

Zdeněk Zadák

Výživa v intenzivní péči

2., rozšířené a aktualizované vydání



Upozornění pro čtenáře a uživatele této knihy

Všechna práva vyhrazena. Žádná část této tištěné či elektronické knihy nesmí být reprodukována a šířena v papírové, elektronické či jiné podobě bez předchozího písemného souhlasu nakladatele. Neoprávněné užití této knihy bude **trestně stíháno**.

Používání elektronické verze knihy je umožněno jen osobě, která ji legálně nabyla a jen pro její osobní a vnitřní potřeby v rozsahu stanoveném autorským zákonem. Elektronická kniha je datový soubor, který lze užívat pouze v takové formě, v jaké jej lze stáhnout s portálu. Jakékoliv neoprávněné užití elektronické knihy nebo její části, spočívající např. v kopírování, úpravách, prodeji, pronajímání, půjčování, sdělování veřejnosti nebo jakémkoliv druhu obchodování nebo neobchodního šíření je zakázáno! Zejména je zakázána jakákoliv konverze datového souboru nebo extrakce části nebo celého textu, umísťování textu na servery, ze kterých je možno tento soubor dále stahovat, přitom není rozhodující, kdo takovéto sdílení umožnil. Je zakázáno sdělování údajů o uživatelském účtu jiným osobám, zasahování do technických prostředků, které chrání elektronickou knihu, případně omezují rozsah jejího užití. Uživatel také není oprávněn jakkoliv testovat, zkoušet či obcházet technické zabezpečení elektronické knihy.





Copyright © Grada Publishing, a.s.

Prof. MUDr. Zdeněk Zadák, CSc.

**VÝŽIVA V INTENZIVNÍ PÉČI
2., rozšířené a aktualizované vydání**

Recenzenti:

Doc. MUDr. Jan Kábrt, CSc.

MUDr. Vladimír Kollárik

MUDr. Ivan Novák, CSc.

***Kniha vznikla za podpory Výzkumného záměru Fakultní nemocnice Hradec Králové
MZO 00179906.***

© Grada Publishing, a.s., 2008

Obrázky 3.5, 3.13, 9.3–9.5, 11.6, 12.1, 12.4, 12.5–12.8, 12.10a, 14.2
nakreslila Jana Nejtková.

Obrázek na obálku a ostatní obrázky dodal autor.

Cover Design © Grada Publishing, a.s., 2008

Vydala Grada Publishing, a.s.

U Průhonu 22, Praha 7

jako svou 3492. publikaci

Odpovědná redaktorka Mgr. Jitka Straková

Sazba a zlom Josef Lutka

Počet stran 544 + 8 stran barevné přílohy

2. vydání, Praha 2008

Vytiskly Tiskárny Havlíčkův Brod, a. s.

Husova ulice 1881, Havlíčkův Brod

Tato publikace je určena pro odbornou zdravotnickou veřejnost a pracovníky ve zdravotnictví vybraných oborů.

Názvy produktů, firem apod. použité v knize mohou být ochrannými známkami nebo registrovanými ochrannými známkami příslušných vlastníků, což není zvláštním způsobem vyznačeno.

Postupy a příklady v této knize, rovněž tak informace o lécích, jejich formách, dávkování a aplikaci jsou sestaveny s nejlepším vědomím autorů. Z jejich praktického uplatnění ale nevyplývají pro autory ani pro nakladatelství žádné právní důsledky.

Všechna práva vyhrazena. Tato kniha ani její část nesmějí být žádným způsobem reprodukovány, ukládány či rozšiřovány bez písemného souhlasu nakladatelství.

ISBN 978-80-247-2844-5 (tištěná verze)

ISBN 978-80-247-7029-1 (elektronická verze ve formátu PDF)

© Grada Publishing, a.s. 2011

Obsah

Předmluva	17
OBECNÁ ČÁST – PATOFYZIOLOGICKÉ ZÁKLADY A TECHNIKA UMĚLÉ VÝŽIVY V INTENZIVNÍ PÉČI	19
Úvod	21
1 Metabolismus při akutních onemocněních – reakce na kritický stav	23
1.1 Hypometabolická (ebb – odlivová) fáze šoku	24
1.2 Hypermetabolická (flow – přílivová) fáze šoku	25
2 Hormonální regulace, tkáňové mediátory a utilizace substrátů v akutním stavu	29
2.1 Účinky hormonů ve stresu	29
2.1.1 Inzulín	31
2.1.2 Růstový hormon	32
2.1.3 Glukagon	33
2.1.4 Adrenalin	34
2.1.5 Kortizol	34
2.2 Léčebné použití hormonů	34
2.2.1 Terapeutické využití inzulínu	35
2.2.2 Terapeutické využití růstového hormonu	36
2.2.3 Použití androgenů v léčbě hypermetabolického stavu a katabolizmu v postagresivním stavu	37
3 Měření energetické potřeby a metabolismus energetických substrátů	39
3.1 Stanovení energetické potřeby měřením	39
3.1.1 Metoda indirektní kalorimetrie a její použití v klinice	39
3.1.2 Výpočty používané k měření energetické potřeby	42
3.1.2.1 Výpočet energetické potřeby z hodnot VO_2 a VCO_2	42
3.1.2.2 Přehled vztahů používaných k výpočtu energetické potřeby pomocí indirektní kalorimetrie a stanovení oxidace jednotlivých nutričních substrátů (sacharidy, proteiny, tuky)	42
3.1.2.3 Definice jednotlivých parametrů energetické potřeby a jejich odhad	44
3.2 Účinek přívodu substrátů na výměnu plynů	45
3.3 Metabolismus a potřeba sacharidů v umělé výživě	46
3.3.1 Glukoneogeneze	46
3.3.1.1 Role Coriho cyklu	47
3.3.1.2 Glukoneogeneze z alaninu	48
3.3.1.3 Glukoneogeneze v ledvinách	48
3.3.1.4 Způsoby řízení glukoneogeneze	48
3.3.1.5 Význam bloudivých (futilních) cyklů v procesu glykolýzy a glukoneogeneze	48

3.3.2	Metabolizmus glukózy během parenterální výživy	49
3.3.2.1	Teoretické podklady výhod kompenzace hyperglykemie inzulinem	54
3.4	Metabolizmus lipidů v intenzivní péči	57
3.4.1	Klasifikace, biochemie a metabolismus lipidů ve vztahu k akutnímu stavu	58
3.4.1.1	Mastné kyseliny	58
3.4.1.2	Triacylglyceroly	62
3.4.1.3	Role strukturovaných lipidů	62
3.4.1.4	Transport tuku v krevním oběhu	63
3.4.2	Metabolizmus lipoproteinů a transport triacylglycerolů a cholesterolu – obecná charakteristika	63
3.4.3	Struktura a metabolismus jednotlivých lipoproteinových tříd	67
3.4.3.1	Chylomikrony	69
3.4.3.2	Lipoproteiny o velmi nízké hustotě (VLDL)	69
3.4.3.3	Lipoproteiny o intermediární denzitě (IDL)	69
3.4.3.4	Lipoproteiny o nízké hustotě (LDL)	69
3.4.3.5	Lipoproteiny o vysoké hustotě (HDL)	70
3.4.4	Intravaskulární metabolismus lipidů a lipoproteinů – důsledky pro metabolismus tukových emulzí	70
3.4.4.1	Metabolizmus chylomikronů	71
3.4.4.2	Metabolizmus lipoproteinů o velmi nízké a nízké hustotě	72
3.4.4.3	Metabolizmus lipoproteinů o vysoké hustotě	73
3.4.4.4	Aplikace mechanismů metabolismu lipidů a lipoproteinů na metabolismus a kinetiku parenterálních lipidových emulzí	73
3.4.4.5	Vstup umělých částic tukové emulze do metabolismu lipidů	74
3.4.5	Role karnitinu	78
3.4.6	Přínos tukových emulzí pro parenterální výživu	78
3.4.7	Role tukových emulzí v nutriční farmakologii	80
3.5	Metabolizmus proteinů a aminokyselin v akutních stavech – význam pro intenzivní péči	83
3.5.1	Metabolizmus a funkce jednotlivých aminokyselin – obecná charakteristika	87
3.5.1.1	Serin	87
3.5.1.2	Prolin	87
3.5.1.3	Histidin	87
3.5.1.4	Rozvětvené aminokyseliny	88
3.5.1.5	Aminokyseliny obsahující síru	88
3.5.1.6	Fenylalanin a tyrozin	91
3.5.1.7	Tryptofan	91
3.5.1.8	Arginin	92
3.5.1.9	Kyselina glutamová (glutamát) a glutamin	93

3.5.2	Metabolizmus aminokyselin v akutních stavech	98
3.5.2.1	Stanovení a zajištění dusíkové bilance	98
3.5.2.2	Kreatinin-výškový index	101
3.5.2.3	Hrazení potřeby aminokyselin v akutním stavu	104
3.5.2.4	Optimalizace poměru přívodu dusíku a energie	105
3.5.2.5	Význam biologické hodnoty proteinů, případně formule aminoroztoků v umělé výživě	106
4	Zajištění rovnováhy vody a elektrolytů při parenterální výživě u akutních stavů	109
4.1	Distribuce tělesných tekutin	109
4.2	Složky tělesných tekutin	111
4.3	Transport rozpuštěných látek (solutů) přes membrány	112
4.4	Bilance tekutin	113
4.5	Poruchy objemu a složení tělesných tekutin	115
4.5.1	Dehydratace	115
4.5.1.1	Izotonická hypovolemie (izotonická dehydratace)	116
4.5.1.2	Hypotonická hypovolemie (hypotonická dehydratace)	116
4.5.1.3	Hypertonická hypovolemie (hypertonická dehydratace)	116
4.5.2	Hyperhydratace	117
4.5.2.1	Izotonická hypervolemie (izotonická hyperhydratace)	117
4.5.2.2	Hypotonická hypervolemie (hypotonická hyperhydratace)	117
4.5.2.3	Hypertonická hypervolemie (hypertonická hyperhydratace)	118
4.6	Metabolizmus jednotlivých elektrolytů v akutním stavu	119
4.6.1	Poruchy metabolismu sodíku	119
4.6.1.1	Zvětšení tělesných zásob sodíku	119
4.6.1.2	Hypernatremie	121
4.6.1.3	Deficit sodíku	122
4.6.1.4	Hyponatremie	124
4.6.2	Poruchy metabolismu draslíku	126
4.6.2.1	Hyperkalemie a zvýšená zásoba draslíku	126
4.6.2.2	Hypokalemie	129
4.6.3	Poruchy metabolismu chloridů	130
4.6.3.1	Hyperchloremie a zvýšení zásob chloridů	131
4.6.3.2	Hypochloremie a snížení zásob chloridů	131
4.6.4	Poruchy metabolismu fosforu	132
4.6.4.1	Hyperfosforemie	132
4.6.4.2	Hypofosforemie	133
4.6.5	Poruchy metabolismu hořčíku	135
4.6.5.1	Hypermagnezemie	135
4.6.5.2	Hypomagnezemie	136
4.6.6	Poruchy metabolismu vápníku	137
4.6.6.1	Hyperkalcemie	137
4.6.6.2	Hypokalcemie	138

5 Poruchy acidobazické rovnováhy v metabolické intenzivní péči	
– diagnostika a léčba	141
5.1 Nejčastější poruchy acidobazické rovnováhy	141
5.1.1 Respirační acidóza	143
5.1.2 Respirační alkalóza	143
5.1.3 Metabolická (nerespirační) alkalóza	144
5.1.4 Metabolická (nerespirační) acidóza	144
5.2 Kompenzační reakce organismu na poruchy acidobazické rovnováhy	148
5.2.1 Respirační odpověď	148
5.2.2 Renální odpověď	148
5.3 Obecná pravidla úpravy acidobazické rovnováhy	149
5.4 Možnosti komplexního hodnocení poruch acidobazické a iontové rovnováhy	150
6 Mikronutrienty v intenzivní péči	153
6.1 Obecná charakteristika mikronutrientů	153
6.2 Efekt vysokých dávek mikronutrientů	155
6.3 Funkce vitaminů a stopových prvků	155
6.4 Potřeba mikronutrientů při akutních onemocněních	156
6.5 Rozdíly mezi potřebou mikronutrientů při parenterální a enterální výživě	157
7 Charakteristika a použití jednotlivých vitaminů v umělé výživě	159
7.1 Vitamin A	159
7.2 Vitamin D	161
7.3 Vitamin E	162
7.4 Vitamin K	163
7.5 Vitamin C	163
7.6 Thiamin	166
7.7 Riboflavin	168
7.8 Niacin	169
7.9 Vitamin B ₆	170
7.10 Vitamin B ₁₂	171
7.11 Kyselina listová	172
7.12 Biotin	173
7.13 Kyselina pantotenová	174
8 Charakteristika a použití stopových prvků v umělé výživě	177
8.1 Železo	177
8.2 Zinek	181
8.3 Měď	183
8.4 Selen	185
8.5 Chrom	186
8.6 Mangan	187
9 Malnutrice	191
9.1 Mechanismy vzniku a klasifikace malnutrice	191
9.1.1 Prosté hladovění	192

9.1.2	Stresové hladovění	194
9.2	Klinický obraz malnutrice	196
9.3	Laboratorní nálezy při malnutrici	200
9.3.1	Interpretace plazmatických hladin bílkovin a hodnocení viscerálního proteinu	201
9.3.1.1	Transferin	202
9.3.1.2	Prealbumin (transthyretin)	203
9.3.1.3	Protein vázající retinol	203
9.3.1.4	Fibronektin	204
9.3.1.5	Somatomedin C	204
9.3.2	Laboratorní hodnocení stavu somatického proteinu v malnutrici	205
9.3.2.1	Kreatinin-výškový index	205
9.3.2.2	3-metyl-histidin	207
9.4	Spolehlivost některých ukazatelů malnutrice	208
9.4.1	Role prealbuminu (transthyretinu) v hodnocení malnutrice při současném zánětu a v kritickém stavu	208
9.5	Vliv malnutrice na fyziologické funkce	212
9.5.1	Morfologické a funkční změny při malnutrici	212
9.6	Důsledky hladovění a malnutrice na metabolické ukazatele	214
10	Indikace parenterální a enterální výživy	215
11	Obecné principy parenterální výživy	219
11.1	Periferní parenterální výživa	221
11.2	Parenterální výživa systémem all-in-one	222
11.2.1	Podání parenterální výživy systémem all-in-one	222
11.2.2	Typy směsí all-in-one	225
11.2.3	Složení, příprava a kontrola směsí all-in-one	226
11.2.4	Pravidla pro přípravu směsí all-in-one	228
11.3	Stabilita směsí parenterální výživy	231
11.3.1	Stabilita lipidových emulzí	232
11.3.2	Stabilita kalcia a fosfátů	235
11.3.3	Stabilita vitaminů	236
11.3.4	Stabilita stopových prvků	236
11.3.5	Stabilita léků ve směsích all-in-one	236
12	Přístupové cesty pro parenterální výživu	239
12.1	Přístup do periferního žilního systému	240
12.2	Zavedení katétru nebo kanyly do periferní žíly	240
12.3	Přístupové cesty do centrálního žilního systému	241
12.4	Zavádění katétru cestou vena subclavia a vena jugularis	244
12.5	Technika punkce a katetrizace vena subclavia	246
12.6	Technika zavádění centrálního žilního katétru pro dlouhodobé nebo trvalé použití	248
12.6.1	Zvláštní požadavky katétrů pro dlouhodobou nebo trvalou parenterální výživu v domácím prostředí	251
12.7	Péče o centrální žilní katétr	251

12.8 Některé speciální pokyny důležité pro bezpečné zavádění centrálního venózního katétru a péči o katétra	254
13 Komplikace parenterální výživy a jejich prevence	257
13.1 Mechanické komplikace	257
13.2 Septické komplikace centrálního žilního katétru	262
13.3 Metabolické komplikace parenterální výživy	265
13.3.1 Přetížení nutričními substráty („overfeeding“ syndrom)	265
13.3.2 Dysbalance a chybění některých aminokyselin	267
13.3.3 Poruchy metabolismu lipidů	268
13.3.4 Karenční stavy jako metabolická komplikace v parenterální výživě	268
13.3.5 Poškození jaterních funkcí při úplné parenterální výživě	269
13.3.6 Komplikace způsobené cestou podání parenterální výživy	269
13.3.7 Toxické produkty a xenobiotika v parenterální výživě	269
13.3.8 Opatření snižující metabolické komplikace parenterální výživy	270
14 Enterální výživa – principy a zvláštnosti použití v intenzivní péči	273
14.1 Digestce, resorpce a metabolismus perorálně přijatých nutričních substrátů	273
14.1.1 Lipidy	273
14.1.2 Sacharidy	275
14.1.3 Proteiny	278
14.2 Obecné a fyzikální charakteristiky enterálních přípravků	281
15 Indikace a kontraindikace enterální výživy	283
15.1 Indikace enterální výživy	283
15.2 Kontraindikace enterální výživy	283
15.3 Rozdělení tekutých výživ	283
15.3.1 Tekuté výživy připravené kuchyňskou technologií	284
15.3.2 Polymerní formule	285
15.3.2.1 Bílkoviny	286
15.3.2.2 Tuky	286
15.3.2.3 Sacharidy	286
15.3.2.4 Elektrolyty, vitaminy a stopové prvky	286
15.3.3 Elementární a oligomerní diety	287
15.3.3.1 Elementární formule I. generace	287
15.3.3.2 Elementární formule II. generace (oligomerní diety)	287
15.3.4 Orgánově specifické enterální tekuté výživy (enterální léčebné přípravky)	288
15.3.4.1 Modulové diety	288
15.3.4.2 Stresové formule enterální výživy	289
15.3.4.3 Imunomodulační enterální přípravky	290
15.3.4.4 Orgánově specifické enterální formule ovlivňující funkci střeva	290
15.3.4.5 Další specifické enterální výživy	291

16 Technika enterální výživy	293
16.1 Vlastnosti enterálních sond	294
16.2 Materiál používaný na enterální sondy	295
16.3 Úpravy sondy pro snadnější zavádění a udržení v pozici	295
16.4 Zavádění enterálních sond	297
16.4.1 Zavádění nazoenterální sondy	297
16.4.2 Endoskopické zavádění gastrické a jejunální sondy	298
16.4.3 Chirurgické provádění gastrostomie a punkční jejunostomie	298
16.5 Vaky a kontejnery na enterální výživu	298
16.6 Technika podávání enterální výživy	301
16.7 Režimy podávání enterální výživy	302
16.8 Důležitá bezpečnostní pravidla pro použití enterální výživy	303
16.9 Komplikace enterální výživy	303
16.9.1 Komplikace při zavádění enterální sondy	304
16.9.1.1 Komplikace zavádění nazogastrických a nazoenterálních sond	304
16.9.1.2 Komplikace gastrostomie prováděné chirurgicky	305
16.9.1.3 Komplikace perkutánní endoskopické gastrostomie a gastrojejunostomie	305
16.9.2 Mechanické komplikace použití enterální sondy	305
16.9.2.1 Komplikace použití nazogastrické a nazoenterální sondy	305
16.9.2.2 Ucpání gastrické nebo enterální sondy	306
16.9.2.3 Komplikace způsobené přívodním setem a enterálními pumpami	307
16.9.3 Klinické komplikace enterální výživy	308
16.9.3.1 Průjem	308
16.9.3.2 Kontaminace enterálního přípravku	311
16.9.3.3 Aspirace	312
16.9.4 Nutriční a metabolické komplikace enterální výživy	313
16.9.4.1 Nedostatečné nutriční zajištění	313
16.9.4.2 Přetížení nutričními substráty – hyperalimentace	315
16.9.4.3 Syndrom enterální výživy	318
17 Farmakologické a farmaceutické aspekty parenterální a enterální výživy	321
17.1 Inkompatibility a jejich typy	321
17.1.1 Fyzikální inkompatibility parenterální výživy	322
17.1.2 Speciální toxikologické aspekty aditiv v parenterální výživě pro děti	323
17.1.3 Fyzikální inkompatibility s enterálními přípravky	324
17.2 Metody snížení výskytu fyzikálních inkompatibilit v umělé výživě	325
17.3 Farmakologické inkompatibility	326
17.3.1 Farmakologické ovlivnění enterální výživy	326
17.3.2 Farmakokinetické inkompatibility zhoršující biologickou dostupnost léku	328
17.3.3 Ovlivnění farmakokinetiky podle místa podání léku	329

17.4 Obecné farmaceutické aspekty parenterální výživy	331
17.4.1 Speciální farmaceutické problémy směsí all-in-one	334
17.4.2 Účinek pH v roztocích pro parenterální výživu a v systémech all-in-one	334
17.4.3 Skladování směsí pro parenterální výživu	335
17.4.4 Farmakologické aspekty vícekomorových vaků pro parenterální výživu	336
Doporučená literatura	339
SPECIÁLNÍ ČÁST – UMĚLÁ VÝŽIVA U VYBRANÝCH ONEMOCNĚNÍ A SITUACÍ V INTENZIVNÍ PÉČI	345
Úvod	347
18 Umělá výživa při renální insuficienci	349
18.1 Charakteristika renální insuficience	349
18.2 Zhodnocení nutričního stavu u nemocného s renální insuficiencí	350
18.3 Metody stanovení a monitorování nutričního stavu nemocných s renálním selháním	351
18.4 Nutriční potřeba u nemocných s akutní renální nedostatečností	353
18.4.1 Potřeba energie	353
18.4.2 Potřeba vitaminů a stopových prvků	353
18.4.3 Potřeba elektrolytů	354
18.5 Metabolické a nutriční změny	354
18.6 Cesty podání nutriční podpory	356
18.7 Sledování stavu výživy	357
19 Umělá výživa při poškození jater	359
19.1 Akutní insuficience jater	359
19.2 Nutriční podpora při jaterním selhání	363
20 Umělá výživa při respiračním selhání	367
20.1 Metabolismus a funkce dýchacího svalstva	367
20.2 Potřeba nutričních substrátů a jejich vliv na plicní funkce	369
20.2.1 Potřeba proteinů a aminokyselin	369
20.2.2 Potřeba tuků	370
20.2.3 Potřeba sacharidů	371
20.2.4 Potřeba minerálů	371
20.2.5 Potřeba tekutin	372
20.2.6 Účinek realimentace na plicní funkce	372
20.3 Praktická doporučení pro nutriční podporu při respiračním selhání	373
21 Umělá výživa při srdečním selhání	375
21.1 Vodní, iontová a acidobazická rovnováha při srdečním selhání	376
21.2 Utilizace makronutrientů při srdečním selhání	379

21.2.1	Potřeba glukózy	379
21.2.2	Potřeba mastných kyselin	379
21.2.3	Potřeba bílkovin	380
21.2.4	Potřeba energie	380
21.3	Praktická doporučení pro složení umělé výživy při srdečním selhání	381
22	Umělá výživa při poškození střeva	383
22.1	Zánětlivé poškození střeva	383
22.1.1	Nutriční terapie zánětlivých střevních onemocnění	384
22.2	Syndrom krátkého střeva	387
22.2.1	Nutriční podpora po zvládnutí časně pooperační fáze u syndromu krátkého střeva	389
22.3	Radiační enteritida	390
22.4	Celiakie (glutenová enteropatie)	391
23	Umělá výživa při akutní pankreatitidě	393
23.1	Kritéria závažnosti akutní pankreatitidy	394
23.2	Základní principy léčby	395
23.2.1	Nová koncepce metabolické péče a umělé výživy	395
23.2.2	Časná iontová a objemová resuscitace	397
23.2.3	Metabolismus minerálů u akutní pankreatitidy	398
23.2.3.1	Změny v mineralogramu	398
23.2.3.2	Deplece sodného, draselného a chloridového iontu	398
23.2.3.3	Poruchy metabolismu kalcia a magnezia	398
23.3	Role umělé výživy v léčbě akutní pankreatitidy	400
23.3.1	Potřeba energie	401
23.3.2	Indikace a taktika použití nutriční podpory	401
23.3.3	Výběr nemocných vhodných pro nutriční podporu	401
23.3.4	Cesta podání a složení umělé výživy	402
24	Umělá výživa a metabolická podpora při popáleninovém traumatu	407
24.1	Přehled patofyziologických reakcí ovlivňujících potřebu nutriční podpory při popálení	407
24.1.1	Destrukce kůže termickým inzultem	407
24.1.2	Metabolická odpověď na popáleninové trauma	408
24.1.3	Oběhové a imunologické změny	408
24.2	Nutriční potřeba při popáleninovém traumatu	409
24.2.1	Potřeba energie	409
24.2.2	Potřeba sacharidů	409
24.2.3	Potřeba proteinů a role specifických aminokyselin	410
24.2.4	Potřeba tuků	412
24.2.5	Potřeba vitaminů a mikronutrientů	412
24.2.6	Potřeba tekutin a objemová resuscitace	413
24.2.7	Léčba hypermetabolizmu	414
24.2.7.1	Stimulace anabolizmu	415
24.3	Laboratorní sledování	416

25	Nutriční podpora a metabolická péče v kritickém stavu a při syndromu multiorgánového selhání (MODS)	417
25.1	Přínos nutriční podpory v kritickém stavu	419
25.2	Patofyziologické základy nutriční podpory u kritických pacientů	419
25.3	Praktické pokyny pro léčbu a její sledování	423
25.3.1	Hrazení energie	423
25.3.2	Hrazení bílkovin	423
25.3.3	Obecná pravidla a monitorování	423
26	Umělá výživa při traumatu a v perioperačním období	425
26.1	Praktický postup při indikaci perioperační umělé výživy	425
26.2	Složení umělé výživy při traumatu a perioperační přípravě	426
26.2.1	Potřeba energie	426
26.2.2	Výpočet dávky bílkovin, tuků a sacharidů	426
26.3	Role nutričních substrátů při operaci a traumatu	427
27	Umělá výživa a metabolická péče při infekcích, syndromu systémové zánětlivé odpovědi a sepsi	429
27.1	Mediátory systémové zánětlivé odpovědi a sepsy	431
27.2	Praktická doporučení pro umělou výživu při syndromu systémové zánětlivé reakce a sepsi	435
27.2.1	Hrazení energie	435
27.2.2	Hrazení aminokyselin	435
27.2.3	Hrazení lipidů	436
27.2.4	Hrazení sacharidů	437
28	Nutriční podpora u neurologických pacientů	439
28.1	Nutriční vyšetření u neurologických pacientů	441
28.2	Doporučení pro umělou výživu v neurologii	441
28.2.1	Potřeba energie	441
28.2.2	Hrazení bílkovin	441
28.2.3	Hrazení sacharidů	442
28.2.4	Potřeba makroprvků, stopových prvků a vitaminů	442
28.2.5	Úprava přívodu tekutin	442
28.3	Indikace nutriční podpory u neurologických onemocnění	443
28.3.1	Amyotrofická laterální skleróza	444
28.3.2	Sclerosis multiplex	444
28.3.3	Parkinsonova nemoc	444
28.3.4	Alzheimerova nemoc	445
28.3.5	Myastenia gravis	445
28.3.6	Akutní cerebrovaskulární příhody	445
28.3.7	Nutriční podpora u poranění míchy	445
29	Nutriční podpora při nádorových onemocněních	447
29.1	Indikace a doporučení umělé výživy u onkologických pacientů	451
29.2	Účinek umělé výživy na nutriční stav a klinické výsledky	452

30 Umělá výživa v intenzivní péči při diabetes mellitus	453
30.1 Nutriční podpora při diabetu	453
30.2 Parenterální výživa u diabetiků v intenzivní péči	455
30.3 Enterální výživa u diabetiků v intenzivní péči	456
30.4 Vliv diabetických komplikací na umělou výživu	456
30.4.1 Diabetická gastroparéza	456
30.4.2 Průjem	457
30.4.3 Renální selhání	457
31 Umělá výživa a transplantace parenchymatózních orgánů	459
31.1 Příčiny malnutrice a její důsledky v posttransplantačním období	459
31.2 Nutriční podpora před transplantací a její vliv na posttransplantační průběh	461
31.3 Nutriční podpora v období po transplantaci orgánů	462
31.3.1 Potřeba energie	462
31.3.2 Hrazení bílkovin	462
31.3.3 Hrazení sacharidů a tuků	464
31.3.4 Hrazení vitaminů a stopových prvků	464
32 Nutriční podpora při transplantaci kostní dřeně a kmenových buněk	465
32.1 Fáze přípravy	465
32.2 Fáze chemoterapie a radioterapie	465
32.3 Fáze neutropenie	466
32.4 Nutriční podpora při léčbě poškození orgánů v posttransplantačním období	468
32.4.1 Poškození jater	468
32.4.2 Poškození ledvin	468
32.4.3 Poškození plic	468
32.4.4 Neurologická poškození	469
32.4.5 Poškození gastrointestinálního traktu	469
32.4.5.1 Mukozitida a ústní infekce	469
32.4.5.2 Dysfagie a ezofagitida	469
32.4.5.3 Poškození střeva	469
32.5 Přejít z umělé výživy v posttransplantačním období na perorální příjem	470
33 Umělá výživa u obézních pacientů v intenzivní péči	471
33.1 Nutriční zajištění obézních pacientů	472
33.1.1 Potřeba energie	472
33.1.2 Potřeba bílkovin	473
33.2 Hypokalorická nutriční podpora	473
34 Struktura a funkce nutričního týmu	475
34.1 Úkoly nutričního týmu	475
34.2 Role jednotlivých členů nutričního týmu	476

35 Hodnocení kvality péče a ekonomické aspekty umělé výživy	481
35.1 Prevalence malnutrice v závislosti na onemocnění	481
35.2 Terminologie zdravotně-ekonomických vztahů	481
36 Etické a právní principy při rozhodování o ne zahájení nebo ukončení umělé výživy	483
Doporučená literatura	487
PŘÍLOHY	491
Příloha 1: Seznam doporučených postupů ESPEN (guidelines) pro parenterální a enterální výživu	493
Příloha 2: Přehled důležitých výrobků pro zajištění parenterální a enterální výživy	495
TABULKOVÁ PŘÍLOHA	501
Seznam zkratk	519
Rejstřík	523

Předmluva

Na zasedání vědeckých rad lékařských fakult a univerzit, v grantových agenturách či při obhajobách doktorských disertačních prací občas proběhne vášnivá diskuse o tom, zda je praktická medicína věda či umění. Spor je to do značné míry akademický, byť má řadu praktických dopadů, které se týkají například názvů doktorských studijních programů nebo habilitačních oborů. Sám se domnívám, že medicína je praktické povolání se striktně vědeckými podklady. Lékařská věda tvoří v každém případě jeden z mocných pilířů medicíny, mezi stejně důležité pilíře pak patří lékařská etika. Jejím praktickým důsledkem v lékařském povolání je nasazení ve prospěch nemocného, v intenzivní péči kdykoliv, často v noci, mnohdy v podmínkách fyzického, psychického i emočního stresu.

Lékařská věda v posledních desetiletích postoupila od stále jemnějších fyziologických poznatků k aplikované molekulární genetice či podrobné biochemii buněk a jednotlivých jejích organel. Posun ke stále drobnějšímu detailu představuje praktickou aplikaci karteziánského modelu myšlení. Jeho rizikem je zabřednutí do detailu a neschopnost vnímat celek. Za těchto okolností výživa a metabolismus představují důležitý faktor integrace a významný zdroj schopnosti vnímat potřeby organismu z celkového hlediska. Stále více rozumíme energetickému metabolismu jednotlivých buněk či jejich zapojení do vzájemné orchestrace buněk a orgánů při získávání ATP za bazálních podmínek, postprandiálně či ve výrazném katabolismu, který charakterizuje těžké onemocnění. Přitom právě tvorba ATP v každé jednotlivé buňce představuje společný základ základů funkce celého organismu. Proto pochopení zákonitostí energetického i dalšího intermediálního metabolismu na jedné straně sjednocuje lékaře různých odborností a na straně druhé umožňuje nutriční a metabolickou podporu, která významně přispívá ke snížení úmrtnosti v mnoha lékařských oborech a při mnoha chirurgických výkonech, především však zlepšuje životní vyhlídky i kvalitu života mnoha tisíců nemocných v naší zemi a milionů pacientů na celém světě.

Monografie publikovaná zralým autorem s dlouhou zkušeností přináší nutně i osobní hledisko spojené s pozorováním osudů vlastních nemocných. Proto je pohled, který je současně také ohlédnutím, tolik cenný. Pokud má autor cenné mezinárodní zkušenosti z účasti na kongresech a z členství ve výborech mezinárodních organizací či je-li autorem publikací v mezinárodně uznávaných kvalitních časopisech, je to jednoznačně z jeho díla patrné. Monografie profesora Zadáka tak naplňuje vše pozitivní, co lze od knihy autora tak zkušeného čekat. Odvolává se na fyziologické základy oboru, které podává jak s patřičným detailem, tak také s důležitým nadhledem. Vědecký základ našeho povolání, tedy jeho status quo, vyzařuje z každé kapitoly. Je důležitý pro praktické návody a postupy. Ty jsou

často doprovázeny kritickou úvahou ukazující na otevřené problémy a záležitosti, ve kterých stále panují nejednotné názory. Mezi řádky pak ještě probleskuje důležitý podklad našeho přístupu, totiž etický základ medicíny. Příjem nutričních substrátů a tekutin totiž patří k tomu nejstaršímu a současně stále velmi aktuálnímu, co naši nemocní potřebují. V evropských i našich nemocnicích doposud nemá adekvátní nutriční přísun zajištěno okolo třiceti procent nemocných.

Shrnuto nakonec – kniha profesora Zadáka, vycházející nyní již ve druhém, aktualizovaném a rozšířeném, vydání, je čtením, kterým získají mnohé jak její čtenáři, tak nepochybně i mnozí nemocní. Představuje vynikající nástroj integrace ve vnitřním lékařství i v celé medicíně. Je dílem zralého autora, který je po řadu desetiletí svého produktivního života spojen se svým tématem. Je nepochybným vkladem do fondu kvalitních českých lékařských monografií. Proto přání, aby byla tak úspěšná jako její první vydání, je téměř zbytečné.

Florence, během sjezdu Evropské společnosti pro parenterální a enterální výživu, září 2008

Michal Anděl

OBECNÁ ČÁST

PATOFYZIOLOGICKÉ ZÁKLADY A TECHNIKA UMĚLÉ VÝŽIVY V INTENZIVNÍ PÉČI

Úvod

Medicína udělala v posledních desetiletích významný pokrok, zejména v hlubším poznání mechanismů metabolických dějů na molekulární úrovni. Zatímco dříve klinicky zaměřený lékař potřeboval hlavně znalost faktů a schopnost jejich praktické aplikace, je dnes zcela nepostradatelné, aby každý úspěšně pracující lékař v kterémkoliv klinickém oboru chápal podstatu metabolických dějů na molekulární úrovni a uměl je spojovat s praktickými důsledky v klinických situacích. Pokud klinik kterékoliv úrovně nechápe, „jak mechanismy fungují“, zůstává mu v klinické medicíně mnoho i často se vyskytujících jevů záhadou. Neumí na ně adekvátně reagovat, protože při současné explozi poznatků v medicíně není možné memorovat všechny klinické situace, které mohou vzniknout. Jediným řešením je **hluboké pochopení molekulárních a patofyziologických základů chorob a možností jejich ovlivňování terapeutickými prostředky**. Proto si tato knížka klade v prvé řadě za cíl vysvětlovat na základě teoretických znalostí situace a jevy, se kterými se lékař setká ve své každodenní praxi, a naučit se tyto teoretické znalosti správně aplikovat.

Lékařská praxe je nemyslitelná bez znalosti a respektování mechanismů metabolismu a výživy. Organismus funguje jako termodynamický systém, který získává energii z chemických vazeb látek obsažených v potravě a přeměňuje ji na mechanickou, elektrickou a tepelnou energii.

V posledních 30 letech výrazně stoupl zájem o problematiku tvorby a výměny energie v organismu. Tento zájem byl iniciován zvyšováním znalostí mechanismů získávání energie a také možností měřit energetickou výměnu v organismu pomocí indirektní energometrie. Současně byla zjištěna důležitost účinného získávání energie v průběhu patologických dějů, zejména při postižení základních životních funkcí. Patologické procesy mají za následek výrazné změny v metabolismu energetických substrátů a podstatně je ovlivněn i proces ukládání a mobilizace energetických zdrojů.

Lidský organismus závisí energeticky na buněčných organelách – mitochondriích, které generují energii potřebnou pro udržení tepla a přečerpávání iontů proti koncentračním spádům a energii potřebnou pro pohyb, vytváření bioelektrických potenciálů a biosyntéz v organismu. Všechny tyto formy energie jsou získávány oxidací živin. Zdrojem energie v nutričních substrátech je chemický potenciál charakterizovaný velkou hustotou elektronů. Elektrony jsou v průběhu oxidace transportovány podél proteinových řetězců zakotvených ve vnitřní membráně mitochondrií neprostupné pro ionty. Takto získaná energie je zachycena a konzervována v makroergních vazbách fosforylovaných nukleotidů (ATP). Uchování většího množství energie v ATP (a ostatních makroergních fosfátech) je nemožné, protože energie obsažená ve 14 kg tělesného tuku odpovídá 9000 kg ATP. Z toho je zřejmé, že ATP a ostatní makroergní fosfáty se nehodí k ukládání energie. Velmi podstatně

se mění metabolismus nutričních substrátů a získávání energie v patologických situacích (pooperační stav, trauma, sepse atd.). Změny metabolismu v uvedených patologických stavech jsou natolik charakteristické, že umožňují přizpůsobit kvalitu a kvantitu nutričních substrátů konkrétní potřebě nemocného a v některých případech i využít farmakologických a regulačních účinků nutrientů k léčbě závažných poruch metabolismu a výživy.

1 Metabolizmus při akutních onemocněních – reakce na kritický stav

Metabolické reakce na akutní onemocnění a kritický stav jsou charakterizovány celkovým zrychlením tělesného metabolismu. Tento jev, nazývaný hypermetabolizmus, je zcela obecný a vyskytuje se prakticky u všech akutních chorob. Je založen na kombinaci humorálních, nervových i zevních vlivů a mechanismů a je úměrný tíži akutního onemocnění. Součástí této reakce je mobilizace energetických rezerv využitím glukózy, aminokyselin a tuku s cílem zajistit dostatečnou energii pro obranné reakce a také dostupnost složek důležitých pro obranu před patogenním inzultem a pro regeneraci poškozených tkání. Součástí této reakce je přesun nezbytných komponent z různých oblastí organismu do místa poškození. Typickým případem takovéto reakce je hypermetabolizmus při zánětu a dramatický přesun bílkovin z viscerální oblasti do proteinů akutní fáze (reaktantů akutní fáze). Při dlouhém trvání tohoto hypermetabolického stavu a pokračující mobilizaci energetických a zejména proteinových rezerv a esenciálních složek (vitaminů, stopových prvků, esenciálních mastných kyselin) dochází k oslabování obranné reakce a zpomalování reparace poškozených tkání. Při postupném vyčerpání zásob organismu dochází k depleci esenciálních proteinů, tuků a dalších důležitých součástí organismu a výsledkem je selhání imunitních funkcí, svalových funkcí a selhávání orgánů, zejména srdce, plic, gastrointestinálního systému a ledvin. K rychlejšímu vyčerpání rezerv a zhoršení orgánových funkcí dochází, jestliže před vznikem onemocnění předcházela malnutrice nebo přetrvává působení infekce, případně jiné patogenní noxy.

Metabolická odezva na stresovou zátěž byla studována v minulém století sirem Davisem Cuthbertsonem z Glasgow, který v roce 1942 definoval hypometabolické a hypermetabolické období v průběhu akutního onemocnění. Bezprostředně po úrazu nebo jiné akutní situaci vzniká fáze snížené oběhové aktivity spojené s hypometabolismem a sníženou metabolickou aktivitou tkání, která trvá 24–48 hodin (ebb fáze šoku), v příznivém případě pak přechází do stadia se zvýšenou cirkulací, zvýšenou spotřebou kyslíku a s hypermetabolickým stavem jako obrazem úspěšné aktivace obranných a reparačních procesů v organismu (flow fáze šoku).

Odpověď na rozsáhlé traumatické poškození nebo popálení, která vede k masivnímu uvolnění prozánětlivých cytokinů mechanismy obrany proti inzultu, se nazývá **systémová zánětlivá odpověď** (SIRS – systemic inflammatory response syndrome). Dochází k aktivaci destiček a makrofágů, která navazuje na uvolnění mediátorů skupiny interleukinů (TNF- α , IL-6, IL-8). Interleukiny mají regulační účinek a zajišťují rovnováhu ve smyslu stimulace, ale také potlačují excesivní zánětlivé a imunitní odpovědi. Cytokiny IL-4 a IL-10 a receptorový antagonist IL-1 se zvyšují při rozsáhlém rozpadu tkání a v systémové cirkulaci vedou k relativní supresi přestřelené imunitní reakce. Vytváří se tak ochrana proti excesivnímu a prodlouženému

působení jak proinflamatorních, tak antiinflamatorních cytokinů, představující pro nemocného riziko, které zvyšuje mortalitu. Tato vyrovnávací reakce se označuje jako **syndrom kompenzatorní protizánětlivé odpovědi (CARS – compensatory antiinflammatory response syndrome)**.

1.1 Hypometabolická (ebb – odlivová) fáze šoku

Hypometabolická fáze šoku je systémová reakce, která následuje po traumatu, operaci nebo jiném závažném onemocnění, např. krvácení z gastrointestinálního traktu, endotoxinovém šoku a dalších patologických vlivech. Tato fáze je charakterizována celkovým hypoxickým a toxickým potlačením metabolické aktivity tkání, sníženou spotřebou kyslíku, sníženým minutovým srdečním objemem, výraznou periferní vazokonstrikcí způsobenou uvolněním katecholaminů a permisivním účinkem stresových steroidů na efekt katecholaminů. Tělesná teplota je snižena, je výrazná aktivace sympatického nervového systému a výrazná aktivace hypotalamicko-pituitárně adrenální osy. Dochází ke zvýšení glykemie a k rozvoji glukózové intolerance při inzulinové rezistenci tkání.

Vzestup katecholaminů má za následek aktivaci lipolýzy cestou hormonsenzitivní lipázy, dochází k explozivnímu uvolnění volných mastných kyselin, které nejsou dostatečně rychle metabolizovány. Důsledkem je jejich vzestup v plazmě, který se projevuje negativně ve vnitřním prostředí. Vazokonstrikcí, uzavřením systémového řečiště vlivem uvolněných katecholaminů a při sníženém minutovém srdečním objemu dochází ke hromadění laktátu ve tkáních a posléze k jeho vzestupu v plazmě s rozvojem metabolické acidózy.

Poškození kapilár vlivem hypoxie a hromadění kyselých katabolitů vede k jejich zvýšené permeabilitě a často enormní sekvestraci tekutin do intersticia. Tato sekvestrace prodlužuje dráhu mezi kapilárou a intracelulárním prostorem, což má za následek zhoršený transport kyslíku a živin do buňky a zhoršené odstraňování katabolitů z intracelulárního prostoru. Pokračováním tohoto děje je selhání energetických transportních mechanismů v buněčné membráně s následným pronikáním natria intracelulárně zvýšením vody a katabolitů uvnitř buňky a zvětšením jejího objemu. Tento obraz energeticko-dynamického selhání buněčného metabolismu (sick cell syndrome) byl morfologicky znám patologům již před mnoha desítkami let a byl nazýván kalným zduřením (cloudy swelling). Mechanismus těchto patofyziologických dějů musí být dobře znám každému, kdo léčí kritické pacienty a zabývá se metabolickou péčí, protože přerušení tohoto fatálního řetězce je cílem léčby ebb fáze šoku v prvních hodinách postagresivního stavu.

V současné době je známo mnoho detailů, jak celý proces probíhá na molekulární úrovni, včetně úlohy důležitých mediátorů těchto dějů, např. cytokinů. To umožnilo účinně zasahovat do nejčasnější postresuscitační a postagresivní (ebb) fáze šoku, jejíž včasné úspěšné zvládnutí často rozhoduje o osudu nemocného.

1.2 Hypermetabolická (flow – přílivová) fáze šoku

Po úspěšném překonání hypometabolického období nastává období rezistence a reparace, kdy organismus dosahuje dlouhodobější metabolické a energetické rovnováhy, která mu umožní přežít závažné poškození. Obvykle toto období nastupuje za 48 hodin po inzultu a plně bývá tato fáze u závažných stavů rozvinuta na konci prvního týdne po inzultu. Minutový srdeční objem se vrací k normálním nebo spíše zvýšeným hodnotám a má tendenci stoupat. Objevuje se hyperkinetická cirkulace s vazodilatací, zejména ve viscerální oblasti. Zvyšuje se prokrvení ledvin a jater a vlivem lokálních mediátorů i celkové humorální reakce stoupá v poškozené (poraněné) oblasti metabolický obrat. Přetrvává retence sodíku s hypervolemií a mnohdy generalizovaným edémem. I při výraznějších ztrátách svalového proteinu hyperkatabolizmem a ztrátě zásobních energetických substrátů zůstává tělesná hmotnost setrvalá, případně stoupá vlivem zadržení sodíku, a tím i vody. Spotřeba kyslíku je zvýšená a obvykle stoupá do druhého týdne od patologického inzultu, kdy začíná vytvářet plató. S velmi proměnlivým opožděním dochází ke zvyšování ztrát dusíku jako výrazu mnohdy excesivního katabolizmu bílkovin a vyplavování zadržených dusíkatých látek.

Fáze hypermetabolizmu je charakterizována zvýšenou potřebou energetických substrátů, které jsou mobilizovány ze zásob, a tak dochází k rychlému spotřebovávání zásob proteinů a po obnovení oxidace mastných kyselin i tukových rezerv. Během hypermetabolické fáze dochází k vzestupu plazmatických hladin glukózy jako důsledku glukózové intolerance a částečné inzulinové rezistence (stresový nebo traumatický diabetes). Postupně se však zvyšuje periferní utilizace glukózy, která stoupá zejména v poškozené – reparující se oblasti organismu. V období rozvinuté hypermetabolické fáze bývá až extrémně zvýšená glukoneogeneze, kterou není možné suprimovat ani exogenně přiváděnou glukózou.

Charakteristickou známkou dobře postupujícího návratu k normálnímu metabolismu je i mobilizace a oxidace mastných kyselin, které začínají být preferenčně využívány před aminokyselinami. Ve flow fázi však utilizace mastných kyselin nedosahuje žádoucích hodnot, jaké jsou běžné u nestresového hladovění (lačnění). Metabolickou odezvu na hypometabolickou (ebb) a hypermetabolickou (flow) fázi při kritickém onemocnění demonstruje tabulka 1.1.

Hypermetabolizmus a zvýšený energetický výdej v hypermetabolické fázi šoku vede k vysokým nárokům na cirkulaci, ke zvýšení tepové frekvence a minutového srdečního objemu. Typickým projevem hypermetabolické odpovědi je zvýšený obrat mastných kyselin a vytváření cyklů triacylglyceroly – mastné kyseliny a cyklu glukóza – glukoneogeneze, které jsou neproduktivní a dosahují někdy zvýšení na 250–450 % ve srovnání se zdravými jedinci.

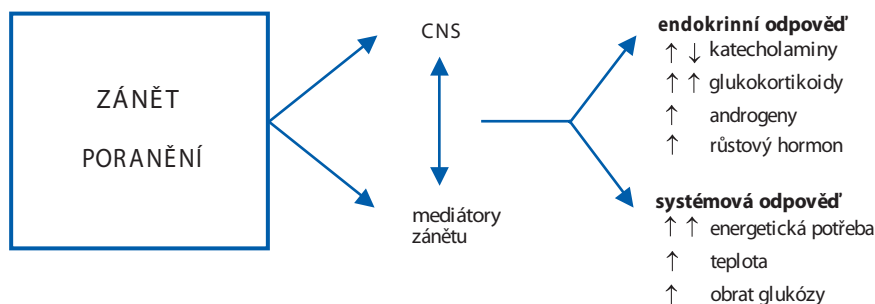
Masivní uvolnění mastných kyselin vlivem katecholaminů nemusí být vždy efektivně následováno jejich vychytáváním v játrech a vazbou na albumin, takže může být dosaženo jejich toxických hladin s negativním efektem volných mastných

Tab. 1.1 *Metabolická reakce na kritický stav*

	<i>Hypometabolická (ebb) fáze</i>	<i>Hypermetabolická (flow) fáze</i>
spotřeba O ₂	↓	↑
tělesná teplota	↓	↑
periferní rezistence	↑	↓
srdeční minutový objem	↓	↑
odpad dusíku	–	↑
glykemie	↑	↑
glukoneogeneze	↓↑	↑
laktát	↑	–
volné mastné kyseliny	↑	↑↑
katecholaminy, glukagon, kortizol	↑↑	↑
inzulin	↓	↑
inzulinová rezistence	↑	↑
produkce cytokinů	↑	↑
REE (klidová energetická hodnota)	↓	↑

kyselin na neurony. Cyklicky reesterifikované mastné kyseliny vedou k ukládání triacylglycerolů v játrech, která však nejsou schopna dostatečně rychle transportovat tuk ve formě lipoproteinů do oběhu, takže vzniká steatóza jater. Na změnách metabolických a endokrinních regulací se podílí jak vliv centrálního nervového systému, tak účinek zánětlivých mediátorů (obrázek 1.1).

Hypermetabolická fáze je spojena i s výrazným svalovým katabolismem, rezultuje v rychlém úbytku svalstva, který je možné jen obtížně korigovat pouze nutriční podporou.

**Obr. 1.1** *Počáteční fáze zánětu, která vyústí do hypermetabolismu*

Vedle proteinového katabolismu je pro přežití nejakutnější fáze onemocnění vitálně důležitá i zvýšená produkce proteinů akutní fáze, které mají prioritu před ostatními složkami v energetické a proteinové bilanci. Proteiny akutní fáze jsou definovány jako ty složky, jejichž koncentrace za normálních okolností při odpovědi na trauma a zánět stoupá i na úkor ostatních viscerálních a somatických proteinů. Hlavními reprezentanty těchto proteinů je C-reaktivní protein, sérový amyloid A, alfa-1-glykoprotein, alfa-1-antitrypsin, fibrinogen, haptoglobin a alfa-1-chymotrypsin. Mezi širší rodinu reaktantů akutní fáze patří i některé další složité proteiny, jako je lipoprotein LDL a lipoprotein(a). Tyto proteinové frakce jsou syntetizovány výhradně v játrech a hrají nezbytnou roli v reakci organismu proti virům a bakteriím, ale upravují i další tkáňové reakce, mezi něž patří proces hojení a ochrana tkání před rozpadovými produkty poškozených nekrotických tkání.

1.3 Adaptivní odpověď na stres a hladovění

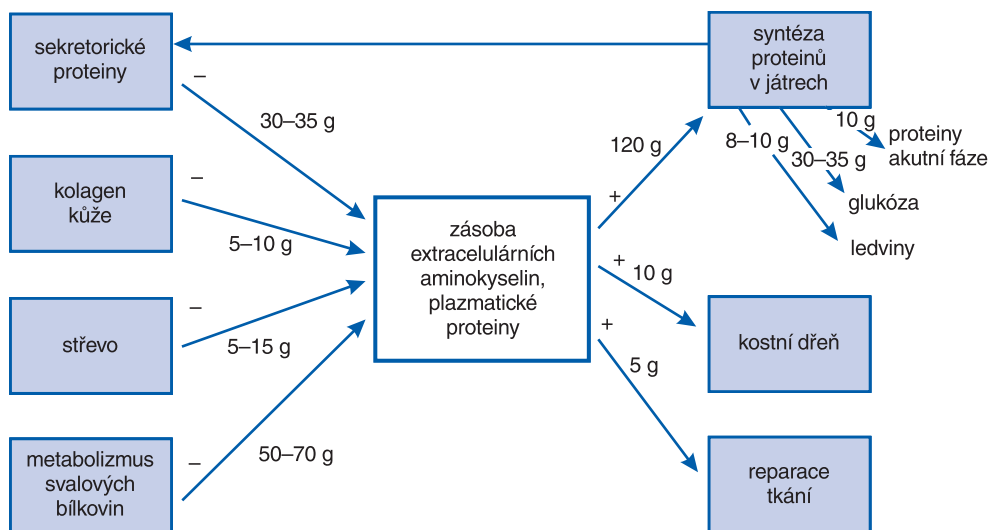
Hladovění (lačnění) vede k účelné reakci charakterizované mobilizací tukových látek a ketolátů s cílem chránit proteinové zásoby v organismu, a to ať už viscerální, nebo somatický protein. I poměrně nezávažné onemocnění nebo zranění může vyústit v kritický stav, jestliže pacient před tímto onemocněním trpěl zjevnou nebo latentní malnutricí. Při zátěži vedou katabolické hormony a mediátory k útlumu využití tukových zásob a neúčelnému krytí potřeby energie z aminokyselin. V této situaci zůstává tuková tkáň nevyužitá a potřeba energie je hrazena aminokyselinami z rychle odbourávaných bílkovin tkání, takže je tímto způsobem spotřebováno 300–400 gramů svalové tkáně nebo jiného proteinu (viscerálního proteinu, plazmatického proteinu) denně. Tím se vyvíjí tzv. proteinová (kwashiorkor-like) malnutrice, která je spojena s celou řadou pro nemocného negativních projevů. O tomto typu malnutrice bude pojednáno dále.

Zatímco nemocný po lehčí operaci nebo s méně závažným onemocněním, případně zdravý jedinec, překoná celkem bez škodlivých následků dva až tři dny hladovění a vzniklý deficit rychle kompenzuje obnovením normální výživy, u těžce nemocného nebo kriticky nemocného je po této době situace od prostého hladovění velmi odlišná. Neschopnost využívat tukové zdroje a tvořit ketolátky, které jsou ubikvitárním zdrojem energie pro všechny tkáně těla, vede ke stupňování proteinového katabolismu a zabránit ireverzibilním škodám u závažně stresovaného nemocného neschopného adaptivní reakce na hladovění se daří pouze agresivní nutriční podporou. Mimo to se ukazuje, že někteří jedinci se geneticky odlišují ve schopnosti ukládat a opět mobilizovat tuk v tukové tkáni. Nejsou schopni rychle tvořit ketolátky z mastných kyselin, uchovávají i přes vážný energetický deficit tukové zásoby nevyužité a enormně rychle spotřebovávají jako zdroj energie aminokyseliny, a to především ketogenní aminokyseliny valin, leucin, izoleucin. Podrobněji bude o důsledcích těchto mechanismů pojednáno ještě v souvislosti s rozdíly mezi marantickou a stresovou malnutricí.

2 Hormonální regulace, tkáňové mediátory a utilizace substrátů v akutním stavu

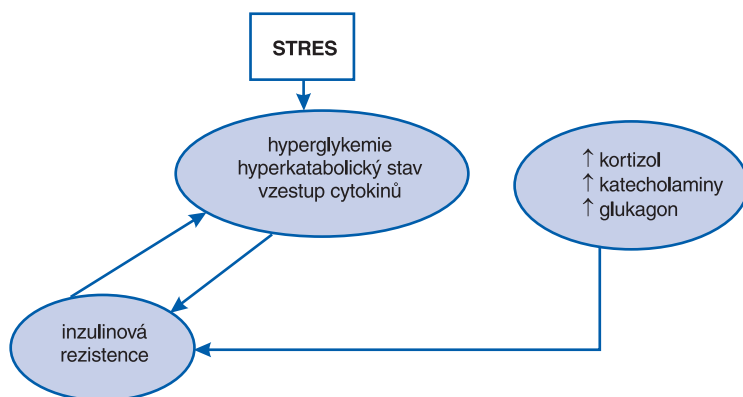
2.1 Účinky hormonů ve stresu

Primárními zdroji energie v těle jsou cukr a tuk. Zásoby sacharidů ve formě glykogenu umožňují krýt potřebu energie pouze po velmi krátký časový úsek, přibližně méně než půl dne. Více než 80 % tělesné energie je uskladněno v tuku. Avšak většina tkání, zejména ty, které hrají důležitou roli v reakci na stresovou zátěž (mozek, ledviny, leukocyty), nemůže tuk přímo utilizovat. Proto tělo musí pokračovat v syntéze glukózy po vyčerpání zásob glykogenu. Tato glukóza vzniká z velké části z aminokyselin cestou glukoneogeneze. Hlavním zdrojem aminokyselin pro glukoneogenezi je svalová bílkovina. Ta však představuje zásobu aminokyselin i pro syntézu důležitých funkčních bílkovin, v případě potřeby i reaktantů akutní fáze zánětu a ketolátek. Pokles proteinových zásob v organismu vede ke zhoršení imunity, jaterních funkcí a porušené funkci svalstva. Snížená je zejména výkonnost dechového svalstva, výkonnost kardiopulmonálního systému a dochází k narušení procesu reparace poškozených tkání a hojení. Kumulativní ztráta přibližně 25 % hmotnosti tělesné bílkoviny způsobuje smrt, většinou se jako komplikace v této situaci vyskytuje kardiopulmonální a imunitní selhání, které nejčastěji končí jako tzv. komplikující bronchopneumonie. Přesuny proteinů v zátěži jsou znázorněny na obrázku 2.1. Přesun proteinů do nejvíce postižených oblastí jako zdroj energie je ve



Obr. 2.1 Přesuny proteinů v zátěži (plazmatické bílkoviny se přesunují do reaktantů akutní fáze)

stresu regulován humorálními mechanizmy, v nichž důležitou roli hrají hormony (obrázek 2.2). Vedle hormonálních regulací však působí v procesu mobilizace energie z endogenních zásob další faktory, jako jsou cytokiny, metabolické produkty polynenasaturovaných mastných kyselin (tromboxany, prostaglandiny), oxid dusnatý a další. Působení endotoxinu na makrofágy a leukocyty vede k uvolnění celé kaskády cytokinů. ***Regulace metabolismu probíhá ve stresu různou rychlostí a rychlost metabolické odpovědi je plynule regulována od okamžité reakce až po metabolickou reakci, která může být v zájmu přežití organismu udržována velmi dlouhou dobu, řádově i mnoho dní.*** Přehled účinků katabolických i anabolických hormonů a rychlost jejich účinku dokumentuje tabulka 2.1.



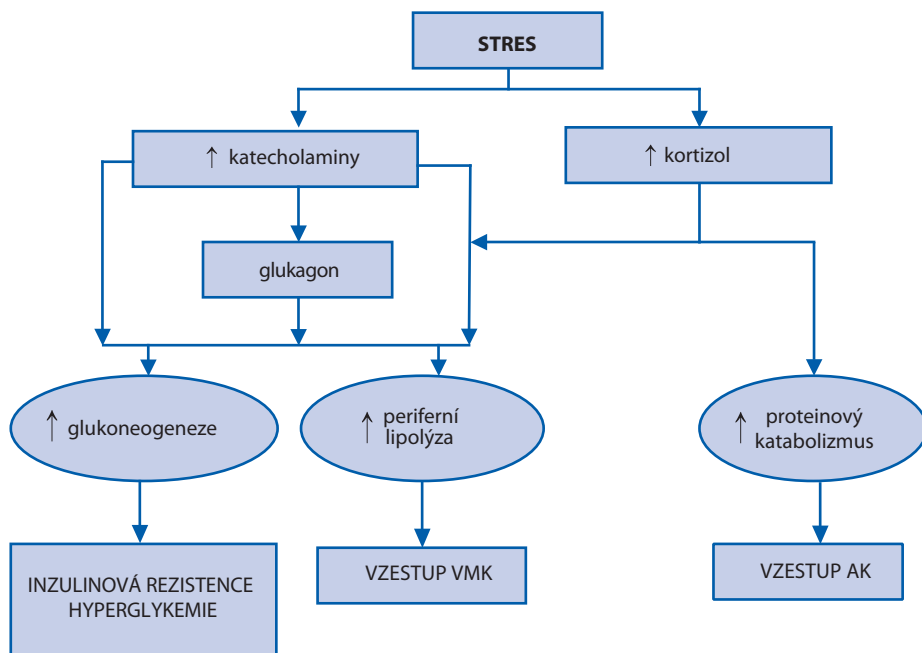
Obr. 2.2 *Stres a trauma vyvolávají hyperkatabolický stav, katabolismus proteinů a hyperglykémii vlivem stresových hormonů, inzulinové rezistence a cytokinů.*

Tab. 2.1 *Přehled účinku anabolických a katabolických hormonů v zátěži*

<i>Hormon</i>	<i>Rychlost metabolické odpovědi</i>	<i>Katabolismus proteinů</i>	<i>Syntéza proteinů</i>	<i>Ztráta i.v. volumu</i>	<i>Energetický výdej</i>
tyroxin	–	↑	–	↑	↑↑
androgeny	–	–	↑	↓	↑
STH	D	–	↑	↓	↑
kortizol	D	↑	–	↑	↑↑
glukagon	H	↑	–	↑	↑
inzulin	H	↓↓	–	↓	–
adrenalin	M	(↓)	(↑)	–	↑↑

↑ – zvýšení, ↓ – snížení, D – dny, H – hodiny, M – minuty

Ve skutečnosti je role anabolických a katabolických hormonů v řízení utilizace nutričních substrátů ve stresu velmi proměnlivá. Například hladina hormonů štítné žlázy se mění v zátěži poměrně málo a pravděpodobně tyto hormony, zejména v prvních fázích kritického stavu, nehrají podstatnou roli. Naopak kortizol, glukagon a katecholaminy v katabolické fázi výrazně stoupají a důležitou klinicky signifikantní protiváhu jim dělá inzulin a růstový hormon. Kortizol a glukagon se podílejí na vzniku stresové hyperglykemie a inzulin stoupá v protiváze jako reakce na hyperglykémii. Na inzulinové rezistenci se zřejmě významně podílejí zvýšené hladiny kortizolu, vysoké hladiny katecholaminů a volných mastných kyselin (obrázek 2.3).



VMK – volné mastné kyseliny, AK – aminokyseliny

Obr. 2.3 *Humorální odpověď na trauma*

2.1.1 Inzulin

Inzulin je v této situaci do značné míry považován za anabolický hormon. Evidentně tlumí lipolýzu a podporuje liposyntézu a významně, již ve fyziologických hodnotách, potlačuje proteolýzu až o 25 % a více. Současně stimuluje vstup aminokyselin do buněk a zvyšuje proteosyntézu. Již fyziologické hodnoty – plazmatické koncentrace inzulinu kolem 30 mikrojedenotek/ml – zvyšují proteosyntézu více než dvojnásobně.

Inzulín spolehlivě stimuluje proteosyntézu při rychlosti podávání 1 milijednotka/kg tělesné hmotnosti. Tato rychlost přívodu udržuje hodnotu plazmatického inzulínu až na koncentraci 100 mikrojednotek/ml. Většina klinických studií prokazuje signifikantní úlohu inzulínu v potlačení proteolýzy s poměrně mnohem menším přímým účinkem na proteosyntézu.

Daleko méně je prokázán účinek inzulínu na regulaci proteinové rovnováhy v terapeutickém použití u stresu, traumatu a při kritických stavech. Proti normálním fyziologickým podmínkám, kdy je účinek inzulínu tlumící proteolýzu výrazný, v zátěži je často přítomna významná inzulinorezistence, která vede k hyperglykemii i přes stoupající plazmatické hladiny inzulínu. Podle některých názorů (Frany, K. N., 1986) je mírná inzulinorezistence výhodná pro organismus v zátěži. Katabolické hormony kortizol, adrenalin a glukagon zvyšují výrazně produkci glukózy cestou glukoneogeneze. Inzulinorezistence do určité míry omezuje nadměrnou utilizaci glukózy v neporušených tkáních. Tak zbývá větší část glukózy k použití pro poškozené tkáně a dále tkáně, které nevyžadují inzulín k utilizaci glukózy, jako jsou leukocyty. Tímto způsobem je zajištěno více glukózy pro tkáně, které ji potřebují. V kritickém stavu musí tedy být inzulín (pokud je třeba jeho podání) aplikován ve farmakologických koncentracích, aby se překonala inzulinová rezistence. Farmakologické dávky inzulínu mohou nejen překonat inzulinovou rezistenci, dosáhnout snížení glykemie, ale také inhibovat proteinový katabolismus ve stresu. Při praktickém použití je koncentrace inzulínu potřebná k dosažení tohoto efektu pravděpodobně čtyřnásobkem fyziologické hodnoty.

Zatímco umělá výživa u stabilizovaného pacienta, pokud není diabetik, nevyžaduje exogenní inzulín, podávání inzulínu v průběhu parenterální výživy a stresu je pravidlem jak pro prevenci hyperglykemie, tak pro zlepšení dusíkové bilance. Exogenní inzulín a těsná kontrola glykemie zlepšují prognózu kardiochirurgických nemocných (Van den Berghe, 2001).

V nejnovější literatuře a posledních studiích již obecné preferování inzulinoterapie v kritickém stavu není přijímáno jednoznačně a poukazuje se na mnoho kontroverzí (Marik, P. E., 2007, Devos, P., 2007).

Praktické klinické důsledky a nové pohledy na inzulinorezistenci a inzulinoterapii nemocných na JIP budou ještě doplněny v kapitole pojednávající o metabolismu glukózy ve výživě nemocných v intenzivní péči.

2.1.2 Růstový hormon

Četné studie (Wright, P. D., 1975) referují o zvýšených hladinách růstového hormonu (STH) při kritické zátěži způsobené sepsí, popálením nebo velkou operací. Existuje však skupina prací, které tento nález nepotvrzují, a dokonce poukazují na snížené hladiny růstového hormonu. Tento rozpor může být způsoben různým stup-

něm stresové zátěže a také skutečností, že růstový hormon je secernován v pulzech a má výraznou diurnální vazbu. Nejvyšší koncentrace růstového hormonu jsou pozorovány bezprostředně po vzniku stresové zátěže s postupným poklesem až do normálních hodnot v pozdní katabolické fázi stresové odpovědi. Růstový hormon má mohutný anabolický a lipolytický účinek, výrazně zvyšuje hmotu svalstva a snižuje hmotu tukové tkáně. Účinek růstového hormonu na tyto děje perzistuje po celý život. Každodenní podávání růstového hormonu zdravým jedincům, kteří dostávali úplnou parenterální výživu během šesti dnů, vedlo ke změně negativní dusíkové bilance na zřetelně pozitivní. Růstový hormon podle dostupných studií (Horber, F. F., 1990) vede ke zvýšení proteosyntézy bez potlačení proteinového katabolismu. Podobný účinek jako růstový hormon má IGF-I a IGF-II. Jde o poměrně malé peptidy podobné inzulinu, které mají výrazný anabolický efekt podobný růstovému hormonu. IGF-I snižuje proteinový katabolismus a oxidaci aminokyselin, ale má malý účinek na proteosyntézu. V průběhu podávání musí být přiváděna glukóza, aby byla udržena glykemie.

Růstový hormon indukuje glukózovou intoleranci a zvyšuje lipolýzu, a to dokonce i při zvýšení plazmatických hladin inzulinu. Inzulinová rezistence je indukována i jinými katabolickými hormony, zejména kortizolem. Dosavadní studie ukazují na příznivý účinek růstového hormonu při závažném katabolismu ve stresu. Jiné práce však naznačují u kritických nemocných i opačný efekt.

V praktickém klinickém použití může být růstový hormon při zajištění proteiny šetřícího režimu a při stimulaci proteinového anabolismu mnohem výhodnější než inzulin. Hlavním cílem podání růstového hormonu u katabolických pacientů je zvýšit syntézu proteinů, utlumit proteinový katabolismus a snížit oxidaci aminokyselin.

Růstový hormon byl sice první, který byl klinicky používán ke zlepšení hypermetabolismu po závažných úrazech, ale nadšení v tomto směru opadlo po studii, kterou provedl Takala (Takala, J., 1999). Zde bylo zjištěno, že použití růstového hormonu u kriticky nemocných dospělých pacientů bylo spojeno se zvýšenou mortalitou.

2.1.3 Glukagon

Role glukagonu tkví v řízení metabolismu proteinů, ale výsledky v této oblasti jsou mnohdy kontroverzní. Zvýšení koncentrace glukagonu snižuje dostupnost glukoplastických aminokyselin, alaninu, glycinu, glutaminu, serinu a prolinu pro syntézu proteinů. Tento pokles aminokyselin je způsoben glukagonem indukovanou stimulací jaterní glukoneogeneze. Poslední dobou převládá tvrzení, že efekt glukagonu na metabolismus aminokyselin se primárně uplatňuje ve viscerální oblasti a má menší efekt na aminokyselinový metabolismus svalstva. Poměr glukagonu k inzulinu podstatně rozhoduje o spuštění procesu ketogeneze v játrech. Glukagon stimuluje glukoneogenezi a aktivuje glykogenolýzu.

2.1.4 Adrenalin

Hlavní metabolický účinek adrenalinu se objevuje při hypoglykemii a hemodynamicky má význam pro udržení krevního tlaku. Adrenalin výrazně zvyšuje klidovou energetickou potřebu (REE). Zvýšení REE adrenalinem vykazuje dávkovou závislost, zatímco jeho účinek na mobilizaci glukózy je pouze přechodný a není těsně závislý na koncentraci adrenalinu. Zčásti je to způsobeno tím, že vzestup glukózy po adrenalinu je zprostředkován jak glykogenolýzou, tak sekundárně zvýšením glukoneogeneze (Clutter, W. E., 1988). Současně s tím působí adrenalin snížení periferního využití glukózy, což umožňuje udržet zvýšenou glykemii. Na lipolýzu má adrenalin velmi výrazný pozitivní efekt a lipolýza po adrenalinu je dávkově závislá.

Stimulace lipolýzy adrenalinem vede k významné produkci ketolátů v játrech. Ačkoliv adrenalin blokuje sekreci inzulínu cestou alfa-adrenergních receptorů a stimuluje inzulínovou sekreci cestou beta receptorů, neovlivňuje to výrazně REE. Účinek adrenalinu na produkci a zvýšení glukózy, lipolýzu a metabolismus aminokyselin je pouze krátkodobý, účinek na zvýšení REE však trvá nejméně osm hodin (Matthews, D. E., 1990). V první fázi dochází po adrenalinu ke vzestupu respiračního kvocientu (RQ), což indikuje bouřlivou počáteční glykogenolýzu, tento vzestup se však rychle mění v pokles pod 1,0 jako projev lipolýzy a oxidace mastných kyselin.

2.1.5 Kortizol

Dlouhou dobu je známo, že zvýšený přívod glukokortikoidů způsobuje katabolismus proteinových zásob, zejména katabolismus svalové hmoty a akumulaci tuku. Kortizol již v koncentracích 1,1 $\mu\text{mol/l}$, obvyklých v plazmě ve stresu, zvyšuje plazmatickou koncentraci leucinu, který je indikátorem proteolýzy. Charakteristickým projevem hyperkortizolemie je inzulínová rezistence a hyperglykemie. Dochází k reaktivnímu vzestupu sekrece inzulínu a vyvíjí se obraz inzulínové rezistence. Kortizol rovněž indukuje velmi dramatický vzestup glutaminu a alaninu v plazmě.

Vzestup REE po infuzi kortizolu je srovnatelný svou velikostí se vzestupem pozorovaným po infuzi adrenalinu. Zvýšené hladiny kortizolu vedou ke vzestupu volných mastných kyselin a v důsledku jejich oxidace k mírnému poklesu RQ. Souhrnný účinek zvýšení hladin kortizolu je tedy hyperglykemie, vznik inzulínové rezistence, vzestup energetické potřeby a zvýšení ztrát dusíku při katabolismu proteinů. Zvýšení cirkulujících hormonů ve stresu nad normální koncentraci je zachyceno v tabulce 2.2.

2.2 Léčebné použití hormonů

Důležitým příznivým účinkem hypermetabolické odpovědi na stres regulovaný katabolickými hormony je mobilizace energetických zdrojů pro ty buňky, které hrají zásadní roli v obranných reakcích proti škodlivé noxe a které zajišťují reparaci

Tab. 2.2 Zvýšení koncentrace cirkulujících hormonů v plazmě nad normu při stresu

<i>Hormon</i>	<i>Zvýšení nad normální hodnotu (násobek)</i>
noradrenalin	2–22
adrenalin	3–48
kortizol	1,3–6,5
glukagon	0–13

poškozených tkání. Bílé krvinky a buňky důležité pro reparaci poranění neutilizují mastné kyseliny a vyžadují jako energetický substrát glukózu. Alternativním substrátem může být glutamin. Po vyčerpání zásob glukózy je její potřeba plně kryta intenzivní glukoneogenezí. K tomu je přirozeně nezbytná vysoká dostupnost glukoplastických aminokyselin, získávaných katabolismem proteinů. Současně s tím se rozvíjí jako účelná reakce inzulinová rezistence těch tkání, které ve stresu nehrají důležitou roli.

Nutriční podpora v této situaci musí zajistit nejenom potřeby energie z glukózy, ale také doplnění ztracených aminokyselin, i když je zřejmé, že ani agresivní nutriční podpora není schopná v těžkém stresovém stavu zcela zabránit ztrátám proteinů.

2.2.1 Terapeutické využití inzulinu

Většina metabolických účinků vyvolaných inzulinem je anaboličké povahy, a činí tak inzulin ideální protiváhou katabolických procesů během stresu. Inzulin redukuje hyperglykemii zvýšením utilizace a oxidace glukózy v periferních tkáních, dále redukuje glukoneogenezi a glykogenolýzu v játrech. Inzulin výrazně potlačuje katabolismus proteinů a zlepšuje dusíkovou bilanci. Naneštěstí je mnohem méně účinný během stresu a traumatu než za normálních fyziologických podmínek. Plazmatický inzulin je významně zvýšen při stresu, přesto v mnoha případech glykemie zůstává zvýšená a pokračuje katabolismus tělesných proteinů.

Hyperinzulinemie ve stresu se pravděpodobně vyvíjí jako odpověď na hyperglykemii, ale v reálných podmínkách hyperinzulinemie při stresu není schopná vrátit glykemii do normálních mezí. Tento fenomén je základem definice inzulinové rezistence. Zcela jistě se na hyperglykemii i na inzulinové rezistenci podílí zvýšená koncentrace katabolických hormonů, které působí proti inzulinu, zejména kortizolu a glukagonu. Stresové hormony, kortizol, adrenalin a glukagon, zvyšují výrazně produkci glukózy, zejména cestou glukoneogeneze. Mimo to indukují rozvoj inzulinové rezistence, tím se snižuje spotřeba glukózy v nepoškozených tkáních a tkáních, které nehrají podstatnou úlohu v obranných a reparačních reakcích, a více glukózy tak zůstává pro tkáň poškozené a vystavené zátěži. Nevýhodou zvýšené tvorby glukózy

ve stresu je rozvoj proteinového katabolizmu a glukoneogeneze z glukoplastických aminokyselin získaných odbouráním tkáňových proteinů. Zajištění přívodu glukózy z **exogenních zdrojů** pomáhá redukovat proteinový katabolizmus (proteiny šetřící účinek exogenní glukózy). Aby se tento efekt zevně přiváděné glukózy klinicky uplatnil, je nutné přívodem inzulínu ve farmakologických dávkách překonat inzulínovou rezistenci. Prvním cílem inzulínové terapie je zvýšit vychytávání exogenní glukózy a zvýšit její utilizaci v inzulín-senzitivních tkáních. Dostatečný přívod a utilizace glukózy tedy může v určitém rozmezí utlumit glukoneogenezi, a šetřit tak endogenní proteiny. Při středně závažném traumatickém nebo chirurgickém stresu jsou koncentrace inzulínu potřebné k dosažení normoglykemie a vyrovnané dusíkové bilance během parenterální výživy asi čtyřikrát vyšší, než je fyziologická inzulínie. Tímto způsobem může adekvátní přívod živin formou parenterální výživy a dostatečné krytí těchto živin inzulínem korigovat katabolický stav v průběhu těžkého stresu a traumatu.

V klinické praxi je inzulín obvykle přidáván do roztoků obsahujících glukózu. Podávání glukózy s inzulínem však má v kritickém stavu četná rizika, zejména nežádoucí syntézu triacylglycerolů a vznik abnormalit plicních a jaterních funkcí. Podávání inzulínu k exogenně přiváděné glukóze je obecně u pacientů v kritickém stavu užitečné, ale je spojeno s vysokým rizikem nežádoucích účinků při překročení rychlosti přívodu jak glukózy, tak inzulínu. Proto dáváme přednost podávání inzulínu nitrožilním injekčním dávkovačem. Těsná kontrola glykemie má podle práce skupiny vedené Van den Berghem hlavní přínos pro vybrané skupiny chirurgicky nemocných (viz též kapitola 3.3.2.1).

2.2.2 Terapeutické využití růstového hormonu

Podání růstového hormonu (STH) může být z teoretického hlediska v režimu opatření snižujících katabolizmus proteinů velmi účinné. V průběhu katabolické fáze stresu je anabolický účinek inzulínu vždy výrazně omezen inzulínorezistencí. Inzulínová rezistence ve stresu je zčásti způsobena zvýšením plazmatického kortizolu, který má významné katabolické působení. Růstový hormon naopak katabolický účinek kortizolu zřetelně snižuje (Horber, F. F., 1991). Cílem podání růstového hormonu u katabolických pacientů je redukovat energetickou utilizaci aminokyselin oxidací a zvýšit využití aminokyselin pro syntézu proteinů.

Klinicky užitečné použití růstového hormonu na snížení katabolizmu proteinů bylo prokázáno opakovaně ve studiích s nemocnými, kteří utrpěli těžké polytrauma či popálení nebo byli po rozsáhlých operacích. Anabolický účinek růstového hormonu však významně klesá se závažností stavu nemocného, mimo to se se stoupající dávkou STH zvyšují i nežádoucí vedlejší účinky terapie. Z těchto důvodů se obrátila pozornost na použití IGF-I, dosud však není dost spolehlivých klinických výsledků, které by jednoznačně klinické použití IGF-I podporovaly.

Rovnováha mezi nezbytným katabolizmem ve stresu a udržení anabolických dějů potřebných pro reparaci tkání je zajištěna hormonální osou a rovnováhou mezi

zvýšeným kortizolem, katecholaminy a glukagonem a na druhé straně anabolickými hormony, inzulinem, STH a IGF-I. V praktických klinických podmínkách je však velmi obtížné tuto rovnováhu uměle vytvářet, navíc do ní vstupují další četné mediátory, jako jsou tromboxany, prostaglandiny, celá plejáda cytokinů a další.

Jedním z negativních účinků STH je zvýšená spotřeba glutaminu. Podmínkou pro příznivý účinek STH je proto současný zvýšený přívod glutaminu.

2.2.3 Použití androgenů v léčbě hypermetabolického stavu a katabolizmu v postagresivním stavu

Testosteron je hlavním androgenem produkovaným v testes mužů, ačkoliv malá množství jsou tvořena i v ženském organismu. Testosteron velmi dramaticky klesá po těžkých poraněních a v postagresivním stavu. U těžce popálených a polytraumatizovaných jedinců normalizace hladin testosteronu zlepšila proteosyntézu a snížila na polovinu rozpad proteinů.

Analog testosteronu oxandrolon byl použit v klinických studiích k léčbě těžké postagresivní sarkopenie a při masivním úbytku svalstva po popáleninovém traumatu a sepsi. Předpokládá se, že oxandrolon má mnohem větší anabolický účinek než testosteron a pouze jednu šestinu androgenního účinku. Všechny dosavadní studie ukazují, že použití oxandrolonu je bezpečné, má prokazatelně proteoanabolický efekt a snížilo počet rozpadů ran v pooperačním období (Wolf, S. E., 2006).

3 Měření energetické potřeby a metabolismus energetických substrátů

Koncem 18. století (1777) Antoine Lavoisier publikoval práce o zdrojích živočišného tepla. Již tehdy vyslovil myšlenku, že zdroj tepla v živočišných organizmech a hoření jsou založeny na podobném ději. Koncem 19. a začátkem 20. století vyšla z laboratorii zaměřených na metabolismus a výživu důležitá měření týkající se energetické potřeby člověka. Základní práce z oblasti energetické potřeby byly jednoduchými experimenty prokázány Maxem Rubnerem a F. G. Benedictem. Vstupem parenterální a enterální výživy na scénu v 60. a 70. letech se vytvořil silný podnět pro studium metabolismu energetických substrátů a energetické potřeby.

Tělo vyžaduje k zachování životních funkcí konstantní přívod energie a tato energie je bezprostředně dodávána z organické sloučeniny adenosintrifosfátu (ATP).

Makroergní fosfáty jsou prakticky jediným okamžitým zdrojem energie pro životní děje v buňce a dostupné množství ATP v organismu je pouze od několika sekund do několika minut. Z tohoto důvodu musí být makroergní fosfáty v ATP trvale doplňovány oxidací nutričních substrátů – cukrů, tuků, aminokyselin, příp. etanolu.

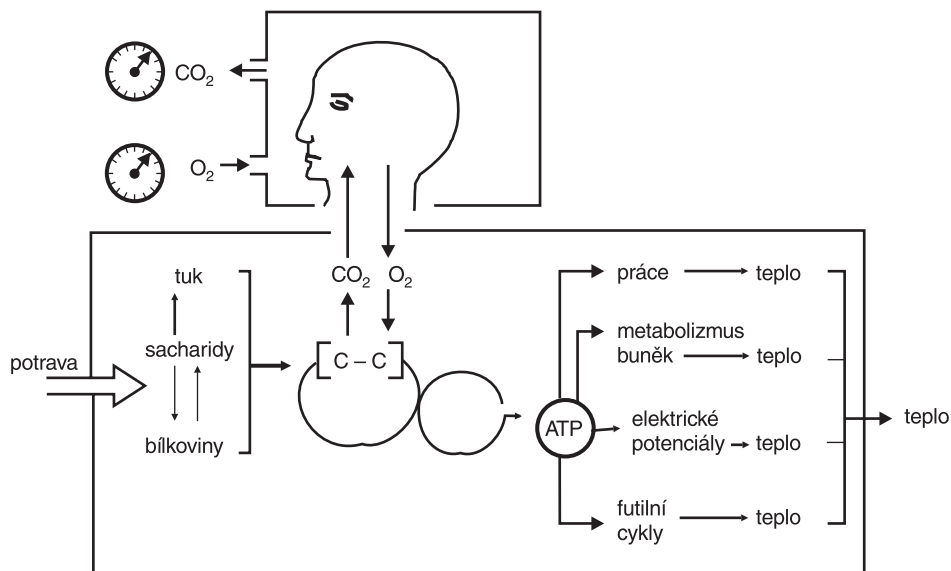
Zásoby energie a její dostupnost z těchto substrátů se liší, ale v celkové sumě je v organismu deponována energie pro tvorbu ATP na mnoho týdnů. I když zásoba bezprostředního zdroje energie ATP je v těle dostupná jen na velmi krátkou dobu, obnova ATP je tak rychlá, že se ho každý den cyklicky vytvoří a rozpadne 70 kg, což je hodnota tělesné hmotnosti člověka. Energie získaná oxidací substrátů je transportními a membránovými ději buňky transformována v energii elektrickou (nervové vzruchy a excitační děje), mechanickou práci, transport metabolitů a teplo.

3.1 Stanovení energetické potřeby měřením

Vedle metod, které mají převážně výzkumný charakter (přímá kalorimetrie, užití dvojitého značené vody), se pro praktické klinické účely používá indirektní ergometrie, případně Fickova rovnice. Nejpoužívanější je u stabilizovaných i kritických pacientů technika indirektní kalorimetrie, jejíž princip znázorňuje obrázek 3.1.

3.1.1 Metoda indirektní kalorimetrie a její použití v klinice

Spotřeba energie a utilizace nutričních substrátů jsou počítány ze spotřeby kyslíku (VO_2) a výdeje kysličníku uhličitého (VCO_2). K výpočtu je nutné znát množství katabolizovaných proteinů v daném období, což je tradičně měřeno pomocí odpadu



Obr. 3.1 Schéma principu indirektní kalorimetrie (indirektní energometrie)

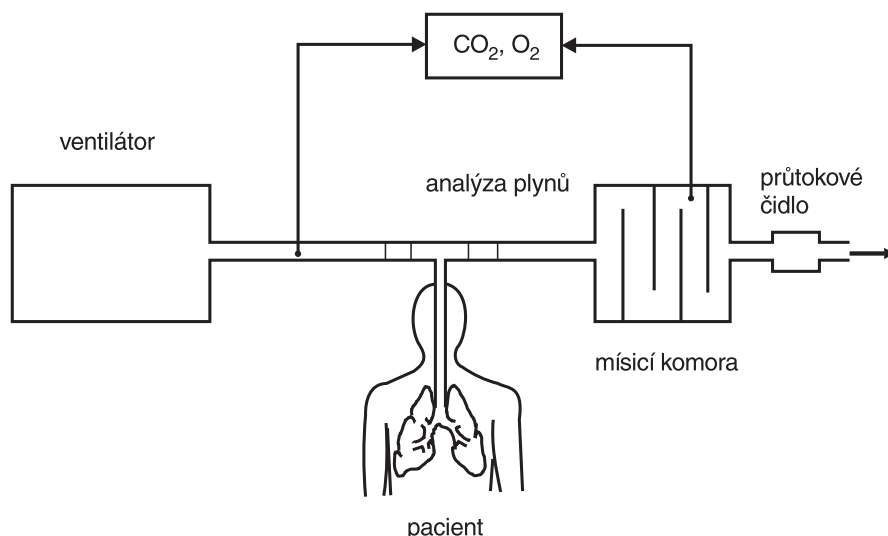
dusíku močoviny. Existuje několik výpočtů užívaných ke stanovení utilizace nutričních substrátů, jejichž základem je hodnota nebílkovinného respiračního kvocientu (nRQ-non protein respiratory quotient). Výsledky různých metod výpočtu se od sebe liší méně než dvěma procenty. Indirektní kalorimetrie je založena na skutečnosti, že nutriční substráty utilizované v organismu jsou kvantitativně stechiometricky spojeny s množstvím oxidovaných živin.

Základem metody jsou následující předpoklady:

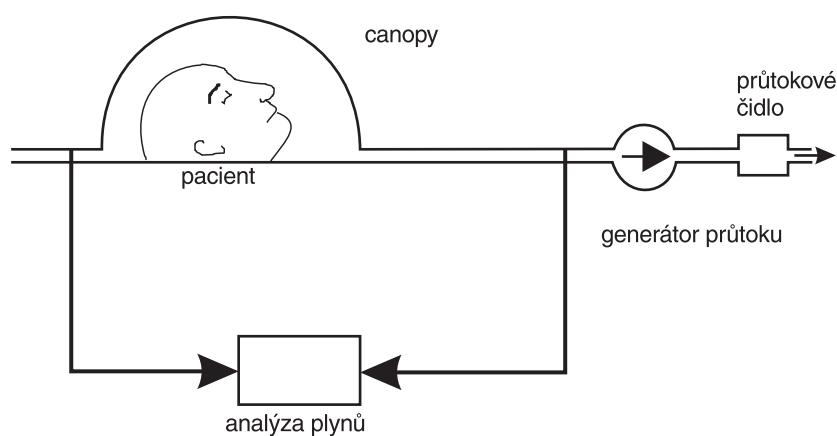
- 1) Spotřeba kyslíku v buňkách a výdej kyslíčnicku uhličitýho buňkami závisí kvantitativně na utilizaci nutričních substrátů.
- 2) Všechn spotřebovaný kyslík a vylučovaný kyslíčnick uhličitý přecházejí výhradně plicemi do dechu.
- 3) Plyny se chovají jako „ideální plyn“.
- 4) Kyslík a kyslíčnick uhličitý se v organismu nehromadí.

Přestože tato pravidla jsou v principu v organismu zachována, a dávají tedy dobrý základ pro měření energetické potřeby a utilizace substrátů indirektní kalorimetrií, nejsou vždy dodržena exaktně. Nepřesnosti mohou být založeny na tom, že CO_2 a O_2 se nechovají z fyzikálního hlediska jako ideální plyny. Spotřeba kyslíku spojená s tvorbou ATP se nedá odlišit od spotřeby kyslíku, která je vázána na tvorbu aktivních kyslíkových radikálů. V krátkém časovém úseku může dojít k nerovnoměrnému vylučování CO_2 .

Základní komponenty indirektní energometrie jsou analyzátor vydechovaného CO_2 , analyzátor spotřeby O_2 , zařízení schopné s dostatečnou přesností měřit objem vdechovaného a vydechovaného vzduchu a procesor, který kontinuálně zpracovává měřená data. Princip otevřeného systému indirektní kalorimetrie s mísicí komorou (pro ventilovaného pacienta) a s použitím canopy (pro spontánně ventilujícího pacienta) znázorňují obrázky 3.2, 3.3 a obrázky 3.4a, b v barevné příloze.



Obr. 3.2 Indirektní kalorimetr – otevřený systém s mísicí komorou pro měření nemocného na umělé ventilaci



Obr. 3.3 Otevřený systém měření pomocí canopy u spontánně ventilujícího pacienta

3.1.2 Výpočty používané k měření energetické potřeby

3.1.2.1 Výpočet energetické potřeby z hodnot VO_2 a VCO_2

Spotřeba kyslíku (VO_2) a výdej oxidu uhličitého (VCO_2) jsou proporcionální k energetickému výdeji. Energetický výdej (EE) je kalkulován z VO_2 a VCO_2 současně s odpadem dusíku moči, který je ukazatelem oxidace aminokyselin.

Originální metoda výpočtu energetického výdeje byla poměrně nepohodlná také tím, že využívala mnohdy ne úplně spolehlivou hodnotu ztráty urey do moči, která závisí na dokonalosti sběru moči. Po výpočtu npRQ a srovnáním s tabulkami bylo nutné stanovit tepelný ekvivalent kyslíku odpovídající zjištěné hodnotě npRQ. V roce 1949 Weir publikoval zjednodušený soubor výpočtů energetického výdeje (Weir, J. B., 1949). S využitím konstant kalorimetrického ekvivalentu kyslíku pro sacharidy, tuk a protein odvodil Weir následující rovnici energetického výdeje (EE):

$$\text{EE} = \text{VO}_2 \times (3,94) + \text{VCO}_2 \times (1,11) - \text{odpad urey} \times (2,17)$$

Energetický výdej je vyjádřen v kcal za den, VO_2 a VCO_2 v litrech za den a dusík urey v gramech vyloučených za den (UN). Faktor 2,17 vyjadřuje neúplnou oxidaci proteinů *in vivo*.

Později Weir zjistil, že chyba způsobená nedodržením údajů pro oxidaci proteinů činí pouze 1 %, a tak zjednodušil rovnici výpočtu energetické potřeby EE do následujícího tvaru:

$$\text{EE (kcal/den)} = (\text{VO}_2 \times 3,9) + (\text{VCO}_2 \times 1,1)$$

Je však nutné zdůraznit, že u kritických pacientů je podíl oxidace proteinů natolik vysoký oproti stabilizovanému stavu, že se nedoporučuje zanedbat korekci na oxidaci proteinů.

3.1.2.2 Přehled vztahů používaných k výpočtu energetické potřeby pomocí indirektní kalorimetrie a stanovení oxidace jednotlivých nutričních substrátů (sacharidy, proteiny, tuky)

- 1) Klidová energetická potřeba (resting energy expenditure – REE):

$$\text{REE} = 3,94 \times \text{VO}_2 + 1,11 \times \text{VCO}_2$$

- 2) REE korigované na oxidaci proteinů:

$$\text{REE}_{\text{korig}} = \text{REE} - 2,17 \times \text{UN}$$

3) Nebílkovinný respirační kvocient:

$$\text{npRQ} = \frac{\text{VCO}_2 - 4,8 \text{ UN}}{\text{VO}_2 - 5,9 \text{ UN}}$$

4) Výpočet utilizace energetických substrátů:

$$\text{protein (kcal/24 h)} = 6,25 \times 4,2 \times \text{UN (g/24 h)}$$

(REE z tuků a sacharidů = REE – E-proteinů)

Podíl energie získané ze sacharidů (SE):

$$\text{SE} = 4,12 \times \text{VCO}_2 - 2,91 \times \text{VO}_2 - 2,54 \times \text{UN}$$

Energie získaná oxidací tuku (FE):

$$\text{FE} = 6,69 \times \text{VO}_2 - 1,69 \times \text{VCO}_2 - 1,94 \text{ UN}$$

Tyto vztahy jsou získány kombinací dat z tabulky 3.1. Vycházejí z nich dvě základní rovnice:

$$\begin{aligned} \text{VO}_2 &= 0,829 \text{ G} + 2,019 \text{ F} + 6,04 \text{ UN} \\ \text{VCO}_2 &= 0,829 \text{ G} + 1,427 \text{ F} + 4,89 \text{ UN} \end{aligned}$$

G – glycidy, F – tuk, UN – dusík urey v gramech za 24 hodin

Tab. 3.1 Spotřeba O_2 , výdej CO_2 a tvorba energie z energetických substrátů

Substrát (na 1 g)	O_2 (l/g)	CO_2 (l/g)	RQ	Energetická hodnota (kcal/g)
sacharidy	0,829	0,829	1,0	4,18
tuky	2,19	1,427	0,71	9,46
proteiny	0,966	0,782	0,81	4,32

Na základě indirektní kalorimetrie využívající uzavřenou metodu vytvořili Harris a Benedict rovnici, ze které je možné vypočítat na základě pohlaví, věku, tělesné hmotnosti a výšky bazální energetickou potřebu jedince:

muži: $\text{BEE} = 66,473 + 13,7516 \times \text{H} + 5,0033 \times \text{V} - 6,755 \times \text{a}$ (kcal/24 h)
 ženy: $\text{BEE} = 655,0955 + 9,5634 \times \text{H} + 1,8496 \times \text{V} - 4,6756 \times \text{a}$ (kcal/24 h)

H – tělesná hmotnost v kg, V – výška v cm, a – věk

Původní Harrisův-Benedictův vztah byl kritizován pro nedostatečný počet obézních jedinců a jedinců vyššího věku. V roce 1928 a 1935 Benedict publikoval dodatečné měření – 32 mužů a 66 žen. Tyto skupiny obsahovaly širší rozsah tělesné hmotnosti i širší interval věku. Nové rovnice mají odchylku měřené a vypočtené hodnoty základní energetické potřeby BEE (basal energy expenditure) větší než 10 % u 15 procent mužů a u 19 procent žen. Přes tyto odchylky je Harrisova-Benedictova rovnice pro klinické účely prakticky dobře použitelná.

3.1.2.3 Definice jednotlivých parametrů energetické potřeby a jejich odhad

Celková energetická potřeba (CEV kcal/24 h) se skládá z bazální energetické potřeby (BEE), která vyjadřuje potřebu energie organismu na udržení chodu základních metabolických dějů v naprostém fyzickém i psychickém klidu a nalačno. Při praktickém měření to znamená hodnotu naměřenou bezprostředně po probuzení. Z praktických důvodů se ještě zavádí pojem „klidová energetická potřeba“ (REE – resting energy expenditure), která umožňuje měřit ambulantní nemocné a předpokládá, že měření klidové energetické potřeby REE je prováděno nejméně tři hodiny po posledním jídle a nejméně hodinovém klidu na lůžku v neutrální okolní teplotě.

Celkový energetický výdej se skládá ze základního energetického výdeje, který za normálních okolností odpovídá 70–80 % celkového výdeje, k němuž se připočítá faktor odpovídající aktivitě nemocného (FA), faktor tělesné teploty (TF) a součinitel odpovídající závažnosti onemocnění (IF – injury factor). Vzniká tak vztah:

$$\text{CEV (kcal/24 h)} = \text{ZEV} \times \text{FA} \times \text{IF} \times \text{TF}$$

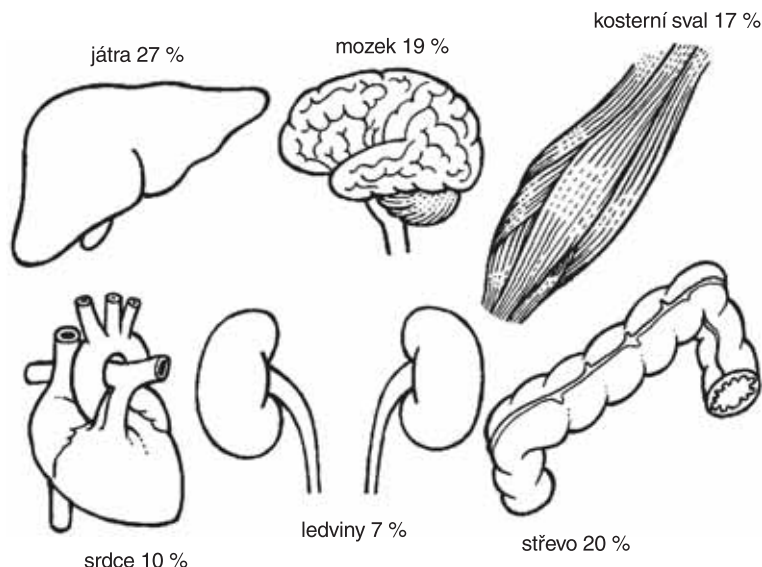
Faktory ovlivňující aktuální potřebu energie jsou shrnuty v tabulce 3.2.

Tab. 3.2 *Aktivitní faktory zvyšující energetickou potřebu*

<i>FA – aktivitní faktor</i>		<i>TF – teplotní faktor (tělesná teplota)</i>		<i>IF – faktor postižení</i>	
pobyt v posteli – imobilní	1,1	38 °C	1,1	pacient bez komplikací	1,0
pobyt v posteli – mobilní	1,2	39 °C	1,2	pooperační stav	1,1
mobilní	1,3	40 °C	1,3	fraktura	1,2
		41 °C	1,4	seps	1,3
				peritonitida	1,4
				vícečetné trauma, rehabilitace	1,5
				vícečetné trauma + seps	1,6
				popáleniny 30–70 %	1,7–1,8
				popáleniny 70–90 %	2,0

Frankenfield a spolupracovníci vyvinuli na základě regresní rovnice ze 423 měření indirektní kalorimetrií vztah, kterým korigují REE pro kritické pacienty. V tomto

vztahu je vzata v úvahu i ventilace nemocného, přítomnost syndromu multiorgánové dysfunkce a podávání sympatikomimetik, zejména dobutaminu (Frankenfield, D. C., 1994). Významnou roli hraje také energetická potřeba jednotlivých orgánů v závislosti na jejich zátěži (obrázek 3.5).



Obr. 3.5 Podíl orgánů a tkání na spotřebě energie za 24 hodin

3.2 Účinek přívodu substrátů na výměnu plynů

Mezi složením, dávkou nutričních substrátů a respiračními funkcemi je těsný vztah. Přívod nutričních substrátů zvyšuje obojí – VO_2 i VCO_2 . Zvýšená produkce CO_2 vede ke vzestupu arteriálního tlaku, pCO_2 , a organismus na to reaguje zvýšením minutové ventilace s cílem vyloučit nadbytečný CO_2 . Vzestup minutové ventilace má poměrně malý význam u zdravého člověka, ale u pacienta v kritickém stavu nebo s porušenou mechanikou ventilace může vést k závažným komplikacím, k nutnosti agresivnějších způsobů ventilace a ke zhoršené možnosti odpojit nemocného od ventilátoru. V původní práci Askanaziho a spolupracovníků (Askanazi, J., et al., 1981) byla studována reakce nutričně deplečních a traumatizovaných nemocných, kteří v jednom případě dostávali veškerou neproteinovou energii (1500–1900 kcal) ve formě glukózy a v druhém případě byla neproteinová energie z 50 % hrazena tuky a z 50 % glukózou. U akutně nemocných pacientů, kteří dostávali výživu pouze ve formě glukózy, signifikantně stoupla produkce CO_2 ze 147 na 179 ml CO_2 za min/ m^2 ($P < 0,01$). Respirační kvocient stoupl z 0,85 na 0,94. Současně s tím došlo i ke vzestupu celkové energetické potřeby. Mnohem později Falpers a spolupracovníci provedli podobnou studii, v níž

mechanicky ventilovaní nemocní byli živeni parenterální výživou odpovídající 130 % vypočtené základní energetické potřeby s různým obsahem glukózy (40, 60, 75 % celkového energetického přívodu). V druhém případě nemocní měli konstantní přívod glukózy (60 % celkového energetického přívodu), ale celkový energetický příjem stoupal od lačnění na 100 %, 150 % a 200 % vypočtené základní energetické potřeby. Vzestup sacharidů vedl jen k mírnému vzestupu VCO_2 , zatímco zvýšený přívod energie až do dvojnásobku REE současně s absolutním vzestupem přívodu glukózy, ale zachováním 60% podílu v energetickém příjmu vedl k více než 50% vzestupu VCO_2 a selhání pokusů odpojit nemocného od ventilátoru (Falpers, S. S., 1992).

3.3 Metabolismus a potřeba sacharidů v umělé výživě

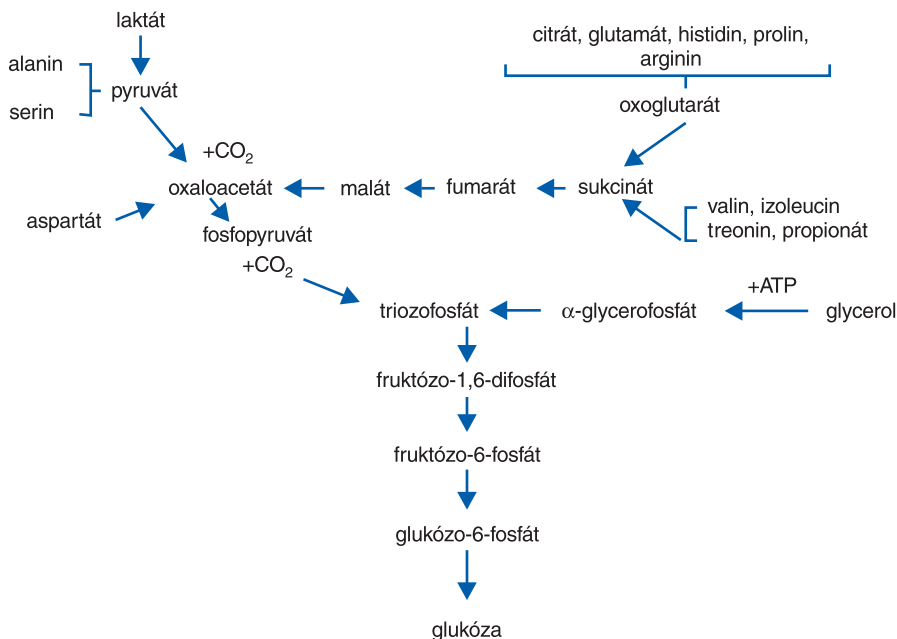
Normální dieta obsahuje 60 % jednoduchých cukrů (monosacharidy a disacharidy) a 10 % laktózy. Denní spotřeba sacharidů se pohybuje kolem 400 gramů. Škrob je zčásti amylopektin a z 20 % amylóza.

Za normálních okolností je regulace glukózy v organismu zajištěna tak, aby její uvolňování do oběhu zhruba odpovídalo utilizaci tkáněmi. Během období lačnění je organismus závislý na endogenní produkci glukózy, která musí v prvé řadě dostatečně suplementovat potřebu tkání téměř výhradně závislých na glukóze jako energetickém zdroji. Hlavní produkce glukózy v organismu je lokalizována do jater a ledvin. I když ostatní tkáně, např. svalstvo, jsou schopny syntetizovat glukózo-6-fosfát, enzym glukózo-6-fosfatáza, nezbytný pro převedení glukózo-6-fosfátu na glukózu, je ve významnějším množství obsažen pouze v játrech a ledvinách. Pro okamžitou potřebu je část glukózy uskladněna v játrech ve formě glykogenu a může se z něj opět velmi rychle uvolnit v procesu glykogenolýzy, která je stimulována katecholaminy při zátěži. Ukládání glukózy ve formě glykogenu je méně efektivní (jeden gram glykogenu odpovídá 4,1 kcal), zatímco ukládání ve formě tuku je mnohem efektivnější, pokud jde o hmotnost i objem (jeden gram tuku odpovídá 9,5 kcal). Důležité postavení jater spočívá ve skutečnosti, že játra jsou schopna glukózu i glykogen syntetizovat, ale hlavním energetickým substrátem pro činnost (i regeneraci) jaterních buněk jsou mastné kyseliny. Pouze jaterní glykogen je schopen uvolňovat v průběhu glykogenolýzy glukózu, zatímco glykogen svalový se nemůže z enzymatických důvodů na glukózu štěpit a je pro pracující sval zdrojem pyruvátu, případně laktátu. Hlavní hormony, které stimulují glykogenolýzu v játrech, jsou glukagon, adrenalin, noradrenalin, vazopresin a angiotenzin 2. Zásoba glykogenu v játrech je však poměrně malá a stačí zásobovat organismus glukózou pouze několik hodin. Syntézu glykogenu v játrech z glukózy výrazně stimuluje inzulin.

3.3.1 Glukoneogeneze

Glukoneogeneze představuje tvorbu glukózy z nesacharidových prekurzorů. Jde o velmi komplexní reakci, kde výchozím zdrojem může být laktát (70 %), pyruvát

nebo velmi často glukoplastické aminokyseliny (alanin, kyselina glutamová, histidin, prolin, arginin, valin, izoleucin, treonin). Po lipolýze vstupuje do procesu glukoneogeneze také glycerol cestou alfa-glycerofosfátu. Schematicky je proces glukoneogeneze znázorněn na obrázku 3.6.



Obr. 3.6 Princip glukoneogeneze z nesacharidových zdrojů

3.3.1.1 Role Coriho cyklu

Důležitým prekurzorem syntézy glukózy je laktát. Většina laktátu vzniká v plazmě cestou glykolýzy a vzniklý laktát může být v cyklické reakci, nazývané Coriho cyklus, znovu syntetizován na glukózu. Resyntéza glukózy z laktátu v játrech je důležitou cestou pro vytváření glukózy, která anaerobní glykolýzou tvoří energii pro některé tkáně, např. pro anaerobně pracující sval.

Protože resyntéza vzniklého laktátu na glukózu vyžaduje opět energii, byl by celý proces ztrátový, kdyby energii do Coriho cyklu nedodávaly mastné kyseliny oxidované v játrech. Tímto způsobem Coriho cyklus pomáhá přenášet energii z tukové tkáně do svalu cestou glukózy a laktátu.

Cyklicky se opakující glykolýza rezultující v laktát je tedy energetickým článkem, který anaerobním způsobem dovede vytvářet energii pro sval. Cestou Coriho

cyklu, poháněného mastnými kyselinami v opakujícím se procesu glykolýzy a resyn-
tézy glukózy z laktátu, je možné při lačnění získat až 15 % novotvořené glukózy.

3.3.1.2 Glukoneogeneze z alaninu

Alanin a glutamin představují 50–60 % aminokyselin uvolňovaných ze svalu. Malé množství glutaminu je vychytáno v ledvinách, větší část je použita jako energetický zdroj v mukóze tenkého střeva a zčásti je glutamin v enterocytech přeměněn na alanin. Největší část alaninu je zachycena v játrech a využita pro glukoneogenezi. Alanin je po deaminaci přeměněn na kyselinu pyrohroznovou, která je využita v procesu glukoneogeneze.

3.3.1.3 Glukoneogeneze v ledvinách

Podíl ledvinné glukoneogeneze nepřesahuje 20 % celkové endogenní tvorby glukózy. Při protrahovaném hladovění však podíl ledvin v procesu glukoneogeneze může významně stoupnout. Glukoneogeneze v ledvinách je výrazně stimulována metabolickou acidózou, při níž se vysoce efektivně vychytává glutamin, který je působením glutaminázy konvertován na glutamát a cestou oxoglutarátu na glukózu. Aktivita enzymu glutaminázy je inhibována nadbytkem glutamátu a akumulace glutamátu je spojena se zvýšenou tvorbou amonného iontu z glutaminu. Zvýšená produkce amonného iontu umožňuje zachytávání protonů a vylučování většího množství kyselin močí při acidóze.

3.3.1.4 Způsoby řízení glukoneogeneze

Glukoneogeneze z laktátu, případně pyruvátu, má z hlediska regulace tři úzká kritická místa:

- dostupnost tříuhlíkatých prekurzorů (laktát, pyruvát),
- přeměnu pyruvátu na fosfolenolpyruvát,
- konverzi fruktózo-1,6-difosfátu na fruktózo-6-fosfát.

Jako nejcitlivější z těchto bodů se jeví tvorba fosfolenolpyruvátu. Vstup pyruvátu do mitochondrií, jako první důležitý krok v tomto metabolickém řetězu, je regulován glukagonem, adrenalinem a kortizolem. Pyruvát-karboxyláza je enzym zodpovídající za konverzi pyruvátu na oxalacetát a tento enzym je aktivován vysokou koncentrací acetylkoenzymu A, čímž je pyruvát přesunován z cesty oxidace ke glukoneogenezi. Konverze fruktózo-difosfátu na fruktózo-6-fosfát závisí na aktivitě fosfofruktokinázy a fruktózo-difosfátu.

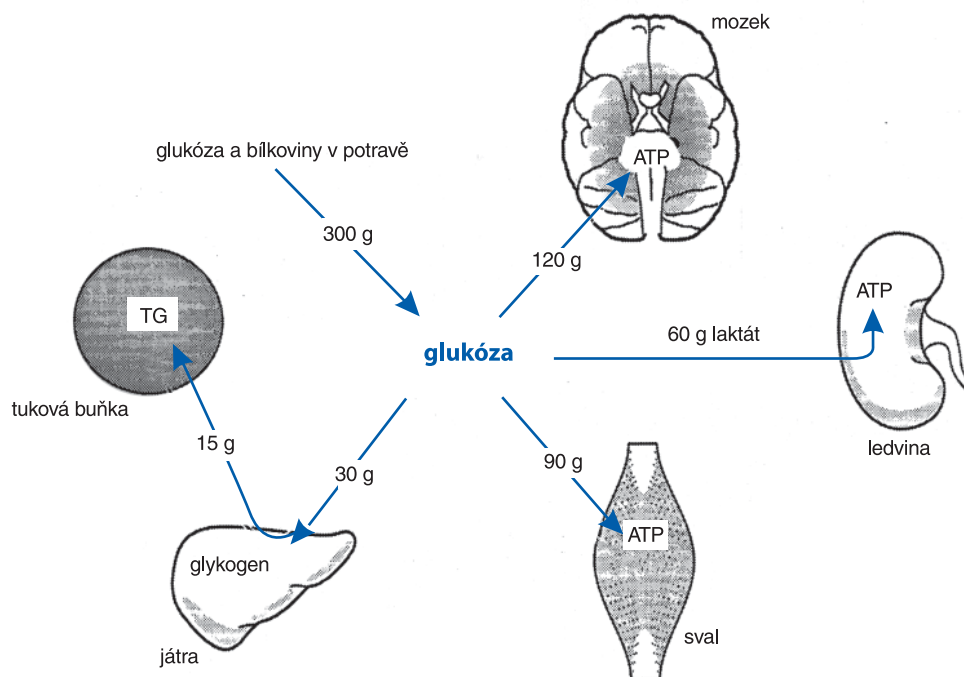
3.3.1.5 Význam bloudivých (futilních) cyklů v procesu glykolýzy a glukoneogeneze

Velká část glykolytických a glukoneogenetických reakcí je běžně reverzibilní, tyto reakce používají stejných enzymů a mohou probíhat obousměrně, tj. ve smyslu glykolýzy nebo glukoneogeneze. Pouze ve třech místech nemohou glykolýza a glukoneogeneze

neogeneze probíhat v obou směrech, a to je glukóza $\rightarrow$ glukózo-6-fosfát $\rightarrow$ glukóza, dále fruktózo-6-fosfát $\rightarrow$ fruktózo-difosfát $\rightarrow$ fruktózo-6-fosfát a konečně pyruvát $\rightarrow$ fosfoenolpyruvát $\rightarrow$ pyruvát. Tyto tři cykly byly původně považovány za bezúčelné, pouze spotřebovávající energii, a proto byly nazvány futilními cykly. Avšak, jak se ukazuje, tyto cykly určitý smysl mají. Jednak jsou zdrojem tepelné energie potřebné pro zachování určitých reakcí závislých významně na teplotě a jednak působí jako zesilovače či případně modulátory metabolických reakcí, schopné výrazně zesílit tok metabolických substrátů určitým směrem, eventuálně tok těchto substrátů obrátit do opačného směru (Katz, J., 1976).

3.3.2 Metabolismus glukózy během parenterální výživy

Za fyziologických okolností je plazmatická hladina glukózy regulována ve značně úzkých mezích. Vývojově to může být vysvětleno tím, že musí být zachován velmi spolehlivý a konstantní přívod glukózy do tkání, které jsou energeticky na glukóze výhradně závislé, např. mozek, ledviny a erytrocyty (obrázek 3.7). Na druhé straně zvýšení glykemie může vést k velmi vážným poruchám v metabolismu, včetně poškození bílkovin, hyperosmolalitě, přesunům tekutin v tělesných kompartmentech a podobně.



Obr. 3.7 Kvantitativní poměry utilizace glukózy v orgánech

Přívod glukózy do krevního oběhu vede k omezení glukoneogeneze, zejména z glukoplastických aminokyselin – to však platí za stabilizovaného stavu organismu, zatímco při těžké stresové zátěži je schopnost glukózy přiváděné infuzně do organismu suprimovat glukoneogenezi velmi omezená. Exogenní přívod glukózy vede ke vzestupu inzulinu a při stoupající dávce glukózy je pouze její malá část oxidována (přibližně v rychlosti 2 mg/kg tělesné hmotnosti za minutu, to odpovídá přibližně 200 g glukózy/70 kg tělesné hmotnosti za 24 hodin), podstatná část glukózy se mění v glykogen a po naplnění glykogenových zásob se glukóza metabolicky konvertuje v tuk.

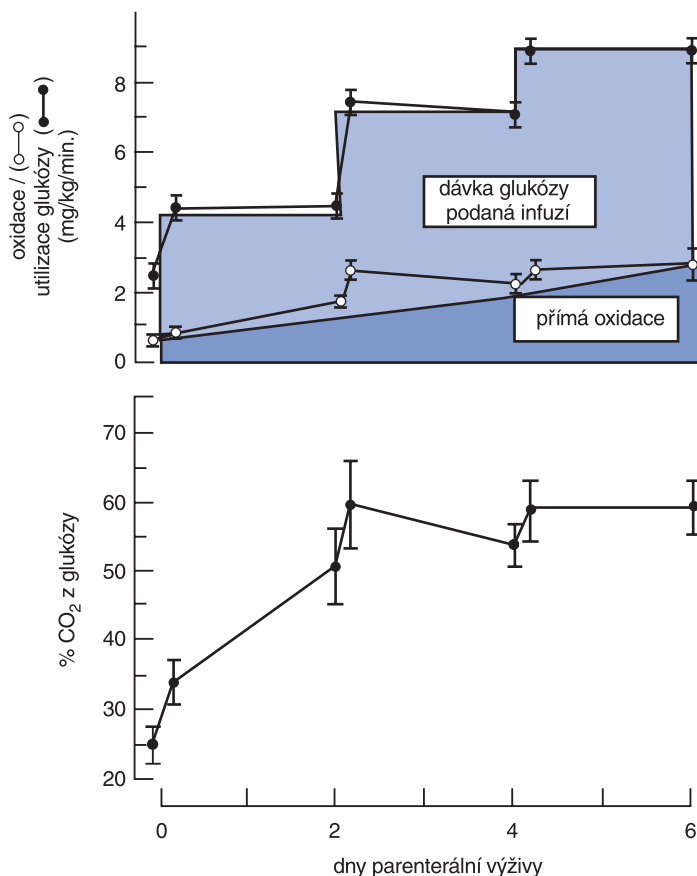
Při tvorbě tuku dochází ke zvýšené produkci CO_2 (stoupá RQ) a při vysokých dávkách může dojít až hyperkapnii, která u pacienta v závažném stavu s respiračními problémy může vyústit v respirační insuficienci s nutností umělé ventilace. Nadměrný přívod glukózy hyperprodukcí triacylglycerolů vede rovněž k akumulaci tuku v játrech (steatóza jater), případně k inter- a intramyocytární infiltraci tuku v kosterním svalstvu. ***Ukládání tuku v kosterním svalstvu zhoršuje jeho citlivost na inzulin a je jedním z faktorů, který zapříčiňuje inzulinovou rezistenci.***

Poměr oxidace glukózy k její utilizaci v triacylglyceroly a důsledky pro tvorbu CO_2 z glukózy vyjadřuje obrázek 3.8a. Procento CO_2 vzniklé z přímé oxidace glukózy se u pacientů v pooperační zátěži či případně u pacientů s nádory pohybuje mezi 50–60 % a při zvyšování dávky glukózy až do 7,5 mg/kg/min. se vytváří plató v oblasti 62 % tvorby CO_2 přímou oxidací.

Ze studií též vyplývá, že není jednoduchá přímá korelace mezi odsunem glukózy z oběhu a její přímou oxidací. Pouze 50 % glukózy je oxidováno přímo, zbytek se z největší části uplatní v lipogenezi. Podíl ***oxidace glukózy*** nezvýší ani podání inzulinu (obrázek 3.8b). Stoupání RQ během infuze glukózy a nadměrná liposyntéza jsou zejména u pacientů v kritickém stavu a zátěži velmi nežádoucími fenomény. Tyto argumenty vedou k doporučení dodržovat pečlivě dávku glukózy u pacientů ve stresové situaci a nevzdalovat se příliš od rychlosti přívodu, který je jedinec schopen přímo oxidovat. V této situaci je nutné počítat i s prakticky vždy existující inzulinovou rezistencí způsobenou zátěží, kterou ještě zhoršuje tuková infiltrace jater a přičně pruhovaného svalstva při zvýšené syntéze tuku. Hyperinzulinemie, výrazná liposyntéza, nadprodukce CO_2 a zhoršená utilizace tak důležitého substrátu, jako jsou mastné kyseliny při hyperinzulinemii a hyperglykemii, jsou nepopíratelné nežádoucí vedlejší účinky nadměrného přívodu glukózy.

V této souvislosti je nutné zdůraznit, že rozhodující není jen celková dávka glukózy na kilogram tělesné hmotnosti za 24 hodin, ale že daleko důležitější v tomto smyslu je přesné sledování přívodu glukózy u kritického pacienta v mg/kg tělesné hmotnosti/min. (rychlost přívodu substrátu na jednotku tělesné hmotnosti).

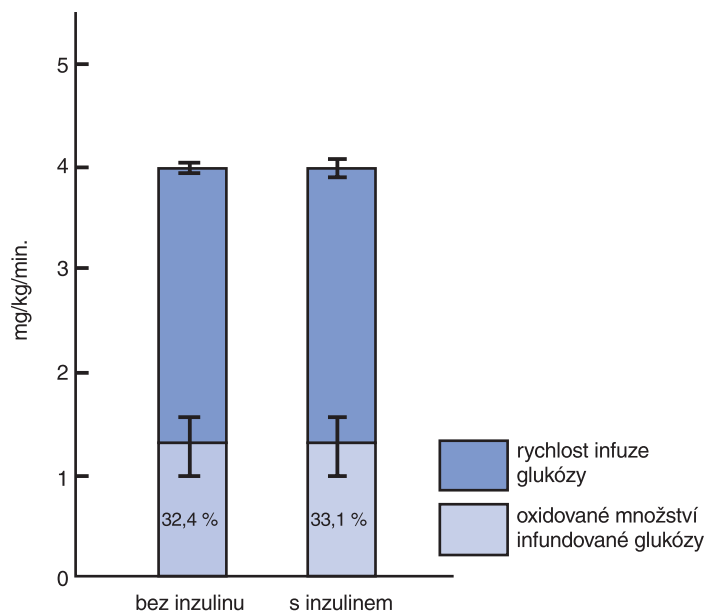
Prakticky z toho vyplývá důležitost přesné práce sestry při monitorování doporučené rychlosti infuze! V kritickém stavu pacienta se glukóza chová stejně jako každý jiný farmakologický substrát, a to včetně rizika předávkování.



Obr. 3.8a Oxidace glukózy během parenterální výživy

Během přívodu glukózy rychlostí přibližně 2 mg/kg tělesné hmotnosti za minutu (200 g/70 kg/den) je všechna glukóza přímo oxidována. Při zvýšení rychlosti přívodu glukózy se glukóza využívá formou syntézy na tuk. Současně s tím stoupá respirační kvocient (RQ) a tvorba CO₂ (Wolfe, R. R., et al.: *Metabolism*, 1980, 29, 892–900)

Hlavní proteiny šetřící účinek glukózy je vysvětlován především potlačením glukoneogeneze, a tím snížením spotřeby glukoplastických aminokyselin z degradovaných proteinů. Maximální suprese glukoneogeneze se u zcela stabilizovaného pacienta projevuje při rychlosti přívodu glukózy 2–4 mg/kg tělesné hmotnosti za minutu. Tato hodnota však neplatí pro pacienta v kritickém stavu. Vzhledem ke skutečnosti, že glykémie je regulována primárně přes produkci glukózy, je v klinických podmínkách možné najít takovou rychlost přívodu glukózy, která maximálně suprimuje glukoneogenezi z bílkovin, a má tedy největší proteiny šetřící účinek. Zvyšování glykémie nad tuto hodnotu již není pro pacienta přínosem ani energeticky, ani z hlediska proteinu



Obr. 3.8b *Inzulin nezvýší oxidaci glukózy v průběhu parenterální výživy (Wolfe, R. R., et al.: Metabolism. 1980, 29, 892–900)*

šetřícího účinku, naopak se stupňují nežádoucí vedlejší účinky přetížení glukózou. **Přibližně platí, že rychlost přívodu glukózy, která vede ke zvýšení glykemie nad normální hodnotu o 5 mmol/l, zajišťuje maximální dosažitelnou supresi glukoneogeneze. Konečným cílem však je co nejtěsnější kompenzace glykemie.**

U silně katabolických pacientů je ještě diskutována možnost překonání inzulínorezistence a potlačení glukoneogeneze kombinací vysokých dávek glukózy s vysokými dávkami inzulínu. Pozorovaný proteiny šetřící účinek této strategie je téměř jistě způsoben přímým účinkem inzulínu, ne účinkem glukózy a vysoké dávky glukózy se v této konstelaci používají spíše k zabránění hypoglykemie, kterou by vysoké dávky inzulínu způsobily. Vysoká dávka inzulínu a její negativní účinek musí být pečlivě zvažován vzhledem ke stimulaci liposyntézy, zabránění oxidace mastných kyselin a dalších nepříznivých metabolických vlivů.

Velmi častým jevem v průběhu traumatu, sepse a dalších typů zátěže v intenzivní péči je vznik inzulínové rezistence. Typickými projevy jsou vzestup hladin glukózy a stimulace dalšího uvolňování inzulínu, výsledným jevem je pak hyperglykemie s hyperinzulinemií. Inzulínová rezistence, která se objevuje u nediabetických jedinců v situacích výrazné stresové zátěže, jako je popálení, sepsa, polytrauma nebo rozsáhlá operace, má dvě složky:

- jaterní inzulínová rezistence, jejímž podkladem je selhání schopnosti exogenně infundované glukózy potlačit endogenní produkci glukózy v játrech,

- periferní inzulinová rezistence, která je charakterizována sníženou odpovědí periferních tkání na stimulaci utilizace glukózy infundovaným inzulinem.

Z tohoto pojetí se inzulinová rezistence pozorovaná při stresové zátěži pacientů v intenzivní péči liší od klasického pojmu „inzulinové rezistence“ vyskytující se u diabetu II. typu, obezity nebo polymetabolického (Reavenova) syndromu. Na fenoménu hyperglykemie při inzulinové rezistenci se podílí též snížený podíl přímo oxidované glukózy a u popálených přítomnost postreceptorové inzulinové rezistence. To samo o sobě, zvláště u popálených pacientů, vede k velké opatrnosti při podávání nadměrného množství glukózy i při dostatečném krytí inzulinem. Doporučené dávky glukózy, xylitolu a sorbitolu u stabilizovaného pacienta a rychlosti jejich přívodu jsou uvedeny v tabulce 3.3. Podíl oxidace a lipogeneze v závislosti na denní dávce glukózy je znázorněn na obrázku 3.9.

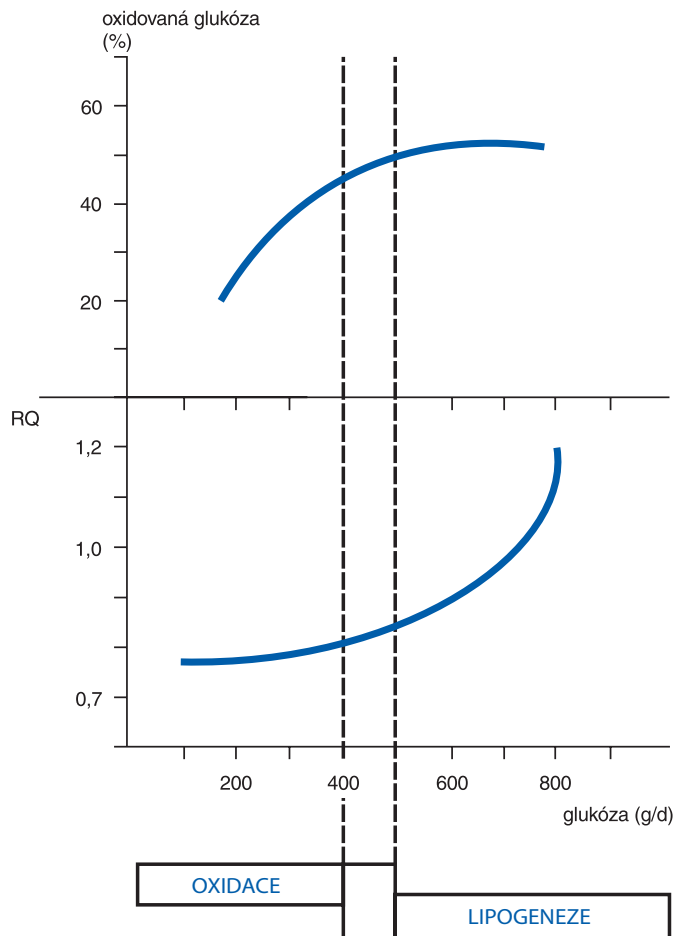
Tab. 3.3 Doporučené dávky glukózy, xylitolu a sorbitolu (dospělí na 1 kg tělesné hmotnosti)

Látka	Dávka	Rychlost infuze
glukóza	6 g/kg/24 h (stabilizovaný stav) 3 g/kg/24 h (akutní stav)	0,3–0,5 g/kg/h 0,12 g/kg/h 2 mg/kg/min.
sorbitol	3 g/kg/24 h	0,12 g/kg/h
xylitol	3 g/kg/24 h	0,12 g/kg/h

Sorbitol a xylitol nejsou vhodné pro děti, sorbitol je kontraindikován při defektu sorbitol-dehydrogenázy a ve většině evropských států byl z infuzní terapie zcela vyloučen. Přesto některé evropské státy sorbitol i xylitol stále v parenterální výživě používají, čtenář se s nimi tedy může při pobytech a práci v zahraničí ještě někdy setkávat.

Velké diskuse vzbudila a stále vyvolává studie z Leuvenu, která doporučuje velmi těsnou kompenzaci hyperglykemie (Van den Berghe, G., 2001). Klinik si před zhodnocením fenoménu hyperglykemie u kritického stavu a při jejím řešení musí být dobře vědom hlavních příčin hyperglykemie a hypoglykemie a jejich důsledků.

Nejčastějšími příčinami hyperglykemie, a to i mimo akutní stav, jsou nedostatečná dávka inzulinu u diabetika, závažná onemocnění, infekce, hyperalimentace (nutriční podpora založená na vysokých dávkách sacharózy, absorpce glukózy při peritoneální dialýze, medikace kortikosteroidy, sympatomimetiky a léčba imunosupresivy). Hyperglykemie je při vysokých hodnotách a delším trvání nebezpečná pro funkci buňky i u nediabetiků. Hyperglykemie v hodnotách nad 7 mmol/l byla u srdečního infarktu spojena se zvýšenou mortalitou a vyšším rizikem srdečního selhání. Podobně u nemocných s centrální mozkovou příhodou se hyperglykemie



Obr. 3.9 *Oxidace glukózy a lipogeneze glukózy v závislosti na rychlosti jejího přívodu (Basics of i. v. therapy, Handbook, B. Braun, 1991)*

přes 7 mmol/l manifestovala trojnásobným zvýšením mortality a zhoršením následků mozkové příhody v pozdějších obdobích. Rovněž u nemocných, kteří byli přetěžováni glukózou v pooperačním období, byl vyšší výskyt infekcí.

3.3.2.1 Teoretické podklady výhod kompenzace hyperglykemie inzulinem

Pozorované zlepšené výsledky a snížení mortality u kritických pacientů mohou být vysvětlovány následujícími mechanismy:

- efekt inzulinu mimo ovlivnění metabolismu glukózy,
- snížení oxidativního stresu při hyperglykemii a s tím spojená zvýšená tvorba prozánětlivých molekul a inaktivace oxidu dusnatého,

- hyperglykemie negativně ovlivňuje imunitní funkce,
- inzulin snižuje volné mastné kyseliny inhibicí lipolýzy v tukové tkáni,
- redukce koncentrace volných mastných kyselin v plazmě může snížit hladinu triacylglycerolů a omezit steatózu jater,
- vzestup volných mastných kyselin může být spojen s vyšším výskytem arytmií a být příčinou endotelové dysfunkce; naopak hyperinzulinemie může blokovat dostupnost volných mastných kyselin pro tkáně, které jsou na mastných kyselinách závislé – to může zhoršit funkci srdečního svalu i kosterních svalů, včetně dýchacích,
- inzulin snižuje tvorbu proinflammatorních cytokinů a umožňuje, aby ischemický srdeční sval používal preferenční glukózu jako hlavní energetický substrát.

Předpokládaný teoretický přínos snížení glykemie u hyperglykemického pacienta v stresové zátěži však má i svá neopomenutelná rizika. Je to vysoké riziko hypoglykemie, která byla pozorována i ve studii Van den Bergheové a jejích spolupracovníků (Van den Berghe, G., 2001, McMahon, M. M., 2006). Riziková hypoglykemická hranice je u kritických nemocných se sympatoadrenální aktivací udávána 3,5 mmol/l a neuroglykopenické příznaky se u těchto pacientů (nediabetiků) objevují v rozmezí hodnot 2–2,5 mmol/l.

Hypoglykemie může působit adrenergní nebo neuroglykopenické příznaky, které je mnohdy velmi těžké u kriticky nemocných pacientů zachytit – zejména u těch, kteří jsou tlumeni a jsou závislí na mechanické ventilaci. Hlavní adrenergní symptomy při hypoglykemii, jako je pocení, palpitace, úzkost, tachykardie a pocit hladu, i neuroglykopenické příznaky, mezi něž patří bolest hlavy, poruchy vidění, křeče a zmatenost, jsou u kritických pacientů velmi často maskovány a mohou vést k fatálním důsledkům pro nemocného.

Riziko hypoglykemie je největším nebezpečím u kritického pacienta, zejména v běžné rutinní praxi, která není srovnatelná s prováděním klinické studie, kde je zachycení hypoglykemie mnohem snadnější. Mimořádné riziko i smrtící hypoglykemie, která přichází bez varování, nastává zvláště u pacientů s dlouhodobým trváním diabetu vystaveným stresu v kritickém stavu.

Vzhledem k tomu, že parenterální výživa sama o sobě, a tím spíše v kritickém stavu, vede ke zvýšeným i sníženým hodnotám glykemie a často k těžko kontrolovatelným výkyvům, je třeba ve vztahu k parenterální výživě a těsné kompenzaci glykemie u kritických pacientů upozornit na tyto důležité momenty:

- 1) Studie provedená v Leuvenu skupinou Van den Bergheové byla monocentrická, zaměřená pouze na nemocné po kardiochirurgickém výkonu, nebyla zaslepená, neprokázala zlepšení u pacientů v kritickém stavu, kteří byli na jednotce intenzivní péče méně než tři dny, a způsob jejího provedení i typ pacientů se lišily od typických nemocných většiny jednotek intenzivní péče v Evropě i v USA.

Renomovaná světová pracoviště proto nedoporučují generalizovat tuto metodu na všechny typy pacientů a všechny diagnózy v intenzivní péči.

- 2) Předložená studie byla provedena u pacientů, kteří byli v převážné většině na parenterální výživě, která podle spolehlivých studií ve srovnání s enterální výživou, používanou dnes u kritických pacientů na většině pracovišť samostatně či v kombinaci, vede vždy buď souvisle, nebo epizodicky k hyperglykemii. I mimo kritický stav se podle dostupných studií glykemie mezi enterální a parenterální výživou liší o 4 mmol/l a více.

Pro rutinní korigování glykemie u kritických pacientů je třeba vzít v úvahu, aniž by to bylo definitivní řešení, následující skutečnosti a otázky:

- 1) Je optimální hodnota pro kompenzaci glykemie rozmezí 4,4–6,1 mmol/l, nebo volnější rozmezí, tj. udržení glykemie pod 10 mmol/l?

Tři velké studie (Marik, P. E., 2007) prokazují, že ***ke zlepšení mortality dochází již při dosažení hodnot 8 mmol/l nebo dokonce při hodnotách v rozmezí 8–10 mmol/l.*** To platí zejména u pacientů na parenterální výživě, kde je kolísání glykemie vždy větší, a to i u nemocných mimo kritický stav. I když, jak již bylo zmíněno, neexistuje definitivní závěr a generalizace metody na všechny kritické pacienty není dosud potvrzena, je nutné vzít v úvahu právě přítomnost parenterální výživy a rozdílnost pacientů, kteří tvořili skupinu, z nichž byla hodnota těsné kompenzace glykemie (4,4–6,1 mmol/l) stanovena. Na druhé straně ***hodnoty nad 10 mmol/l jsou podle současných znalostí u kritického pacienta nepřijatelné.***

- 2) Je absolutní hodnota krevní glukózy skutečně základním a rozhodujícím faktorem?

Tato potenciálně závažná otázka ukazuje, že hyperglykemie opravdu těsně koreluje s přežitím nemocných a tento vztah je ještě těsnější u diabetiků. ***Jako významný se projevil i faktor kolísání glykemie, který silně ovlivňuje mortalitu, a je tedy cílem nejen udržovat glykemii v hodnotách pod 10 mmol/l, ale také s minimálním kolísáním!***

- 3) Je glykemie při snaze o její těsnou korekci v přísných hodnotách pod 6 mmol/l skutečně kritickým faktorem, který ohrožuje nemocného a zhoršuje mortalitu?

Zatímco dřívější studie prokazovaly výskyt závažných hypoglykemií pod 2,1 %, u nemocných, kde bylo cílem korigovat glykemii do přísných mezí pod 6 mmol/l, docházelo k závažným hypoglykemiím ve 12,1 %. Jestliže vezmeme v úvahu, že v kritickém stavu, zvláště u nemocných v bezvědomí, může hypoglykemie často uniknout klinickému zjištění, je třeba konstatovat, že život ohrožující glykemie jsou závažným faktorem při provádění těsné kompenzace hyperglykemie. Tomuto faktoru je proto nutné věnovat zcela mimořádnou pozornost, a to zejména u pacientů intenzivně léčených inzulinem a parenterální výživou.