

UNIVERZITA KARLOVA

FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ

Katedra biologických a lékařských věd



DISERTAČNÍ PRÁCE

Aplikace nepřímé kalorimetrie u dvou různých
inzulinorezistentních stavů – polytraumatu a gravidity

Vedoucí disertační práce: doc. PharmDr. Miloslav Hronek, Ph.D.

Hradec Králové, 2018

Mgr. Anna Patková

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

V Hradci Králové dne

Mgr. Anna Patková

Poděkování

Děkuji svému školiteli doc. PharmDr. Miloslavu Hronkovi, Ph.D. za odborné vedení mého postgraduálního studia, za čas, který mi po dobu tohoto studia věnoval, a cenné rady, které mi přitom poskytl. Dále bych ráda poděkovala všem svým spolupracovníkům, jmenovitě především kolegyni Mgr. Věře Joskové, která se mnou veškerá vyšetření prováděla, a PharmDr. Miroslavu Kovaříkovi, Ph.D., který v případě potřeby vždy ochotně poradil a pomohl. Za ochotu pomoci během vyšetření polytraumatizovaných pacientů děkuji také všem zaměstnancům JIP-1 Fakultní nemocnice Hradec Králové. Bc. Kateřině Šollarové, Mgr. Jakubu Marvanovi a Mgr. Svetlaně Havlíčkové děkuji za jazykovou korekturu. Můj velký dík patří také celé mé rodině a příteli Martinovi, kteří mě po celou dobu studia plně podporovali.

Za finanční podporu děkuji grantovým projektům GA UK č. 772216, SVV 260 417, MH CZ – DRO (UHHK, 00179906) a PROGRES Q42.

Abstrakt

Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra biologických a lékařských věd

Kandidát: Mgr. Anna Patková

Školitel: doc. PharmDr. Miloslav Hronek, Ph.D.

Název disertační práce: **Aplikace nepřímé kalorimetrie u dvou různých inzulinorezistentních stavů – polytraumatu a gravidity**

Úvod a cíl: Nepřímá kalorimetrie je zlatým standardem pro stanovování energetického výdeje (EE). Ten je v současné době považován za nejlepší ukazatel energetických potřeb jedince – a to jak ve zdraví, tak v nemoci. Ačkoliv se polytrauma a gravidita mohou na první pohled zdát jako dva fyziologicky naprosto odlišné stavy, z metabolického hlediska jsou si do jisté míry podobné. Jak u polytraumatu, tak v pozdní fázi těhotenství dochází vlivem katabolizmu ke zvyšování energetického výdeje a objevuje se inzulinová rezistence. Nejen těmito společnými znaky se tyto dvě skupiny odlišují od zdravých jedinců a netěhotných žen. Cílem této disertační práce bylo popsat metabolismus polytraumatizovaných pacientů a zdravých gravidních žen společně s faktory, které ho ovlivňují. Kromě energetického výdeje se tato práce věnuje respiračnímu kvocientu (RQ; v případě polytraumatu navíc ve vztahu k nepřímým prognostickým markerům), který charakterizuje míru oxidace jednotlivých nutričních substrátů. U gravidních žen byla práce dále zaměřena na vztah mezi metabolickými a antropometrickými parametry matky a porodními parametry novorozence a na verifikaci predikční rovnice pro výpočet klidového energetického výdeje (REE) v období gravidity (Hronek a kol., 2009).

Metodika: Pomocí metody nepřímé kalorimetrie byla měřena spotřeba kyslíku (VO_2) a produkce oxidu uhličitého (VCO_2). Z těchto dvou parametrů pak software nepřímého kalorimetru počítal (klidový) energetický výdej, respirační kvocient, neproteinový respirační kvocient (npRQ) a oxidace nutričních substrátů. Na chirurgické jednotce intenzivní péče (JIP-1) Fakultní nemocnice Hradec Králové bylo touto metodou vyšetřeno 22 polytraumatizovaných pacientů. Jednotliví pacienti byli vyšetřováni celkem čtyřikrát (pokud to umožnily okolnosti). První vyšetření probíhalo přibližně 4. den po přijetí na JIP po minimálně 4hodinovém lačnění. Druhé vyšetření bylo provedeno

po minimálně 4hodinovém podávání hypokalorické nutriční podpory ($18,0 \pm 5,7$ kcal/kg/d energie; většinou tentýž den). Třetí vyšetření následovalo po minimálně 18hodinovém podávání normokalorické vysokoproteinové nutriční podpory ($25,8 \pm 8,5$ kcal/kg/d energie, $1,8 \pm 0,4$ g/kg/d proteinů). A konečně čtvrté a poslední vyšetření bylo prováděno zhruba týden od prvního vyšetření (složení nutriční podpory se od předchozího vyšetření již významným způsobem neměnilo). Současně s polytraumatizovanými pacienty bylo vyšetřeno také 22 zdravých jedinců s podobnými antropometrickými parametry, kteří sloužili jako kontrolní skupina. Druhé námi prováděné studie se účastnilo celkem 45 těhotných žen, které byly vyšetřovány ve třech různých obdobích gravidity – jednalo se o druhý ($23,41 \pm 2,17$ týdnů gestace), třetí ($31,04 \pm 1,14$ týdnů gestace) a pozdní třetí trimestr ($37,41 \pm 0,72$ týdnů gestace).

Výsledky: První studie ukázala, že zatímco těžce polytraumatizovaní pacienti bez nutriční podpory měli v porovnání s lačnicí kontrolní skupinou signifikantně nižší RQ a npRQ, REE těchto dvou navzájem porovnávaných skupin se významně nelišil. Naproti tomu pacienti na jakékoliv nutriční podpoře měli EE (vyjádřený na povrch těla) oproti REE lačnicí kontrolní skupiny signifikantně vyšší, zatímco hodnoty RQ a npRQ těchto pacientů byly hodnotám obdržným při vyšetření kontrolní skupiny velmi podobné. Respirační kvocient a neproteinový respirační kvocient pacientů na hypokalorické nutriční podpoře naměřené kolem 4. dne pobytu na JIP zároveň inverzně korelovaly s délkou pobytu na JIP a na umělé plicní ventilaci. U gravidních žen docházelo ve sledovaném čase (s přibývajícím délkou gravidity i se snižujícím se počtem dnů do porodu) ke zvyšování REE, VO_2 , VCO_2 , RQ i npRQ. Změny respiračních kvocientů vypovídaly o zvyšujícím se podílu oxidace sacharidů. Tato studie dále ukázala, že oxidace lipidů a proteinů kolem 37. týdne gravidity u zdravých těhotných žen souvisela s porodní hmotností novorozenců, a to nezávisle na antropometrických parametrech matky. V neposlední řadě tato studie po téměř 10 letech znovu verifikovala predikční rovnici pro výpočet REE v graviditě.

Závěr: Vzhledem k velké variabilitě výsledků a jejich změnám po dobu sledování (ať už vlivem času nebo podmínek měření) má nepřímá kalorimetrie při stanovování metabolických požadavků u obou sledovaných stavů své opodstatnění. Na základě obdržných výsledků lze zároveň předpokládat, že by tato metoda mohla do budoucna najít vedle současného i nové klinické uplatnění – ať už jako marker délky pobytu na JIP a umělé plicní ventilaci, nebo jako marker blížícího se porodu.

Abstract

Charles University, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové

Department of Biological and Medical Sciences

Candidate: Mgr. Anna Patková

Supervisor: doc. PharmDr. Miloslav Hronek, Ph.D.

Title of Doctoral Thesis: **Indirect calorimetry application in two different insulin-resistant states – polytrauma and pregnancy**

Introduction and Objective: Indirect calorimetry is the gold standard for energy expenditure (EE) determination that is currently considered to be the best indicator of individual energy requirements – both in health and in illness. Although polytrauma and pregnancy could seem as two physiologically different states, they are quite similar in metabolic terms. Both in polytrauma and in late pregnancy, catabolism increases energy expenditure and insulin resistance occurs. Not only common characteristics mentioned above distinguish these two groups from healthy individuals and non-pregnant women. The aim of this dissertation was to describe the metabolism of polytrauma patients and healthy pregnant women together with the factors that affect it. Besides energy expenditure, this work focuses on respiratory quotient (RQ; in polytrauma also in relation to indirect prognostic markers), which characterizes nutritional substrate oxidations. In pregnant women, the dissertation is also focused on the relationship between the metabolic and anthropometric parameters of mother and the new-born babies birth parameters and on the verification of the predictive equation for the resting energy expenditure (REE) determination in pregnancy (Hronek et al., 2009).

Methods: By indirect calorimetry, oxygen consumption (VO_2) and carbon dioxide production (VCO_2) were measured. From these parameters, (resting) energy expenditure, respiratory quotient, non-protein respiratory quotient (npRQ) and nutritional substrate oxidations were calculated using the indirect calorimeter software. By this method, 22 polytrauma patients from surgical intensive care unit (ICU-1) at University Hospital Hradec Kralove were examined. If possible, four examinations of every patient were performed. The first one was performed after at least 4 h of fasting (about the fourth day after ICU admission), the second one after at least 4 h of hypocaloric nutritional support administration (18.0 ± 5.7 kcal/kg/d of energy), the third one after at least 18 h

of normocaloric hyperproteic nutritional support administration (25.8 ± 8.5 kcal/kg/d of energy, 1.8 ± 0.4 g/kg/d of protein) and finally the fourth examination was done approximately one week after the first examination (the nutritional support composition had not almost changed since the third examination). At the same time, 22 healthy individuals with similar anthropometric parameters were examined as a control group. A total of 45 pregnant women participated in the second study. These women were examined in three different periods of pregnancy – during the second (23.41 ± 2.17 weeks of gestation), the third (31.04 ± 1.14 weeks of gestation), and the late third trimester (37.41 ± 0.72 weeks of gestation).

Results: The first study showed that while the severe polytrauma patients without nutritional support had significantly lower RQ and npRQ than fasting control group, the resting energy expenditure of these two groups did not differ significantly. On the other hand, the patients with any kind of nutritional support had significantly higher EE (expressed on the body surface area) when compared to REE of fasting controls and very similar RQ and npRQ values. What is more, respiratory quotient and non-protein respiratory quotient in patients with hypocaloric nutritional support determined about the 4th day of hospitalization inversely correlated with the clinical outcomes such as ICU length of stay or duration of mechanical ventilation. In pregnancy, the REE, VO_2 , VCO_2 , RQ and npRQ values were increasing with the increasing length of pregnancy (the closer the delivery was, the higher the parameters were too). The respiratory quotients changes indicated an increasing proportion of carbohydrate oxidation. The study also showed that the lipid and protein oxidation determined about the 37th week of gestation related to the newborns birth weight (independently of maternal anthropometric parameters). After almost 10 years, this study finally re-verified the predictive equation for the REE determination in pregnancy.

Conclusion: Due to a results variability and their changes during the observation time (either because of time itself or because of measurement conditions), we can conclude that the indirect calorimetry is an important tool for metabolic requirements determination in both observed states. Based on the results we obtained it can be assumed that this method could be clinically used in more different ways in the future – as a marker of ICU length of stay and duration of mechanical ventilation or as a marker of approaching childbirth.

Obsah

1. ÚVOD	11
2. CÍL	12
3. TEORETICKÁ ČÁST	13
3.1. Představení sledovaných stavů.....	13
3.1.1. Kritické onemocnění	13
3.1.1.1. Polytrauma	13
3.1.2. Gravidita.....	14
3.2. Nepřímá kalorimetrie	15
3.2.1. Princip	15
3.2.2. Způsob měření.....	17
3.2.3. Podmínky měření	18
3.2.4. Validita získaných výsledků	19
3.2.5. Limity.....	19
3.3. Energetický výdej.....	20
3.3.1. Stanovení energetického výdeje.....	22
3.3.2. Energetický výdej u kriticky nemocných pacientů	24
3.3.2.1. Determinanty energetického výdeje v kritickém stavu	24
3.3.2.2. Klinické využití stanovení energetického výdeje v kritickém stavu	26
3.3.3. Energetický výdej v graviditě	27
3.3.3.1. Bazální metabolismus	27
3.3.3.2. Dietou indukovaná termogeneze	33
3.3.3.3. Energetický výdej v aktivitě.....	33
3.3.3.4. Celkový energetický výdej.....	33
3.3.3.5. Klinické využití stanovení klidového energetického výdeje v graviditě	34
3.4. Respirační kvocient.....	34
3.4.1. Stanovení respiračního kvocientu	35
3.4.2. Respirační kvocient u kriticky nemocných pacientů.....	37
3.4.2.1. Omezení respiračního kvocientu v kritickém stavu	38
3.4.2.2. Klinické využití respiračního kvocientu u kriticky nemocných pacientů	41
3.4.3. Vývoj respiračního kvocientu v průběhu fyziologické gravidity	42
3.4.3.1. Omezení respiračního kvocientu v graviditě.....	42
3.4.3.2. Klinické využití respiračního kvocientu v těhotenství.....	46
3.4.3.3. Vliv fetálního respiračního kvocientu na celkový respirační kvocient matky ..	46
3.5. Nutriční podpora kriticky nemocných pacientů	48
3.5.1. Příjem energie	49
3.5.2. Příjem proteinů.....	49

3.5.3. Příjem sacharidů.....	50
3.5.3.1. Kontrola glykemie.....	50
3.5.4. Příjem lipidů.....	51
4. PRAKTICKÁ ČÁST	53
4.1. Aplikace nepřímé kalorimetrie u polytraumatu	53
4.1.1. Cíl.....	53
4.1.2. Metodika	53
4.1.2.1. Design studie.....	53
4.1.2.2. Charakteristika pacientů a kontrolní skupiny.....	54
4.1.2.3. Stanovení tělesného složení	56
4.1.2.4. Nepřímá kalorimetrie	57
4.1.2.5. Statistická analýza.....	62
4.1.3. Výsledky	62
4.1.3.1. Metabolizmus polytraumatizovaných pacientů.....	62
4.1.3.2. Prognostická hodnota respiračních kvocientů.....	72
4.1.4. Diskuse.....	74
4.1.5. Závěr	81
4.2. Aplikace nepřímé kalorimetrie v graviditě.....	82
4.2.1. Cíl.....	82
4.2.2. Metodika	82
4.2.2.1. Design studie.....	82
4.2.2.2. Charakteristika vyšetřovaných žen	82
4.2.2.3. Stanovení tělesného složení	83
4.2.2.4. Nepřímá kalorimetrie	84
4.2.2.5. Statistická analýza.....	89
4.2.3. Výsledky	89
4.2.3.1. Metabolizmus gravidních žen	89
4.2.3.2. Vztah mezi mateřskými parametry a porodní hmotností novorozenců.....	95
4.2.3.3. Ověření přesnosti Hronkovy predikční rovnice	96
4.2.4. Diskuse.....	98
4.2.5. Závěr	103
5. ZÁVĚR	104
6. SEZNAM ZKRATEK.....	105
7. SEZNAMY TABULEK A OBRÁZKŮ	106
7.1. Seznam tabulek.....	106
7.2. Seznam obrázků	107
8. PŘEHLED PUBLIKAČNÍ ČINNOSTI	108
8.1. Publikace v časopisech s impaktním faktorem.....	108

8.2. Publikace v ostatních časopisech	108
9. PREZENTACE NA KONFERENCÍCH.....	109
9.1. Postery	109
9.2. Ústní sdělení.....	110
10. DALŠÍ ODBORNÉ AKTIVITY	112
10.1. Oponentura bakalářských prací.....	112
11. SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY	113

1. ÚVOD

„Kolik kalorií bychom měli podat konkrétnímu pacientovi?“ Otázka, která může znít v první chvíli prostě, avšak její význam by v žádném případě neměl být podceňován. Pro stanovení energetických potřeb jedince je v současné době nejpřesnější metodou měření energetického výdeje. Zlatým standardem pro stanovení této veličiny v klinických podmínkách je metoda nepřímé kalorimetrie. Výhody poskytování optimální výživy ať už při zotavování z nemoci nebo ve zdraví byly v minulosti opakovaně popsány u různých jedinců a stavů. Nepřímá kalorimetrie tak nabízí vědecký přístup, který napomáhá maximalizovat přínosy nutriční terapie.

Tato práce je konkrétně zaměřena na stanovování energetického výdeje u dvou rozdílných stavů, jejichž společným jmenovatelem je (z metabolického hlediska) inzulinová rezistence – jedná se o polytrauma a graviditu. Zatímco v případě polytraumatizovaných pacientů dochází k tomuto stavu vlivem stresových hormonů, v období těhotenství jsou za inzulinovou rezistenci zodpovědné především hormony placenty. V graviditě se stav inzulinové rezistence objevuje až v její druhé polovině, kdy je energie ve formě sacharidů šetřena pro rychle se vyvíjející plod. V případě polytraumatu je ta samá energie připravována k uskutečnění stresové reakce typu „útek, útok“ prakticky ihned po inzultu, jakmile dojde k uvolnění příslušných hormonů. Kromě inzulinové rezistence spojuje oba stavy také zvýšený energetický výdej a skutečnost, že jak nadměrný, tak nedostatečný příjem nutrientů může mít negativní vliv na jejich prognózu. V případě polytraumatizovaných pacientů je bezpečné podávání adekvátní nutriční podpory dokonce často otázkou života a smrti.

Tato disertační práce byla vypracována v rámci dlouhodobého výzkumu klinické fyziologie výživy a metabolismu na Katedře biologických a lékařských věd Farmaceutické fakulty v Hradci Králové pod vedením doc. PharmDr. Miloslava Hronka, Ph.D. Věnuje se především deskripci metabolismu (energetickému výdeji a oxidaci nutričních substrátů) polytraumatizovaných pacientů z chirurgické jednotky intenzivní péče Fakultní nemocnice Hradec Králové a zdravých těhotných žen. V rámci této deskripce sleduje metabolické změny v čase a faktory, které tyto změny ovlivňují. V teoretické části charakterizuje, kromě polytraumatu, kritické onemocnění jako celek, čímž celou práci rozšiřuje a zobecňuje.

2. CÍL

Cílem práce bylo aplikovat metodu nepřímé kalorimetrie u polytraumatizovaných pacientů a gravidních žen a poukázat na význam této metody v klinické praxi. Hlavní část práce byla zaměřena na deskripci metabolismu těchto dvou inzulinorezistentních stavů, a to konkrétně na:

- energetický výdej,
- respirační kvocient,
- oxidace nutričních substrátů,
- faktory, které výše zmíněné veličiny ovlivňují.

3. TEORETICKÁ ČÁST

3.1. Představení sledovaných stavů

3.1.1. Kritické onemocnění

Za kriticky nemocné pacienty jsou obecně považováni ti, kteří vyžadují kontinuální monitorování a umělou podporu jednoho nebo více životně důležitých orgánů (1). Kritické onemocnění je obvykle spojováno s katabolickou stresovou reakcí, během níž pacienti vykazují známky systémové zánětlivé odpovědi. Tato odpověď je spojována s celou řadou komplikací, jako je zvýšená infekční morbidita, multiorgánová dysfunkce, prodloužená doba hospitalizace nebo nepřiměřená mortalita (2). Zmíněné komplikace jsou zpravidla způsobeny fyziologickou nestabilitou, která často vede k invaliditě nebo smrti jedince během několika hodin, nebo dokonce minut. Nejčastějším život ohrožujícím poškozením bývá poškození neurologického a kardiopulmonálního systému (3).

Kritický stav může vzniknout na podkladě poruchy funkce některých orgánů (během selhání jater nebo ledvin), jako důsledek závažného onemocnění (diabetes, sepse, pankreatitida) nebo fyziologického stresu, který je tímto onemocněním (sepse, popáleniny, polytrauma) vyvoláván. (4). Ačkoliv je teoretická část této práce věnována kritickému onemocnění obecně, v praktické části je výběr pacientů pro zvýšení exaktnosti výsledků zúžen pouze na pacienty s polytraumatem.

3.1.1.1. Polytrauma

Polytrauma je definováno jako současné poranění dvou a více tělesných systémů, z nichž postižení alespoň jednoho z nich, nebo jejich kombinace, bezprostředně ohrožují základní životní funkce pacienta (5). Polytrauma je také velmi často definováno pomocí tzv. skóre závažnosti poranění (ISS – *Injury Severity Score*), které tuto závažnost určuje na stupnici od 1 do 6 pro 6 oblastí těla (hlava nebo krk, obličej, hrudník, břicho, končetiny a zevní poranění). Součet druhých mocnin tří nejvyšších hodnot (z nejvíce poraněných oblastí) pak dává hodnotu ISS. Stupnice ISS se pohybuje v rozmezí od 0 do 75 (6). Mezinárodně uznávaná prahová hodnota pro definici polytraumatu je $ISS \geq 16$, jelikož předpovídá riziko úmrtí $> 10 \%$ (7). S tím souvisí fakt, že je polytrauma nejčastější

příčinou úmrtí pacientů do 45 let věku. Nejvíce polytraumat vzniká v důsledku dopravních nehod, často v kombinaci s alkoholem (8).

Po závažném traumatu se zpravidla dostávají dvě fáze metabolických změn. Jedná se o tzv. „*ebb*“ a „*flow*“ fázi. „*Ebb*“ fáze je charakterizována poklesem tělesné teploty a spotřeby kyslíku. K tomu dochází pravděpodobně s cílem snížit vyčerpání energie (9, 10). Tato hypometabolická fáze je obvykle zahájena během několika minut po traumatu a u většiny těžce zraněných pacientů netrvá déle než 12 hodin (v některých extrémních případech se může tato doba prodloužit až na 24 hodin) (9). Krátká doba trvání „*ebb*“ fáze omezuje její klinický význam (9, 10), proto bude předmětem této práce pouze fáze „*flow*“. Ta nastupuje po odeznění šokového stavu a bývá spojena se zvýšeným metabolickým obratem, aktivací vrozeného imunitního systému a indukci fáze akutní odpovědi v játrech. Tento hyperkatabolický stav vede k výrazně zvýšené spotřebě kyslíku a většímu energetickému výdeji (EE) (9, 10) a souvisí s těžkými komplikacemi jako hyperglykemie, hypoproteinemie nebo imunoprese (10). Hypermetabolická fáze trvá nejméně sedm dní, u mnoha těžce zraněných pacientů to mohou být 3 týdny i více (10).

3.1.2. Gravidita

Metabolismus matky se v průběhu celého těhotenství výrazným způsobem mění. Časná gestace je zpravidla doprovázena stavem anabolizmu, jež bývá charakterizován zvýšeným ukládáním tuků a povětšinou nezměněnou, anebo dokonce mírně zvýšenou citlivostí na inzulin. V této fázi těhotenství jsou tedy jednotlivé nutriční substráty skladovány, aby mohly být v pozdní gestaci a během laktace využity. Naproti tomu pro pozdní fázi těhotenství je typický katabolizmus, který se objevuje za účelem pokrytí metabolických požadavků rostoucího plodu. Z toho důvodu se během této katabolické fáze objevuje snížená citlivost na inzulin (zvýšená inzulinová rezistence) doprovázená zvýšenou hladinou glukózy a volných mastných kyselin (MK) v maternální krvi (zvyšuje se oxidace lipidů) (11, 12). Metabolismus matky se tedy v průběhu celého těhotenství neustále vyvíjí. Tento vývoj je částečně způsoben růstem plodu a adaptací mateřského metabolismu na tento růst. Mateřský metabolismus zároveň reflektuje také potenciální změny, které ovlivňují klidový energetický výdej (REE). Těmito změnami jsou kumulace tkáně a změny endokrinního stavu matky (13).

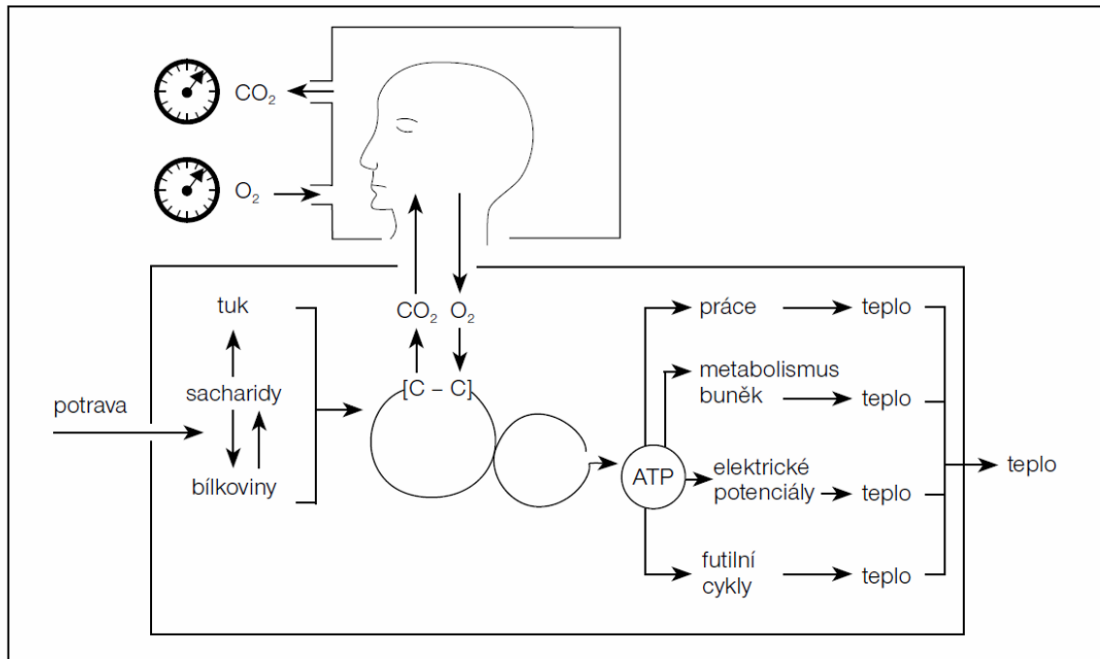
3.2. Nepřímá kalorimetrie

Přestože je správné porozumění metabolismu jedince a přesné stanovení jeho energetického výdeje nesmírně důležitou součástí péče o celou řadu pacientů (u některých až životně), jsou metabolická vyšetření v dnešní době stále ještě velmi často podceňována a zanedbávána. Nepřímá kalorimetrie poskytuje jedno z nejcitlivějších, nejpřesnějších a přitom neinvazivních měření energetického výdeje (14). Během několika posledních desetiletí byla tato technika aplikována za různých klinických podmínek, jako je např. akutní onemocnění (15-17) nebo podávání parenterální výživy (PN) (18-21). Pro účely této práce je důležité, že opodstatnění nepřímé kalorimetrie bylo opakovaně prokázáno jak na jednotce intenzivní péče (JIP) (22-26), tak u gravidních žen (27, 28) (v tomto případě také naší výzkumnou skupinou (29-31)). Kromě nutričních potřeb osvětluje nepřímá kalorimetrie také různé aspekty přeměny živin, termogeneze, energie fyzického cvičení nebo patogeneze některých metabolických onemocnění (obezity, diabetu) (14, 32). Avšak vzhledem k tomu, že v průběhu studia není o této metodě zdravotnickým pracovníkům poskytováno dostatečné množství informací (někdy vůbec žádné), jsou její benefity jen velmi málo oceňovány. Novější technologie, nákladová efektivita a porozumění tomu, jak výsledky měření správně interpretovat, by přitom měly vést k jejímu častějšímu používání (14).

3.2.1. Princip

Konečným cílem metabolismu všech živin přítomných v organismu je produkce energie. Nejčastějším způsobem, jímž je tato energie získávána, je kompletní oxidace (proces probíhající za přítomnosti kyslíku) jednotlivých substrátů na oxid uhličitý a vodu – tedy konečnou metabolickou cestou všech nutričních substrátů (tj. sacharidů, tuků, bílkovin) je oxidace. Během tohoto procesu je kromě energie produkováno také teplo. To je využíváno k udržení tělesné teploty. Chemická energie uvolňovaná oxidací je tedy ve formě tepla částečně ztracena. Částečně je však zachycena v řadě vysokoenergetických sloučenin, z nichž nejvýznamnější je adenosintrifosfát. Díky vzniklé energii je pak dále umožněna chemická (biosyntéza), osmotická (aktivní transport) a mechanická (kontrakce svalů) práce (14). Jak už z označení vyplývá, nepřímá kalorimetrie nepřímou stanovuje množství tepla, které při oxidaci uhlíkatých nutričních substrátů za přítomnosti kyslíku

vzniká (33). Princip této metody konkrétně spočívá v měření množství spotřebovaného kyslíku (VO_2) a množství vydýchaného oxidu uhličitého (VCO_2) (viz Obrázek 1) (34).



Obrázek 1: Schéma principu nepřímé kalorimetrie. (Převzato ze Zadák, 2002 (35)).

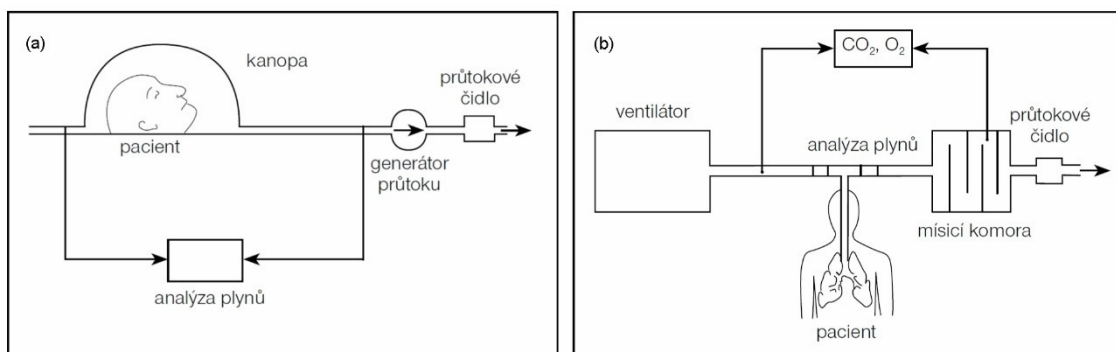
V současné době funguje nepřímá kalorimetrie nejčastěji na principu tzv. “otevřeného systému“, kdy pacient dýchá vzduch z okolního prostředí nebo mechanického ventilátoru. Přístroj stanovuje koncentraci jednotlivých plynů tak, že analyzuje a porovnává složení vzduchu před nádechem a po výdechu (36, 37). Přístroje s otevřeným systémem se od sebe navzájem odlišují tím, že jsou tvořeny různými systémy pro sběr plynu. Mezi tyto systémy patří metoda dechové analýzy (*breath-by-breath*), diluční technika nebo technologie směšovacích komor. Metoda dechové analýzy odebrává vzorky vdechovaného kyslíku a vydechovaného oxidu uhličitého při každém dechu a z těchto vzorků později stanovuje průměrnou hodnotu. Tato metoda je obecně nejvhodnější pro kriticky nemocné pacienty na umělé plicní ventilaci (UPV). V případě systému směšovacích komor je vydechovaný vzduch do těchto komor nejprve směřován a teprve potom z nich analyzátor po určitých časových intervalech odebrává vzorky. S tímto systémem je nejlépe dosahováno rovnovážného stavu. Diluční systém funguje tak, že vydechovaný vzduch nejdříve ředí se vzduchem v místnosti a až následně ho

přesunuje do směšovací komory k analýze. Tento systém je nejvhodnější pro měření prováděná pomocí kanopy u spontánně dýchajících pacientů (37).

Především starší přístroje byly konstruovány na principu “uzavřeného systému“, kdy pacient přijímal 100% kyslík ze zdroje, jenž byl na něj bohatý. Při této metodě byl vydýchaný oxid uhličitý ze systému absorbován a měřeno bylo pouze množství spotřebovaného kyslíku, které bylo dáno poklesem jeho známého objemu (36, 37). Měření pomocí těchto přístrojů bývala zatížena větší chybou, jelikož docházelo ke zvyšování dechového odporu a dechové práce a prodlužování doby nádechu (37).

3.2.2. Způsob měření

Samotné kalorimetrické vyšetření probíhá v leže na zádech. U spontánně dýchajících pacientů mohou být plyny odebírány pomocí kanopy, fixované dechové masky nebo náustku. Nejlepší z těchto variant je kanopa, jelikož neovlivňuje přirozený způsob dýchání pacienta (výjimku mohou tvořit pacienti s klaustrofobií). Nevýhodou náustku s nosní svorkou je nedostatečné utěsnění, hromadění slin, suchost v hrdle, únava čelisti a neschopnost odpočívat (37). Průtok definovaného množství vzduchu, který pacient vdechuje (spotřebovává kyslík) a zároveň do něj také vydechuje (oxid uhličitý), je zabezpečen vzduchovým čerpadlem, které přivádí vzduch z okolního prostředí (otevřený systém). Vzduch z kanopy nebo dechové masky je následně odváděn do analyzátoru plynů, který koncentrace obou sledovaných plynů přesně stanovuje (viz Obrázek 2a). Z obdržných hodnot software přístroje dále vypočítává energetický výdej a oxidace nutričních substrátů vyšetřované osoby (34). Je-li pacient napojen na umělou plicní ventilaci, je systém kalorimetru místo kanopy rozšířen o samotný ventilátor (viz Obrázek 2b) (35).



Obrázek 2: Otevřený systém nepřímého kalorimetru a) s kanopou u spontánně dýchajícího pacienta a b) u pacienta na umělé plicní ventilaci. (Převzato ze Zadák, 2002 (35)).

3.2.3. Podmínky měření

Pro získání přesných výsledků musí být dodržovány přísné klidové podmínky. Měření by mělo být prováděno v tichém prostředí a vyšetřovaní jedinci by měli být nejméně 10–15 min před každým vyšetřením a během něj v naprostém klidu (neměli by však spát). Zároveň by měli minimálně 4 hodiny před tímto vyšetřením lačnit, vyvarovat se cvičení, nikotinu, kofeinu a stimulačních potravních doplňků (33, 38). U pacientů na umělé plicní ventilaci by nastavení ventilátoru nemělo být měněno nejméně 90 min před vyšetřením (37). Vzhledem k tomu, že se tyto podmínky u většiny hospitalizovaných pacientů podaří jen málokdy zcela dodržet, reprezentuje u nich klidový energetický výdej často energetický výdej. V podmínkách intenzivní péče je REE například běžně měřen za podávání kontinuální nutriční podpory, jelikož se udává, že vliv výživy na energetický výdej je v tomto stavu malý (33). Navíc je-li parenterální výživa podávána konstantní rychlostí a má-li uniformní složení, termogenní efekt se pak stává stabilním. Za takovýchto podmínek je spíše důležité, aby vyšetření nebylo prováděno během potravou indukované termogeneze, která je pouze přechodná (37). V ambulantních podmínkách je nicméně přísné dodržování klidových podmínek pro získání přesných výsledků měření nezbytné (33).

3.2.4. Validita získaných výsledků

Platnost jednotlivých měření prováděných pomocí nepřímého kalorimetru lze posoudit na základě hodnoty respiračního kvocientu (RQ) a přítomnosti tzv. ustáleného stavu (*steady-state*).

RQ ve fyziologickém rozmezí (0,67–1,3) validuje kalorimetrické vyšetření. Mezi obvyklé chyby při měření respiračního kvocientu patří únik vzduchu z kalorimetrického systému, extrémní bolest nebo agitace v průběhu měření nebo nedávno prováděné procedury, které ovlivňují výměnu plynů (např. hemodialýza). Nedostatek energie či některých živin (tzv. *underfeeding*) nebo jejich přebytek (tzv. *overfeeding*) mohou stejně tak jako podíl sacharidů a tuků ve stravě respirační kvocient rovněž ovlivnit (33, 37).

K validnímu vyšetření je dále zapotřebí dosažení ustáleného stavu definovaného intervalem pěti minut, během něhož se VO_2 a VCO_2 neliší o více než 10 % (39). V současné době nicméně již existují data o tom, že i ustálený stav trvající tři minuty, zejména u ambulantních pacientů a zdravých dobrovolníků, odráží klinicky přijatelnou hodnotu REE (40). Tohoto ustáleného stavu by mělo být obecně dosaženo během testovací doby třiceti minut. V závislosti na klinických okolnostech je možné interpretovatelné výsledky obdržet i po 15–20 minutách měření (37). Někdy je ovšem naopak nutné tento čas prodloužit (39). Např. u kriticky nemocných pacientů bývá dosažení ustáleného stavu (vzhledem k nepravidelnosti jejich dechu) mnohdy nereálné. Přesto i tato měření mají svoji validitu, obzvláště objevují-li se během měření opakující se výkyvy v hladinách měřených plynů.

3.2.5. Limity

Hlavním omezením použití metody nepřímé kalorimetrie je hodnota frakce kyslíku v inspirovaném vzduchu (FiO_2) > 60 %, jelikož bylo v minulosti opakovaně prokázáno, že chyba v naměřeném VO_2 se společně se zvyšujícím se FiO_2 rovněž signifikantně zvětšuje (41, 42). Tato skutečnost tedy představuje omezení pro pacienty s akutním respiračním selháním, pro něž je vysoká koncentrace FiO_2 nezbytná.

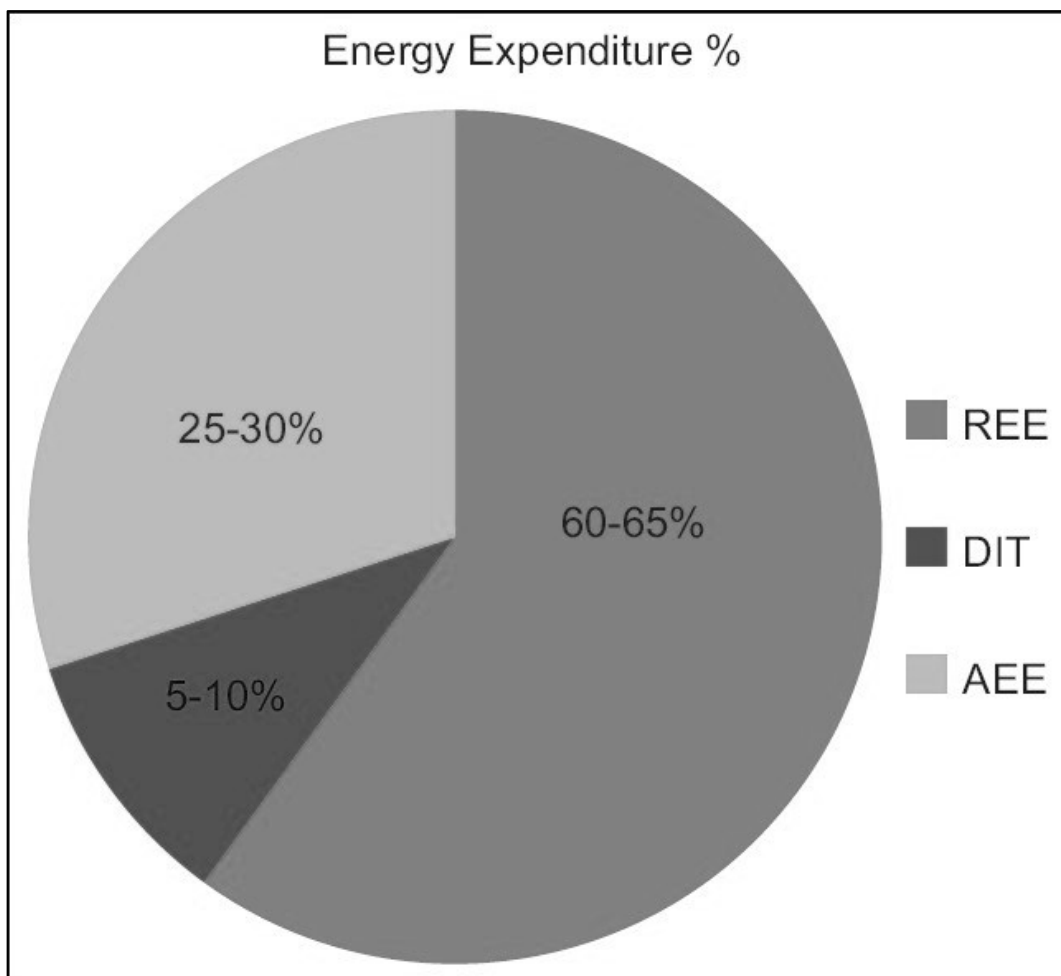
Dalšími faktory, které mohou negativně ovlivnit exaktnost výsledků kolorimetrického vyšetření, jsou (33):

- pooperační podávání anestetik v plynném stavu,
- úniky plynů ze systému, které zabraňují jejich přesnému měření (např. endotracheální trubice, hrudní drény, bronchopleurální fistuly),
- nedostatečná kalibrace a validace přístroje,
- nedosažení ustáleného stavu (viz výše).

3.3. Energetický výdej

Celkový energetický výdej (TEE – *total energy expenditure*; někdy také jen obecně označován jako EE) je definován jako množství tepelné energie, kterou lidské tělo využívá pro své každodenní fungování. TEE můžeme rozdělit na tři hlavní složky (viz Obrázek 3) (14, 32, 33):

1. Klidový energetický výdej (REE – *resting energy expenditure*) – energie využívaná k udržení životních funkcí v klidu,
2. Dietou indukovaná termogeneze (DIT – *diet induced thermogenesis*) – energie využívaná v průběhu metabolismu nutričních substrátů, postprandiální,
3. Energetický výdej v aktivitě (AEE – *activity energy expenditure*) – energie využívaná při fyzické aktivitě.



Obrázek 3: Složky celkového energetického výdeje. Energy expenditure, energetický výdej; REE, klidový energetický výdej; DIT, dietou indukovaná termogeneze; AEE, energetický výdej v aktivitě. (Převzato z Gupta a kol., 2017 (14)).

Klidový energetický výdej je přesně definován jako energie potřebná k udržení základní buněčné metabolické aktivity těla a jeho životně důležitých funkcí, jako je respirace a tělesná teplota, při současné absenci nedávného příjmu potravy, fyzické aktivity a psychického stresu (43).

Někdy bývá tento pojem zaměňován za bazální metabolickou potřebu (BMR – *basal metabolic rate*). Ačkoliv v klinické praxi tyto dvě veličiny zaměnit lze (hodnoty BMR bývají ve srovnání s REE zhruba jen o 3 % nižší (34)), v teoretické rovině se od sebe odlišují (30). V případě BMR se taktéž jedná o energii nezbytnou pro udržení základních fyziologických funkcí. Podmínky pro její stanovení jsou však přísněji definované, a proto se v klinické praxi tato veličina využívá podstatně méně. Hodnota BMR odpovídá potřebě udržení života v bdělém stavu za podmínek neutrální teploty

okolí, dvanáctihodinového lačnění a úplného fyzického a psychického klidu (34). Z toho důvodu musí být bazální metabolismus měřen ráno po probuzení ještě před postavením. Klidový metabolismus lze naproti tomu měřit kdykoliv během dne po minimálně třicetiminutovém odpočinku (44).

3.3.1. Stanovení energetického výdeje

Klidový energetický výdej (REE; kcal/d) lze stanovit pomocí Weirovy rovnice (45), která pro svůj výpočet využívá množství vdechovaného kyslíku (VO_2 ; l/min) a množství vydechovaného oxidu uhličitého (VCO_2 ; l/min). Obě tyto hodnoty lze získat při provádění metabolického vyšetření pomocí nepřímé kalorimetrie. Zároveň je pro výpočet této rovnice nezbytná znalost množství odpadního dusíku vyloučeného močí (UN; g/d; jeho stanovení viz praktická část). Weirova rovnice (45) má následující tvar:

$$REE = ((VO_2 \times 3,94) + (VCO_2 \times 1,11) - (UN \times 2,17))$$

Nejmodernější nepřímé kalorimetry však již v dnešní době počítají s rovnicemi, které energetický výdej (a stejně tak i oxidace nutričních substrátů) vyhodnocují v závislosti na hodnotách RQ a npRQ, čímž obdržené výsledky zpřesňují (viz praktická část) (34).

Stanovení energetického výdeje napomáhá klinikům při rozhodování o vhodném denním kalorickém příjmu pacientů (především je tato informace důležitá v hypermetabolické fázi kritického onemocnění) (24). Zlatým standardem pro toto stanovení je nepřímá kalorimetrie (46-48). V současné době však není tato metoda v mnoha lékařských centrech k dispozici (49, 50). Z toho důvodu lékaři často ke stanovení energetických požadavků jedince používají predikční rovnice v kombinaci s jejich vlastním odborným úsudkem. Problémem je ovšem skutečnost, že žádná rovnice nepredikuje energetický výdej každého jednotlivého pacienta správně, jelikož existuje mnoho faktorů, které jej mohou ovlivnit (viz níže) (51-53).

Nejčastěji používanou predikční rovnicí pro výpočet klidového energetického výdeje (REE HB; kcal/d) je tzv. Harris-Benedictova (HB) rovnice (54). Ta pro svůj výpočet používá hmotnost (m ; kg), výšku (h ; cm) a věk (a ; r). Tato rovnice existuje ve dvou variantách dle pohlaví jedince, jemuž je REE predikován.

HB rovnice pro muže má následující tvar:

$$REE\ HB = 66,47 + 13,75 \times m + 5,003 \times h - 6,755 \times a$$

HB rovnice pro ženy:

$$REE\ HB = 655,1 + 9,563 \times m + 1,850 \times h - 4,676 \times a$$

V případě kriticky nemocných pacientů jsou ke konečnému výpočtu EE využívány ještě tzv. faktory aktivity, jimiž je obdržený výsledek rovnice násoben. V současné době ovšem probíhají diskuse o tom, jaké faktory by za faktory aktivity vůbec měly být považovány (55, 56) a jak velkou úroveň stresu pro pacienta která konkrétní situace představuje (50).

Z HB rovnice byla v minulosti naší výzkumnou skupinou odvozena predikční rovnice REE pro gravidní ženy ($P\ REE\ MH$, kcal/d) (29). Tato rovnice ke svému výpočtu využívá ty samé veličiny jako HB rovnice a její tvar je následující:

$$P\ REE\ MH = 346,439 + 13,963 \times m + 2,700 \times h - 6,826 \times a$$

V dnešní době existuje zhruba 200 různých predikčních rovnic, které lze k výpočtu EE použít. Nicméně žádná z nich (kromě Hronkovy rovnice uvedené výše) není primárně určena pro stanovování EE u námi sledovaných stavů. Proto se predikčním rovnicím tato práce již více nevěnuje.

3.3.2. Energetický výdej u kriticky nemocných pacientů

Dlouhou dobu se předpokládalo, že denní EE kriticky nemocných pacientů převyšuje REE o zhruba 50 %, což odpovídá 36 kcal/kg/d (51, 57, 58). Novější studie nicméně ukazují, že REE mnoha těchto pacientů je zcela normální (22–25 kcal/kg/d) (51, 59-61). To tedy znamená, že kriticky nemocní pacienti, kteří jsou neaktivní, stresovaní a neustále krmení, mají průměrný REE velmi blízký jejich dennímu TEE (51).

3.3.2.1. Determinanty energetického výdeje v kritickém stavu

REE a TEE jsou u kriticky nemocných pacientů vysoce variabilní veličiny, a to jak v rámci jednotlivých studií, tak mezi studiemi navzájem. Obecně existuje velké množství determinant energetického výdeje, které tento výdej ovlivňují neznámou měrou, navzájem se překrývají, jejich vliv se sčítá nebo naopak odčítá, a to vše se děje velmi komplikovaným způsobem (51). Některé tyto determinanty jsou uvedeny níže.

Tělesné složení

Složení těla je jednou z nejsilnějších determinant energetického výdeje vůbec. Obecně lze říci, že jedinci s větším množstvím netučné hmoty mají vyšší EE, zatímco tučná hmota je metabolicky méně aktivní (62).

Téměř všechny predikční rovnice využívají k výpočtu energetického výdeje tělesnou hmotnost. Jejich využitelnost u kriticky nemocných pacientů tedy závisí na skutečnosti, zda u těchto pacientů známe přesnou hmotnost před tekutinovou resuscitací, která může být tímto léčebným postupem navýšena až o 15 a více kg (63). Naměřená hmotnost pacienta v kritickém stavu je totiž často velmi ovlivněna vznikem otoků (50), které mohou její skutečnou hodnotu maskovat i několik týdnů (64). Existují argumenty, že v této situaci je do predikčních rovnic vhodnější dosazovat ideální tělesnou hmotnost, jelikož aktuální hmotnost se v průběhu onemocnění dennodenně mění (65).

Významněji, než tělesnou hmotností, bývá energetický výdej ovlivňován celkovým povrchem těla. To je dáno tím, že na něm závisí tepelné ztráty (pokožkou se ztrácí cca 15 % energie) (66).

Věk

Z hlediska věku dochází po 30. roce života k fyziologickému snižování REE o 1–2 % za dekádu. To je pravděpodobně způsobeno úbytkem netučné hmoty, která je metabolicky více aktivní (67).

Pohlaví

Ženy mají obecně nižší energetický výdej než muži (34), jelikož v jejich těle najdeme větší zastoupení tukové tkáně¹ (66).

Teplota

Vysoká tělesná teplota – horečka je pravděpodobně nejdůležitějším snadno měřitelným faktorem, který je za variabilitu energetického výdeje zodpovědný (68-71). Udává se, že každé zvýšení tělesné teploty o 1 °C vede k nárůstu REE o 11 % (62).

Kromě tělesné teploty je významným faktorem ovlivňujícím energetický výdej také teplota okolního prostředí (72, 73). Závislost metabolického obratu na zevní teplotě má přitom tvar písmene U – tedy je-li teplota okolního prostředí nižší než teplota těla, dochází k aktivaci mechanismů pro udržení tělesné teploty (např. třes), která se díky těmto mechanismům zvyšuje. Pokud je teplota okolí vysoká, tělesná teplota jejím vlivem rovněž stoupá (34).

Míra poškození

Celkový zdravotní stav, v němž se pacient nachází, může hodnoty klidového energetického výdeje rovněž ovlivnit. U chirurgických pacientů dochází ke zvyšování REE v rámci metabolické odpovědi na stres. Po elektivních operacích se REE obvykle zvyšuje o 5–20 %. Mnohočetné zlomeniny, rozsáhlá abdominální poranění, poškození centrálního nervového systému nebo závažné infekce zvyšují REE zpravidla o 50–60 % (25).

¹ Zastoupení tukové tkáně v těle ženy činí zhruba 23–32 %, zatímco u mužů je to pouhých 14 %.

Nutriční podpora

Podávání nutriční podpory (74-76) může REE navýšit až o 10 % (77).

Léčiva

Podávání vazopresorů vede zpravidla k navyšování klidového energetického výdeje (77). Beta blokátory (78, 79), sedativa (80-83) nebo analgetika (72, 84) klidový energetický výdej naopak snižují. Snížení REE je zapříčiněno mimo jiné tím, že prostřednictvím účinků těchto léčiv dochází ke zmírnění metabolického a systémového stresu pacientů (85).

Umělá plicní ventilace

Klidový energetický výdej je v průběhu umělé plicní ventilace obecně snížen. I zde dochází k poklesu stresu pacientů (85).

3.3.2.2. Klinické využití stanovení energetického výdeje v kritickém stavu

Vzhledem k tomu, že u pacientů v kritickém stavu probíhá celá řada systémových, metabolických a hormonálních změn, které mohou negativně ovlivnit jejich nutriční stav, má stanovení REE pro správnou úpravu nutriční podpory zásadní význam (25). Znalost přesné hodnoty klidového energetického výdeje umožňuje podávat pacientům takové množství energie, které jejich tělo využije, a pomáhá vyhnout se komplikacím spojeným s *overfeedingem* nebo *underfeedingem* (26). Stanovení energetických potřeb by tedy mělo být nedílnou součástí primární péče o každého pacienta v kritickém stavu (25).

3.3.3. Energetický výdej v graviditě

Energetický výdej se v průběhu gravidity obecně zvyšuje. Předpokládáme-li, že gravidní žena vstupuje do těhotenství se zdravou hmotností a v dobrém nutričním stavu, vyplývají dodatečné energetické nároky z následujícího (86):

- potřeba uložit energii ve formě nové tkáně (plod, placenta a plodová voda),
- růst již existujících tkání matky (tkáně prsou a dělohy),
- ukládání zásob mateřského tuku,
- zvýšené energetické požadavky pro syntézu nových tkání,
- zvýšená spotřeba kyslíku orgány matky,
- energetické požadavky produktů koncepce (plod a placenta), zejména v pozdějších fázích těhotenství.

Energetické nároky může tělo ženy (za účelem udržení vývoje plodu) uhradit pomocí jedné nebo kombinací více následujících změn (87):

- 1) snížením rychlosti syntézy lipidů – tedy snížením tvorby tukových zásob,
- 2) změnou intenzity fyzické aktivity,
- 3) zvýšením příjmu potravy – tedy zvýšením příjmu energie.

Vzhledem k tomu, že se metabolismus matky může těhotenství přizpůsobit více než jedním způsobem, metabolické odpovědi těhotných žen na gravidní stav se velmi liší, a to nejen mezi různými populacemi navzájem, ale i mezi ženami, které se nachází uvnitř těchto populací (87).

3.3.3.1. Bazální metabolismus

Zvyšování bazálního metabolismu v době gravidity je dáno zvýšenou prací srdce a plic matky a urychlenou syntézou tkání, a tedy větším množstvím aktivní tkáňové hmoty (88). Nárůst BMR je obecně jednou z hlavních složek celkových energetických nároků těhotenství (89).

Pomocí faktoriálních výpočtů byl v roce 1980 sestaven teoretický model, který na 12,5kg gestační přírůstek hmotnosti předpokládal kumulativní nárůst bazální metabolické potřeby o 150 MJ (cca 35 800 kcal) (90).

Od této chvíle byla provedena celá řada longitudinálních studií, které sledovaly změny bazálního nebo klidového metabolismu v průběhu gravidity. V roce 2005 vznikla metaanalýza (91), která tyto studie porovnávala. Malou nevýhodou této práce je fakt, že navzájem porovnávala hodnoty REE a BMR. Pro základní deskripci stavu jsou však její závěry postačující a rozdíly mezi těmito dvěma parametry zanedbatelné. Porovnávané studie zachycuje Tabulka 1. Tyto studie byly prováděné buď v rozvinutých industriálních zemích – Skotsko (92), Nizozemsko (93-95), Švédsko (96), Anglie (97), USA (98), nebo v zemích rozvojových – Gambie (99, 100), Thajsko (101), Filipíny (102). V případě gambijské studie (99) byla populace sledovaných žen navíc rozdělena na ženy, jimž byla poskytována nutriční suplementace (Gambie +), a na ženy, které tuto suplementaci nedostávaly (Gambie –). Všechny uvedené studie sledovaly změny v BMR nebo REE vzhledem k pregravidním hodnotám nebo hodnotám obdržným v časně fázi těhotenství (10.–18. týden). Pro účely této práce byla původní tabulka z výše zmiňované metaanalýzy (91) rozšířena o výsledky českých gravidních žen (29), které byly v minulosti vyšetřovány na stejném pracovišti a pomocí stejného přístrojového vybavení jako ženy účastníci se studie, jejíž výsledky jsou součástí této disertační práce. Pregravidní REE českých žen byl spočítán pomocí Harris-Benedictovy rovnice.

Tabulka 1: Kumulativní nárůst bazální metabolické potřeby nebo klidového energetického výdeje gravidních žen v rozvinutých a rozvojových zemích.

Země	n	Přírůstek hmotnosti (kg)	Pregravidní BMR/REE (kcal/d)	BMR/REE (kcal/d) trimestr			Celkový nárůst BMR/REE (kcal)	% změna BMR/REE oproti hodnotám před graviditou trimestr		
				1.	2.	3.		1.	2.	3.
<i>Rozvinuté země</i>										
Skotsko (92)	88	12,4	1 434	1 506	1 554	1 745	30 115	5	8	22
Nizozemsko (93)	57	11,6					34 417			
Nizozemsko (94)	26	13,7	1 291	1 362	1 482	1 577	45 172	6	15	22
Nizozemsko (95)	12	11,6	1 386	1 506	1 554	1 721		9	12	24
Švédsko (96)	22	13,4	1 338		1 434	1 697	50 191		7	27
Anglie (97)	12	13,7	1 434	1 506	1 530	1 721	29 637	5	7	20
USA (98)	10	13,2	1 315	1 291	1 530	1 697	36 090	-2	16	29
Česká republika (29)	31	14,4	1 375	1 407	1 493	1 609		2	9	17
<i>Průměr</i>	<i>32</i>	<i>13,0</i>	<i>1 368</i>	<i>1 430</i>	<i>1 511</i>	<i>1 681</i>	<i>37 604</i>	<i>4</i>	<i>11</i>	<i>23</i>
<i>Rozvojové země</i>										
Gambie + (99)	21	7,2					-10 755			
Gambie – (99)	29	9,2					956			
Gambie (100)	21	8,7	1 243	1 219	1 267	1 338	6 453	-2	2	8
Thajsko (101)	25	9,6					23 901			
Filipíny (102)	40	10,3		1 195	1 267	1 386	21 272			
<i>Průměr</i>	<i>27</i>	<i>9,0</i>	<i>1 243</i>	<i>1 207</i>	<i>1 267</i>	<i>1 362</i>	<i>8 365</i>	<i>-2</i>	<i>2</i>	<i>8</i>

BMR, bazální metabolická potřeba; REE, klidový energetický výdej; n, počet subjektů hodnocení; Gambie +, gambijské ženy se suplementací; Gambie –, gambijské ženy bez suplementace. (Převzato a upraveno z Butte a King, 2005 (91)).

Z Tabulky 1 je patrné, že se hodnoty bazálního nebo klidového energetického výdeje gravidních žen mezi různými národnostmi výrazně liší. Nejvíce překvapující je fakt, že se kumulativní nárůst BMR/REE zaznamenaný na konci gravidity pohyboval v rozmezí od +50 191 kcal u dobře živených švédských žen až do -10 755 kcal u špatně živených gambijských žen bez suplementace. To lze vysvětlit tím, že ženy s nedostatečným přírůstkem hmotnosti a nižší mírou růstu bazálního metabolismu tímto způsobem pravděpodobně reflektují suboptimální nutriční podmínky (91). Kumulativní nárůst BMR/REE se v době před porodem u žen z rozvinutých zemí pohyboval od 29 637 kcal do 50 191 kcal s průměrnou hodnotou 37 604 kcal, která odpovídala průměrnému přírůstku hmotnosti 13 kg. Tato hodnota je až překvapivě blízko původní odhadnuté hodnotě 35 800 kcal (stanovené pro hmotnostní přírůstek 12,5 kg) (90). Avšak u podvyživených gambijských žen (99) bylo popsáno výrazné potlačení bazálního metabolismu, které přetrvávalo až do třetího trimestru gravidity. Z toho důvodu vykazovala jejich kumulativní metabolická potřeba na konci těhotenství zápornou hodnotu, což je vzhledem k váhovému přírůstku, který graviditu doprovázel, pozoruhodné.

3.3.3.1.1. Faktory ovlivňující bazální metabolismus gravidních žen

Energetické požadavky stanovované individuálně se velmi liší a jsou ovlivňovány mnoha faktory (103). Z toho důvodu by měl být kalorický příjem individualizován. Mezi faktory, které bazální metabolismus gravidních žen ovlivňují, patří např. tělesné složení nebo nutriční stav matky. Tyto a další faktory jsou uvedeny níže.

Délka gravidity

Dle výše zmíněné metaanalýzy (91) činí průměrný nárůst BMR v rozvinutých zemích 5, 11 a 24 % pro první, druhý a třetí trimestr (průměrné hodnoty v Tabulce 1 jsou ovlivněny výsledky českých žen, které nebyly v originálním článku zahrnuty). K podobným závěrům dochází také dvě další studie (89, 104) a zpráva

FAO²/WHO³/UNU⁴ z roku 2004 (88) (přesné hodnoty viz Tabulka 2). Z toho vyplývá, že nárůst bazálního metabolismu závisí na délce těhotenství. Zhruba 60 % přírůstku BMR se přitom objevuje až během druhé poloviny gestace, kdy jsou nároky plodu na syntézu nových tkání nejvyšší (87). Zajímavé je, že vyjádří-li se bazální (popř. klidový) metabolismus na kilogram tělesné hmotnosti (105), nebo ještě lépe – na kilogram netučné hmoty (30, 106), rozdíly mezi jednotlivými trimestry se stírají.

Tabulka 2: Nárůst bazální metabolické potřeby v průběhu gravidity.

Zdroj	Nárůst BMR v %			Nárůst BMR v kcal/d		
	1.	2.	3.	1.	2.	3.
<i>Prentice a kol. (104)</i>	4	7	19	48	96	263
<i>Butte a kol. (89)</i>	2	9	24	27	90	350
<i>Butte a King (91)</i>	5	11	24	72	143	335
<i>FAO/WHO/UNU (88)</i>	5	10	25	24	120	311

BMR, bazální metabolická potřeba.

Tělesné složení

Z výše uvedeného vyplývá, že množství netučné hmoty je jednou ze základních determinant bazálního energetického výdeje (30, 106). Ačkoliv u populace netěhotných žen souvisí BMR zpravidla pouze s netučnou hmotou a množství tukové tkáně nemá na tento parametr vliv (107), v případě gravidních žen bylo opakovaně prokázáno, že procento celkového tělesného tuku před graviditou (88, 89, 104, 106, 108) (i během ní (30, 108, 109)) a spolu s ním i přírůstek hmotnosti v graviditě (88, 89, 104, 108) jsou důležitými faktory, které odpověď bazálního metabolismu na těhotenství ovlivňují. Možným vysvětlením tohoto jevu je fakt, že se metabolická aktivita tukové tkáně v průběhu těhotenství zvyšuje (108). Jinými slovy lze říci, že ženy bez tukových zásob mají tendenci energii šetřit, zatímco ženy s dostatečnými tukovými depozity mají energie dostatek, a proto jí i více vydávají (110). S tím souvisí také fakt, že energetické požadavky těhotenství závisí na BMI matky, a to jak před graviditou (89), tak v jejím průběhu (30).

² Organizace pro výživu a zemědělství

³ Světová zdravotnická organizace

⁴ Univerzita Organizace spojených národů

Kromě zmíněných parametrů souvisel v jedné z předchozích studií naší výzkumné skupiny klidový energetický výdej gravidních žen také s povrchem těla (30).

Nutriční stav matky

Vzhledem k tomu, že jsou výše zmiňované parametry důležitými ukazateli nutričního stavu matky, je výživa (ať už před graviditou, nebo v jejím průběhu) jedním z nejvýznamnějších faktorů, které BMR ovlivňují (108). U zdravých, dobře živěných žen začíná BMR obvykle stoupat již brzy po početí a v tomto růstu v podstatě pokračuje až do porodu. U žen z rozvojových zemí s nízkým váhovým přírůstkem stoupá BMR obecně později – až v druhé polovině gravidity (91). Jedná se o jakýsi úsporný režim, během kterého žena redukuje vlastní energetický výdej za účelem ušetření energie pro růst a vývoj plodu (100). Ke zvyšování BMR pak dochází až ve chvíli, kdy stoupne metabolismus plodu a produktů početí (99). Např. ženy z Gambie nejsou během těhotenství schopné zvýšit příjem potravy a přitom zároveň musí pokračovat v poměrně těžké fyzické práci, která je nezbytná pro jejich přežití. Tyto ženy navíc většinou vstupují do těhotenství jen s malými, anebo vůbec žádnými tukovými rezervami. Jejich jedinou možností je tedy snížení BMR (100). Ženy s nadváhou žijící ve vyspělých zemích se sedavým životním stylem a volným přístupem k neomezenému množství potravy pak představují druhý extrém. Vzhledem k tomu, že do těhotenství vstupují s dostatečným množstvím tukových zásob, je jejich bazální metabolismus za účelem zabránění hromadění dalších tukových zásob naopak zvýšen (87).

Socioekonomický status matky

S nutričním stavem velmi úzce souvisí to, z jaké společnosti žena pochází. Zatímco ženy z rozvinutých zemí mají obvykle velké zásoby energie, ženy z rozvojových zemí dostatečný přístup k energeticky bohaté stravě zpravidla nemají (viz výše) (110).

Věk matky

Jak již bylo zmiňováno dříve, obecně platí, že REE po 30. roce života s přibývajícím věkem klesá (67).

3.3.3.2. Dietou indukovaná termogeneze

Termogenní efekt přijímané potravy se během těhotenství zřejmě nemění (28, 94, 100, 104, 111, 112), ačkoliv existují i doklady o tom, že může být redukován (98, 113, 114).

3.3.3.3. Energetický výdej v aktivitě

Energetické nároky na aktivity, u nichž jsou ženy zatěžovány váhou vlastního těla (*weight-bearing activity*), se v průběhu těhotenství zvyšují. Nicméně se předpokládá, že jsou tyto nároky přirozeně kompenzovány zkrácením času a snížením intenzity těchto činností (115, 116). Navíc po vyjádření energetického výdeje na aktuální tělesnou hmotnost rozdíly mezi hodnotami gravidních a negravidních žen mizí. Jsou-li tempo nebo intenzita pevně stanoveny, energetické nároky (vyjádřené v absolutních hodnotách) na aktivity, u nichž žena váhou vlastního těla zatěžována není (*non-weight-bearing activity*), např. jízda na kole, se v období gravidity nemění (117).

Obecně lze tedy říci, že energie vynaložená na fyzickou aktivitu v těhotenství je poměrně nízká (89, 118-121) a s jeho přibývajícím délkou má tendenci dále klesat (93, 96, 122, 123). Směrem ke konci těhotenství totiž dává gravidní žena přednost méně intenzivním a pohodlnějším způsobům provádění jednotlivých činností. To dělá pravděpodobně proto, aby se vyhnula případnému riziku poškození sebe nebo plodu a aby se přizpůsobila zvýšené tělesné hmotnosti. Ke snížení AEE obvykle dochází až po vtažení tohoto parametru na aktuální tělesnou hmotnost matky (106, 120, 124). Skutečnost, že AEE gravidních žen vyjádřený v absolutních hodnotách často odpovídá hodnotám AEE netěhotných žen, lze vysvětlit tak, že redukce fyzické aktivity může být kompenzována zvýšenou spotřebou energie na pohyb cca o 15 kg těžšího těla (124).

3.3.3.4. Celkový energetický výdej

Celkový nárůst energetických požadavků v těhotenství byl v minulosti stanoven na 335 MJ (cca 80 000 kcal) (13). Přitom pouze zhruba 15 % této energie je uloženo ve fetálních tkáních a produktech koncepce. Zbývá energie je využita pro zvýšení energetického výdeje matky (cca 150 MJ ~ 35 800 kcal) a k uložení ve formě tukové

tkáně (cca 130 MJ ~ 31 000 kcal) (98). Butte a King (91) stanovili, že nárůst celkového energetického výdeje činí (u žen s průměrným přírůstkem hmotnosti 12 kg) pro jednotlivé trimestry 375, 1200 a 1950 kJ/d (cca 90, 290 a 470 kcal/d). V procentuálním vyjádření se TEE oproti pregravidním hodnotám zvyšuje méně výrazně než REE (1, 6 a 19 % pro 1., 2., a 3. trimestr (89)). To je pravděpodobně dáno snižováním AEE (DIT se nemění). Výše uvedené hodnoty byly získány od dobře živěných žen z rozvinutých zemí. U žen pocházejících z rozvojových zemí se TEE v průběhu gravidity většinou nemění, popř. se dokonce mírně snižuje (88).

3.3.3.5. Klinické využití stanovení klidového energetického výdeje v graviditě

Nedostatečný, nebo naopak nadměrný příjem energie v těhotenství může mít negativní dopad jak na zdraví plodu, tak na zdraví matky. Zatímco nedostatečný příjem energie vede v tomto období k nízké porodní hmotnosti novorozenců (125), v případě vysokého energetického příjmu je třeba pamatovat na zvýšené riziko potratů, gestačního diabetu mellitu, pre-eklampsie nebo na riziko vzniku obezity a diabetu mellitu 2. typu u potomků v dospělosti (126, 127). Nepřímá kalorimetrie je v současné době pravděpodobně nejvhodnějším nástrojem ke stanovení klidového energetického výdeje matky. Ačkoliv tento klidový energetický výdej neodráží celkový energetický výdej, a tedy celkové energetické požadavky gravidního stavu, je známo, že REE evropské populace tvoří u gravidních žen zhruba 61,5 % TEE (31). Konečnou hodnotu TEE jsme tedy schopni stanovit výpočtem.

3.4. Respirační kvocient

Vedle energetického výdeje stanovuje nepřímá kalorimetrie také tzv. respirační kvocient, který představuje jakýsi nepřímý index charakterizující poměr mezi jednotlivými nutričními substráty využívanými pro pokrytí energetických potřeb jedince (míru jejich oxidace) (128)

3.4.1. Stanovení respiračního kvocientu

Hodnota respiračního kvocientu (RQ) je dána podílem mezi objemem vydechaného oxidu uhličitého (VCO_2 ; l/min) a objemem vdechovaného kyslíku (VO_2 ; l/min) (34):

$$RQ = \frac{VCO_2}{VO_2}$$

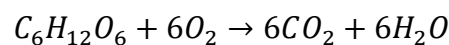
Výměna plynů je často korigována na množství metabolizovaných proteinů pomocí odpadního dusíku v moči (UN; g/d). K tomu slouží tzv. nebílkovinný RQ (npRQ). Jeho výpočet je založen na předpokladu, že 1 g dusíku v moči odpovídá oxidaci 6,25 g bílkovin, při níž se spotřebuje 5,92 l kyslíku a vznikne 4,75 l oxidu uhličitého (34).

$$npRQ = \frac{VCO_2 - 4,8 \times UN}{VO_2 - 5,9 \times UN}$$

Vzhledem k tomu, že se jedná o část respirační výměny, která se neúčastní oxidace proteinů, lze výpočet neproteinového respiračního kvocientu použít pro vyjádření poměru mezi oxidací sacharidů a tuků. Hodnota npRQ se v tomto případě lineárně mění od 0,71 do 1,00 stejně jako oxidace sacharidů/tuků od 0 do 100 % (129).

Hodnotu respiračního kvocientu pro jednotlivé nutriční substráty lze odvodit podle stechiometrických rovnic, které jsou pro tyto substráty specifické (34).

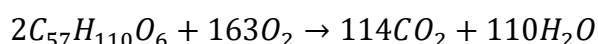
Oxidaci glukózy popisuje následující rovnice (34):



Z této rovnice vyplývá, že množství kyslíku spotřebovaného na oxidaci glukózy odpovídá množství oxidu uhličitého, který při tomto ději vzniká. V tomto případě se konkrétně jedná o 0,747 l na oxidaci 1 g glukózy. Z toho důvodu se respirační kvocient při úplné oxidaci sacharidů rovná jedné (34).

$$RQ = \frac{6CO_2}{6O_2} = 1$$

Tuky, respektive mastné kyseliny, obsahují ve své molekule (na rozdíl od sacharidů) výrazně větší množství uhlíku než kyslíku. Proto je na jejich oxidaci potřeba více kyslíku přijatého dýcháním. Oxidace tuků probíhá následujícím způsobem (34):



$$RQ = \frac{114CO_2}{163O_2} = 0,7$$

Na oxidaci 1 g tuků se přitom spotřebuje 2,029 l kyslíku a vyloučí se 1,43 l oxidu uhličitého. Při 100% oxidaci tuků by měl být tedy respirační kvocient roven hodnotě 0,7 (34).

Vzhledem k tomu, že přesná chemická struktura bílkovin není zcela známá, vypočítává se jejich oxidace (g/d) nepřímým způsobem pomocí množství odpadního dusíku v moči (UN; g/d). Jak již bylo zmíněno výše, 1 g dusíku uvolněný do moči odpovídá oxidaci zhruba 6,25 g bílkovin za den. Z toho vyplývá následující vztah (34):

$$\text{oxidace bílkovin} = 6,25 \times UN$$

Respirační kvocient bílkovin se pohybuje okolo hodnoty 0,82 (34).

Kromě výše zmíněných situací mohou nastat i metabolicky mimořádné stavy, kdy RQ klesá pod hodnotu 0,7, nebo stoupá nad hodnotu 1,0. Příčinou nízkého respiračního kvocientu ($RQ < 0,7$) může být urychlená ketogeneze nebo oxidace ketoláték a etanolu. Dále může být tento stav způsoben lipolýzou, glukoneogenezí a obecně podvýživou. K nízkým hodnotám respiračního kvocientu může vést také diabetes mellitus a s ním související ketoacidóza nebo glykosurie. Respirační problémy, jakými je např. hypoventilace, anebo technické problémy spojené s aktuálním vyšetřením, mohou nízký RQ rovněž zapříčinit. Stoupá-li RQ nad hodnotu 1,0, jedná se zpravidla o čistou de novo lipogenezi a obecně *overfeeding*. Stejně tak se zvýšený RQ objevuje přechodně na počátku hyperventilace (např. během velmi intenzivního cvičení) nebo při podávání bikarbonátu, jehož metabolizmem vzniká oxid uhličitý (37, 130).

Respirační kvocient obecně neodráží oxidaci nutričních substrátů během hypoventilace, metabolické alkalózy, v pooperačním období (během prvních 6–8 hodin po celkové anestezii) nebo v průběhu adaptace na změny v nastavení umělé plicní ventilace (37).

3.4.2. Respirační kvocient u kriticky nemocných pacientů

Metabolismus pacientů v kritickém stavu je vlivem stresové zánětlivé odpovědi pozměněn, což významným způsobem ovlivňuje oxidace všech nutričních substrátů (131). Vzhledem k tomu, že se jedná o katabolický stav (131) charakterizovaný zvýšenou lipolýzou a inzulínovou rezistencí (132, 133), lze u těchto pacientů očekávat nízký respirační kvocient. Doposud publikované studie tento předpoklad v podstatě potvrzují (24, 134, 135). V závislosti na designu jednotlivých studií (míra poškození pacientů, podávání nutriční podpory,...) se hodnota RQ v těchto studiích pohybuje od 0,76 (135) do 0,86 (24, 134).

3.4.2.1. Omezení respiračního kvocientu v kritickém stavu

Z výše uvedeného vyplývá, že respirační kvocient může být v kritickém stavu ovlivněn celou řadou faktorů. Nejvýznamnější z nich jsou popsány níže.

Nutriční podpora

Již samotné podávání nutriční podpory (bez ohledu na její složení) vede ke zvyšování respiračního kvocientu (24, 74). Její nadměrné podávání (tzv. *overfeeding*) pak způsobuje lipogenezi (ze sacharidů nebo proteinů), při níž respirační kvocient stoupá až nad hodnotu 1,0 (129, 134). Tento případ lze u pacientů na jednotce intenzivní péče pozorovat jen vzácně, ale objeví-li se, obvykle značí nadměrné podávání sacharidů (129). Nedostatečné množství nutriční podpory (tzv. *underfeeding*) může naopak podpořit využívání endogenních tukových zásob (lipolýzu), což respirační kvocient významným způsobem snižuje (až pod hodnotu 0,70) (134). Takto nízký respirační kvocient vypovídá zpravidla o glukoneogenezi a metabolismu ketolátek (129).

Metabolické změny

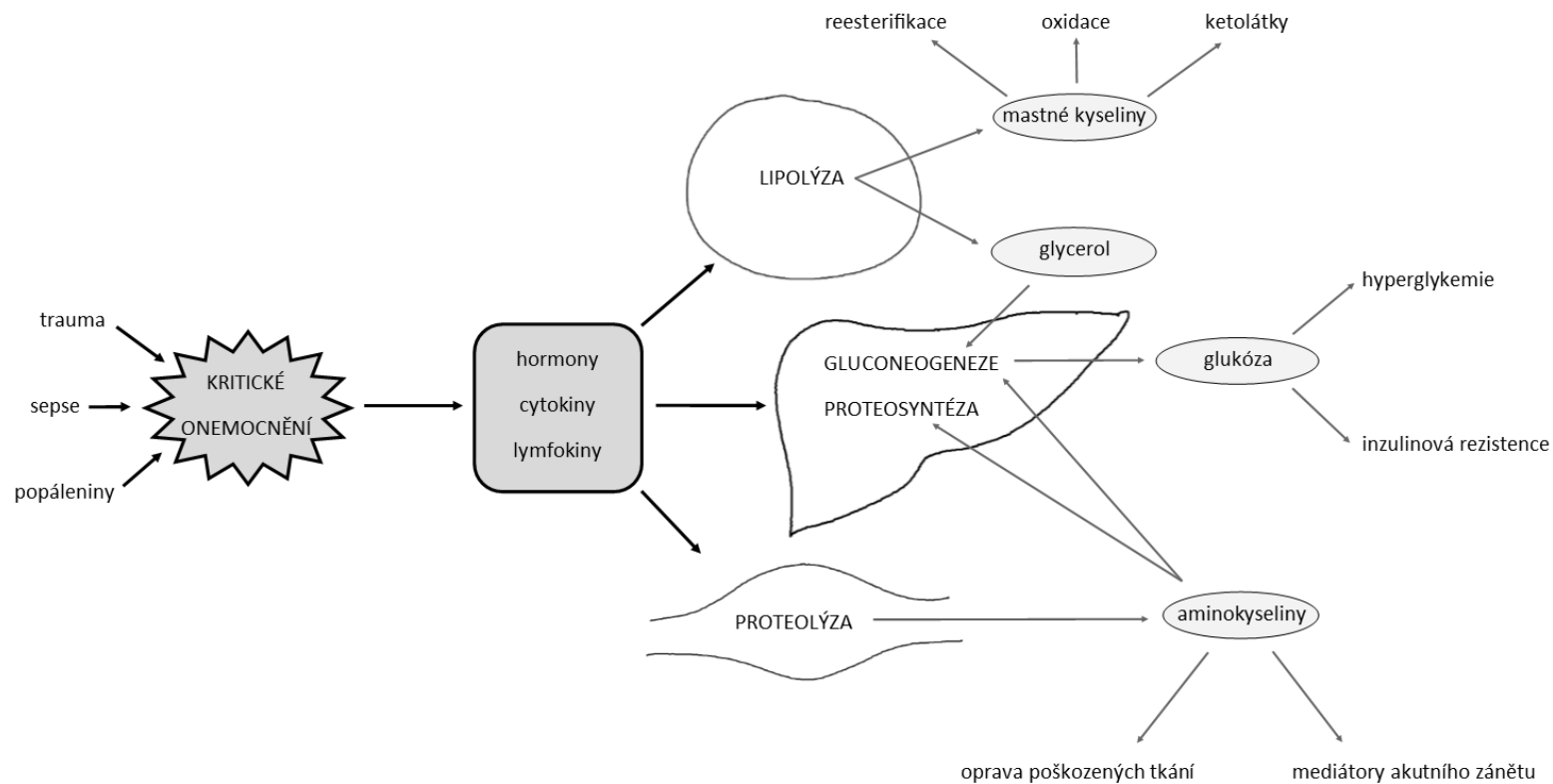
Akutní stresová reakce vyvolaná náhodným nebo chirurgickým poraněním, sepsí, popáleninami nebo jiným závažným onemocněním (např. infarktem myokardu) vede k uvolnění regulačních endokrinních hormonů (kortizol, katecholaminy, glukagon), cytokinů a lymfokinů, které dále způsobují změny v oxidacích nutričních substrátů, katabolismus a hypermetabolismus (viz Obrázek 4) (131). Všechny tyto mediátory zároveň působí proti účinkům inzulínu v játrech a tukové tkáni. To vede k inzulínové rezistenci a hyperglykémii, jež jsou zprostředkovány zvýšenou glykogenolýzou, lipolýzou a glukoneogenezí (132, 133). V důsledku toho je oxidace glukózy snížena, ačkoliv sérové koncentrace inzulínu jsou zvýšené (136). Tento děj může být vysvětlen potřebou organismu poskytnout tělu zdroj energie okamžitě dostupný pro reakci typu „*útek, útok*“, která charakterizuje fyziologickou odpověď na stres (133). Pro tuto reakci je nezbytné zajistit dostupnost omezených sacharidových zásob pro ty orgánové systémy, jejichž funkce je závislá na přísunu glukózy a inzulínu (136). Toho je dosaženo tím, že tělo brání využití glukózy ve svalech a tukové tkáni, aby mohla být využita v poškozených tkáních nebo životně důležitých orgánech. Zajímavé je,

že během traumatu jsou nepoškozené svaly inzulinorezistentní, zatímco poškozené svaly tuto vlastnost nemají (137).

Zatímco je oxidace sacharidů redukována, oxidace lipidů se naopak zvyšuje. Během systémové zánětlivé reakce jsou triglyceridy tukové tkáně hydrolyzovány na volné mastné kyseliny a glycerol. Ten může být následně využit pro glukoneogenezi v játrech. Vzniklé volné mastné kyseliny jsou přeměňovány na ketolátky, reesterifikovány nebo využívány v játrech a ve svalech (138, 139).

V průběhu stresové odpovědi dochází také ke katabolizmu proteinů ve svalech a orgánech. Tyto proteiny jsou využívány k přeměně na více esenciální proteiny (např. na opravu poškozených tkání nebo na výrobu zánětlivých mediátorů (140)) nebo uvolňovány z periferie a transportovány do jater, kde jsou deaminovány a využity pro tvorbu nové glukózy (141). Normální anabolická aktivita, která je nezbytná pro udržení syntézy nových proteinů, je v tomto metabolickém stavu snížena (142). Během prodlouženého hladovění se u zdravých jedinců po úvodní mobilizaci aminokyselin degradace proteinů obvykle snižuje. K tomu dochází hned, jakmile se zvýší tvorba energie z metabolismu tuků. Během sepse a zánětu však tato důležitá regulace selhává a produkce endogenní glukózy pokračuje (143).

Ačkoliv mohou být plazmatické koncentrace substrátů vzhledem ke katabolizmu zvýšené, jejich dostupnost pro oxidaci v periferních tkáních může být i tak snížena (díky inzulinové rezistenci a inhibici lipoproteinové lipázy) (144). Tato evidentně problematická situace se nazývá autokanibalismus (131).



Obrázek 4: Metabolická odpověď v kritickém stavu. Mediátory uvolňované v průběhu stresové odpovědi působí proti účinkům inzulínu. To vede ke katabolismu proteinů, lipolýze a glukoneogenezi. Katabolismus proteinů obecně převládá. Aminokyseliny uvolněné ze svalů jsou v játrech deaminovány a použity ke glukoneogenezi nebo přeměněny na proteiny akutní fáze zánětu. V průběhu lipolýzy jsou triglyceridy hydrolyzovány na volné mastné kyseliny a glycerol. Glycerol je v játrech rovněž použit ke glukoneogenezi. Mastné kyseliny mohou být reesterifikovány, přeměněny na ketolátky nebo využity v játrech a ve svalech. Kvůli neustále probíhající glukoneogenezi se objevuje hyperglykemie a inzulinová rezistence. (Převzato a upraveno z Patkova a kol., 2017 (145)).

Náhlé změny nastavení ventilátoru

Nejčastějším důvodem pro vysoký respirační kvocient je u ventilovaných pacientů přechodné navýšení umělé plicní ventilace (minutového objemu), v případě nízkého respiračního kvocientu je to její snížení. Změněná perfuze mění RQ tak dlouho, dokud není rovnovážný stav obnoven (129). Z toho důvodu nesmí být nastavení ventilátoru měněno minimálně 90 minut před zahájením kalorimetrického vyšetření (37).

Patologické změny

Respirační kvocient může být významným způsobem ovlivněn také celou řadou patologických změn, které mohou u kritického onemocnění nastat. Např. snížený žilní návrat snižuje eliminaci oxidu uhličitého plicemi, a může tak RQ zvyšovat (129). Dalším významným faktorem, který RQ ovlivňuje, jsou poruchy acidobazické rovnováhy. Zatímco acidóza kvůli zvýšené produkci CO₂ respirační kvocient zvyšuje, přispívá alkalóza k jeho snižování. Podobně jako v případě ventilace i zde platí, že jestliže tento stav přetrvává a dále se nemění, tělo se s ním vyrovnává a vliv na respirační kvocient se vytrácí (146).

3.4.2.2. Klinické využití respiračního kvocientu u kriticky nemocných pacientů

Hodnoty respiračního kvocientu mimo fyziologické rozmezí by měly teoreticky vypovídat o nevhodných režimech podávání nutriční podpory (*underfeeding* nebo *overfeeding*) (134, 146). Vzhledem k tomu, že např. *overfeeding* může u pacientů s omezenou plicní rezervou způsobit dechové potíže, což může znesnadnit odpojení z umělé plicní ventilace, bylo by jeho včasné odhalení pomocí zvýšeného VCO₂ (a tedy zvýšeného RQ), který tomuto stavu předchází, pro klinickou praxi velmi užitečné. V současné době se však objevují názory, že RQ $\geq 1,0$ může být spojen pouze se sníženou tolerancí nutriční podpory, popř. mírnou respirační insuficiencí, jelikož schopnost těla využívat nutriční substráty je v kritickém stavu pozmeněna (146). Touto problematikou se v minulosti zabývali McClave a kol. (146), kteří dospěli k závěru, že klinická využitelnost RQ je omezena na marker validity prováděného měření (potvrzení, že se hodnoty RQ nacházejí ve fyziologickém rozmezí) a na marker respirační tolerance

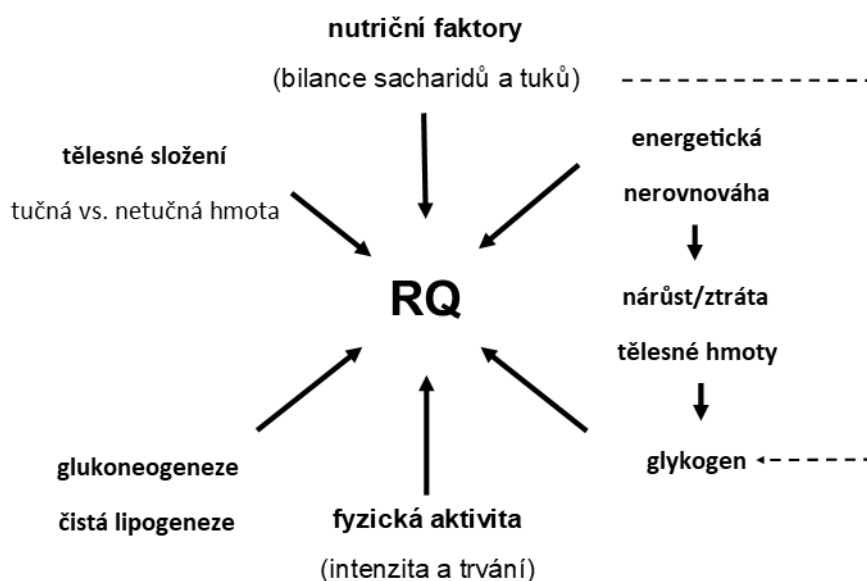
podávané nutriční podpory. Klinické využití RQ jakožto markeru *underfeedingu* a *overfeedingu* bylo limitováno nízkou specifitou a sensitivitou výsledků jejich studie.

3.4.3. Vývoj respiračního kvocientu v průběhu fyziologické gravidity

Jak již bylo řečeno výše, je těhotenství doprovázeno celou řadou významných metabolických a tělesných změn (13). Co se změn respiračního kvocientu v průběhu vyvíjejícího se gravidního stavu týká, měl by být anabolický stav teoreticky doprovázen nárůstem hodnoty RQ, jelikož vede k ukládání tuků a snížení jejich endogenní oxidace (13). Katabolismus by měl naopak RQ pro vyšší energetické nároky (vyšší mobilizace a oxidace tuků) snižovat (11). Avšak rešeršní práce z roku 2014 (128) dokládá opak – a sice že gestační RQ se směrem ke konci těhotenství zvyšuje.

3.4.3.1. Omezení respiračního kvocientu v graviditě

Je obecně známo, že respirační kvocient může být u netěhotných žen ovlivněn celou řadou exogenních a endogenních faktorů jako např. množstvím přijímané potravy (pozitivní vs. negativní energetická bilance), množstvím zásobního glykogenu, tělesným složením nebo genetickými faktory (viz Obrázek 5) (147). Tyto faktory lze obecně rozdělit na nutriční, metabolické (biochemická přeměna), behaviorální a technické (všechny jsou diskutovány níže).



Obrázek 5: Endogenní a exogenní faktory ovlivňující respirační kvocient. (Převzato a upraveno z Melzer a kol., 2014 (128)).

Nutrice

Jedná se o faktor, který je ze všech zmiňovaných faktorů nejsilnější. Již samotný čistý nárůst energetického příjmu, beze změn poměru sacharidů k lipidům, vede k mírnému zvýšení RQ způsobenému pozitivní energetickou bilancí (tj. ukládáním exogenních substrátů). Tedy již samotný těhotenský přírůstek na váze, který zahrnuje růst tkání matky a plodu, a tudíž vyžaduje pozitivní jak energetickou, tak dusíkovou (proteinovou) bilanci, vede k mírnému zvyšování RQ. Čistě zvýšený příjem sacharidů kompenzovaný sníženým příjmem lipidů zvyšuje respirační kvocient ještě výrazněji. Tyto dva mechanismy však od sebe (pouze na základě hodnoty RQ) nelze zcela odlišit (128).

Metabolické změny

Nejdůležitější změnou v mateřském metabolismu je signifikantní změna v metabolismu glukózy. Během raného těhotenství (12.–14. týden gestace) dochází ke zvýšení koncentrace inzulínu uvolňovaného v první fázi inzulínové sekrece⁵. Přesný důvod této metabolické změny na počátku gravidity prozatím nebyl objasněn. Glukózová tolerance však v tomto období zůstává normální. Stejně tak se nemění ani produkce jaterní glukózy nebo periferní a jaterní citlivost na inzulín, ani druhá fáze inzulínové sekrece⁶ (148).

Zdá se, že zvýšení sérových hladin inzulínu (lipogenního hormonu) na počátku těhotenství vytváří prostředí, které podporuje ukládání mateřského tuku. Tato akumulace tuku v těle matky je nezbytná pro rychlý růst fetoplacentární jednotky v druhé polovině gravidity (149). Zásoba tuků totiž umožňuje poskytnout glukózu a aminokyseliny plodu, zatímco jsou tuky přednostně využívány matkou jako hlavní zdroj energie. Kromě inzulínu přispívají k akumulaci tuků na počátku těhotenství také zvýšené hladiny některých dalších hormonů jako estrogen, progesteron nebo kortizol (148).

Druhá polovina těhotenství je spojována s další řadou změn glukózového metabolismu. U žen s normální glukózovou tolerancí se v období 34.–36. týdne objevuje signifikantní nárůst (30 %) v bazální produkci jaterní glukózy, progresivní pokles citlivosti na inzulín (56 %) a 3 až 3,5násobně vyšší množství uvolňovaného inzulínu (150). Všechny tyto skutečnosti v konečném důsledku značí výskyt inzulínové rezistence. Ta je způsobena některými hormony, jako je lidský placentární růstový hormon nebo lidský placentární laktogen, které vykazují silný lipolytický a protiinzulínový efekt (151). K inzulínové rezistenci zároveň přispívají i již zmiňované diabetogenní hormony jako kortizol, progesteron anebo estrogeny (148, 151). Zvýšená inzulínová rezistence snižuje maternální oxidaci glukózy, a tím šetří sacharidy pro rychle se vyvíjející plod (148, 149, 152). Produkce glukózy stoupá spolu s proporcionálně se zvyšující tělesnou hmotností matky – tedy produkce glukózy vyjádřená na kilogram tělesné hmotnosti se v průběhu gravidity nemění (153).

⁵ Množství uvolněného inzulínu, které odpovídá koncentraci glukózy od 0 do 5 minut po jejím intravenózním podání.

⁶ Množství uvolněného inzulínu, které odpovídá koncentraci glukózy 5–60 minut po jejím intravenózním podání.

Ačkoliv je glukóza pro plod primárním zdrojem energie, pro jeho růst a syntézu nových tkání jsou nezbytným makronutrientem bílkoviny (154). Ve studiích využívajících stabilních izotopů bylo prokázáno, že již od samého začátku těhotenství dochází ve srovnání s negravidním stavem ke zvyšování obrátu bílkovin (155-157), v průběhu druhého (15 %) a třetího (25 %) trimestru přitom nastává absolutní vzestup v jejich syntéze (158). Současně s tím dochází také k poklesu syntézy urey a její exkrece močí (159, 160). Předpokládá se tedy, že vzestup proteosyntézy v kombinaci s poklesem katabolizmu aminokyselin jsou konzervačním mechanismem pro celkovou retenci proteinů v období extrémní poptávky (158).

Změny v chování

Mírné až intenzivní cvičení zvyšuje podíl oxidovaných sacharidů na úkor tuků, a tím pádem i respirační kvocient (161). Lze tedy očekávat, že pokles fyzické aktivity, který je pro období těhotenství typický, povede k mírnému poklesu RQ. Avšak, jak již bylo zmíněno výše, energetický výdej v aktivitě je během těhotenství, oproti negravidnímu stavu, snížen pouze ve chvíli, kdy je vyjádřen na kilogram tělesné hmotnosti (nikoliv v absolutních hodnotách) (106, 120, 124). Zdá se, že absolutní hodnoty AEE v gravidním stavu jsou velmi podobné hodnotám obdržným po porodu. To lze vysvětlit tak, že je snížení fyzické aktivity pravděpodobně kompenzováno zvýšením energetických potřeb při pohybu o 12–16 kg těžšího gravidního těla. Vliv fyzické aktivity na respirační kvocient je tedy pravděpodobně pouze malý (124).

Technická omezení

Při použití nepřímé kalorimetrie je respirační kvocient výrazně citlivý na malé změny jak v čitateli (VCO_2), tak ve jmenovateli (VO_2). Zejména pak nejsou-li jednotlivá vyšetření prováděna dostatečně dlouhou dobu, za kterou by bylo dosaženo fyziologicky stabilního stavu. Toto omezení může do určité míry vysvětlovat variabilitu výsledků mezi jednotlivými studiemi (162).

3.4.3.2. Klinické využití respiračního kvocientu v těhotenství

Stanovení respiračního kvocientu nemusí sloužit pouze k popisu fyziologického stavu. Rovněž ho lze využít jako zdroj informací pro vhodnou úpravu nutriční. Změny v podílu oxidovaných nutričních substrátů těhotnou ženou by měly být v ideálním případě následovány změnami v příjmu jednotlivých makronutrientů za účelem udržení optimální bilance těchto makronutrientů v těle matky. Otázkou ovšem zůstává: „Co bylo dříve – slepice nebo vejce?“ Jinými slovy, mají kromě exogenních substrátů (ovlivnění RQ změnami v příjmu potravy) na celkovou hodnotu respiračního kvocientu vliv také endogenní substráty (ovlivnění RQ stavem těhotenství). Nejsme tedy schopni přesně určit, jak velkou měrou se tyto dvě složky na konečné hodnotě RQ podílejí. Řešením v tomto případě může být kombinace nepřímé kalorimetrie s metodami, které ke stanovení oxidací nutričních substrátů používají stabilní izotopy (128).

3.4.3.3. Vliv fetálního respiračního kvocientu na celkový respirační kvocient matky

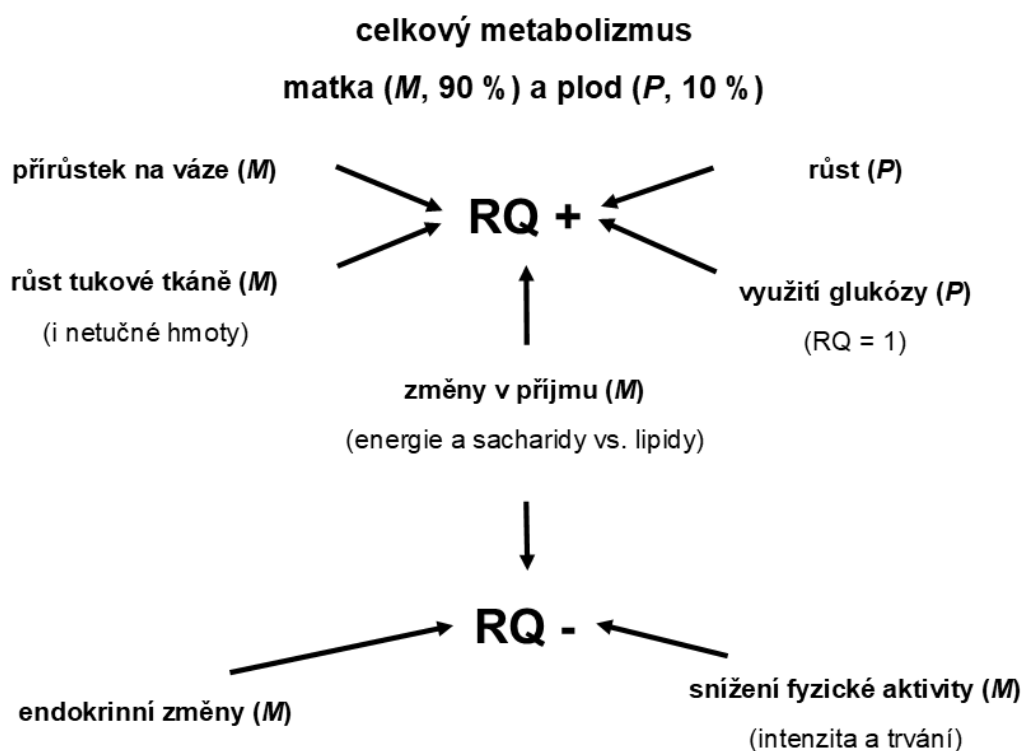
Respirační kvocient stanovovaný během těhotenství představuje složenou hodnotou vyjadřující domnělé změny v oxidaci nutričních substrátů u matky a plodu zároveň. Celkově tedy RQ zahrnuje celou feto-maternální jednotku (matka, placenta, plod), v jejímž rámci nepřímá kalorimetrie není schopna oddělit metabolismus matky od metabolismu plodu (163).

Vzhledem k tomu, že hlavním zdrojem energie (z 80 %) pro plod jsou sacharidy (164), blíží se hodnota jeho RQ jedné. Zvýšená hodnota RQ v pozdní fázi těhotenství může tedy odrážet obligátní využití glukózy plodem (148).

Otázkou zůstává, zda tento vliv plodu na hodnotu RQ matky představuje kvantitativně důležitou frakci v porovnání s celkovým využitím sacharidů matkou. V současné době je již známo, že v blízkosti termínu porodu (okolo 40. týdne těhotenství), má 3,3kg plod energetický výdej zhruba 50 kcal/kg/d (165, 166), což je téměř dvojnásobek klidového energetického výdeje matky. Zanedbáme-li oxidaci proteinů, dostaneme 45 g/d plodem oxidované glukózy ($50 \text{ kcal} \times 3,3 \text{ kg hmotnosti plodu} = 165 \text{ kcal/d} \div 3,75 \text{ kcal/g pro metabolizovatelnou energetickou hodnotu glukózy}$) vs. cca 300–350 g/d glukózy oxidované matkou. Tedy glukóza oxidovaná plodem

v děloze představuje zhruba 10 % celkového množství glukózy oxidovaného matkou a plodem společně (128). Důležitá je rovněž skutečnost, že proces glukoneogeneze je u plodu značně omezen a velká většina jeho potřeb je pokryta glukoneogenezí matky (zhruba polovina je konkrétně pokryta placentární glukoneogenezí z aminokyselin, což snižuje RQ, a z laktátu, což na hodnotu RQ vliv nemá) (167).

Je-li 90 % celkové hodnoty respiračního kvocientu skutečně ovlivněno metabolismem matky (s RQ okolo 0,85, za předpokladu, že se blíží hodnotě netěhotných žen) a 10 % metabolismem plodu (RQ = 1,0), vzestup celkového RQ by měl činit 0,025 jednotek. Dle těchto výpočtů by tedy hodnota celkového respiračního kvocientu na konci těhotenství měla být 0,875 (128). Rešerše z roku 2014 (128) udává, že nárůst celkové hodnoty respiračního kvocientu ve třetím trimestru činí v průměru 0,056, což je zhruba dvojnásobek přírůstku způsobeného metabolismem plodu. Lze tedy předpokládat, že se respirační kvocient matky zvyšuje také sám o sobě, pravděpodobně díky pozitivní energetické bilanci a přírůstku na váze (viz Obrázek 6).



Obrázek 6: Ovlivnění respiračního kvocientu metabolismem matky a plodu. (Převzato a upraveno z Melzer a kol., 2014 (128)).

3.5. Nutriční podpora kriticky nemocných pacientů

K tvorbě ATP a syntéze nových molekul potřebují buňky a orgány lidského těla živiny. Jinými slovy, je adekvátní příjem živin nezbytný pro správnou funkci orgánů a orgánových systémů, a tedy i pro samotné přežití jedince. Vzhledem k tomu, že většina pacientů na jednotce intenzivní péče není schopna samostatně přijímat potravu, je u nich často nezbytné podávání nutriční podpory ve formě parenterální nebo enterální výživy (1). Její optimální složení pro pacienty v kritickém stavu je ovšem v současné době stále předmětem mnoha odborných debat (168-170). Ačkoliv je bezpečné podávání správně formulované nutriční podpory v péči o chirurgické a kriticky nemocné pacienty otázkou života a smrti (171), existuje stále řada pacientů, která je živena nevhodně (50, 172). Nejvíce znepokojivé jsou údaje o tom, že zhruba 43 % pacientů na jednotkách intenzivní péče se nachází ve stavu malnutrice (173). Další pacienti jsou vystaveni riziku *overfeedingu* (173). Zatímco je podvýživa spojená se ztrátou netučné hmoty (ztráta svalů včetně respiračních svalů a srdečního svalu), horším hojením ran, oslabenou imunitou (zvýšeným rizikem nozokomiálních infekcí), orgánovou dysfunkcí a obecně zvýšenou morbiditou a mortalitou (50, 172, 174), pro předávkování výživou je charakteristická lipogeneze s následnou hyperlipidémií (může vést k tukové infiltraci tkání plic nebo jater a poškodit jejich funkci (173)), hyperglykemie, azotemie, hypertonická dehydratace, metabolická acidóza nebo exacerpace respiračního selhání a potřeba prodloužení mechanické ventilace (kvůli vyšší produkci CO₂) (50, 175). Ve snaze předejít těmto komplikacím je doporučeno stanovovat energetický výdej těchto pacientů pomocí metody nepřímé kalorimetrie.

Avšak, jak již bylo zmíněno výše, názory na optimální složení nutriční podpory u kriticky nemocných pacientů se v různých aspektech liší. Kromě toho se požadavky na příjem kalorií mohou v průběhu kritického stavu měnit (např. v časně fázi kritického onemocnění jsou kalorické požadavky pacientů pravděpodobně nižší než EE, jelikož je značná část EE pokryta neinhibovatelnou endogenní produkcí glukózy), což dělá výběr optimální nutriční podpory ještě obtížnější (17). V neposlední řadě je metabolismus jednotlivých nutričních substrátů vzájemně propojen (např. aminokyseliny a glycerol mohou být využity ke glukoneogenezi) a jednotliví pacienti mohou na nedostatek každého z nich reagovat odlišně (176). Vzhledem ke složitosti dané problematiky byla v roce 2017 naší výzkumnou skupinou zpracována rešeršní práce (145), která popisuje

vliv podávané nutriční podpory na morbiditu a mortalitu kriticky nemocných pacientů. Některé části z této práce jsou uvedeny níže.

V oblasti parenterální a enterální výživy figurují v podstatě dvě hlavní autority – jedná se o Evropskou společnost klinické výživy a metabolismu (ESPEN) a Americkou společnost pro parenterální a enterální výživu (ASPEN). Složení nutriční podpory, které tyto dvě společnosti pro kriticky nemocné pacienty doporučují, zachycuje Tabulka 3. Tato tabulka zároveň obsahuje závěry výše zmiňované rešeršní práce (145)

3.5.1. Příjem energie

V posledních letech přibývají doklady o tom, že kriticky nemocní pacienti nejvíce profitují z hypokalorické nutriční podpory (méně než 100 % doporučených neproteinových kalorií s normálním množstvím proteinových kalorií (177)) (178-182). Avšak existují i studie, které toto tvrzení popírají (183-188). To je částečně dáno tím, že účinnost hypokalorické nutriční podpory závisí na množství bílkovin, které tato výživa obsahuje (185). Ačkoliv jsou současně dostupné studie prozatím málo přesvědčivé, data z nich obdržena i přesto naznačují, že podávání 10–20 kcal/kg aktuální nebo ideální hmotnosti/d může být pro tyto pacienty prospěšné, avšak pouze za současného podávání dostatečného množství bílkovin (1,5–2 g/kg ideální hmotnosti/d) (181). Hypokalorická výživa s vysokým množstvím proteinů je pro pacienta více fyziologická, což by mělo snižovat její metabolický dopad (pomáhá předcházet následkům *overfeedingu* (182)). Zároveň je méně kalorií lépe tolerováno gastrointestinálním traktem (je-li podávána EN) a náklady na léčbu jsou díky menší spotřebě nižší (184, 189). Tedy hypokalorická vysokoproteinová nutriční podpora se momentálně jeví jako nejlepší volba (145), přinejmenším alespoň během prvního týdne hospitalizace, kdy je část energetických nároků pokryta endogenní produkcí glukózy (17).

3.5.2. Příjem proteinů

Ani v případě podávaného množství proteinů nejsou názory zcela jednotné. Ačkoliv i zde existují důkazy, které podávání vyšších dávek aminokyselin v kritickém stavu z různých důvodů nepodporují (vyšší dávka proteinů souvisela s oslabenou autofágií, delší dobou rekonvalescence nebo výraznější svalovou ztrátou) (190-193),

celá řada dalších studií (51, 182, 194-196) (včetně naší rešerše (145) a doporučených postupů ASPEN (2)) dospěla k závěru, že vysokoproteinová nutriční podpora (2–2,5 g/kg/d) je pro kriticky nemocné pacienty prospěšná. Tento závěr je opodstatněn tím, že vyšší dávky podávaných proteinů zlepšují dusíkovou bilanci (195, 196) (ačkoliv je k anabolismu využívána pouze zhruba 1/3 podávaných bílkovin (197-199)) a společně s hypokalorickou výživou diskutovanou výše přispívají k lepší prognóze kriticky nemocných pacientů (178, 181). Zároveň je také velmi důležité zmínit, že bílkoviny jsou pro přežití a rekonvalescenci obecně nepostradatelnou složkou výživy, jelikož udržují množství svalové hmoty a mají řadu dalších pro život nezbytných funkcí (200).

3.5.3. Příjem sacharidů

Vzhledem k inzulinové rezistenci a hyperglykemii, které se během kritického stavu objevují, jsou těmto pacientům obecně doporučovány nižší dávky sacharidů – 1–2 g/kg/d (201). Bylo prokázáno, že navyšování těchto dávek již nevede ke snížení rychlosti glukoneogeneze, nebo ji ovlivňuje jen minimálně (131, 202), a naopak zvyšuje aktivitu sympatického nervového systému, který využití glukózy ještě více potlačuje (zvyšuje lipolýzu a dostupnost volných mastných kyselin) (74, 203). Zároveň ani neexistuje žádný přesvědčivý důkaz o tom, že by sacharidy byly pro organismus nepostradatelnými živinami, jelikož mohou být snadno syntetizovány z laktátu, glycerolu nebo aminokyselin. Na druhou stranu je glukóza vhodný a bezpečný zdroj energie, se kterým jsou v parenterální výživě dlouholeté zkušenosti (137).

3.5.3.1. Kontrola glykemie

Dle některých studií vedou nižší koncentrace glukózy v krvi (80–110 mg/dl = 4,4–6,1 mmol/l) dosažené pomocí tzv. těsné kontroly glykemie k lepší prognóze kriticky nemocných pacientů (snižují morbiditu a mortalitu) (204-208). Avšak vzhledem k vysokému riziku hypoglykemie (209), která může mít pro tyto pacienty až fatální následky, existují také studie, které jsou s výše zmíněnými závěry v rozporu (209-211). Hypoglykemie je pro pacienty v kritickém stavu nebezpečná z důvodu nedostatku specifických varovných signálů (v hluboké sedaci není možné posoudit změny neurologického stavu) (133, 212), proto by hladiny glukózy v krvi těchto

pacientů měly být kontinuálně monitorovány a obecně udržovány výše – minimálně mezi 120–150 mg/dl (6,7–8,3 mmol/l) (213). Takovýto protokol kontroly glykemie si ponechává výhody intenzivní inzulínové terapie a zároveň snižuje riziko vzniku hypoglykemických epizod. ASPEN (2) dokonce doporučuje udržovat hladiny glukózy v krvi mezi hodnotami 140–180 mg/dl (7,8–10 mmol/l). S tímto doporučením se shodují také závěry rešerše (214) z loňského roku (2017), která již nebyla do našeho článku (145) zařazena (byla otištěna v podobnou dobu).

3.5.4. Příjem lipidů

Jsou-li používány lipidové emulze, které obsahují jen malé množství fytoosterolů (hrozí cholestáza a s parenterální výživou asociované onemocnění jater (215, 216)) a omega-6 MK (mají negativní vliv na systémový zánět a imunitní stav organismu (217)), jsou tyto emulze důležitým zdrojem energie (131, 138), jelikož na rozdíl od glukózy je tělo kriticky nemocných pacientů schopno tuky plně využít (218). Podávání tukových emulzí navíc napomáhá předcházet vyčerpání volných mastných kyselin (131, 138) a metabolickým komplikacím, které se objevují po podávání infuzí glukózy (hyperglykemie, vysoká produkce CO₂) (138, 215). Oproti sacharidům (3,4 kcal/g) a aminokyselinám (4 kcal/g) poskytují lipidy (~ 9 kcal/g) také větší množství energie, což umožňuje snížit objem podávané PN, který je potřebný pro dosažení odpovídajícího množství energie (215). V neposlední řadě vykazují tukové emulze u podvyživených a chirurgických pacientů významný bílkoviny šetřící efekt (219, 220). Maximální doporučená dávka lipidových emulzí činí obecně 1,0–1,2 g/kg/d (137, 144). Wichmann a kol. (221) nicméně u pacientů po závažných abdominálních operacích ukázali, že až do 1,5 g/kg/d je podávání těchto emulzí bezpečné. V Austrálii je navíc běžnou praxí, že množství podávaných lipidů dosahuje hodnot ≤ 2 g/kg/d (137, 222). Avšak toto množství nesmí překročit > 23 mg/kg/min nebo > 60 % celkového energetického příjmu. Tuk obsažený v propofolu by měl být v těchto výpočtech vždy zahrnut (223).

Tabulka 3: Doporučený příjem energie, proteinů, sacharidů a lipidů dle odborných společností a závěrů rešeršní práce naší výzkumné skupiny.

Příjem	ASPEN doporučení (2)	ESPEN doporučení (137, 224)	Závěry rešerše (145)
Energie	> 80 % energetických požadavků (25–30 kcal/kg/d) v enterální nebo hypokalorické parenterální výživě (≤ 20 kcal/kg/d nebo 80 % stanovených energetických požadavků) s dostatečným množstvím proteinů (≥ 1,2 g/kg/d) u těžce podvyživených pacientů nebo u pacientů s vysokým nutričním rizikem v průběhu prvního týdne hospitalizace (2).	≤ 25 kcal/kg aktuální hmotnosti/d v průběhu akutní fáze (48 hodin po přijetí na JIP) a ≤ 30 kcal/kg aktuální hmotnosti/d během postakutní fáze (≥ 4 dny po přijetí na JIP) (224).	Hypokalorická nutriční podpora (10–20 kcal/kg ideální nebo aktuální hmotnosti/d) s dostatečným množstvím proteinů (≥ 1,5–2 g/kg ideální hmotnosti/d) alespoň v průběhu prvního týdne hospitalizace (177, 181).
Proteinů	1,2–2 g/kg aktuální hmotnosti/d pro pacienty s BMI (v kg/m ²) < 30 a 2,0–2,5 g/kg ideální tělesné hmotnosti/d pro pacienty s BMI > 30 (2).	1,3–1,5 g/kg ideální hmotnosti/d (137).	≥ 2 g/kg/d (maximálně 2,5 g/kg/d) (51, 195, 196).
Sacharidů	Není definován. Udržování glykemie mezi 140–180 mg/dl (7,8–10 mmol/l) (2).	≥ 2 g/kg/d (137). Udržování glykemie < 180 mg/dl (< 10 mmol/l) (137).	1–2 g/kg/d (201). Udržování glykemie mezi 120–150 mg/dl (6,7–8,3 mmol/l) (213, 225, 226).
Lipidů	Není definován. Vyhnout se lipidům na bázi sóji ⁷ v průběhu 1. týdne hospitalizace (227).	0,7–1,5 g/kg/d (137).	1–1,2 g/kg/d (maximálně 2 g/kg/d) (221, 222). Vyhnout se fytosterolům a omega-6 MK (215–217, 228).

(Převzato z Patkova a kol., 2017 (145)).

⁷ Sójový olej obsahuje velké množství omega-6 mastných kyselin.

4. PRAKTICKÁ ČÁST

4.1. Aplikace nepřímé kalorimetrie u polytraumatu

4.1.1. Cíl

Cílem práce bylo popsat metabolismus polytraumatizovaných pacientů za různých přesně definovaných podmínek, jako je složení nutriční podpory nebo doba trvání traumatu. Speciálně se tato práce zaměřila na proteinový a neproteinový respirační kvocient a jejich vztah s nepřímými prognostickými markery (doba mechanické ventilace, délka pobytu na jednotce intenzivní péče).

4.1.2. Metodika

4.1.2.1. Design studie

Pomocí metody nepřímé kalorimetrie bylo vyšetřeno 22 polytraumatizovaných pacientů. Tito pacienti byli vyšetřováni celkem čtyřikrát. První vyšetření bylo provedeno kolem čtvrtého dne pobytu na JIP (medián) po minimálně 4hodinovém lačnění (PP₁). Po tomto vyšetření byla všem pacientům podána nízkokalorická nutriční podpora ($18,0 \pm 5,7$ kcal/kg/d energie, $1,8 \pm 0,6$ g/kg/d sacharidů, $0,7 \pm 0,2$ g/kg/d lipidů a $1,0 \pm 0,5$ g/kg/d proteinů) a vyšetření bylo (po minimálně 4 hodinách podávání této nutriční podpory) opakováno (PP₂). Druhý den následovalo třetí vyšetření (PP₃), během kterého dostávali pacienti (po dobu min. 18 hodin) normokalorickou vysokoproteinovou nutriční podporu ($25,8 \pm 8,5$ kcal/kg/d energie, $2,5 \pm 1,1$ g/kg/d sacharidů, $0,9 \pm 0,3$ g/kg/d lipidů a $1,8 \pm 0,4$ g/kg/d proteinů). Zhruba po týdnu bylo kalorimetrické vyšetření (PP₄) znovu opakováno (složení nutriční podpory se již významně neměnilo – $27,0 \pm 12,5$ kcal/kg/d energie, $2,8 \pm 1,1$ g/kg/d sacharidů, $1,0 \pm 0,6$ g/kg/d lipidů a $1,5 \pm 0,8$ g/kg/d proteinů). Vzhledem k tomu, že někteří pacienti byli v průběhu sledování díky zlepšení stavu přeloženi na jiné oddělení, kde již nebylo možné vyšetření provádět, nebo začali samostatně přijímat potravu, nejsou u každého pacienta data ze všech zmiňovaných období k dispozici. Stejného počtu subjektů hodnocení bylo dosaženo pouze u vyšetření pacientů prováděného nalačno (PP₁), u vyšetření pacientů

prováděného po podání hypokalorické nutriční podpory (PP₂) a v případě vyšetření kontrolní skupiny. Data z těchto ří vyšetření již byla publikována (229).

4.1.2.2. Charakteristika pacientů a kontrolní skupiny

Jak již bylo zmíněno výše, této prospektivní observační pilotní studie se účastnilo celkem 22 polytraumatizovaných pacientů (15 mužů a 7 žen). Tito pacienti byli přijati na oddělení JIP-1 ve Fakultní nemocnici Hradec Králové (FN HK) v období mezi roky 2015 a 2017. Zároveň s nimi byli do studie zařazeni zdraví dobrovolníci (rovněž 22), kteří sloužili jako kontrolní skupina a kteří měli podobné antropometrické parametry jako pacienti během prvního (a druhého) vyšetření. Klinickou charakteristiku jednotlivých subjektů hodnocení popisuje Tabulka 4.

Od roku 2015 přivezla záchranná služba Fakultní nemocnice Hradec Králové celkem 2730 zraněných pacientů. Pouze 557 z nich bylo polytraumatizovaných s ISS \geq 16. Z těchto pacientů byli vybráni ti s nejvyšším ISS, a tedy nejzávažnějšími poraněními, u kterých bylo zároveň možné provádět jednotlivá vyšetření. Medián ISS našich pacientů činil 34. Za zmiňované období vyšetřila naše výzkumná skupina celkem 30 polytraumatizovaných pacientů. Každý z těchto pacientů byl vyšetřován opakovaně, proto máme v současné době k dispozici data z celkem 129 jednotlivých vyšetření. Prvních 40 vyšetření prováděných na osmi pacientech sloužilo k nastavení designu studie. Z toho důvodu nejsou do této studie zahrnuta. Stejně tak ve studii chybí vyšetření (21) prováděná déle jak druhý týden po přijetí na JIP, jelikož těchto vyšetření nebyl ke statistickému vyhodnocení dostatek.

Všichni námi vyšetřovaní pacienti utrpěli nejméně dvě různá poranění. Z pacientů, kteří byli do této studie zahrnuti, mělo 16 pacientů mnohačetné zlomeniny žeber, 10 utrpělo fraktury obratlů (4 z nich zároveň fraktury hrudní kosti), 8 fraktury pánve (6 rovněž fraktury acetabula). 1 pacient si zlomil klíční kost, 3 lopatku, 13 pacientů mělo zlomené dolní končetiny, 9 pacientů končetiny horní. 8 ze všech těchto pacientů trpělo poraněním hlavy. 17 pacientů mělo závažně poraněný hrudník s kontuzí plic a pneumotoraxem (2 z nich utrpěli také hemotorax a 1 si poranil aortu). Někteří pacienti měli rovněž poraněnou oblast břicha (5 pacientů mělo poškozená játra, 5 poškozenou slezinu, 1 perforaci gastrointestinálního traktu, 1 rupturu bránice, 6 pacientů utrpělo hemoperitoneum a 1 pneumoperitoneum). Závažné trauma jednoho pacienta vyžadovalo

amputaci dolní končetiny, trauma jiného pacienta zase amputaci končetiny horní. Většina pacientů byla na umělé plicní ventilaci (alespoň během prvních vyšetření) a všichni tito pacienti podstoupili kvůli šokovému stavu objemovou resuscitaci. U všech pacientů bylo zároveň provedeno fyzikální vyšetření, ultrasonografie, CT a krevní testy. Z pacientů zařazených do studie během hospitalizace žádný námi sledovaný pacient nezemřel.

Hlavními kritérii pro vyloučení pacientů ze studie byla inspirační koncentrace kyslíku $> 50\%$ ($FiO_2 > 0,5$; týká se ventilovaných pacientů), únik vzduchu prostřednictvím hrudních drénů (pacienti na ventilátoru), terapie inhalovaným oxidem dusnatým, diuréza < 500 ml/d, dialýza, věk < 18 nebo > 85 let, ireverzibilní cirkulační šok, diabetes mellitus, těhotenství, plánované přijetí k hospitalizaci nebo schopnost samostatně přijímat potravu.

Tabulka 4: Základní charakteristika pacientů při počátečním vyšetření a kontrolní skupiny.

	Pacienti (n = 22)	Kontrolní skupina (n = 22)
Věk (r)	44,5 (29,8; 59,0)	48,0 (27,0; 61,0)
Muži/Ženy (n)	15/7	15/7
Výška (cm)	172,0 (165,8; 180,0)	178,1 (169,0; 185,0)
Hmotnost (kg)	92,5 (74,6; 105,0)	85,2 (77,2; 93,8)
BMI (kg/m²)	29,8 (28,4; 32,9)	27,2 (22,5; 30,2)
BSA (m²)	2,1 (1,8; 2,2)	2,0 (2,0; 2,1)
ISS	34,0 (22,0; 41,5)	-
Doba strávená na UPV (h)	157,5 (53,8; 400,5)	-
Doba strávená na JIP (d)	12,0 (5,5; 37,3)	-

Hodnoty jsou uvedeny jako medián (25% percentil; 75% percentil).

BMI, index tělesné hmotnosti; BSA, povrch těla; ISS, skóre závažnosti poranění; UPV, umělá plicní ventilace; JIP, jednotka intenzivní péče. (Převzato a upraveno z Patkova a kol., 2018 (229)).

Veškerá vyšetření byla prováděna v rámci léčebně preventivní péče. Léčba jednotlivých pacientů zůstávala i nadále standardní podle zavedených praxí oddělení. Protokol studie striktně dodržoval všechna ustanovení Helsinské deklarace a byl schválen Etickou komisí Fakultní nemocnice Hradec Králové.

Všichni pacienti byli léčeni konvenčními terapeutickými postupy používanými na JIP-1 FN HK. Medikace ve většině případů zahrnovala nízkomolekulární hepariny (nadroparin), antibiotika (dle citlivosti, nejčastěji se však jednalo o piperacillin/tazobactam), analgetika (metamizol, piritramid), analgosedativní léčiva (sufentanyl, midazolam, propofol), diuretika (furosemid), inhibitory protonové pumpy (pantoprazol), elektrolytové roztoky (Ringerfundin, KCl), ophthalmica (hypromelóza, kyselina boritá, tetraboritan sodný, guajazulen), nasalia (neomycin, bacitracin) a inhalancia (ipratropium, ambroxol). Látky uvedené v závorkách byly na tomto oddělení používány nejčastěji.

4.1.2.3. Stanovení tělesného složení

Jak u pacientů, tak u kontrolní skupiny byla měřena hmotnost a výška.

U polytraumatizovaných pacientů byla výška (h; cm) stanovena pomocí měření délky dolní končetiny (DDK; cm), od vrcholu česky s kolenem flexovaným do pravého úhlu, podle následující rovnice (230):

$$\text{Muži: } h = (2,31 \times DDK) + 51,1$$

$$\text{Ženy: } h = (1,84 \times DDK) + 70,2$$

Výška kontrolní skupiny byla měřena pomocí stadiometru (MeWa GmbH, Schwerin, Germany) s přesností na 0,5 cm.

Pacienti byli váženi za použití speciálně kalibrované vážící postele s přesností na 0,1 kg. Hmotnost kontrolní skupiny byla stanovena pomocí kalibrované osobní digitální váhy (InnerScan Body Composition Monitor, Tanita Corporation, Tokyo, Japan) rovněž s přesností na 0,1 kg.

Výška (h; m) a hmotnost (m; kg) byly následně využity k výpočtu indexu tělesné hmotnosti (BMI; kg/m²) podle rovnice:

$$BMI = \frac{m}{h^2}$$

Oba tyto parametry byly dále použity také k výpočtu povrchu těla (BSA; m²) (231):

$$BSA = 0,007184 \times m^{0,425} \times h^{0,725}$$

Složení těla polytraumatizovaných pacientů a kontrolní skupiny bylo zároveň podrobněji charakterizováno pomocí speciálního bioimpedančního přístroje (Body Composition Monitor, Fresenius Medical Care, Bad Homburg, Germany), jehož princip spočívá v měření reaktance a rezistence při 50 různých frekvencích (od 5 kHz do 1 MHz). Měření bylo prováděno pomocí čtyř elektrod – 2 byly umístěny na hřbet ruky a 2 na nárt dolní končetiny (v případě polytraumat na nepoškozenou část těla) po očištění pokožky alkoholem. Každé jednotlivé vyšetření pacientů i kontrolní skupiny probíhalo v poloze na zádech. Horní i dolní končetina, na nichž byly elektrody umístěny, se nedotýkaly zbytku těla – mezi stehna pacientů a do jejich podpaží byla vždy umístěna příkrývka. Výsledky z tohoto vyšetření jsou součástí jiné práce (Josková a kol., práce v recenzním řízení). Pro účely této studie byla použita pouze hodnota celkové tělesné vody, která sloužila pro výpočet množství dusíkového odpadu polytraumatizovaných pacientů (viz níže).

4.1.2.4. Nepřímá kalorimetrie

Pomocí metody nepřímé kalorimetrie (Vmax Series, V6200 Autobox, SensorMedics Corporation, San Anselmo, California, USA) byla měřena spotřeba kyslíku (VO₂; l/min) a produkce oxidu uhličitého (VCO₂; l/min). Minimálně 30 minut před každým vyšetřením byly všechny subjekty hodnocení ponechány v klidu (s pacienty nebylo nijak manipulováno).

Dvacet čtyři hodin před každým vyšetřením byl zároveň prováděn sběr moči, z níž byla standardním kinetickým ultrafialovým testem (Urea/BUN-Kinetic UV assay for urea/urea nitrogen; Roche/Hitachi 917 Analyzer, Roche 135 Diagnostics, Indianapolis, USA) stanovována koncentrace ury (U_M; mmol/d) charakterizující metabolismus proteinů. Z této hodnoty bylo počítáno množství dusíku vylučovaného močí (UN; g/d), které po sečtení s množstvím dusíku vylučovaného extrarenální cestou

(NN; g/d; stolice, pokožka), k jehož stanovení je nezbytný údaj o tělesné hmotnosti (m; kg), poskytlo celkové množství vyloučeného dusíku (NE; g/d). V případě polytraumatizovaných pacientů je vzhledem k zadržování tekutin a tvorbě otoků nutné počítat také se sérovou koncentrací urey (U_S ; mmol/l) přepočtenou na celkové množství tělesné vody (TBW; l). Vzhledem k tomu, že jde o dynamický stav, který se v čase vyvíjí, a dusík vytvořený proteolýzou může být v tomto stavu v těle v určitém množství retinován, je rovněž nezbytné počítat se sérovou koncentrací urey ze dne před vyšetřením ($U_{S\ dpv}$; mmol/l) a celkovým množstvím tělesné vody z téhož dne (TBW_{dpv} ; l). Proto bylo celkové množství vyloučeného dusíku počítáno podle následujících vztahů (232):

$$NE = UN + NN$$

$$\text{Kontrolní skupina: } UN = U_M \times 0,0336$$

$$\text{Pacienti: } UN = ((U_M - ((U_{S\ dpv} \times TBW_{dpv}) - (U_S \times TBW))) \times 0,0336) \times 1,2$$

$$NN = 0,03 \times m$$

Z obdržných parametrů – množství spotřebovaného kyslíku (VO_2 ; l/min), množství vyloučeného oxidu uhličitého (VCO_2 ; l/min) a celkového množství vyloučeného dusíku (NE; g/d) byly pomocí standardního počítačového programu výrobce (Vmax Series) počítány hodnoty klidového energetického výdeje (kontrolní skupiny a pacientů vyšetřovaných nalačno), energetického výdeje (pacientů s nutriční podporou), respiračního kvocientu, neproteinového respiračního kvocientu a oxidace jednotlivých nutričních substrátů (34).

Respirační kvocient (RQ) a neproteinový respirační kvocient (npRQ) byly konkrétně vypočteny pomocí následujících vztahů:

$$RQ = \frac{VCO_2}{VO_2}$$

$$npRQ = \frac{VCO_2 \times 1440 - 4,8 \times NE}{VO_2 \times 1440 - 5,9 \times NE}$$

V závislosti na hodnotách npRQ byl na základě níže uvedených rovnic počítán (klidový) energetický výdej ((R)EE; kcal/d):

Je-li npRQ < 0,706:

$$(R)EE = ((4360 \times VO_2) + (450 \times VCO_2)) \times 1,44 - 1,57 \times NE$$

Je-li npRQ ≥ 0,706 a < 1,0:

$$(R)EE = ((3940 \times VO_2) + (1106 \times VCO_2)) \times 1,44 - 2,17 \times NE$$

Je-li npRQ > 1,0:

$$(R)EE = ((3818 \times VO_2) + (1223 \times VCO_2)) \times 1,44 - 1,994 \times NE$$

Predikovaný klidový energetický výdej byl za použití Harris-Benedictovy rovnice (REE HB) (54) stanoven z hmotnosti (m; kg), výšky (h; cm) a věku (a; r):

$$\text{Muži: } REE\ HB = 66,473 + 13,7516 \times m + 5,0039 \times h - 6,775 \times a$$

$$\text{Ženy: } REE\ HB = 655,0955 + 9,5634 \times m + 1,8496 \times h - 4,6756 \times a$$

Poměry EE/REE HB a REE/REE HB vyjádřeny v procentech byly použity k popisu metabolického stavu, který byl klasifikován podle následujících kritérií:

Hypometabolizmus: < 90 %

Normometabolizmus: 90 %–110 %

Hypermetabolizmus: > 110 %

Oxidace jednotlivých nutričních substrátů byly podobně jako energetický výdej počítány v závislosti na hodnotě npRQ pomocí rovnic ze softwaru nepřímé kalorimetrie. K těmto výpočtům byly rovněž použity hodnoty množství inspirovaného kyslíku (VO_2 ; l/min), množství exspirovaného oxidu uhličitého (VCO_2 ; l/min) a celkového množství vyloučeného dusíku (NE; g/d) (34).

Oxidace sacharidů (CHO; g/d) byla počítána na základě těchto rovnic:

Je-li npRQ < 0,706:

$$CHO = -3,590 \times VCO_2 \times 1440 + 2,540 \times VO_2 \times 1440 + 2,050 \times NE$$

Je-li npRQ \geq 0,706 a < 1,0:

$$CHO = 4,115 \times VCO_2 \times 1440 - 2,909 \times VO_2 \times 1440 - 2,539 \times NE$$

Je-li npRQ \geq 1,0 a < 1,25:

$$CHO = -0,187 \times VCO_2 \times 1440 + 1,393 \times VO_2 \times 1440 - 6,892 \times NE$$

Oxidace sacharidů vyjádřená v g/d (CHO) byla pomocí následujících vzorců převedena na oxidaci sacharidů vyjádřenou v kcal/d (CHO_K):

$$Je-li npRQ < 0,706: CHO_K = CHO \times 1,72$$

$$Je-li npRQ \geq 0,706 a < 1,25: CHO_K = CHO \times 4,18$$

Oxidace lipidů (FAT; g/d) byla vypočtena takto:

Je-li npRQ < 0,706:

$$FAT = 0,70 \times VCO_2 \times 1440 - 3,39 \times NE$$

$$Je-li npRQ \geq 0,706 \text{ a } < 1,25:$$

$$FAT = 1,689 \times VO_2 \times 1440 - 1,689 \times VCO_2 \times 1440 - 1,943 \times NE$$

Podobně jako v případě sacharidů i zde byl proveden přepočet na oxidaci lipidů v kcal/d (FAT_K):

$$Je-li npRQ < 1,0: FAT_K = FAT \times 9,46$$

$$Je-li npRQ \geq 1,0 \text{ a } < 1,25: FAT_K = FAT \times 1,089$$

Oxidace bílkovin (PRO ; g/d) byla vypočtena podle vztahu níže:

$$PRO = 6,25 \times NE$$

Tato rovnice je validována na $0,65 < npRQ < 1,25$.

Také oxidace bílkovin v g/d (PRO) byla následně převedena na oxidaci bílkovin v kcal/d (PRO_K) podle rovnice:

$$PRO_K = PRO \times 4,32$$

Součtem oxidací všech nutričních substrátů vyjádřených v kcal/d (CHO_K , FAT_K , PRO_K) byl získán celkový energetický výdej (TOT_K ; kcal/d), z něhož byly posléze počítány oxidace jednotlivých substrátů v procentuálním vyjádření ($CHO\%$, $FAT\%$, $PRO\%$).

$$T_K = CHO_K + FAT_K + PRO_K$$

$$CHO_{\%} = \frac{CHO_K}{T_K} \times 100$$

$$FAT_{\%} = \frac{FAT_K}{T_K} \times 100$$

$$PRO_{\%} = \frac{PRO_K}{T_K} \times 100$$

4.1.2.5. Statistická analýza

Veškerá statistická analýza byla prováděna za použití programu GraphPad Prism 6 (GraphPad Software, La Jolla, California, USA). Normalita jednotlivých dat byla ověřena pomocí D'Agonistova-Pearsonova testu normality. Na základě této normality pak byla data porovnávána pomocí párového *t*-testu, Wilcoxonova testu, nepárového *t*-testu nebo Mann-Whitney testu. Korelační analýza byla provedena za použití Spearmanova testu. Za účelem vytvoření deskriptivních modelů nepřímých prognostických markerů (délka pobytu na JIP, doba mechanické ventilace) byla použita metoda lineární regrese. Statistická významnost byla definována jako $P < 0,05$.

4.1.3. Výsledky

4.1.3.1. Metabolismus polytraumatizovaných pacientů

Vstupní data pro software nepřímé kalorimetrie (biochemické, antropometrické a respirační parametry) pocházející ze čtyř různých vyšetření polytraumatizovaných pacientů a jednoho vyšetření kontrolní skupiny zachycuje Tabulka 5. Z těchto parametrů byly počítány oxidace nutričních substrátů a energetický výdej. Tato data uvádí Tabulka 6.

Tabulka 5: Vstupní data pro software nepřímé kalorimetrie od polytraumatizovaných pacientů a kontrolních subjektů.

	PP ₁ (n = 22)	PP ₂ (n = 22)	PP ₃ (n = 14)	PP ₄ (n = 10)	Kontrola (n = 22)
VO₂ (l/min)	0,28 (0,23; 0,36)	0,31 (0,25; 0,38) *	0,30 (0,25; 0,36) *	0,29 (0,24; 0,38)	0,27 (0,24; 0,31)
VCO₂ (l/min)	0,20 (0,16; 0,24)	0,23 (0,19; 0,27) ++	0,22 (0,19; 0,26) * ++	0,22 (0,19; 0,27) +	0,20 (0,18; 0,22)
RQ	0,67 (0,60; 0,77) *	0,74 (0,68; 0,79) +	0,75 (0,69; 0,79)	0,76 (0,72; 0,82) + ‡ †	0,76 (0,70; 0,80)
npRQ	0,61 (0,50; 0,72) **	0,71 (0,60; 0,78) +	0,68 (0,56; 0,78)	0,69 (0,49; 0,83)	0,75 (0,67; 0,79)
Dusíkový odpad (g/d)	23,56 (17,44; 29,25)	24,70 (18,11; 30,50)	30,58 (24,40; 35,22)	40,85 (38,19; 55,48)	15,69 (10,40; 18,67)
	****	****	**** ++ ‡	**** ++ ‡ ‡ †	
Glykemie (mmol/l)	6,40 (5,70; 7,50)	7,20 (6,00; 7,70)	6,80 (5,98; 7,20)	6,50 (5,15; 6,80)	-
Hmotnost (kg)	92,50 (74,58; 105,00)	92,50 (74,58; 105,00)	90,40 (75,65; 103,60)	81,65 (61,28; 99,63)	83,95 (76,73; 94,05)
				+ ‡ †	
BMI (kg/m²)	29,84 (28,35; 32,94)	29,84 (28,35; 32,94)	30,07 (27,79; 31,57)	27,12 (22,84; 29,89)	27,10 (22,31; 31,10)
				+ ‡ †	
BSA (m²)	2,08 (1,82; 2,21)	2,08 (1,82; 2,21)	2,06 (1,83; 2,19)	1,96 (1,64; 2,12) + ‡	2,03 (1,93; 2,13)

Hodnoty jsou uvedeny jako medián (25% percentil, 75% percentil).

PP₁, vyšetření pacientů prováděné po minimálně 4hodinovém lačnění; PP₂, vyšetření pacientů po minimálně 4 hodinách podávání hypokalorické nutriční podpory; PP₃, vyšetření pacientů po minimálně 18hodinovém podávání vysokoproteinové výživy; PP₄, vyšetření pacientů prováděné zhruba týden od 1. vyšetření; VO₂, spotřeba kyslíku; VCO₂, produkce oxidu uhličitého; RQ, respirační kvocient; npRQ, neproteinový respirační kvocient; BMI, index tělesné hmotnosti; BSA, povrch těla.

* $P < 0,05$ vs. kontrolní skupina; ** $P < 0,01$ vs. kontrolní skupina; **** $P < 0,0001$ vs. kontrolní skupina; + $P < 0,05$ vs. PP₁; ++ $P < 0,01$ vs. PP₁; ‡ $P < 0,05$ vs. PP₂; ‡ ‡ $P < 0,01$ vs. PP₂; † $P < 0,05$ vs. PP₃.

Tabulka 6: Energetický výdej a oxidace nutričních substrátů polytraumatizovaných pacientů a kontrolních subjektů.

	PP ₁ (n = 22)	PP ₂ (n = 22)	PP ₃ (n = 14)	PP ₄ (n = 10)	Kontrola (n = 22)
(R)EE (kcal/d)	1871,00 (1549,00; 2379,00)	2053,00 (1690,00; 2493,00) *	1994,00 (1698,00; 2325,00)	1925,00 (1597,00; 2507,00)	1820,00 (1656,00; 2063,00)
REE HB (kcal/d)	1861,00 (1528,00; 2050,00)	1861,00 (1528,00; 2050,00)	1817,00 (1428,00; 1926,00)	1660,00 (1369,00; 1949,00) + ‡	1712,00 (1548,00; 1965,00)
(R)EE (%)	106,30 (95,85; 118,70)	113,70 (102,90; 129,60)	119,70 (108,10; 125,10) * +	112,80 (104,90; 126,70)	103,90 (97,34; 118,60)
(R)EE/kg (kcal/kg/d)	22,86 (19,36; 24,61)	22,52 (20,56; 25,88)	24,99 (19,56; 26,43)	24,89 (21,32; 27,33) *	21,80 (18,76; 23,00)
(R)EE/BSA (kcal/m²/d)	937,90 (855,10; 1070,00)	1007,00 (928,00; 1152,00) **	995,80 (942,70; 1151,00) **	993,80 (939,20; 1113,00) *	910,80 (796,60; 988,60)
Oxidace sacharidů (%)	17,70 (8,27; 26,79)	15,62 (3,44; 21,36)	10,30 (4,58; 20,03)	6,86 (1,03; 15,46) +	12,97 (4,80; 25,34)
Oxidace lipidů (%)	48,82 (28,75; 60,62) *	51,76 (41,06; 64,47)	48,43 (33,69; 59,58) * ‡	22,26 (7,75; 37,90) **** + ‡‡ †	66,40 (50,39; 75,92)
Oxidace proteinů (%)	33,02 (25,52; 43,75) **	32,49 (29,65; 37,51) **	41,76 (30,39; 49,27) *** + ‡	66,00 (50,91; 74,58) **** ++ ‡‡	23,81 (14,19; 28,73)

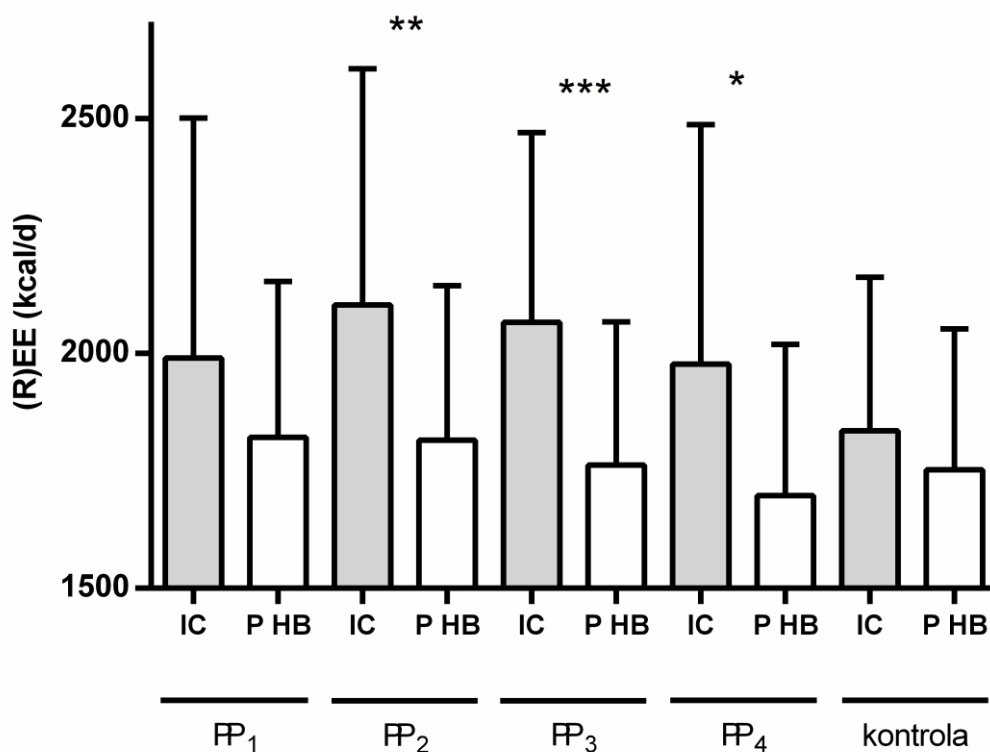
Hodnoty jsou uvedeny jako medián (25% percentil, 75% percentil).

PP₁, vyšetření pacientů po min. 4 hodinách lačnění; PP₂, vyšetření po min. 4 hodinách podávání hypokalorické nutriční podpory; PP₃, vyšetření po min. 18hodinovém podávání vysokoproteinové výživy; PP₄, vyšetření prováděné cca týden od 1. vyšetření; (R)EE, klidový energetický výdej pro kontrolní skupinu a pacienty vyšetřované nalačno (PP₁) a energetický výdej pro pacienty s nutriční podporou (PP₂, PP₃, PP₄); REE HB, klidový energetický výdej predikovaný dle Harris-Benedictovy rovnice; BSA, povrch těla.

* $P < 0,05$ vs. kontrolní skupina; ** $P < 0,01$ vs. kontrolní skupina; *** $P < 0,001$ vs. kontrolní skupina; **** $P < 0,0001$ vs. kontrolní skupina; + $P < 0,05$ vs. PP₁; ++ $P < 0,01$ vs. PP₁; ‡ $P < 0,05$ vs. PP₂; ‡‡ $P < 0,01$ vs. PP₂; † $P < 0,05$ vs. PP₃.

Po podávání hypokalorické (PP₂) a vysokoproteinové (PP₃) nutriční podpory měli polytraumatizovaní pacienti signifikantně vyšší spotřebu kyslíku než subjekty kontrolní skupiny. Mezi jednotlivými vyšetřeními polytraumatizovaných pacientů navzájem, ani mezi vyšetřením kontrolní skupiny a vyšetřením pacientů prováděným nalačno (PP₁) nebo v průběhu druhého týdne hospitalizace (PP₄) nebyly v naměřených hodnotách VO₂ nalezeny žádné signifikantní rozdíly. Hodnoty produkce oxidu uhličitého byly u pacientů po podání jakékoliv nutriční podpory (PP₂, PP₃, PP₄) signifikantně vyšší než hodnoty obdržené při jejich vyšetření nalačno (PP₁). Od hodnot kontrolní skupiny se významně odlišovaly pouze hodnoty pacientů naměřené po podávání vysokoproteinové výživy (PP₃). Mezi ostatními vyšetřeními (PP₁, PP₂, PP₄) polytraumatizovaných pacientů a vyšetřením kontrolní skupiny nebyl z hlediska naměřeného VCO₂ nalezen statisticky signifikantní rozdíl.

V případě (klidového) energetického výdeje záleželo, k jaké další charakteristice byl tento parametr vztažen. V jeho absolutních hodnotách byl statisticky signifikantní rozdíl nalezen pouze mezi vyšetřením pacientů na hypokalorické nutriční podpoře (PP₂) a vyšetřením kontrolní skupiny. Pokud byl (klidový) energetický výdej vyjádřen jako procentuální podíl naměřených a predikovaných hodnot, pak se tyto hodnoty lišily mezi vyšetřením po podání vysokoproteinové výživy (PP₃) a vyšetřením prováděným nalačno (PP₁). Stejná rozdílnost byla v případě vyšetření po podání vysokoproteinové nutriční podpory (PP₃) nalezena také při porovnání s kontrolní skupinou. Po vztažení energetického výdeje na tělesnou hmotnost byl statisticky významný rozdíl nalezen pouze mezi hodnotami obdrženými u pacientů během druhého týdne hospitalizace (PP₄) a hodnotami kontrolní skupiny. Byl-li energetický výdej vztažen na povrch těla, pak se statisticky významná rozdílnost v porovnání s kontrolní skupinou objevila u všech vyšetření prováděných na jakékoliv nutriční podpoře (PP₂, PP₃, PP₄).



Obrázek 7: Měřený klidový energetický výdej kontrolní skupiny a pacientů vyšetřovaných nalačno (PP₁) a energetický výdej pacientů na nutriční podpoře (PP₂, PP₃, PP₄) vs. predikovaný klidový energetický výdej dle Harris-Benedictovy rovnice. Hodnoty jsou uvedeny jako průměr ± směrodatná odchylka. * $P < 0,05$ vs. predikovaný REE; ** $P < 0,01$ vs. predikovaný REE; *** $P < 0,001$ vs. predikovaný REE, párový t-test. (R)EE IC, klidový energetický výdej kontrolní skupiny a pacientů vyšetřovaných nalačno (PP₁) a energetický výdej pacientů na nutriční podpoře (PP₂, PP₃, PP₄) naměřený pomocí nepřímé kalorimetrie; (R)EE P HB, klidový energetický výdej predikovaný pomocí Harris-Benedictovy rovnice; PP₁, vyšetření pacientů nalačno; PP₂, vyšetření pacientů po minimálně 4 h podávání hypokalorické nutriční podpory; PP₃, vyšetření pacientů po podávání vysokoproteinové nutriční podpory; PP₄, vyšetření pacientů druhý týden hospitalizace na JIP.

Predikovaný klidový energetický výdej poklesl při posledním vyšetření (PP₄), kdy se statisticky významně snížila také hmotnost vyšetřovaných pacientů. V tomto období byla hodnota predikovaného REE signifikantně nižší než u prvního (PP₁) a druhého (PP₂) vyšetření. Jinak se predikovaný REE mezi jednotlivými vyšetřeními statisticky významně neodlišoval. Jak již bylo zmíněno výše, měřený energetický výdej byl signifikantně zvýšen pouze na začátku traumatu po podání hypokalorické nutriční podpory (PP₂), když byl srovnáván s klidovým energetickým výdejem kontrolní skupiny ($P < 0,05$). Obrázek 7 nicméně ukazuje, že všechna vyšetření polytraumatizovaných

pacientů poskytla ve srovnání s kontrolní skupinou obecně vyšší (klidový) energetický výdej (byť nebylo dosaženo statistické významnosti). Během vyšetření prováděném nalačno (PP₁) byl (R)EE ze všech vyšetření nejnižší, po podání hypokalorické nutriční podpory tentýž den (PP₂) prudce vrostl a s přibývajícím dny po traumatu a s přidáním proteinů a kalorií do výživy zase postupně klesal.

Měřený EE byl ve srovnání s predikovaným REE signifikantně vyšší u všech vyšetření, během nichž byla podávána nutriční podpora – tedy PP₂ ($P < 0,01$), PP₃ ($P < 0,001$) a PP₄ ($P < 0,05$). V případě obou skupin vyšetřovaných nalačno – jak u pacientů (PP₁), tak u kontrolní skupiny nebyla tato statisticky signifikantní rozdílnost pozorována (viz Obrázek 7).

Na rozdíl od RQ a npRQ (viz níže), (R)EE (v jakýchkoliv jednotkách, při jakémkoliv vyšetření) nekoreloval s délkou mechanické ventilace nebo délkou pobytu na JIP. Stejně tak nebyla nalezena ani žádná statisticky významná rozdílnost mezi hodnotami (R)EE naměřenými u pacientů na ventilátoru a u pacientů, kteří dýchali spontánně.

Při vyhodnocování procentuálního zastoupení subjektů v hypo-, normo- a hypermetabolickém stavu (Tabulka 7) byla kontrolní skupina distribuována více méně stejným způsobem jako skupina pacientů vyšetřovaných nalačno (PP₁). Pacienti na nutriční podpoře (PP₂, PP₃, PP₄) byli obecně více hypermetaboličtí a méně hypometaboličtí. Nejvíce byl tento rozdíl patrný u pacientů na vysokoproteinové nutriční podpoře (PP₃), z nichž se 71,4 % (vs. 36,4 % subjektů v kontrolní skupině) nacházelo v hypermetabolickém stavu a žádný z nich nebyl ve stavu hypometabolizmu (vs. 13,6 % subjektů v kontrolní skupině). Výrazný rozdíl byl pozorován také v případě vyšetření prováděného v průběhu podávání hypokalorické nutriční podpory (PP₂; 59,1 % pacientů v hypermetabolizmu a 4,5 % pacientů v hypometabolizmu), méně výrazný pak u vyšetření prováděného ve druhém týdnu hospitalizace (PP₄; 50 % pacientů v hypermetabolizmu a 10 % pacientů v hypometabolizmu).

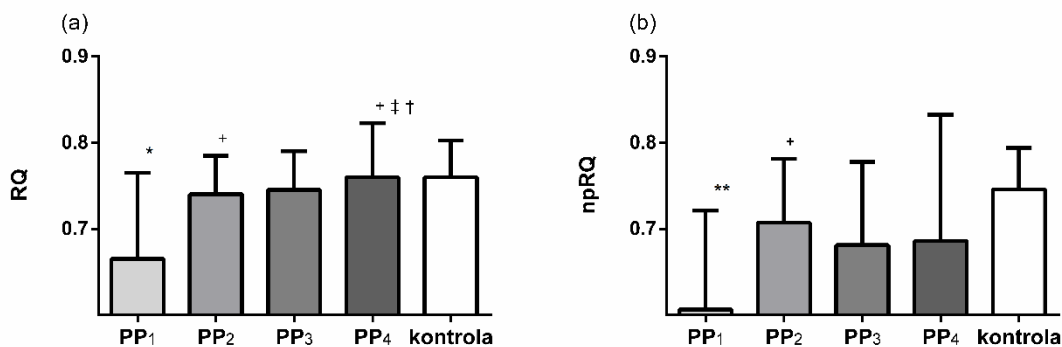
Tabulka 7: Procentuální distribuce polytraumatizovaných pacientů a kontrolní skupiny během jednotlivých vyšetření dle jejich metabolického stavu.

	PP₁	PP₂	PP₃	PP₄	kontrola
	(n = 22)	(n = 22)	(n = 14)	(n = 10)	(n = 22)
Hypometabolismus (%)	13,6	4,5	0,0	10,0	13,6
Normometabolismus (%)	45,5	36,4	28,6	40,0	50,0
Hypermetabolismus (%)	40,9	59,1	71,4	50,0	36,4

PP₁, vyšetření pacientů prováděné nalačno; PP₂, vyšetření pacientů prováděné po minimálně 4h podávání hypokalorické nutriční podpory; PP₃, vyšetření pacientů prováděné po minimálně 18h podávání vysokoproteinové nutriční podpory; PP₄, vyšetření pacientů prováděné 2. týden hospitalizace (cca týden od prvního vyšetření).

Jak RQ, tak npRQ byly u polytraumatizovaných pacientů bez nutriční podpory (PP₁) signifikantně nižší než u kontrolní skupiny ($P < 0,05$ pro RQ, $P < 0,01$ pro npRQ) a u pacientů s hypokalorickou nutriční podporou (PP₂; $P < 0,05$ pro RQ i npRQ). Hodnoty RQ ani npRQ kontrolní skupiny se přitom statisticky významně nelišily od žádných hodnot polytraumatizovaných pacientů obdržných v průběhu vyšetření na jakékoliv nutriční podpoře (PP₂, PP₃, PP₄). V případě neproteinového respiračního kvocientu již nebyl nalezen ani žádný další statisticky signifikantní rozdíl mezi jednotlivými vyšetřeními polytraumatizovaných pacientů navzájem. Hodnota RQ naměřená druhý týden hospitalizace (PP₄) se nicméně ještě významným způsobem odlišovala (byla signifikantně vyšší) od hodnot získaných v průběhu všech ostatních vyšetření, která byla u polytraumatizovaných pacientů provedena – tedy nalačno (PP₁; $P < 0,05$), při podávání hypokalorické nutriční podpory (PP₂; $P < 0,05$) i během podávání vysokoproteinové nutriční podpory (PP₃, $P < 0,05$). Výše popsané rozdíly v hodnotách RQ a npRQ mezi jednotlivými vyšetřeními graficky znázorňuje Obrázek 8.

Jak RQ, tak npRQ byly v průběhu všech námi prováděných vyšetření signifikantně vyšší u spontánně dýchajících pacientů než u pacientů mechanicky ventilovaných (PP₁, $P < 0,01$ pro RQ i npRQ; PP₂, $P < 0,01$ pro RQ i npRQ; PP₃, $P < 0,001$ pro RQ a $P < 0,01$ pro npRQ; PP₄, $P < 0,01$ pro RQ i npRQ).



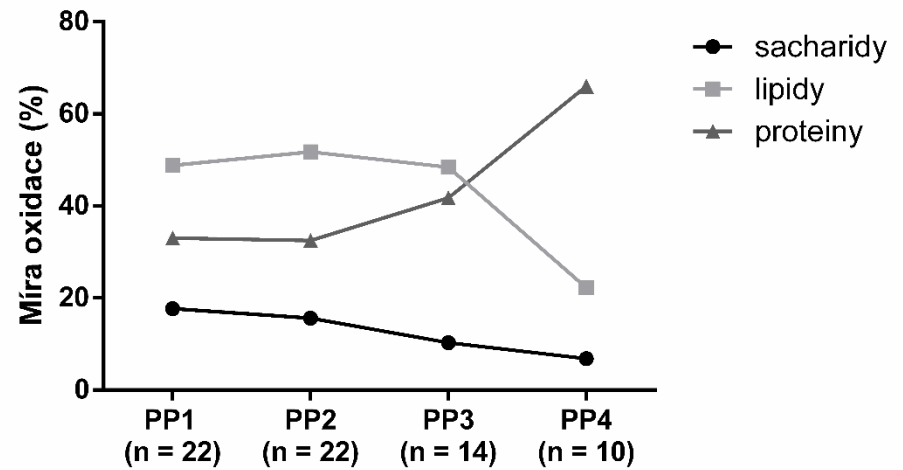
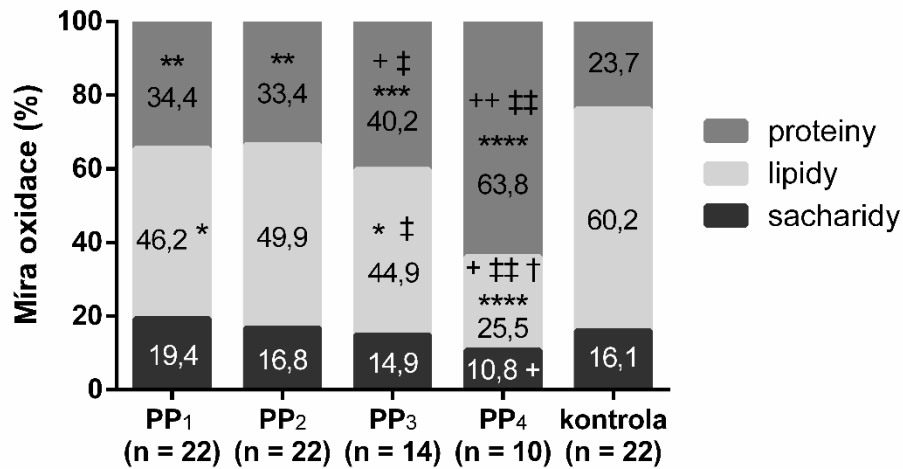
Obrázek 8: (a) respirační kvocient a (b) neproteinový respirační kvocient polytraumatizovaných pacientů s různou nutriční podporou (PP₂, PP₃ a PP₄), anebo bez ní (PP₁), a kontrolní skupiny. Hodnoty jsou uvedeny jako medián s interkvartilním rozsahem. * $P < 0,05$, vs. kontrolní skupina; ** $P < 0,01$ vs. kontrolní skupina; nepárový *t*-test; + $P < 0,05$ vs. PP₁; ‡ $P < 0,05$ vs. PP₂; † $P < 0,05$ vs. PP₃; párový *t*-test. RQ, respirační kvocient; npRQ, neproteinový respirační kvocient; PP₁, vyšetření pacientů prováděné po minimálně 4 h lačnění; PP₂, vyšetření pacientů prováděné po minimálně 4 h podávání hypokalorické nutriční podpory; PP₃, vyšetření pacientů prováděné po minimálně 18 hodinách podávání vysokoproteinové nutriční podpory; PP₄, vyšetření pacientů prováděné 2. týden hospitalizace (cca týden od prvního vyšetření).

Ze všech sledovaných parametrů byla v rámci prováděných vyšetření nejvýznamnější rozdílnost nalezena mezi hodnotami dusíkového odpadu. Ten se u polytraumatizovaných pacientů statisticky významně lišil u všech prováděných vyšetření (PP₁, PP₂, PP₃, PP₄), a to jak při porovnávání s kontrolní skupinou (byl významně vyšší), tak při porovnávání jednotlivých vyšetření navzájem (směrem od vyšetření PP₁ k vyšetření PP₄ stoupal). Statisticky významný rozdíl nebyl nalezen pouze mezi dvěma prvními vyšetřeními (PP₁ a PP₂), jelikož u většiny pacientů probíhala tato dvě vyšetření ve stejný den.

Vzhledem k tomu, že odpad dusíku slouží ke stanovení oxidace proteinů, byly v případě procentuálního vyjádření oxidace proteinů obdrženy velmi podobné výsledky. Ztratila se pouze významná rozdílnost mezi vyšetřením s vysokoproteinovou výživou (PP₃) a vyšetřením prováděným 2. týden hospitalizace (PP₄). U oxidace lipidů (rovněž vyjádřené v procentech) byl v porovnání s kontrolní skupinou nalezen významný rozdíl u všech vyšetření polytraumatizovaných pacientů (PP₁, PP₃, PP₄; tato oxidace byla nižší) kromě vyšetření po podávání hypokalorické nutriční podpory (PP₂). Hodnoty získané během podávání této nutriční podpory (PP₂) byly nicméně signifikantně vyšší než hodnoty naměřené v průběhu vyšetření s vysokoproteinovou nutriční podporou (PP₃) a během 2. týdne hospitalizace (PP₄). Oxidace lipidů se v období 2. týdne

hospitalizace (PP₄), kromě zmíněného vyšetření (PP₂), statisticky signifikantně odlišovala také od oxidací lipidů stanovených v průběhu dvou dalších vyšetření (PP₁, PP₃), jež byla u polytraumatizovaných pacientů prováděna (oproti všem těmto vyšetřením byla významně nižší). V případě oxidace sacharidů (vyjádřené v procentech) byl jediný statisticky významný rozdíl nalezen mezi výsledky z vyšetření prováděného druhý týden hospitalizace (PP₄) a výsledky prvního vyšetření, které bylo prováděno nalačno (PP₁). Tato oxidace ve druhém týdnu významně poklesla. Grafické znázornění míry oxidace nutričních substrátů v průběhu jednotlivých vyšetření zachycuje Obrázek 9.

Mezi žádným vyšetřením pacientů na jakékoliv nutriční podpoře (PP₂, PP₃, PP₄) a vyšetřením pacientů nalačno (PP₁) nebyl nalezen rozdíl v naměřených hodnotách glykemie. Tento fakt byl pravděpodobně způsoben inzulinem, který byl pacientům podáván společně s nutriční podporou (průměrná dávka 20 IU/d). U kontrolní skupiny nebyla glykemie stanovována.



71

Obrázek 9: Míra oxidace sacharidů, lipidů a proteinů u polytraumatizovaných pacientů před podáním (PP₁) a po podání různé nutriční podpory (PP₂, PP₃, PP₄) a u kontrolní skupiny. Hodnoty jsou uvedeny jako průměry. * P < 0,05 vs. kontrola; ** P < 0,01 vs. kontrola; * P < 0,001 vs. kontrola; **** P < 0,0001 vs. kontrola; nepárový t-test; + P < 0,05 vs. PP₁; ++ P < 0,01 vs. PP₁; † P < 0,05 vs. PP₂; †† P < 0,01 vs. PP₂; ‡ P < 0,05 vs. PP₃; párový t-test. PP₁, vyšetření pacientů prováděné nalačno; PP₂, vyšetření pacientů po minimálně 4 hodinách podávání hypokalorické nutriční podpory; PP₃, vyšetření pacientů po podání vysokoproteinové nutriční podpory; PP₄, vyšetření pacientů 2. týden hospitalizace (cca týden od prvního vyšetření).**

4.1.3.2. Prognostická hodnota respiračních kvocientů

Mezi parametry obdrženy z nepřímé kalorimetrie a nepřímými prognostickými markery (délka pobytu na JIP a doba strávená na UPV) byla provedena korelační analýza. Tato korelační analýza ukázala, že pro pacienty s polytraumatem na hypokalorické nutriční podpoře (PP₂), jsou RQ a npRQ naměřené v průběhu prvního týdne hospitalizace (kolem 4. dne po traumatu) nezávislými parametry, které signifikantně souvisí s délkou mechanické ventilace a dobou pobytu na jednotce intenzivní péče (229). U všech ostatních vyšetření, ať už nalačno (PP₁) nebo po podání jiné než hypokalorické výživy (PP₃, PP₄ – vyšetření prováděná později s menším počtem pacientů), byly tyto korelace o několik řádů statisticky méně významné, anebo nebyly nalezeny vůbec (RQ a npRQ u pacientů vyšetřovaných nalačno ve vztahu k době trvání mechanické ventilace, RQ u pacientů vyšetřovaných 2. týden hospitalizace ve vztahu k délce pobytu na JIP). Podrobné výsledky korelační analýzy uvádí Tabulka 8. Za použití regresní analýzy (Obrázek 10) pak byly odvozeny následující deskriptivní modely pro dobu strávenou na mechanické ventilaci (*VT* – *ventilation time*; h) a délku pobytu na JIP (*LOS* – *length of ICU stay*; d) (229).

$$VT = -1818 \times RQ + 1558,9$$

$$VT = -1133 \times npRQ + 1010,5$$

$$LOS = -178,53 \times RQ + 153,34$$

$$LOS = -113,56 \times npRQ + 101,08$$

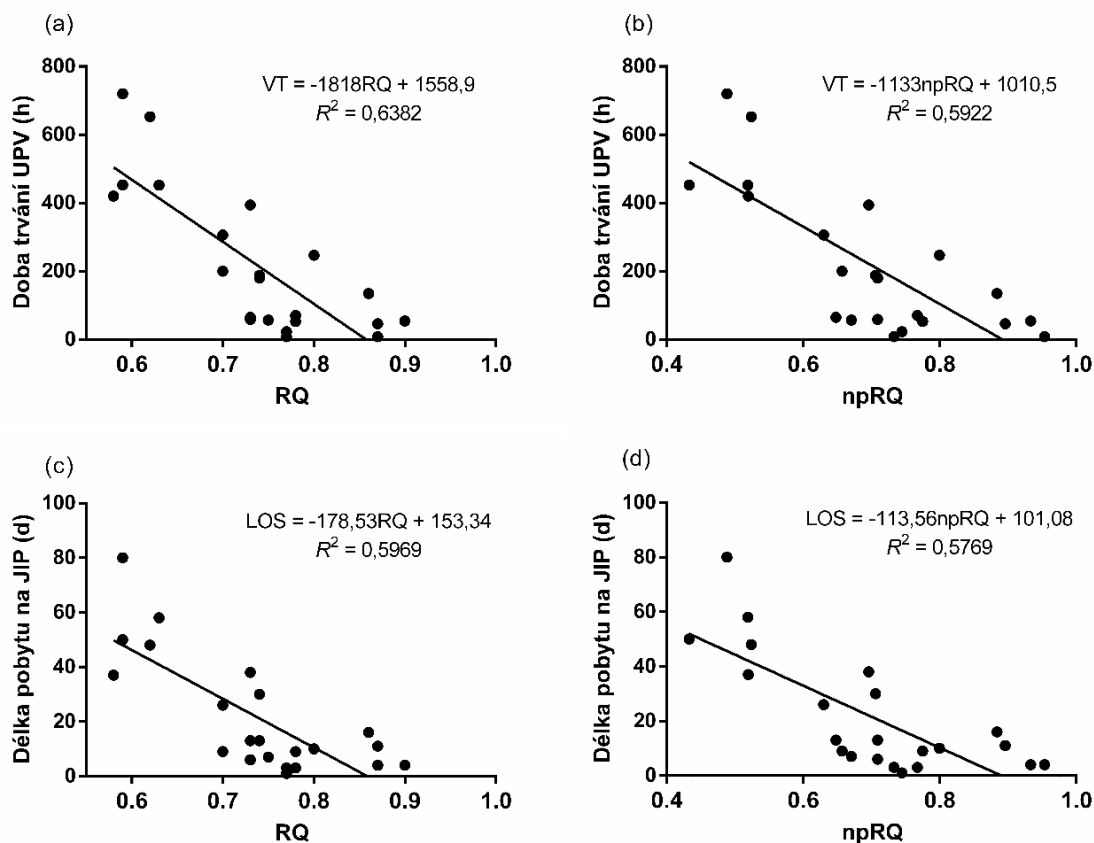
Mezi RQ nebo npRQ a ISS nebyla nalezena žádná statisticky významná souvislost. Stejně tak nebyla tato souvislost nalezena ani mezi ISS a délkou pobytu na JIP nebo dobou mechanické ventilace.

Tabulka 8: Korelační analýza mezi nepřímými prognostickými markery a respiračními kvocienty polytraumatizovaných pacientů na hypokalorické nutriční podpoře zhruba 4. den po traumatu.

		Doba trvání UPV (h)		Délka pobytu na JIP (d)	
		<i>R</i>	<i>P</i>	<i>R</i>	<i>P</i>
PP₁	RQ	-0,344	0,118	-0,496	0,019
	npRQ	-0,385	0,077	-0,502	0,017
PP₂	RQ	-0,783	1,623 x 10 ⁻⁵	-0,693	3,468 x 10 ⁻⁴
	npRQ	-0,777	2,138 x 10 ⁻⁵	-0,716	1,806 x 10 ⁻⁴
PP₃	RQ	-0,846	2,000 x 10 ⁻⁴	-0,724	0,004
	npRQ	-0,771	0,002	-0,692	0,007
PP₄	RQ	-0,669	0,037	-0,457	0,178
	npRQ	-0,782	0,011	-0,693	0,029

Spearmanova korelační analýza.

UPV, umělá plicní ventilace; JIP, jednotka intenzivní péče; RQ, respirační kvocient; npRQ, neproteinový respirační kvocient; PP₁, vyšetření pacientů prováděné po minimálně 4 h lačnění; PP₂, vyšetření pacientů prováděné po minimálně 4 h podávání hypokalorické nutriční podpory; PP₃, vyšetření pacientů prováděné po minimálně 18 h podávání vysokoproteinové nutriční podpory; PP₄, vyšetření pacientů prováděné během 2. týdne hospitalizace (cca týden od 1. vyšetření).



Obrázek 10: Lineární regresní analýza mezi (a) délkou mechanické ventilace a RQ, (b) délkou mechanické ventilace a npRQ, (c) délkou pobytu na JIP a RQ a (d) délkou pobytu na JIP a npRQ u polytraumatizovaných pacientů na hypokalorické nutriční podpoře (PP₂) zhruba 4. den po traumatu. RQ, respirační kvocient; npRQ, neproteinový respirační kvocient; UPV, umělá plicní ventilace; JIP, jednotka intenzivní péče. (Převzato a upraveno z Patkova a kol., 2018 (229)).

4.1.4. Diskuse

Vzhledem ke katabolizmu a hypermetabolizmu, které se po traumatu typicky objevují, je malnutrice u polytraumatizovaných pacientů poměrně častou komplikací (233-235), která byla opakovaně popsána jakožto nezávislý rizikový faktor morbidity a mortality těchto pacientů a zároveň jako faktor, který ovlivňuje délku jejich hospitalizace (235-238). Bylo prokázáno, že nutriční podpora může, alespoň do určité míry, stavu malnutrice a s ním spojeným komplikacím předcházet (233). Ačkoliv existuje velké množství studií, jež se vztahem mezi malnutricí polytraumatizovaných pacientů a jejich prognózou zabývaly, o prognostické hodnotě samotného metabolismu těchto pacientů existuje jen velmi málo informací. Proto je v rámci této studie popsán energetický metabolismus polytraumatizovaných pacientů na různé nutriční podpoře,

anebo bez ní, v různou dobu od vzniku traumatu a prospektivně zkoumána souvislost mezi získanými výsledky a nepřímými prognostickými markery (délkou pobytu na JIP a dobou trvání mechanické ventilace). Dle dostupných informací se jedná o první studii zaměřenou na prognostickou hodnotu RQ nebo npRQ u polytraumatizovaných pacientů.

Obecně platí, že REE a npRQ (který reprezentuje poměr využití glukózy a tuků za současného vyloučení bílkovin jakožto zdroje energie) jsou hlavními faktory používanými pro hodnocení energetického metabolismu založeného na metodě nepřímé kalorimetrie.

Pokud jde o energetický výdej, bylo dlouhou dobu předpokládáno, že denní energetický výdej kriticky nemocných pacientů (nejen polytraumatizovaných) přesahuje normální REE zdravých jedinců o zhruba 50 % (57, 58). Nicméně bylo opakovaně prokázáno, že (klidový) energetický výdej mnoha kriticky nemocných pacientů je zcela normální, a to jak před (59, 60), tak po podávání nutriční podpory (61). V případě naší studie měli ovšem všichni pacienti s nutriční podporou (PP₂, PP₃, PP₄) signifikantně vyšší měřený EE než predikovaný REE (po podání hypokalorické nutriční podpory byl medián EE vyšší o 13,7 %, po podání vysokoproteinové výživy o 19,7 % a při vyšetření prováděném po dalším týdnu hospitalizace s pokračující vysokoproteinovou výživou o 12,8 %). Ti samí pacienti (PP₂, PP₃, PP₄) měli zároveň signifikantně vyšší energetický výdej oproti klidovému energetickému výdeji kontrolní skupiny. Tato statistická významnost se ovšem objevila pouze po vyjádření EE vzhledem k povrchu těla (kcal/m²/d). Byl-li (klidový) energetický výdej vyjádřen v kcal/d, pak byl statisticky významný rozdíl oproti kontrolní skupině pozorován pouze u vyšetření s hypokalorickou nutriční podporou (PP₂). Přitom nejvíce zvýšený EE oproti predikované hodnotě měla skupina pacientů vyšetřovaných po podávání vysokoproteinové nutriční podpory (PP₃; 19,7%). Vzhledem k tomu, že vyšetření PP₂ bylo prováděno dříve než vyšetření PP₃, měli pacienti během PP₃ vyšetření nižší hmotnost (díky katabolizmu a odeznívání stavu převodnění), a proto i predikovaná hodnota REE byla v tomto období nižší. Z toho důvodu se pacienti při tomto vyšetření (PP₃) jeví jako více hypermetaboličtí, ačkoliv absolutní hodnota jejich EE byla nižší než u předchozího vyšetření po podání hypokalorické výživy (PP₂). Obecně lze říci, že (klidový) energetický výdej v absolutní hodnotě byl u všech prováděných vyšetření (PP₁, PP₂, PP₃, PP₄) vždy vyšší než REE kontrolní skupiny. Vzhledem k velké variabilitě výsledků byl ovšem signifikantně odlišný pouze u již zmiňovaného vyšetření prováděného po podání hypokalorické

nutriční podpory (PP₂). Podobně tomu bylo i u (R)EE vztaženého na kg tělesné hmotnosti – u všech prováděných vyšetření byl (R)EE/kg opět vyšší než u vyšetření kontrolních subjektů. Nicméně statistická významnost byla nalezena pouze u posledního vyšetření prováděného druhý týden hospitalizace (PP₄), kdy byla hmotnost pacientů vůbec nejnižší a statisticky významně se odlišovala od hmotnosti pacientů naměřené během jednotlivých vyšetření v předcházejícím týdnu (PP₁, PP₂, PP₃).

Pokud byli pacienti vyšetřováni nalačno (PP₁), nebyl v hodnotách naměřeného REE nalezen statisticky signifikantní rozdíl ani oproti predikovaným hodnotám, ani oproti hodnotám REE kontrolní skupiny. Tato skutečnost potvrzuje fakt, že nutriční podpora je jedním z faktorů ovlivňujících energetický výdej polytraumatizovaných pacientů. Tento závěr byl zároveň podpořen rozdělením pacientů v rámci jednotlivých vyšetření podle jejich metabolického stavu, které ukázalo, že lačníci pacienti (PP₁) a kontrolní subjekty, které byly rovněž vyšetřovány nalačno, vykazovali více méně stejné procento subjektů hodnocení, které se nacházely v hypermetabolickém nebo hypometabolickém stavu (13,6 % pacientů vs. 13,6 % kontrol v hypometabolickém stavu; 40,9 % pacientů vs. 36,4 % kontrol v hypermetabolickém stavu). Zatímco u pacientů vyšetřovaných po podání nutriční podpory bylo vždy procentuálně vyšší zastoupení subjektů v hypermetabolickém stavu. Nejvýraznější byla tato skutečnost u pacientů vyšetřovaných po podání vysokoproteinové nutriční podpory během 1. týdne hospitalizace (PP₃; 0 % pacientů vs. 13,6 % kontrol v hypometabolizmu; 71,4 % pacientů vs. 36,4 % kontrol v hypermetabolizmu). Méně výrazný efekt výživy byl pozorován u pacientů na hypokalorické nutriční podpoře (PP₂; 4,5 % pacientů vs. 13,6 % kontrol v hypometabolizmu; 59,1 % pacientů vs. 36,4 % kontrol v hypermetabolizmu), nejméně pak u pacientů vyšetřovaných druhý týden hospitalizace (PP₄; 10,0 % pacientů vs. 13,6 % kontrol v hypometabolizmu; 50,0 % pacientů vs. 36,4 % kontrol v hypermetabolizmu). Tyto výsledky tedy podporují všeobecně známý fakt, že nutriční podpora má termogenní efekt (239), který byl u kriticky nemocných pacientů v minulosti opakovaně popsán (74, 240-242). Podnětem některé další studie by proto mohlo být srovnání energetického výdeje polytraumatizovaných pacientů na nutriční podpoře s kontrolní skupinou zdravých jedinců, kteří by se kalorimetrického vyšetření rovněž účastnili po jídle.

Dalším faktorem, který energetický výdej pacientů ovlivňuje, je doba od vzniku traumatu. Dle současně dostupných zdrojů přetrvává hypermetabolismus nejméně 7 dní, u velkého množství těžce polytraumatizovaných pacientů se často jedná o 3 týdny

i více (10). V naší studii se nejvíce pacientů nacházelo v hypermetabolickém stavu až 2. týden hospitalizace. Otázkou tedy zůstává, jak by se jejich stav vyvíjel dále v čase. Stav v nadcházejících týdnech hospitalizace však nemáme pro tuto studii zaznamenán na dostatečném množství pacientů (většina pacientů byla přeložena na jiné oddělení nebo začala samostatně přijímat potravu).

Jak proteinový, tak neproteinový respirační kvocient byly u lačnicích pacientů (PP₁) v této studii signifikantně nižší než u lačnicích kontrol. Obecně můžeme říci, že za pokles respiračního kvocientu je u polytraumatizovaných pacientů zodpovědná snížená oxidace sacharidů a zvýšená oxidace lipidů (243, 244). Tento fenomén je vysvětlován pomocí inzulínové rezistence, která vzniká jakožto výsledek akutní stresové odpovědi (9, 131, 139, 243, 245). U pacientů s nutriční podporou však nebyl tento jev pozorován. Ani RQ, ani npRQ pacientů na jakékoliv nutriční podpoře se signifikantně neodlišovaly od RQ a npRQ kontrolní skupiny. Tato skutečnost může být způsobena právě účinkem samotné nutriční podpoře (speciálně glukózy), která do určité míry působí proti zvýšené lipolýze a glukoneogenezi. To vede k nárůstu RQ a npRQ, jejichž hodnoty se následně blíží hodnotám získaným od kontrolních subjektů vyšetřovaných nalačno (229). Důležité je ovšem mít na paměti také fakt, že společně s nutriční podporou byl pacientům podáván inzulin, který může inzulínovou rezistenci rovněž zmírňovat, a respirační kvocient tedy zvyšovat.

Co se rozdílů mezi jednotlivými vyšetřeními polytraumatizovaných pacientů týká, byl nalezen signifikantní rozdíl pouze mezi vyšetřením prováděným nalačno (PP₁) a vyšetřením prováděným u pacientů na hypokalorické nutriční podpoře (PP₂), a to jak v případě RQ, tak v případě npRQ. U vyšetření prováděného po podání vysokoproteinové výživy (PP₃) nebyla při srovnání s vyšetřením lačnicích pacientů nalezena signifikantní rozdílnost ani v případě RQ, ani v případě npRQ (byť byly hodnoty RQ i npRQ vyšší). To může být dáno menším vzorkem pacientů. V případě vyšetření prováděného 2. týden hospitalizace (PP₄) se RQ signifikantně odlišoval od všech ostatních vyšetření, jež byla u pacientů prováděna v předchozím hospitalizačním týdnu (PP₁, PP₂, PP₃). U npRQ tato odlišnost nalezena nebyla pravděpodobně kvůli vysokému dusíkovému odpadu, který u většiny pacientů v tomto období překračoval hodnotu 35 g/d. Z toho důvodu byl respirační kvocient vyšší než u předchozích vyšetření prováděných v době, kdy byl katabolismus proteinů signifikantně nižší. Po zanedbání oxidace proteinů při použití nebílkovinného respiračního kvocientu tato odlišnost tedy logicky mizí.

Na základě změn popsaných u npRQ, popř. RQ bychom očekávali také analogické změny v oxidacích jednotlivých nutričních substrátů. Ty ovšem vzhledem k vysokému dusíkovému odpadu (a tedy výrazným změnám v oxidacích proteinů) hodnotám respiračních kvocientů plně neodpovídaly. Pomineme-li statistickou významnost, můžeme zjednodušeně říci, že se medián neproteinového respiračního kvocientu směrem od vyšetření PP₁ k vyšetření PP₄ zvyšoval. Pouze při vyšetření PP₂ vzrostl výrazněji, a byl tak vyšší než při vyšetření PP₃ a PP₄. Na základě tohoto vývoje npRQ lze očekávat analogicky se zvyšující oxidaci sacharidů a analogicky klesající oxidaci lipidů. Oxidace lipidů se skutečně snižovala včetně zmiňovaného „skoku“ u vyšetření PP₂. Oxidace sacharidů ovšem klesala též, a to pravděpodobně proto, že se naopak zvyšovala oxidace proteinů, která u vyšetření PP₂ oproti vyšetření PP₁ ještě lehce klesla. Přesně takovýto vývoj oxidace v čase byl na základě naměřeného npRQ očekáván v případě oxidace sacharidů. U tohoto typu pacientů s tak výrazným dusíkovým odpadem je tedy pravděpodobně exaktnější řídit se hodnotou respiračního kvocientu, který lze získat naměřením dvou hodnot – VO₂ a VCO₂, a nespoléhat na rovnice k výpočtu oxidací nutričních substrátů ze softwaru výrobce nepřímého kalorimetru (Vmax Series), které počítají s neproteinovým respiračním kvocientem a které nejsou na tak vysoký dusíkový odpad (> 35 g/d) validované.

U RQ a npRQ byl zároveň nalezen vztah s délkou pobytu na JIP a dobou trvání mechanické ventilace. Pacienti na hypokalorické nutriční podpoře zhruba 4. den po traumatu s vyšším RQ nebo npRQ strávili na JIP nebo na UPV signifikantně méně času ($R = -0,78$, $P < 0,0001$ pro RQ a dobu ventilace; $R = -0,78$, $P < 0,0001$ pro npRQ a dobu ventilace; $R = -0,69$, $P < 0,001$ pro RQ a délku pobytu na JIP; $R = -0,72$, $P < 0,001$ pro npRQ a délku pobytu na JIP). Tyto výsledky korespondují s dalšími studiemi (246-250), které u různých patologií popsaly, že npRQ klesá společně se zvyšující se závažností onemocnění. Tato skutečnost může být tedy interpretována tak, že npRQ nebo RQ reflektuje závažnost polytraumatu (229). Toto tvrzení podporuje studie Giovanniniho a kol. (251), která porovnávala RQ mezi septickými a neseptickými pacienty. V této studii měli pacienti v sepsi signifikantně nižší RQ než neseptičtí pacienti ($P < 0,05$). RQ našich pacientů ($0,74 \pm 0,09$) byl přitom podstatně nižší než RQ neseptických pacientů ve zmiňované studii ($0,99 \pm 0,26$) (251). To může být dáno tím, že jsme do studie vybírali pouze pacienty s nejtěžšími zraněními a že pacienti v této studii dostávali méně glukózy (339 ± 106 kcal/m²/d) než ve studii Giovanniniho a kol.

(795 ± 530 kcal/m²/d) (251). Důkaz o vztahu mezi závažností stavu a respiračním kvocientem byl pozorován také u zraněných pacientů vyšetřovaných krátce po příjezdu z místa nehody do nemocnice. Zatímco pacienti s méně nebo středně těžkými poraněními měli respirační kvocient (0,86) velmi podobný hodnotám RQ zdravých jedinců po příjmu smíšené stravy, byl RQ pacientů s těžkými poraněními nízký (0,78) (243, 244). Na druhou stranu hodnoty RQ ani npRQ nekorelovaly v naší studii s mírou závažnosti poranění vyjádřenou pomocí ISS. Statisticky významná souvislost ovšem nebyla nalezena ani mezi ISS a délkou pobytu na JIP nebo na UPV. To lze vysvětlit individuálním vývojem stavu a individuálními metabolickými potřebami každého pacienta. Použití RQ nebo npRQ může být tedy důležitým indikátorem individuální metabolické reakce jedince.

Vztah mezi RQ nebo npRQ a délkou pobytu na JIP nebo na UPV byl zkoumán u všech prováděných vyšetření, ale při žádném dalším vyšetření nebyla korelace tak významná jako u vyšetření s hypokalorickou nutriční podporou (PP₂), u některých dokonce chyběla úplně. Pokud jde o vyšetření prováděné nalačno, domníváme se, že malá (délka pobytu na JIP) nebo žádná (doba mechanické ventilace) statisticky významná souvislost prognostických markerů s respiračními kvocienty byla dána tím, že pacienti, kteří jsou schopni pro svůj metabolismus využívat větší množství sacharidů (mají vyšší RQ a npRQ, jsou v méně závažném stavu a zotavují se rychleji), poznáme na základě hodnoty RQ nebo npRQ až ve chvíli, kdy jim podáme nutriční podporu (právě podle vyššího RQ nebo npRQ, protože budou sacharidy oxidovat ve větší míře). Pokud ale tyto pacienti žádnou výživu nedostávají, nemohou sacharidy jako zdroj energie využít (nemají žádné k dispozici), ačkoliv by toho vzhledem ke svému stavu již byli schopni, a tedy RQ nebo npRQ zůstává nízký (229). Jinými slovy tato skutečnost potvrzuje tezi, že s přicházející rekonvalescencí znaky stresové odpovědi postupně mizí (251). Pokud jde o další vyšetření prováděná s nutriční podporou – konkrétně o vyšetření PP₃ a PP₄, nižší míra statistické významnosti korelace mezi respiračními kvocienty a prognostickými markery (v případě RQ a délky pobytu na JIP u vyšetření PP₄ dokonce žádná) byla dána pravděpodobně tím, že obě vyšetření (PP₃ i PP₄) probíhala delší dobu po traumatu a na menším vzorku pacientů než vyšetření PP₂ (v případě PP₄ se dokonce jednalo o vyšetření prováděné po týdnu od vyšetření PP₂ na pouhých 10 pacientech). Otázkou samozřejmě zůstává, jakou roli v tak statisticky významném vztahu hraje v případě PP₂ vyšetření hypokalorická nutriční podpora.

RQ a npRQ jsou stanovovány pomocí metody nepřímé kalorimetrie. Ačkoliv je tato metoda zároveň zlatým standardem pro stanovení energetického výdeje, jenž napomáhá maximalizovat benefity nutriční terapie (33, 48), jsme si vědomi toho, že v běžné klinické praxi není toto zařízení často dostupné (přístroj je cenově nákladný a jeho obsluha vyžaduje proškolený personál) (26, 48-50). Novější modely nepřímé kalorimetrie se však v současné době stávají čím dál tím více uživatelsky přívětivými, snadněji přenosnými a cenově dostupnými. Tato metoda může navíc péči o pacienty velmi zjednodušit, individualizovat, a obecně zlepšit jejich prognózu (33).

Tato studie měla i další limity. Vzhledem k tomu, že se jednalo o studii jednocentrickou, je otázkou, zda jsou její výsledky generalizovatelné na další jednotky intenzivní péče. JIP-1 Fakultní nemocnice Hradec Králové nicméně přijímá různé pacienty s širokou škálou a tíží onemocnění a v České republice patří mezi nejlepší. Lékařská péče na této JIP byla poskytována podle zavedené praxe a nejnovějších doporučených postupů. Rovněž připouštíme, že délka pobytu na JIP není přesným parametrem pro stanovení prognózy pacienta. Avšak předpokládáme, že pacienti, kteří na JIP stráví větší množství času, jsou ti, u nichž se objevují závažnější komplikace a kteří mají obecně horší reparační kapacitu a kvalitu života. V minulosti bylo navíc prokázáno, že delší doba pobytu na JIP souvisí s vyšší jednoroční mortalitou (252, 253). A co více, obvykle je také spojována s vyššími náklady na nemocniční péči a finanční zátěží jak pacientů, tak jejich rodin a společnosti obecně (254). Podobně také doba mechanické ventilace prokazatelně souvisí s mortalitou a soběstačností pacientů po propuštění z nemocnice (255). Dále jsme si vědomi skutečnosti, že RQ není ovlivňován pouze nutriční podporou a závažností stavu, ale může být ovlivněn také celou řadou dalších faktorů. Mezi tyto faktory patří např. hyper/hypoventilace nebo porucha acidobazické rovnováhy. Nicméně konkrétně v tomto případě bylo prokázáno, že když tyto stavy přetrvávají a tělo se s nimi vyrovnává, jejich vliv na RQ se vytrácí. Kromě zmíněných faktorů může být RQ, a spolu s ním i EE, ovlivněn některými léčivými (146). Proto byly pro léčbu našich pacientů použity jednotné standardní léčebné procedury, které vždy odpovídaly typu konkrétního postižení. Vzhledem k tomu, že jednotlivá vyšetření (PP₁, PP₂, PP₃, PP₄) probíhala u sledovaných pacientů vždy zhruba stejný den pobytu na JIP, můžeme říci, že většina z nich byla pod podobným stupněm sedace. Skutečnost, že byli naši pacienti léčeni podle přibližně stejného léčebného plánu, tedy umožňuje jejich skupinovou komparaci. Pro predikci REE byla v této studii použita

Harris-Benedictova rovnice. Ačkoliv se názory na tuto rovnici liší, jedná se o rovnici, která je součástí softwaru výrobce a u které bylo v minulosti prokázáno, že lze u tohoto typu pacientů použít (256, 257). Posledním významným limitem této studie je počet pacientů, kteří se jí účastnili. Vzhledem ke statisticky významné průkaznosti výsledků korelační analýzy můžeme u většího vzorku pacientů předpokládat její další navýšení. Z tohoto pohledu můžeme výsledky se sledovanou pravděpodobností považovat za validní. Velikost sledované skupiny byla limitována počtem pacientů se závažnými poraněními a vysokým ISS, kteří byli hospitalizováni v Univerzitní nemocnici Hradec Králové v průběhu tří let. Ze stejného důvodu jsou studie zkoumající tento typ pacientů poměrně vzácné a další studie podobného typu velmi potřebné.

4.1.5. Závěr

- Polytraumatizovaní pacienti bez nutriční podpory měli signifikantně nižší respirační kvocient a neproteinový respirační kvocient než lačníci kontrolní skupina s podobnými antropometrickými parametry, klidový energetický výdej těchto dvou navzájem porovnávaných skupin se významně nelišil.
- Pacienti na jakékoliv nutriční podpoře měli energetický výdej (vyjádřený na povrch těla) oproti klidovému energetickému výdeji lačníci kontrolní skupiny signifikantně vyšší, zatímco hodnoty respiračního kvocientu a neproteinového respiračního kvocientu byly hodnotám obdržným při vyšetření kontrolní skupiny velmi podobné.
- Oxidace jednotlivých nutričních substrátů vypočítané pomocí standardních rovnic ze softwaru nepřímého kalorimetru (Vmax Series, V6200 Autobox, SensorMedics Corporation, San Anselmo, California, USA) neodpovídaly kvůli vysokému dusíkovému odpadu hodnotám respiračního kvocientu a neproteinového respiračního kvocientu. Pro popis těchto oxidací je tedy vhodnější používat samotný respirační kvocient.
- Respirační kvocient a neproteinový respirační kvocient stanovené u pacientů na hypokalorické nutriční podpoře kolem 4. dne pobytu na JIP inverzně korelovaly s nepřímými prognostickými markery jako délka pobytu na JIP nebo na umělé plicní ventilaci (229). Nepřímá kalorimetrie by v tomto směru mohla do budoucna najít vedle současného i nové klinické uplatnění.

4.2. Aplikace nepřímé kalorimetrie v graviditě

4.2.1. Cíl

Cílem práce bylo stanovit vliv gravidity a její délky na klidový energetický výdej a oxidaci nutričních substrátů a popsat vzájemný vztah mezi sledovanými metabolickými a antropometrickými parametry matky a porodní hmotností novorozenců. Dále také ověřit predikční rovnici pro výpočet klidového energetického výdeje gravidních žen (odvozenou v minulosti naší výzkumnou skupinou) (29).

4.2.2. Metodika

4.2.2.1. Design studie

Pomocí metody nepřímé kalorimetrie byla provedena pilotní prospektivní studie 45 gravidních žen. Tyto ženy byly sledovány ve třech různých obdobích gravidity. Jednalo se o druhý trimestr ($23,41 \pm 2,17$ týdnů gestace), třetí trimestr ($31,04 \pm 1,14$ týdnů gestace) a pozdní třetí trimestr ($37,41 \pm 0,72$ týdnů gestace). Z těchto 45 gravidních žen bylo 34 vyšetřeno longitudinálně – tedy jejich data byla nasbírána ve všech třech zmiňovaných obdobích. 11 žen z důvodu pozdějšího zařazení do studie nebo z důvodu porodu ve 36. týdnu těhotenství podstoupilo pouze dvě ze tří zmiňovaných vyšetření.

4.2.2.2. Charakteristika vyšetřovaných žen

Pro vstup do studie musely těhotné ženy splňovat následující podmínky. Všechny musely být ve věku 20–40 let s paritou ≤ 3 . Zároveň musely být naprosto zdravé bez jakékoliv chronické léčby nebo gynekologických komplikací. Tyto ženy rovněž nesměly kouřit, ani užívat žádné jiné návykové látky.

Charakteristiku 45 těhotných žen, které vstoupily do studie, uvádí Tabulka 9. Medián jejich věku činil 29 let, medián celkového počtu těhotenství těchto žen byl roven jedné a ve většině případů se jednalo o nulipary. Medián přírůstku váhy za celé období těhotenství dosahoval v den porodu hodnoty 14,9 kg. Hmotnost před těhotenstvím byla stanovena na základě osobních výpovědí vyšetřovaných žen. Všechny ženy porodily

zdravé, donošené děti zhruba ve čtyřicátém týdnu těhotenství. Medián hmotnosti těchto novorozenců byl roven 3 470 g a medián jejich délky činil 51 cm.

Studie byla schválena Etickou komisí Fakultní nemocnice Hradec Králové. Písemný informovaný souhlas byl podepisován všemi vyšetřovanými subjekty opakovaně před každým vyšetřením.

Tabulka 9: Deskriptivní charakteristika gravidních žen a novorozenců.

	Medián	25% percentil	75% percentil
Matka			
Věk (r)	29,0	26,0	31,0
Celkový počet těhotenství (n)	1,0	1,0	1,0
Hmotnost před těhotenstvím (kg)	64,0	59,0	72,0
Výška (cm)	167,0	164,0	171,5
BMI před těhotenstvím (kg/m²)	22,7	21,2	24,3
Gestační věk v době porodu (týdny)	40,0	39,4	40,6
Gestační přírůstek hmotnosti (kg)	14,9	12,1	17,4
Novorozenec			
Porodní váha (g)	3470,0	3103,0	3670,0
Porodní délka (cm)	51,0	49,0	51,8

BMI, index tělesné hmotnosti.

4.2.2.3. Stanovení tělesného složení

Antropometrické parametry byly stanovovány vždy po kalorimetrickém vyšetření. Tělesná hmotnost s přesností na 0,1 kg byla měřena ve spodním prádle pomocí přesně kalibrované elektronické váhy (InnerScan Body Composition Monitor, Tanita Corporation, Tokyo, Japan). Výška byla stanovována pomocí stadiometru (MeWa GmbH, Schwerin, Germany) s přesností na 0,5 cm podle zavedeného protokolu⁸.

⁸ Ženy byly vyšetřovány bez obuvi, s patami u sebe. Jejich paty, ramena, hýždě a vzpřímená hlava se kolmo dotýkaly svislého povrchu stadiometru.

Z naměřené hmotnosti (m ; kg) a výšky (h ; m) byl počítán index tělesné hmotnosti (BMI; kg/m^2) podle následujícího vztahu (230):

$$BMI = \frac{m}{h^2}$$

4.2.2.4. Nepřímá kalorimetrie

Metodou nepřímé kalorimetrie (Vmax Series, V6200 Autobox, SensorMedics Corporation, San Anselmo, California, USA) byla u všech těhotných žen při každém jednotlivém vyšetření po dobu třiceti minut měřena spotřeba kyslíku (VO_2 ; l/min) a produkce oxidu uhličitého (VCO_2 ; l/min).

24 hodin před každým kalorimetrickým vyšetřením byla zároveň sbírána moč těhotných žen za účelem stanovení množství vyloučeného dusíku a následné charakterizace proteinového metabolismu. Z nasbírané moči bylo ve Fakultní nemocnici Hradec Králové kinetickým ultrafialovým testem (Urea/BUN-Kinetic UV assay for urea/urea nitrogen; Roche/Hitachi 917 Analyzer, Roche Diagnostics, Indianapolis, USA) stanovováno množství urey (U_M ; mmol/d). Z této hodnoty bylo dále počítáno množství dusíku vyloučeného močí (UN ; g/d), které po sečtení s množstvím dusíku vyloučeným jinými cestami (kůží a stolicí; NN ; g/d), pro jehož stanovení je zapotřebí znát tělesnou hmotnost (m ; kg) vyšetřovaných subjektů, poskytlo konečnou hodnotu celkového množství vyloučeného dusíku (NE ; g/d) (232).

$$NE = UN + NN$$

$$UN = U_M \times 0,0336$$

$$NN = 0,03 \times m$$

Z obdržených parametrů – množství spotřebovaného kyslíku (VO_2 ; l/min), množství vyloučeného oxidu uhličitého (VCO_2 ; l/min) a celkového množství vyloučeného dusíku (NE ; g/d) byly pomocí standardního počítačového programu výrobee

(Vmax Series) počítány hodnoty respiračního kvocientu, neproteinového respiračního kvocientu, klidového energetického výdeje a oxidace jednotlivých nutričních substrátů (34).

Respirační kvocient (RQ) byl stanoven na základě tohoto vztahu:

$$RQ = \frac{VCO_2}{VO_2}$$

Pro stanovení neproteinového respiračního kvocientu (npRQ) byl vliv oxidace proteinů odečten pomocí následující rovnice:

$$npRQ = \frac{VCO_2 \times 1440 - 4,8 \times NE}{VO_2 \times 1440 - 5,9 \times NE}$$

Klidový energetický výdej (REE; kcal/d) byl v závislosti na hodnotách npRQ počítán na základě těchto rovnic:

Je-li npRQ < 0,706:

$$REE = ((4630 \times VO_2) + (450 \times VCO_2)) \times 1,44 - 1,57 \times NE$$

Je-li npRQ ≥ 0,706 a < 1,0:

$$REE = ((3940 \times VO_2) + (1106 \times VCO_2)) \times 1,44 - 2,17 \times NE$$

Je-li npRQ > 1,0:

$$REE = ((3818 \times VO_2) + (1223 \times VCO_2)) \times 1,44 - 1,994 \times NE$$

Oxidace sacharidů (CHO; g/d) byla stanovována pomocí následujících vztahů:

Je-li npRQ < 0,706:

$$CHO = -3,590 \times VCO_2 \times 1440 + 2,540 \times VO_2 \times 1440 + 2,050 \times NE$$

Je-li npRQ ≥ 0,706 a < 1,0:

$$CHO = 4,115 \times VCO_2 \times 1440 - 2,909 \times VO_2 \times 1440 - 2,539 \times NE$$

Je-li npRQ ≥ 1,0 a < 1,25:

$$CHO = -0,187 \times VCO_2 \times 1440 + 1,393 \times VO_2 \times 1440 - 6,892 \times NE$$

Oxidace sacharidů vyjádřená v g/d (CHO) byla dále převedena na oxidaci sacharidů v kcal/d (CHO_K) na základě těchto rovnic:

$$Je-li npRQ < 0,706: CHO_K = CHO \times 1,72$$

$$Je-li npRQ \geq 0,706 a < 1,25: CHO_K = CHO \times 4,18$$

Oxidace tuků (FAT; g/d) byla počítána takto:

Je-li npRQ < 0,706:

$$FAT = 0,70 \times VCO_2 \times 1440 - 3,39 \times NE$$

Je-li npRQ ≥ 0,706 a < 1,25:

$$FAT = 1,689 \times VO_2 \times 1440 - 1,689 \times VCO_2 \times 1440 - 1,943 \times NE$$

Podobně jako v případě sacharidů i zde byl proveden přepočítání na oxidaci lipidů v kcal/d (FAT_K):

$$Je-li npRQ < 1,0: FAT_K = FAT \times 9,46$$

$$Je-li npRQ \geq 1,0 a < 1,25: FAT_K = FAT \times 1,089$$

Množství zoxidovaných bílkovin (PRO ; g/d) bylo vypočítáno podle vztahu:

$$PRO = 6,25 \times NE$$

Tato rovnice je validována na $0,65 < npRQ < 1,25$.

Oxidace bílkovin v g/d (PRO) byla rovněž převedena na oxidaci bílkovin v kcal/d (PRO_K) podle rovnice:

$$PRO_K = PRO \times 4,32$$

Součtem všech oxidací vyjádřených v kcal/d (CHO_K , FAT_K , PRO_K) byl získán celkový energetický výdej (TOT_K), z něhož byly počítány oxidace jednotlivých substrátů v procentuálním vyjádření ($CHO\%$, $FAT\%$, $PRO\%$).

$$T_K = CHO_K + FAT_K + PRO_K$$

$$CHO_{\%} = \frac{CHO_K}{T_K} \times 100$$

$$FAT_{\%} = \frac{FAT_K}{T_K} \times 100$$

$$PRO_{\%} = \frac{PRO_K}{T_K} \times 100$$

Všechna vyšetření byla prováděna po dvanáctihodinovém lačnění vyšetřovaných žen pod kanopou v pozici na zádech. Před každým vyšetřením byl přístroj kalibrován. Teplota klimatizované místnosti, kde jednotlivá vyšetření probíhala, byla nastavena na 21 až 22 °C, relativní vlhkost činila 60 až 80 %, místnost byla vždy zatemněná a nikdo se po ní za účelem zajištění klidu během vyšetření nepohyboval.

Pro stanovení pregravidního REE byla použita Harris-Benedictova predikční rovnice (REE HB; kcal/d) (54), která k výpočtu REE využívá hmotnost (*m*, kg), výšku (*h*; cm) a věk (*a*; r):

$$REE\ HB = 655,0955 + 9,5634 \times m + 1,8496 \times h - 4,6756 \times a$$

Za účelem verifikace Hronkovy predikční rovnice (*P REE MH*; kcal/d) (29) byl REE touto rovnicí stanovován za využití stejných parametrů jako při výpočtu HB rovnice, v tomto případě podle následujícího vztahu:

$$P\ REE\ MH = 346,43943 + 13,962564 \times m + 2,700416 \times h - 6,826376 \times a$$

4.2.2.5. Statistická analýza

Většina dat je vzhledem k nenormálnímu rozdělení uvedena jako medián s interkvartilním rozsahem. Deskriptivní statistika (D'Agostinův-Pearsonův test normality), korelační analýza (Spearmanův korelační koeficient), regresní analýza, stanovení rozdílnosti mezi sledovanými parametry v jednotlivých obdobích (párový Studentův *t*-test pro stanovení rozdílnosti mezi průměry; párový Wilcoxonův test pro stanovení rozdílnosti mezi mediány) a analýza shody mezi naměřenými a predikovanými hodnotami (Bland-Altmanův test) byly provedeny pomocí programu GraphPad Prism 6 (GraphPad Software, La Jolla, California, USA).

4.2.3. Výsledky

4.2.3.1. Metabolizmus gravidních žen

Výsledky kalorimetrického vyšetření uvádí Tabulka 10. Kromě metabolických a respiračních změn obsahuje tato tabulka ve sledovaných obdobích také informace o změnách krevního tlaku a tepové frekvence.

Tabulka 10: Klidové metabolické a kardiorespirační změny v průběhu gravidity sledovaných žen.

	2. trimestr (n = 39)	3. trimestr (n = 45)	Pozdní 3. trimestr (n = 40)
Tepová frekvence (tepů/min)	74,00 (67,00; 79,00)	75,00 (66,50; 85,00)	70,00 (64,25; 70,00) +++
Systolický tlak (mmHg)	108,00 (104,00; 115,00)	109,00 (104,50; 117,00)	116,50 (110,00; 124,50) **** +++++
Diastolický tlak (mmHg)	73,00 (69,00; 75,00)	74,00 (69,50; 79,00) **	78,00 (73,00; 87,00) **** +++++
VO₂ (l/min)	0,23 (0,22; 0,25)	0,26 (0,23; 0,27) ****	0,26 (0,25; 0,28) **** ++
VCO₂ (l/min)	0,17 (0,16; 0,18)	0,19 (0,18; 0,21) ****	0,20 (0,18; 0,21) **** ++
RQ	0,73 (0,69; 0,75)	0,75 (0,71; 0,80) **	0,76 (0,72; 0,79) **
npRQ	0,70 (0,66; 0,74)	0,73 (0,69; 0,79) **	0,74 (0,71; 0,79) **
REE (kcal/d)	1564,00 (1484,00; 1666,00)	1709,00 (1580,00; 1814,00) ****	1765,00 (1677,00; 1890,00) **** ++
REE/kg (kcal/kg/d)	22,91 (21,47; 24,54)	23,40 (21,67; 24,66)	22,54 (21,44; 24,35)
Nárůst REE v graviditě (%)	10,14 (4,25; 14,61)	18,71 (13,18; 22,32) ****	20,91 (16,75; 27,31) **** ++
Oxidace sacharidů (%)	5,69 (2,88; 9,40)	7,56 (4,10; 27,12) **	10,82 (4,72; 23,62) **
Oxidace proteinů (%)	19,74 (16,37; 25,53)	18,64 (16,42; 23,08)	18,53 (14,93; 21,61) *
Oxidace lipidů (%)	72,47 (66,69; 77,68)	69,82 (56,78; 75,18)	71,16 (56,55; 77,28)

Hodnoty jsou uvedeny jako medián (25% percentil; 75% percentil).

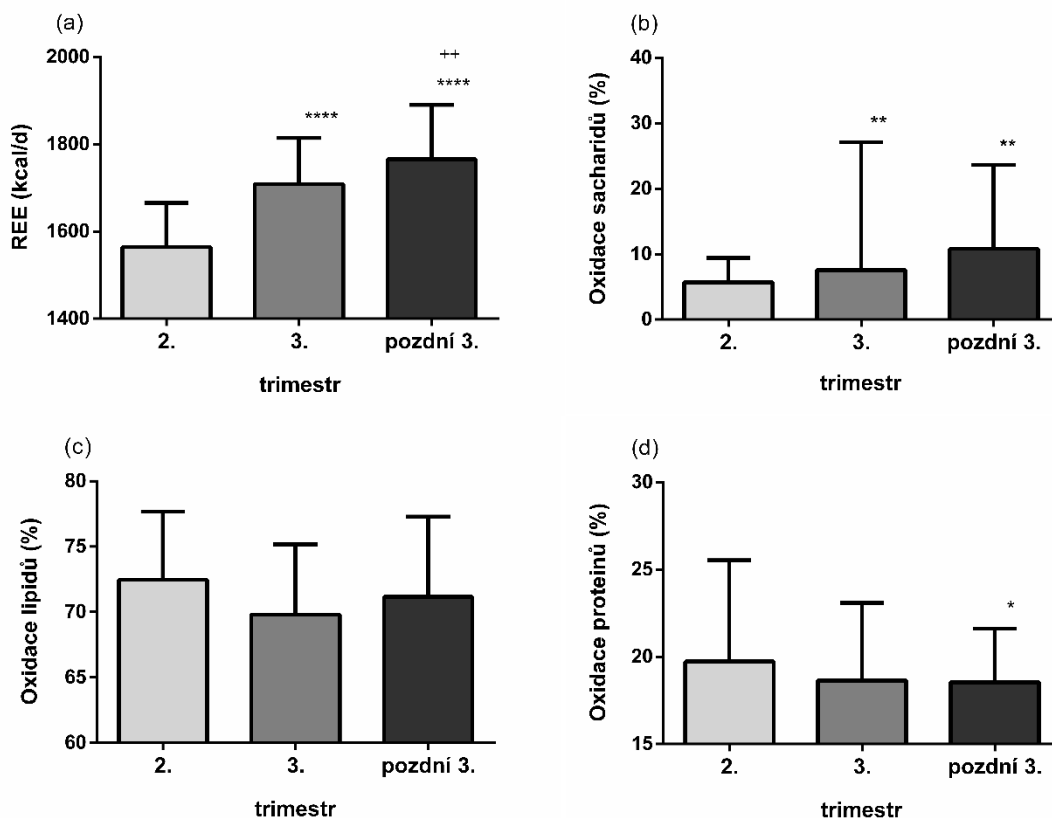
VO₂, spotřeba kyslíku; VCO₂, produkce oxidu uhličitého; RQ, respirační kvocient; npRQ, neproteinový respirační kvocient; REE, klidový energetický výdej.

* $P < 0,05$, vs. 2. trimestr; ** $P < 0,01$, vs. 2. trimestr; **** $P < 0,0001$, vs. 2. trimestr; ++ $P < 0,01$, vs. 3. trimestr; +++ $P < 0,001$, vs. 3. trimestr; +++++ $P < 0,0001$, vs. 3. trimestr.

Klidový energetický výdej významně rostl po celou sledovanou dobu těhotenství (Obrázek 11a). Ve druhém trimestru byl naměřený REE o 10,14 % vyšší než pregravidní REE stanovený pomocí Harris-Benedictovy rovnice. Ve třetím trimestru se již jednalo o 18,71 % a na konci třetího trimestru o 20,91 %. Všechny hodnoty jsou uvedeny v mediánech.

Po vyjádření REE vzhledem k hmotnosti matky nebyla významná rozdílnost mezi sledovanými obdobími dále pozorována. Vliv aktuální tělesné hmotnosti na REE těhotných žen byl ve všech sledovaných obdobích potvrzen výsledky korelační analýzy ($R = 0,50$, $P < 0,01$ pro druhý trimestr; $R = 0,79$, $P < 0,0001$ pro třetí trimestr; $R = 0,68$; $P < 0,0001$ pro pozdní třetí trimestr). Z hlediska tělesného složení korelovaly s klidovým energetickým výdejem také pregravidní a aktuální index tělesné hmotnosti a nárůst hmotnosti za období gravidity. Tento poslední parametr s REE statisticky významně souvisel až od třetího trimestru. Ve druhém trimestru (kdy byl přírůstek hmotnosti méně výrazný) tato souvislost nalezena nebyla.

Hodnoty proteinového i neproteinového respiračního kvocientu naměřené ve třetím a pozdním třetím trimestru gravidity byly významně vyšší oproti hodnotám obdržným v trimestru druhém. Mezi třetím a pozdním třetím trimestrem nebyl nalezen statisticky významný rozdíl. Tento výsledek koresponduje s faktem, že také oxidace sacharidů byla během třetího a pozdního třetího trimestru oproti druhému trimestru významně zvýšena (Obrázek 11b). Na druhou stranu oxidace lipidů se za celou dobu sledování nezměnila (Obrázek 11c). Oxidace proteinů poklesla na konci třetího trimestru, pár týdnů před porodem (Obrázek 11d).



Obrázek 11: (a) energetický výdej a oxidace (b) sacharidů, (c) lipidů a (d) proteinů ve sledovaných obdobích gravidity. * $P < 0,05$ vs. 2. trimestr; ** $P < 0,01$ vs. 2. trimestr; *** $P < 0,0001$ vs. 2. trimestr; ++ $P < 0,01$ vs. 3. trimestr, párový t -test.

Na rozdíl od klidového energetického výdeje nekorelovaly oxidace nutričních substrátů v jednotlivých obdobích s antropometrickými parametry. Výjimku tvořila pouze oxidace sacharidů ($R = 0,41$, $P < 0,01$) a lipidů ($R = -0,35$, $P < 0,05$) v pozdním třetím trimestru, kdy byla zaznamenána statisticky významná souvislost s aktuální hmotností.

Zatímco krevní tlak (jak systolický, tak diastolický) na konci třetího trimestru⁹ oproti předchozím sledovaným obdobím (2. i 3. trimestr) signifikantně vzrostl ($P < 0,0001$ v obou případech), tepová frekvence oproti třetímu trimestru statisticky významně poklesla ($P < 0,001$). Na rozdíl od krevního tlaku však hodnoty tepové frekvence nesouvisely s délkou gravidity v den vyšetření, ani s počtem dní do porodu.

Kromě výše zmíněných parametrů korelovaly s délkou těhotenství v době vyšetření také spotřeba kyslíku a produkce oxidu uhličitého (přímo úměrně).

⁹ V případě diastolického tlaku došlo k signifikantnímu zvýšení už v průběhu třetího trimestru ($P < 0,01$).

Všechny zmiňované parametry, které statisticky významně souvisely s délkou těhotenství, korelovaly zároveň také s počtem dní od vyšetření do porodu (hodnoty R a P viz Tabulka 11).

Tabulka 11 dokládá, že se oba soubory sledovaných gravidních žen (jak soubor žen sledovaných longitudinálně, tak soubor těchto žen rozšířený o další ženy, u nichž některé vyšetření chybí) chovaly z hlediska vlivu délky těhotenství v době vyšetření a celkové doby od vyšetření do porodu na sledované parametry stejným způsobem. Tato data tedy potvrzují správnost rozšíření vzorku longitudinálně sledovaných subjektů o subjekty, u nichž některé vyšetření chybí.

Tabulka 11: Korelační analýza mezi sledovanými parametry a délkou gravidity v době vyšetření a počtem dní od vyšetření do porodu.

	Délka gravidity v době vyšetření (d)				Doba od vyšetření do porodu (d)			
	45 subjektů hodnocení		34 subjektů hodnocení		45 subjektů hodnocení		34 subjektů hodnocení	
	<i>R</i>	<i>P</i>	<i>R</i>	<i>P</i>	<i>R</i>	<i>P</i>	<i>R</i>	<i>P</i>
Tepová frekvence (tepů/min)	-0,086	0,342	-0,076	0,447	0,110	0,224	0,111	0,267
Systolický tlak (mmHg)	0,318	$3,200 \times 10^{-4}$	0,341	$4,500 \times 10^{-4}$	-0,362	$4,000 \times 10^{-5}$	-0,387	$6,000 \times 10^{-5}$
Diastolický tlak (mmHg)	0,374	$1,900 \times 10^{-5}$	0,354	$2,600 \times 10^{-4}$	-0,426	$8,349 \times 10^{-7}$	-0,412	$2,000 \times 10^{-5}$
VO₂ (l/min)	0,405	$3,000 \times 10^{-6}$	0,401	$3,000 \times 10^{-5}$	-0,414	$2,000 \times 10^{-6}$	-0,419	$1,000 \times 10^{-5}$
VCO₂ (l/min)	0,509	$1,633 \times 10^{-9}$	0,522	$1,887 \times 10^{-8}$	-0,548	$4,487 \times 10^{-11}$	-0,550	$2,207 \times 10^{-9}$
RQ	0,233	0,009	0,252	0,011	-0,286	0,001	-0,274	0,005
npRQ	0,262	0,003	0,285	0,004	-0,323	$3,000 \times 10^{-4}$	-0,314	0,001
REE (kcal/d)	0,448	$1,757 \times 10^{-7}$	0,449	$2,000 \times 10^{-6}$	-0,463	$6,358 \times 10^{-8}$	-0,468	$6,917 \times 10^{-7}$
REE/kg (kcal/kg/d)	-0,022	0,812	-0,017	0,862	-0,010	0,911	0,034	0,733
Nárůst REE v graviditě (%)	0,476	$2,688 \times 10^{-8}$	0,490	$2,039 \times 10^{-7}$	-0,500	$4,071 \times 10^{-9}$	-0,490	$1,954 \times 10^{-7}$
Oxidace sacharidů (%)	0,225	0,012	0,245	0,013	-0,263	0,003	-0,278	0,005
Oxidace proteinů (%)	-0,199	0,026	-0,196	0,048	0,222	0,013	0,219	0,027
Oxidace lipidů (%)	-0,098	0,279	-0,104	0,299	0,112	0,217	0,107	0,282

Spearmanova korelační analýza.

VO₂, spotřeba kyslíku; VCO₂, produkce oxidu uhličitého; RQ, respirační kvocient; npRQ, neproteinový respirační kvocient; REE, klidový energetický výdej.

4.2.3.2. Vztah mezi mateřskými parametry a porodní hmotností novorozenců

Za účelem nalezení souvislostí mezi porodní hmotností novorozenců a metabolickými a antropometrickými parametry matek byla ve sledovaných obdobích u celého souboru gravidních žen (n = 45) provedena další korelační analýza (viz Tabulka 12).

Tabulka 12: Korelační analýza mezi porodní hmotností novorozenců a mateřskými metabolickými a antropometrickými parametry ve třech sledovaných obdobích.

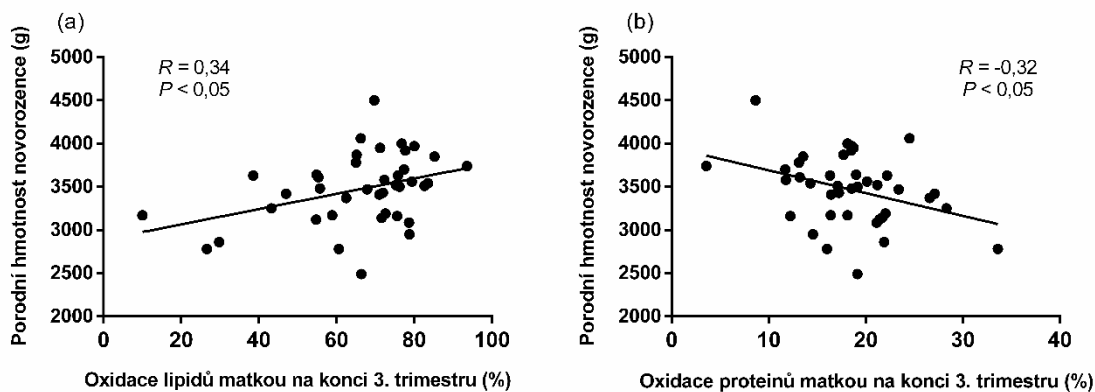
	2. trimestr		3. trimestr		Pozdní	
	(n = 39)		(n = 45)		3. trimestr	
	<i>R</i>	<i>P</i>	<i>R</i>	<i>P</i>	<i>R</i>	<i>P</i>
REE (kcal/d)	0,076	0,646	-0,053	0,729	0,126	0,438
Oxidace sacharidů (%)	0,099	0,550	-0,137	0,371	-0,227	0,160
Oxidace lipidů (%)	-0,019	0,907	0,207	0,172	0,338	0,033
Oxidace proteinů (%)	-0,050	0,761	-0,140	0,360	-0,317	0,046
Aktuální hmotnost (kg)	-0,018	0,911	0,035	0,818	-0,027	0,867
Nárůst hmotnosti (kg)	0,044	0,788	0,032	0,837	0,073	0,655
Hmotnost v den porodu (kg)	-0,217	0,234	-0,217	0,234	-0,217	0,234
Celkový nárůst hmotnosti (kg)	0,041	0,825	0,041	0,825	0,041	0,825
Aktuální BMI (kg/m²)	0,019	0,909	0,070	0,648	-0,025	0,879
Pregravidní BMI (kg/m²)	-0,044	0,792	0,074	0,629	-0,091	0,575

Spearmanova korelační analýza.

REE, klidový energetický výdej; BMI, index tělesné hmotnosti; Nárůst hmotnosti, rozdíl mezi aktuální hmotností naměřenou ve sledovaném období (2., 3., pozdní 3. trimestr) a hmotností před začátkem gravidity; Celkový nárůst hmotnosti, rozdíl mezi hmotností naměřenou v den porodu a hmotností před začátkem gravidity.

Dle této korelační analýzy souvisela porodní hmotnost novorozenců s mírou oxidace lipidů (přímo úměrně; Obrázek 12a) a mírou oxidace proteinů (nepřímo úměrně; Obrázek 12b) v pozdním třetím trimestru. Tento vztah nebyl nalezen v žádném jiném období, ani v případě oxidace sacharidů nebo energetického výdeje ve stejném období.

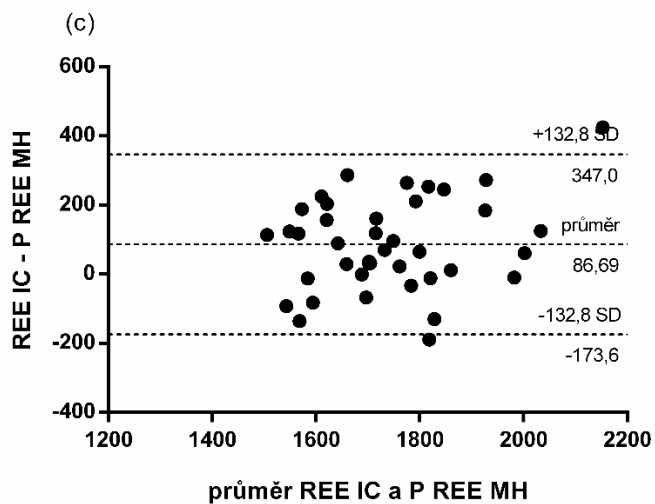
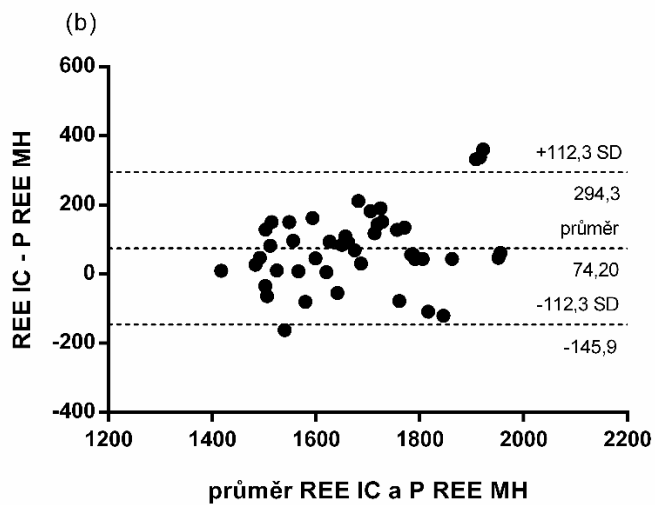
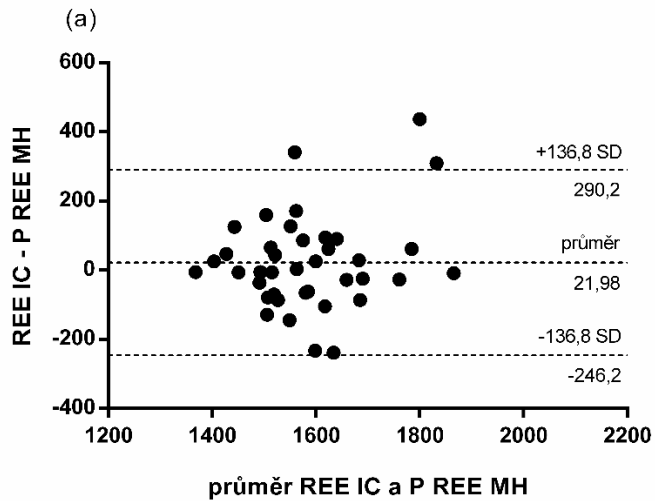
Stejně tak s porodní hmotností novorozenců nesouvisel žádný z námi sledovaných antropometrických parametrů matky.



Obrázek 12: Lineární regresní analýza mezi porodní hmotností novorozence a (a) oxidací lipidů a (b) oxidací proteinů matkou na konci těhotenství.

4.2.3.3. Ověření přesnosti Hronkovy predikční rovnice

Hodnoty REE vypočítané dle Hronkovy predikční rovnice pro gravidní ženy (29) korelovaly ve všech sledovaných obdobích s hodnotami REE naměřenými pomocí nepřímé kalorimetrie ($R = 0,50$, $P < 0,01$ pro druhý trimestr; $R = 0,79$, $P < 0,0001$ pro třetí trimestr a $R = 0,69$, $P < 0,0001$ pro pozdní třetí trimestr). Medián predikovaného REE se ve všech obdobích zároveň nalézal v pásmu přesnosti (naměřená hodnota REE ± 116 kcal/d). Přesnost predikční rovnice popisují také výsledky Bland-Altmanova testu (viz Obrázek 13). Tyto výsledky ukazují, že v období druhého trimestru se v intervalu distribuce 95 % měřených hodnot nalézalo 42 hodnot (3 hodnoty byly mimo toto pásmo; Obrázek 13a), ve třetím trimestru se jednalo o 41 hodnot (4 hodnoty mimo pásmo; Obrázek 13b) a v pozdním třetím trimestru o 43 hodnot (2 hodnoty mimo pásmo; Obrázek 13c).



Obrázek 13: Bland-Altmanův test mezi naměřeným REE pomocí metody nepřímé kalorimetrie a predikovaným REE pomocí Hronkovy rovnice (a) ve druhém trimestru, (b) ve třetím trimestru a (c) v pozdním třetím trimestru. REE IC, naměřený klidový energetický výdej pomocí metody nepřímé kalorimetrie; P REE MH, predikovaný klidový energetický výdej pomocí Hronkovy rovnice.

4.2.4. Diskuse

Výsledky této studie s přibývajícím délkou těhotenství ukázaly zvyšující se klidový energetický výdej a spolu s ním i nárůst v oxidaci sacharidů, což odpovídá zvýšeným metabolickým nárokům gravidního stavu. REE signifikantně vzrůstal v průběhu celého období gravidity, které jsme u těhotných žen sledovali. Ve druhém trimestru byl o 10,14 % vyšší než jeho predikovaná hodnota před otěhotněním. Ve třetím trimestru se jednalo o 18,71 %, na konci těhotenství pak o 20,91 % (hodnoty jsou uvedeny jako mediány). Podobné změny byly nalezeny také v některých dalších studiích prováděných u těhotných žen napříč Evropou (92, 94-96, 108). Aby bylo možné data z naší studie s daty těchto studií navzájem porovnat, bylo třeba stanovit medián klidového energetického výdeje za celý třetí trimestr (tedy spojit vyšetření ze začátku a konce třetího trimestru dohromady) – takto získaná hodnota činila 20,21 %. Z evropských studií se výsledkům té naší nejvíce blížila data ze dvou studií prováděných ve Velké Británii (8% nárůst REE ve 2. trimestru, 22% nárůst REE ve 3. trimestru (92); 7% nárůst REE ve 2. trimestru, 20% nárůst REE ve 3. trimestru (97)). Oproti holandské populaci (15% nárůst REE ve 2. trimestru, 22% nárůst REE ve 3. trimestru (94); 12% nárůst REE ve 2. trimestru, 24% nárůst REE ve 3. trimestru (95)) byly námi naměřené hodnoty obecně nižší. Nejvíce se výsledky naší studie odlišovaly od dat švédských žen, jež měly nižší nárůst REE ve druhém trimestru (7 %) a výrazně vyšší nárůst REE v trimestru třetím (27 %) (96). Podobně odlišné výsledky byly zaznamenány také novější švédskou studií (108), ve které byly navíc jednotlivé ženy sledovány téměř ve stejnou dobu jako ženy v námi prováděné studii (5% nárůst REE okolo 20. týdne těhotenství; 26% nárůst REE okolo 32. týdne těhotenství; 32% nárůst REE okolo 37. týdne těhotenství). Pokud jde o srovnání nynější studie a studie prováděné před téměř deseti lety na stejném pracovišti pomocí stejného přístrojového vybavení (studie českých žen (29)), byl procentuální nárůst REE ve všech třech sledovaných obdobích v současné studii podstatně vyšší (nárůst REE v předchozí studii činil 2 % v prvním trimestru, 9 % ve druhém trimestru a 17 % ve třetím trimestru). Tato skutečnost může být dána tím, že za dobu, která od sebe dvě zmiňovaná vyšetření dělí, mohlo dojít ke změně některých faktorů, které hodnoty REE ovlivňují (jako např. antropometrické parametry, výživa, fyzická aktivita nebo klimatické a sociální vlivy).

Nárůst klidového energetického výdeje v průběhu těhotenství lze vysvětlit přispěním metabolismu dělohy a plodu a zvýšenou prací srdce a plic matky (258).

Je obecně známo, že v pozdní fázi těhotenství je za zhruba $\frac{1}{2}$ přírůstku REE zodpovědný plod. Udává se, že v tomto období plod využívá přibližně 8 ml O_2 /kg/min nebo 234 kJ/kg/d (56 kcal/kg/d), což pro 3kg plod činí 703 kJ/d (168 kcal/d) (259). Z toho vyplývá, že by měl přírůstek klidového energetického výdeje na konci třetího trimestru činit zhruba 336 kcal/d. V naší studii byl medián této hodnoty roven 308 kcal/d, což je až překvapivě blízko teoreticky stanovené hodnotě.

Byl-li REE vyjádřen na kilogram tělesné hmotnosti, signifikantní rozdíl mezi sledovanými obdobími již nebyl pozorován. Tato skutečnost koresponduje s výsledky dalších studií (včetně studie naší výzkumné skupiny (30)), u nichž se celková tělesná hmotnost (105) nebo hmotnost netučné hmoty (30, 106) ukázala jako determinanta REE. To tedy pravděpodobně znamená, že metabolická aktivita tkání, které se v průběhu těhotenství vytvářejí, je velmi podobná aktivitě tkání netěhotných žen (109). Schopnost aktuální tělesné hmotnosti determinovat klidový energetický výdej gravidních žen potvrdily v naší studii také výsledky korelační analýzy.

Kromě REE vzrůstaly v průběhu námi sledovaného období gravidity také hodnoty VO_2 a VCO_2 . Spotřeba kyslíku se oproti 2. trimestru zvýšila o 13 % jak ve třetím, tak v pozdním třetím trimestru. V případě produkce oxidu uhličitého došlo k navýšení o 12 % ve třetím a o 18 % v pozdním třetím trimestru. Tato zjištění jsou v souladu s dalšími studii (12, 260), jež se fyziologickou adaptací matky na stav těhotenství zabývaly. Ve třetím trimestru došlo oproti druhému trimestru rovněž ke zvýšení systolického (o 8 % v pozdním třetím trimestru) i diastolického (o 4 % ve třetím a o 7 % v pozdním třetím trimestru) tlaku. Tyto výsledky korespondují se závěry jiných studií (261, 262), které udávají, že krevní tlak těhotných žen stoupá zhruba od 34. týdne těhotenství. Tento jev lze vysvětlit potřebou mateřského organismu zvýšit perfuzi placenty, aby byl zajištěn dostatečný přísun živin rychle rostoucímu plodu (263). Zajímavé je, že tepová frekvence námi sledovaných žen na konci jejich těhotenství (oproti třetímu trimestru) naopak poklesla. Souvislost mezi tepovou frekvencí a délkou těhotenství přitom prokázána nebyla. V současné době nicméně existují spíše doklady o tom, že tepová frekvence s přibývajícím délkou těhotenství stoupá, jelikož jsou na srdce v důsledku zvýšené potřeby krve v placentě kladeny vyšší nároky (12).

Zvýšený respirační kvocient (stejně tak neproteinový RQ) ve třetím a pozdním třetím trimestru v porovnání s trimestrem druhým korespondoval se zvýšenou oxidací sacharidů v těchto obdobích. Tu lze vysvětlit přednostním využíváním glukózy

jako zdroje energie rostoucím plodem (163). Na druhou stranu je pro pozdní gestaci typický antiinzulinogenní a lipolytický efekt některých hormonů, jako je choriový somatomamotropin, prolaktin, kortizol anebo glukagon. Tento efekt by měl vést ke glukózové intoleranci, inzulínové rezistenci, snížení zásobního glykogenu v játrech a mobilizaci tukové tkáně (264). Je tedy do jisté míry překvapivé, že jsme během pozdní fáze těhotenství oproti předchozím sledovaným obdobím nepozorovali snížený respirační kvocient, a tudíž ani zvýšenou oxidaci mastných kyselin. Na druhou stranu oxidace lipidů v průběhu sledovaného období gravidity ani neklesala (statisticky významně se neměnila a převažovala jako hlavní zdroj energie již od prvního vyšetření), pouze stoupala oxidace sacharidů, aby byly pokryty vyšší energetické nároky na konci těhotenství.

Rostoucí hodnoty respiračního kvocientu v průběhu těhotenství byly popsány také v některých dalších studiích (153, 160, 265). Např. ve studii prováděné u amerických žen (160) stoupl RQ ve druhé polovině gravidity až na hodnotu 0,82, což je oproti námi obdržným hodnotám hodnota vyšší (RQ v naší studii činil kolem 31. týdne 0,75 a kolem 37. týdne 0,76). Tu samou hodnotu (0,82) udává také holandská studie (265) v období 30.–36. týdne gravidity. Španělská studie (153), která sledovala ženy zhruba ve stejných obdobích jako naše výzkumná skupina, obdržela hodnoty RQ ještě vyšší (0,84 ve 24. týdnu, 0,85 ve 32. týdnu a 0,87 ve 36. týdnu). Bugatto a kol. (163) ve své nedávné studii popisují, že zvýšená oxidace lipidů v těhotenství (nižší respirační kvocient) je typická spíše pro ženy obézní nebo s nadváhou (pro jejich studii konkrétně definováno jako pregravidní BMI kolem 33 kg/m²). Ačkoliv do naší studie nebyly žádné obézní ženy s pregravidním BMI > 30 kg/m² zařazeny, i nadváha může mít na hodnotu respiračního kvocientu (a tedy na oxidaci nutričních substrátů) vliv. To lze vysvětlit tím, že ženy s nadváhou mají více tukové tkáně a jsou zvyklé jako zdroj energie využívat větší množství lipidů. Z toho důvodu pak v celkovém metabolismu plodu a matky oxidace lipidů převažuje, a to i navzdory obligatornímu využití glukózy plodem (163). Nicméně konkrétně v naší studii statisticky významný vztah mezi oxidací lipidů a pregravidním BMI v žádném ze sledovaných období nalezen nebyl. Dalším důvodem, proč se naše výsledky od výsledků jiných studií liší, může být nedostatek informací ohledně přijímané potravy jak u naší, tak u všech ostatních zmiňovaných studií. Ačkoliv byly gravidní ženy ve všech studiích vyšetřovány po celonočním lačnění, dle nedávné rešeršní práce (266) je složení nutriční podpory přijímané i delší dobu před vyšetřením nepřímé kalorimetrie při interpretaci obdržných dat velmi důležité.

Co se proteinů týká, jejich oxidace na konci gravidity poklesla. Tento jev lze vysvětlit skutečností, že jsou aminokyseliny v tomto období šetřeny pro syntézu nových tkání, která je v pozdní fázi gestace nejméně (87, 267).

Ačkoliv se oxidace lipidů po celou dobu sledování statisticky významně neměnila, korelovala na konci těhotenství (kolem 37. týdne) přímo úměrně s porodní hmotností novorozenců. S tou zároveň statisticky významně (v tomto případě nepřímo úměrně) souvisela také míra oxidace proteinů (v tomtéž období).

Předchozí studie prokázaly, že zvýšená inzulinová rezistence zvyšuje na konci gravidity rychlost lipolýzy o zhruba 50 % (268) a vede k elevaci volných mastných kyselin, jejichž plazmatické hladiny korelují s porodní hmotností novorozenců (269, 270). Přestože je placentární transport mastných kyselin a triacylglycerolů velmi omezen, je ztráta mateřské tukové tkáně v pozdní fázi gestace spojována s exponenciálním navýšením tukových zásob a hmotnosti plodu (271). Ačkoliv tato studie neměřila přímo rychlost lipolýzy, lze říci, že statisticky významný vztah mezi oxidací lipidů matky v pozdní fázi gestace a porodní hmotností novorozence výše zmíněnou spojitost nepřímo potvrzuje.

V případě proteinů byl mezi jejich oxidací na konci těhotenství a porodní hmotností novorozenců nalezen inverzní vztah – tedy čím nižší tato oxidace v pozdní fázi těhotenství byla, tím těžší děti se matkám rodily. Tento výsledek koresponduje s výsledky studie prováděné před více než deseti lety ve Velké Británii (267), v níž vyšší porodní hmotnost rovněž souvisela se sníženou oxidací aminokyselin v pozdní fázi gravidity.

Mezi oxidací sacharidů a hmotností novorozenců nebyl statisticky významný vztah nalezen. Stejně tak nebyly žádné statisticky významné souvislosti objeveny ani v dříve sledovaných obdobích (2. a 3. trimestr). To je pravděpodobně dáno tím, že čím delší doba mezi určením hmotnosti dítěte a stanovením oxidací nutričních substrátů matky je, tím méně spolu tyto parametry souvisí. Z toho důvodu stojí pro pokračující studii za zavážením korelační analýza mezi metabolickými parametry matky a odhadnutou hmotností plodu pomocí ultrazvuku stanovenou ve stejný den jako tyto parametry. Co se samotné oxidace sacharidů v pozdním třetím trimestru týká, zřejmě neměla na porodní hmotnost vliv proto, že byla jakožto hlavní zdroj energie plodem plně využita, aniž by docházelo k vytváření energetických zásob.

S porodní váhou novorozenců zároveň nekorelovaly ani žádné námi sledované antropometrické parametry matky (ani v jednom ze sledovaných období), na rozdíl od jiných studií (272-276), kde tato souvislost pozorována byla.

Všechny výše zmíněné v čase se měnící parametry (REE, VO_2 , VCO_2 , krevní tlak, RQ, npRQ, oxidace sacharidů, oxidace proteinů) nekorelovaly pouze s délkou těhotenství v době vyšetření, ale také s počtem dní od tohoto vyšetření do porodu. Ačkoliv lze tuto skutečnost předpokládat, jelikož se v obou případech jedná o vyjádření času, je poměrně zajímavé, že byl-li korelační vztah mezi sledovanými parametry a jedním z časových parametrů nalezen, byl v případě počtu dní od vyšetření do porodu vždy statisticky více významný. Vzhledem k celkově vysoké statistické významnosti lze předpokládat, že hodnoty některých těchto parametrů a jejich změny v čase nám do budoucna budou moci říci, zda se porod blíží, popř. jak blízko je.

Neméně důležitým poznatkem této studie je také fakt, že v předešlé studii odvozená predikční rovnice (29) dokázala i v současné době predikovat REE českých těhotných žen v pásmu své přesnosti u 93 % žen ve 2. trimestru, u 91 % žen ve třetím trimestru a u 96 % žen před porodem.

Tato studie byla limitována v následujících bodech. Vzhledem k tomu, že se jedná o komplexní studii jak ve smyslu populace, u níž byla prováděna, tak ve smyslu použité metodiky a designu studie, byla omezena na daný počet žen. S tím může souviset neprůkaznost některých korelací, např. mezi oxidací sacharidů matky na konci gravidity a hmotností novorozence. Nejen z tohoto důvodu jsou zapotřebí další studie. Nám se longitudinální studii podařilo rozšířit o další ženy, které se z nějakého důvodu účastnily pouze dvou ze tří prováděných vyšetření. Tato skutečnost může studii zároveň rovněž limitovat. Obdobné výsledky korelační analýzy původního (34 žen) a rozšířeného (45 žen) souboru žen nicméně ukázaly, že se tyto dva soubory chovají stejným způsobem. Další limitací je fakt, že nebyla použita kontrolní skupina netěhotných žen. Ta nebyla vyšetřována proto, že se jednalo o pilotní studii, a také kvůli omezeným časovým možnostem. V minulosti ovšem byla vyšetření na zdravých ženách v reprodukčním věku na našem pracovišti prováděna a byla u nich nalezena vysoká míra shody mezi naměřeným REE a REE predikovaným pomocí Harris-Benedictovy rovnice, která je součástí softwaru našeho nepřímého kalorimetru. Nepřímá kalorimetrie má sama o sobě další omezení – 1) jedná se o drahou, relativně komplexní metodu, která ke své obsluze vyžaduje kvalifikovaný personál (26); 2) přesnost kalorimetrického vyšetření

závisí na stabilitě měřeného subjektu a na vyšetřovacích podmínkách (38); 3) některé ženy se pod kanopou mohou cítit klaustrofobně (37). Ze zmíněných důvodů byly vyšetřovací podmínky v této studii nastavovány velmi přísně a všem úvodním vyšetřením předcházela rozhovor, který společně s prvními minutami pod kanopou rozptýlil pocit úzkosti, což bylo dobře patrné na měřených hodnotách REE. Poslední limitací této studie je již výše zmiňovaná skutečnost, že složení přijímané potravy v těhotenství (vysoko- vs. nízko- sacharidová strava) může ovlivňovat RQ (266). Vzhledem k tomu, že cílem této studie bylo zhodnotit reálný stav REE v době gravidity, nebyly před jednotlivými vyšetřeními prováděny žádné nutriční intervence.

4.2.5. Závěr

- U gravidních žen účastnících se této studie docházelo ve sledovaném čase ke změnám klidového energetického výdeje, množství inspirovaného kyslíku, množství exspirovaného oxidu uhličitého a proteinového i neproteinového respiračního kvocientu. Všechny tyto hodnoty v čase narůstaly.
- Byl-li klidový energetický výdej vztažen na jednotku tělesné hmotnosti, jeho hodnota se již ve sledovaném čase neměnila. Tělesná hmotnost se tedy ukázala jako determinanta klidového energetického výdeje těhotných žen, což bylo potvrzeno i výsledky korelační analýzy.
- Oxidace sacharidů vzrůstala společně s přibývajícím délkou těhotenství. I přesto největší podíl z celkového energetického výdeje tvořila oxidace lipidů, která se v průběhu gravidity statisticky významně neměnila. Oxidace proteinů poklesla v pozdním třetím trimestru.
- Oxidace lipidů a proteinů kolem 37. týdne gravidity korelovala s porodní hmotností novorozenců (nezávisle na antropometrických parametrech matky).
- Všechny zmíněné parametry, které korelovaly s délkou těhotenství v den vyšetření, souvisely ještě významněji s dobou od vyšetření do porodu. Některý z těchto parametrů, a jeho změny v čase, by tedy do budoucna mohl sloužit jako ukazatel blížícího se porodu.
- Predikční rovnice klidového energetického výdeje pro gravidní ženy zhruba po 10 letech své existence prokázala schopnost predikce u více než 90 % vyšetřovaných žen.

5. ZÁVĚR

Jak v metabolismu kriticky nemocných pacientů, tak v metabolismu gravidních žen jsme ve sledovaných obdobích našli poměrně velkou variabilitu mezi obdržnými výsledky. Tyto metabolické odlišnosti mohou odrážet rozdílnou schopnost jedinců se na tyto stavy adaptovat. Lepší porozumění této adaptaci jak u kriticky nemocných pacientů, tak u gravidních žen může napomoci při vytváření dietních doporučení. Dokud nebudeme těmto metabolickým změnám lépe rozumět, má nepřímá kalorimetrie své opodstatnění, jelikož v současné době neexistuje spolehlivější neinvazivní metoda, která by metabolické požadavky dokázala lépe stanovit.

Přínosy poskytování optimální výživy na základě výsledků nepřímé kalorimetrie již byly v minulosti zdokumentovány, a to nejen při zotavování z nemoci. Navíc komplikace spojené s nedostatečným nebo nadměrným podáváním výživy jsou často velmi škodlivé. Abychom mohli dosáhnout co nejkvalitnější péče o naše pacienty, měli bychom usilovat o takové režimy nutriční podpory, které budou pro konkrétní pacienty specifické. Nepřímá kalorimetrie nabízí vědecky podložený přístup pro stanovení energetických potřeb pacienta s cílem maximalizovat přínosy nutriční terapie. Obvykle se tato metoda spíše nevyužívá z důvodu vysokých nákladů, nedostatku personálu, vzdělání nebo odborné přípravy. Se současným technologickým pokrokem jsou však novější kalorimetry stále jednodušší na obsluhu, lépe přenosné a cenově dostupnější. Nárůst v užívání nepřímé kalorimetrie by mohl usnadnit individuální péči o pacienty, a napomoci tak ke všeobecnému zlepšení výsledků léčby.

6. SEZNAM ZKRATEK

AEE	energetický výdej v aktivitě (<i>activity energy expenditure</i>)
ASPEN	Americká společnost pro parenterální a enterální výživu (<i>American Society for Parenteral and Enteral Nutrition</i>)
BMR	bazální metabolická potřeba (<i>basal metabolic rate</i>)
DIT	dietou indukovaná termogeneze (<i>diet induced thermogenesis</i>)
EE	energetický výdej (<i>energy expenditure</i>)
ESPEN	Evropská společnost klinické výživy a metabolismu (<i>European Society for Clinical Nutrition and Metabolism</i>)
FAO	Organizace pro výživu a zemědělství (<i>Food and Agriculture Organization</i>)
FiO ₂	frakce kyslíku v inspirovaném vzduchu
FN HK	Fakultní nemocnice Hradec Králové
HB	Harris-Benedict (HB rovnice – Harris-Benedictova rovnice)
ISS	skóre závažnosti poranění (<i>injury severity score</i>)
JIP (ICU)	jednotka intenzivní péče (<i>intensive care unit</i>)
LOS	délka pobytu (<i>length of stay</i>)
MK	mastné kyseliny
npRQ	neproteinový respirační kvocient (<i>non-protein respiratory quotient</i>)
PN	parenterální výživa (<i>parenteral nutrition</i>)
REE	klidový energetický výdej (<i>resting energy expenditure</i>)
RQ	respirační kvocient (<i>respiratory quotient</i>)
TEE	celkový energetický výdej (<i>total energy expenditure</i>)
UNU	Univerzita Organizace spojených národů (<i>United Nations University</i>)
UPV	umělá plicní ventilace
VCO ₂	objem vydechovaného oxidu uhličitého
VO ₂	objem vdechovaného kyslíku
VT	doba mechanické ventilace (<i>ventilation time</i>)
WHO	Světová zdravotnická organizace (<i>World Health Organization</i>)

7. SEZNAMY TABULEK A OBRÁZKŮ

7.1. Seznam tabulek

Tabulka 1: Kumulativní nárůst bazální metabolické potřeby nebo klidového energetického výdeje gravidních žen v rozvinutých a rozvojových zemích.	29
Tabulka 2: Nárůst bazální metabolické potřeby v průběhu gravidity.	31
Tabulka 3: Doporučený příjem energie, proteinů, sacharidů a lipidů dle odborných společností a závěrů rešeršní práce naší výzkumné skupiny.	52
Tabulka 4: Základní charakteristika pacientů při počátečním vyšetření a kontrolní skupiny.	55
Tabulka 5: Vstupní data pro software nepřímé kalorimetrie od polytraumatizovaných pacientů a kontrolních subjektů.	63
Tabulka 6: Energetický výdej a oxidace nutričních substrátů polytraumatizovaných pacientů a kontrolních subjektů.	64
Tabulka 7: Procentuální distribuce polytraumatizovaných pacientů a kontrolní skupiny během jednotlivých vyšetření dle jejich metabolického stavu.	68
Tabulka 8: Korelační analýza mezi nepřímými prognostickými markery a respiračními kvocienty polytraumatizovaných pacientů na hypokalorické nutriční podpoře zhruba 4. den po traumatu.	73
Tabulka 9: Deskriptivní charakteristika gravidních žen a novorozenců.	83
Tabulka 10: Klidové metabolické a kardiorepirační změny v průběhu gravidity sledovaných žen.	90
Tabulka 11: Korelační analýza mezi sledovanými parametry a délkou gravidity v době vyšetření a počtem dní od vyšetření do porodu.	94
Tabulka 12: Korelační analýza mezi porodní hmotností novorozenců a mateřskými metabolickými a antropometrickými parametry ve třech sledovaných obdobích.	95

7.2. Seznam obrázků

Obrázek 1: Schéma principu nepřímé kalorimetrie.....	16
Obrázek 2: Otevřený systém nepřímého kalorimetru a) s kanopou u spontánně dýchajícího pacienta a b) u pacienta na umělé plicní ventilaci.....	18
Obrázek 3: Složky celkového energetického výdeje.....	21
Obrázek 4: Metabolická odpověď v kritickém stavu.	40
Obrázek 5: Endogenní a exogenní faktory ovlivňující respirační kvocient.	43
Obrázek 6: Ovlivnění respiračního kvocientu metabolizmem matky a plodu.	47
Obrázek 7: Měřený klidový energetický výdej kontrolní skupiny a pacientů vyšetřovaných nalačno (PP ₁) a energetický výdej pacientů na nutriční podpoře (PP ₂ , PP ₃ , PP ₄) vs. predikovaný klidový energetický výdej dle Harris-Benedictovy rovnice.....	66
Obrázek 8: (a) respirační kvocient a (b) neproteinový respirační kvocient polytraumatizovaných pacientů s různou nutriční podporou (PP ₂ , PP ₃ a PP ₄), anebo bez ní (PP ₁), a kontrolní skupiny.....	69
Obrázek 9: Míra oxidace sacharidů, lipidů a proteinů u polytraumatizovaných pacientů před podáním (PP ₁) a po podání různé nutriční podpory (PP ₂ , PP ₃ , PP ₄) a u kontrolní skupiny.....	71
Obrázek 10: Lineární regresní analýza mezi (a) délkou mechanické ventilace a RQ, (b) délkou mechanické ventilace a npRQ, (c) délkou pobytu na JIP a RQ a (d) délkou pobytu na JIP a npRQ u polytraumatizovaných pacientů na hypokalorické nutriční podpoře (PP ₂) zhruba 4. den po traumatu.	74
Obrázek 11: (a) energetický výdej a oxidace (b) sacharidů, (c) lipidů a (d) proteinů ve sledovaných obdobích gravidity.	92
Obrázek 12: Lineární regresní analýza mezi porodní hmotností novorozence a (a) oxidací lipidů a (b) oxidací proteinů matkou na konci těhotenství.	96
Obrázek 13: Bland-Altmanův test mezi naměřeným REE pomocí metody nepřímé kalorimetrie a predikovaným REE pomocí Hronkovy rovnice (a) ve druhém trimestru, (b) ve třetím trimestru a (c) v pozdním třetím trimestru.....	97

8. PŘEHLED PUBLIKAČNÍ ČINNOSTI

8.1. Publikace v časopisech s impaktním faktorem

Patkova A, Joskova V, Havel E, Kovarik M, Kucharova M, Zadak Z, Hronek M. Energy, Protein, Carbohydrate, and Lipid Intakes and Their Effects on Morbidity and Mortality in Critically Ill Adult Patients: A Systematic Review. Adv Nutr. 2017;8(4):624-634. IF: 5,233.

Patkova A, Joskova V, Havel E, Najpaverova S, Uramova D, Kovarik M, Zadak Z, Hronek M. Prognostic value of respiratory quotients in severe polytrauma patients with nutritional support. Nutrition. 2018;49:90-95. IF: 3,420.

Kovarik M, Joskova V, Patkova A, Koblizek V, Zadak Z, Hronek M. Hand grip endurance test relates to clinical state and prognosis in COPD patients better than 6-minute walk test distance. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2017;12:3429–3435. IF: 3,157.

8.2. Publikace v ostatních časopisech

Hronek M, Patková A, Josková V. Význam příjmu kalcia v době gravidity a laktace a možnosti jeho suplementace. Praktická gynekologie. 2015;19(2):97-100.

Hronek M, Patková A, Josková V. Nutriční příjem železa a jeho suplementace v období gravidity. Gynekolog. 2016;25:111-115.

Hronek M, Josková V, Patková A. Význam příjmu kalcia u žen v postmenopauzálním období. Klimakterická medicína. 2015;20(3):14-17.

9. PREZENTACE NA KONFERENCÍCH

9.1. Postery

Patková A, Josková V, Hronek M, Havel E, Kovařík M, Zadák Z. Uplatnění farmaceuta ve výzkumu nutriční farmakologie na jednotce intenzivní péče. XVII. Symposium klinické farmacie René Macha, Mikulov, Česká republika, 20.–21. listopadu 2015.

Patkova A, Joskova V, Havel E, Kovarik M, Zadak Z, Hronek M. The Effect of Energy and Nutritional Substrate Intake on Their Oxidation and the Energy Expenditure in Polytrauma Patients in ICU. 38th ESPEN Congress, Copenhagen, Denmark, 17–20 September 2016.

Josková V, Patková A, Hronek M, Havel E, Kovařík M, Pavlíčková Aimová P, Zadák Z. Hodnocení vybraných parametrů u polytraumatizovaných pacientů v hyper-, normo- a hypo-metabolickém stavu vzhledem k nutriční podpoře. 92. Fyziologické dny, České Budějovice, Česká republika, 2.–4. února 2016.

Josková V, Patková A, Hronek M, Havel E, Kovařík M, Zadák Z. Klinické využití bioimpedanční spektroskopie ke stanovení množství tělesných tekutin a vhodnému dávkování nutriční podpory na jednotce intenzivní péče. XVIII. Symposium klinické farmacie René Macha, Mikulov, Česká republika, 25.–26. listopadu 2016.

Josková V, Patková A, Hronek M, Havel E, Kovařík M, Zadák Z. Pozitivní tekutinová bilance a její vliv na prognózu polytraumatizovaných pacientů na JIP. XXXIII. Mezinárodní kongres SKVIMP, Hradec Králové, Česká republika, 30. března – 1. dubna 2017.

Joskova V, Patkova A, Havel E, Kovarik M, Zadak Z, Hronek M. The Effect of Fluid Intake on Fluid Balance and Prognosis in Polytrauma Patients in ICU. 39th ESPEN Congress, Hague, Netherlands, 9–12 September 2017.

Hronek M, Kovarik M, Havel E, Patkova A, Joskova V, Rybakova K, Zadak Z. The Resting Energy Expenditure and Utilization of Nutritive Substrates in Polytrauma Patients in the ICU. 37th ESPEN Congress, Lisbon, Portugal, 5–8 September 2015.

9.2. Ústní sdělení

Patkova A, Joskova V, Havel E, Kovarik M, Pavlicková Aimova P, Zadak Z, Hronek M. The Effect of Energy and Nutritional Substrates Intake on Their Oxidation and the Energy Expenditure in Polytrauma Patients. 6. Postgraduální a 4. Postdoktorandská vědecká konference FAF UK, Hradec Králové, Česká republika, 9.–10. února 2016.

Patkova A, Joskova V, Havel E, Kovarik M, Zadak Z, Hronek M. Respiratory Quotient as a Prognostic Factor of Intensive Care Unit Length of Stay in Polytrauma Patients. 7. Postgraduální a 5. Postdoktorandská vědecká konference FAF UK, Hradec Králové, Česká republika, 7.–8. února 2017.

Patková A, Josková V, Havel E, Kovařík M, Zadák Z, Hronek M. Klinické využití respiračního kvocientu z nepřímé kalorimetrie u kriticky nemocných pacientů na jednotce intenzivní péče. XIX. Symposium klinické farmacie René Macha, Mikulov, Česká republika, 24.–25. listopadu 2017.

Patkova A, Joskova V, Havel E, Kovarik M, Zadak Z, Hronek M. Adjustments in Energy Expenditure and Substrate Oxidation during Pregnancy. 8. Postgraduální a 6. Postdoktorandská vědecká konference FAF UK, Hradec Králové, Česká republika, 24.–25. ledna 2018.

Joskova V, Patkova A, Havel E, Kovarik M, Pavlicková Aimova P, Zadak Z, Hronek M. The Effect of Nutritional Support on the Body Fluid Volumes and on Clinically Significant Anthropometric Parameters in Critically Ill Patients. 6. Postgraduální a 4. Postdoktorandská vědecká konference FAF UK, Hradec Králové, Česká republika, 9.–10. února 2016.

Joskova V, Patkova A, Havel E, Kovarik M, Zadak Z, Hronek M. The Effect of Fluid Intake on the Fluid Balance in Critically Ill Patients. 7. Postgraduální a 5. Postdoktorandská vědecká konference FAF UK, Hradec Králové, Česká republika, 7.–8. února 2017.

Joskova V, Patkova A, Havel E, Kovarik M, Zadak Z, Hronek M. The Bioimpedance Spectroscopy Application in Pregnant Women with Preterm Premature Rupture of Membranes. 8. Postgraduální a 6. Postdoktorandská vědecká konference FAF UK, Hradec Králové, Česká republika, 24.–25. ledna 2018.

Hronek M, Patková A, Josková V, Havel E, Kovařík M, Najpaverová S, Uramová D, Zadák Z. Nutričně prognostický význam měření energetického výdeje pomocí nepřímé kalorimetrie u kriticky nemocných pacientů na JIP. 94. Fyziologické dny, Plzeň, Česká republika, 6.–8. února 2018.

Hronek M, Kovařík M, Patkova A, Josková V, Aimová Pavlíčková P, Havel E, Zadák Z. Tělesná hmotnost jako determinanta klidového energetického výdeje u polytraumatizovaných pacientů na chirurgické JIP. 92. Fyziologické dny, České Budějovice, Česká republika, 2.–4. února 2016.

Hronek M, Kovařík M, Havel E, Patková A, Josková V, Rybáková K, Zadák Z. Klidový energetický výdej a utilizace nutričních substrátů u polytraumatizovaných pacientů na chirurgické JIP. 20. Konference patologické a klinické fyziologie, Plzeň, Česká republika, 22.–24. září 2015.

Hronek M, Kovařík M, Koblížek V, Josková V, Patková A, Rybáková A, Zadák Z. Stanovení množství tukuprosté hmoty u pacientů s obstrukční plicní nemocí. 91. Fyziologické dny, Brno, Česká republika, 3.–5. února 2015.

Kovařík M, Hronek M, Koblížek V, Josková V, Patková A, Rybáková K. Stanovení dynamometrických parametrů u pacientů s chronickou obstrukční plicní nemocí. 91. Fyziologické dny, Brno, Česká republika, 3.–5. února 2015.

Kovařík M, Hronek M, Koblížek V, Josková V, Patková A, Aimová Pavlíčková P, Zadák Z. Energetický metabolismus a utilizace nutričních substrátů u pacientů s chronickou obstrukční plicní nemocí. 92. Fyziologické dny, České Budějovice, Česká republika, 2.–4. února 2016.

Kovařík M, Pospíšilová M, Voplakalová S, Josková V, Patková A, Hronek, M. Hodnocení souvislosti denního energetického výdeje s parametry svalové síly a výdrže. 94. Fyziologické dny, Plzeň, Česká republika, 6.–8. února 2018.

10. DALŠÍ ODBORNÉ AKTIVITY

10.1. Oponentura bakalářských prací

Beránková, Hana. Využití biomarkerů pro diagnostiku a prevenci preeklampsie a eklampsie. Hradec Králové, 2017. Bakalářská práce (Bc.). Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Katedra biologických a lékařských věd, 29. 5. 2017.

Brukvová, Barbora. Základní aspekty výživy v době laktace. Hradec Králové, 2017. Bakalářská práce (Bc.). Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Katedra biologických a lékařských věd, 22. 9. 2017.

11. SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

1. Singer P, Shapiro H, Bendavid I. Behind the ESPEN Guidelines on parenteral nutrition in the ICU. *Minerva Anesthesiol.* 2011;77(11):1115-20.
2. McClave SA, Taylor BE, Martindale RG, Warren MM, Johnson DR, Braunschweig C, et al. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2016;40(2):159-211.
3. Frost P, Wise MP. Recognition and early management of the critically ill ward patient. *Br J Hosp Med (Lond).* 2007;68(10):M180-3.
4. Karnad DR, Sanjith S. Nutrition in the Critically Ill Patient. *Medicine Update.* 2012;22:711-4.
5. Lovric Z. Definition of polytrauma: Discussion on the objective definition based on quantitative estimation of multiply injured patients during wartime. *Injury.* 2015;46 Suppl 6:S24-6.
6. Baker SP, O'Neill B, Haddon W, Jr., Long WB. The injury severity score: a method for describing patients with multiple injuries and evaluating emergency care. *The Journal of trauma.* 1974;14(3):187-96.
7. Rau CS, Wu SC, Kuo PJ, Chen YC, Chien PC, Hsieh HY, et al. Polytrauma Defined by the New Berlin Definition: A Validation Test Based on Propensity-Score Matching Approach. *International journal of environmental research and public health.* 2017;14(9).
8. Drábková J. *Polytrauma v intenzivní medicíně.* 1. vydání. Praha: Grada; 2002. 307 p.
9. Hasenboehler E, Williams A, Leinhase I, Morgan SJ, Smith WR, Moore EE, et al. Metabolic changes after polytrauma: an imperative for early nutritional support. *World J Emerg Surg.* 2006;1:29.
10. Stahel PF, Flierl MA, Moore EE. "Metabolic staging" after major trauma - a guide for clinical decision making? *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2010;18:34.
11. Lain KY, Catalano PM. Metabolic changes in pregnancy. *Clinical obstetrics and gynecology.* 2007;50(4):938-48.

12. Ajjimaporn A, Somprasit C, Chaunchaiyakul R. A Cross-sectional Study of Resting Cardio-respiratory and Metabolic Changes in Pregnant Women. *Journal of physical therapy science*. 2014;26(5):779-82.
13. Hytten FE, Leitch I. *The physiology of human pregnancy*. 2nd ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications Ltd; 1971. 599 p.
14. Gupta RD, Ramachandran R, Venkatesan P, Anoop S, Joseph M, Thomas N. Indirect Calorimetry: From Bench to Bedside. *Indian journal of endocrinology and metabolism*. 2017;21(4):594-9.
15. Brandi LS, Bertolini R, Calafa M. Indirect calorimetry in critically ill patients: clinical applications and practical advice. *Nutrition*. 1997;13(4):349-58.
16. Lev S, Cohen J, Singer P. Indirect calorimetry measurements in the ventilated critically ill patient: facts and controversies--the heat is on. *Critical care clinics*. 2010;26(4):e1-9.
17. Fraipont V, Preiser JC. Energy estimation and measurement in critically ill patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2013;37(6):705-13.
18. Gazzaniga AB, Polachek JR, Wilson AF, Day AT. Indirect calorimetry as a guide to caloric replacement during total parenteral nutrition. *American journal of surgery*. 1978;136(1):128-33.
19. Quebbeman EJ, Ausman RK. Estimating energy requirements in patients receiving parenteral nutrition. *Arch Surg*. 1982;117(10):1281-4.
20. Just B, Messing B, Darmaun D, Rongier M, Camillo E. Comparison of substrate utilization by indirect calorimetry during cyclic and continuous total parenteral nutrition. *Am J Clin Nutr*. 1990;51(1):107-11.
21. Oshima T, Berger MM, De Waele E, Guttormsen AB, Heidegger CP, Hiesmayr M, et al. Indirect calorimetry in nutritional therapy. A position paper by the ICALIC study group. *Clin Nutr*. 2017;36(3):651-62.
22. McClave SA, Martindale RG, Kiraly L. The use of indirect calorimetry in the intensive care unit. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care*. 2013;16(2):202-8.
23. Rehal MS, Fiskaare E, Tjader I, Norberg A, Rooyackers O, Wernerman J. Measuring energy expenditure in the intensive care unit: a comparison of indirect calorimetry by E-sCOVX and Quark RMR with Deltatrac II in mechanically ventilated critically ill patients. *Crit Care*. 2016;20:54.

24. Rousing ML, Hahn-Pedersen MH, Andreassen S, Pielmeier U, Preiser JC. Energy expenditure in critically ill patients estimated by population-based equations, indirect calorimetry and CO₂-based indirect calorimetry. *Ann Intensive Care*. 2016;6(1):16.
25. Sanches AC, Goes CR, Bufarah MN, Balbi AL, Ponce D. Resting energy expenditure in critically ill patients: Evaluation methods and clinical applications. *Revista da Associacao Medica Brasileira*. 2016;62(7):672-9.
26. Flancbaum L, Choban PS, Sambucco S, Verducci J, Burge JC. 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):461-6.
27. Emerson K, Jr., Saxena BN, Poindexter EL. Caloric cost of normal pregnancy. *Obstetrics and gynecology*. 1972;40(6):786-94.
28. Nagy LE, King JC. Postprandial energy expenditure and respiratory quotient during early and late pregnancy. *Am J Clin Nutr*. 1984;40(6):1258-63.
29. Hronek M, Zadák Z, Hrciarikova D, Hyspler R, Ticha A. New equation for the prediction of resting energy expenditure during pregnancy. *Nutrition*. 2009;25(9):947-53.
30. Hronek M, Klemra P, Tosner J, Hrciarikova D, Zadák Z. Anthropometric measured fat-free mass as essential determinant of resting energy expenditure for pregnant and non-pregnant women. *Nutrition*. 2011;27(9):885-90.
31. Hronek M, Doubkova P, Hrciarikova D, Zadák Z. Dietary intake of energy and nutrients in relation to resting energy expenditure and anthropometric parameters of Czech pregnant women. *European journal of nutrition*. 2013;52(1):117-25.
32. Ferrannini E. The theoretical bases of indirect calorimetry: a review. *Metabolism*. 1988;37(3):287-301.
33. Haugen HA, Chan LN, Li F. Indirect calorimetry: a practical guide for clinicians. *Nutr Clin Pract*. 2007;22(4):377-88.
34. Hronek M, Zadák Z. 18.1. Metody měření energetické potřeby. In: Houdek L, editor. Zadák Z, Květina J. *Metodologie předklinického a klinického výzkumu v metabolismu, výživě, imunologii a farmakologii*. 1. vydání. Praha: Galén; 2011. p. 256-69.
35. Zadák Z. 3.1.1 Metoda indirektní kalorimetrie a její použití v klinice. In: Zadák Z. *Výživa v intenzivní péči*. 1. vydání. Praha: Grada Publishing a.s.; 2002. p. 35-7.

36. Mottram C. Metabolic Measurements: Indirect Calorimetry. In: Mottram C, editor. Ruppel's Manual of Pulmonary Function Testing. 11th ed. Missouri: Elsevier Health Sciences; 2017. p. 347-54.
37. Matarese LE. Indirect calorimetry: technical aspects. *J Am Diet Assoc.* 1997;97(10 Suppl 2):S154-60.
38. Compher C, Frankenfield D, Keim N, Roth-Yousey L, Evidence Analysis Working Group. Best practice methods to apply to measurement of resting metabolic rate in adults: a systematic review. *J Am Diet Assoc.* 2006;106(6):881-903.
39. McClave SA, Spain DA, Skolnick JL, Lowen CC, Kieber MJ, Wickerham PS, et al. Achievement of steady state optimizes results when performing indirect calorimetry. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2003;27(1):16-20.
40. Reeves MM, Davies PS, Bauer J, Battistutta D. Reducing the time period of steady state does not affect the accuracy of energy expenditure measurements by indirect calorimetry. *J Appl Physiol (1985).* 2004;97(1):130-4.
41. Ultman JS, Bursztein S. Analysis of error in the determination of respiratory gas exchange at varying FIO₂. *Journal of applied physiology: respiratory, environmental and exercise physiology.* 1981;50(1):210-6.
42. Takala J, Keinanen O, Vaisanen P, Kari A. Measurement of gas exchange in intensive care: laboratory and clinical validation of a new device. *Crit Care Med.* 1989;17(10):1041-7.
43. Jequier E, Acheson K, Schutz Y. Assessment of energy expenditure and fuel utilization in man. *Annual review of nutrition.* 1987;7:187-208.
44. Institute of Medicine (US) Committee on Nutritional Status During Pregnancy and Lactation. Energy Requirements, Energy Intake, and Associated Weight Gain during Pregnancy. In *Nutrition During Pregnancy* [online]. Washington (DC): National Academies Press (US); 1990. p. 480. [cited 2018 Apr 13]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK235247/>
45. Weir JB. New methods for calculating metabolic rate with special reference to protein metabolism. *The Journal of physiology.* 1949;109(1-2):1-9.
46. Kross EK, Sena M, Schmidt K, Stapleton RD. A comparison of predictive equations of energy expenditure and measured energy expenditure in critically ill patients. *J Crit Care.* 2012;27(3):321 e5-12.
47. Mehta NM, Smallwood CD, Joosten KF, Hulst JM, Tasker RC, Duggan CP. Accuracy of a simplified equation for energy expenditure based on bedside volumetric

carbon dioxide elimination measurement--a two-center study. *Clin Nutr.* 2015;34(1):151-5.

48. Boullata J, Williams J, Cottrell F, Hudson L, Compher C. Accurate determination of energy needs in hospitalized patients. *J Am Diet Assoc.* 2007;107(3):393-401.

49. Frankenfield D, Hise M, Malone A, Russell M, Gradwell E, Compher C, et al. 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):1552-61.

50. Walker RN, Heuberger RA. Predictive equations for energy needs for the critically ill. *Respir Care.* 2009;54(4):509-21.

51. Hoffer LJ. Protein and energy provision in critical illness. *Am J Clin Nutr.* 2003;78(5):906-11.

52. Tatu-Babet OA, Ridley EJ, Tierney AC. Prevalence of Underprescription or Overprescription of Energy Needs in Critically Ill Mechanically Ventilated Adults as Determined by Indirect Calorimetry: A Systematic Literature Review. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2016;40(2):212-25.

53. Frankenfield D, Roth-Yousey L, Compher C. Comparison of predictive equations for resting metabolic rate in healthy nonobese and obese adults: a systematic review. *J Am Diet Assoc.* 2005;105(5):775-89.

54. Harris JA, Benedict FG. A Biometric Study of Human Basal Metabolism. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 1918;4(12):370-3.

55. Liggett SB, Renfro AD. Energy expenditures of mechanically ventilated nonsurgical patients. *Chest.* 1990;98(3):682-6.

56. Raurich JM, Ibanez J, Marse P, Riera M, Homar X. Resting energy expenditure during mechanical ventilation and its relationship with the type of lesion. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2007;31(1):58-62.

57. Elwyn DH, Kinney JM, Askanazi J. Energy expenditure in surgical patients. *The Surgical clinics of North America.* 1981;61(3):545-56.

58. Uehara M, Plank LD, Hill GL. Components of energy expenditure in patients with severe sepsis and major trauma: a basis for clinical care. *Crit Care Med.* 1999;27(7):1295-302.

59. Baker JP, Detsky AS, Stewart S, Whitwell J, Marliss EB, Jeejeebhoy KN. Randomized trial of total parenteral nutrition in critically ill patients: metabolic effects of varying glucose-lipid ratios as the energy source. *Gastroenterology.* 1984;87(1):53-9.

60. Hunter DC, Jaksic T, Lewis D, Benotti PN, Blackburn GL, Bistrian BR. Resting energy expenditure in the critically ill: estimations versus measurement. *The British journal of surgery*. 1988;75(9):875-8.
61. Paauw JD, McCamish MA, Dean RE, Ouellette TR. Assessment of caloric needs in stressed patients. *Journal of the American College of Nutrition*. 1984;3(1):51-9.
62. Pi-Sunyer FX. Overnutrition and undernutrition as modifiers of metabolic processes in disease states. *Am J Clin Nutr*. 2000;72(2 Suppl):533S-7S.
63. Streat SJ, Plank LD, Hill GL. Overview of modern management of patients with critical injury and severe sepsis. *World journal of surgery*. 2000;24(6):655-63.
64. Askanazi J, Rosenbaum SH, Hyman AI, Silverberg PA, Milic-Emili J, Kinney JM. Respiratory changes induced by the large glucose loads of total parenteral nutrition. *JAMA*. 1980;243(14):1444-7.
65. Campbell CG, Zander E, Thorland W. Predicted vs measured energy expenditure in critically ill, underweight patients. *Nutrition in clinical practice: official publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition*. 2005;20(2):276-80.
66. Srilakshmi B. *Nutrition Science*. 2nd ed. New Delhi: New Age International Publishers; 2006. p. 438.
67. Wang Z, Heshka S, Heymsfield SB, Shen W, Gallagher D. A cellular-level approach to predicting resting energy expenditure across the adult years. *Am J Clin Nutr*. 2005;81(4):799-806.
68. Zauner C, Schuster BI, Schneeweiss B. Similar metabolic responses to standardized total parenteral nutrition of septic and nonseptic critically ill patients. *Am J Clin Nutr*. 2001;74(2):265-70.
69. Swinamer DL, Grace MG, Hamilton SM, Jones RL, Roberts P, King EG. Predictive equation for assessing energy expenditure in mechanically ventilated critically ill patients. *Crit Care Med*. 1990;18(6):657-61.
70. Vermeij CG, Feenstra BW, van Lanschot JJ, Bruining HA. Day-to-day variability of energy expenditure in critically ill surgical patients. *Crit Care Med*. 1989;17(7):623-6.
71. Frankenfield DC, Smith JS, Jr., Cooney RN, Blosser SA, Sarson GY. Relative association of fever and injury with hypermetabolism in critically ill patients. *Injury*. 1997;28(9-10):617-21.
72. Rodriguez JL, Weissman C, Damask MC, Askanazi J, Hyman AI, Kinney JM. Morphine and postoperative rewarming in critically ill patients. *Circulation*. 1983;68(6):1238-46.

73. Carli F, Webster J, Nandi P, MacDonald IA, Pearson J, Mehta R. Thermogenesis after surgery: effect of perioperative heat conservation and epidural anesthesia. *The American journal of physiology*. 1992;263(3 Pt 1):E441-7.
74. Askanazi J, Carpentier YA, Elwyn DH, Nordenstrom J, Jeevanandam M, Rosenbaum SH, et al. Influence of total parenteral nutrition on fuel utilization in injury and sepsis. *Ann Surg*. 1980;191(1):40-6.
75. Carlson GL, Gray P, Arnold J, Little RA, Irving MH. Thermogenic, hormonal, and metabolic effects of a TPN mixture. Influence of glucose and amino acids. *The American journal of physiology*. 1994;266(6 Pt 1):E845-51.
76. Giordano M, Castellino P. Correlation between amino acid induced changes in energy expenditure and protein metabolism in humans. *Nutrition*. 1997;13(4):309-12.
77. Frankenfield DC, Omert LA, Badellino MM, Wiles CE, 3rd, Bagley SM, Goodarzi S, et al. Correlation between measured energy expenditure and clinically obtained variables in trauma and sepsis patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 1994;18(5):398-403.
78. Chiolero RL, Breitenstein E, Thorin D, Christin L, de Tribolet N, Freeman J, et al. Effects of propranolol on resting metabolic rate after severe head injury. *Crit Care Med*. 1989;17(4):328-34.
79. Herndon DN, Hart DW, Wolf SE, Chinkes DL, Wolfe RR. Reversal of catabolism by beta-blockade after severe burns. *N Engl J Med*. 2001;345(17):1223-9.
80. Bruder N, Raynal M, Pellissier D, Courtinat C, Francois G. Influence of body temperature, with or without sedation, on energy expenditure in severe head-injured patients. *Crit Care Med*. 1998;26(3):568-72.
81. Cohen D, Horiuchi K, Kemper M, Weissman C. Modulating effects of propofol on metabolic and cardiopulmonary responses to stressful intensive care unit procedures. *Crit Care Med*. 1996;24(4):612-7.
82. Terao Y, Miura K, Saito M, Sekino M, Fukusaki M, Sumikawa K. Quantitative analysis of the relationship between sedation and resting energy expenditure in postoperative patients. *Crit Care Med*. 2003;31(3):830-3.
83. Dempsey DT, Guenter P, Mullen JL, Fairman R, Crosby LO, Spielman G, et al. Energy expenditure in acute trauma to the head with and without barbiturate therapy. *Surgery, gynecology & obstetrics*. 1985;160(2):128-34.

84. Swinamer DL, Phang PT, Jones RL, Grace M, King EG. Effect of routine administration of analgesia on energy expenditure in critically ill patients. *Chest*. 1988;93(1):4-10.
85. Faisy C, Guerot E, Diehl JL, Labrousse J, Fagon JY. Assessment of resting energy expenditure in mechanically ventilated patients. *Am J Clin Nutr*. 2003;78(2):241-9.
86. Goldberg G. Nutrition in pregnancy and lactation. In: Shetty P, editor. *Nutrition Through the Life Cycle*. Leatherhead, UK: Leatherhead Publishing; 2002. p. 63-90.
87. King JC. Physiology of pregnancy and nutrient metabolism. *Am J Clin Nutr*. 2000;71(5 Suppl):1218S-25S.
88. Human energy requirements: report of a joint FAO/WHO/UNU Expert Consultation [online]. Rome: Food and Agriculture Organization of the United Nations; 2004 [cited 2018 Apr 20]. Available from: <http://www.fao.org/docrep/007/y5686e/y5686e00.htm>.
89. Butte NF, Wong WW, Treuth MS, Ellis KJ, O'Brian Smith E. Energy requirements during pregnancy based on total energy expenditure and energy deposition. *Am J Clin Nutr*. 2004;79(6):1078-87.
90. Hytten FE. Nutrition. In: Hytten FE, Chamberlain G, editors. *Clinical Physiology in Obstetrics*. Part 2. Nutrition and metabolism. Oxford, UK: Blackwell Publishing; 1980. p. 163-92.
91. Butte NF, King JC. Energy requirements during pregnancy and lactation. *Public health nutrition*. 2005;8(7A):1010-27.
92. Durnin JV, McKillop FM, Grant S, Fitzgerald G. Energy requirements of pregnancy in Scotland. *Lancet*. 1987;2(8564):897-900.
93. van Raaij JM, Vermaat-Miedema SH, Schonk CM, Peek ME, Hautvast JG. Energy requirements of pregnancy in The Netherlands. *Lancet*. 1987;2(8565):953-5.
94. Spaaij CJ, van Raaij JM, Van der Heijden LJ, Schouten FJ, Drijvers JJ, De Groot LC, et al. No substantial reduction of the thermic effect of a meal during pregnancy in well-nourished Dutch women. *The British journal of nutrition*. 1994;71(3):335-44.
95. de Groot LC, Boekholt HA, Spaaij CK, van Raaij JM, Drijvers JJ, van der Heijden LJ, et al. Energy balances of healthy Dutch women before and during pregnancy: limited scope for metabolic adaptations in pregnancy. *Am J Clin Nutr*. 1994;59(4):827-32.
96. Forsum E, Kabir N, Sadurskis A, Westerterp K. Total energy expenditure of healthy Swedish women during pregnancy and lactation. *Am J Clin Nutr*. 1992;56(2):334-42.

97. Goldberg GR, Prentice AM, Coward WA, Davies HL, Murgatroyd PR, Wensing C, et al. Longitudinal assessment of energy expenditure in pregnancy by the doubly labeled water method. *Am J Clin Nutr.* 1993;57(4):494-505.
98. Kopp-Hoolihan LE, van Loan MD, Wong WW, King JC. Longitudinal assessment of energy balance in well-nourished, pregnant women. *Am J Clin Nutr.* 1999;69(4):697-704.
99. Lawrence M, Coward WA, Lawrence F, Cole TJ, Whitehead RG. Fat gain during pregnancy in rural African women: the effect of season and dietary status. *Am J Clin Nutr.* 1987;45(6):1442-50.
100. Poppitt SD, Prentice AM, Jequier E, Schutz Y, Whitehead RG. Evidence of energy sparing in Gambian women during pregnancy: a longitudinal study using whole-body calorimetry. *Am J Clin Nutr.* 1993;57(3):353-64.
101. Thongprasert K, Tanphaichitre V, Valyasevi A, Kittigool J, Durnin JV. Energy requirements of pregnancy in rural Thailand. *Lancet.* 1987;2(8566):1010-2.
102. Tuazon MA, van Raaij JM, Hautvast JG, Barba CV. Energy requirements of pregnancy in the Philippines. *Lancet.* 1987;2(8568):1129-31.
103. Williamson CS. *Nutrition in Pregnancy.* London, UK: British Nutrition Foundation; 2006.
104. Prentice AM, Spaaij CJ, Goldberg GR, Poppitt SD, van Raaij JM, Totton M, et al. Energy requirements of pregnant and lactating women. *European journal of clinical nutrition.* 1996;50 Suppl 1:S82-110; discussion S10-1.
105. Nagy LE, King JC. Energy expenditure of pregnant women at rest or walking self-paced. *Am J Clin Nutr.* 1983;38(3):369-76.
106. Prentice AM, Goldberg GR, Davies HL, Murgatroyd PR, Scott W. Energy-sparing adaptations in human pregnancy assessed by whole-body calorimetry. *The British journal of nutrition.* 1989;62(1):5-22.
107. McNeil G. Energy intake and expenditure. In: Garrow J, James W, Ralph A, editors. *Human nutrition and dietetics.* 10th ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2000.
108. Lof M, Olausson H, Bostrom K, Janerot-Sjoberg B, Sohlstrom A, Forsum E. Changes in basal metabolic rate during pregnancy in relation to changes in body weight and composition, cardiac output, insulin-like growth factor I, and thyroid hormones and in relation to fetal growth. *Am J Clin Nutr.* 2005;81(3):678-85.

109. Bronstein MN, Mak RP, King JC. Unexpected relationship between fat mass and basal metabolic rate in pregnant women. *The British journal of nutrition.* 1996;75(5):659-68.
110. King JC, Butte NF, Bronstein MN, Kopp LE, Lindquist SA. Energy metabolism during pregnancy: influence of maternal energy status. *Am J Clin Nutr.* 1994;59(2 Suppl):439S-45S.
111. Bronstein MN, Mak RP, King JC. The thermic effect of food in normal-weight and overweight pregnant women. *The British journal of nutrition.* 1995;74(2):261-75.
112. Piers LS, Diggavi SN, Thangam S, van Raaij JM, Shetty PS, Hautvast JG. Changes in energy expenditure, anthropometry, and energy intake during the course of pregnancy and lactation in well-nourished Indian women. *Am J Clin Nutr.* 1995;61(3):501-13.
113. Illingworth PJ, Jung RT, Howie PW, Isles TE. Reduction in postprandial energy expenditure during pregnancy. *British medical journal.* 1987;294(6587):1573-6.
114. Contaldo F, Scalfi L, Coltorti A, Di Palo MR, Martinelli P, Guerritore T. Reduced regulatory thermogenesis in pregnant and ovariectomized women. *International journal for vitamin and nutrition research Internationale Zeitschrift fur Vitamin- und Ernährungsforschung Journal international de vitaminologie et de nutrition.* 1987;57(3):299-304.
115. Blackburn MW, Calloway DH. Basal metabolic rate and work energy expenditure of mature, pregnant women. *J Am Diet Assoc.* 1976;69(1):24-8.
116. Banerjee B, Khew KS, Saha N. A comparative study of energy expenditure in some common daily activities of non-pregnant and pregnant Chinese, Malay and Indian women. *The Journal of obstetrics and gynaecology of the British Commonwealth.* 1971;78(2):113-6.
117. Committee on Maternal Nutrition, Food and Nutrition Board, National Research Council. *Maternal nutrition and the course of pregnancy.* Washington, DC: National Academy of Sciences; 1970.
118. Lawrence M, Whitehead RG. Physical activity and total energy expenditure of child-bearing Gambian village women. *European journal of clinical nutrition.* 1988;42(2):145-60.
119. Clarke PE, Rousham EK, Gross H, Halligan AW, Bosio P. Activity patterns and time allocation during pregnancy: a longitudinal study of British women. *Annals of human biology.* 2005;32(3):247-58.

120. Lof M, Forsum E. Activity pattern and energy expenditure due to physical activity before and during pregnancy in healthy Swedish women. *The British journal of nutrition*. 2006;95(2):296-302.
121. Rousham EK, Clarke PE, Gross H. Significant changes in physical activity among pregnant women in the UK as assessed by accelerometry and self-reported activity. *European journal of clinical nutrition*. 2006;60(3):393-400.
122. Lawrence M, Singh J, Lawrence F, Whitehead RG. The energy cost of common daily activities in African women: increased expenditure in pregnancy? *Am J Clin Nutr*. 1985;42(5):753-63.
123. Heini A, Schutz Y, Diaz E, Prentice AM, Whitehead RG, Jequier E. Free-living energy expenditure measured by two independent techniques in pregnant and nonpregnant Gambian women. *The American journal of physiology*. 1991;261(1 Pt 1):E9-17.
124. Melzer K, Schutz Y, Boulvain M, Kayser B. Pregnancy-related changes in activity energy expenditure and resting metabolic rate in Switzerland. *European journal of clinical nutrition*. 2009;63(10):1185-91.
125. Lukaszewski MA, Eberle D, Vieau D, Breton C. Nutritional manipulations in the perinatal period program adipose tissue in offspring. *American journal of physiology Endocrinology and metabolism*. 2013;305(10):E1195-207.
126. Bruce KD. Maternal and in utero determinants of type 2 diabetes risk in the young. *Current diabetes reports*. 2014;14(1):446.
127. Catalano P, deMouzon SH. Maternal obesity and metabolic risk to the offspring: why lifestyle interventions may have not achieved the desired outcomes. *International journal of obesity*. 2015;39(4):642-9.
128. Melzer K, Kayser B, Schutz Y. Respiratory quotient evolution during normal pregnancy: what nutritional or clinical information can we get out of it? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2014;176:5-9.
129. Walsh TS. Recent advances in gas exchange measurement in intensive care patients. *British journal of anaesthesia*. 2003;91(1):120-31.
130. Stipanuk MH. *Biochemical and physiological aspects of human nutrition*. 1st ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 1999. 1007 p.
131. Weissman C. Nutrition in the intensive care unit. *Crit Care*. 1999;3(5):R67-75.

132. Ilias I, Vassiliadi DA, Theodorakopoulou M, Boutati E, Maratou E, Mitrou P, et al. Adipose tissue lipolysis and circulating lipids in acute and subacute critical illness: effects of shock and treatment. *J Crit Care.* 2014;29(6):1130 e5-9.
133. Harper J. Glucose control in the intensive care unit: how it is done. *Proc Nutr Soc.* 2007;66(3):362-6.
134. Maurya I, Pawar M, Garg R, Kaur M, Sood R. Comparison of respiratory quotient and resting energy expenditure in two regimens of enteral feeding - continuous vs. intermittent in head-injured critically ill patients. *Saudi journal of anaesthesia.* 2011;5(2):195-201.
135. Weissman C, Kemper M, Elwyn DH, Askanazi J, Hyman AI, Kinney JM. The energy expenditure of the mechanically ventilated critically ill patient. An analysis. *Chest.* 1986;89(2):254-9.
136. Zauner A, Nimmerrichter P, Anderwald C, Bischof M, Schiefermeier M, Ratheiser K, et al. Severity of insulin resistance in critically ill medical patients. *Metabolism.* 2007;56(1):1-5.
137. Singer P, Berger MM, Van den Berghe G, Biolo G, Calder P, Forbes A, et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: intensive care. *Clin Nutr.* 2009;28(4):387-400.
138. Adolph M, Heller AR, Koch T, Koletzko B, Kreymann KG, Krohn K, et al. Lipid emulsions - Guidelines on Parenteral Nutrition, Chapter 6. *Ger Med Sci.* 2009;7:Doc22.
139. Desborough JP. The stress response to trauma and surgery. *British journal of anaesthesia.* 2000;85(1):109-17.
140. Fletcher J. Giving nutrition support to critically ill adults. *Nursing times.* 2015;111(12):12-6.
141. Wilmore DW, Kinney JM. Panel report on nutritional support of patients with trauma or infection. *Am J Clin Nutr.* 1981;34(6 Suppl):1213-22.
142. Hashemian SM, Cahill N, Murch L, Wang M, Jamaati HR, Malekmohammad M, et al. Improving the Practice of Nutrition Therapy in the NRITLD Critically Ill Patients: An International Quality Improvement Project. *Tanaffos.* 2011;10(4):31-7.
143. Griffiths RD, Bongers T. Nutrition support for patients in the intensive care unit. *Postgrad Med J.* 2005;81(960):629-36.
144. Ziegler TR. Nutrition support in critical illness--bridging the evidence gap. *N Engl J Med.* 2011;365(6):562-4.

145. Patkova A, Joskova V, Havel E, Kovarik M, Kucharova M, Zadak Z, et al. Energy, Protein, Carbohydrate, and Lipid Intakes and Their Effects on Morbidity and Mortality in Critically Ill Adult Patients: A Systematic Review. *Advances in nutrition*. 2017;8(4):624-34.
146. McClave SA, Lowen CC, Kleber MJ, McConnell JW, Jung LY, Goldsmith LJ. Clinical use of the respiratory quotient obtained from indirect calorimetry. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2003;27(1):21-6.
147. Schutz Y. Abnormalities of fuel utilization as predisposing to the development of obesity in humans. *Obesity research*. 1995;3 Suppl 2:173S-8S.
148. Butte NF. Carbohydrate and lipid metabolism in pregnancy: normal compared with gestational diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr*. 2000;71(5 Suppl):1256S-61S.
149. Homko CJ, Sivan E, Reece EA, Boden G. Fuel metabolism during pregnancy. *Seminars in reproductive endocrinology*. 1999;17(2):119-25.
150. Catalano PM, Tyzbit ED, Roman NM, Amini SB, Sims EA. Longitudinal changes in insulin release and insulin resistance in nonobese pregnant women. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1991;165(6 Pt 1):1667-72.
151. Sivan E, Homko CJ, Chen X, Reece EA, Boden G. Effect of insulin on fat metabolism during and after normal pregnancy. *Diabetes*. 1999;48(4):834-8.
152. Kirwan JP, Varastehpour A, Jing M, Presley L, Shao J, Friedman JE, et al. Reversal of insulin resistance postpartum is linked to enhanced skeletal muscle insulin signaling. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2004;89(9):4678-84.
153. Assel B, Rossi K, Kalhan S. Glucose metabolism during fasting through human pregnancy: comparison of tracer method with respiratory calorimetry. *The American journal of physiology*. 1993;265(3 Pt 1):E351-6.
154. Kalhan SC, Assel BG. Protein Metabolism in Pregnancy. In: Cowett RM, editor. *Principles of Perinatal-Neonatal Metabolism*. New York: Springer; 1991.
155. de Benoist B, Jackson AA, Hall JS, Persaud C. Whole-body protein turnover in Jamaican women during normal pregnancy. *Human nutrition. Clinical nutrition*. 1985;39(3):167-79.
156. Thompson GN, Halliday D. Protein turnover in pregnancy. *European journal of clinical nutrition*. 1992;46(6):411-7.
157. Jolly M, Bertie J, Gray R, Bannister P, Venkatesan S, Johnston D, et al. Increased leucine turnover in women during the third trimester of uncomplicated pregnancy. *Metabolism*. 2004;53(5):545-9.

158. Duggleby SL, Jackson AA. Protein, amino acid and nitrogen metabolism during pregnancy: how might the mother meet the needs of her fetus? *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care*. 2002;5(5):503-9.
159. Kalhan SC, Tserng KY, Gilfillan C, Dierker LJ. Metabolism of urea and glucose in normal and diabetic pregnancy. *Metabolism*. 1982;31(8):824-33.
160. Denne SC, Patel D, Kalhan SC. Leucine kinetics and fuel utilization during a brief fast in human pregnancy. *Metabolism*. 1991;40(12):1249-56.
161. Issekutz B, Jr., Rodahl K. Respiratory quotient during exercise. *Journal of applied physiology*. 1961;16:606-10.
162. Schutz Y. The basis of direct and indirect calorimetry and their potentials. *Diabetes/metabolism reviews*. 1995;11(4):383-408.
163. Bugatto F, Quintero-Prado R, Vilar-Sanchez JM, Perdomo G, Torrejon R, Bartha JL. Prepregnancy body mass index influences lipid oxidation rate during pregnancy. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2017;96(2):207-15.
164. Rao PN, Shashidhar A, Ashok C. In utero fuel homeostasis: Lessons for a clinician. *Indian journal of endocrinology and metabolism*. 2013;17(1):60-8.
165. Micheli JL, Schisler K, Schutz Y, Pfister R, Calame A, Jequier E. "Neonatal adaptation of energy and protein metabolism". *Journal of perinatal medicine*. 1991;19 Suppl 1:87-106.
166. Schroder HJ, Power GG. Engine and radiator: fetal and placental interactions for heat dissipation. *Experimental physiology*. 1997;82(2):403-14.
167. Ogata ES. Carbohydrate metabolism in the fetus and neonate and altered neonatal glucoregulation. *Pediatric clinics of North America*. 1986;33(1):25-45.
168. Casaer MP, Mesotten D, Schetz MR. Bench-to-bedside review: metabolism and nutrition. *Crit Care*. 2008;12(4):222.
169. Weijs PJ, Looijaard WG, Beishuizen A, Girbes AR, Oudemans-van Straaten HM. Early high protein intake is associated with low mortality and energy overfeeding with high mortality in non-septic mechanically ventilated critically ill patients. *Crit Care*. 2014;18(6):701.
170. Berg A, Rooyackers O, Bellander BM, Wernerman J. Whole body protein kinetics during hypocaloric and normocaloric feeding in critically ill patients. *Crit Care*. 2013;17(4):R158.
171. Blackburn GL, Wollner S, Bistrrian BR. Nutrition support in the intensive care unit: an evolving science. *Arch Surg*. 2010;145(6):533-8.

172. Wandrag L, Gordon F, O'Flynn J, Siddiqui B, Hickson M. Identifying the factors that influence energy deficit in the adult intensive care unit: a mixed linear model analysis. *J Hum Nutr Diet*. 2011;24(3):215-22.
173. Turner P. Providing optimal nutritional support on the intensive care unit: key challenges and practical solutions. *Proc Nutr Soc*. 2010;69(4):574-81.
174. Roberts SR, Kennerly DA, Keane D, George C. Nutrition support in the intensive care unit. Adequacy, timeliness, and outcomes. *Crit Care Nurse*. 2003;23(6):49-57.
175. Klein CJ, Stanek GS, Wiles CE, 3rd. Overfeeding macronutrients to critically ill adults: metabolic complications. *J Am Diet Assoc*. 1998;98(7):795-806.
176. Singer P, Hiesmayr M, Biolo G, Felbinger TW, Berger MM, Goeters C, et al. Pragmatic approach to nutrition in the ICU: expert opinion regarding which calorie protein target. *Clin Nutr*. 2014;33(2):246-51.
177. Todd SR, Gonzalez EA, Turner K, Kozar RA. Update on postinjury nutrition. *Curr Opin Crit Care*. 2008;14(6):690-5.
178. Rugeles SJ, Rueda JD, Diaz CE, Rosselli D. Hyperproteic hypocaloric enteral nutrition in the critically ill patient: A randomized controlled clinical trial. *Indian J Crit Care Med*. 2013;17(6):343-9.
179. Krishnan JA, Parce PB, Martinez A, Diette GB, Brower RG. Caloric intake in medical ICU patients: consistency of care with guidelines and relationship to clinical outcomes. *Chest*. 2003;124(1):297-305.
180. Ash JL, Gervasio JM, Zaloga GP, Rodman GH. Does the quantity of enteral nutrition affect outcomes in critically ill trauma patients? *J Parenter Enteral Nutr*. 2005;29(1):S10 - S1.
181. Boitano M. Hypocaloric feeding of the critically ill. Nutrition in clinical practice: official publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. 2006;21(6):617-22.
182. Rugeles SJ, Ochoa Gautier JB, Dickerson RN, Coss-Bu JA, Wernerman J, Paddon-Jones D. How Many Nonprotein Calories Does a Critically Ill Patient Require? A Case for Hypocaloric Nutrition in the Critically Ill Patient. Nutrition in clinical practice: official publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. 2017;32(1_suppl):72S-6S.
183. Petros S, Horbach M, Seidel F, Weidhase L. Hypocaloric vs Normocaloric Nutrition in Critically Ill Patients: A Prospective Randomized Pilot Trial. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2016;40(2):242-9.

184. Rugeles S, Villarraga-Angulo LG, Ariza-Gutierrez A, Chaverra-Kornerup S, Lasalvia P, Rosselli D. High-protein hypocaloric vs normocaloric enteral nutrition in critically ill patients: A randomized clinical trial. *J Crit Care.* 2016;35:110-4.
185. Arabi YM, Aldawood AS, Solaiman O. Permissive Underfeeding or Standard Enteral Feeding in Critical Illness. *N Engl J Med.* 2015;373(12):1175-6.
186. Charles EJ, Petroze RT, Metzger R, Hranjec T, Rosenberger LH, Riccio LM, et al. Hypocaloric compared with eucaloric nutritional support and its effect on infection rates in a surgical intensive care unit: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2014;100(5):1337-43.
187. Van Zanten AR. Full or hypocaloric nutritional support for the critically ill patient: is less really more? *Journal of thoracic disease.* 2015;7(7):1086-91.
188. Marik PE, Hooper MH. Normocaloric versus hypocaloric feeding on the outcomes of ICU patients: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2016;42(3):316-23.
189. Patino JF, de Pimiento SE, Vergara A, Savino P, Rodriguez M, Escallon J. Hypocaloric support in the critically ill. *World journal of surgery.* 1999;23(6):553-9.
190. Ishibashi N, Plank LD, Sando K, Hill GL. Optimal protein requirements during the first 2 weeks after the onset of critical illness. *Crit Care Med.* 1998;26(9):1529-35.
191. Vanhorebeek I, Gunst J, Derde S, Derese I, Boussemaere M, Guiza F, et al. Insufficient activation of autophagy allows cellular damage to accumulate in critically ill patients. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* 2011;96(4):E633-45.
192. Casaer MP, Wilmer A, Hermans G, Wouters PJ, Mesotten D, Van den Berghe G. Role of disease and macronutrient dose in the randomized controlled EPaNIC trial: a post hoc analysis. *American journal of respiratory and critical care medicine.* 2013;187(3):247-55.
193. Puthuchery ZA, Rawal J, McPhail M, Connolly B, Ratnayake G, Chan P, et al. Acute skeletal muscle wasting in critical illness. *JAMA.* 2013;310(15):1591-600.
194. Taylor BE, McClave SA, Martindale RG, Warren MM, Johnson DR, Braunschweig C, et al. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). *Crit Care Med.* 2016;44(2):390-438.
195. Hoffer LJ, Bistrian BR. Appropriate protein provision in critical illness: a systematic and narrative review. *Am J Clin Nutr.* 2012;96(3):591-600.

196. Dickerson RN, Pitts SL, Maish GO, 3rd, Schroepfel TJ, Magnotti LJ, Croce MA, et al. A reappraisal of nitrogen requirements for patients with critical illness and trauma. *The journal of trauma and acute care surgery*. 2012;73(3):549-57.
197. Wolfe RR, Goodenough RD, Burke JF, Wolfe MH. Response of protein and urea kinetics in burn patients to different levels of protein intake. *Ann Surg*. 1983;197(2):163-71.
198. Shaw JH, Wildbore M, Wolfe RR. Whole body protein kinetics in severely septic patients. The response to glucose infusion and total parenteral nutrition. *Ann Surg*. 1987;205(3):288-94.
199. Cunha HF, Rocha EE, Hissa M. Protein requirements, morbidity and mortality in critically ill patients: fundamentals and applications. *Revista Brasileira de terapia intensiva*. 2013;25(1):49-55.
200. Weijs PJ, Cynober L, DeLegge M, Kreymann G, Wernerman J, Wolfe RR. Proteins and amino acids are fundamental to optimal nutrition support in critically ill patients. *Crit Care*. 2014;18(6):591.
201. Bolder U, Ebener C, Hauner H, Jauch KW, Kreymann G, Ockenga J, et al. Carbohydrates - Guidelines on Parenteral Nutrition, Chapter 5. *Ger Med Sci*. 2009;7:Doc23.
202. Hartl WH, Jauch KW. Metabolic self-destruction in critically ill patients: origins, mechanisms and therapeutic principles. *Nutrition*. 2014;30(3):261-7.
203. Carlson GL. Insulin resistance and glucose-induced thermogenesis in critical illness. *Proc Nutr Soc*. 2001;60(3):381-8.
204. Krinsley JS. Association between hyperglycemia and increased hospital mortality in a heterogeneous population of critically ill patients. *Mayo Clin Proc*. 2003;78(12):1471-8.
205. van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2001;345(19):1359-67.
206. Van den Berghe G, Wilmer A, Milants I, Wouters PJ, Bouckaert B, Bruyninckx F, et al. Intensive insulin therapy in mixed medical/surgical intensive care units: benefit versus harm. *Diabetes*. 2006;55(11):3151-9.
207. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, Meersseman W, Wouters PJ, Milants I, et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med*. 2006;354(5):449-61.

208. Badawi O, Waite MD, Fuhrman SA, Zuckerman IH. Association between intensive care unit-acquired dysglycemia and in-hospital mortality. *Crit Care Med.* 2012;40(12):3180-8.
209. Treggiari MM, Karir V, Yanez ND, Weiss NS, Daniel S, Deem SA. Intensive insulin therapy and mortality in critically ill patients. *Crit Care.* 2008;12(1):R29.
210. Griesdale DE, de Souza RJ, van Dam RM, Heyland DK, Cook DJ, Malhotra A, et al. Intensive insulin therapy and mortality among critically ill patients: a meta-analysis including NICE-SUGAR study data. *CMAJ.* 2009;180(8):821-7.
211. Wiener RS, Wiener DC, Larson RJ. Benefits and risks of tight glucose control in critically ill adults: a meta-analysis. *JAMA.* 2008;300(8):933-44.
212. Lacherade JC, Jacqueminet S, Preiser JC. An overview of hypoglycemia in the critically ill. *J Diabetes Sci Technol.* 2009;3(6):1242-9.
213. Eakins J. Blood glucose control in the trauma patient. *J Diabetes Sci Technol.* 2009;3(6):1373-6.
214. Perez-Calatayud AA, Guillen-Vidana A, Fraire-Felix IS, Anica-Malagon ED, Briones Garduno JC, Carrillo-Esper R. [Metabolic control in the critically ill patient an update: hyperglycemia, glucose variability hypoglycemia and relative hypoglycemia]. *Cirugia y cirujanos.* 2017;85(1):93-100.
215. Calder PC, Jensen GL, Koletzko BV, Singer P, Wanten GJ. Lipid emulsions in parenteral nutrition of intensive care patients: current thinking and future directions. *Intensive Care Med.* 2010;36(5):735-49.
216. Zaloga GP. Phytosterols, Lipid Administration, and Liver Disease During Parenteral Nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2015;39(1 Suppl):39S-60S.
217. Manzanares W, Dhaliwal R, Jurewitsch B, Stapleton RD, Jeejeebhoy KN, Heyland DK. Parenteral fish oil lipid emulsions in the critically ill: a systematic review and meta-analysis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2014;38(1):20-8.
218. Nordenstrom J, Carpentier YA, Askanazi J, Robin AP, Elwyn DH, Hensle TW, et al. Metabolic utilization of intravenous fat emulsion during total parenteral nutrition. *Ann Surg.* 1982;196(2):221-31.
219. Elwyn DH, Kinney JM, Gump FE, Askanazi J, Rosenbaum SH, Carpentier YA. Some metabolic effects of fat infusions in depleted patients. *Metabolism.* 1980;29(2):125-32.

220. Jeejee hoy KN, Anderson GH, Nakhooda AF, Greenberg GR, Sanderson I, Marliss EB. Metabolic studies in total parenteral nutrition with lipid in man. Comparison with glucose. *The Journal of clinical investigation*. 1976;57(1):125-36.
221. Wichmann MW, Thul P, Czarnetzki HD, Morlion BJ, Kemen M, Jauch KW. Evaluation of clinical safety and beneficial effects of a fish oil containing lipid emulsion (Lipoplus, MLF541): data from a prospective, randomized, multicenter trial. *Crit Care Med*. 2007;35(3):700-6.
222. Ali AB, Chapman-Kiddell C, Reeves MM. Current practices in the delivery of parenteral nutrition in Australia. *European journal of clinical nutrition*. 2007;61(4):554-60.
223. Thibault R, Heidegger CP, Berger MM, Pichard C. Parenteral nutrition in the intensive care unit: cautious use improves outcome. *Swiss Med Wkly*. 2014;144:w13997.
224. Kreyman KG, Berger MM, Deutz NE, Hiesmayr M, Jolliet P, Kazandjiev G, et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Intensive care. *Clin Nutr*. 2006;25(2):210-23.
225. Krinsley JS. Effect of an intensive glucose management protocol on the mortality of critically ill adult patients. *Mayo Clin Proc*. 2004;79(8):992-1000.
226. Hsu CW, Sun SF, Lin SL, Huang HH, Wong KF. Moderate glucose control results in less negative nitrogen balances in medical intensive care unit patients: a randomized, controlled study. *Crit Care*. 2012;16(2):R56.
227. McClave SA, Martindale RG, Vanek VW, McCarthy M, Roberts P, Taylor B, et al. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2009;33(3):277-316.
228. Fell GL, Nandivada P, Gura KM, Puder M. Intravenous Lipid Emulsions in Parenteral Nutrition. *Advances in nutrition*. 2015;6(5):600-10.
229. Patkova A, Joskova V, Havel E, Najpaverova S, Uramova D, Kovarik M, et al. Prognostic value of respiratory quotients in severe polytrauma patients with nutritional support. *Nutrition*. 2017;49:90-5.
230. Han TS, Lean ME. Lower leg length as an index of stature in adults. *International journal of obesity and related metabolic disorders: journal of the International Association for the Study of Obesity*. 1996;20(1):21-7.

231. Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. *Nutrition*. 1989;5(5):303-11; discussion 12-3.
232. National Kidney F. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation*. 2002;39(2 Suppl 1):S1-266.
233. Biffl WL, Moore EE, Haenel JB. Nutrition support of the trauma patient. *Nutrition*. 2002;18(11-12):960-5.
234. Hejazi N, Mazloom Z, Zand F, Rezaianzadeh A, Amini A. Nutritional Assessment in Critically Ill Patients. *Iran J Med Sci*. 2016;41(3):171-9.
235. Goiburu ME, Goiburu MM, Bianco H, Diaz JR, Alderete F, Palacios MC, et al. The impact of malnutrition on morbidity, mortality and length of hospital stay in trauma patients. *Nutr Hosp*. 2006;21(5):604-10.
236. Martin CM, Doig GS, Heyland DK, Morrison T, Sibbald WJ, Southwestern Ontario Critical Care Research N. Multicentre, cluster-randomized clinical trial of algorithms for critical-care enteral and parenteral therapy (ACCEPT). *CMAJ*. 2004;170(2):197-204.
237. Correia MI, Waitzberg DL. The impact of malnutrition on morbidity, mortality, length of hospital stay and costs evaluated through a multivariate model analysis. *Clin Nutr*. 2003;22(3):235-9.
238. Villet S, Chiolerio RL, Bollmann MD, Revelly JP, Cayeux RNM, Delarue J, et al. Negative impact of hypocaloric feeding and energy balance on clinical outcome in ICU patients. *Clin Nutr*. 2005;24(4):502-9.
239. Miller DS. Factors affecting energy expenditure. *Proc Nutr Soc*. 1982;41(2):193-202.
240. Giovannini I, Chiarla C, Boldrini G, Castiglioni GC, Castagneto M. Calorimetric response to amino acid infusion in sepsis and critical illness. *Crit Care Med*. 1988;16(7):667-70.
241. Sobotka L, Soeters PB, Raguso CA, Jolliet P, Pichard C. Basics in Clinical Nutrition: Nutritional support in critically ill and septic patients. *e-SPEN*. 2010;5:e97–e9.
242. Miles JM. Energy expenditure in hospitalized patients: implications for nutritional support. *Mayo Clin Proc*. 2006;81(6):809-16.
243. Stoner HB. Interpretation of the metabolic effects of trauma and sepsis. *J Clin Pathol*. 1987;40(9):1108-17.

244. Little RA, Stoner HB, Frayn KN. Substrate oxidation shortly after accidental injury in man. *Clin Sci (Lond)*. 1981;61(6):789-91.
245. Simsek T, Simsek HU, Canturk NZ. Response to trauma and metabolic changes: posttraumatic metabolism. *Ulus Cerrahi Derg*. 2014;30(3):153-9.
246. Castagneto M, Giovannini I, Boldrini G, Nanni G, Pittiruti M, Sganga G, et al. Cardiorespiratory and metabolic adequacy and their relation to survival in sepsis. *Circulatory shock*. 1983;11(2):113-30.
247. Saito M, Seo Y, Yano Y, Miki A, Yoshida M, Azuma T. Short-term reductions in non-protein respiratory quotient and prealbumin can be associated with the long-term deterioration of liver function after transcatheter arterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol*. 2012;47(6):704-14.
248. Korenaga K, Korenaga M, Teramoto F, Suzuki T, Nishina S, Sasaki K, et al. Clinical usefulness of non-protein respiratory quotient measurement in non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatol Res*. 2013;43(12):1284-94.
249. Tajika M, Kato M, Mohri H, Miwa Y, Kato T, Ohnishi H, et al. Prognostic value of energy metabolism in patients with viral liver cirrhosis. *Nutrition*. 2002;18(3):229-34.
250. Nishikawa H, Enomoto H, Iwata Y, Kishino K, Shimono Y, Hasegawa K, et al. Prognostic significance of nonprotein respiratory quotient in patients with liver cirrhosis. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(3):e5800.
251. Giovannini I, Boldrini G, Castagneto M, Sganga G, Nanni G, Pittiruti M, et al. Respiratory quotient and patterns of substrate utilization in human sepsis and trauma. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 1983;7(3):226-30.
252. Moitra VK, Guerra C, Linde-Zwirble WT, Wunsch H. Relationship Between ICU Length of Stay and Long-Term Mortality for Elderly ICU Survivors. *Crit Care Med*. 2016;44(4):655-62.
253. Williams TA, Ho KM, Dobb GJ, Finn JC, Knuiman M, Webb SA, et al. Effect of length of stay in intensive care unit on hospital and long-term mortality of critically ill adult patients. *Br J Anaesth*. 2010;104(4):459-64.
254. Gruenberg DA, Shelton W, Rose SL, Rutter AE, Socaris S, McGee G. Factors influencing length of stay in the intensive care unit. *Am J Crit Care*. 2006;15(5):502-9.
255. Feng Y, Amoateng-Adjepong Y, Kaufman D, Gheorghe C, Manthous CA. Age, duration of mechanical ventilation, and outcomes of patients who are critically ill. *Chest*. 2009;136(3):759-64.

256. Japur CC, Penaforte FR, Chiarello PG, Monteiro JP, Vieira MN, Basile-Filho A. Harris-Benedict equation for critically ill patients: are there differences with indirect calorimetry? *J Crit Care*. 2009;24(4):628 e1-5.
257. Subramaniam A, McPhee M, Nagappan R. Predicting energy expenditure in sepsis: Harris-Benedict and Schofield equations versus the Weir derivation. *Crit Care Resusc*. 2012;14(3):202-10.
258. Butte NF, Hopkinson JM, Mehta N, Moon JK, Smith EO. Adjustments in energy expenditure and substrate utilization during late pregnancy and lactation. *Am J Clin Nutr*. 1999;69(2):299-307.
259. Sparks JW, Girard JR, Battaglia FC. An estimate of the caloric requirements of the human fetus. *Biology of the neonate*. 1980;38(3-4):113-9.
260. Wise RA, Polito AJ, Krishnan V. Respiratory physiologic changes in pregnancy. *Immunology and allergy clinics of North America*. 2006;26(1):1-12.
261. Halligan A, O'Brien E, O'Malley K, Mee F, Atkins N, Conroy R, et al. Twenty-four-hour ambulatory blood pressure measurement in a primigravid population. *Journal of hypertension*. 1993;11(8):869-73.
262. Reiss RE, O'Shaughnessy RW, Quilligan TJ, Zuspan FP. Retrospective comparison of blood pressure course during preeclamptic and matched control pregnancies. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1987;156(4):894-8.
263. Steer PJ, Little MP, Kold-Jensen T, Chapple J, Elliott P. Maternal blood pressure in pregnancy, birth weight, and perinatal mortality in first births: prospective study. *Bmj*. 2004;329(7478):1312.
264. Kalkhoff RK, Kissebah AH, Kim HJ. Carbohydrate and lipid metabolism during normal pregnancy: relationship to gestational hormone action. *Seminars in perinatology*. 1978;2(4):291-307.
265. van Raaij JM, Schonk CM, Vermaat-Miedema SH, Peek ME, Hautvast JG. Body fat mass and basal metabolic rate in Dutch women before, during, and after pregnancy: a reappraisal of energy cost of pregnancy. *Am J Clin Nutr*. 1989;49(5):765-72.
266. Miles-Chan JL, Dulloo AG, Schutz Y. Fasting substrate oxidation at rest assessed by indirect calorimetry: is prior dietary macronutrient level and composition a confounder? *International journal of obesity*. 2015;39(7):1114-7.
267. Duggleby SL, Jackson AA. Higher weight at birth is related to decreased maternal amino acid oxidation during pregnancy. *Am J Clin Nutr*. 2002;76(4):852-7.

268. Diderholm B, Stridsberg M, Ewald U, Lindeberg-Norden S, Gustafsson J. Increased lipolysis in non-obese pregnant women studied in the third trimester. *BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2005;112(6):713-8.
269. Cade WT, Tinius RA, Reeds DN, Patterson BW, Cahill AG. Maternal Glucose and Fatty Acid Kinetics and Infant Birth Weight in Obese Women With Type 2 Diabetes. *Diabetes*. 2016;65(4):893-901.
270. Schaefer-Graf UM, Graf K, Kulbacka I, Kjos SL, Dudenhausen J, Vetter K, et al. Maternal lipids as strong determinants of fetal environment and growth in pregnancies with gestational diabetes mellitus. *Diabetes care*. 2008;31(9):1858-63.
271. Haggarty P. Fatty acid supply to the human fetus. *Annual review of nutrition*. 2010;30:237-55.
272. Nahar S, Mascie-Taylor CG, Begum HA. Maternal anthropometry as a predictor of birth weight. *Public health nutrition*. 2007;10(9):965-70.
273. Nourbakhsh S, Ashrafzadeh S, Hafizi A, Naseh A. Associations between maternal anthropometric characteristics and infant birth weight in Iranian population. *SAGE open medicine*. 2016;4:2050312116646691.
274. Mohanty C, Prasad R, Srikanth Reddy A, Ghosh JK, Singh TB, Das BK. Maternal anthropometry as predictors of low birth weight. *Journal of tropical pediatrics*. 2006;52(1):24-9.
275. Onubogu CU, Egbuonu I, Ugochukwu EF, Nwabueze AS, Ugochukwu O. The influence of maternal anthropometric characteristics on the birth size of term singleton South-East Nigerian newborn infants. *Nigerian journal of clinical practice*. 2017;20(7):852-9.
276. Elshibly EM, Schmalisch G. The effect of maternal anthropometric characteristics and social factors on gestational age and birth weight in Sudanese newborn infants. *BMC public health*. 2008;8:244.