 2) Možnost úniku části dýchacích plynů netěsnostmi v okruhu ventilátoru
- 3) Použití vyšších koncentrací kyslíku

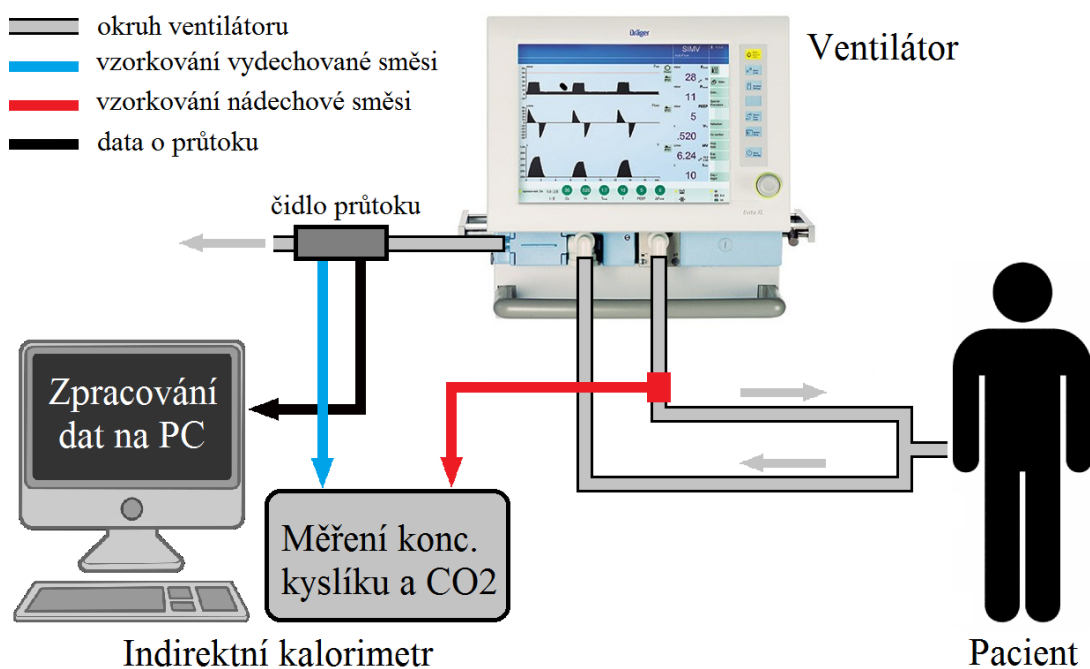
- 4) Ovlivnění dechové práce ventilačním režimem
- 5) Interference některých anestetik k měřením EV.

V dalším textu budou některé technické aspekty měření EV indirektní kalorimetrií u nemocných na UPV rozvedeny a bude popsán náš přístup k těmto otázkám v průběhu zavedení metody na naše pracoviště.

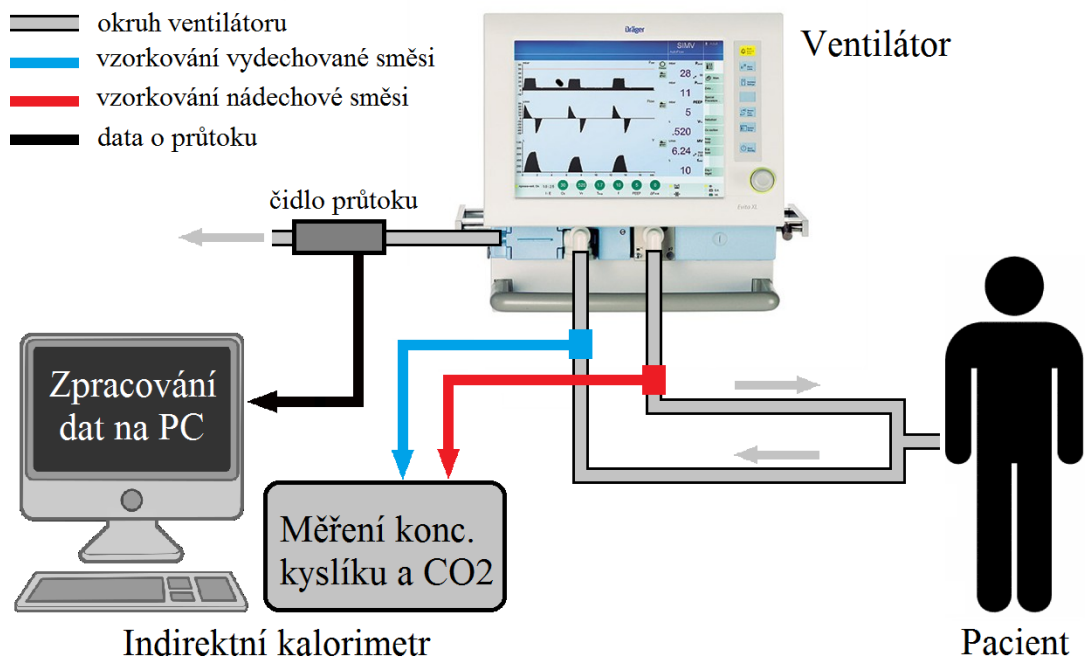
2.3.3.1 Nalezení optimálního připojení indirektního kalorimetru do ventilačního okruhu

Při prvních zkušebních měřeních ventilovaných nemocných byl kalorimetr zapojen dle doporučení výrobce a autorizovaného servisu způsobem znázorněným na obrázku 2.8. Výsledky měření byly při tomto zapojení velmi neuspokojivé. Změřený EV při vyšších FiO_2 přesahoval dvojnásobek hodnot určených predikčními rovnicemi. Respirační kvocient dosahoval naopak nefyziologicky nízkých hodnot v rozsahu 0,4-0,6. Výsledek měření se významně měnil v závislosti na FiO_2 . Vzhledem k jednoznačnému překročení fyziologických limitů byly tyto výsledky hodnoceny jako chybné. Analýzou chyb bylo vysloveno podezření, že odchylka měření může být způsobena příměsí okolního vzduchu ve vzorku na expirační straně ventilačního okruhu. Směs plynů je zde vzorkována z dutiny průtokového čidla cca 5 cm od zevního vyústění do okolí. Vzhledem k tomu, že proudění vzduchu zde není kontinuální, nýbrž pouze ve výdechu, může v tomto místě v době nádechu docházet k mísení směsi plynů s okolním vzduchem. Následně bylo upraveno připojení kalorimetru – místo odběru vzorku plynů z expirační části ventilačního okruhu bylo posunuto před výdechovou chlopeň ventilátoru – viz obrázek 2.9. Tato změna vedla k vymizení výše zmíněné chyby. Validita výsledků měření získaných po novém zapojení byla ověřena srovnáním EV změřeného na UPV a EV změřeného pomocí canopy u pacientů s tracheotomií ve fázi intermitentního odpojování od UPV.

Obr. 2.8: Schéma připojení kalorimetru do okruhu ventilátoru doporučené výrobcem



Obr. 2.9: Schéma upraveného připojení kalorimetru do okruhu ventilátoru



2.3.3.2 Možnost úniku části dýchacích plynů netěsnostmi v okruhu ventilátoru

Každý ventilátor je před použitím rutinně testován k vyloučení netěsností uvnitř přístroje, proto jediné místo s možností úniku plynů je pomůcka pro invazivní zajištění dýchacích cest (endotracheální či tracheotomická kanyla). Těsnost těchto pomůcek v dýchacích cestách je zajištěna těsnicí manžetou naplněnou vzduchem – viz obrázek 2.10. Nekompletní těsnost endotracheálních kanyl je v posledních letech předmětem diskuzí, protože je tento jev spojen se zvýšeným rizikem pneumonie asociované s umělou plicní ventilací (VAP) (HAMILTON, 2012). Mezi faktory, které mají na těsnost manžety vliv, můžeme zahrnout:

- průměr kanyly ve vztahu k průměru trachey
- rozměr a materiál těsnicí manžety
- tlak v těsnicí manžetě
- pohyb endotracheální (tracheotomické) kanyly.

Obr. 2.10: Těsnicí manžeta endotracheální kanyly



Únik vzduchu je obtížné detekovat. Známkami, které na jeho přítomnost mohou upozornit, jsou zvukové fenomény (bublání, syčení) či přítomnost bublin v ústech. Jejich

nepřítomnost však únik nevylučuje. Další možností rozpoznání úniku plynů z ventilačního okruhu je alarm ventilátoru. Jeho činnost je založena na srovnání objemu směsi procházející inspirační a expirační částí okruhu. Alarm ovšem detekuje minimální rozdíl 18 % (DRÄGER, 2003). I významný únik proto nemusí alarm aktivovat. Z výše uvedených důvodů byla pro zajištění maximální přesnosti měření dodržována následující opatření:

- aktivní pátrání po známkách úniku pohledem do úst a poslechem
- důsledná kontrola tlaku v těsnící manžetě před započítím měření
- vyloučení pohybu endotracheální rourky během měření.

2.3.3.3 Použití vyšších koncentrací kyslíku – validační studie 2

2.3.3.3.1 Úvod validační studie 2

Vzhledem k častému výskytu porušené schopnosti plic přenášet O_2 u pacientů na UPV je vynucené užití vyšší inspirační frakce kyslíku (FiO_2) velmi časté. Dřívější práce prokazují vliv vysoké FiO_2 na přesnost měření indirektní kalorimetrií. Carlson et al. zaznamenali podhodnocení koncentrace CO_2 o 3,3 % při FiO_2 0,50 a podhodnocení průtoku směsi plynů o 5,5 % při FiO_2 1,0 (CARLSON, 1985). Jiná skupina autorů zaznamenala při vyšší FiO_2 přijatelnou přesnost měření koncentrace CO_2 ale významnou chybu při měření koncentrace O_2 (16 ± 3 % při FiO_2 80 %) (TAKALA, 1989). Skupina Brauna a kolegů zjistila až 15% chybu při měření koncentrací O_2 i CO_2 při FiO_2 nad 40 % (BRAUN, 1989). Rovněž Joosten a kolegové zjistili při vyšších koncentracích O_2 rostoucí míru nepřesnosti a jako hranici přijatelné přesnosti indirektní kalorimetrie u ventilovaných pacientů si stanovili koncentraci O_2 39 % (JOOSTEN, 2000). Vyskytují se ovšem i práce, kde použitý indirektní kalorimetr dodával přesné výsledky v celém rozsahu FiO_2 až po 100 % (RAURICH, 1989).

Z výše uvedeného je patrné, že dosažená přesnost měření při vyšších FiO_2 je závislá na řadě podmínek – zejména použitým indirektním kalorimetru, použitých kalibračních plynech či použité validační metodě.

Proto jsme v průběhu zavádění metody provedli vlastní validační studii, jejímž cílem bylo zjistit rozsah FiO_2 , v němž lze očekávat od námi použitého kalorimetru spolehlivé výsledky.

2.3.3.3.2 Metoda validační studie 2

Studie byla provedena u 5 invazivně ventilovaných pacientů Interní JIP III. Interní kliniky Fakultní nemocnice v Hradci Králové. Šlo o stabilizované nemocné bez respirační insuficience ve fázi odpojování od UPV. Výživa těchto pacientů byla zajištěna formou úplné parenterální výživy podávané kontinuálně v neměnné dávce nejméně 12 hodin před provedením měření. Měření byla prováděna v klidu vleže na lůžku. V průběhu měření a 1 hodinu před ním byly vyloučeny veškeré rušivé vlivy léčebné, ošetrovatelské a rehabilitační péče. U každého pacienta byla provedena 4 měření VO_2 , VCO_2 , EV a RQ indirektní kalorimetrií v délce 20 minut při 4 úrovních FiO_2 – 21 %, 30 %, 40 % a 50 %. Po každé změně FiO_2 následovala doba minimálně 1 hodiny před začátkem měření k nastolení nového ustáleného stavu. Nemocní byli ventilováni přístrojem Evita 4 (Dräger Medical, Lübeck, Německo). K měření EV byl použit indirektní kalorimetr Vmax (Sensor Medics, Viasys, Conshohocken, PA, USA). Ke kalibraci kalorimetru byly použity 2 kalibrační plyny – 20 % O_2 + 0 % CO_2 a 40 % O_2 + 8 % CO_2 . Výsledky byly statisticky zpracovány v programu SigmaStat 2.03 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA).

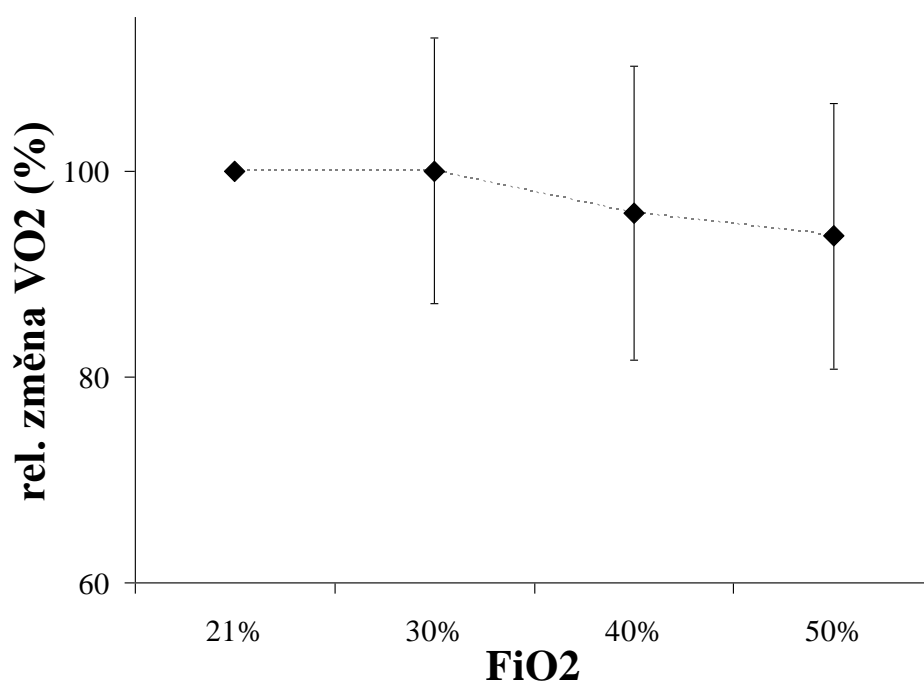
2.3.3.3.3 Výsledky validační studie 2

Průměrnou relativní změnu měřených parametrů zachycuje tabulka 2.4. Oba přímo měřené parametry – VO_2 i VCO_2 – jevíly s rostoucí FiO_2 tendenci klesat oproti referenční hodnotě při FiO_2 21 % . Pokles VO_2 nebyl statisticky signifikantní – obrázek 2.11. Naopak hodnoty VCO_2 byly při FiO_2 40 a 50 % signifikantně nižší než při atmosférické koncentraci O_2 ($P = 0,02$ resp. $0,01$) – obrázek 2.12. Průměrná změna EV jevíla podobnou dynamiku jako VO_2 a VCO_2 , změny však nebyly statisticky signifikantní.

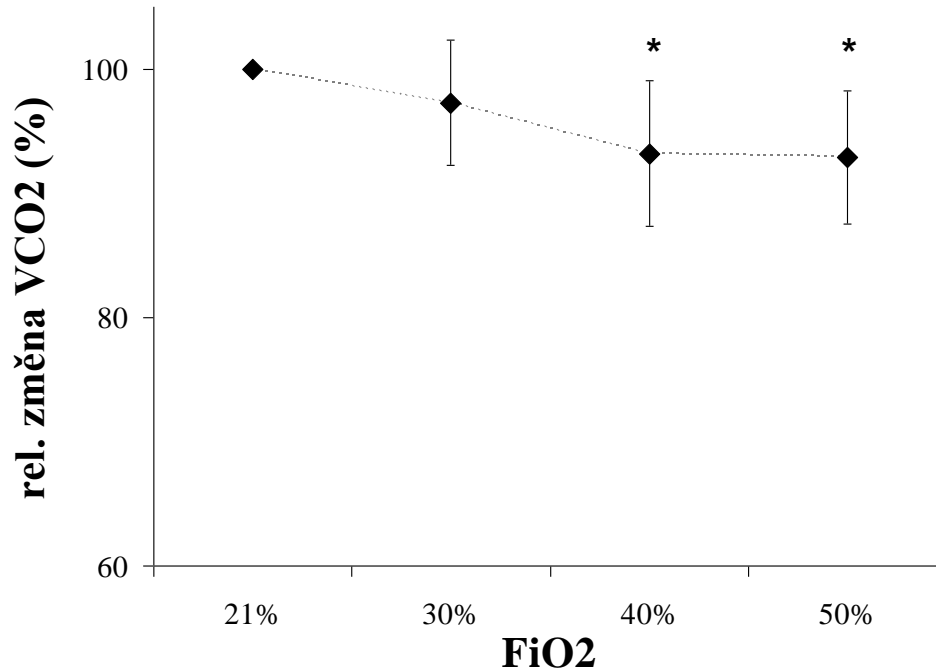
Tab. 2.4: Vývoj průměrné relativní změny měřených a vypočtených parametrů v závislosti na FiO_2

FiO_2 %	EV %	VO_2 %	VCO_2 %	RQ %
21	100	100	100	100
30	99,3±11,1	100±12,9	97,3±5,0	98,0±7,4
40	95,4±12,3	96,0±14,3	93,2±5,9 *	98,3±10,0
50	93,5±10,6	93,8±12,9	92,9±5,4 *	100,2±11,7

Obr. 2.11: Vývoj průměrné relativní změny VO_2 v závislosti na FiO_2



Obr. 2.12: Vývoj průměrné relativní změny $\dot{V}O_2$ v závislosti na FiO_2



2.3.3.3.4 Diskuze validační studie 2

Účelem validační studie bylo ověřit přesnost měření indirektní kalorimetrií u ventilovaných nemocných při různých úrovních FiO_2 . Na souboru 5 pacientů jsme prokázali signifikantní pokles $\dot{V}CO_2$ při rostoucím FiO_2 při dosažení FiO_2 40 %. Změny $\dot{V}O_2$ a EV vykazovaly podobnou dynamiku, nedosáhly však statistické významnosti.

Tato studie si nekladla za cíl přesnou kvantifikaci výše uvedených změn. Jejím úkolem bylo potvrdit platnost závěrů dřívějších exaktněji provedených prací na větších souborech v reálných podmínkách naší JIP. Ve srovnání s těmito pracemi (BRAUN, 1989; JOOSTEN, 2000; TAKALA, 1989) využívajícími sofistikované postupy (obvykle řízené spalování uhlovodíku o známém RQ v laboratorních podmínkách) byla naše studie provedena za běžného provozu JIP s využitím rutinně používaných ventilátorů. Přestože jsme se snažili rušivé vlivy prostředí JIP maximálně eliminovat, nelze zcela vyloučit jejich vliv na naše výsledky. Rovněž přesnost rutinně použitých přístrojů na JIP nedosahuje přesnosti

laboratorních experimentálních přístrojů (např. přesnost měření koncentrace kyslíku ventilátoru Dräger Evita 4 je ± 3 objemová %) (DRÄGER, 2003).

I přes tyto metodické limity potvrzují naše měření závěry výše uvedených autorů zejména v tom, že hranice přesného měření indirektní kalorimetrií leží pod FiO_2 40 %. S ohledem na závěry výše uvedených prací, naše výsledky a reálnou přesnost nastavení parametrů ventilátorů jsme se rozhodli pro další práci vyloučit měření pacientů při FiO_2 vyšší než 35 %.

2.3.3.4 Ovlivnění dechové práce

Dechová práce (WOB^5) odpovídá energii vynaložené organizmem na výměnu plynů v plicích.

U zdravého člověka tvoří méně než 2 % celkového EV. Za patologických stavů však může přesáhnout 30 % EV. Mezi nejčastější stavy zvyšující WOB patří plicní edém, astmatický záchvat, dekompenzovaná CHOPN, plicní fibróza, vzednutí břicha, obezita, hrudní a břišní trauma, deformity hrudníku atd.). Tyto stavy jsou u ventilovaných pacientů na JIP časté (CABELLO, 2005). Dle míry zvýšení WOB je možno posuzovat pravděpodobnost úspěšného odpojení od UPV. Za hraniční hodnotu je považováno 15 % (SHIKORA, 1990).

Ve vztahu k měření EV indirektní kalorimetrií jsou rozhodující tyto skutečnosti:

- 1) REE ventilovaných nemocných s plicní či hrudní patologií může být díky zvýšené WOB navýšen až o desítky procent ve srovnání s pacienty bez těchto patologií. WOB je rutinně obtížně měřitelná.
- 2) Umělá plicní ventilace toto patologické zvýšení WOB částečně či úplně kompenzuje. Stanovit podíl UPV na celkové WOB je velmi obtížné.

Při úvahách o měření EV u ventilovaných pacientů na JIP je tedy nutné mít na paměti, že mj. z důvodu změněné WOB nelze tuto skupinu srovnávat se spontánně dýchajícími osobami.

⁵ WOB – zkratka anglického překladu pojmu dechová práce - work of breathing. Vzhledem k velmi častému použití této zkratky v anglicky psané literatuře a chybění podobně zažité české zkratky jsme se rozhodli pro použití anglické varianty.

2.3.3.5 Interference inhalačních anestetik s výsledky měření

V případě měření indirektní kalorimetrie u ventilovaných nemocných při celkové anestézii interferují některá inhalační anestetika (např. desfluran) se stanovením koncentrace O₂ a CO₂. Dochází k tomu v míře větší, než by odpovídalo pouhým koncentračním změnám daným přítomností anestetika ve směsi ventilačních plynů. Problém lze obejít použitím korekčních koeficientů (SCHEEREN, 1998).

2.4 Závěr

Indirektní kalorimetrie představuje zlatý standard mezi metodami stanovení EV. Spojuje v sobě vysokou přesnost a reproducibilitu měření s přijatelnou pracností jednotlivých měření i pořizovací cenou přístroje. Interpretace výsledků musí zohlednit technické limity metody i konkrétní podmínky jednotlivých měření.

3. CÍLE PRÁCE A JEJICH ZDŮVODNĚNÍ

3.1 Cíle práce

- 1) Změřit velikost maximálního termického efektu parenterální výživy v prvních 24 hodinách jejího podávání a zaznamenat jeho dynamiku v čase.
- 2) Posoudit vliv tíže základního onemocnění na velikost termického efektu 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 CO₂.

3.2 Vliv tíže onemocnění na termický efekt parenterální výživy

3.2.1 Z historie

Zvýšenou produkci tepla po podání energetických substrátů popsal poprvé Rubner v roce 1902. Jev nazval specifickým dynamickým efektem a v širším slova smyslu odpovídá dnes používanému označení termický efekt (TE). Rubner předpokládal, že zvýšená produkce tepla přímo souvisí s trávením a oxidací živin (RUBNER, 1902). Jeho závěry byly poopraveny o 10 let později, kdy LUSK (1912) publikoval, že TE není vázán jen na oxidaci živin. Dále bylo prokázáno, že pouze některé aminokyseliny indukují zvýšenou produkci tepla.

3.2.2 Definice termického efektu

Termický efekt je nárůst energetického výdeje (EV) související s výživou. Dostupná literatura však nenabízí uniformní definici. 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 k EV těsně před podáním výživy. V obou případech není jasné, zdali hodnotit pouze hodnotu maximálního vzestupu EV po podání výživy či plochu pod křivkou EV a po jak dlouhou dobu.

V naší práci jsme za účelem snazšího uplatnění výsledků při rutinním plánování klinické výživy zvolili druhou z výše uvedených možností. Hodnotili jsme jak maximální nárůst EV

po aplikaci výživy, tak plochu pod křivkou EV za 2,5,12 a 24 h po zahájení infuze parenterální výživy.

3.2.3 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 tvořena mj. s nutricí indukovanou stimulací sympatiku (ROTHWELL, 1979, 1981; ACHESON 1983, 1984).

TE glukózy se pohybuje mezi 1,2 a 10 % (VERNET, 1986a; CARLOSON, 1997; ACHESON, 1984; CHRISTIN, 1986). Vypočtená energie potřebná k přeměně 1g glukózy na glykogen je asi $0,2 \text{ kcal.g}^{-1}$ neboli 5,3 % její energetické hodnoty (FLATT, 1979). Většina doposud provedených prací zjistila TE glukózy vyšší než tato vypočtená hodnota. Jednalo se zejména o studie využívající metodu hyperinzulinového clampu (ACHESON, 1983, 1984; THIEBAUD, 1983).

TE parenterálně podané fruktózy se pohybuje kolem 7,5 % (SHCWARZ, 1992). Je vyšší než TE glukózy (VAN GAAL, 1999). Jedním z důvodů je glukoneogeneze probíhající souběžně s oxidací fruktózy (fruktóza glukoneogenezi netlumí). Kromě toho se uplatňují energetické nároky jaterní konverze fruktózy na glukózu. Na výši TE fruktózy se podílí také stimulace sympatiku mechanismem nezávislým na inzulínu (SHCWARZ, 1992).

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). Pacienti se smrtí mozku vykazují nižší TE parenterálně podaných aminokyselin (CANKAYALI, 2009).

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 orgánů na celkovém TE zůstává předmětem diskuzí. Postprandiální zvýšení energetických potřeb splanchniku je odhadováno na 50 % celotělového TE (BRUNDIN, 1991). Uváděný podíl kosterního svalu se pohybuje mezi 35 a

65 % (SIMONSEN, 1995; JENSEN 1995). Výživou indukované zvýšení spotřeby kyslíku bylo popsáno v ledvinách, ale ne v srdci (COX, 1995).

3.2.4 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. Kontinuální podání výživy do střeva indukovalo nižší TE než bolusové (NACHT, 1986). 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 inzulínová léčba se stala standardní součástí péče o závažně nemocné pacienty na JIP. I přes intenzivní výzkum je vliv léčby inzulínem na morbiditu a mortalitu nejistý (VAN DEN BERGHE, 2001, 2006; BRUNKHORST, 2005). Cílová glykémie zůstává předmětem diskuzí (DELLINGER, 2008). Podání inzulínu může významně ovlivnit oxidaci substrátů (ROTHWELL, 1983), jeho vliv na TE je nejasný. Některé dřívější práce naznačují, že inzulínem indukovaný nárůst EV je zanedbatelný a zprostředkovaný zejména aktivací sympatiku (CHRISTIN, 1986).

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). Nicméně vliv intenzivní inzulínové léčby podávané těžce nemocným na TE nebyl dosud popsán. Není rovněž známo, jak tato léčba ovlivňuje vzorec oxidace substrátů. Velikost TE je u zdravých jedinců modulována řadou faktorů. Patří mezi ně inzulínová rezistence (GOLAY, 1991; BOGARDUS, 1985), obezita (RAVUSSIN, 1983), diabetes mellitus (RAVUSSIN, 1983) a distribuce tukové tkáně (vyšší TE u

abdominální obezity) (VAN GAAL, 1994). Není jasné, do jaké míry se tyto faktory uplatňují u těžce nemocných pacientů.

Proto bylo jedním z cílů práce změřit velikost maximálního TE parenterální výživy v prvních 24 hodinách jejího podávání a zaznamenat jeho dynamiku v čase. Dalším cílem bylo posoudit, jaký vliv má tíže základního onemocnění na velikost termického efektu.

3.3 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 závažné onemocnění jakékoli etiologie. 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 inzulínorezistence (podrobněji viz kapitola 1).

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. Důvodem takto rozdílných závěrů měření byla pravděpodobně heterogenita zkoumaných pacientů a zapojení různých výzkumných metod.

Rutinní použití intenzivní inzulínové léčby v posledních letech vneslo do této problematiky další neznámou. Z práce Saeeda a kolegů vyplývá, že nemocní v sepsi s bazálně významně sníženou schopností oxidace glukózy po přidání léčby inzulínem oxidovali tento substrát srovnatelně se zdravými dobrovolníky (SAEED, 1999).

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 inzulínové léčby do rutinní praxe. Přesný vliv tohoto faktoru na vzorec oxidace cukrů a tuků není u závažně nemocných znám.

Proto bylo jedním z cílů práce sledovat dynamiku oxidace energetických substrátů během prvních 24 hodin podávání PV a posoudit vliv tíže onemocnění na tuto dynamiku.

3.4 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 CO₂ 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 VCO₂ 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 VCO₂ o 20 % a minutové ventilace (MV) o 26 % (ASKANAZI, 1981). Velikost nárůstu závisí kromě vzájemného poměru živin také na jejich absolutním množství.

Jedním z cílů naší práce bylo proto sledovat vliv námi podávané PV (78 % neproteinové energie ve formě sacharidů) na VCO₂ a MV.

4. METODA

4.1 Zúčastněná pracoviště

Na řešení projektu participovala čtyři pracoviště Fakultní nemocnice v Hradci Králové: Klinika gerontologická a metabolická, Oddělení klinické biochemie a diagnostiky, Oddělení nukleární medicíny a Nemocniční lékárna.

4.2 Soubor nemocných

Studie byla schválena etickou komisí FNHK. S ohledem na skutečnost, že účast ve studii nebyla spojena s žádným rizikem či významným dyskomfortem, nebyl od účastníků vyžadován psaný informovaný souhlas. Všichni zařazení pacienti poskytli verbální informovaný souhlas.

Zkoumaný 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. U 14 pacientů byl použit ventilační režim tlakové podpory PSV, 4 nemocní ventilovali v režimu SIMV (Synchronized Intermittent Mandatory Ventilation) a jeden v režimu tlakově řízené ventilace PCV (Pressure Control Ventilation). Ve studii byl použit ventilátor Evita 4 (Dräger Medical, Lübeck, Německo).

4.3 Protokol

Veškerá měření byla prováděna během rutinního provozu interní JIP, režim péče o nemocné nebyl studii nijak přizpůsoben. Pacienti obdrželi během studie veškerou léčbu indikovanou ošetřujícím lékařem.

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). Důvodem bylo možné ovlivnění aktuální tělesné hmotnosti těžkým onemocněním (retence vody). K výpočtu IBW byla použita Lorenzova rovnice:

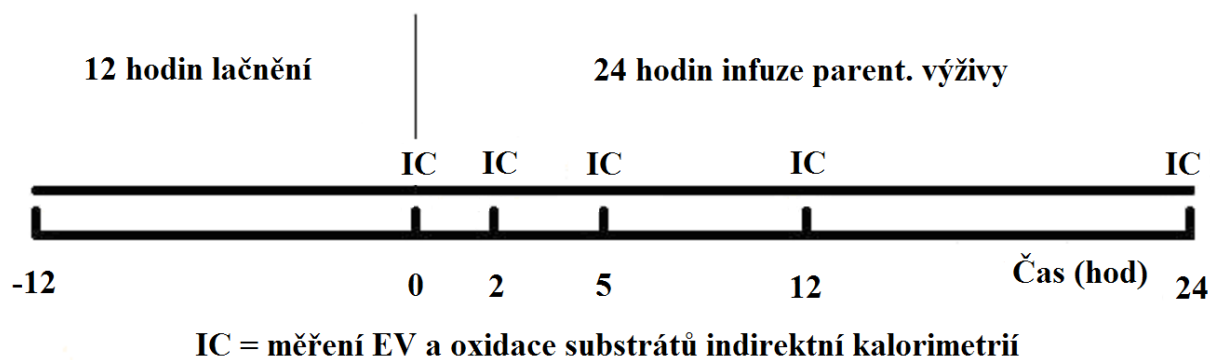
$$IBW [kg] = \text{výška [cm]} - 100 - \{(\text{výška [cm]} - 150)/2,5\}$$

Měření tělesné výšky bylo provedeno v den bezprostředně předcházejícím začátku měření. U nemocných neschopných se postavit byla výška změřena vleže v horizontále. Vak PV All in One byl připraven nemocniční lékárnou FNHK, před podáním byla parenterální výživa skladována při teplotě 4 °C.

Glykémie byla korigována infuzí inzulínu dle místního glykemického protokolu (MOTT, 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). Jednotlivá měření trvala 20 minut. 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. Axillární teplota byla měřena 3 krát denně. 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 4.1.

Obr. 4.1: 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.



4.4 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 následujících rovnic:

$$EV = 5,675 VO_2 + 1,593 VCO_2 - 4,564 N_{kat} \quad (\text{WEIR, 1949}),$$

kde N_{kat} je denní odpad dusíku vypočtený: $N_{kat} = 0,0336 UN + 1,5$

$$\text{Oxidace bílkovin} = (6,25 N_{kat}) / 1,44$$

$$\text{Oxidace cukrů} = 4,53 VCO_2 - 3,19 VO_2 - 2 N_{kat}$$

$$\text{Oxidace tuků} = 1,67 (VO_2 - VCO_2) - 1,33 N_{kat}$$

$$\text{Respirační kvocient (RQ)} = VCO_2 / VO_2 \quad (\text{ELIA 1992})$$

$$\text{Neproteinový respirační kvocient (npRQ)} = (VCO_2 - 4,8 N_{kat}) / (VCO_2 - 4,8 N_{kat})$$

(ZADÁK, 2002)

VO₂ a VCO₂ byly měřeny v jednotkách ml.min⁻¹, EV byl pak vyjádřen v kcal.den⁻¹ a oxidace jednotlivých substrátů v mg.min⁻¹. Odpad urey do moči (UN) byl zaznamenáván v jednotkách mmol.den⁻¹, vypočtený N_{kat} měl jednotky g.den⁻¹ a v těchto jednotkách byl použit i pro další výpočty.

4.5 Laboratorní analýza

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

4.6 Statistické zpracování

Hodnoty jsou uvedeny jako průměr ± směrodatná odchylka u dat s normálním rozdělením a jako medián (interkvartilové rozpětí) u dat s nenormálním rozdělením. Při hodnocení změny posuzovaného parametru byly porovnávány výchozí hodnota a hodnota od ní nejvíce vzdálená. Při porovnávání průměrných hodnot parametrů a změny od výchozí hodnoty byly hodnoceny plochy pod křivkou (AUC), respektive ΔAUC. Plocha ΔAUC byla vymezena u každého pacienta křivkou daného parametru a horizontálními liniemi procházející výchozí hodnotou (výpočet znázorněn na obrázku 5.5). Ležela-li plocha ΔAUC pod úrovní výchozí hodnoty, vyjadřovala pokles sledovaného parametru v čase a byla hodnocena jako negativní.

K průkazu rozdílu dvou souborů dat s normálním rozdělením jsme použili Studentův párový a nepárový T-test, v případě nenormálního rozdělení dat byla zvolena odpovídající varianta neparametrického znaménkového testu. Vliv tíže onemocnění na energetický výdej a oxidaci substrátů výživy byl posouzen hledáním korelace mezi APACHE II skóre a daným parametrem. Podle distribuce dat byla použita Pearsonova či Spearmanova znaménková procedura. Statistická analýza byla provedena v programu SigmaStat 2.03 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA).

Šedé linie spojující jednotlivé body grafů byly použity ke snadnějšímu čtení trendů proměnných. Jejich použití neznačí, že by proměnné nutně měly lineární průběh mezi časy měření.

5. VÝSLEDKY

5.1 Charakteristika souboru, podaná léčba

Tabulka 5.1 uvádí vlastnosti souboru nemocných. Základní onemocnění našich pacientů uvádí tabulka 5.2. Nejčastějším onemocněním byla sepse (47,6 % nemocných).

Tab. 5.1: Charakteristiky účastníků

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

⁶ K výpočtu ideálního BMI byla použita změřená výška a vypočtená ideální tělesná hmotnost (IBW)

Tab. 5.2: Základní onemocnění pacientů zařazených do souboru

Základní onemocnění	Počet pt.
Sepse, septický šok	10 (47,6 %)
Enterokutánní píštěl	3 (14,3 %)
Těžká akutní pankreatitida	2 (9,5 %)
Apalický syndrom po KPCR	2 (9,5 %)
Dekompenzovaná cirhóza jater	1 (4,8 %)
Akutní krvácení do GIT	1 (4,8 %)
Vaskulitida	1 (4,8 %)
Myasthenia gravis	1 (4,8 %)

Tabulka 5.3 poskytuje přehled podávané medikace. Tabulka 5.4 popisuje dávky sedace podávané 5 nemocným v průběhu studie. Dva pacienti byli léčeni infuzí noradrenalinu ve stabilní dávce během celé studie – podrobně viz tabulka 5.5. Sedm nemocných dostávalo kortikoidy v dávkách 300 mg ekvivalentu hydrokortisonu nebo nižších za 24 h. Energetický obsah podané výživy byl $2421 \pm 281 \text{ kcal.den}^{-1}$ ($38,3 \text{ kcal.kg}^{-1}.\text{den}^{-1}$), což odpovídalo $141 \pm 24 \%$ REE.

Tab. 5.3: Přehled medikace podávané během studie

Podávaná medikace	Počet pt.
Antibiotikum	19 (90,5 %)
Antimykotikum	5 (23,8 %)
Katecholaminy	2 (9,5 %)
Noradrenalin	2 (9,5 %)
Kortikoidy	7 (33,3 %)
Hydrokorziton	5 (23,8 %)
dávka (mg.den-1)	240 ± 82
Methylprednisolon	2 (9,5 %)
dávka (mg.den-1)	54 ± 8
Sedace	5 (23,8 %)
Midazolam+Fentanyl	4 (19,0 %)
Morphin	1 (4,8 %)

Tab. 5.4: Dávky sedace podávané během studie 5 nemocným

Dávky sedace		
Použitá směs: Midazolam 20 mg + Fentanyl 1 ml/20 ml		
	Průměrná rychlost infuze	Trvání infuze před zařazením do studie
Pacient 3	1,5 ml.h ⁻¹	7 dnů
Pacient 6	0,4 ml.h ⁻¹	3 dnů
Pacient 10	0,4 ml.h ⁻¹	12 dnů
Pacient 19	0,2 ml.h ⁻¹	2 dnů
Směs: Morphin 20 mg + F1/1/20 ml		
Pacient 16	9 ml.h ⁻¹	12 dnů

Tab. 5.5: Dávky katecholaminů podávané během studie 2 nemocným

Dávky katecholaminů	
Použitá směs: Noradrenalin 2 mg + fyziologický roztok do 20 ml	
	Průměrná dávka
Pacient 6	0,2 µg.kg ⁻¹ .h ⁻¹
Pacient 17	0,09 µg.kg ⁻¹ .h ⁻¹

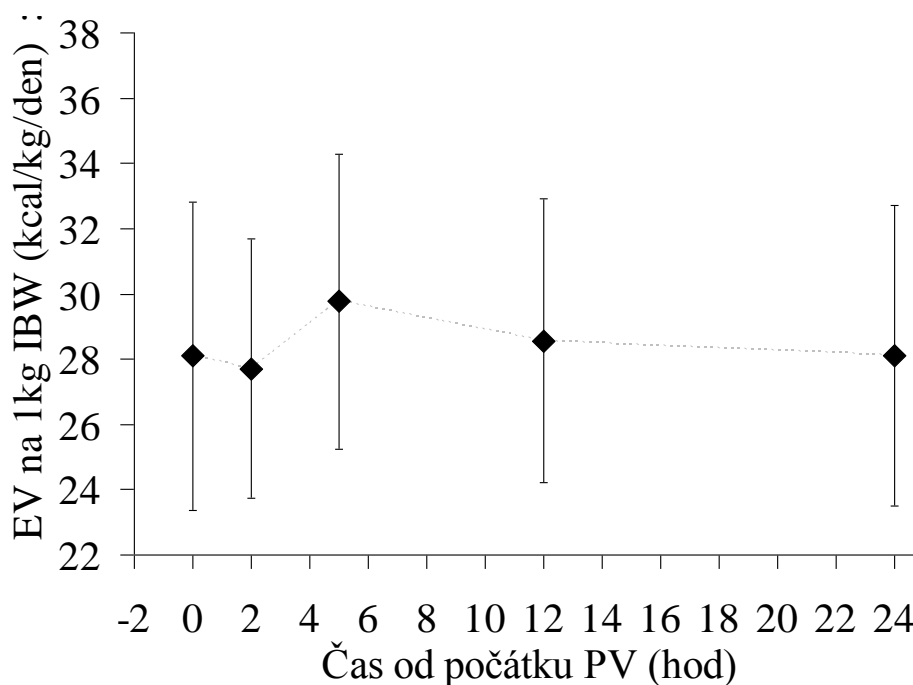
5.2 Dynamika EV

Energetický výdej dosáhl maxima 5 hodin po zahájení výživy. Jeho hodnota vztažená na 1 kg ideální tělesné hmotnosti vzrostla z úvodních $28,1 \pm 4,8$ na $29,8 \pm 4,6$ kcal.kg⁻¹.dne⁻¹ v 5. hodině (P=0.016) (obrázek 5.1; tabulka 5.6). To odpovídalo relativnímu zvýšení o $6,6 \pm 9,5$ % (P=0,004; CI 95 % 2,3-10,9) (obrázek 5.2). V dalších hodinách EV pozvolna klesal k výchozí hodnotě. 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 5.3).

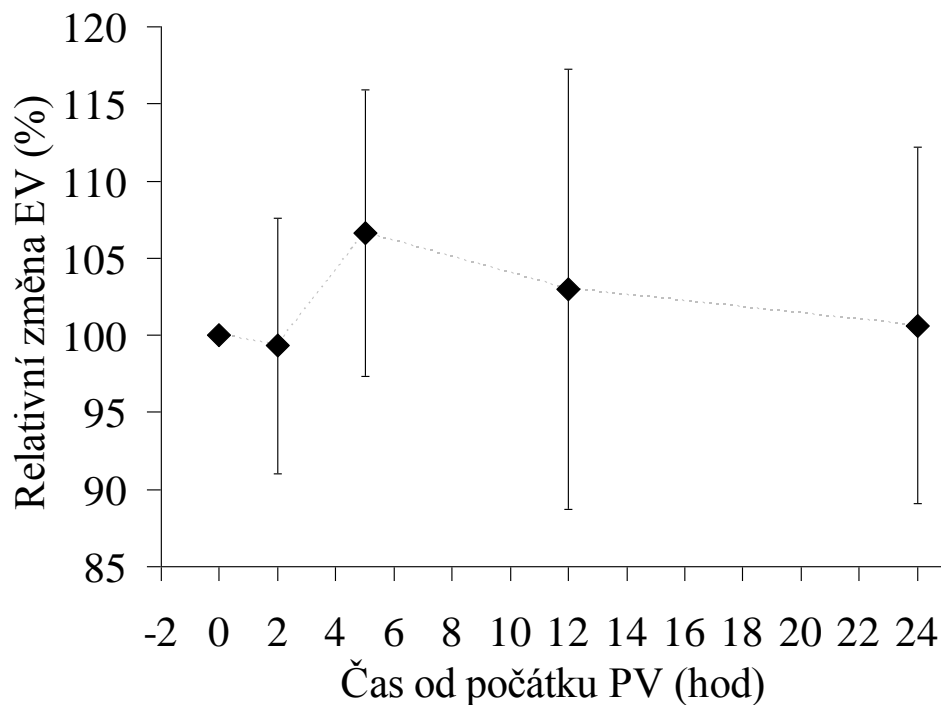
Tab. 5.6: Průměrné hodnoty EV, EV na kg IBW a relativní změny EV vztažené k výchozí hodnotě. * označuje statistický významný rozdíl od výchozí hodnoty ($P < 0,05$)

Čas PV hod	EV kcal.den ⁻¹	EV na 1kg IBW kcal.kg ⁻¹ .den ⁻¹	Relativní změna %
0	1765 ± 351	28,1 ± 4,8	100
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

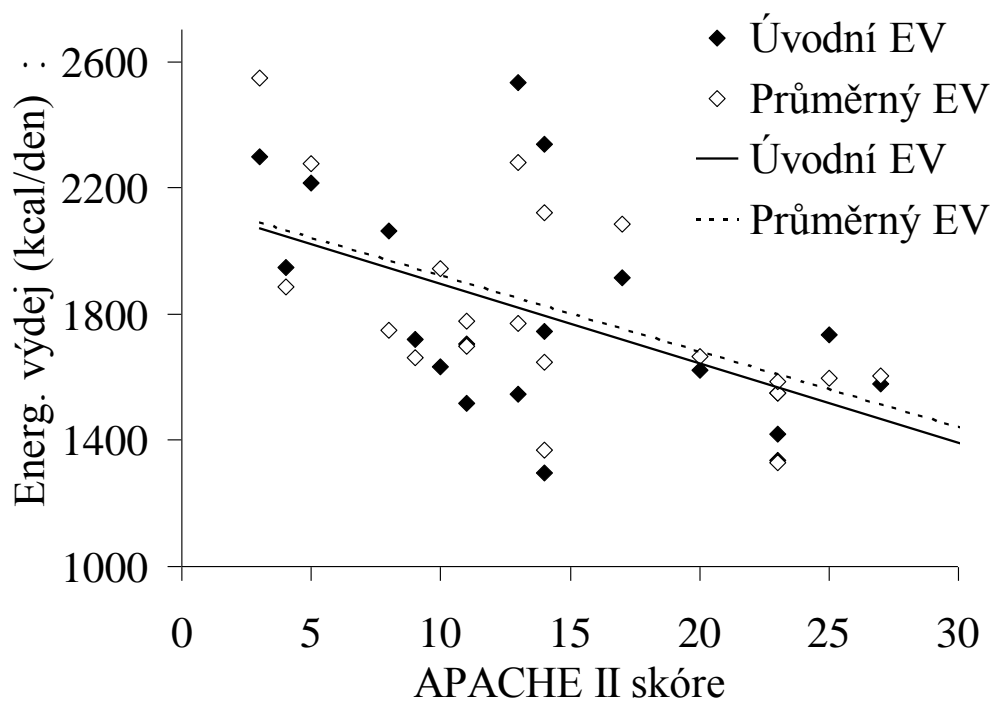
Obr. 5.1: Dynamika EV (na kg ideální tělesné hmotnosti). Po zahájení nutrice rostl EV na maximum v 5. hodině, následoval pozvolný pokles k výchozí hodnotě.



Obr. 5.2: Relativní změna EV. Maximální vzestup EV byl pozorován v 5. hodině PV – průměrně 6,6 %



Obr. 5.3: Negativní korelace úvodního a průměrného EV s tíží onemocnění



5.3 Oxidace tuků

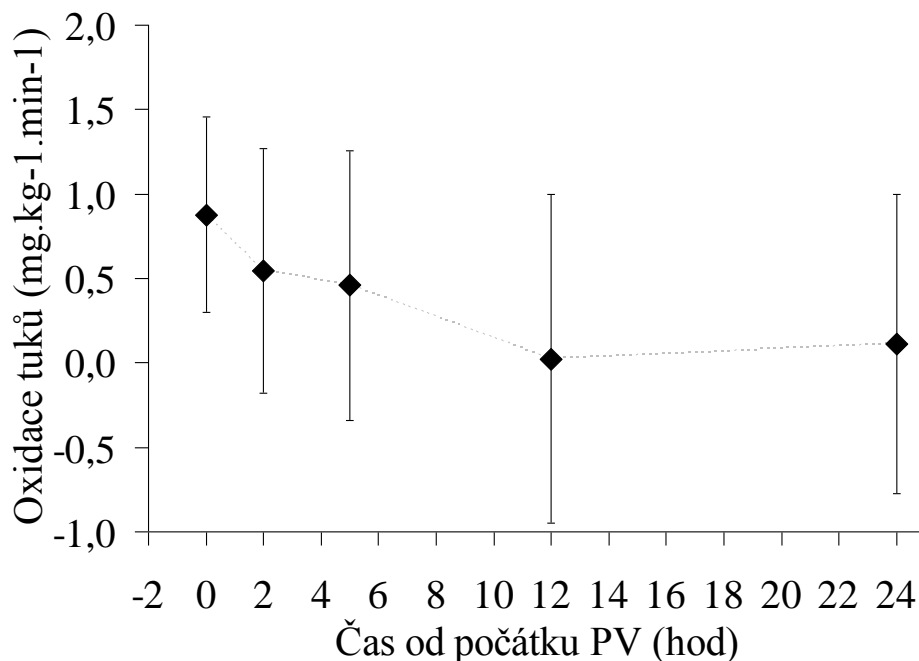
Tato byla maximální před zahájením výživy ($0,88 \pm 0,60 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$). Po jejím podání klesla oxidace tuků na minimum $0,02 \pm 1,0 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ ve 12. hodině ($P < 0,001$) a setrvala nízká ($0,11 \pm 0,91 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ ve 24. hodině) (obrázek 5.4, tabulka 5.7). Velikost poklesu oxidace tuků v prvních 2 a 5 hodinách výživy pozitivně korelovala s tíží onemocnění ($R = 0,56$ a $0,63$; $P = 0,018$ a $0,007$) (obrázek 5.6).

Byla-li velikost poklesu oxidace tuku v čase vyjádřena plochou ΔAUC (viz obrázek 5.5 a oddíl 4.6), pak absolutní velikost plochy ΔAUC pozitivně korelovala s APACHE II skóre ($R = 0,56$; $P = 0,018$). Pacienti s těžším onemocněním tedy suprimovali během parenterální výživy oxidaci tuku více (obrázek 4.8). Při analýze časových úseků 0-2 hodin, 0-5 hodin a 0-12 hodin byla rovněž zjištěna pozitivní korelace ΔAUC s tíží onemocnění. Průměrná oxidace lipidů vyjádřená plochou pod křivkou AUC s tíží onemocnění nekorelovala.

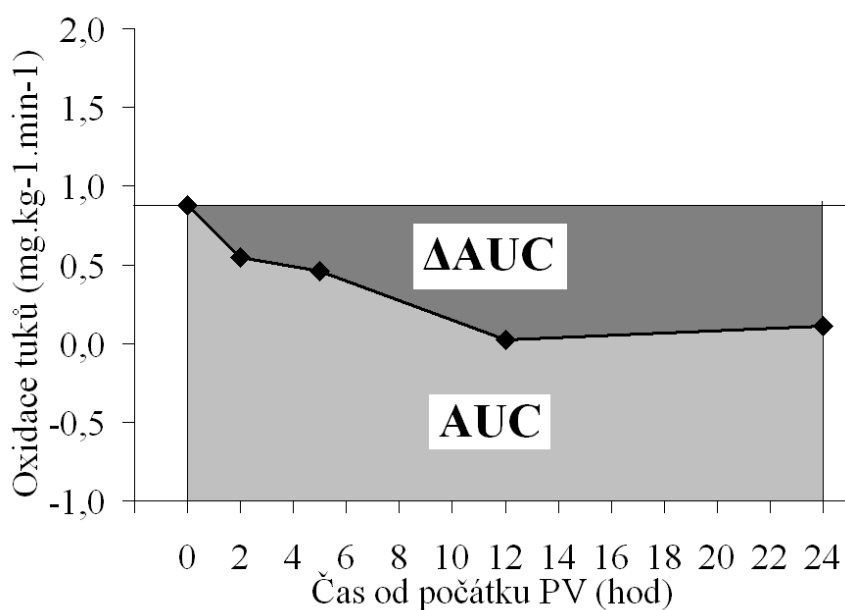
Tab. 5.7: Průměrné hodnoty oxidace substrátů

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	$0,11 \pm 0,91^*$	$3,17 \pm 2,08^*$	$1,31 \pm 0,58$

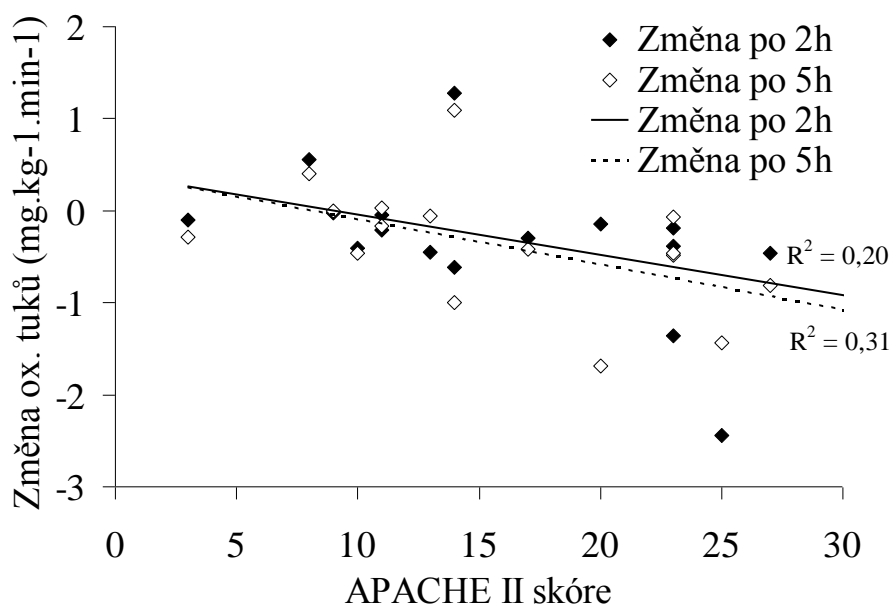
Obr. 5.4: Dynamika oxidace tuků. Tento parametr během výživy výrazně poklesl. Minima dosáhl po 12 hodinách od zahájení PV.



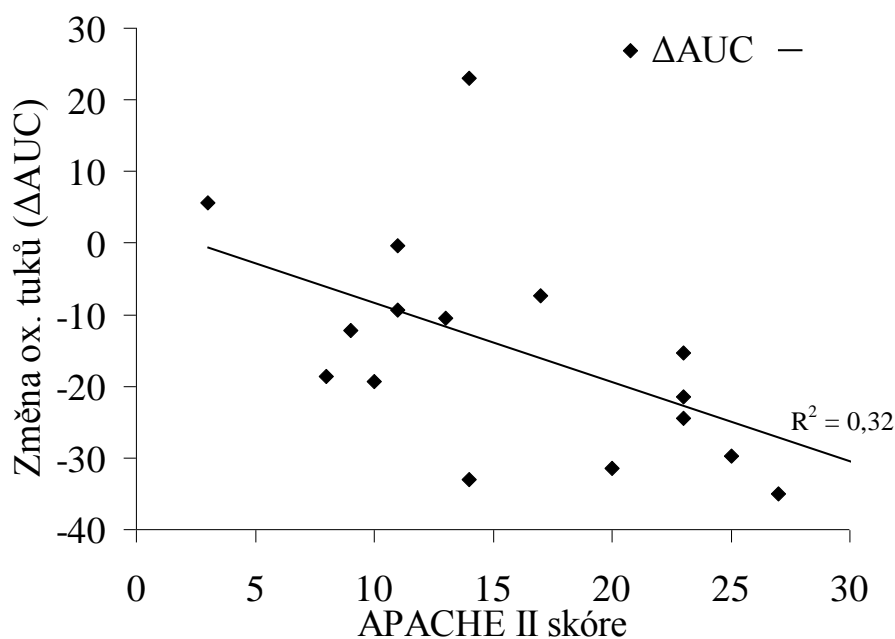
Obr. 5.5: Obecná demonstrace výpočtu plochy AUC a Δ AUC u jednotlivých nemocných na příkladu jednoho pacienta. Plocha AUC charakterizuje průměrnou oxidaci lipidů během 24 h, zatímco Δ AUC vyjadřuje kvantitativní změnu oxidace tuků během 24 h ve srovnání s výchozí hodnotou. Plochy AUC a Δ AUC byly analogicky spočítány pro každého pacienta. Stejně byly vypočteny plochy i pro kratší časové intervaly (0-2 h; 0-5 h a 0-12 h).



Obr. 5.6: Negativní korelace 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.



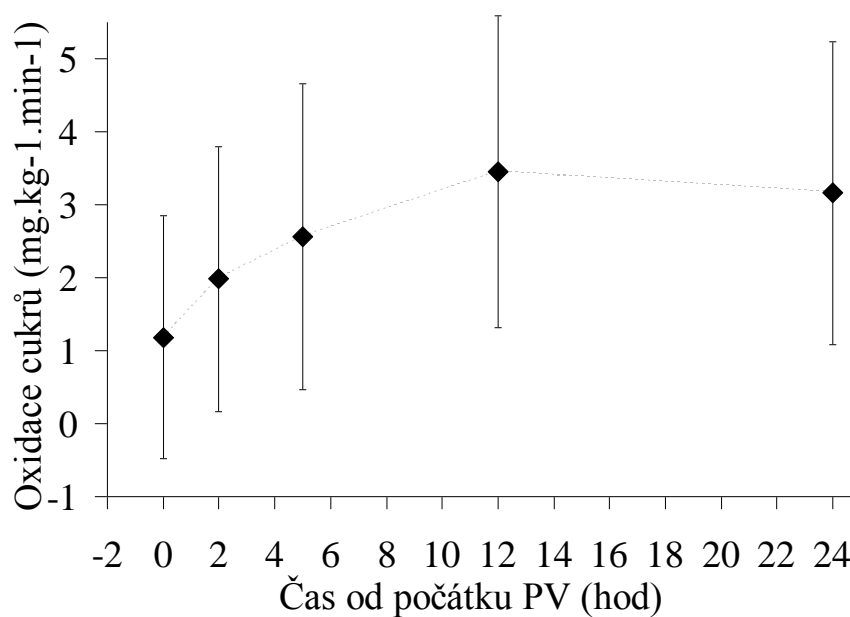
Obr. 5.7: Negativní korelace průměrné změny oxidace tuků vyjádřené jako ΔAUC během 24 hodin PV s tíží onemocnění. Závažněji nemocní pacienti suprimovali oxidaci tuků výrazněji ve srovnání s méně závažně nemocnými. Podobná závislost byla pozorována i při analýze časových intervalů 0-2, 0-5 a 0-12 hodin.



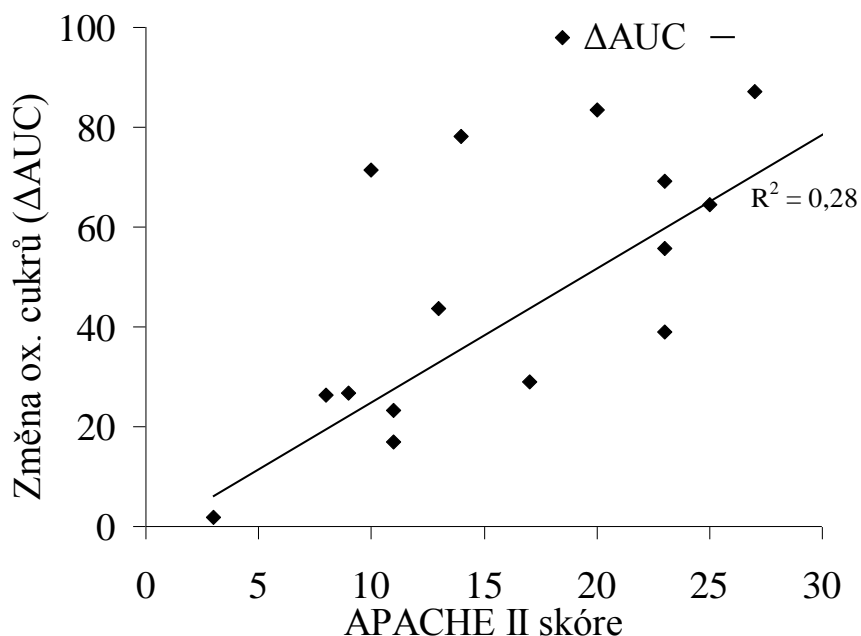
5.4 Oxidace sacharidů

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 5.8, tabulka 5.7). Nárůst oxidace sacharidů během 24 hodin (hodnocen jako ΔAUC) pozitivně koreloval s tíží onemocnění ($R=0,52$; $P=0,03$) (obrázek 5.9).

Obr. 5.8: Průměrná oxidace sacharidů po zahájení výživy pozvolna rostla, dosáhla maxima ve 12. hodině PV a setrvala vysoká po zbytek sledovaného období.



Obr. 5.9: 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.

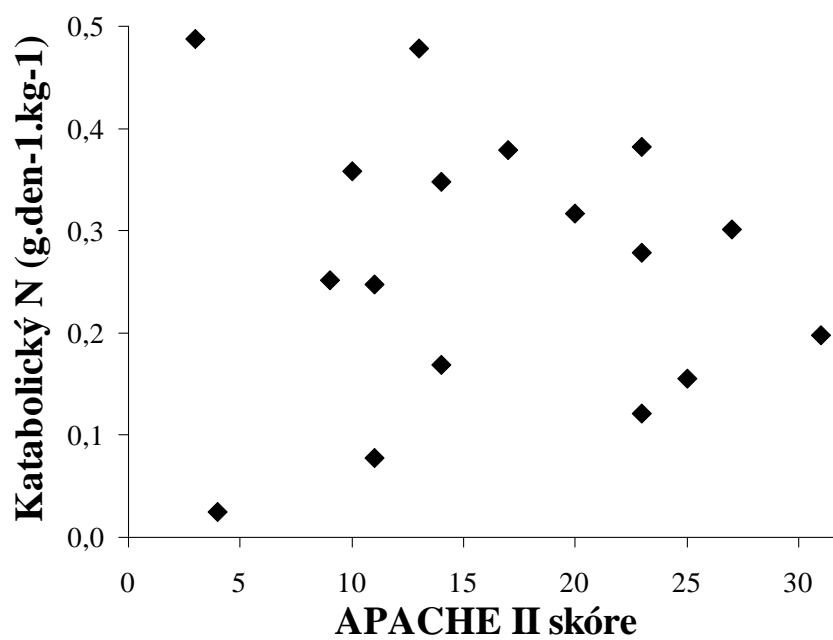


5.5 Oxidace proteinů, odpady dusíku

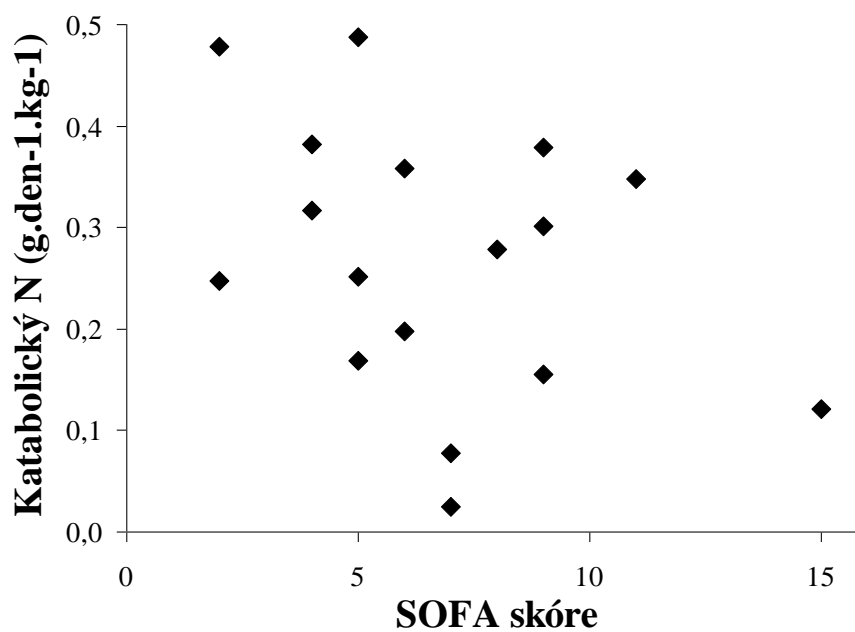
Průměrná oxidace proteinů $1,31 \pm 0,58 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ byla spojena s mírně negativní bilancí bílkovin $-0,11 \pm 0,58 \text{ g.kg}^{-1}.\text{den}^{-1}$. Ani průměrná oxidace proteinů, ani jejich bilance nekorelovala s tíží onemocnění. Nebyla prokázána korelace mezi tíží onemocnění a odpady dusíku či dusíkovou bilancí – obrázek 5.10a, b.

Obr. 5.10: Odpady katabolického dusíku (N_{kat}) vztažené na 1 kg IBW za 24 h nekorelovaly s tíží onemocnění vyjádřenou jak APACHE II (obr. 5.10a), tak SOFA skóre (obr. 5.10b).

5.10a



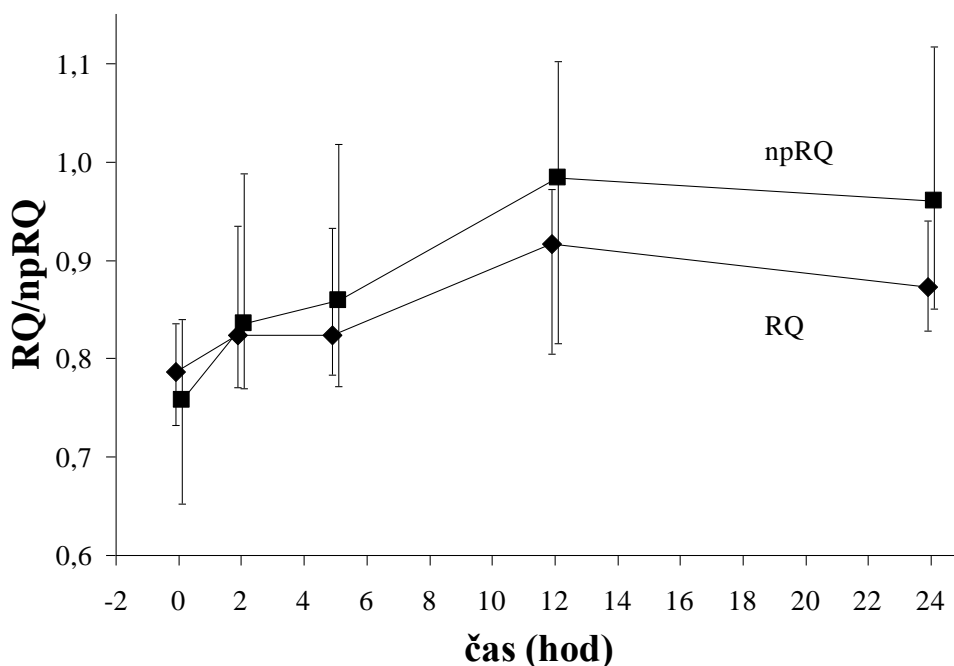
5.10b



5.6 Respirační kvocient

Vývoj respiračního kvocientu (RQ) a neproteinového respiračního kvocientu (npRQ) v čase zachycuje obrázek 5.11 a tabulka 5.8. Vzhledem k absenci sběru odpadu katabolického dusíku u 3 pacientů byl npRQ vypočten u 18 nemocných. Z tohoto počtu byl u 8 nemocných (44 %) během PV zaznamenán npRQ vyšší než 1 – viz tabulka 5.9. Byla posouzena rovněž závislost tíže onemocnění na velikost vzestupu npRQ. Srovnávali jsme tíži onemocnění v podskupině nemocných s npRQ nad 1 kdykoli během studie a podskupině s npRQ pod 1 po celou dobu studie. V případě APACHE II skóre šlo o hodnoty $18,8 \pm 7,2$, resp. $13,6 \pm 8,4$; NS pro SOFA skóre jsme zjistili hodnoty $8,0 \pm 3,4$ resp. $5,8 \pm 2,9$; NS. Zjištěné rozdíly nebyly statisticky signifikantní. Přesto vyšší průměrné hodnoty obou skóre v podskupině s npRQ nad 1 naznačovaly možnou souvislost tíže onemocnění a dynamiky npRQ nezachycenou díky nízké síle testu. Tato souvislost byla prokázána korelační analýzou. Časově vážený průměr změny npQR koreloval s APACHE II skóre ($R = 0,51$, $P = 0,03$) – viz obrázek 5.12.

Obr. 5.11 : Dynamika RQ a npRQ během PV



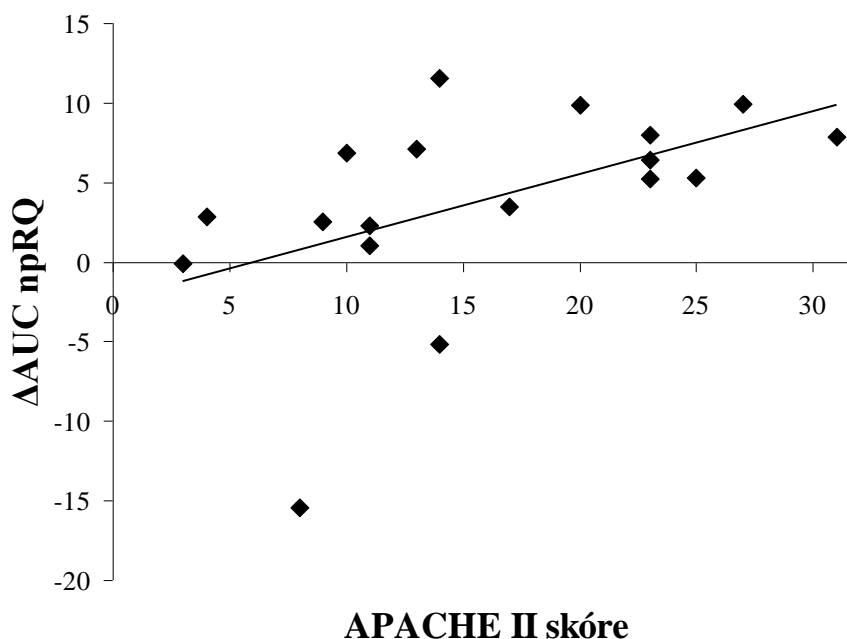
Tab. 5.8: Vývoj středních hodnot RQ a npRQ během PV

Čas měření (hod)	RQ	npRQ
0	0,79 (0,73; 0,84)	0,75 (0,65; 0,84)
2	0,82 (0,77; 0,93)	0,84 (0,77; 0,99)
5	0,82 (0,78; 0,93)	0,86 (0,77; 1,02)
12	0,92 (0,80; 0,97)	0,98 (0,82; 1,10)
24	0,87 (0,83; 0,94)	0,96 (0,85; 1,17)

Tab. 5.9: Hodnoty npRQ u 8 nemocných, u nichž byla během výživy překročena hodnota 1.

Čas měření (hod)	pacient 8	pacient 11	pacient 12	pacient 13	pacient 15	pacient 16	pacient 19	pacient 21
0	0,77	0,84	0,64	0,79	0,55	1	1,01	1,17
2	0,47	1	0,81	1,34	0,64	1,11	1,05	1,25
5	0,59	1,09	0,83	1,04	0,76	1,01	1,52	1,26
12	0,89	1,17	1,11	1,01	1,09	1,39	1,57	1,54
24	1,09	1,98	0,8	0,89	1,13	1,19	1,32	1,53

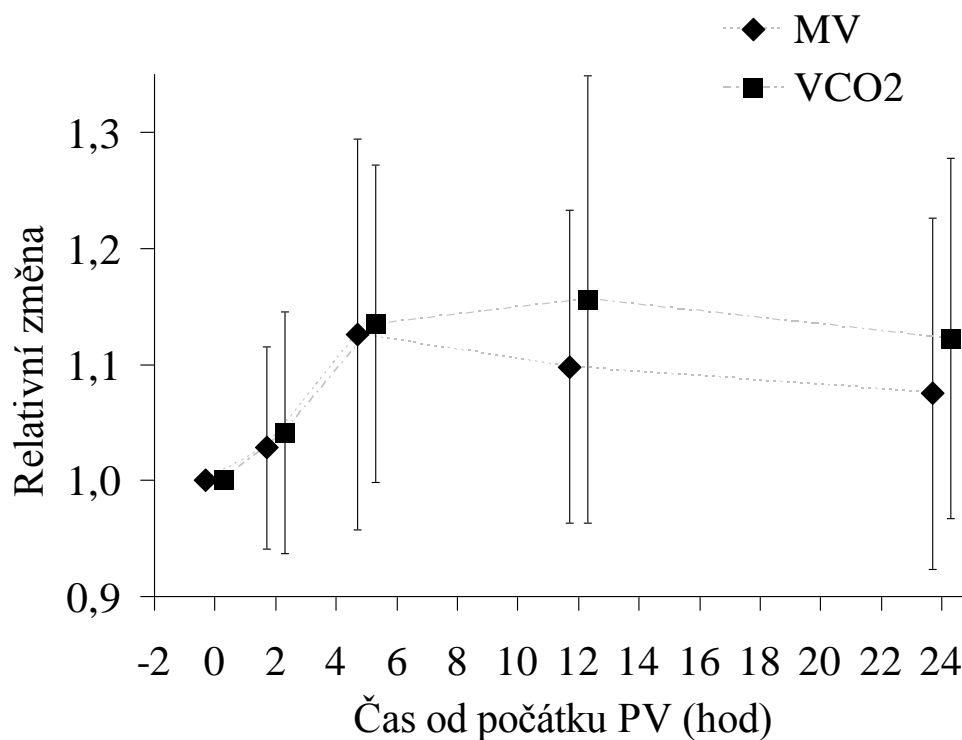
Obr. 5.12: Míra zvýšení npQR nad výchozí hodnotu korelovala s tíží onemocnění vyjádřenou APACHE II skóre ($R = 0,51$, $P = 0,03$).



5.7 Dynamika minutové ventilace a VCO₂

Produkce CO₂ (VCO₂) během výživy mírně stoupla z 205 ± 46 na maximum 231 ± 35 ml.min⁻¹ ve 12. hodině (P= 0,005). Minutová ventilace (MV) stoupla z bazální hodnoty $13,1 \pm 3,7$ na maximum $14,5 \pm 4,1$ l.min⁻¹ v 5. hodině (P = 0,013). Maximální relativní nárůst VCO₂ a MV byl $15,6 \pm 19,3$ %, resp. $12,6 \pm 16,8$ % (obrázek 5.13).

Obr. 5.13: Dynamika MV a VCO₂ vykazovala během výživy podobný průběh s iniciálním strmým vzestupem, maximem v 5., resp. 12. hodině a následujícím plateau.



5.8 Laboratorní parametry

U 19 pacientů byla ke korekci glykémie nutná léčba infuzí inzulínu. Kumulativní dávky inzulínu za 24 h nekorelovaly s tíží onemocnění, průměrná kumulativní dávka byla $71,5 \pm 45,9$ IU.den⁻¹. Dávky inzulínu v časech měření jsou uvedeny v tabulce 5.10, sérové

koncentrace inzulinu shrnuje tabulka 5.11 a obrázek 5.14. I přes snahu dosáhnout těsné glykemické kontroly se většina glykemií (67 %) pohybovala mírně nad cílovým rozmezím (tabulka 5.11; obrázek 5.15). Průměrná glykémie během studie byla $7,3 \pm 1,4 \text{ mmol.l}^{-1}$. Plazmatické TG v úvodu mírně narostly a poté výrazně poklesly na zbytek sledované periody (tabulka 5.11, obrázek 5.16). Hladina VMK klesla rychle po zahájení PV a setrvala velmi nízká (obrázek 5.17). Koncentrace VMK nebyly ovlivněny tíží stavu vyjádřenou APACHE II, ale překvapivě pozitivně korelovaly se SOFA skóre ($R=0,68$; $P=0,01$) (obrázek 5.18).

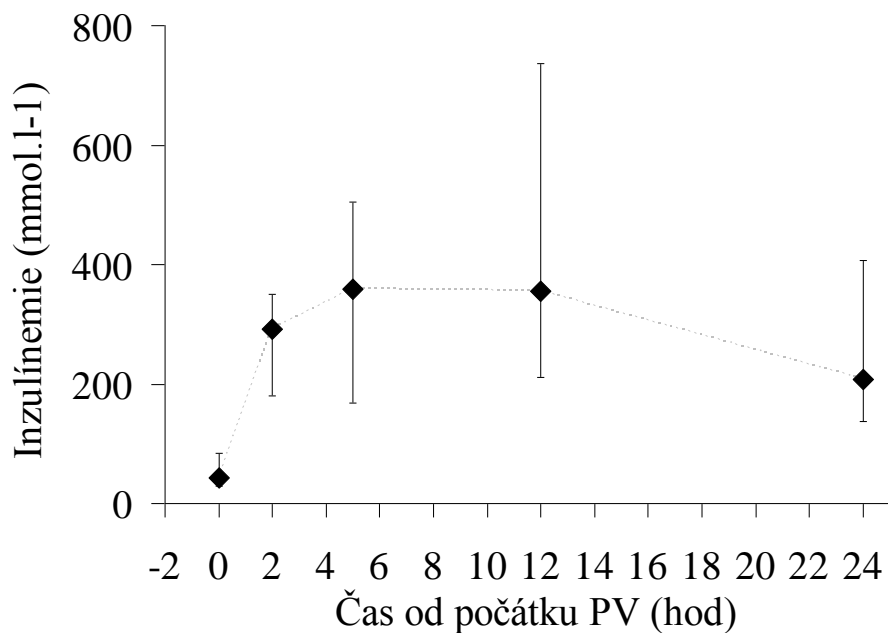
Tab. 5.10: Dávky inzulinu vykázaly postupný nárůst během celé studijní periody. Dokumentují pouze částečné dodržení glykemického protokolu ošetrovatelským personálem.

Čas PV hod	Dávka inzulinu IU.h ⁻¹
0	0 (0; 0,7)
2	2,0 (1,0; 2,9)
5	2,8 (1,4; 4,2)
12	2,8 (1,9; 5,2)
24	3,0 (2,0; 4,9)

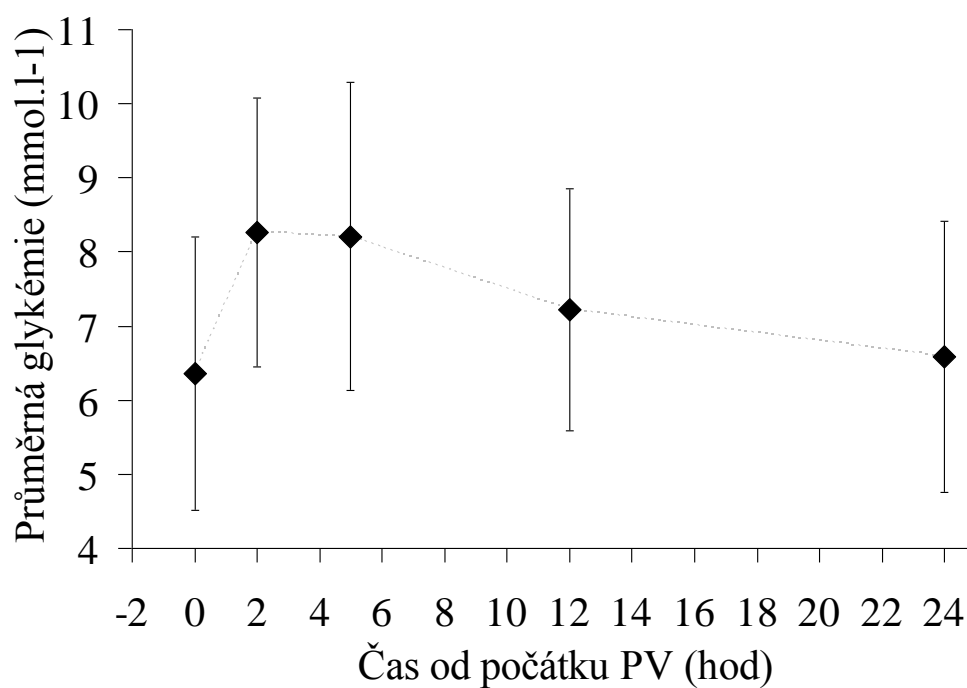
Tab. 5.11: Hodnoty laboratorních parametrů. Patrná je neuspokojivě korigovaná glykémie. Koncentrace inzulinu dosáhly maxima v 5. hodině studie spolu s EV, poté ale na rozdíl od EV poklesly jen mírně.

Čas PV hod	Glykémie mmol.l ⁻¹	Triglyceridy mmol.l ⁻¹	VMK mmol.l ⁻¹	Inzulín pg.ml ⁻¹
0	$6,36 \pm 1,85$	1,65 (1,24; 2,62)	$0,59 \pm 0,28$	43 (29; 89)
2	$8,26 \pm 1,81$	1,8 (1,24; 2,75)	$0,33 \pm 0,15$	292 (181; 359)
5	$8,21 \pm 2,07$	1,66 (1,22; 2,26)	$0,29 \pm 0,15$	359 (168; 541)
12	$7,22 \pm 1,63$	1,31 (1,07; 2,0)	$0,24 \pm 0,18$	356 (203; 813)
24	$6,59 \pm 1,83$	1,25 (0,91; 1,94)	$0,30 \pm 0,19$	223 (137; 559)

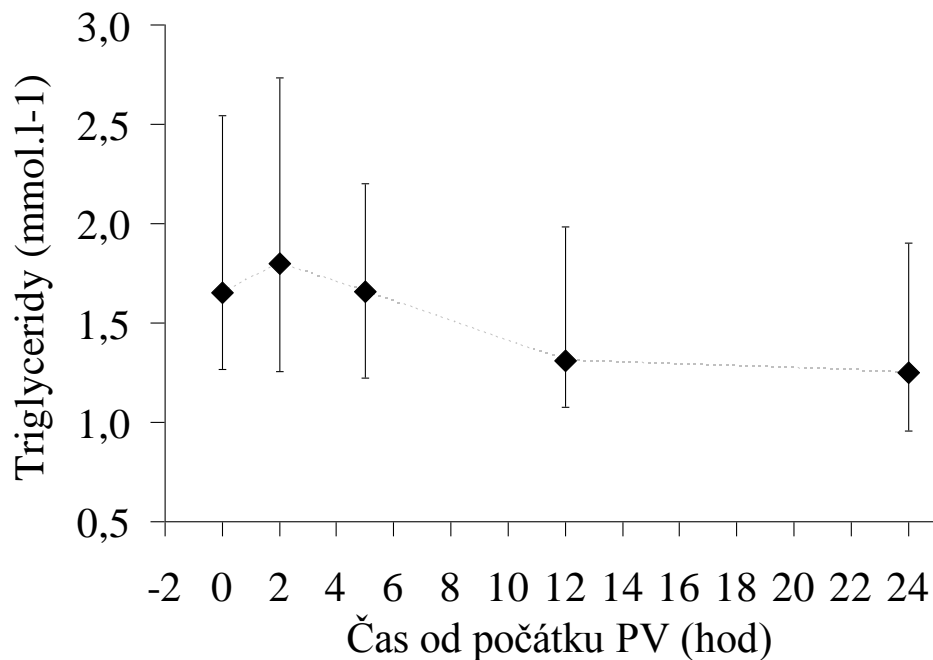
Obr. 5.14: Dynamika inzulinémie. Hladiny inzulínu dosáhly svého maxima v 5. hodině PV a ve zbytku sledovaného období pozvolna klesaly.



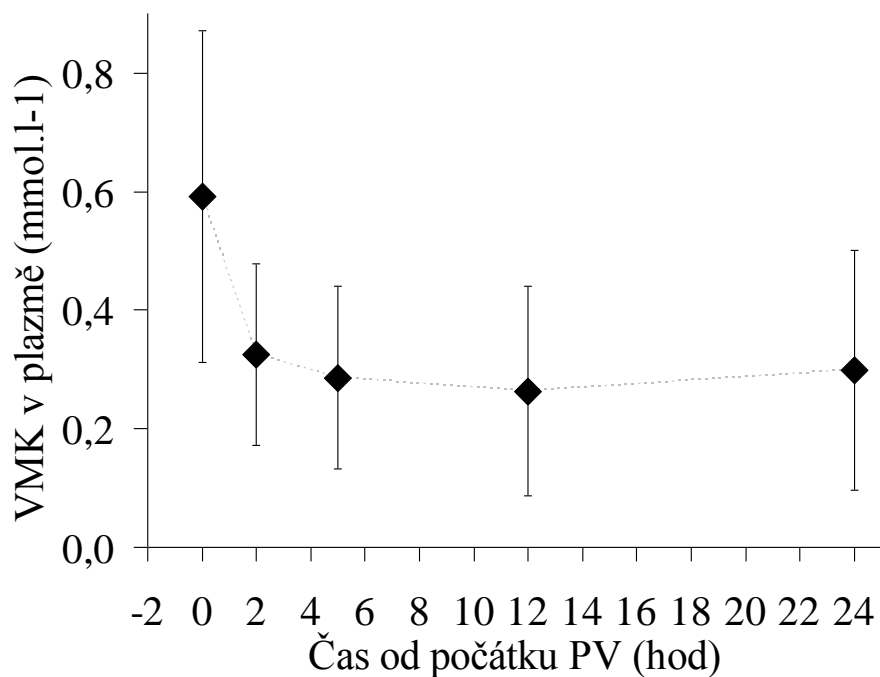
Obr. 5.15: Průměrná glykémie během PV. Většina hodnot (67 %) přesáhla cílové rozmezí glykemického protokolu.



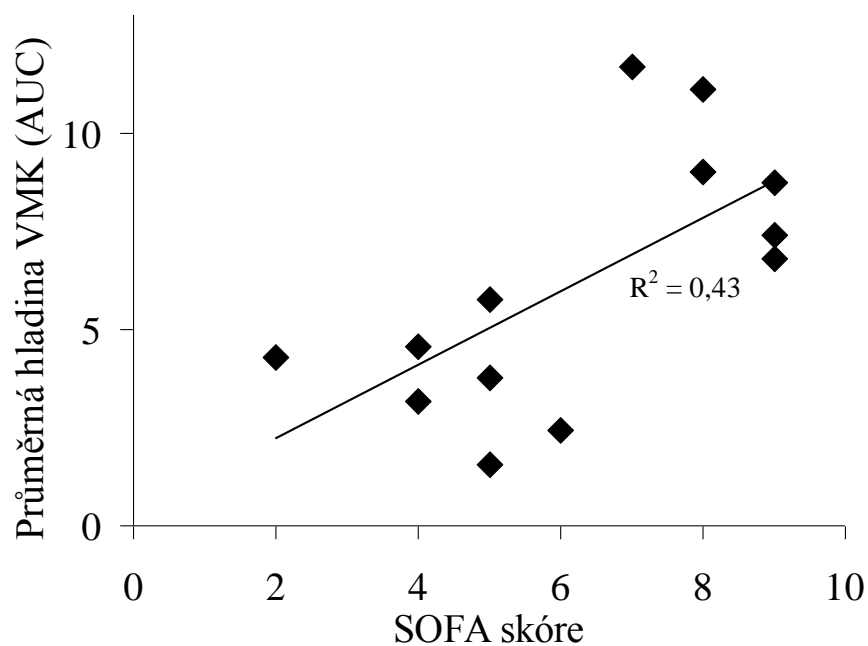
Obr. 5.16: Dynamika koncentrací TG v plazmě. Po mírném vzestupu triglyceridémie v úvodních 2 h PV následoval pozvolný pokles po zbytek sledovaného období.



Obr. 5.17: Dynamika hladiny VMK v plazmě. PV vedla k výraznému poklesu jejich koncentrací.



Obr. 5.18: Pozitivní korelace mezi průměrnou hladinou VMK v plazmě a SOFA skóre. APACHE II skóre nekorelovalo s průměrnou hladinou VMK.



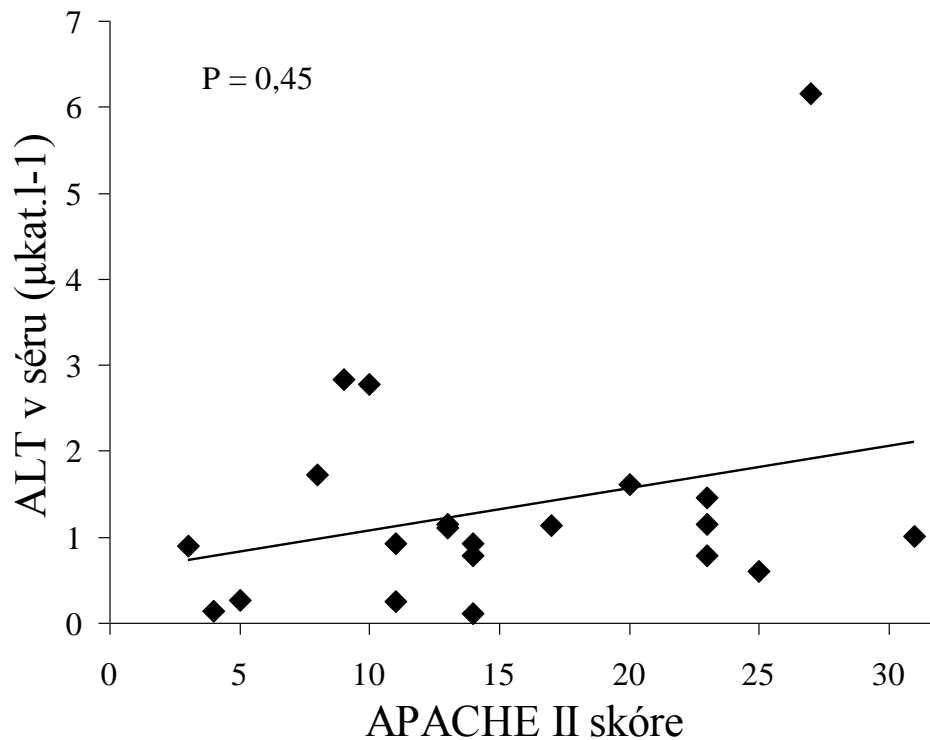
5.9 Funkce orgánů

Mírná elevace jaterních transamináz nad referenční mez laboratoře byla prokázána u 76 % nemocných. Sérová hladina celkového bilirubinu byla zvýšená u 48 % pacientů. Rovněž medián INR 1,41 ležel lehce nad normou – viz tabulka 5.12. Hladiny sérových proteinů nebyly k hodnocení jaterní funkce použity pro předpokládané zkruslení základním onemocněním. Hodnota sérového AST korelovala volně s tíží onemocnění vyjádřenou jako APACHE II skóre ($R = 0,51$, $P = 0,017$) – obrázek 5.20. Jiná korelační závislost mezi parametry jaterních funkcí a tíží onemocnění nalezena nebyla – obrázek 5.19. Neprokázali jsme rovněž závislost sledovaných ukazatelů lipidového metabolismu s hodnotami jaterních funkcí.

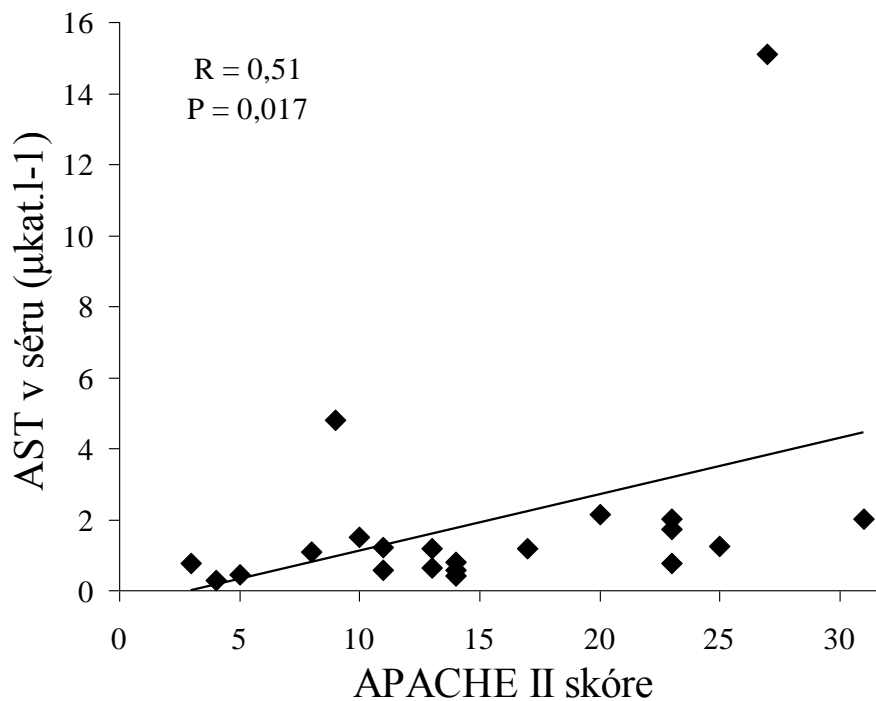
Tab. 5.12: Parametry funkce jater a ledvin

Orgánové funkce	
Alaninaminotransferáza – ALT ($\mu\text{kat.l}^{-1}$)	1,01 (0,78; 1,46)
Aspartátaminotransferáza – AST ($\mu\text{kat.l}^{-1}$)	1,17 (0,46; 1,74)
Bilirubin ($\mu\text{mol.l}^{-1}$)	18 (10; 49)
Protrombinový čas (INR)	1,41 (1,33; 1,51)
Hemoglobin (g.l^{-1})	$87,6 \pm 13,8$
Hematokrit	$0,274 \pm 0,043$
Albumin (g.l^{-1})	$21,7 \pm 5,9$
Urea (mmol.l^{-1})	$13,4 \pm 8,5$
Kreatinin ($\mu\text{mol.l}^{-1}$)	77 (56; 133)

Obr. 5.19: Neprokázali jsme korelaci mezi ALT v séru a tíží onemocnění vyjádřenou APACHE II skóre.

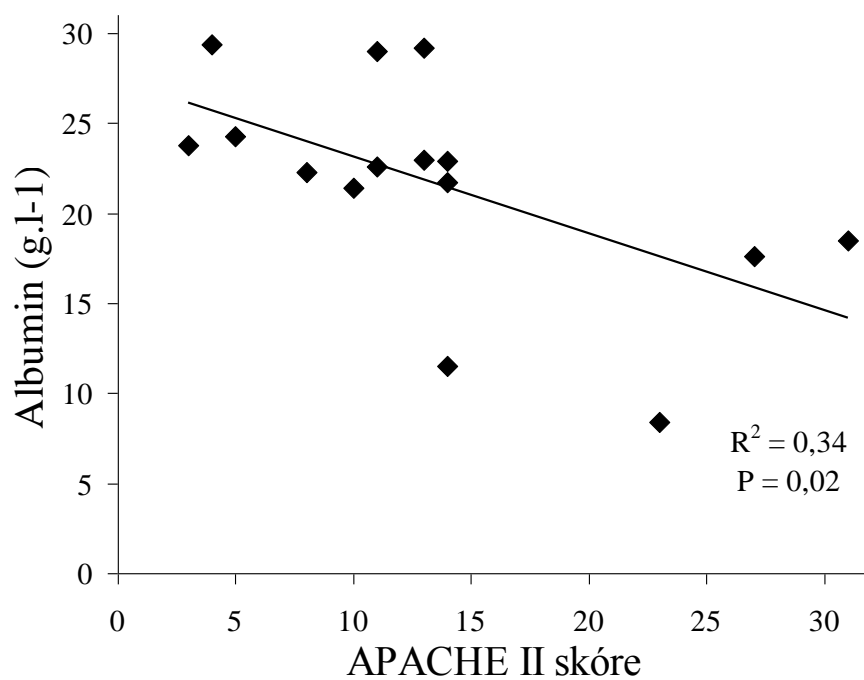


Obr. 5.20: Hladina AST v séru slabě pozitivně korelovala s tíží onemocnění vyjádřenou APACHE II skóre.

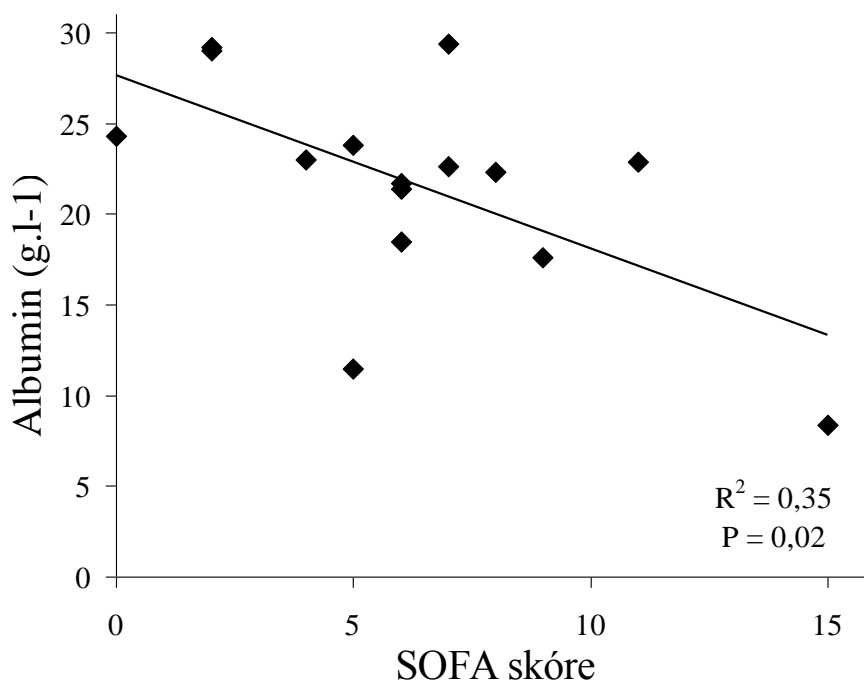


Koncentrace albuminu v plazmě korelovala negativně s tíží onemocnění vyjádřenou jak APACHE II, tak SOFA skóre ($R^2 = 0,34$, $P = 0,02$ resp $R^2 = 0,35$, $P = 0,02$) – obrázek 5.21 a 5.22.

Obr: 5.21: Negativní korelace mezi koncentrací albuminu v séru a APACHE II skóre



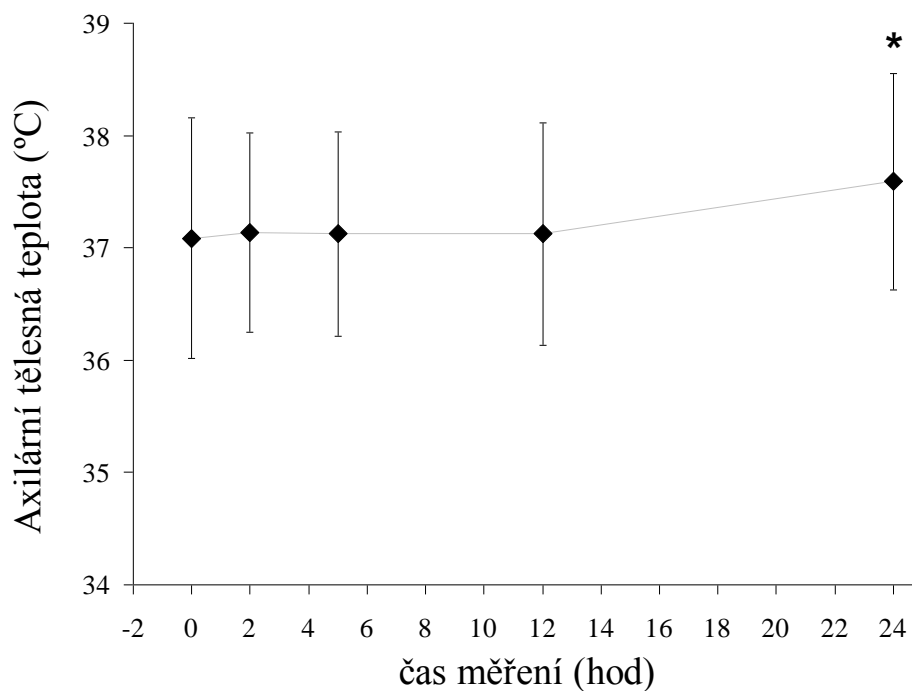
Obr: 5.22: Negativní korelace mezi koncentrací albuminu v séru a SOFA skóre



5.10 Tělesná teplota

Průměrná axilární tělesná teplota v průběhu měření byla $37,2 \pm 0,8$ °C. Vývoj průměrné teploty během studie zachycuje obrázek 5.23. Časově vážený průměr změny tělesné teploty byl $0,16$ °C (CI 95 % $-0,14$; $0,47$). V čase 24 h po zahájení PV došlo k signifikantnímu vzestupu průměrné teploty na $37,6 \pm 1,0$ °C ($P = 0,01$). Jiné změny teploty během studie nebyly zjištěny – obrázek 5.23.

Obr. 5.23 Dynamika průměrné tělesné teploty měřené v axile v průběhu studie.



6. 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.

6.1 Dynamika energetického výdeje

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 4.3). 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). 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 se 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 event. budoucího výzkumu.

6.2 Metabolismus tuků

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 studiemi. 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 nevykládáme jeho vznik v důsledku opakovaného testování. Nicméně vztah mezi hladinou VMK 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“⁷ 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“⁸ cyklování VMK je jen minimálně závislý na množství a složení podávané výživy. Dalším argumentem nepodporujícím významný podíl de novo lipogeneze na rozvoji jaterní steatózy je skutečnost, že glukóza indukuje jaterní produkci TG 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 TG s rozvojem jaterní steatózy je rovněž zpochybněno existencí stavů, kdy je jaterní produkce TG vysoká, ale tuk se v játrech prokazatelně nekumuluje (odpověď na fyzický trénink) (ROMIJN, 1993).

⁷ futilní – bloudivý (ZADÁK, 2002), neplatný, ničemný (KOTT, 1893), označuje zdánlivě bezúčelné cyklování některých substrátů energetického metabolismu. Význam těchto cyklů spočívá jednak v produkci tepla, jednak v možnosti pohotově regulovat metabolické dráhy podle aktuálních potřeb organismu (ZADÁK, 2002).

⁸ futilní – viz poznámka 7

6.3 Sběr katabolického dusíku

Naše studie měla následující metodologické nedostatky. K výpočtu rychlostí oxidace energetických substrátů byla použita průměrná degradace bílkovin za 24 h. Teoreticky správnější sledování odpadů katabolického dusíku v kratších intervalech je vzhledem k velkému distribučnímu objemu urey zatíženo potenciální chybou.

6.4 Míra dodržení glykemického protokolu

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 JIP (MOTTTL, 2008). Mohlo to potenciálně vést k nižšímu úvodnímu vzestupu EV a oslabit vliv PV na oxidaci cukrů a tuků.

6.5 Antropometrické parametry

Rovněž využití ideální tělesné hmotnosti (IBW) namísto skutečné hmotnosti by mohlo být potenciálně kritizováno. IBW byla použita jak k plánování PV, tak pro přepočtení zjištěných parametrů na kilogram tělesné hmotnosti. Přestože neexistují obecně platná doporučení, zdali pro plánování nutriční léčby těžce nemocných používat skutečnou či ideální tělesnou hmotnost, považujeme druhou možnost za správnější. Nacházíme pro to následující důvody. Tělesná hmotnost podléhá v průběhu těžkého onemocnění značným výkyvům zejména z důvodu dynamických změn objemů tělesných tekutin. Tyto změny mohou dosáhnout velikosti až jedné pětiny tělesné hmotnosti. V takovém případě je ideální tělesná hmotnost lepším odhadem metabolicky aktivní tělesné hmoty než hmotnost skutečná (CERRA, 1997). Podobně postupovali také autoři jiných prací věnovaných problematice výživy těžce nemocných (MESEJO, 2011; SINGH, 2009).

6.6 Vliv sedace

Sedace a analgetická léčba je nedílnou součástí moderní intenzivní medicíny. V průběhu studie byly tyto léky podávány pěti našim pacientům – viz tabulka 5.4. Spektrum použitých

účinných látek zahrnovalo midazolam, fentanyl a morfin. Za veličiny potenciálně ovlivnitelné výše uvedenou medikací považujeme zejména EV a objem MV (TERAO, 2003). Konkrétní závěry o stupni ovlivnění měřených parametrů podanou sedativní a analgetickou léčbou nejsou možné. Studie nebyla pro posouzení tohoto faktoru designovaná. Statistické srovnání skupiny léčené sedativní a analgetickou medikací se zbytkem souboru nepovažujeme vzhledem k velmi rozdílné velikosti skupin i rozdílným dávkám analgosedace za smysluplné a metodologicky správné. Můžeme se v tomto ohledu spolehnout pouze na teoretické úvahy o farmakokinetice a farmakodynamice daných léčiv.

U všech pěti nemocných se jednalo o kontinuální podání v konstantní dávce po celou dobu studie. Aplikace zmíněné medikace byla zahájena několik dní před zahájením studie. Všechna tři použitá léčiva se metabolizují v játrech. Klinicky významná jaterní dysfunkce nebyla mezi našimi nemocnými zaznamenána – viz tabulka 5.12. Proto usuzujeme, že hladiny zmíněných léků se v průběhu studie neměnily. Předpokládáme tedy, že vliv daných léků na energetický metabolismus byl konstantní po celých 24 h studie a nebyl příčinou dynamických změn některých měřených parametrů. Jedním z dokladů tohoto tvrzení je, že se hodnota parciálního tlaku CO₂ v krvi pacientů léčených sedací po dobu studie významně neměnila (data neprezentována). Možné ovlivnění absolutní výše některých parametrů (zejména EV) ovšem vyloučit nelze.

V teoretické rovině lze říci, že použití uvedených léků je spojeno se snížením EV (TERAO, 2003). Jejich nepodání nemocným, u kterých je tato léčba indikovaná, vede naopak ke zvýšení EV (BRUDER, 1994). Vývoj posledních let je v oblasti analgezie a sedace na JIP charakterizován snahou o omezení této léčby na nezbytné minimum (READE, 2014). Přesto je použití analgezie a sedace i nadále nedílnou součástí péče o těžce nemocné pacienty. V tomto ohledu považujeme přítomnost nemocných léčených analgosedací v souboru za reflexi každodenní praxe na JIP. Jejich vyřazení by mohlo být spojeno s nižší zobecnitelností.

6.7 Vliv katecholaminů

Jediným katecholaminem použitým u dvou pacientů v našem souboru byl noradrenalin. Jde o hormon s komplexním vlivem na různé typy adrenergických receptorů – dominantně α_1 , β_1 a β_3 . Proto lze teoreticky očekávat ovlivnění energetického metabolismu, především zvýšení EV a stimulaci lipolýzy. Randomizovaná srovnávací studie hodnotící vliv léčby

katecholaminy na EV kriticky nemocných nebyla provedena mj. proto, že to z etických důvodů není možné. Vliv katecholaminů musíme vnímat jako nedílnou součást rutinní péče o hemodynamicky nestabilní nemocné. Jde o jeden ze široké škály faktorů, jimiž těžké onemocnění v podmínkách moderní intenzivní medicíny energetický metabolismus ovlivňuje.

Zhodnocení přesného ovlivnění našich výsledků podáním katecholaminů 2 našim pacientům není možné. Stejně jako v případě analogo-sedace nebyla studie pro posouzení tohoto faktoru designovaná. Statistické srovnání nemocných léčených katecholaminy se skupinou bez katecholaminů není proveditelné pro velmi rozdílnou velikost obou podskupin (2 versus 19 pacientů).

Při úvahách o vlivu katecholaminů na námi zjištěné parametry považujeme za důležité zejména následující dvě skutečnosti:

- 1) dávka katecholaminů se během studie neměnila
- 2) absolutní dávka katecholaminů se pohybovala u obou nemocných na dolní hranici doporučeného dávkování - viz souhrn informací o přípravku SPC (SÚKL, 2010).

Z těchto důvodů předpokládáme, že podané katecholaminy měly na naše výsledky pravděpodobně marginální vliv. Tuto úvahu podporuje i skutečnost, že průměrný EV obou nemocných léčených katecholaminy ležel ve druhém, resp. třetím kvartilu řady hodnot průměrných EV.

6.8 Vliv tělesné teploty

Energetický výdej organismu se při změně tělesné teploty o 1 °C mění o 5,9 – 10 % (SAUR, 2008; ZADÁK, 2002). Zvýšení tělesné teploty při těžkém onemocnění je však dle našeho názoru potřeba vnímat jako jeden z měřitelných projevů komplexní reakce organismu na toto onemocnění. Vyjádřením této skutečnosti je zahrnutí tělesné teploty do řady skórovacích systémů pro posouzení tíže stavu (mj. i námi použitého APACHE II skóre). Řada složek této reakce ovlivňuje jak EV tak tělesnou teplotu. Příkladem mohou být vlivem onemocnění změněné hladiny katecholaminů, STH či hormonů štítné žlázy. Posuzovat vliv teploty na EV odděleně od vlivu ostatních složek této reakce je metodologicky velmi náročné.

Dalším faktorem, který interpretaci vlivu teploty na EV znesnadňuje, je námi použitá metodika měření teploty v axile. Měření tělesné teploty v axile vykazuje i při správném provedení chybu několik desetin °C (ERICKSON, 1994; KARA, 2009) a teplotu tělesného

jádra lze na jejím základě odhadovat velmi nepřesně (CRAIG, 2000). Těžké onemocnění vede navíc ke změnám distribuce prokrvení jednotlivých částí těla. U některých nemocných může v důsledku centralizace oběhu docházet k poklesu teploty periferních tkání vůči tělesnému jádru. U jiných nemocných mohou tyto rozdíly díky hyperkinetické cirkulaci a změněné vasomotorice periferních cév při sepsi naopak klesat. Schopnost tkání septických nemocných oxidovat energetické substráty je však i při dostatečném prokrvení snížena mj. díky mitochondriální dysfunkci (JEGER, 2013). Vztah mezi prokrvením jednotlivých tkání, jejich teplotou a metabolickou aktivitou se proto u těžce nemocných stává složitější a obtížněji predikovatelný. Z výše uvedených důvodů nebylo hodnocení vlivu teploty na námi měřené parametry součástí studie.

Přestože absolutní výše EV jednotlivých nemocných se mohla lišit mj. i díky rozdílné tělesné teplotě, je pro vyloučení vlivu teploty na TE parenterální výživy nutno vyloučit zejména změny teploty během studie. V čase maximálního vzestupu EV po 5 hodinách od zahájení PV nebyla změna teploty prokázána. Mírný vzestup průměrné teploty o 0,4 °C po 24 h časově neodpovídá dynamice EV – oddíl 5.11. Předpokládáme proto, že změna tělesné teploty neovlivnila velikost námi zjištěného průměrného TE parenterální výživy.

6.9 Volba skóre k vyjádření tíže onemocnění

V naší studii byla k vyjádření tíže onemocnění použita skóre APACHE II a SOFA. Jedná se o mezinárodně rozšířené skórování odvozené na populaci 5000, resp. 1450 pacientů JIP (KNAUS, 1985; VINCENT, 1996). SOFA skóre slouží v praxi k průběžnému hodnocení vývoje tíže stavu nemocných. Jeho průměrná i nejvyšší hodnota koreluje s přežitím pacientů (VINCENT, 1998; MORENO, 1999). Vzhledem k tomu, že SOFA skóre hodnotí postižení 6 orgánových systémů, předpokládali jsme, že bude vhodným nástrojem k popisu tíže onemocnění ve vztahu k energetickému metabolismu. Jeho nevýhodou je omezená škála hodnocení sestávající z 19 stupňů (hodnoty 6-24).

APACHE II skóre byl další použitý systém popisu tíže onemocnění. Jeho použití k tomuto účelu by mohlo být potenciálně kritizováno vzhledem k tomu, že standardně je APACHE II počítáno pouze při přijetí pacienta na JIP. Pouze v tomto okamžiku přináší informaci o předpokládané mortalitě pacienta (KNAUS, 1985). K využití APACHE II skóre nás vedly následující důvody:

- 1) APACHE II skóre hodnotí širokou škálu fyziologických parametrů, z nichž řada má vztah k energetickému metabolismu
- 2) APACHE II skóre má při jemněji odstupňované škále (hodnota 0-71) potenciál přesněji popsat aktuální tíži stavu než SOFA skóre
- 3) APACHE II skóre je stejně jako SOFA skóre na našem pracovišti rutině stanovováno a s jeho použitím je zde dlouholetá zkušenost
- 4) APACHE II skóre je jedním z nejrozšířenějších skórovacích systémů ve světě.

6.10 Dusíková rovnováha ve vztahu k tíži onemocnění

V našem souboru nebyl prokázán vztah mezi tíží onemocnění a dusíkovou bilancí či odpady dusíku do moči. Tento závěr je v rozporu se některými dřívějšími pracemi (NOBIS, 1983). Mezi možná vysvětlení patří omezené spektrum nemocných dle tíže onemocnění. Nejzávažněji nemocní naší JIP nebyli do studie zařazeni z důvodů celkové nestability a řady vlivů interferujících s validním provedením studie (četné diagnostické a terapeutické procedury). Stanovení vztahu odpadů katabolického dusíku k tíži onemocnění nebylo primárním cílem studie. Práce proto nebyla k tomuto účelu designována a nebyla zajištěna její adekvátní statistická síla ke zodpovězení této otázky.

6.11 Plazmatická koncentrace albuminu ve vztahu k tíži onemocnění.

V souboru našich nemocných byla prokázána negativní korelace koncentrace plazmatického albuminu k tíži onemocnění. Nejedná se jistě o překvapivý nálezn. Jde o jeden z důsledků komplexních změn metabolismu proteinů při těžkém onemocnění – viz oddíl 1.1.8.2.

Koncentraci albuminu v séru nelze u těžce nemocných považovat za ukazatel stavu výživy (KLONOFF-COHEN, 1992). Naopak existuje řada důkazů o souvislosti hladiny albuminu s prognózou i řadou dalších parametrů popisujících tíži stavu nemocného. Prognostická hodnota hladiny albuminu byla nalezena nejen u těžce nemocných (APELGREN, 1982; BRADLEY 1981), ale také v řadě dalších populací – např. u geriatrických nemocných (KLONOFF-COHEN, 1992), nefrologických pacientů (SPIEGEL, 1994) či v rozsáhlých komunitních studiích (PHILLIPS, 1989). Kromě prognózy nemocných koreluje koncentrace

albuminu rovněž s délkou pobytu na JIP, četností infekčních i jiných komplikací, dobou strávenou na umělé plicní ventilaci (MURRAY, 1988).

Přestože je sérová koncentrace albuminu parametr s těsným vztahem k tíži a prognóze onemocnění, není překvapivě zahrnut ani v APACHE II, ani v SOFA skóre. Teprve pozdější skórovací systémy, jako např. APACHE III skóre, tento parametr zohledňují (KNAUS, 1991).

6.12 Velikost souboru

Přesnému určení potřebné velikosti souboru ke zodpovězení primárních otázek studie předem bránila pouze přibližná znalost variability měřených veličin. Určitou představu o ní je sice možné získat z dříve provedených prací. Variabilita u našich pacientů mohla být ovšem odlišná díky specifickým podmínkám našeho pracoviště v průběhu studie. Pro veličiny EV, minutová ventilace a VCO_2 byla stanovena 10% změna jako významná. Dále bylo předpokládáno, že standardní odchylka těchto veličin se bude u našich pacientů pohybovat kolem 10-15 %. Za těchto předpokladů je při požadavku 80% statistické síly testu předpokládaná velikost souboru 10, resp. 20 pacientů (pro 10%, resp. 15% standardní odchylku). Předpokládaná variabilita parametrů oxidace sacharidů a tuků byla sice vyšší, počítali jsme však s tím, že v průběhu parenterální výživy dosáhne změna těchto parametrů mnoha desítek procent a soubor 20 pacientů bude tak mít dostatečnou statistickou sílu i v tomto případě. Ostatní parametry (biochemické a jiné) jsme považovali za sekundární a při rozvaze o velikosti souboru nebyly zohledněny.

7. SHRNUÍ DOSAŽENÝCH VÝSLEDKŮ

7.1 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 12 hodin 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. Nárůst minutové ventilace ani produkce CO₂ během PV nepřesáhl 14 % počáteční hodnoty.

7.2 Potenciální klinické aplikace výsledků studie

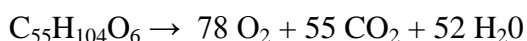
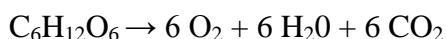
1. Malá velikost termického efektu PV a jeho přechodný charakter umožňují zanedbání tohoto faktoru při rutinním plánování PV těžce nemocných.
2. Nízký objem oxidace tuků, jejíž suprese byla významnější u závažněji nemocných, naznačuje vhodnost použití PV s nízkým obsahem tuku u nemocných v akutní fázi těžkého onemocnění. Jako nevhodné se z tohoto pohledu jeví použití některých firemně připravených směsí PV, jež obsahují fixně vysokou dávku tuku (obvykle 100g). Použití této výživy v naší skupině nemocných by pravděpodobně vedlo k uložení více než tři čtvrtin podaného množství lipidů do tukových zásob, svalové tkáně a vnitřních orgánů se všemi negativními důsledky z toho vyplývajícími.
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 s významnější hyperkapnií, ani významné zvýšení nároků na ventilaci. Ani u těžce nemocných pacientů nebyla zachycena významná hyperglykémie obtížně korigovatelná infuzí inzulínu. Mírné zvýšení glykémie nad cílové rozmezí bylo

dáno nedokonalou adherencí ošetrovatelského personálu k místnímu glykemickému protokolu. Nepovažujeme je za argument proti použití PV bohaté na sacharidy u nemocných na JIP a lze se mu vyhnout opakovanou edukací a vnitřními audity efektivity použití glykemického protokolu.

8. APENDIX

8.1 Kompletní odvození rovnic pro výpočet oxidace substrátů

Kompletní odvození rovnic indirektní kalorimetrie pro výpočet oxidace substrátů vychází z již uvedených rovnic oxidace glukózy a tuku (palmitoyl-stearoyl-oleoyl-glycerolu).



$$\text{VO}_2 [\text{l}\cdot\text{min}^{-1}] = 0,746 c + 2,03 f + 6,04 n, \quad \begin{array}{l} \text{kde } c \text{ je množství oxidované glukózy } [\text{g}\cdot\text{min}^{-1}] \\ f \text{ je množství oxidovaného tuku } [\text{g}\cdot\text{min}^{-1}] \\ n \text{ je množství katabolického N } [\text{g}\cdot\text{min}^{-1}] \end{array}$$

$$\text{VCO}_2 [\text{l}\cdot\text{min}^{-1}] = 0,746 c + 1,43 f + 4,89 n$$

Postup osamostatnění koeficientů c a f :

$$1,43 f = \text{VCO}_2 - 0,746 c - 4,89 n$$

$$f = 0,699 \text{VCO}_2 - 0,522 c - 3,42 n$$

Dosazením do první rovnice dostaneme vztah:

$$\text{VO}_2 = 0,746 c + 2,03 (0,699 \text{VCO}_2 - 0,522 c - 3,42 n) + 6,04 n$$

$$\text{VO}_2 = 0,746 c + 1,419 \text{VCO}_2 - 1,06 c - 6,943 n + 6,04 n$$

$$\text{VO}_2 = 1,419 \text{VCO}_2 - 0,314 c - 0,903 n$$

$$0,314 c = 1,419 \text{VCO}_2 - \text{VO}_2 - 0,903 n$$

$$c [\text{g} \cdot \text{min}^{-1}] = 4,519 \text{ VCO}_2 [\text{l} \cdot \text{min}^{-1}] - 3,185 \text{ VO}_2 [\text{l} \cdot \text{min}^{-1}] - 2,876 n [\text{g} \cdot \text{min}^{-1}]$$

$$c [\text{mg} \cdot \text{min}^{-1}] = 4,519 \text{ VCO}_2 [\text{ml} \cdot \text{min}^{-1}] - 3,185 \text{ VO}_2 [\text{ml} \cdot \text{min}^{-1}] - 2,876 [\text{mg} \cdot \text{min}^{-1}]$$

$$c [\text{mg} \cdot \text{min}^{-1}] = 4,519 \text{ VCO}_2 [\text{ml} \cdot \text{min}^{-1}] - 3,185 \text{ VO}_2 [\text{l} \cdot \text{min}^{-1}] - 1,997 [\text{g} \cdot \text{den}^{-1}]$$

Podobně pro rovnici oxidace tuku nejprve osamostatníme c:

$$\text{VCO}_2 = 0,746 c + 1,43 f + 4,89 n$$

$$0,746 c = \text{VCO}_2 - 1,43 f - 4,89 n$$

$$c = 1,34 \text{ VCO}_2 - 1,917 f - 6,555 n$$

potom platí:

$$\text{VO}_2 = 0,746 c + 2,03 f + 6,04 n$$

$$\text{VO}_2 = 0,746 (1,34 \text{ VCO}_2 - 1,917 f - 6,555 n) + 2,03 f + 6,04 n$$

$$\text{VO}_2 = \text{VCO}_2 - 1,43 f - 4,89 n + 2,03 f + 6,04 n$$

$$\text{VO}_2 = \text{VCO}_2 + 0,6 f + 1,15 n$$

$$0,6 f = \text{VO}_2 - \text{VCO}_2 - 1,15 n$$

$$f [\text{mg} \cdot \text{min}^{-1}] = 1,667 \text{ VO}_2 [\text{ml} \cdot \text{min}^{-1}] - 1,667 \text{ VCO}_2 [\text{ml} \cdot \text{min}^{-1}] - 1,917 n [\text{mg} \cdot \text{min}^{-1}]$$

$$f [\text{mg} \cdot \text{min}^{-1}] = 1,667 \text{ VO}_2 [\text{ml} \cdot \text{min}^{-1}] - 1,667 \text{ VCO}_2 [\text{ml} \cdot \text{min}^{-1}] - 1,331 n [\text{g} \cdot \text{den}^{-1}]$$

Pro oxidaci cukru a tuku tedy dostáváme následující vztahy:

$$c [\text{mg} \cdot \text{min}^{-1}] = 4,519 \text{ VCO}_2 [\text{ml} \cdot \text{min}^{-1}] - 3,185 \text{ VO}_2 [\text{ml} \cdot \text{min}^{-1}] - 1,997 [\text{g} \cdot \text{den}^{-1}]$$

$$f [\text{mg} \cdot \text{min}^{-1}] = 1,667 \text{ VO}_2 [\text{ml} \cdot \text{min}^{-1}] - 1,667 \text{ VCO}_2 [\text{ml} \cdot \text{min}^{-1}] - 1,331 \text{ n} [\text{g} \cdot \text{den}^{-1}]$$

Chceme-li výsledek v jednotkách g/den, násobíme celé rovnice 1,44:

$$c [\text{g} \cdot \text{den}^{-1}] = 6,507 \text{ VCO}_2 [\text{ml} \cdot \text{min}^{-1}] - 4,586 \text{ VO}_2 [\text{ml} \cdot \text{min}^{-1}] - 2,876 [\text{g} \cdot \text{den}^{-1}]$$

$$f [\text{g} \cdot \text{den}^{-1}] = 2,4 \text{ VO}_2 [\text{ml} \cdot \text{min}^{-1}] - 2,4 \text{ VCO}_2 [\text{ml} \cdot \text{min}^{-1}] - 1,917 \text{ n} [\text{g} \cdot \text{den}^{-1}]$$

9. POUŽITÁ LITERATURA

Počet citací: 251

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.

AARSLAND, A., et al. 1996. Beta-blockade lowers peripheral lipolysis in burned patients receiving growth hormone: rate of hepatic VLDL triglyceride secretions remains unchanged. *Ann. Surg.* 1996, 223, 6, s. 777-789.

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.

APELGREN, K. N., et al. 1982. Comparison of nutritional indices and outcome in critically ill patients. *Crit Care Med.* 1982, 10, s. 305-307.

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.

ASKANAZI, J., et al. 1986. Effect of immediate postoperative nutritional support on length of hospitalization. *Ann Surg.* 1986, 203, 3, s. 236-239.

AUXILIADORA MARTINS, M., et al. 2011. Energy expenditure in critically ill surgical patients. Comparative analysis of predictive equation of indirect calorimetry. *Acta Cir Bras.* 2011, 26, suppl. 2, s. 51-56.

BARTLETT, R. H., et al. 1982. Measurement of metabolism in multiple organ failure. *Surgery.* 1982, 92, 4, s. 771-779.

BASSILI, H., DEITEL, M. 1981. Effects of nutritional support on weaning patients off mechanical ventilators. *J Parenteral Nutr.* 1981, 5, 2, s.161-163.

- BELLO, G., et al. 2009. Nonthyroidal illness syndrome and prolonged mechanical ventilation in patients admitted to the ICU. *Chest*. 2009, 135, s. 1448-1454.
- 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.
- BENOTTI, P. N., BISTRAN, B. 1989. Metabolic and nutritional aspects of weaning from mechanical ventilation. *Crit Care Med*. 1989, 17, 2, s. 181-185.
- BIOLO, G., FLEMING, R. Y. D., WOLFE, R. R. 1995. Physiologic hyperinsulinemia stimulates protein synthesis and enhances transport of selected amino acids in human skeletal muscle. *J. Clin. Invest*. 1995, 95, 2, s. 811-819.
- BIOLO, G. 2013. Protein metabolism and requirements. *World Rev Nutr Diet*. 2013, 105, s. 12-20.
- BLACK, P. R., et al. 1982. Mechanisms of insulin resistance following injury. *Ann. Surg*. 1982, 196, 4, s. 420-435.
- 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.
- BOYLE, P. J., et al. 1992. Role of GH in regulating nocturnal rates of lipolysis and plasma mevalomate levels in normal and diabetic humans. *Am J Physiol*. 1992, 263, 1, s. E168-E172.
- BRADLEY, J. A., et al. 1981. Serum proteins levels in critically ill surgical patients. *Intensive Care Med*. 1981, 7, s. 291-295.
- BRANDI, L. S., BERTOLINI, R., CALAFA, M. 1997. Indirect Calorimetry in Critically Ill Patients: Clinical Applications and Practical Advice. *Nutrition*. 1997, 13, 4, s. 349-358.
- BRAUN, U., et al. 1989. Evaluation of methods for indirect calorimetry with a ventilated lung model. *Intensive Care Med*. 1989, 15, 3, s. 196-202.
- BRUDER, N., et al. 1994. Energy expenditure and withdrawal of sedation in severe head-injured patients. *Crit Care Med*. 1994, 22, 7, s. 1114-1119.
- BRUNDIN, T., WAHREN, J. 1991. Influence of a mixed meal on splanchnic and interscapular energy expenditure in humans. *AmJ 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.
- BUKKENS, S. G., MC NEILL, G. 1990. Comparison of a face-mask and a mouth piece for a measuring resting energy expenditure with the 'Oxylog'. *Ann Nutr Metab*. 1990, 34, 2, s. 112-118.
- CABELLO, B., RUBIO, O., MANCEBO, J. 2005. Weaning from mechanical ventilation. In: FINK, M. P., et al., eds. Textbook of critical care. Philadelphia: Elsevier Saunders, © 2005. s. 511-517. ISBN-13: 978-0-7216-0335-3.
- CAHILL, G. F. 1997. Starvation in man. *N. Engl. J. Med*. 1970, 282, 12, s. 668-675.
- 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.
- CANKAYALI, I., et al. 2009. Thermogenic and metabolic response to amino acid solution in brain-dead patients. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*. 2009, 15, 1, s. 39-44.
- CARLSON, M., et al. 1985. Evaluation of an apparatus for continuous monitoring of gas exchange in mechanically ventilated patients. *Int J Clin Monit Comput*. 1985, 1, 4, s. 211-220.
- 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, s. 1-14.
- CERRA, F.B., et al. 1997. Applied nutrition in ICU patients: a consensus statement of the American College of Chest Physicians. *Chest*. 1997, 111, 3, s. 769-778.
- 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.

CLARK, A. B., QUARFORDT, S. H. 1985. Apolipoprotein effects on the lipolysis of perfused triglyceride by heparin-immobilized milk lipase. *J Biol Chem.* 1985, 260, 8, s. 4778-4783.

COONEY, R. N., FRANKENFIELD, D. C. 2012. Determining energy needs in critically ill patients: equation or indirect calorimeters. *Curr Opin Crit Care.* 2012, 18, 2, s. 174-177.

CONNELLY, P. W., et al. 1994. Kinetics of lipolysis of very low density lipoproteins by lipoprotein lipase. Importance of particle number and noncompetitive inhibition by particles with low triglyceride content. *J Biol Chem.* 1994, 269, 32, s. 20554-20560.

COPPACK, S. W., et al. 1989. Effects of insulin on human adipose tissue metabolism in vivo. *Clin Sci (Lond).* 1989, 77, 6, s. 663-670.

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.

COPPACK, S. W., JENSEN, M. D., MILES, J. M. 1994. In vivo regulation of lipolysis in humans. *J Lipid Res.* 1994, 35, 2, s. 177-193.

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.

CRAIG, J. V., et al. 2000. Temperature measured at the axilla compared with rectum in children and young people: systematic review. *BMJ.* 2000, 320, 7243, s. 1174-1178.

CRYER, A. 1981. Tissue lipoprotein lipase activity and its action in lipoprotein metabolism. *Int J Biochem.* 1981, 13, 5, s. 525-541.

CUTHBERSON, D., TILSTONE, W. J. 1969. Metabolism during the postinjury period. *Adv Clin Chem.* 1969, 12, s. 1-55.

DE FRONZO, R. A., et al. 1978. Insulin Binding to Monocytes and Insulin Action in Human Obesity, Starvation and Refeeding. *J Clin Invest.* 1978, 62, s. 204-213.

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.

DEMPSEY, D. T., et al. 1985. Energy expenditure in acute trauma to the head with and without barbiturate therapy. *Surg Gynecol Obstet.* 1985, 160, 2, s. 128-134.

DE WAELE, E., et al. 2012. Bedside calculation of energy expenditure does not guarantee adequate caloric prescription in long-term mechanically ventilated critically ill patients: a quality control study. *Scientific World Journal.* 2012, 2012, s.1-6.

- DHAR, A., CASTILLO, L. 2011. Insulin resistance in critical illness. *Curr Opin Pediatr.* 2011, 23, 3, s. 269-274.
- DRÄGER, 2003. Evita 4 Intensive Care Ventilátor Instructions for Use. [online]. © 2003. [cit. 2014-03-19]. Dostupné z: <http://files.sulli.us/Guides%20&%20Manuals/Drager%20Evita%204%20Guide.pdf>
- 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.
- ERICKSON, R. S., WOO, T. M. 1994. Accuracy of infrared ear thermometry and traditional temperature methods in young children. *Heart Lung.* 1994, 23, 3, s. 181–195.
- FONTAINE, E., MÜLLER, M. J. 2011. Adaptive alterations in metabolism: practical consequences on energy requirements in the severely ill patients. 2011, 14, 2, s. 171-175.
- FLANCBAUM, L., et al. 1999. Comparison of indirect calorimetry, the Fick method, and prediction equations in estimating the energy requirements of critically ill patients. *Am J Clin Nutr.* 1999, 69, 3, s. 461–466.
- 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.
- FORSE, R. A. 1993. Comparison of gas exchange measurements with a mouthpiece, face mask, and ventilated canopy. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1993, 17, 4, s. 388-391.
- FRANKENFIELD, D. C., et al. 1994. Correlation between measured energy expenditure and clinically obtained variables in trauma and sepsis. *J Trauma.* 1994, 18, 5, s. 398–403.
- FRANKENFIELD, D. C., SMITH, S., COONEY, R. N. 2004. Validation of 2 approaches to predicting resting metabolic rate in critically ill patients. *J Parenter Enteral Nutr.* 2004, 28, 4, s. 259-264.
- FRANKENFIELD, D. C., 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.

- FRANKENFIELD, D. C., ASHCRAFT, C., GALVAN, D. A. 2012. Longitudinal prediction of metabolic rate in critically ill patients. *J Parenter Enteral Nutr.* 2012, 36, 6, s. 700-712.
- FRANKENFIELD, D. C., ASHCRAFT, C. M., GALVAN, D. A. 2013. Prediction of resting metabolic rate in critically ill patients at the extremes of body mass index. *J Parenter Enteral Nutr.* 2013, 37, 3, s. 361-367.
- FRASER, I. M. 1986. Effects of refeeding on respiration and skeletal muscle function. *Clin Chest Med.* 1986, 7, 1, s. 131-139.
- FRAYN, K. N. 1983. Calculation of substrate oxidation rates in vivo from gaseous exchange. *J. Appl. Physiol: Respirat. Environ. Exercise Physiol.* 1983, 55, 2, s. 628-634.
- 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.
- FURST, P., KUHN, K. S., ZIEGLER, T. 1999. Amino acids and proteins - new definitions and requirements, hormonal interactions, methodological advances and pitfalls. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care.* 1999, 2, 1, s. 5-8.
- 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.
- GALGANI, J., RAVUSSIN, E. 2011. Principles of Human Energy Metabolism. In: REXFORD, S. A. ed. *Metabolic Basis of Obesity.* New York: Springer, © 2011. s. 1-23. ISBN 978-1-4419-1606-8.
- GALLIN, J. T., KAYE, D., O'LEARY, W. M. 1969. Serum lipids during infection. *New Engl. J. Med.* 1969, 281, 20, 1081-1086.
- GENTON, L., PICHARD, C. 2011. Protein catabolism and requirements in severe illness. *Int J Vitam Nutr Res.* 2011, 81, 2-3, s. 143-152.
- 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.
- GOLDBERG, I. J., et al. 1990. Lipoprotein ApoC-II activation of lipoprotein lipase. Modulation by apolipoprotein A-IV. *J Biol Chem.* 1990, 265, 8, s. 4266-4272.

- GÓMEZ-CORONADO, D., et al. 1993. Different hydrolytic efficiencies of adipose tissue lipoprotein lipase on very-low-density lipoprotein subfractions separated by heparin-Sepharose chromatography. *Biochim Biophys Acta*. 1993, 1167, 1, s. 70-78.
- GOODENOUGH, R. D., WOLFE, R. R. 1984. Effect of total parenteral nutrition on free fatty acid metabolism in burned patients. *J. Parenter. Enteral. Nutr.* 1984, 8, 4, 357-360.
- 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.
- GROOT, P. H., OERLEMANS, M. C., SCHEEK, L. M. 1978. Triglyceridase and phospholipase A1 activities of rat-heart lipoprotein lipase. Influence of apolipoproteins C-II and C-III. *Biochim Biophys Acta*. 1978, 530, 1, s. 91-98.
- GROVES, A. C., et al. 1973. Plasma catecholamines in patients with serious postoperative infection. *Ann Surg*. 1973, 178, 1, s. 102-107.
- HAMILTON, V. A., GRAP, M. J. 2012. The role of the endotracheal tube cuff in microaspiration. *Heart Lung*. 2012, 41, 2, s. 167-172.
- 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.
- HEILING, V. J., MILES, J. M., JENSEN, M. D. 1991. How valid are isotopic measurements of fatty acid oxidation? *Am J Physiol*. 1991, 261, 5, s. E572-E577.
- 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.
- HODGETTS, V., et al. 1991. Factors controlling fat mobilization from human subcutaneous adipose tissue during exercise. *J Appl. Physiol.* 1991, 71, 2, s. 445-451.
- HOLEČEK, M. 2006. Regulace metabolismu cukrů, tuků, bílkovin a aminokyselin. 1. vydání. Praha: Grada publishing. 2006. 288 s.
- HUBLANT, V., PREISER, J. C. 2010. Year in review 2009: Critical Care – metabolism. *Crit Care.* 2010, 14, 6, s. 238.
- IRETON - JONES, C. S., et al. 1992. Equations for estimating energy expenditure in burn patients with special reference to ventilatory status. *J Burn Care Rehabil.* 1992, 13, 3, s. 330-333.
- JAHOOR, F., HERNDON, D. N., WOLFE, R. R. 1986. Role of insulin and glucagon in the response of glucose and alanine kinetics in burn-injured patients. *J. Clin. Invest.* 1986, 78, 3, s. 807-814.
- JAHOOR, F., et al. 1989. Role of insulin and glucose oxidation in mediating the protein catabolism of burns and sepsis. *Am. J. Physiol.* 1989, 257, s. E323-E331.
- JEGER, V., et al. 2013. Mitochondrial function in sepsis. *Eur J Clin Invest.* 2013, 43, 5, s. 532-542.
- JENSEN, M. D., et al. 1987. Lipolysis during fasting: decreased suppression by insulin and increased stimulation by epinephrine. *J Clin Invest.* 1987, 79, 1, s. 207-213.
- JENSEN, M. D., et al. 1989a. Insulin regulation of lipolysis in nondiabetic and IDDM subjects. *Diabetes.* 1989, 38, 12, s. 1595-1601.
- JENSEN, M. D., et al. 1989b. Influence of body fat distribution on free fatty acid metabolism in obesity. *J.Clin.Invest.* 1989, 83, 4, s. 1168-1173.
- 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.
- JENSEN, M. D. 2003. Fate of fatty acids at rest and during exercise: regulatory mechanisms. *Acta Physiol Scand.* 2003, 178, s. 385–390.
- JEQUIER, E. 1986. The influence of nutrient administration on energy expenditure in man. *Clin Nutr.* 1986, 5, 4, s. 181-186.

- JEQUIER, E., AHCESON, K., SCHUTZ, Y. 1987. Assessment of energy expenditure and fuel utilization in man. *Annu Rev Nutr.* 1987, 7, s. 187-208.
- JOOSTEN, K. F., et al. 2000. Accuracy of an indirect calorimeter for mechanically ventilated infants and children: the influence of low rates of gas exchange and varying FIO₂. *Crit Care Med.* 2000, 28, 8, s. 3014-3018.
- 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.
- JUNGAS, R. L., HALPERIN, M. L., BROSMAN, J. T. 1992. Quantitative analysis of amino acid oxidation and related gluconeogenesis in humans. *Physiol Rev.* 1992, 72, s. 419-448.
- KARA, A., et al. 2009. Is the axilla the right site for temperature measurement in children by chemical thermometer? *Turk J Pediatr.* 2009, 51, 4, s. 325-327.
- KEHLET, H., WILMORE, D. W. 2002. Multimodal strategies to improve surgical outcome. *Am. J. Surg.* 2002, 183, 6, s. 630-641.
- KLEIN, S., et al. 1991. Lipolytic response to metabolic stress in critically ill patients. *Critical Care Medicine.* 1991, 19, 6, s. 776-779.
- KLONOFF-COHEN, H., BARRETT-CONNOR, E. L., EDELSTEIN, S. L. 1992. Albumin levels as a predictor of mortality in the elderly. *J Clin Epidemiol.* 1992, 45, s. 207-212.
- KOCH, A., et al. 2009. Serum resistin levels in critically ill patients are associated with inflammation, organ dysfunction and metabolism and may predict survival of non-septic patients. *Crit Care.* 2009, 13, 3, s. R95.
- KNAUS, W. A., et al. 1985. APACHE II: a severity of disease classification system. *Critical Care Medicine.* 1985, 13, 10, s. 818–829.
- KNAUS, W. A., et al. 1991. The APACHE III prognostic scoring system: risk prediction of hospital mortality for critically ill hospitalized adults. *Chest.* 1991, 100, s. 1619-1636.
- KOTT, F. Š. 1893. Česko-německý slovník zvláště gramaticko-frazeologický – díl šestý. 1. vydání . Praha: J. Kolář. 1893. 1225 s.
- KREYMANN, K. G, et al. 2006. ESPEN guidelines on enteral nutrition: Intensive care. *Clin Nutr.* 2006, 25, 2, s. 210–223.
- KRSSAK, M., et al. 1999. Intramyocellular lipid concentrations are correlated with insulin sensitivity in humans: a 1H NMR spectroscopy study. *Diabetologia.* 1999, 42, s. 113–116.

- KUSHNER, R. F., DROVER, J. W. 2011. Current strategies of critical care assessment and therapy of the obese patient (hypocaloric feeding): what are we doing and what we need to do? *J Parenter Enteral Nutr.* 2011, 35, suppl 5, s. 36S-43S.
- LANGOUCHE, L., et al. 2009. Adiponectin, retinol-binding protein 4, and leptin in protracted critical illness of pulmonary origin. *Crit Care.* 2009, 13, 4, s. R112.
- LA ROSA, J. C., et al. 1970. A specific apoprotein activator for lipoprotein lipase. *Biochem Biophys Res Commun.* 1970, 41, 1, s. 57-62.
- 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.
- LIVSEY, G., ELIA, M. 1988. Estimation of energy expenditure, net carbohydrate utilisation, and net fat oxidation and synthesis by indirect calorimetry: evaluation of errors with special reference to the detailed composition of fuels. *Am J Clin Nutr.* 1988, 47, 4, s. 608-628.
- LUSK, G. 1912. Animal Calorimetry. IV. The Influence of the Ingestion of Amino-acids upon metabolism. *Jour. Biol. Chem.* 1912-13, 8, s. 155.
- MAC DONALD, A., HILDEBRANDT, L. 2003. Comparison of formulaic equations to determine energy expenditure in the critically ill patient. *Nutrition.* 2003, 19, 3, s. 233-239.
- MACFIE, J. 1984. Indirect calorimetry system for assessment of resting energy expenditure. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1984, 8, 5, s. 594.
- MAGNUS-LEVY, A. 1907. The Physiology of Metabolism. In: VON NOORDEN, C. (ed) *Metabolism and Practical Medicine.* 1.vydání. London: Heinemann, 1907. s. 190.
- MARTIN, M. L., JENSEN, M. D. 1991. Effects of body fat distribution on regional lipolysis in obesity. *J Clin Invest.* 1991, 88, 2, s. 609-613.
- MC CONATHY, W. J., WANG, C. S. 1989. Inhibition of lipoprotein lipase by the receptor-binding domain of apolipoprotein E. *FEBS Lett.* 1989, 251, 1-2, s. 250-252.
- 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.

- MESEJO, A., et al. 2011. Guidelines for specialized nutritional and metabolic support in the critically-ill patient: update. Consensus SEMICYUC-SENPE: obese patient. *Nutr Hosp.* 2011, 26, Suppl 2, s. 54-58.
- MILES, J. M., et al. 1983. Effects of Free Fatty Acid Availability, Glucagon Excess, and Insulin Deficiency on Ketone Body Production in Postabsorptive Man. *J Clin Invest.* 1983, 71, 6, s.1554-1561.
- 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.
- MORENO, R., et al. 1999. The use of maximum SOFA score to quantify organ dysfunction/failure in intensive care. Results of a prospective, multicentre study. Working Group on Sepsis related Problems of the ESICM. *Intensive Care Med.* 1999, 25, 7, s. 686-696.
- MORGAN, T. E., SHORT, F. A., COBB, L. A. 1969. Effect of long-term exercise on skeletal muscle lipid composition. *Am J Physiol.* 1969, 216, 1, s. 82-86.
- MOTTIL, 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.
- MURGASTROYD, P. R., SHETTY, P. S., PRENTISE, A. M. 1993. Techniques for the measurement of human energy expenditure. *Int J Obesity.* 1993, 17, s. 548-568.
- MURRAY, M. J., et al. 1988. Nutritional assessment of intensive-care unit patients. *Mayo Clin Proc.* 1988, 63, s. 1106-1115.
- MUSIL, F., et al. 2013. Effect of Low Calorie Diet and Controlled Fasting on Insulin Sensitivity and Glucose Metabolism in Obese Patients with Type 1 Diabetes Mellitus. *Physiol Res.* 2013, 62, s. 267-276.
- 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.
- NAKAYA, Y., SCHAEFER, E. J., BREWER, H. B. Jr. 1980. Activation of human post heparin lipoprotein lipase by apolipoprotein H (beta 2-glycoprotein I). *Biochem Biophys Res Commun.* 1980, 95, 3, s. 1168-1172.

- NOBIS, H. 1983. Acute myocardial infarct and nitrogen balance. *Wien Klin Wochenschr.* 1983, 95, 17, s. 611-614.
- 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.
- NURHAM, N., et al. 1986. Insulin dose-response characteristics for suppression of lipolysis and glucose production in man: demonstration that lipolysis is more sensitive to insulin. *Diabetes.* 1986, 35, 12, s. 1326-1331.
- PAN, D.A., et al. 1997. Skeletal muscle triglyceride levels are inversely related to insulin action. *Diabetes.* 1997, 46, 6, s. 983–988.
- PERSEGHIN, G., et al. 1997. Metabolic defects in lean nondiabetic offspring of NIDDM parents: a cross-sectional study. *Diabetes.* 1997, 46, s. 1001–1009.
- PHANG, P. T., RICH, T., RONCO, J. 1990. A validation and comparison study of two metabolic monitors. *J Parenter Enteral Nutr.* 1990, 14, 4, s. 259–261.
- PHILLIPS, A., SHAPER, A. G., WHINCUP, P. H. 1989. Association between serum albumin and mortality from cardiovascular disease, cancer and other causes. *Lancet.* 1989, 2, s. 1434-1436.
- PLASQUI, G., et al. 2005. Measuring Free-Living Energy Expenditure and Physical Activity with Triaxial Accelerometry. *Obesity research.* 2005, 13, 8, s. 1363-1369.
- RAATZ, S. K., et al. 2001. Total Fat Intake Modifies Plasma Fatty Acid Composition in Humans. *J. Nutr.* 2001, 131, 2, s. 231–234.
- 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.
- RAURICH, J. M., IBANEZ, J., MARSE, P. 1989. Validation of a new closed circuit indirect calorimetry method compared with the open Douglas bag method. *Intensive Care Med.* 1989, 15, 4, s. 274-278.

- 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.
- READE, M.C., FINFER, S. 2014. Sedation and Delirium in the Intensive Care Unit. *N Engl J Med.* 2014, 370, s. 444-454.
- REAVEN, G.M., et al. 1988. Measurement of plasma glucose, free fatty acid, lactate, and insulin for 24 h in patients with NIDDM. *Diabetes.* 1988, 37, 8, s. 1020-1004.
- REID, C. L. 2007. Poor agreement between continuous measurements of energy expenditure and routinely used prediction equations in intensive care patients. *Clinical Nutrition.* 2007, 26, 5, s. 649-657.
- 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.
- ROUST, L. R., HAMMEL, K. D., JENSEN, M. D. 1994. Effects of isoenergetic, low-fat diets on energy metabolism in lean and obese women. *Am J Clin Nutr.* 1994, 60, s. 470-475.
- 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.
- SAKURAI, Y., et al. 1995. Stimulation of muscle protein synthesis by long-term insulin infusion in severely burned patients. *Ann. Surg.* 1995, 222, 3, s. 282-297.

- 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.
- SAUR, J., et al. 2008. Modification of the Harris-Benedict Equation to predict the Energy Requirements of Critically Ill Patients during Mild Therapeutic Hypothermia. *In Vivo.* 2008, 22, s. 143-146.
- SEGAL, K. R. 1987. Comparison of indirect calorimetric measurements of resting energy expenditure with a ventilated hood, face mask and mouthpiece. *Am J Clin Nutr.* 1987, 45, 6, s. 1420-1423.
- 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, 56, 5, s.1369-1375.
- SHANGRAW, R.E., et al. 1989. Differentiation between septic and postburn insulin resistance. *Metabolism.* 1989, 38, 10, s. 983-989.
- 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.
- SHIKORA, S. A., et al. 1990. Work of breathing: reliable predictor of weaning and extubation. *Crit Care Med.* 1990, 18, 2, s. 157-162.
- SHULMAN, G. 2000. Cellular mechanisms of insulin resistance. *J Clin Invest.* 2000, 106, 2, s. 171-176.
- SHULMAN, R. J., PHILLIPS, S. 2003 Parenteral nutrition in infants and children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2003, 36, 5, s. 587-560.
- SCHEEREN, T. W. 1998. Error in measurement of oxygen and carbon dioxide concentrations by the DeltatracII metabolic monitor in the presence of desflurane. *Br J Anaesth.* 1998, 80, 4, s. 521-524.
- SCHULMAN, R. C., MECHANICK, J. I. 2012. Metabolic and nutrition support in the chronic critical illness syndrome. *Respir Care.* 2012, 57, 6, s. 958-977.
- SCHUTZ, Y. 1995. The basis of direct and indirect calorimetry and their potentials. *Diabetes Metab Rev.* 1995, 11, 4, s. 383-408.
- SCHWARZ, J. M., et al. 1992. Thermogenesis and fructose metabolism in humans. *Am J Physiol.* 1992, 262, 5, s. E591-E598.
- SIDOSIS, L. S., et al. 1996b. Glucose plus insulin regulate fat oxidation by controlling the rate of fatty acid entry into the mitochondria. *J. Clin. Invest.* 1996, 98, 10, s. 2244-2250.
- SIDOSIS, L. S., WOLFE, R. R. 1996a. Glucose and insulin-induced inhibition of fatty acid oxidation: The glucose-fatty acid cycle reversed. *Am. J. Physiol.* 1996, 270, 4, s. E733-E738.
- SIDOSIS, L.S., et al. 1998. Hyperglycemia - induced inhibition of splanchnic fatty acid oxidation increases hepatic triacylglycerol secretion. *Am J Physiol.* 1998, 275, s. E798-E805.
- 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.
- SINGH, N., et al. 2009. An assessment of nutritional support to critically ill patients and its correlation with outcomes in a respiratory intensive care unit. *Respir Care.* 2009, 54, 12, s. 1688-1696.
- SOBOTKA, L., CHALOUPKA, J., ZADÁK, Z. 1997. Energy metabolism in critical illness. In: DEPLORE, J. P., et al (eds.) *Progress in clinical pharmacy: advanced activities in pharmaceutical care.* European Society of Clinical Pharmacy. 1997, s. 59-62.

- SOBOTKA, L. 2001. Energetický metabolismus a výživa. Hradec Králové, 2001. 93s. Habilitační práce na Lékařské fakultě Karlovy Univerzity v Hradci Králové na katedře interních oborů.
- SOBOTKA, L. 2011. Basics in clinical nutrition. 4. vydání. Praha: Galén. 2011. 723 s.
- SPIEGEL, D. M., BREYER J. A. 1994. Serum albumin: a predictor of long-term outcome in peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 1994, 23, s. 283-285.
- 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.
- SUGDEN, M. C., BULMER, K., HOLMESS, M. J. 2001. Fuel-sensing mechanisms integrating lipid and carbohydrate utilization. *Biochem Soc Trans.* 2001, 29, 2, s. 272-278.
- SUGDEN, M. C., ORFALI, K. A., HOLMESS, M. J. 1995. The pyruvate dehydrogenase complex: nutrient control and the pathogenesis of insulin resistance. *J Nutr.* 1995, 125, 6 Suppl, s. 1746S-1752S.
- SÚKL, 2010. Noradrenalin Léčiva [online]. c2010, poslední revize 21.11.2012 [cit.2014-02-13]. Dostupné z: < <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0000536&tab=texts>>.
- SWINAMER, D. L., et al. 1990. Predictive equation for assessing energy expenditure in mechanically ventilated critically ill patients. *Crit Care Med.* 1990, 18, 6, s. 657-661.
- TAKALA, J. 1989. Measurement of gas exchange in intensive care: laboratory and clinical validation of a new device. *Crit Care Med.* 1989, 17, 10, s. 1041-1047.
- TAPPY, L., SCHNEITER, P. 1997. Measurement of substrate oxidation in man. *Diabetes Metab.* 1997, 23, 5, s. 435-442.
- TERAO, Y., et al. 2003. Quantitative analysis of the relationship between sedation and resting energy expenditure in postoperative patients. *Crit Care Med.* 2003, 31, 3, s. 830-833.
- THIEBAUD, D. Y., et al. 1983. Energy cost of glucose storage in man during euglycemic insulin clamp. *Am. J. Physio.* 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.
- VARLEY, H. 1969. *Practical Clinical Biochemistry.* 4. vydání. London: Heinemann. 1969, s. 167.
- 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. 1996. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 1996, 22, 7, s. 707-710.
- 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. Working group on "sepsis-related problems" of the European Society of Intensive Care Medicine. *Crit Care Med.* 1998, 26, 11, s. 1793-1800.
- 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.
- WANG, S., et al. 2008. Fasting serum free fatty acid composition, waist/hip ratio and insulin activity in essential hypertensive patients. *Hypertens Res.* 2008, 31, 4, s. 623-632.
- WARENSJÖ, E., RISÉRUS, U., VESSBY, B. 2005. Fatty acid composition of serum lipids predicts the development of the metabolic syndrome in men. *Diabetologia.* 2005, 48, 10, s. 1999-2005.
- 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.
- WILMORE, D. W., et al. 1974. Catecholamines: mediator of the hypermetabolic response to thermal injury. *Ann Surg.* 1974, 180, 4, s. 653-659.
- WILMORE, D. W. 1977. *The Metabolic Management of the Critically Ill.* 1. vydání. New York: Plenum. 1977. 278 s.
- WISNESKI, J. A., et al. 1987. Myocardial metabolism of free fatty acids. Studies with ¹⁴C-labeled substrates in humans. *J. Clin. Invest.* 1987, 79, 2, s. 359-366.
- 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, s. 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, s. 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.
- WRIGHT, P. A. 1995. Nitrogen excretion: three end products, many physiological roles. *J Exp Biol.* 1995, 198, Pt 2, s. 273-281.
- YAMADA, N., MURASE, T. 1980. Modulation, by apolipoprotein E, of lipoprotein lipase activity. *Biochem Biophys Res Commun.* 1980, 94, 2, s. 710-715.

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. POUŽITÉ ZKRATKY

ACTH	adrenokortikotropní hormon
ADP	adenosindifosfát
AEE	aktivitou indukovaný energetický výdej (activity induced energy expenditure)
AK	aminokyseliny
ALT	alaninaminotransferáza
AST	aspartátaminotransferáza
APACHE II	acute physiology and chronic health evaluation II
apo	apolipoprotein
ATP	adenosintrifosfát
ATPS	objem plynu při teplotě okolního prostředí
AUC	plocha pod křivkou (area under the curve)
Δ AUC	časově vážená průměrná změna veličiny (viz oddíl 4.6)
BMI	body mass index
BMR	bazální energetický výdej (basal metabolic rate)
BP	barometrický tlak
BTPS	objem plynu při tělesné teplotě
CaO ₂	arteriální koncentrace kyslíku
CHOPN	chronická obstrukční plicní nemoc
CI	interval spolehlivosti (confidence interval)
CNS	centrální nervový systém
CO	srdeční výdej (cardiac output)
CoA	koenzym A
CPT I	karnitin-palmitoyltransferáza I
CV	koeficient variace
CvO ₂	venózní koncentrace kyslíku
DLW	dvojitě značená voda (doubly labeled water)
DO ₂	dodávka kyslíku
EV	energetický výdej
FA	faktor aktivity
F _i , F _e	inspirační a expirační koncentrace plynu

FiO ₂	inspirační frakce kyslíku
FNHK	Fakultní nemocnice Hradec Králové
FT	faktor teploty
F 1/1	fyzikologický roztok
GLUT4	transportér glukózy přes buněčnou membránu
Hb	hemoglobin
HSL	hormon senzitivní lipáza
IBW	ideální tělesná hmotnost (ideal body weight)
IF	faktor poškození (injury factor)
IGF 1	insulin-like growth factor 1
IK	indirektní kalorimetrie
IL-1 (6)	interleukin 1 (interleukin 6)
INR	International Normalized Ratio (Mezinárodní normalizovaný poměr)
JIP	jednotka intenzivní péče
KETO	ketolátky (obrázek 1.2)
KPCR	kardio-pulmo-cerebrální resuscitace
KVS	kardiovaskulární systém
LPL	lipoproteinová lipáza
MK	mastné kyseliny
MP	mechanická práce
MV	minutová ventilace
NAD ⁺	Nikotinamid-Adenin-Dinukleotid (oxidovaná forma)
NADH	Nikotinamid-Adenin-Dinukleotid (redukováná forma)
N _{kat}	celotělový odpad katabolického dusíku za 24 hodin
Q	teplo produkované organismem (kap. 1.2.2.1)
Q _{rad}	teplo odvedené vyzařováním (kap. 1.2.2.1)
Q _{ved}	teplo odvedené vedením (kap. 1.2.2.1)
Q _{odp}	teplo odvedené odpařováním (kap. 1.2.2.1)
P	celková energie produkovaná organismem (kap. 1.2.2.1)
PAF	proteiny akutní fáze
PC	osobní počítač (personal computer)
PCV	pressure control ventilation

PDH	pyruvátdehydrogenáza
PDHC	pyruvátdehydrogenázový komplex
PDK	kináza pyruvátdehydrogenázy
Pi	volný anorganický fosfát
PSOG	palmitoyl-stearoyl-oleoyl-glycerol
pt	pacient
PV	parenterální výživa
RAAS	systém renin – angiotensin – aldosteron
REE	klidový energetický výdej (resting energy expenditure)
RQ	respirační kvocient
SaO ₂	arteriální saturace hemoglobinu kyslíkem
SCO ₂	objem kyslíčnicku uhlíčitého produkovaný při oxidaci substrátu
SIMV	synchronized intermittent mandatory ventilation
SIRS	syndrom systémové zánětlivé odpovědi (systemic inflammatory response syndrome)
SOFA	sequential organ failure assessment
SPC	souhrn informací o přípravku (Summary of product characteristics)
STH	růstový hormon
SÚKL	Státní úřad pro kontrolu léčiv
SvO ₂	venózní saturace hemoglobinu kyslíkem
TE	termický efekt
TEE	celkový energetický výdej (total energy expenditure)
TG	triglyceridy
TG-MK	mastné kyseliny vázané v triglyceridech
T _{max}	nejvyšší tělesná teplota změřená v posledních 24 hodinách
TNF- α	tumor necrosis factor α
T3	triiodthyronin
U	energie organizmem uložená (kap. 1.2.2.1)
UN	odpad urey do moči za 24 hodin
UPV	umělá plicní ventilace
VAP	pneumonie asociovaná s umělou plicní ventilací (Ventilator Associated Pneumonia)

VCO ₂	produkce kysličníku uhličitého
V _i , V _e	objem vdechované a vydechované směsi plynů
VLDL	lipoproteiny o nízké denzitě
VLDL-TG	triglyceridy obsažené v lipoproteinech o nízké denzitě
VMK	volné mastné kyseliny (free fatty acids)
VO ₂	spotřeba kyslíku
WHR	poměr pas/boky (waist hip ratio)
WOB	dechová práce (work of breathing)

Počet citací: 251

Počet obrázků: 44

Počet tabulek: 20