

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE

1. LÉKAŘSKÁ FAKULTA

Studijní program: Specializace ve zdravotnictví

Studijní obor: Nutriční terapeut



Realimentační syndrom

Refeeding syndrome

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

Autor: Kateřina Krsková

Školitel: MUDr. František Novák, Ph.D.

Praha, 2014

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem uvedla všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Praze dne

Poděkování

Chtěla bych poděkovat svému školiteli MUDr. Františkovi Novákovi, Ph.D. za odborné vedení této bakalářské práce a věcné připomínky. Za spolupráci při sběru dat patří poděkování MUDr. Evě Meisnerové, MUDr. Miroslavovi Urbánkovi, MUDr. Stanislavovi Ševelovi, Marcele Fliegelové a Honzovi Papouškovi. Za psychickou podporu při psaní práce děkuji rodině a hlavně všem kamarádům (zejména Tomášovi, Sylvě a Alče).

Abstrakt

Realimentační syndrom (RS) je závažná metabolická porucha vyvolaná nevhodným postupem realimentace u pacienta po předchozím období hladovění. Celkový klinický obraz syndromu je výsledkem řady metabolických změn zejména v důsledku deplece fosforu, draslíku a magnézia, dále karence thiaminu, retence sodíku a porušeného metabolismu glukózy. Teoretická část této bakalářské práce shrnuje dosavadní poznání v oblasti prevence RS. Výzkumná část práce sleduje vliv intenzivní realimentace u pacientů s vysokým rizikem rozvoje RS, zejména hodnoty různých biochemických ukazatelů před zahájením nebo v časném úvodu realimentace. Bylo provedeno měření nepřímé kalorimetrie, BMI, sérových koncentrací minerálů, prealbuminu, albuminu, zinku, železa, vitamínu D a odpadů minerálů a kortizolu do moči. U všech sledovaných pacientů (5/5) byly zaznamenány snížené celodenní odpady draslíku do moči a u čtyř pacientů (4/5) snížené celodenní odpady fosforu do moči. U čtyř (4/5) pacientů se také projevil pokles sérových hladin prealbuminu, z toho u dvou pacientů dokonce pod hranici 0,1 g/l, jež je považována za významnou pro riziko rozvoje RS. Ukázalo se, že poklesy odpadů draslíku a fosforu v moči se projeví dříve než poklesy jejich sérových koncentrací. Jedním z hlavních přínosů předkládané práce je tak důkaz, že snížené odpady těchto minerálů v moči lze využít jako indikátor pro včasné zachycení rizikových pacientů.

Klíčová slova: realimentační syndrom, realimentace, hypofosfatémie, hladovění, malnutrice, prealbumin, hypokalémie

Abstract

Refeeding syndrome (RFS) is a serious metabolic disorder caused by improper procedure of realimentation in patients, who are starved or severely malnourished. All clinical features of the syndrome are result of many metabolic changes, which are mainly caused by depletion of phosphate, potassium, magnesium and thiamine, as well as retention of sodium and disturbed glucose metabolism. The theoretical part of this thesis summarizes the current knowledge about the prevention of the RFS. The research part of the thesis explores the influence of intense realimentation in high-risk patients, particularly the values of various biochemical parameters before or during the early beginning of the realimentation. We measured values of indirect calorimetry, BMI, serum concentrations of phosphate, potassium, magnesium, prealbumin, albumin, zinc, iron and vitamin D. We also monitored concentrations of phosphorus, potassium, magnesium and cortisol in urine. We reported reduced values of potassium in urine for all patients (5/5) and reduced values of phosphate in urine for four patients (4/5). In four patients (4/5) we also monitored decreased levels of serum prealbumin, including two patients even below the value of 0.1 g/l, which is considered to be a significant risk factor for the development of the RFS. We proved that the decrease of potassium and phosphorus in the urine occurs before the decrease of their serum concentrations. One of the main contributions of this thesis is to provide an evidence that reduced values of these minerals in the urine can be used as an indicator for an early detection of high-risk patients.

Keywords: refeeding syndrome, realimentation, hypophosphatemia, starvation, malnutrition, prealbumin, hypokalemia

Identifikační záznam:

KRSKOVÁ, Kateřina. *Realimentační syndrom. [Refeeding syndrome]*. Praha, 2014. 51 s., 8 příl. Bakalářská práce (Bc.). Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta, IV. interní klinika. Vedoucí závěrečné práce MUDr. František Novák, Ph.D.

OBSAH

Seznam použitých zkratek

Abstrakt	4
Abstract	5
Úvod	1
Teoretická část	3
1. Patofyziologie realimentačního syndromu a jeho klinická manifestace	3
1.1. Patofyziologie hladovění	3
1.2. Realimentace malnutričního pacienta.....	5
1.2.1. Abnormální metabolismus glukózy a lipidů	6
1.2.2. Deficit thiaminu	7
1.2.3. Porucha vodního hospodářství	7
1.2.4. Hypofosfatémie	7
1.2.5. Hypokalémie, hypomagnezémie	8
2. Riziková populace	11
3. Incidence realimentačního syndromu	13
4. Prevence a léčba	16
4.1. Příručka National Institute of Clinical Excellence	17
4.2. Další možné rizikové ukazatele a screeningové postupy	20
4.2.1. Nutritional Risk Screening 2002.....	20
4.2.2. Prealbumin	20
4.2.3. Leptin a IGF-1.....	20
4.2.4. Bilance fosforu	21
4.2.5. Bilance hořčíku a draslíku.....	22
4.2.6. Energetický výdej a nepřímá kalorimetrie	23
4.2.7. Dusíková bilance.....	23
Výzkumná část	24
5. Cíl výzkumu	24
6. Hypotézy	24
7. Metodika	25
7.1. Typ výzkumu	26
7.2. Výzkumný soubor	26
7.3. Získávání a zpracování dat	27

7.4. Etické okolnosti výzkumu	29
8. Výsledky	30
9. Diskuze výsledků	40
10. Závěry	43
11. Použitá literatura	44
12. Přílohy	51

Seznam použitých zkratek

2,3-DPG	2,3-Bisphosphoglycerate	2,3-difosfoglycerát
ATP	Adenosine Triphosphate	Adenosintrifosfát
BMI	Body Mass Index	Index tělesné hmotnosti
CNS	Central Nervous System	Centrální nervový systém
CPK	Creatine Phosphokinase	Kreatinfosfokináza
DNA	Deoxyribonucleic Acid	Deoxyribonukleová kyselina
EV	Enteral Nutrition	Enterální výživa
GIP	Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide	Na glukóze závislý inzulínotropní polypeptid
GIT	Gastrointestinal Tract	Gastrointestinální trakt
GLP-1	Glucagon-Like Peptide-1	Glukagonu podobný peptid 1
IGF-1	Insulin-Like Growth Factor-1	Inzulínu podobný růstový faktor 1
JIP	Intensive Care Unit	Jednotka intenzivní péče
JNP	Intensive Nutrition Care Unit	Jednotka nutriční podpory
K	Potassium	Draslík
Mg	Magnesium	Hořčík
MUST	Malnutrition Universal Screening Tool	Metoda ke stanovení rizika podvýživy u dospělých pacientů
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence	Národní institut pro zdraví a klinickou kvalitu
NRS	Nutritional Risk Screening 2002	Metoda ke stanovení rizika podvýživy u hospitalizovaných pacientů
P	Phosphorus	Fosfor
PV	Parenteral Nutrition	Parenterální výživa
R, RQ	Respiratory Exchange Ratio	Respirační kvocient
RH	Refeeding Hypophosphatemia	Realimentační hypofosfatémie
RI	Refeeding Index	Realimentační index
RMR	Resting Metabolic Rate	Klidový energetický výdej
RNA	Ribonucleic Acid	Ribonukleová kyselina
RS	Refeeding Syndrome	Realimentační syndrom
VCO2	Carbon dioxide output per ml/min	Vydechovaný CO2 v ml/min
VO2	Oxygen consumption per ml/min	Spotřebovaný O2 v ml/min

Úvod

Realimentační syndrom (dále jen RS) je soubor příznaků závažných metabolických poruch vyvolaných nevhodným postupem obnovení přívodu živin po předchozím období hladovění. Nebezpečí spočívá zejména v rychlosti a nevyváženosti přívodu potřebných živin. Celkový klinický obraz syndromu je především výsledkem deplece fosforu, draslíku a magnézia, dále karence thiaminu, retence sodíku a porušeného metabolismu glukózy. Pokud tyto změny nejsou lékařem včas zachyceny, může dojít k rozvoji řady metabolických a orgánových dysfunkcí. K těm nejzávažnějším komplikacím, jež pacienta ohrožují přímo na životě, patří zejména srdeční selhání, porucha funkce dýchacích svalů a metabolická acidóza. Realimentační syndrom je dále spojen např. s vyšším rizikem vzniku infekcí, anémií, zvýšenou tvorbou otoků, křečemi aj. Předpokládá se, že tímto syndromem jsou ohroženi zejména lidé s dlouhodobě omezeným příjmem živin, kteří však mají dostatečnou schopnost anabolismu po obnovení přívodu živin.

V případě správného provedení realimentace a suplementace potřebných živin v přesném množství, který organismus pacienta vyžaduje (zejména některých minerálů a vitaminů) by k rozvoji RS pravděpodobně vůbec nedocházelo. Dosáhnout ideálního postupu realimentace je však v klinické praxi velmi složité. Nároky pacientů na suplementaci minerálů jsou individuální a správně stanovit jejich přesnou potřebu je velmi těžké až nemožné. Neméně složitá je i samotná identifikace pacientů ohrožených rozvojem RS. Ukazuje se, že některé doposud užívané *screeningové* metody na vyhledání rizikových pacientů jsou poměrně nepřesné, protože vykazují velmi nízkou specifitu i senzitivitu. V současnosti neexistuje žádný *screeningový* postup ani konkrétní soubor *markerů* pro včasné zachycení rozvoje RS, který by mohl být označen jako *Evidence Based*. Studie zabývající se touto problematikou identifikovaly několik biochemických ukazatelů, které by šlo poměrně úspěšně využít pro předpověď vzniku RS. Jedná se zejména o využití leptinu, IGF-1 a realimentačního indexu. Tyto ukazatele jsou však spíše předmětem dalšího zkoumání a jejich využití zatím nespadá do běžné klinické praxe.

Tato bakalářská práce je rozdělena na část teoretickou a část výzkumnou. První kapitola teoretické části se zabývá patofyziologií realimentačního syndromu a jeho klinickou manifestací. Jelikož k rozvoji RS dochází u jedinců, kteří prodělali období nedostatečného

příjmu výživy, je velmi důležité vysvětlit i základní fyziologické změny, ke kterým dochází během období hladovění. Tato kapitola se podrobně zabývá i možnými následky vyvolanými neadekvátní realimentací malnutričního pacienta. Soubor těchto patofyziologických změn se ve výsledku může klinicky projevit jako realimentační syndrom. V další části práce se otevírá problematika identifikace jedinců ohrožených vznikem RS. Spolehlivé rozpoznání rizikové populace je totiž nezbytným předpokladem pro úspěšnou prevenci. Práce se dále zabývá četností výskytu tohoto syndromu v populaci a pojednává o problematice určení incidence RS. Rovněž poukazuje na fakt, že mezi odbornou veřejností panují odlišné názory na vliv zavedení parenterální či enterální výživy v souvislosti s častějším výskytem RS. Poslední kapitola teoretické části práce shrnuje dosavadní poznání v oblasti prevence tohoto syndromu. Dokumentuje, jak se postupem času vyvíjí odborné názory na problematiku realimentačního syndromu a odůvodňuje je. Za účelem včasného odhalení rizikových pacientů bylo vydáno i několik doporučení pro zachycení rizikových jedinců. Současná odborná literatura však na tato doporučení pohlíží poměrně skepticky a ukazuje se, že do budoucna je třeba tato doporučení modifikovat. Je tedy zapotřebí najít další *screeningové* postupy pro včasné zachycení ohrožených pacientů.

Praktická část bakalářské práce se v rámci série kazuistik zabývá sledováním ukazatelů pro včasné zachycení rozvoje RS. U pacientů bylo provedeno metabolické sledování pomocí nepřímé kalorimetrie a stanoveny biochemické ukazatele s cílem ověřit jejich schopnost předvídat riziko rozvoje realimentačního syndromu před zavedením výživy nebo v časném úvodu realimentace pacienta. Hlavním cílem této bakalářské práce je shrnutí dosavadního poznání v oblasti vzniku a prevence RS a sledování schopnosti některých ukazatelů předvídat riziko rozvoje RS v samotném úvodu realimentace.

Teoretická část

1. Patofyziologie realimentačního syndromu a jeho klinická manifestace

1.1. Patofyziologie hladovění

Za normálních podmínek pravidelného a dostatečného příjmu stravy preferuje lidský organismus jako hlavní zdroj energie glukózu. Primárně je hrazena ze stravy ve formě sacharidů. Pokud jí má organismus dostatek, tělesné bílkoviny nejsou využívány jako zdroj energie, ale plní především funkci stavební, transportní, regulační, ochrannou atd. (McCray, Walker et Parrish, 2005). Dojde-li však k výraznému omezení příjmu živin nebo neschopnosti živiny využívat, organismus se těmito podmínkám snaží přizpůsobit. Nastartuje se celá řada kompenzačních mechanismů vedoucích k zachování dostatečného energetického zásobení. Cílem je udržet tělo při životě co nejdéle i za dočasně nepříznivých nutričních podmínek.

Během krátkého období hladovění organismus získává glukózu z glykogenu, jehož zásoby ale pokryjí energetickou potřebu na pouhých 18–24 h. (Kerndt, Naughton, Driscoll et Loxterkamp, 1982). Po vyčerpání glykogenových rezerv se začíná uplatňovat glukoneogeneze. Déle trvající malnutrice (ať charakteru prostého hladovění, nebo proteinového typu) vede k degradaci svalové hmoty a mobilizaci tukové tkáně (Svačina, 2010). Svalová a tuková hmota slouží jako zdroj nesacharidových substrátů (glukogenní aminokyseliny, laktát, pyruvát a glycerol). Po více než desetidenním období hladovění dochází ke snížení bazálního metabolismu až o 25 %, aby se minimalizovala spotřeba glukózy a tím se omezil další úbytek svalové tkáně. K zajištění dostatku energie slouží nárůst lipolýzy, oxidace mastných kyselin a tvorby ketolátek (Kerndt et al., 1982; McCray et al., 2005). Všechny tyto pochody jsou řízeny hormonálně (Tab. 1).

Tyto metabolické změny a úbytek svalové hmoty vedou ke ztrátám vody a iontů, zejména fosforu, draslíku a hořčíku (Svačina, 2010). Zaznamenat celkovou ztrátu minerálů je však poměrně obtížné a běžné stanovení sérových hladin minerálů nemá dostatečnou vypovídající hodnotu o jejich celkových zásobách v organismu. Je to způsobeno tím, že

koncentrace iontů v séru jsou velmi malé v poměru k jejich celkovým tělesným zásobám. Navíc homeostatické mechanismy udržují sérové koncentrace těchto iontů ve fyziologických normách i v průběhu dlouhodobého hladovění. Vyčerpané sérové ionty jsou velmi rychle nahrazeny uvolněním ze svalových a kostních zásob a poměrně dlouho tak zůstávají v normě i navzdory tomu, že celkové tělesné zásoby minerálů mohou být již značně vyčerpány (Fuentebella et Kerner, 2009; Kerndt et al., 1982; Khan, Ahmed, Khan et MacFie, 2011; McCray et al., 2005). Pokles sérové koncentrace fosforu, draslíku a hořčíku se u podvyživeného pacienta obvykle projeví až při kritickém vyčerpání jejich celkových tělesných zásob. Tento fakt výrazně omezuje možnost využít nízké sérové koncentrace minerálů jako spolehlivý *marker* pro včasné zachycení rizikových pacientů. Pokles sérových koncentrací se obvykle projeví až po zavedení výživy, jež výrazně zvyšuje potřebu dodávky výše uvedených minerálů. Z tohoto důvodu je potřeba stanovit jiné ukazatele, které by spolehlivě zachytily pacienty s rizikem rozvoje RS ještě před zahájením realimentace.

Hormon	Koncentrace během hladovění	Efekt na tkáň	Reference
Inzulín	↓	Nárůst glykémie a katabolismu tuků a bílkovin, snížení proteosyntézy	Johnston et al. (1982)
Glukagon	↑	Stimulace glukoneogeneze a glykogenolýzy, nárůst degradace proteinů v játrech	Mortimore et Pösö (1987)
RH	↑	Stimulace lipolýzy	Welbourne, Milford et Carter (1997)
IGF-1	↓	Snížení proteosyntézy a nárůst degradace proteinů	Thissen, Underwood et Ketelslegers (2009)
Glukokortikoidy	↑	Nárůst proteolýzy, lipolýzy a glukoneogeneze	Douyon et Schteingart (2002)
Adrenalin	↑	Pokles proteolýzy a nárůst lipolýzy	Lafontan et al. (1997)
T ₃ a T ₄	↓	Pokles bazálního metabolismu, čímž dojde k poklesu proteolýzy a lipolýzy	Douyon et Schteingart (2002)

Tab. 1: Vliv hladovění na změnu koncentrace hormonů a následný efekt na organismus. Vysvětlivky: RH – růstový hormon; IGF-1 – inzulínu podobný růstový faktor 1 (Insulin-Like Growth Factor-1); T₃ – trijodthyronin; T₄ – thyroxin. Převzato a upraveno z Finn et Dice (2006).

1.2. Realimentace malnutričního pacienta

Během realimentace podvyživeného pacienta, doposud adaptovaného na katabolismus tuků a bílkovin, dojde znovuzavedením výživy k výraznému nastartování převážně sacharidového metabolismu. Navýšený příjem glukózy vede k nárůstu sekrece inzulínu, který zvyšuje intracelulární vychytávání a využití glukózy. Původně katabolický metabolismus hladovějícího pacienta se tak rychle mění na anabolický. Tento stav je spojen s přestupem glukózy, fosfátu, draslíku, hořčíku, vitamínů a stopových prvků do intracelulárního prostoru. Některé hormonální a metabolické procesy začnou běžet v podstatě obráceně, než tomu bylo u pacienta adaptovaného na nízký příjem živin (Schéma 1).

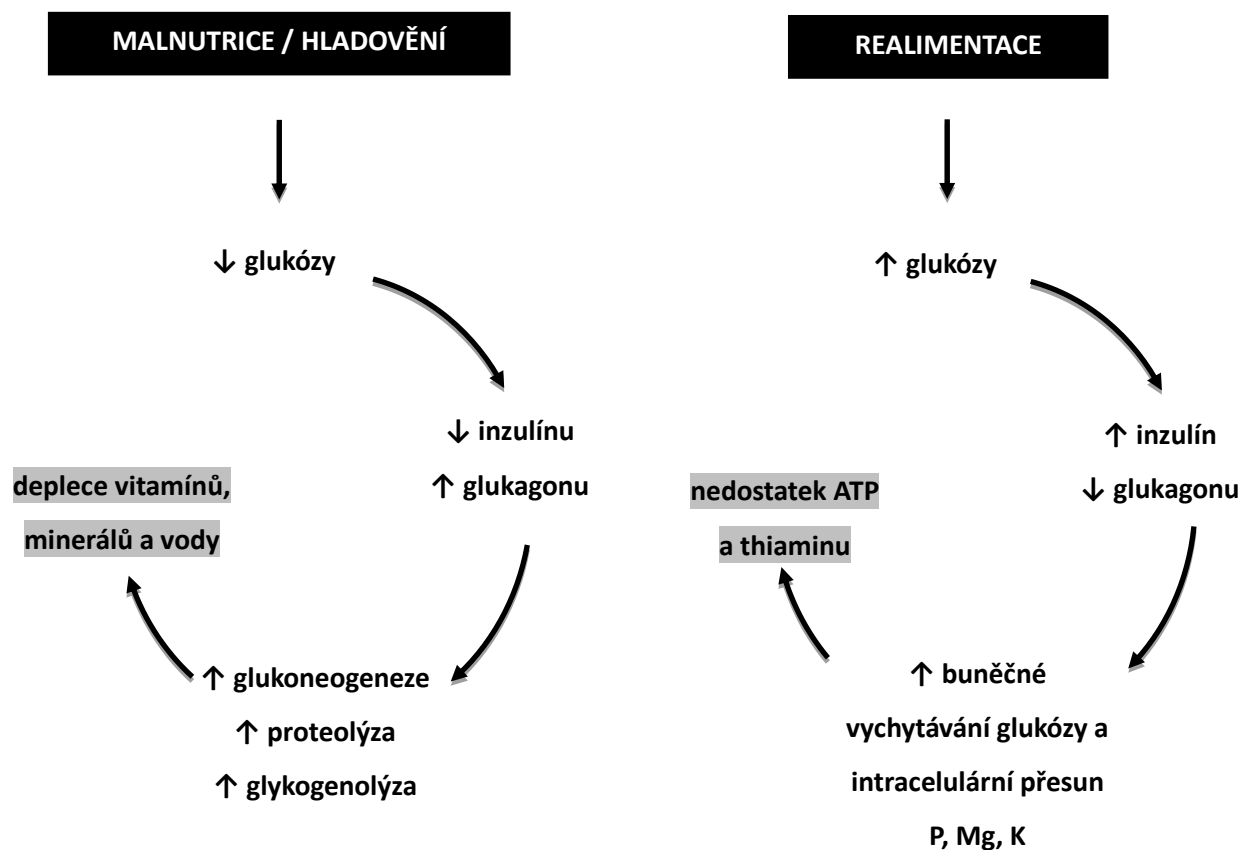


Schéma 1: Základní patofyziologické mechanismy během období hladovění a následně během realimentace. Převzato a upraveno z <http://pb.rcpsych.org/content/31/6/209/F2.expansion>.

Pro klinickou manifestaci RS je zvláště významný deficit thiaminu a pokles sérových koncentrací fosfátu, draslíku a hořčíku, přičemž míra deplece těchto iontů může být různá (Bureš, Kopáčová et Rejchrt, 2006; Marinella, 2003; McCray et al., 2005). Patofyziologii RS popisuje následující text této kapitoly a znázorňuje Schéma 2.

1.2.1. Abnormální metabolismus glukózy a lipidů

Nadměrné přetížení glukózou během realimentace vyvolá hyperglykémii. Ta může být způsobena buď nadměrným přívodem glukózy v rámci realimentace (např. agresivní infuze hypertonické glukózy) nebo může dojít k relativnímu přetížení glukózou u nemocných s diabetem. Glukózová intolerance se rovněž vyvíjí v průběhu stresového hladovění. Je to důsledek vylučování zvýšeného množství katecholaminů, glukagonu a kortizolu (Zadák, 2008).

Hyperglykémie může vést ke glykosurii, dehydrataci či hyperosmolárnímu kómatu. Je narušena i funkce neutrofilů a hrozí tak zvýšené riziko infekce. Nadbytečný příjem glukózy

podporuje lipogenezi a tento stav vede k hypertriacylglycerolémii, steatóze jater a zvýšené produkci CO₂ až hyperkapnií (Boateng, Sriram, Meguid et Crook, 2010; Bureš et al., 2006; Crook, Hally et Panteli, 2001).

1.2.2. Deficit thiaminu

Náhle obnovený metabolismus glukózy vyžaduje zvýšený příjem thiaminu (vitamín B₁), který je ale během delšího období hladovění vyčerpán. Thiamin je prekurzorem pro koenzym thiamindifosfát, který hraje klíčovou roli v metabolismu sacharidů při přeměně pyruvátu na acetylkoenzym A. Pokud není přítomen dostatek thiaminu, v těle se hromadí pyruvát, který je dále odbouráván na laktát. Nadprodukce laktátu následně vede k metabolické acidóze. Nedostatek thiaminu může vyvrcholit až ve vznik Wernickeho syndromu (McCray et al., 2005).

1.2.3. Porucha vodního hospodářství

Nadměrný přívod a využití glukózy vede ke zvýšené sekreci inzulínu. Hyperinzulinémie podporuje v renálních tubulech zvýšenou reabsorpci sodíku a dochází k nadměrné retenci vody. Tento antidiuretický efekt inzulínu vede k nárůstu objemu extracelulární tekutiny, vzniku edémů, nárůstu hmotnosti a hrozí městnavé srdeční selhání (Bureš et al., 2006; McCray et al., 2005; Svačina, 2010).

1.2.4. Hypofosfatémie

Snad největší nebezpečí realimentačního syndromu spočívá v akutní hypofosfatémii, která se rozvine, pokud malnutriční pacient s nízkými zásobami fosforu začne být neadekvátně realimentován. Závažná realimentační hypofosfatémie tak slouží jako nejčastější kritérium pro diagnostiku RS (Weinsier et Krumdieck, 1981). Během realimentace je potřeba fosfátů významně zvýšena v důsledku nárůstu tvorby fosforylovaných sloučenin. Vlivem působení inzulínu je fosfor zvýšeně vylučován pro tvorbu ATP, DNA, RNA, proteinů a 2,3-DPG (Boateng et al., 2010).

Nedostatek fosfátů je pro organismus velmi závažný stav, protože fosfor se účastní řady životně důležitých metabolických pochodů a v organismu plní mnoho nepostradatelných funkcí. Intracelulární fosfor se v 90 % vyskytuje v organické formě a je nezbytný pro zachování správné funkce buněk. Tvoří součást fosfolipidů, nukleových kyselin a nukleoproteinů. Dále je významně zapojen do glykolýzy, slouží jako pufr hydrogenových

iontů v moči a hraje životně důležitou roli v mnoha enzymatických systémech ve formě adenosintrifosfátu (ATP), 2,3-difosfoglycerátu (2,3-DPG) a kreatinfosfokinázy (CPK) (Crook et al., 2001; Marinella, 2003; Teplan, 2006). ATP slouží jako nepostradatelný zdroj energie pro naprostou většinu buněčných pochodů a jeho nedostatek vede k buněčné dysfunkci a smrti (Marinella, 2003). 2,3-DPG je zase důležitý pro správnou oxidaci tkání. Vzniká v erythrocytech jako vedlejší produkt během glykolýzy a spolu s ATP se váže na hemoglobin, čímž snižuje jeho afinitu ke kyslíku. Takto oslabená vazba mezi hemoglobinem a kyslíkem umožní snadnější uvolnění kyslíku. Déle trvající hypofosfatémie tak vede k hypoxii tkání a také samovolnému rozpadu červených krvinek (Crook et al., 2001). Fosfát je dále významnou součástí svalového enzymu CPK, jehož nedostatek vede ke svalové myopatii a rhabdomyolýze. Oslabené dýchací svaly vedou k respirační insuficienci a u těžkých případů je nutné napojení i na umělou plicní ventilaci (Marinella, 2003). Vlivem rozmanitosti těchto biochemických funkcí fosforu může jeho deficit vést k rozsáhlým orgánovým poruchám.

Extracelulárně je fosfor přítomen ve formě fosfátů, jak v organické formě vázané na lipidy (70 %), tak v anorganické formě (30 %). Laboratorně jsou stanovovány pouze anorganické fosfáty v séru (Teplan, 2006). Normální fosfatémie se pohybuje v rozmezí 0,8–1,45 mmol/l. U malnutričního pacienta jsou zásoby fosforu během období hladovění značně vyčerpány. Realimentační hypofosfatémie se obvykle projeví během 72 h. od zahájení realimentace (Terlevich et al., 2003). S poklesem sérových fosfátů < 0,32 mmol/l dochází k velmi vážným klinickým projevům. Vlivem oslabené schopnosti kontraktibility myokardu dochází k srdečnímu selhání. Rozvíjí se hypotenze a srdeční arytmie a bez včasné lékařské intervence nastává respirační selhání, kóma či náhlá smrt. Pro klinickou manifestaci se ukázala být významná i hypofosfatémie < 0,5 mmol/l. U tohoto stupně hypofosfatémie hrozí nebezpečí rozvoje rhabdomyolýzy, hemolýzy, poruchy funkce leukocytů a dechová slabost. Může také dojít k řadě neurologických poruch, jako je delirium, halucinace a parestázie. Z těchto důvodů by léčba hypofosfatémie měla být indikována již při poklesu sérových fosfátů < 0,5 mmol/l (Marinella, 2003; Terlevich et al., 2003).

1.2.5. Hypokalémie, hypomagnezémie

Mezi další projevy RS může patřit hypokalémie a hypomagnezémie. Draslík a hořčík jsou hlavními intracelulárními kationty. Během hladovění dochází k jejich ztrátám, které může neadekvátní realimentace ještě dále prohloubit. Nárůst využití glukózy vyvolá zvýšený

přestup těchto minerálů do buněk s následným snížením jejich sérových koncentrací (Svačina, 2010).

Většina intracelulárního hořčíku je vázána na enzymy, proteiny a sloučeniny fosfátu (např. ATP). V ionizované formě je hořčík součástí mnoha kofaktorů a je tak nepostradatelným aktivátorem řady enzymů (Teplan, 2006). Těžká hypomagnezémie (< 0,5 mmol/l) může vést k srdečním arytmiím. Bývá popisován i abdominální diskomfort, anorexie a neuromuskulární příznaky jako třes, parestezie, tetanie, epilepsie, svalová slabost a ataxie. Při plánování suplementace hořčíku je nutné mít na vědomí, že hořčík přijatý enterální cestou se vstřebává pouze z 30 %. Enterální nebo perorální suplementace hořčíku tedy musí být minimálně dvojnásobná, než je požadovaný příjem.

Závažná hypokalémie (< 3 mmol/l) je spojena s vysokým rizikem srdečních arytmií, hypotenzí a srdeční zástavou. Můžou se objevit i gastrointestinální potíže jako zácpa nebo ileus. Dále se objevují neuromuskulární obtíže jako svalová slabost až paralýza, parestezie či rhabdomyolýza. Narušená funkce dýchacích svalů může vést ke vzniku respirační insuficience. (Bureš et al., 2006; Crook et al., 2001)

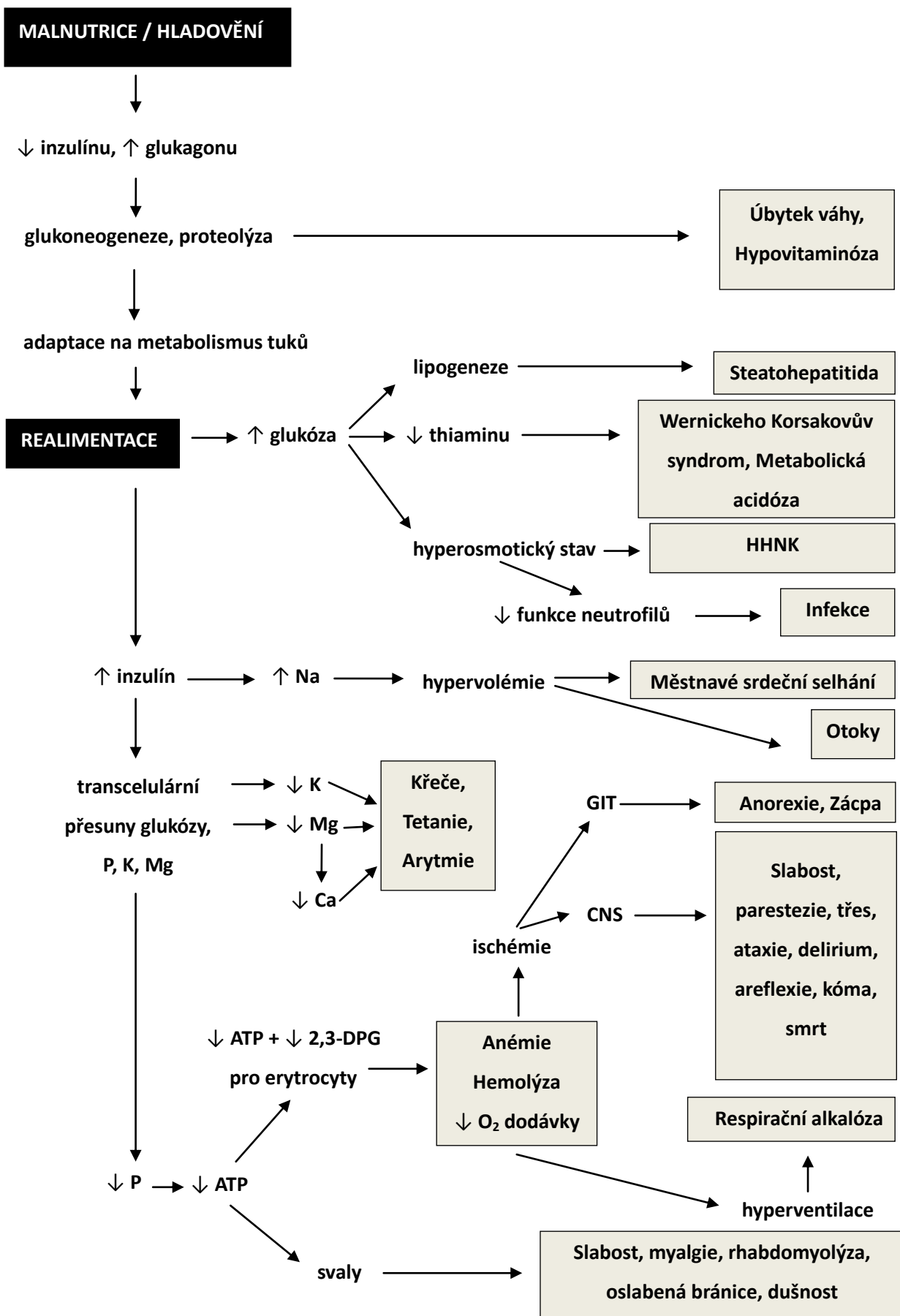


Schéma 2: Schéma patofyziologie realimentačního syndromu a klinická manifestace (šedě). HHNK–hyperosmolární hyperglykemická neketogenní kóma. Převzato a upraveno z Boateng et al. (2010)

2. Riziková populace

Zatímco patofyziologie realimentačního syndromu je poměrně dobře známá, podmínky, za kterých tento syndrom vzniká, nejsou zcela objasněné. Není jasné, proč u některých malnutričních pacientů k projevům RS vůbec nedochází, zatímco u jiných vyústí vážné projevy realimentační hypofosfatémie ve fatální život ohrožující následky (Khan et al., 2011; McCray et al., 2005). Pacienti ohrožení rozvojem RS jsou obecně ti, kterým se nedostává dostatečného nutričního příjmu, nejsou schopni využít živiny v dostatečné míře nebo mají nadměrné ztráty makro- či mikronutrientů. Zároveň ale při zavedení nutriční podpory dokáží nastartovat anabolické pochody. Rizikové stavy a diagnózy, u kterých se předpokládá zvýšené riziko rozvoje RS shrnuje Tab. 2.

Za nejohroženější pacienty jsou většinou považováni dlouhodobě podvyživené osoby s nízkými hodnotami BMI. Boateng et al. (2010) ve své analýze případových studií uvádí, že nejčastější diagnóza spojená s rozvojem RS byla anorexia nervosa, jež měla četnost 39 % ze sledovaných 49 případů diagnostikovaného RS. Následoval malabsorbční syndrom (22 %) a dále dysfágie a chronický alkoholismus (13 %).

V poslední době se však ukazuje, že rozvojem RS nejsou ohroženi jen dlouhodobě podvyživení jedinci. Některé studie dokumentují rozvoj RS i u krátkodobě hladovějících pacientů (48 h. hladovění), u kterých nebyl zaznamenán žádný výrazný úbytek váhy ani nízké BMI (Marik et Bedigian, 1996; Marvin et al., 2008). Tito pacienti se na první pohled jeví nutričně zcela v pořádku, a proto je nezachytí běžné screeningové metody na vyhledání malnutričních pacientů. Je tedy zapotřebí najít jiné možnosti, jak takovéto pacienty v riziku rozvoje RS včas odhalit.

Rizikový stav	Příklady rizikových agens	Reference
Psychiatrická porucha	Anorexia nervosa, chronický alkoholismus, deprese	Boateng et al. (2010); Kasai, Okajima, Takano et Kato (2009); Norris, Pinhas, Nadeau et Katzman (2012); Oconnor, Wheeler et Bethune, 1977; Stanga et al. (2008)
Podvýživa	Kwashiorkor, marasmus, chronické zvracení a průjmy, dysfagie, porucha střevní motility, Crohnova choroba, chronická pankreatitida, malabsorbční stavy, syndrom krátkého střeva, gastrointestinální píštěle, bariatrické výkony, dlouhotrvající hypokalorická výživa, morbidní obezita s výrazným váhovým úbytkem, hladovková stávka, nízká socioekonomická úroveň	Boateng et al. (2010); Khan et al. (2011); McCray et al. (2005); Svačina (2010)
Onkologické onemocnění	Chemoterapie, radioterapie	Khan et al. (2011); McCray et al. (2005); Tresley et Sheean (2008)
Metabolické onemocnění	Neléčený diabetes mellitus, inzulinoterapie, hemodialýza	Boateng et al. (2010); Fuentesbella et Kerner (2009); Khan et al. (2011)
Onemocnění srdce, ledvin, GIT	Antacida, diuretika	Bureš et al. (2006); Gariballa (2008); Marvin, Brown, Portlock et Livingstone (2008)
Hospitalizace	Hospitalizovaní pacienti propuštěni do vlastní domácí péče, hospitalizovaní nemocní ponechaní dlouhodobě v režimu „nic per os“ z důvodu různých vyšetření	Bureš et al. (2006); McCray et al. (2005)

Tab. 2: Stavy, u kterých se předpokládá vysoké riziko rozvoje RS.

3. Incidence realimentačního syndromu

Incidence RS je doposud neznámá. Nebyla provedena žádná kontrolovaná randomizovaná studie zabývající se četností výskytu tohoto syndromu. Navíc neexistuje žádná oficiální mezinárodně uznávaná definice RS (Khan et al., 2011; Mehanna, Nankivell, Moledina et Travis, 2009). Mírné a nevýrazné příznaky syndromu tak mohou zůstat neodhaleny či mohou být připisovány jiným příčinám. Naopak nízké sérové hladiny fosfátu, draslíku a hořčíku, o kterých by se dalo uvažovat v souvislosti s RS, mohou být vyvolány i z jiných než realimentačních příčin (McCray et al., 2005). Z těchto důvodů není možné provést kvalitní a rozsáhlý epidemiologický průzkum.

Výsledky různých prospektivních i retrospektivních studií zabývajících se incidencí RS či hypofosfatémií se výrazně liší. Jedním z důvodů je rozdílnost diagnostického měřítka. Jako klíčové diagnostické kritérium je nejčastěji chápána závažná hypofosfatémie. Avšak její hodnota, pro kterou je pacient zařazen do studie s rizikem nebo diagnózou RS, se v různých studiích liší (Tab. 3). Rozdíl v incidenci je také významný u studií prováděných na všeobecně hospitalizovaných pacientech ve srovnání se studii zaměřenými na riziková oddělení pro rozvoj RS, např. JIP či onkologická oddělení (Hoffmann, Zemlin, Meyer et Erasmus, 2008). Velkou roli v rozdílnosti výsledků dále hraje stáří studie. Starší studie hlásí několikanásobně vyšší úmrtnost v souvislosti s hypofosfatémií než ty současné. Je to pravděpodobně z toho důvodu, že v minulosti byla aplikace naddimenzované umělé výživy častější než nyní (Boateng et al., 2010). Dnes se také klade větší důraz na prevenci RS. V ideálním případě začnou být minerály adekvátně suplementovány již při prvních projevech sérových dysbalancí, takže k výraznějším projevům RS vůbec nedojde (Tresley et Shean, 2008).

Pro ukázkou, jak se odhady v incidenci RS liší, uvádím příklady následujících studií. Marik et Bedigian (1996) např. udává výskyt RS na JIP po zahájení realimentace u 34 % malnutričních pacientů (21/62). González Avila et al. (1996) se zabýval výskytem RS u onkologicky nemocných a ve studii prováděné na 106 onkologických pacientech udává incidenci RS u 24,5 % pacientů. Fan, Ren, Wang et Li (2004) prováděl výzkum na 158 pacientech s gastrointestinálními píštělemi a RS se projevil u 9,5 % pacientů (15/158). Hoffmann et al. (2008) v rozsáhlém výzkumu na 45 394 hospitalizovaných pacientech popisuje incidenci hypofosfatémie pouze 2 % (861/45 394). Nejvyšší výskyt hypofosfatémie přitom registruje na JIP se 45 % (n=278) z toho 10 % (n=63) v důsledku

realimentace. Rio et al. (2013) provedl prospektivní kohortovou studii na 243 dospělých pacientech, u kterých byla indikována aplikace parenterální či enterální výživy a RS se projevil u 2 % pacientů (3/243). Camp et Allon (1990) ve studii na 10 197 hospitalizovaných pacientech udává incidenci vážné hypofosfatémie 0,43 % a největší výskyt sleduje u malnutričních a diabetických pacientů s ketoacidózou. Martínez et al. (2006) prováděl výzkum na 215 postoperativních pacientech na totální parenterální výživě (PV). U 18,1 % pacientů se rozvinula hypofosfatémie do 96 hodin po zavedení PV i přes to, že PV byla obohacena fosfáty.

Hypofosfatémie diagnostikující RS (mmol/l)	< 0,6	< 0,65	≤ 0,33	< 2,5	< 0,32	< 0,65
Reference	Zeki, Culkin, Gabe et Nightingale (2011)	Marik et Bedigian (1996)	Camp et Allon (1990)	González Avila, Fajardo Rodríguez et González Figueroa (1996)	Rio, Whelan, Goff, Reidlinger et Smeeton (2013)	Marvin et al. (2008)

Tab. 3: Demontrace různého pojetí diagnostiky RS charakterizované poklesem fosfatémie v souvislosti se zavedením výživy.

Zajímavé je, že panují odlišné názory na vliv užití parenterální a enterální výživy v souvislosti s rozvojem RS. Některé studie popisují vysoký výskyt RS hlavně u pacientů, kterým byla zavedena parenterální výživa (Boateng et al., 2010; Martínez et al., 2006; Weinsier et Krumdieck, 1981). Zeki et al. (2011) naopak zaznamenává vyšší výskyt realimentační hypofosfatémie u pacientů živených enterálně ve srovnání s těmi na PV. Z pacientů spadajících do skupiny ohrožené vznikem realimentační hypofosfatémie, pozoroval vyšší výskyt RS u pacientů živených nasogastrickou sondou (33 %) ve srovnání s parenterálně živenými pacienty (13 %). Teoreticky jsou pro tento fakt možná dvě vysvětlení. Enterální výživa bývá často zaváděna na poměrně nízkých dávkách, které se postupně navyšují. Je to z toho důvodu, aby se omezila velká nálož sacharidů, která by mohla nadměrně stimulovat odpověď inzulinu, a tím nastartovat metabolické procesy vedoucí k realimentační hypofosfatémii (RH). Problém ale je, že nízké počáteční koncentrace enterální výživy (EV) nestačí pokrýt potřebu fosfátu a při zahájení realimentace se tento stav projeví realimentační hypofosfatémií. Možné řešení je dostatečná suplementace fosfáty. Ovšem je třeba si uvědomit, že míra absorpce fosfátů podaných

enterálně je mnohem méně předvídatelná než u parenterální suplementace. Druhý možný důvod, proč se realimentační hypofosfatémie vyskytuje častěji u nasogastrické sondy než u PV, je následující. Produkce inzulínu je mnohem větší u glukózy podané enterální cestou, než u stejného množství glukózy podané parenterálně (Zeki et al., 2011). Tento inkretinový efekt je způsoben produkcí hormonů GIP a GLP-1. Enterální výživa tak stimuluje větší sekreci inzulínu ve srovnání s výživou parenterální (Kieffer, 2004).

4. Prevence a léčba

Obecně se jako nejlepší způsob přístupu k RS doporučuje zaměřit se na prevenci vzniku syndromu (Boateng et al., 2010; Crook et al., 2001; Khan et al., 2011; Kraft, Btaiche et Sacks, 2005; Marinella, 2003; Mehler, Winkelman, Andersen et Gaudiani, 2010; Tresley et Sheean, 2008). Lze se tak vyvarovat komplikacím, jež jsou spojeny s následnou léčbou realimentačního syndromu. Aby byla prevence úspěšná, je třeba dobře zvládnout tři oblasti. (1) Včas identifikovat pacienty ohrožené vznikem RS, (2) zavést jim vhodný nutriční režim a (3) monitorovat pacienty během realimentace (Khan et al., 2011).

Včas a efektivně diagnostikovat jedince ohrožené rozvojem RS je bohužel velmi těžké. Existuje mnoho doporučení pro rozpoznání rizikových pacientů, žádné z nich však nelze označit jako *Evidence Based*. Úmrtnost a komplikace spojené s RS by mohly být významně sníženy, pokud by se podařilo najít spolehlivé *screeningové* ukazatele předpovídající vznik RS ještě před zavedením výživy. Doposud neexistuje žádný mezinárodně uznávaný postup pro včasné zachycení rizikových pacientů. Rizikové *markery*, které by spolehlivě zachytily ohrožené jedince, se stále hledají. Odborná literatura popisuje několik málo biochemických ukazatelů, které se pro předpověď RS ukázaly být poměrně úspěšné. Tyto ukazatele jsou však spíše předmětem dalšího zkoumání a jejich využití zatím není součástí běžné klinické praxe. Pro nedostatek informací o možnostech včasné identifikace rizikových pacientů si některé nemocnice vytvořily vlastní manuály pro včasné zachycení a prevenci RS (Portsmouth Hospitals NHS Trust, 2007; Royal United Hospital Bath NHS Trust, 2011). V roce 2006 vytvořila britská společnost National Institute of Clinical Excellence (NICE) příručku pro zachycení pacientů ve vysokém riziku rozvoje RS.

4.1. Příručka National Institute of Clinical Excellence

V příručce pro zachycení pacientů ve vysokém riziku rozvoje RS, publikované společností NICE, jsou uvedena kritéria pro rozpoznání rizikových pacientů (Tab. 4) a u takto identifikovaných jedinců je následně doporučen postup realimentace (Tab. 5).

Přítomno jedno nebo více z následujících kritérií:	Přítomna dvě nebo více z následujících kritérií:
BMI < 16 kg/m ²	BMI < 18,5 kg/m ²
Neúmyslná ztráta váhy > 15 % během posledních 3 – 6 měsíců	Neúmyslná ztráta váhy > 10 % během posledních 3 – 6 měsíců
Nízký nebo žádný nutriční příjem trvající déle než 10 dnů	Nízký nebo žádný nutriční příjem trvající déle než 5 dnů
Nízké hladiny fosfátu, draslíku a hořčíku před zahájením realimentace	Diagnostikován abúzus alkoholu, užívání inzulínu, antacid či diuretik, chemoterapeutická léčba

Tab. 4: Kritéria pro určení pacientů ve vysokém riziku rozvoje RS dle NICE. Převzato a upraveno z NICE (2006).

Tato a další příručky si kladou za cíl minimalizovat výskyt vzniku RS pomocí včasné identifikace ohrožených pacientů. Pro tento účel nejčastěji využívají hodnotu BMI, váhový úbytek, nedostatečný nutriční příjem a nízké sérové koncentrace P, K a Mg. Poměrně velké množství odborných publikací se k doporučením NICE přiklání. Přesto několik současných studií podrobilo takto nastavená kritéria bližšímu zkoumání (Rio et al., 2013; Zeki et al., 2011). Ukázalo se, že zhruba třetina pacientů na umělé výživě je dle kritérií NICE ohrožena vznikem RS, avšak z této skupiny se RS projeví zhruba u pouhé čtvrtiny rizikových jedinců. Poměrně velká skupina pacientů je tedy identifikována jako riziková (n = 23,7 %), z toho u většiny takto vybraných pacientů se RS neprojeví (n = 69,21 %). Tento jev může být teoreticky vysvětlen tím, že diagnostika RS je vztahována pouze k absolutní hodnotě nízké sérové koncentrace fosfátů. Bylo by tedy vhodné upravit doporučení odborných společností tak, aby měly vyšší specifitu a senzitivitu (Zeki et al., 2011).

NICE (2006) dále doporučuje u vážně nemocných či zraněných pacientů zahájit PV či EV na méně než 50 % odhadované nutriční potřeby. Plné nutriční podpory by se mělo dosáhnout během prvních dvou dnů realimentace. U pacientů spadajících do rizikové skupiny pro rozvoj RS, doporučuje NICE (2006) následující nutriční opatření (Tab. 5).

Doporučený postup realimentace:

- Zahájit nutriční podporu na max. 10 kcal/kg/den, postupně navyšovat energetický příjem a plného nutričního příjmu dosáhnout během 4 – 7 dnů
- V extrémních případech* dávkovat pouze 5 kcal/kg/den
- Upravit objem tělních tekutin, monitorovat jejich bilanci a sledovat celkový tělesný stav
- Před zahájením realimentace a během jejích prvních 10 dnů poskytnout:
200 – 300 mg/den thiaminu per os, 1 – 2 tab. vitamínu B co strong, vyváženou suplementaci multivitaminu a stopových prvků 1 x denně (pokud je třeba 3 x denně) dávkovat intravenózně vitamíny skupiny B
- Zahájit parenterální, enterální či orální suplementaci minerálů: draslík (2 – 4 mmol/kg/den), fosfáty (0,3 – 0,6 mmol/kg/den) a hořčík (0,2 mmol/kg/den intravenózně nebo 0,4 mmol/kg/den orálně). Realimentace se zahajuje okamžitě, i pokud jsou sérové koncentrace minerálů nízké.

Tab. 5: Postup realimentace u pacientů s vysokým rizikem rozvoje RS. *BMI < 14 kg/m² nebo zanedbatelný nutriční příjem více než 15 dní. Převzato a upraveno z NICE (2006).

Tato doporučení se snaží minimalizovat rizika rozvoje RS, avšak na úkor velmi nízkého nutričního příjmu. Nedostatečný příjem živin může prodloužit dobu hospitalizace pacienta, zvýšit počet komplikací a mortalitu (Kohout, P. et Kotrlíková, E., 2009). Navíc Rio et al. (2013) uvádí, že nepotvrdil domněnku o prevenci vzniku RS zavedením hypokalorické výživy. RS se vyvinul u tří pacientů (3/243) identifikovaných jako riziková i přes to, že byli živeni hypokalorickou výživou (800 kcal/24 h. nebo 50 % odhadované energetické potřeby). Marvin et al. (2008) ale ve své studii naopak dokládá, že pokud je PV zavedena z počátku na více než 70 % energetické potřeby, riziko rozvoje RS výrazně stoupá.

Dále je sporné, zda doporučované dávky suplementovaných minerálů v *guidelinech* jsou dostatečné. Terlevich et al. (2003) se zaměřil na léčbu hypofosfatémie v souvislosti s RS (< 0,5 mmol/l) a dospěl k závěru, že intravenózní aplikace fosfátů v dávce 50 mmol/24 h. je bezpečná a jedná se o velmi úspěšnou léčbu hypofosfatémie. Během 72 h. 93 % pacientů po aplikaci intravenózního fosfátu v dávce 50 mmol/24 h. dosáhlo sérové koncentrace fosfátů $\geq 0,5$ mmol/l. U 33 % pacientů bylo třeba dávku fosfátu dokonce zdvojit- až ztrojnásobit, aby bylo dosaženo sérové koncentrace fosfátů > 0,5 mmol/l. I tyto vyšší dávky však byly shledány jako bezpečné, a především účinné pro léčbu hypofosfatémie. Pro srovnání s touto studií NICE (2006) doporučuje u ohrožených pacientů suplementovat fosfát v dávce pouze 0,3 – 0,6 mmol/kg/den. To by při průměrné váze pacienta 60 kg znamenalo dávku fosfátu pouhých 36 mmol/24 h. Je tedy diskutabilní, zda doporučovaná suplementace minerálů

v příručkách zabývajících se prevencí RS je dostatečná a zda ji lze považovat za úspěšnou v prevenci vzniku RS.

4.2. Další možné rizikové ukazatele a screeningové postupy

4.2.1. Nutritional Risk Screening 2002

K nízké schopnosti NICE identifikovat ohrožené pacienty, u kterých se se rozvine RS, se přiklání i Marvin et al. (2008) a jako přesnější screeningový prostředek navrhuje využít dotazník NRS (Nutritional Risk Screening 2002). Pacienti, kteří dosáhli v NRS tří a více bodů, měli častější výskyt RS než pacienti identifikovaní jako vysoce riziková dle NICE nebo se skórem čtyři a více bodů dle dotazníku MUST (Malnutrition Universal Screening Tool). Důvod, proč NRS vychází ve srovnání s NICE a MUST jako spolehlivější prostředek pro vyhledání pacientů ohrožených vznikem RS, si autor vysvětluje následovně. Zdá se být totiž výhodnější neposuzovat parametry jako nízké BMI, významný úbytek váhy či historii nedostatečného příjmu stravy jako samostatné rizikové faktory, ale nahlížet na ně v kombinaci jako v případě NRS. Pouze nízké BMI, anebo jen výrazný úbytek váhy se nejspíše nedají považovat za spolehlivý znak pro rozvoj RS (Marvin et al., 2008). Naopak některé studie dokumentují případy, kdy se RS rozvinul i u pacientů, kteří před zavedením PV hladověli jen pouhé dva dny, přičemž jejich nutriční stav nebyl z dlouhodobého hlediska nijak vážně narušen. Zdá se tedy, že i krátké období hladovění (48 h.) je dostatečný rizikový faktor pro rozvoj RS, aniž by zároveň muselo být přítomno nízké BMI nebo významný úbytek váhy (Marik et Bedigian, 1996; Marvin et al., 2008).

4.2.2. Prealbumin

Právě pro tyto případy, kdy je nutriční stav zhoršen pouze krátkodobě, a změny v úbytku váhy nejsou patrné, by se jako rizikový ukazatel pro rozvoj RS mohl využít prealbumin. Jedná se o velmi citlivý nutriční ukazatel, jehož poločas rozpadu činí pouhé dva dny (Beck et Rosenthal, 2002). Pacienti s nízkými hodnotami prealbuminu mají vyšší riziko vzniku RS než pacienti s normálními hodnotami (Gaudiani, Sabel et Mehler, 2014; Marik et Bedigian, 1996). Pokles sérové koncentrace prealbuminu < 110 mg/l již může být považován jako rizikový faktor pro rozvoj RS (Marik et Bedigian, 1996).

4.2.3. Leptin a IGF-1

V posledních několika letech se jako další možný *marker* pro předpověď rozvoje RS zkoumá využití leptinu a IGF-1. Oba *markery* by se mohly dát využít jako screeningové

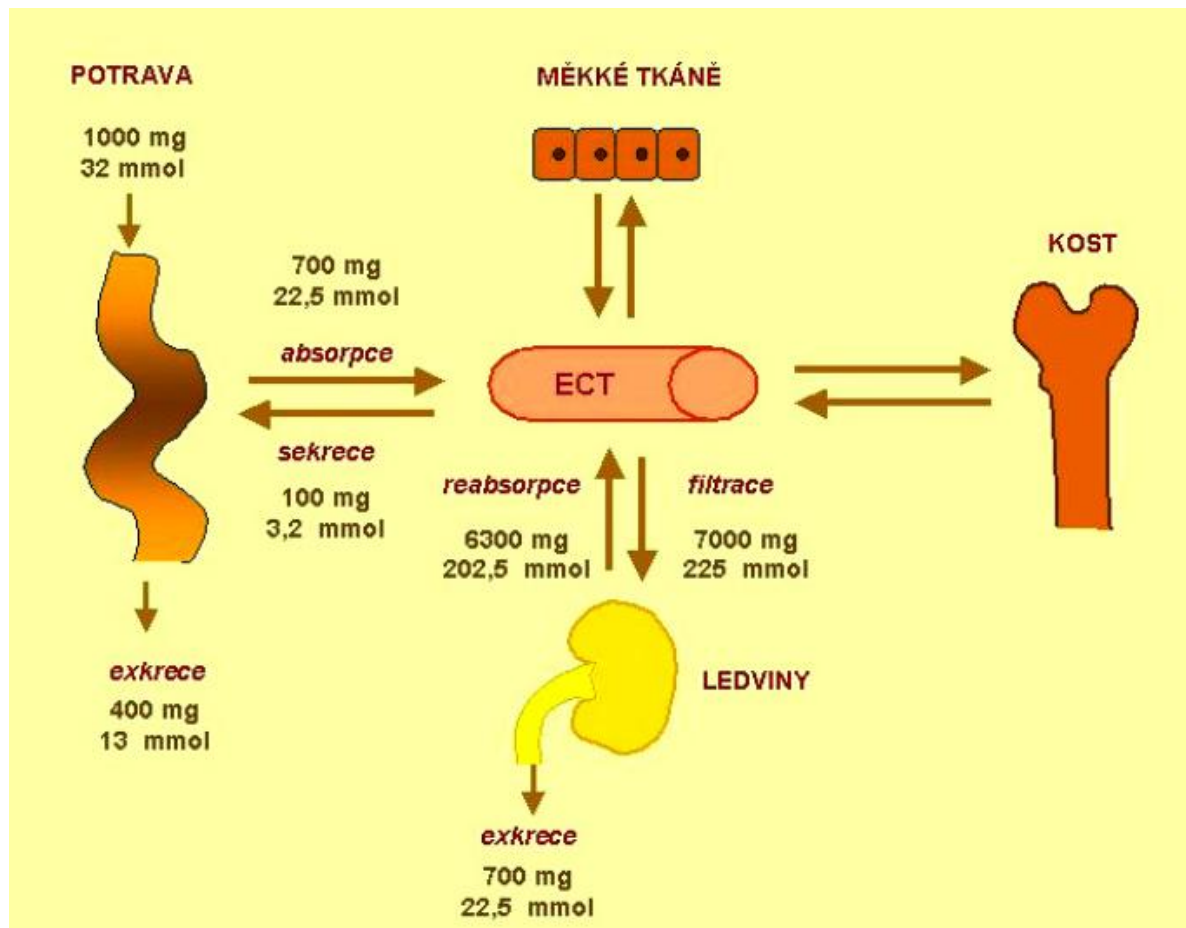
parametry pro včasné zachycení RS (Elnenaei et al., 2011; Goyale et al., 2014). Během období zhoršeného nutričního příjmu oba parametry významně klesají (Elnenaei et al., 2011). Hlavní funkcí leptinu je adaptace organismu na hladovění a jeho sérové koncentrace vypovídají o aktuálních zásobách tuku v organismu (Korbonits et al., 2007). IGF-1 je zase vylučován vlivem působení růstového hormonu a má výrazný anabolický účinek. Ovlivňuje nárůst proteosyntézy a pokles glukoneogeneze. Předpokládá se, že vztah mezi koncentrací IGF-1 a mírou malnutrice však není lineární. IGF-1 začne významně klesat, až když nedostatek energetického příjmu dosáhne určité kritické hranice (Caregaro et al., 2001).

Elnenaei et al. (2011) ve své studii dokumentuje využití realimentačního indexu (RI) jako možného přesnějšího biochemického ukazatele pro rozvoj realimentační hypofosfatémie. Ten je definován jako $RI = \frac{\text{leptin} \times \text{IGF-1}}{2800}$. Dle jeho průzkumu má RI vyšší senzitivitu i specifitu pro rozpoznání rizika realimentační hypofosfatémie ve srovnání s leptinem nebo IGF-1 samotným.

Pro včasnou predikci rozvoje RS byly zkoumány i další parametry jako např. albumin, vápník, C-reaktivní protein, urea nebo glykémie. Jejich význam pro předpověď RS však nebyl prokázán (Marvin et al., 2008).

4.2.4. Bilance fosforu

U dospělého jedince činí obsah fosforu v organismu zhruba 22,5 mmol (700 g), z toho asi 85 % je uloženo v kostře, 14 % intracelulárně a pouze 1 % extracelulárně. V samotném séru je obsaženo pouhých 0,03 % celkového tělesného fosforu. Za podmínek normálního a vyváženého příjmu stravy dospělý jedinec přijme asi 32 mmol fosforu, z toho je v tenkém střevě absorbováno zhruba 60–80 % (22,5 mmol/den). Míra absorpce závisí na množství fosforu přijatého ve stravě, jež může být dosti variabilní. V ledvinách se dále z celkového filtrátu reabsorbuje 80–90 % fosforu a pouze 10–20 % je vyloučeno močí (22,5 mmol/den). V případě deficitu fosforu v organismu se ale jeho absorpce může zvýšit (Obr. 1) (Masopust et Průša, 1999; Teplan, 2006; Velíšek, 1999).



Obr. 1: Denní bilance fosforu. Převzato z http://che1.lf1.cuni.cz/html/Kost-teorievseobecni0910%20_3_.pdf.

4.2.5. Bilance hořčíku a draslíku

Hořčík je v těle dospělého jedince přítomen v množství 21 – 25 g, z toho 2/3 jsou uloženy v kostech, téměř 1/3 intracelulárně a pouze 1 – 2 % extracelulárně. Normální hodnoty magnezémie se pohybují v rozmezí 0,75 – 0,95 mmol/l. Průměrný příjem hořčíku je 320 mg/den (13,3 mmol). Z přijatého hořčíku je v tenkém střevě absorbováno 30–40 %, avšak za podmínek nedostatečného příjmu ve stravě se může absorpce zvýšit až na 70–80 %. Za fyziologických podmínek je ledvinami profiltrováno 3 500 mg/den (146 mmol) a reabsorbováno bývá 97 %. Normální odpady magnezia do moči se pohybují v rozmezí 1,7 – 8,2 mmol/den (Teplan, 2006).

Draslík je v těle dospělého jedince obsažen v množství 4 000 mmol, přítom v extracelulární tekutině se nachází pouze 2 % z celkového množství (Schück, 2006). Normální koncentrace v séru se pohybuje v rozmezí 3,5 – 5 mmol/l (Teplan, 2006). Z potravy se vstřebává zhruba 90 % přijatého draslíku a zbylých 10 % je vyloučeno stolicí. Ledviny denně profiltrují

zhruba 800 mmol draslíku, z toho se reabsorbuje přibližně 81 – 96 %. Odpady draslíku do moči se pohybují v rozmezí 30 – 80 mmol/den (Jabor et kolektiv, 2008; Schüick, 2006).

4.2.6. Energetický výdej a nepřímá kalorimetrie

Ke sledování energetické potřeby pacienta se v klinické praxi nejčastěji využívá měření nepřímé kalorimetrie. V porovnání s Harris – Benedictovou rovnicí vykazují data získaná z nepřímé kalorimetrie daleko přesnější výsledky (Daly et al., 1985). Přístroj na měření nepřímé kalorimetrie vyhodnocuje využití nutričních substrátů v čase. Měří poměr mezi vydechaným CO₂ a spotřebovaným O₂, který se označuje jako respirační kvocient (RQ). Oxidace různých metabolických substrátů ovlivňuje hodnotu RQ. Pro oxidaci glukózy RQ=1, pro tuky RQ=0,7 a pro bílkoviny RQ=0,8. Na základě poměru využívaných živin lze určit, jaký metabolický děj u pacienta převažuje. Při anabolismu pacient metabolizuje zejména sacharidy, při hladovění se hlavním metabolickým substrátem stávají tuky a při katabolismu dochází k degradaci svalové hmoty se zvýšeným využitím bílkovin (Ferrannini, 1988). Energetický výdej pacienta je stanoven v kcal/den a může být vypočten např. dle zjednodušeného vzorce: (VO₂ x 3,9) + (VCO₂ x 1,1). Energetická bilance pak činí poměr mezi příjmem a výdejem energie (Zadák, 2008).

4.2.7. Dusíková bilance

K vyhodnocení míry katabolismu bílkovin slouží i výpočet dusíkové bilance. Dusíková bilance je vyjádřena rozdílem mezi příjmem dusíku ve formě aminokyselin a jeho výdejem ve formě dusíkatých látek (v moči). Pozitivní dusíková bilance značí schopnost anabolismu pacienta. Negativní dusíková bilance svědčí o vyšší míře odbourávání bílkovin než je jejich příjem (Zadák, 2008). Celkový katabolický dusík vyloučený močí za 24 h. v (g) lze vypočítat ze vztahu:

Katabolický dusík N (g) = U_u (koncentrace urey v moči v mmol/l) x V (diuréza za 24 h.) x 0,0336 + N_e (ztráty dusíku kůží a stolicí – bez průmů = 1,5 g a při průměch 2,5–4 g) (Kohout et Kotrlíková, 2005).

Pro přepočítání dusíku na bílkoviny se využívá těchto vzorců:

Proteinový dusík (g) = aminokyseliny (g) : 6,25.

Bílkoviny (g) = aminokyseliny (g) x 0,9

Výzkumná část

5. Cíl výzkumu

Tato studie je zaměřena na zkoumání dalších možných ukazatelů, které by potenciálně mohly mít schopnost předvídat vznik RS. Cílem tohoto výzkumu je sledovat různé biochemické ukazatele těsně před zavedením a v časném úvodu realimentace s ohledem na možný pozdější výskyt klinických projevů realimentace, případně i realimentačního syndromu.

6. Hypotézy

V praktické části práce se zaměřím na potvrzení či vyvrácení následujících hypotéz.

H1: Pacienti zařazení do studie budou před započtím realimentace metabolisovat jako hlavní zdroj energie tuky. Zahájením výživy klesne míra katabolismu tuků a dojde k nárůstu využití sacharidů.

H2: Pacienti budou mít tendenci zvýšeně zadržovat draslík, což se projeví sníženými odpady draslíku do moči < 35 mmol/l.

H3: Pacienti budou mít tendenci zvýšeně zadržovat fosfáty, což se projeví sníženými odpady fosfátů do moči < 16 mmol/l.

H4: Pacienti budou mít tendenci zvýšeně zadržovat hořčík, což se projeví sníženými odpady hořčíku do moči $< 1,7$ mmol/l.

H5: Jedinci zařazení do výzkumu budou vykazovat snížené hladiny sérového prealbuminu $< 0,2$ g/l.

H6: Snížené hladiny prealbuminu $< 0,2$ g/l se projeví u většího množství pacientů než snížené hodnoty BMI $< 18,5$.

7. Metodika

Pro diagnostiku RS se v praxi využívá závažný pokles koncentrace sérových minerálů, zejména fosforu. Pro účely tohoto výzkumu však není vhodné vztahovat sledované parametry ke vzniku hypofosfatémie, jelikož pacienti zařazení do výzkumu budou již od samého začátku zavedení výživy velmi pečlivě realimentováni a suplementováni minerály i vitamíny (Papoušek, 2014). Ideálně by se pokles sérových minerálů neměl vůbec projevit, lze však předpokládat, že pacienti, u kterých bude celkový stav minerálů vyčerpan, budou hrazené ionty zadržovat ve zvýšené míře. Tento výzkum vychází z předpokladu, že u pacienta v úvodu realimentace, který bude mít zvýšenou potřebu zadržovat minerály a prošel obdobím zhoršeného nutričního stavu, by se za situace nedostatečné podpory hrazení vyčerpaných iontů projevila pokles sérových koncentrací těchto minerálů. Závažný pokles koncentrace sérových minerálů by následně mohl vyústit ve vznik realimentačního syndromu. Bude se sledovat, zda pacienti zařazení do výzkumu mají tendenci zvýšeně zadržovat minerály. Pro vyhodnocení míry reabsorpce iontů se budou monitorovat odpady fosforu, draslíku a hořčíku do moči. Pokud se u pacientů shledá zvýšená potřeba zadržovat minerály během realimentace, budou se u nich sledovat další biochemické hodnoty, jejichž výkyvy od normálních hodnot by s tímto stavem mohly být spojené. Takové parametry by pak teoreticky mohly hrát významnou roli při předpovídání rizika rozvoje RS. Předpoklad této studie je, že nárůst zadržování fosforu se projeví i u sledovaných pacientů zařazených do výzkumu a bude u nich možné pozorovat snížené odpady fosforu do moči. Bude však třeba vyloučit i ostatní příčiny, které by rovněž mohly ovlivňovat zadržování fosforu, ale nebyly by přímým důsledkem realimentace pacienta. Absorpce fosforu je např. snižována příjmem látek vázajících fosfor jako jsou vápník, hořčík a hliník. Bilance fosforu může být ovlivněna i příjmem léků obsahujících tyto prvky, zejména antacid. Jelikož je koncentrace fosforu v organismu závislá i na funkčním stavu ledvin a štítné žlázy, je třeba vyloučit akutní či chronické selhání ledvin, užívání diuretik, poruchy funkce štítné žlázy a kalciofosfátového metabolismu. Absorpci fosforu rovněž podporuje inzulin, tyreoidální hormony, růstový hormon a aktivní forma vitamínu D, jehož koncentraci zvyšuje i parathormon. Naopak kalcitonin a glukokortikoidy absorpci fosforu snižují (Teplan, 2006). Aby byla alespoň částečně vyloučena možnost ovlivnění zadržování fosforu z jiných než

realimentačních příčin, u pacientů budou měřeny sérové hodnoty 25-OH-vitamínu D, TSH a odpady kortizolu do moči za 24 h.

7.1. Typ výzkumu

Jedná se o monocentrickou observační studii založenou na prospektivní analýze kazuistické série hospitalizovaných pacientů s předpokládaným rizikem rozvoje RS. Výzkum byl prováděn na oddělení JIP a JNP IV. interní kliniky 1. LF UK a VFN v Praze. V rámci tohoto výzkumu byla již publikována bakalářská práce zaměřená na enterální a parenterální výživu v prevenci realimentačního syndromu (Papoušek, 2014).

7.2. Výzkumný soubor

Do výzkumu byli zařazeni pacienti na základě a priori stanovených vstupních a vylučovacích kritérií, kteří by teoreticky mohli být ohroženi vznikem RS. Tato kritéria z velké části vycházejí z doporučení (NICE, 2006). Tedy pacienti ve zhoršeném nutričním stavu, u kterých před zavedením výživy probíhal katabolismus z důvodu nedostatečného energetického příjmu. Zařazení pacienti museli být schopni realimentace o energetické hodnotě alespoň 20 kcal/kg/den, aby bylo možné pozorovat zvýšené nároky na spotřebu minerálů během realimentace. Zároveň ale bylo třeba vyřadit ty pacienty, kteří by i při znovuzavedené nutriční podpoře nebyli schopni nastartovat anabolické pochody. Z tohoto důvodu byli ze studie vyřazeni jedinci s vysokou zánětlivou aktivitou, pokročilým orgánovým selháním nebo s pokročilým či generalizovaným nádorovým onemocněním. Kritéria pro výběr těchto pacientů shrnuje Tab. 6. Pro jasnou identifikaci těchto pacientů jsem vytvořila vyhledávací protokol (Příloha 1).

Vstupní kritéria		Vylučovací kritéria
Indikace nutriční podpory o energetickém příjmu alespoň 20 kcal (83,7 kJ)/kg/den		Onemocnění s vysokou zánětlivou aktivitou, Klinická dg. sepse, CRP > 80, PCT > 1
Nízký nutriční příjem	BMI ≤ 18,5	Pacienti s pokročilým či generalizovaným nádorovým onemocněním
	Úbytek hmotnosti za poslední 3 měsíce více než 10%	
	Zanedbatelný či žádný přísun živin trvajících více než 10 dní (E příjem pod 25 % běžného příjmu = pod 2100 kJ)	
Pacienti musí být schopni spolupráce a pravidelného denního vážení		Pokročilé orgánové selhání CHOPN IV, Ci C-P C, NYHA III-IV, CKD IV, V

Tab. 6.: Kritéria pro výběr pacientů do výzkumu. Pacient musel splňovat všechny tři vstupní kritéria, zatímco vylučovací kritéria nesměla být přítomna. E – energetický, dg.–diagnóza, BMI – Body Mass Index, CHOPN – chronická obstrukční plicní nemoc, NYHA – New York Heart Association, CKD – Chronic Kidney Disease, Ci C-P C – jaterní cirhóza funkční stádium Child Pough C

7.3. Získávání a zpracování dat

Pacienti byli do výzkumu zapojeni po dobu pěti až sedmi dnů. Pokud bylo sledování pacienta zahájeno v pondělí, výzkum probíhal pět dnů a byl ukončen v pátek. Pokud bylo sledování zahájeno jiný den než v pondělí, pacient byl do výzkumu zapojen i přes víkend a sledování probíhalo až sedm dnů. Během výzkumu byli pacienti ošetřováni standardním způsobem a získávání dat nebylo nad rámec běžných ošetrovatelských úkonů. Každý den byl zaznamenán nutriční příjem pacienta a byly změřeny sérové koncentrace fosforu, draslíku a hořčíku. Každý den byl dále sledován odpad fosforu, draslíku a hořčíku do moči za 24 h. Jednou za dva dny byl pacient zvážen a byla provedena nepřímá kalorimetrie. Kalorimetrii nebylo možné využívat o víkendech, z tohoto důvodu se měření provádělo buď 1., 3. a 5. den (všední dny) a nebo 1., 3.–5. a 5.–7. den (víkend). Byly sledovány i další parametry jako BMI, glykémie, urea a kreatinin v séru, albumin, prealbumin, vitamín D celkový 25-OH a železo. Měřen byl i celodenní odpad urey a kortizolu do moči. Výzkum probíhal po dobu pěti měsíců. Během této doby se do studie na základě vstupních kritérií podařilo vybrat 5 pacientů. Sběr dat byl zajišťován s pomocí lékařů a sester, pro které byl vytvořen harmonogram vyšetřovaných parametrů a požadovaných úkonů (Příloha 2 a 3). Všechny sledované parametry byly analyzovány v Centrální laboratoři ÚKBLD VFN a 1. LF UK (všední dny) nebo ÚLBLD VFN a 1. LF UK (víkendy) s využitím akreditovaných metodik a rutinních analyzátorů.

U pacientů byla také 1., 3. a 5. den sledována energetická bilance (energetický příjem – energetický výdej) (Graf č. 1). Energetický příjem byl stanoven na základě známého množství přijaté energie (převážně formou PV). K vyhodnocení energetického výdeje byl použit klidový energetický výdej (RMR) z nepřímé kalorimetrie, který byl vynásoben faktorem fyzické aktivity (hodnota 1,2). Dále byla stanovena bilance bílkovin (přijaté bílkoviny – ztráty bílkovin). Odpady bílkovin byly určeny na základě stanovení katabolického dusíku (N) přepočítaného na množství bílkovin. K výpočtu byl použit vzorec:

Katabolický N (g) = U_u (koncentrace urey v moči v mmol/l) x V (množství moči za 24 h. v litrech) x 0,0336 + N_e (ztráty N kůží a stolicí v g – u pac. č. 4 použita hodnota $N_e = 3,5$ g, u ostatních pacientů $N_e = 2$ g).

Hodnota katabolického dusíku pak byla dosazena do vzorce pro výpočet dusíkové bilance:

N bilance = příjem N (g) – katabolický dusík N (g).

Dusíková bilance byla následně převedena na bilanci bílkovin dle vzorců:

proteinový dusík (g) = aminokyseliny (g) : 6,25

bílkoviny (g) = aminokyseliny (g) x 0,9

Nepřímá kalorimetrie byla prováděna na přístroji Quark RMR s kanopou, výrobce: Cosmed Srl Italy. Mezi sledované veličiny patřil respirační kvocient (ve výstupech z kalorimetru značen R), klidový energetický výdej (RMR) a procentuální zastoupení využitých živin. Respirační kvocient představuje poměr mezi V_{CO_2} (vydechovaný CO_2 v ml/min) a VO_2 (spotřebovaný O_2 v ml/min). Pro výpočet RMR byla použita Weirova rovnice:

$RMR = [3,9 \times (VO_2) + 1,1 \times (V_{CO_2})] \times 1,44$.

Oxidace lipidů a sacharidů byla vypočtena dle těchto vzorců (Blond et al., 2011; Ferrannini, 1988):

Podíl energie získané ze sacharidů = $4,55 \times V_{CO_2} - 3,21 \times VO_2 - 2,87 \times N$.

Podíl energie získané z tuků = $(1,67 \times VO_2 - V_{CO_2}) - 1,92 \times N$.

Energie získané z proteinů = $6,25 \times N$

Hodnota odpadu dusíku v moči/24h. (N) byla stanovena na 13 g.

Všechna získaná data byla ručně zpracována a vyhodnocena v programu Microsoft Excel 2010 a Microsoft Word 2010.

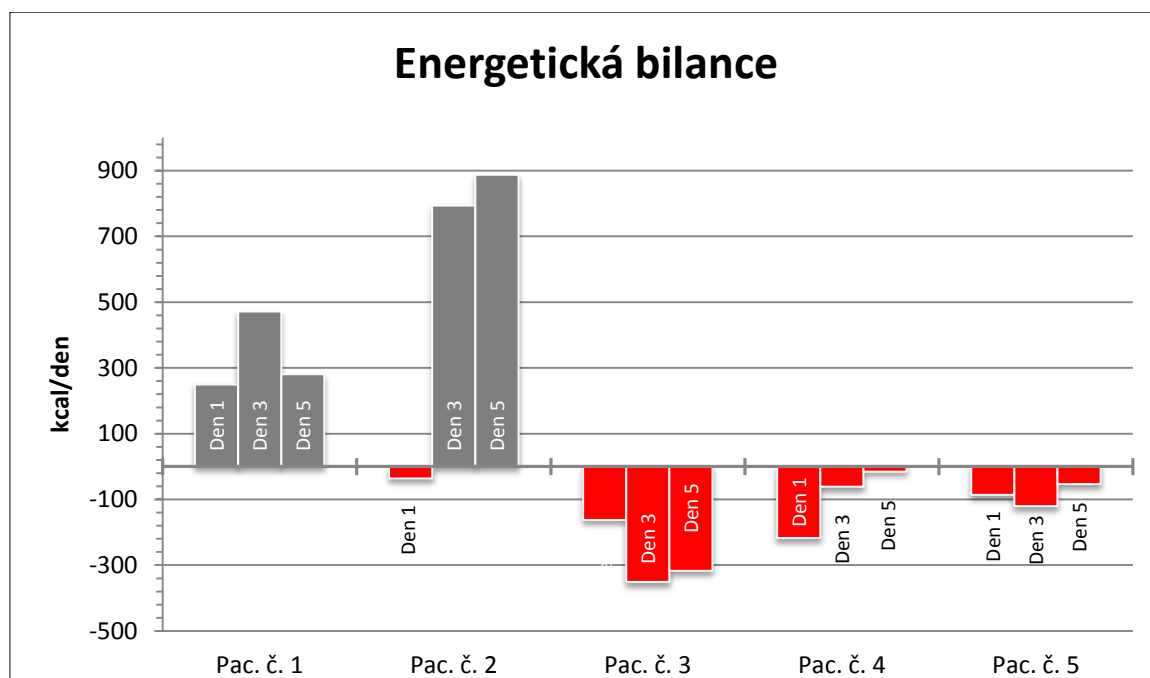
7.4. Etické okolnosti výzkumu

Všichni zařazení pacienti souhlasili s účastí v této studii a podepsali informovaný souhlas (Příloha 4), ke kterému byl přiložen i průvodní dopis (Příloha 5). Pacienti byli předem seznámeni se záměrem výzkumu a informováni o zachování jejich anonymity v rámci celé studie. Výzkum probíhal se souhlasem Etické komise Všeobecné fakultní nemocnice v Praze, která ho dne 17. 10. 2013 pod číslem jednacím 1847/13 S-IV jednohlasně schválila (Příloha 6).

8. Výsledky

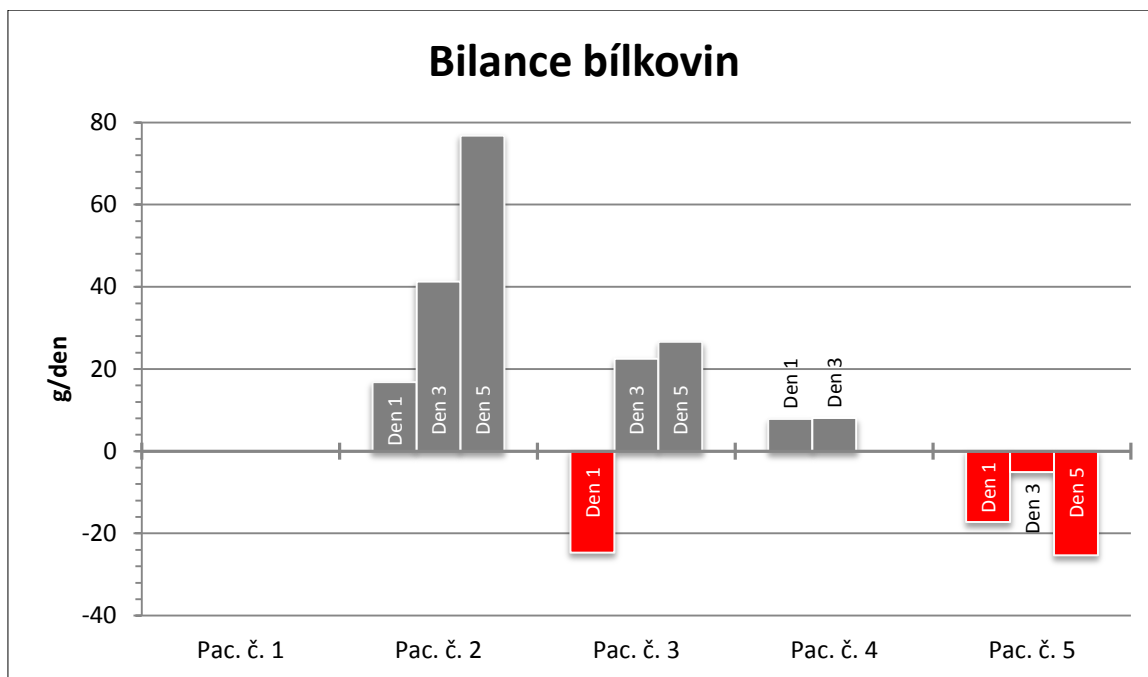
U žádného z pěti sledovaných pacientů nedošlo během průběhu studie k pozorování rozvinutého realimentačního syndromu, ani jiným vážnějším komplikacím spojeným se zahájením realimentace. Všichni pacienti byli živeni parenterálně s téměř zanedbatelným příjmem per os, což velmi zvýšilo kvalitu získaných dat, jelikož nedocházelo ke ztrátám iontů přes GIT ve formě průjmů.

U pacientů byla 1., 3. a 5. den sledována energetická bilance. Přetrvávající negativní energetická bilance se projevila u tří pacientů (3/5) (Graf č. 1).



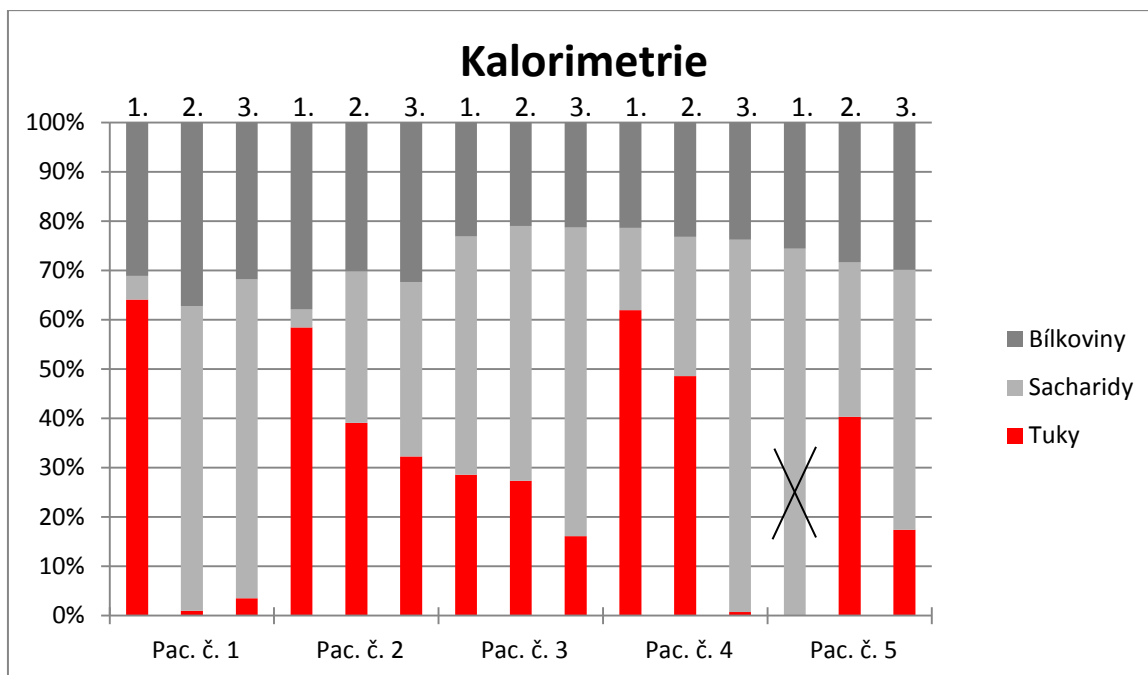
Graf č. 1.: Energetická bilance. Energetická bilance byla sledována 1., 3. a 5. den. Červené sloupce značí negativní energetickou bilanci (pacient měl vyšší výdej energie než příjem).

Dále byla sledována bilance bílkovin (Graf č. 2). Negativní dusíková bilance se projevila u dvou pacientů (2/4) (Graf č. 2).



Graf č. 2: Bilance bílkovin. Bilance byla sledována 1., 3. a 5. den. Červené sloupce značí negativní bilanci bílkovin (katabolismus bílkovin byl vyšší než jejich příjem). U pac. č. 1 nebylo provedeno měření odpadů urey a bilance bílkovin proto nemohla být stanovena.

Nepřímá kalorimetrie byla provedena první den před zahájením realimentace, třetí až pátý den a pátý až sedmý den sledování pacienta (Graf č. 3). V příloze 7 je ukázka anonymizovaných výsledků nepřímé kalorimetrie. Hodnoty naměřených R a RMR shrnuje Tabulka 7 a 8. Při prvním měření kalorimetrie (před zahájením realimentace) se prokázalo, že všichni pacienti (s výjimkou pac. č. 5 – předpokládaná chyba měření) využívali jako hlavní metabolický substrát tuky. U pacientů č. 1, 2 a 4 byl tuk před zahájením výživy dokonce metabolizován jako hlavní zdroj energie přibližně z 60 %. Výsledky z druhého měření již zachycují výrazné snížení katabolismu tuků a nastartování metabolismu sacharidů. Tento trend je ještě výraznější u výsledků z třetí kalorimetrie.



Graf č. 3: Nepřímá kalorimetrie. Čísla nad jednotlivými sloupečky znázorňují pořadí provedené kalorimetrie u každého pacienta. Hodnoty v % znázorňují procentuální podíl utilizace jednotlivých energetických substrátů na základě hodnot R a odhadovaných odpadů dusíku. U pac. č. 5 je v prvním dnu měření míra katabolismu tuků 0%, což je pravděpodobně chyba měření, jelikož pacient se nacházel ve výrazné malnutrici a za poslední čtyři měsíce měl úbytek váhy více než 7 kg.

	Měření č. 1	Měření č. 2	Měření č. 3
Pacient č. 1	0,76	0,96	0,96
Pacient č. 2	0,76	0,83	0,85
Pacient č. 3	0,87	0,88	0,91
Pacient č. 4	0,78	0,82	0,99
Pacient č. 5	0,99	0,83	0,9

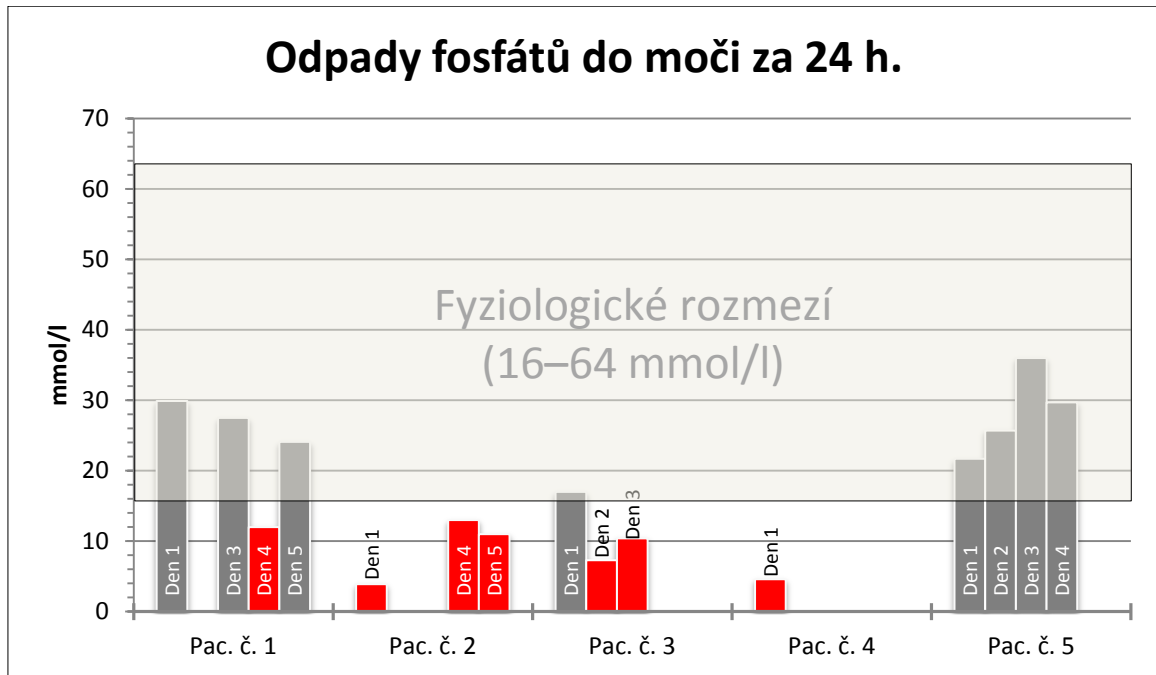
Tab. 7: Hodnoty R (respiračního kvocientu).

$R = \text{VCO}_2$ (vydechaný CO_2 v ml/min) : VO_2 (spotřebovaný O_2 v ml/min).

	Měření č. 1	Měření č. 2	Měření č. 3
Pacient č. 1	1151	966	1125
Pacient č. 2	953	1184	1106
Pacient č. 3	1552	1709	1681
Pacient č. 4	1681	1551	1513
Pacient č. 5	1405	1267	1211

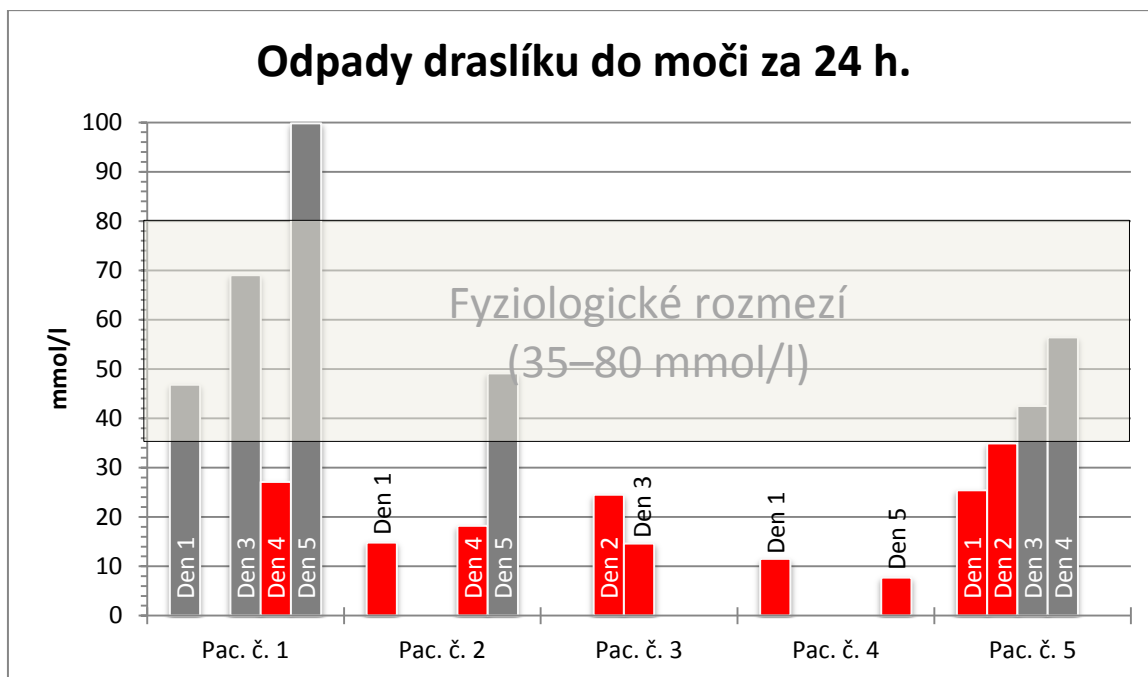
Tab. 8: Klidový energetický výdej RMR (kcal/den). $\text{RMR} = [3,9 \times (\text{VO}_2) + 1,1 \times (\text{VCO}_2)] \times 1,44$.

U žádného z pacientů se neprojevil významný pokles sérových hladin minerálů (Příloha 8). Přesto téměř všichni pacienti vykazovali značnou zádrž minerálů v moči a to zejména fosfátu a draslíku. Odpady fosfátů do moči se u všech pacientů pohybovaly v dolní polovině fyziologických mezí. Čtyři pacienti (4/5) vykazovali alespoň jeden den odpady fosfátu do moči pod hodnotu 16 mmol/l (Graf č. 4).

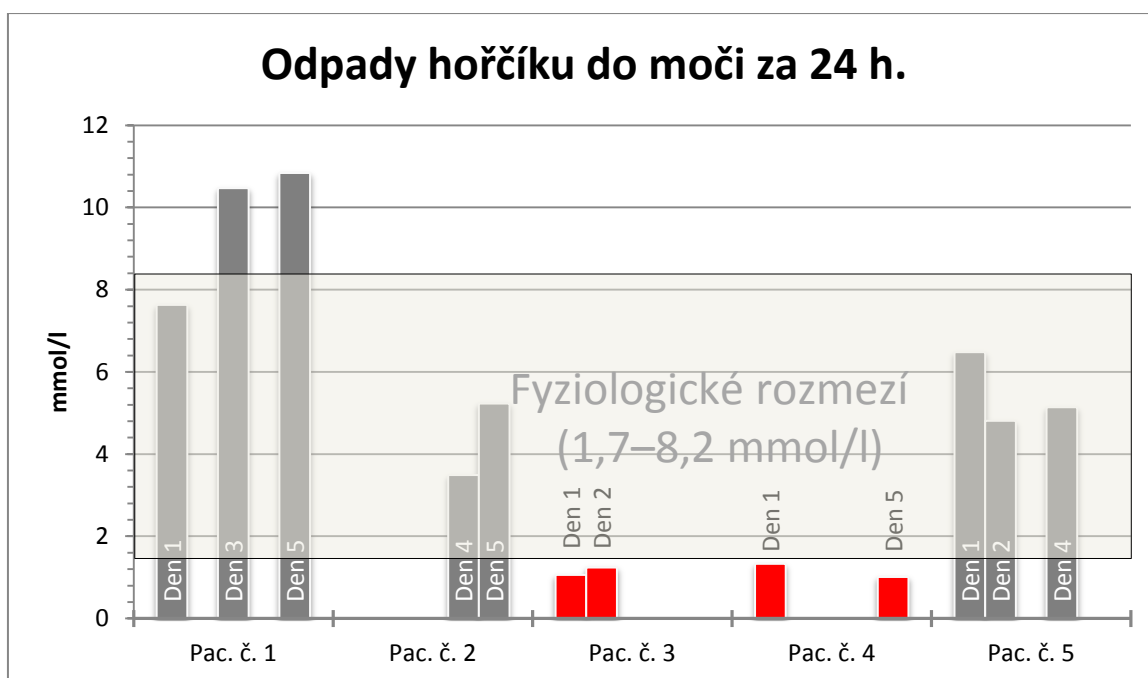


Graf č. 4: Odpady anorganických fosfátů do moči za 24 h (měřeno 1.–5. den). Šedý obdélník znázorňuje fyziologické rozmezí měřené hodnoty. Červené sloupce značí snížené odpady fosfátů do moči (zvýšenou míru zádrže fosforu).

U všech sledovaných pacientů (5/5) byly dále naměřeny snížené odpady draslíku do moči za 24 h. pod hodnotu 35 mmol/l (Graf č. 5). U hořčiku se pokles odpadů v moči projevil jen u dvou pacientů (2/5) a nebyl tak výrazný jako u fosforu a draslíku (Graf č. 6.).

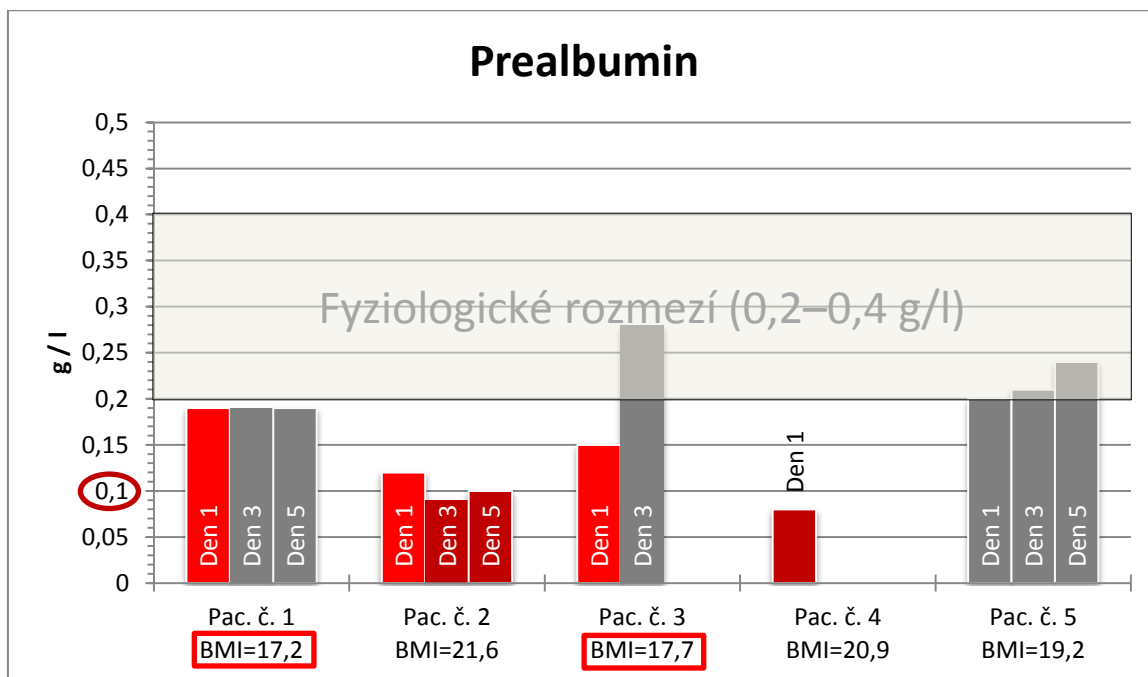


Graf č. 5: Odpady draslíku do moči za 24 h. (měřeno 1. – 5. den). Šedý obdélník znázorňuje fyziologické rozmezí měřené hodnoty. Červené sloupce značí snížené odpady draslíku do moči (zvýšenou míru zadržky draslíku).

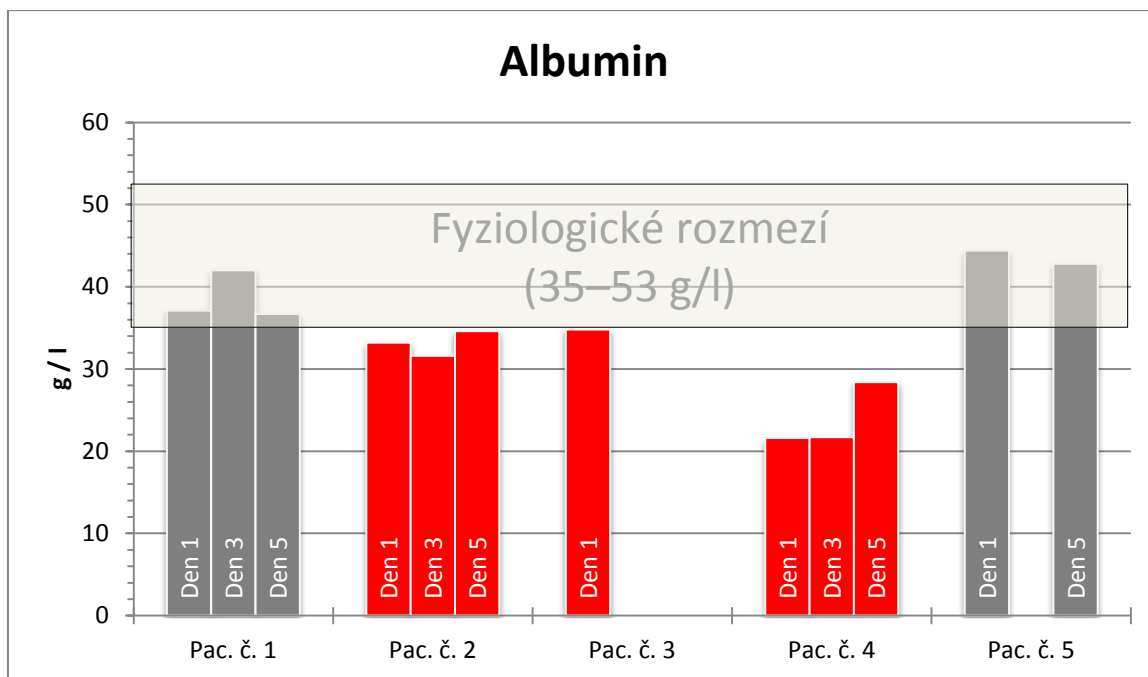


Graf č. 6: Odpady hořčíku do moči za 24 h (měřeno 1. – 5. den). Šedý obdélník znázorňuje fyziologické rozmezí měřené hodnoty. Červené sloupce značí snížené odpady hořčíku do moči (zvýšenou míru zadržky hořčíku).

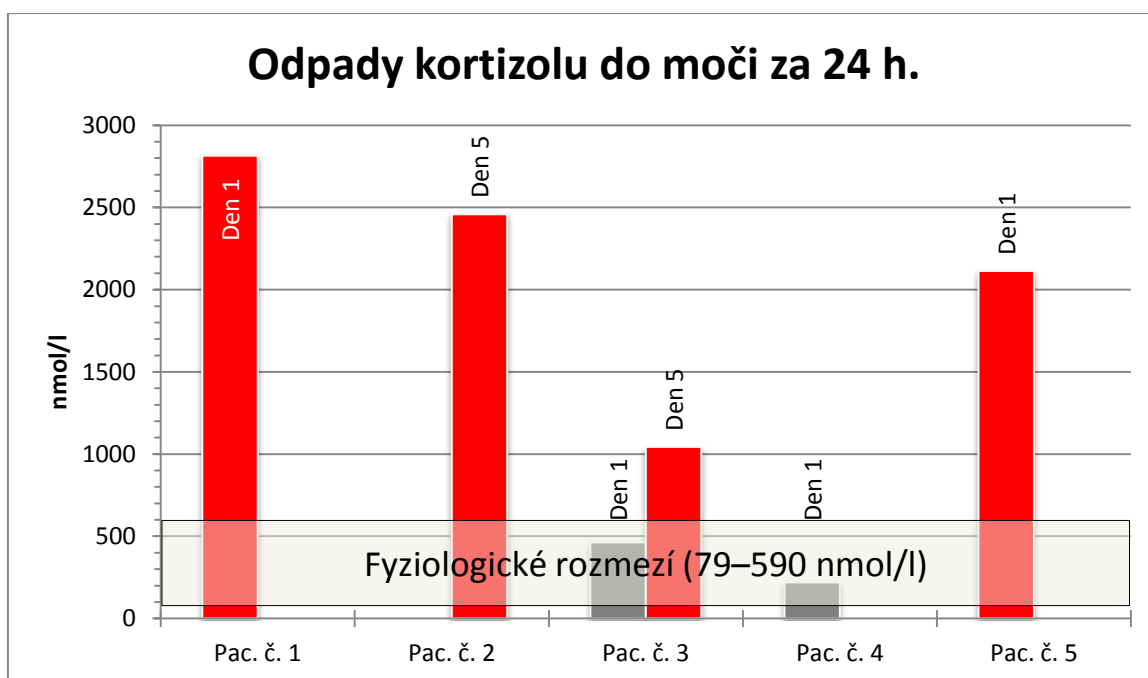
U čtyř pacientů se dále projevil pokles sérových hodnot prealbuminu, z toho u dvou pacientů dokonce pod 0,1 g/l (Graf č. 7). BMI s hodnotou < 18,5 se projevilo jen u dvou pacientů (pac. č. 1 a 3) a BMI < 16 se neprojevilo u žádného z pacientů. Snížené hodnoty albuminu byly zachyceny u tří pacientů (Graf č. 8). U čtyř pacientů se také projevil zvýšené odpady kortizolu v moči za 24 h. (Graf č. 9).



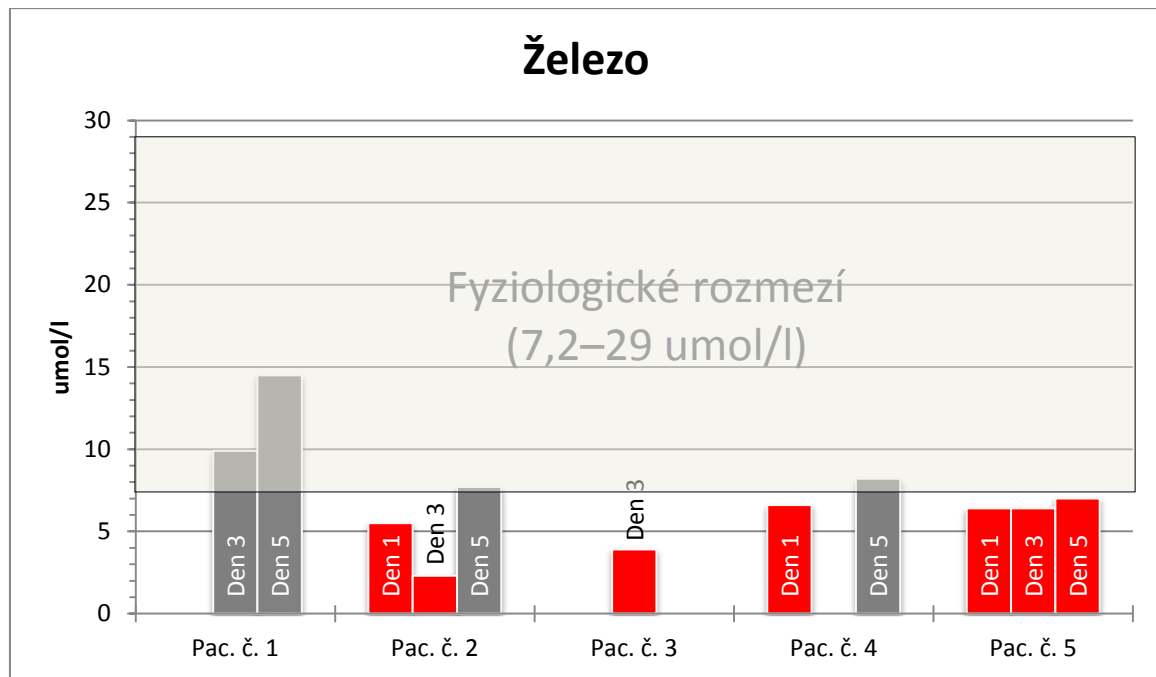
Graf č. 7: Sérové koncentrace prealbuminu (měřen 1., 3. a 5. den). Šedý obdélník znázorňuje fyziologické rozmezí měřené hodnoty. Světle červené sloupce značí snížené koncentrace prealbuminu pod fyziologickou mez. Tmavě červené sloupce značí pokles sérového prealbuminu pod 0,1 g/l, což je považováno za možný rizikový faktor vzniku RS. Červené rámečky označují pacienty s BMI < 18,5. Dle snížených hodnot BMI by byli v riziku dva pacienti. Dle snížených hodnot prealbuminu čtyři pacienti, z toho dva s poklesem prealbuminu pod 0,1g/l, u kterých je však BMI v normě.



Graf č. 8: Sérové koncentrace albuminu (měřen 1., 3. a 5. den). Šedý obdélník znázorňuje fyziologické rozmezí měřené hodnoty. Červené sloupce značí snížené koncentrace albuminu pod fyziologickou mez.

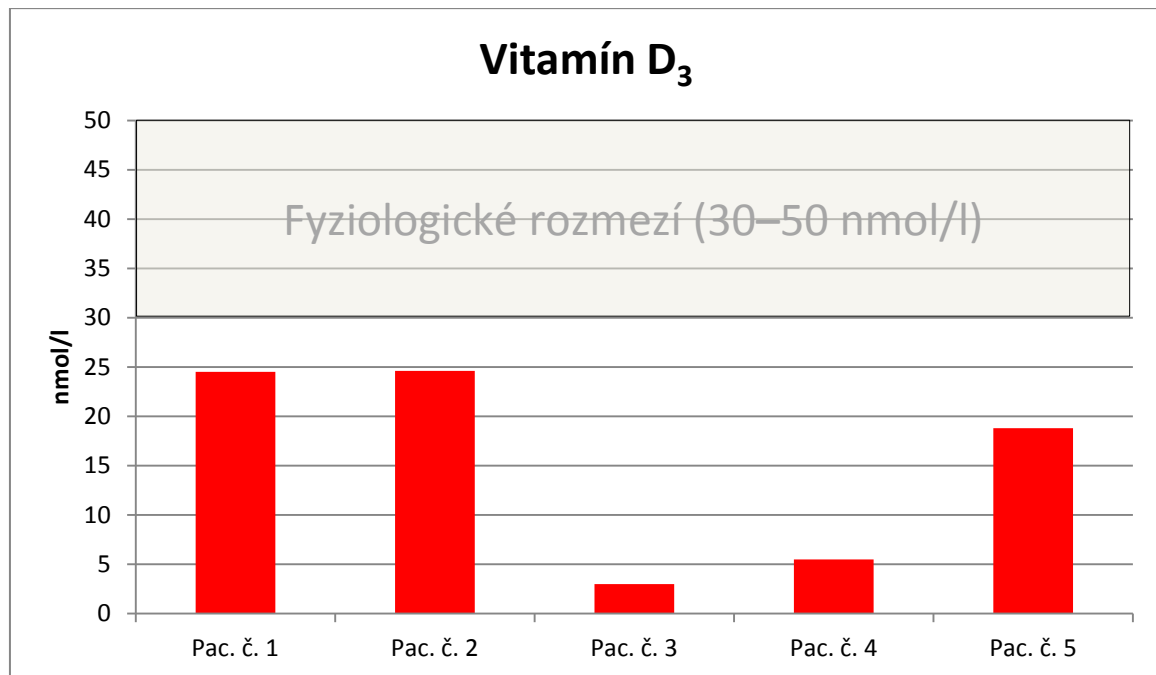


Graf č. 9: Odpady kortizolu do moči (měřen 1. a 5. den). Šedý obdélník znázorňuje fyziologické rozmezí měřené hodnoty. Červené sloupce značí zvýšené odpady kortizolu v moči.



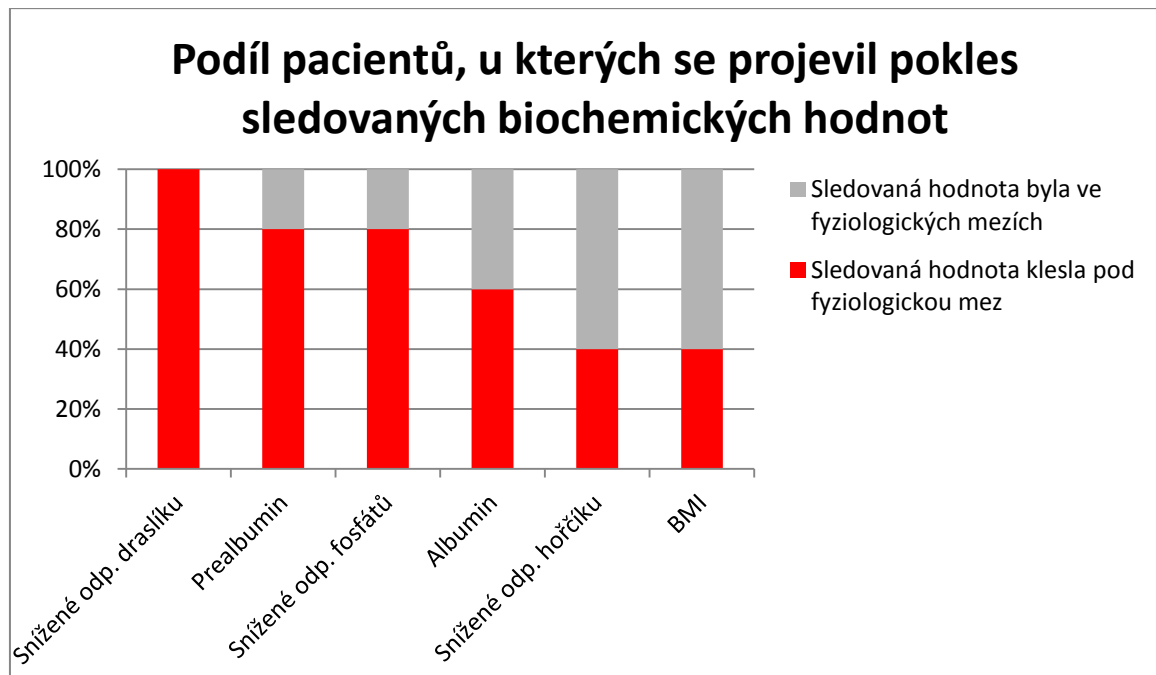
Graf č. 10: Sérové koncentrace železa (měřen 1., 3. a 5. den). Šedý obdélník znázorňuje fyziologické rozmezí měřené hodnoty. Červené sloupce značí snížené koncentrace železa pod fyziologickou mez.

U čtyř pacientů (4/5) se projevil pokles sérových koncentrací železa (Graf č. 10). U všech pěti pacientů byly také naměřeny nižší hodnoty celkového vitamínu D₃ 25-OH než je jeho fyziologická norma (Graf č. 11).



Graf č. 11: Sérové koncentrace celkového vitamínu D₃ 25-OH. Šedý obdélník znázorňuje fyziologické rozmezí měřené hodnoty. Měření bylo provedeno první den započatého sledování. U všech pacientů byly hodnoty vitamínu D₃ 25-OH sníženy pod fyziologickou mez (červené sloupce).

Na základě získaných údajů bylo porovnáno množství pacientů, u kterých se konkrétní biochemická hodnota nacházela v jiném než fyziologickém rozmezí (Graf č. 12). U všech pěti sledovaných pacientů (5/5) se projevila snížená hodnota odpadů draslíku do moči pod fyziologickou normu. Snížené hodnoty prealbuminu a odpadu fosfátů do moči se projevily u 80 % pacientů. Hladina albuminu významně klesla u 60 % pacientů a snížené hodnoty BMI a odpadu hořčíku do moči byly zachyceny jen u 40 % pacientů. Odpady draslíku a fosfátů do moči a hodnoty sérového prealbuminu zachytily největší množství pacientů (Graf č. 12).



Graf č. 12: Podíl pacientů, u kterých se projevil pokles sledovaných biochemických hodnot v průběhu pětidenního sledování. Červené sloupce zachycují, kolik procent pacientů mělo konkrétní biochemickou hodnotu sníženou pod fyziologickou mez. Šedé sloupce značí, kolik procent pacientů mělo sledovanou hodnotu v normě. U hodnot BMI byla použita hodnota naměřená z prvního dne sledování.

9. Diskuze výsledků

Výzkum probíhal po dobu pěti měsíců, během kterých se na základě předem stanovených kritérií podařilo zařadit do studie pouze pět pacientů. Jelikož záměrem studie bylo vybrat pacienty s co nejvyšší mírou rizika vzniku RS, skupina vhodných kandidátů se tím velmi zúžila. Do výzkumu bylo celkově zařazeno šest pacientů, z toho jeden pacient se svou účastí na výzkumu nakonec rozhodl přerušit. Další problém spojený s výzkumem je velké množství chybějících dat. Absence dat je pravděpodobně způsobena ze dvou důvodů. Prvním bylo neuskutečnění naplánovaných odběrů, i přesto že byly zahrnuty v harmonogramu vyšetřovaných parametrů a požadovaných úkonů pro lékaře a sestry. Druhým důvodem mohlo být nevyhodnocení některých údajů během víkendu, protože laboratoř tyto hodnoty o víkendu běžně nezpracovává. Je tedy třeba se s laboratoří předem domluvit, například na možnosti zmrazení vzorku přes víkend a možnosti dodatečného vyhodnocení. Nízký počet přítomných osob s vysokým rizikem vzniku RS a chybějící data byla bohužel limitujícím faktorem pro řádnou statistickou analýzu získaných údajů. I přesto je ale možné učinit tyto závěry.

Na základě dat získaných z nepřímé kalorimetrie, je velmi dobře patrné, že pacienti před zahájením realimentace metabolizovali jako hlavní zdroj energie tuky. Zahájením výživy se však jako hlavní metabolický substrát začaly velmi rychle uplatňovat sacharidy. Získaná data vypovídají o velmi dobré schopnosti pacientů nastartovat anabolické pochody. To potvrzují i výsledky celkové bilance bílkovin (Graf č. 2). Negativní bilance bílkovin setrvala po zahájení výživy jen u pac. č. 5. Tento pacient trpěl amyotrofickou laterální sklerózou, charakterizovanou progresivní degenerací motoneuronů spojenou s výrazným úbytkem svalové hmoty. U tohoto pacienta nebylo možné dosáhnout pozitivní dusíkové bilance kvůli neschopnosti rehabilitovat a nabírat svalovou hmotu. U ostatních pacientů převažoval příjem bílkovin nad jejich ztrátami a prokázal se tak jejich dostatečný anabolický potenciál. Přesto bylo u tří pacientů možné zaznamenat negativní energetickou bilanci (Graf č. 1), která se však s průběhem doby živení postupně snižovala.

U pacientů bylo dále možné pozorovat tendenci sníženého vylučování minerálů do moči při výrazně pozitivních bilancích jejich příjmu. Pacienti byli suplementováni minerály zhruba v rozmezích fosfor (15–30 mmol/l), draslík (30–100 mmol/l) a hořčík (10–16 mmol/l) (Papoušek, 2014). Pokles minerálů se projevil zejména u draslíku. Jeho hodnota klesla u

všech pacientů (5/5) pod hodnotu 35 mmol/l a platnost hypotézy H2 (snížené odpady draslíku do moči < 35 mmol/l), se tak potvrdila u všech sledovaných pacientů. U fosforu se hypotéza H3 (snížené odpady fosfátů do moči < 16 mmol/l) prokázala u čtyř pacientů (4/5), kteří vykazovali snížené odpady fosfátů do moči < 16 mmol/l. Hypotéza H4 (snížené odpady hořčíku do moči < 1,7 mmol/l) se potvrdila jen u dvou pacientů (2/5), kteří měli snížené odpady hořčíku < 1,7 mmol/l. Sledováním snížených odpadů iontů do moči se prokázalo, že nedostatečné zásoby minerálů v organismu se dříve projeví poklesem odpadů těchto minerálů v moči, než jejich sníženými koncentracemi v séru. Nároky na zvýšenou suplementaci minerálů je tak možné zaznamenat dřív, než až když se projeví jejich závažný pokles v séru. Tento jev by bylo třeba podrobit dalším analýzám a zjistit, zda by jej šlo do budoucna využít pro spolehlivé zachycení rizikových pacientů. Snížené odpady minerálu v moči by tak bylo možné využívat jako jeden z prostředků pro včasné zachycení pacientů v riziku rozvoje RS. Možné problémy spojené s využitím odpadů minerálů do moči jako *markeru* pro zachycení RS by mohly být následující. Nedostatečně vypovídající hodnotu mají odpady minerálů v moči u pacientů, jež mají velké ztráty iontů, např. pacienti s průjmem a stomií. Problematické může být také sbírání moči u plně pohyblivých pacientů, kteří jsou schopni si sami dojet na toaletu. Byla by na ně kladena vyšší míra spolupráce s odběrem moči. Pokud by pacient nebyl schopen při sběru moče spolupracovat, tato metoda je u nich nepoužitelná. Sledování odpadů minerálů lze tedy využít jen u některých pacientů. Častější sledování odpadů minerálů u pacientů, jež prodělali období zhoršené nutriční má i přesto smysl, a mělo by se častěji zavádět do lékařské praxe. Snížené odpady iontů by upozornily na potřebu zvýšené suplementace chybějících minerálů. Pokud by chybějící minerály byly pacientovi adekvátně doplněny, významně by se snížilo riziko vzniku RS.

Hypotéza H5 (snížené hladiny sérového prealbuminu < 0,2 g/l) se potvrdila u čtyř pacientů (4/5), u kterých byl zaznamenán pokles sérových hladin pod 0,2 g/l (Graf č. 6). Tento trend podporuje teorii, že pacienti s nízkými hodnotami prealbuminu mají vyšší riziko vzniku realimentačního syndromu (Gaudiani et al., 2014; Marik et Bedigian, 1996). U dvou pacientů klesla hodnota prealbuminu dokonce pod 110 mg/l (Graf č. 6), což je považováno jako významný rizikový faktor pro rozvoj realimentačního syndromu (Marik et Bedigian, 1996). Snížené hodnoty albuminu pod fyziologickou mez 35 g/l se zato projeví jen u tří pacientů (3/5) (Graf č. 7). Kvůli příliš malému množství sledovaných pacientů však nelze vyvodit žádné závěry o míře spolehlivosti albuminu jako ukazatele rizika rozvoje RS.

Dále byla potvrzena hypotéza H6 (snížené hladiny prealbuminu se projeví u většího množství pacientů než snížené hodnoty BMI), jelikož snížené hladiny prealbuminu (< 0,2 g/l) se projevily u většího množství pacientů než snížené hodnoty BMI (<18,5). Vstupní hodnota BMI pod 18,5 byla zaznamenána pouze u dvou pacientů a BMI pod 16 nevykazoval žádný z pacientů. Zajímavé je, že pokles BMI pod 18,5 se vůbec neprojevil u pacientů, u kterých byla snížena hodnota prealbuminu pod 110 mg/l (rizikový faktor pro rozvoj RS). Toto zjištění podporuje záměr tohoto výzkumu poukázat na to, že BMI nepatří k příliš spolehlivým prostředkům pro vyhledání pacientů v riziku rozvoje RS. Mnoho doporučení pro vyhledání rizikových pacientů však hodnoty BMI stále využívá jako prostředek pro určení rizikové populace. Hodnoty BMI zohledňuje ve své příručce pro vyhledání rizikových pacientů např. i NICE (2006), jež patří asi k nejvíce užívanému doporučení pro vyhledání rizikové populace. Nedávné studie, které podrobily příručce NICE detailnějšímu zkoumání, však poukazují na velmi malou míru senzitivity a specifity tohoto *guidelinu*. Možná je jeden z důvodů tohoto zjištění právě využívání hodnot BMI.

U čtyř pacientů (4/5) se dále projevily zvýšené odpady kortizolu v moči za 24 h. (Graf č. 8). To je pravděpodobně způsobeno předchozím obdobím hladovění či přítomností aktuálně probíhající zánětlivé reakce. Zvýšené odpady kortizolu ovšem mohou být ovlivněny i léčebným podáváním kortikoidů, jež bylo u některých pacientů aplikováno.

U čtyř pacientů (4/5) byla také zaznamenána snížená koncentrace železa. To může být způsobeno jednak nedostatečnou absorpcí železa (např. Crohnova choroba, kterou trpěli i dva sledovaní pacienti) nebo přítomností jiné akutní infekce či chronického zánětlivého onemocnění.

U všech pacientů se projevily nedostatky vitamínů D₃. Tento výsledek upozorňuje na zvýšenou potřebu sledování vitamínu D u pacientů, kteří prodělali období nedostatečného nutričního příjmu.

10. Závěry

Provedením nepřímé kalorimetrie se ukázalo, že všichni pacienti zařazení do studie byli ve zvýšeném riziku vzniku RS, jelikož se jejich organismus před zahájením výživy nacházel ve fázi katabolismu a po zahájení realimentace okamžitě přešel k výraznému anabolismu s využitím sacharidů. U pacientů byl dále sledován trend snížených odpadů minerálu do moči, zejména draslíku a fosforu. U žádného z pacientů přitom nedošlo k nijak významným poklesům sérových hladin těchto minerálů. Z toho vyplývá, že měřením odpadů iontů do moči je možné zachytit snížení celkových zásob minerálů v organismu dříve, než až když se projeví jejich závažný pokles koncentrací v séru. Preventivním měřením odpadů iontů do moči by bylo možné včas zachytit rizikové pacienty a následně u nich navýšit suplementaci chybějících iontů, čím by se výrazně snížilo riziko vzniku RS. U čtyř pacientů (4/5) se projevil pokles sérových hladin prealbuminu, z toho u dvou pacientů dokonce pod rizikovou hranici 0,1 g/l. To podporuje hypotézu, že pacienti s nízkými hodnotami prealbuminu mají vyšší riziko vzniku realimentačního syndromu. Naproti tomu snížené hodnoty BMI, jež využívá jako prostředek pro zachycení rizikových pacientů NICE, se projeví pouze u dvou pacientů a vůbec nerespektovaly aktuální zhoršení nutričního příjmu, které však prealbumin dokázal zachytit. U všech pacientů (5/5) se také projevil nedostatek vitamínu D₃ a čtyři pacienti (4/5) vykazovali zvýšené odpady kortizolu do moči, což ale může být ovlivněno i léčebným podáváním kortikoidů.

Tento výzkum, který byl součástí mé bakalářské práce, měl sloužit především jako pilotní studie pro provedení rozsáhlejších výzkumů v oblasti prevence vzniku RS, jež se do budoucna plánují. Práce upozorňuje na některé nedostatky, kterých se je třeba při provádění dalších studií vyvarovat a pokusit se je lépe vyřešit. Jedná se zejména o velké množství chybějících dat. Domnívám se, že tento problém by mohla pomoci vyřešit větší míra informovanosti a zasvěcení všech osob, které se podílejí na odebírání měřených dat. Data získaná z této studie by do budoucna mohla pomoci iniciovat a inspirovat další výzkumy v oblasti prevence vzniku realimentačního syndromu.

11. Použitá literatura

Beck, F. K. et Rosenthal, T. C. (2002). Prealbumin: a marker for nutritional evaluation.

American Family Physician, 65(8), 1575–1578.

Blond, E., Maitrepierre, C., Normand, S., Sothier, M., Roth, H., Goudable, J. et Laville, M.

(2011). A new indirect calorimeter is accurate and reliable for measuring basal energy expenditure, thermic effect of food and substrate oxidation in obese and healthy subjects. *E-SPEN, the European E-Journal of Clinical Nutrition and Metabolism*, 6(1), e7–e15. doi:10.1016/j.eclnm.2010.12.001

Boateng, A. A., Sriram, K., Meguid, M. M. et Crook, M. (2010). Refeeding syndrome:

Treatment considerations based on collective analysis of literature case reports.

Nutrition, 26(2), 156–167. doi:10.1016/j.nut.2009.11.017

Bureš, J., Kopáčová, M. et Rejchrt, S. (2006). Refeeding syndrome. Metabolic changes

associated with overzealous nutrition reinstating in severely malnourished patients.

Folia Gastroenterologica et Hepatologica : Časopis pro Gastroenterologii,

Hepatologii a Mezioborovou Spolupráci, 4(4), 157–167.

Camp, M. A. et Allon, M. (1990). Severe hypophosphatemia in hospitalized patients.

Mineral and Electrolyte Metabolism, 16(6), 365–368.

Caregaro, L., Favaro, A., Santonastaso, P., Alberino, F., Di Pascoli, L., Nardi, M., ... Gatta,

A. (2001). Insulin-like growth factor 1 (IGF-1), a nutritional marker in patients with eating disorders. *Clinical Nutrition (Edinburgh, Scotland)*, 20(3), 251–257.

doi:10.1054/clnu.2001.0397

Crook, M. A., Hally, V. et Panteli, J. V. (2001). The importance of the refeeding syndrome.

Nutrition, 17(7-8), 632–637. doi:10.1016/S0899-9007(01)00542-1

Daly, J. M., Heymsfield, S. B., Head, C. A., Harvey, L. P., Nixon, D. W., Katzeff, H. et

Grossman, G. D. (1985). Human energy requirements: overestimation by widely

- used prediction equation. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 42(6), 1170–1174.
- Douyon, L. et Schteingart, D. E. (2002). Effect of obesity and starvation on thyroid hormone, growth hormone, and cortisol secretion. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 31(1), 173–189.
- Elnenaei, M. O., Alaghband-Zadeh, J., Sherwood, R., Awara, M. A., Moniz, C. et le Roux, C. W. (2011). Leptin and insulin growth factor 1: diagnostic markers of the refeeding syndrome and mortality. *The British Journal of Nutrition*, 106(6), 906–912. doi:10.1017/S0007114511001097
- Fan, C.-G., Ren, J.-A., Wang, X.-B. et Li, J.-S. (2004). Refeeding syndrome in patients with gastrointestinal fistula. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*, 20(4), 346–350. doi:10.1016/j.nut.2003.12.005
- Ferrannini, E. (1988). The theoretical bases of indirect calorimetry: a review. *Metabolism: Clinical and Experimental*, 37(3), 287–301.
- Finn, P. F. et Dice, J. F. (2006). Proteolytic and lipolytic responses to starvation. *Nutrition*, 22(7-8), 830–844. doi:10.1016/j.nut.2006.04.008
- Fuentebella, J. et Kerner, J. A. (2009). Refeeding Syndrome. *Pediatric Clinics of North America*, 56(5), 1201–1210. doi:10.1016/j.pcl.2009.06.006
- Gariballa, S. (2008). Refeeding syndrome: A potentially fatal condition but remains underdiagnosed and undertreated. *Nutrition*, 24(6), 604–606. doi:10.1016/j.nut.2008.01.053
- Gaudiani, J. L., Sabel, A. L. et Mehler, P. S. (2014). Low prealbumin is a significant predictor of medical complications in severe anorexia nervosa. *The International Journal of Eating Disorders*, 47(2), 148–156. doi:10.1002/eat.22233
- González Avila, G., Fajardo Rodríguez, A. et González Figueroa, E. (1996). [The incidence

- of the refeeding syndrome in cancer patients who receive artificial nutritional treatment]. *Nutrición hospitalaria*, 11(2), 98–101.
- Goyale, A., Ashley, S. L., Taylor, D. R., Elnenaei, M. O., Alaghband-Zadeh, J., Sherwood, R. A., ... Vincent, R. P. (2014). Predicting refeeding hypophosphataemia: Insulin growth factor 1 (IGF-1) as a diagnostic biochemical marker for clinical practice. *Annals of Clinical Biochemistry*. doi:10.1177/0004563214523739
- Hoffmann, M., Zemlin, A. E., Meyer, W. P. et Erasmus, R. T. (2008). Hypophosphataemia at a large academic hospital in South Africa. *Journal of Clinical Pathology*, 61(10), 1104–1107. doi:10.1136/jcp.2007.054940
- Jabor, A. et kolektiv. (2008). *Vnitřní prostředí*. Grada Publishing a.s.
- Johnston, D. G., Pernet, A., McCulloch, A., Blesa-Malpica, G., Burrin, J. M. et Alberti, K. G. (1982). Some hormonal influences on glucose and ketone body metabolism in normal human subjects. *Ciba Foundation Symposium*, 87, 168–191.
- Kasai, M., Okajima, Y., Takano, E. et Kato, S. (2009). [Anorexia nervosa with refeeding syndrome: prevention and treatment of RS]. *Seishin shinkeigaku zasshi = Psychiatria et neurologia Japonica*, 111(4), 388–397.
- Kerndt, P. R., Naughton, J. L., Driscoll, C. E. et Loxterkamp, D. A. (1982). Fasting: The History, Pathophysiology and Complications. *Western Journal of Medicine*, 137(5), 379–399.
- Khan, L. U. R., Ahmed, J., Khan, S. et MacFie, J. (2011). Refeeding Syndrome: A Literature Review. *Gastroenterology Research and Practice*, 2011, 1–6. doi:10.1155/2011/410971
- Kieffer, T. J. (2004). Gastro-intestinal hormones GIP and GLP-1. *Annales d'Endocrinologie*, 65(1), 13–21. doi:10.1016/S0003-4266(04)95625-9
- Kohout, P. et Kotrlíková, E. (2005). *Základy klinické výživy*. Kriegl.

- Kohout, P. et Kotrlíková, E. (2009). Malnutrice – diagnostika a klinické důsledky. In *Základy klinické výživy*. Forsapi.
- Kraft, M. D., Btaiche, I. F. et Sacks, G. S. (2005). Review of the refeeding syndrome. *Nutrition in Clinical Practice: Official Publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition*, 20(6), 625–633.
- Lafontan, M., Barbe, P., Galitzky, J., Tavernier, G., Langin, D., Carpéné, C., ... Berlan, M. (1997). Adrenergic regulation of adipocyte metabolism. *Human Reproduction (Oxford, England)*, 12 Suppl 1, 6–20.
- Marik, P. E. et Bedigian, M. K. (1996). Refeeding hypophosphatemia in critically ill patients in an intensive care unit. A prospective study. *Archives of Surgery (Chicago, Ill.: 1960)*, 131(10), 1043–1047.
- Marinella, M. A. (2003). The Refeeding Syndrome and Hypophosphatemia. *Nutrition Reviews*, 61(9), 320–323.
- Martínez, M. J., Martínez, M. A., Montero, M., Campelo, E., Castro, I. et Inaraja, M. T. (2006). Hypophosphatemia in postoperative patients with total parenteral nutrition: influence of nutritional support teams. *Nutrición Hospitalaria*, 21(6), 657–660.
- Marvin, V. A., Brown, D., Portlock, J. et Livingstone, C. (2008). Factors contributing to the development of hypophosphataemia when refeeding using parenteral nutrition. *Pharmacy World et Science: PWS*, 30(4), 329–335. doi:10.1007/s11096-007-9180-5
- Masopust, J. et Průša, R. (1999). *Patobiochemie metabolických drah* (1. vyd.). Praha: Univerzita Karlova, 2. lékařská fakulta.
- McCray, S., Walker, S. et Parrish, C. R. (2005). Much ado about refeeding. *Pract Gastroenterol*, 29(1), 26–44.
- Mehanna, H. M., Nankivell, P. C., Moledina, J. et Travis, J. (2009). Refeeding syndrome - awareness, prevention and management. *Head et Neck Oncology*, 1(1), 4.

doi:10.1186/1758-3284-1-4

- Mehler, P. S., Winkelman, A. B., Andersen, D. M. et Gaudiani, J. L. (2010). Nutritional Rehabilitation: Practical Guidelines for Refeeding the Anorectic Patient. *Journal of Nutrition and Metabolism*, 2010, 1–7. doi:10.1155/2010/625782
- Mortimore, G. E. et Pösö, A. R. (1987). Intracellular protein catabolism and its control during nutrient deprivation and supply. *Annual Review of Nutrition*, 7, 539–564. doi:10.1146/annurev.nu.07.070187.002543
- NICE. (2006). *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) Nutrition support in adults. Oral nutrition support, enteral tube feeding and parenteral nutrition. Clinical Guideline CG32*. Guidance/Clinical Guidelines. Retrieved June 27, 2014, from <http://publications.nice.org.uk/nutrition-support-in-adults-cg32>
- Norris, M. L., Pinhas, L., Nadeau, P.-O. et Katzman, D. K. (2012). Delirium and refeeding syndrome in anorexia nervosa. *The International Journal of Eating Disorders*, 45(3), 439–442. doi:10.1002/eat.20963
- Oconnor, L., Wheeler, W. et Bethune, J. (1977). Effect of Hypophosphatemia on Myocardial Performance in Man. *New England Journal of Medicine*, 297(17), 901–903. doi:10.1056/NEJM197710272971702
- Papoušek, J. (2014). *Enterální a parenterální výživa v prevenci realimentačního syndromu. Praha, 2014. Bakalářská Práce. Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta, IV. interní klinika. Vedoucí závěrečné práce MUDr. Novák, František Ph.D.*
- Portsmouth Hospitals NHS Trust. (2007). Guidelines for the prevention and treatment of adult patients at risk of developing refeeding syndrome. Retrieved from <http://www.porthosp.nhs.uk/Nutrition-Dietetics/Refeeding%20Syndrome%20Guideline.pdf>
- Rio, A., Whelan, K., Goff, L., Reidlinger, D. P. et Smeeton, N. (2013). Occurrence of

- refeeding syndrome in adults started on artificial nutrition support: prospective cohort study. *BMJ Open*, 3(1), e002173. doi:10.1136/bmjopen-2012-002173
- Royal United Hospital Bath NHS Trust. (2011). Guidelines for the Prevention and Management of Re-feeding Syndrome in Adults. Retrieved from www.ruh.nhs.uk/about/policies/.../Blue_7004.pdf
- Schück, O. (2006). *Klinická nefrologie*. Grada Publishing a.s.
- Stanga, Z., Brunner, A., Leuenberger, M., Grimble, R. F., Shenkin, A., Allison, S. P. et Lobo, D. N. (2008). Nutrition in clinical practice-the refeeding syndrome: illustrative cases and guidelines for prevention and treatment. *European Journal of Clinical Nutrition*, 62(6), 687–694. doi:10.1038/sj.ejcn.1602854
- Svačina, Š. (2010). *Poruchy metabolismu a výživy*. Galén.
- Teplan, V. (2006). *Praktická nefrologie*. Grada Publishing a.s.
- Terlevich, A., Hearing, S. D., Woltersdorf, W. W., Smyth, C., Reid, D., Mccullagh, E., ... Probert, C. S. J. (2003). Refeeding syndrome: effective and safe treatment with Phosphates Polyfusor. *Alimentary Pharmacology et Therapeutics*, 17(10), 1325–1329. doi:10.1046/j.1365-2036.2003.01567.x
- Thissen, J.-P., Underwood, L. E. et Ketelslegers, J.-M. (2009). Regulation of Insulin-like Growth Factor-I in Starvation and Injury. *Nutrition Reviews*, 57(6), 167–176. doi:10.1111/j.1753-4887.1999.tb06939.x
- Tresley, J. et Sheean, P. M. (2008). Refeeding syndrome: recognition is the key to prevention and management. *Journal of the American Dietetic Association*, 108(12), 2105–2108. doi:10.1016/j.jada.2008.09.015
- Velíšek, J. (1999). *Chemie potravin 2* (1. vyd.). Tábor: OSSIS.
- Weinsier, R. L. et Krumdieck, C. L. (1981). Death resulting from overzealous total parenteral nutrition: the refeeding syndrome revisited. *The American Journal of*

Clinical Nutrition, 34(3), 393–399.

Welbourne, T. C., Milford, L. et Carter, P. (1997). The role of growth hormone in substrate utilization. *Baillière's Clinical Endocrinology and Metabolism*, 11(4), 699–707.

Zadák, Z. (2008). *Výživa v intenzivní péči -2., rozšířené a aktualizované vydání*. Grada Publishing a.s.

Zeki, S., Culkin, A., Gabe, S. M. et Nightingale, J. M. (2011). Refeeding hypophosphataemia is more common in enteral than parenteral feeding in adult in patients. *Clinical Nutrition (Edinburgh, Scotland)*, 30(3), 365–368.

doi:10.1016/j.clnu.2010.12.001

12. Přílohy

Seznam příloh:

Příloha 1 – Vyhledávací protokol

Příloha 2 – Harmonogram vyšetřovaných parametrů a požadovaných úkonů pro lékaře

Příloha 3 – Harmonogram vyšetřovaných parametrů a požadovaných úkonů pro sestry

Příloha 4 – Informovaný souhlas

Příloha 5 – Dopis k informovanému souhlasu

Příloha 6 – Souhlas etické komise

Příloha 7 – Anonymizovaná ukázka výsledků nepřímé kalorimetrie

Příloha 8 – Tabulka naměřených hodnot