

## Modifikuje těžké onemocnění vliv parenterální výživy na energetický metabolismus?

Bajnárek, J., Maňák, J., Vyroubal, P., Hyšpler, R., Sobotka, L.

<sup>1</sup>Klinika gerontologická a metabolická, Lékařská fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova v Praze

### SOUHRN

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

**Typ studie:** Prospektivní.

**Název a sídlo pracoviště:** Klinika gerontologická a metabolická, Fakultní nemocnice Hradec Králové.

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

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

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

**Klíčová slova:** energetický výdej, indirektní kalorimetrie, nutriční podpora, umělá plicní ventilace, JIP.

### SUMMARY

**Bajnárek, J., Maňák, J., Vyroubal, P., Hyšpler, R., Sobotka, L.: Does severe illness modify the influence of parenteral nutrition on energy metabolism?**

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

**Design:** Prospective.

**Settings:** Department of Gerontology and Metabolic Care, University Hospital in Hradec Králové.

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

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

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

**Key words:** energy expenditure, indirect calorimetry, nutritional support, artificial ventilation, ICU.

### Úvod

Termický efekt (TE) je zvýšení energetického výdeje (EV) indukované podáním výživy. TE je složen z obligatorní a fakultativní komponenty. Obligatorní komponenta TE pokrývá energetické potřeby zpracování a využití živin v těle. Energetické nároky trávení a absorpce nejsou známy. Fakultativní komponenta TE je spojena s nutricí indukovanou stimulací sympatiku [1–4].

Parenterální výživa (PV) je rozšířená metoda nutriční podpory těžce nemocných. Nicméně ani po více než 40 letech jejího užívání nejsou některé její vlivy

na energetický metabolismus plně známy. Podílí se na tom jak heterogenita populace těžce nemocných, tak metodologické obtíže spojené s měřením EV u uměle ventilovaných pacientů.

TE parenterální výživy podané těžce nemocným se může lišit od TE, který indukuje stejné množství živin podané ústy zdravým lidem. Uplatňují se faktory související jak s formou nutriční podpory, tak s vlastním onemocněním. Parenterální cesta podání výživy vedla v dosavadních experimentech ke stejnému nebo nižšímu TE ve srovnání s enterální aplikací [5–7]. Kontinuální podání výživy do střeva indukovalo nižší TE

než bolusové [8]. Těžké onemocnění *per se* stimuluje sympatikus a druhotně zvyšuje EV [9–11]. To může oslabit vliv výživy na vegetativní nervový systém a snížit fakultativní komponentu TE [12].

Intenzivní inzulinová léčba se stala standardní součástí péče o závažně nemocné pacienty na JIP. I přes intenzivní výzkum je vliv léčby inzulinem na morbiditu a mortalitu nejistý [13–15] a cílová glykémie zůstává předmětem diskusí [16]. Podání inzulinu může významně ovlivnit oxidaci substrátů [17] a jeho vliv na TE je nejasný. Některé dřívější práce naznačují, že inzulinem indukovaný nárůst EV je zanedbatelný a mediovaný zejména aktivací sympatiku [18].

TE parenterálně podaných živin byl zkoumán u zdravých dobrovolníků i u těžce nemocných. Výše TE uváděna v těchto studiích se pohybuje mezi 9 až 27 % [5, 12, 19]. Nicméně vliv intenzivní inzulinové léčby podávané těžce nemocným na TE nebyl dosud popsán. Není rovněž známo, jak tato léčba ovlivňuje vzorec oxidace substrátů. Cílem naší studie bylo změřit TE a oxidaci energetických substrátů u parenterálně živěných pacientů na JIP v podmínkách intenzivní inzulinové léčby. Dále jsme chtěli posoudit vliv tíže onemocnění na sledované parametry.

## Metoda a soubor pacientů

### Pacienti

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

Zkoumaný soubor byl tvořen 21 pacienty (12 mužů, 9 žen) léčených na interní JIP Fakultní nemocnice Hradec Králové mezi říjnem 2006 a prosincem 2008. Kritériem zařazení byla léčba úplnou PV. Vyřazení byli všichni nemocní fyzicky či psychicky neklidní – ať už z důvodu vlastního onemocnění (delirium), či diagnostických a léčebných procedur (rehabilitace, invazivní vyšetření apod.). 19 pacientů bylo invazivně ventilovaných, 2 dýchali spontánně.

### Protokol

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

- aminokyseliny (Neonutrin 15 %, Infusia Ltd. Hořátek, Česká republika) 1,2 mg/kg/min
- tuková emulze (Lipofundin LCT/MCT 20 %, Braun, Melsungen, Německo) 0,5 mg/kg/min
- glukóza 4,0 mg/kg/min

Množství podaných živin i následné výpočty byly vztaženy k ideální tělesné hmotnosti. Důvodem bylo možné ovlivnění aktuální tělesné hmotnosti těžkým onemocněním (retence vody). K výpočtu ideální tělesné hmotnosti byla použita Lorenzova rovnice: Ideální tělesná hmotnost (IBW) v kg = výška v cm – 100 – [(výška v cm – 150)/2,5]

Glykémie byla korigována infuzí inzulinu podle místního glykemického protokolu [20], s cílem udržet ji v rozmezí 4,5–6,1 mmol/l. Bezprostředně před podáním výživy a poté 2, 5, 12 a 24 hodin po začátku podávání byl změřen EV a oxidace energetických substrátů metodou indirektní kalorimetrie (Vmax Sensor Medics, Viasys, Conshohocken, PA, USA). Jednotlivá měření trvala 20 minut. Ve stejných časech byla odebrána venózní krev ke stanovení koncentrací glukózy, triglyceridů, volných mastných kyselin a inzulínu. Kvůli technickým obtížím při odběru krve byly tyto laboratorní hodnoty stanoveny u 17 subjektů. Axillární teplota byla měřena 3krát denně. Tíže onemocnění byla kvantifikována pomocí APACHE II skóre vypočteného pro daný den. Design studie je zachycen na obrázku 1.

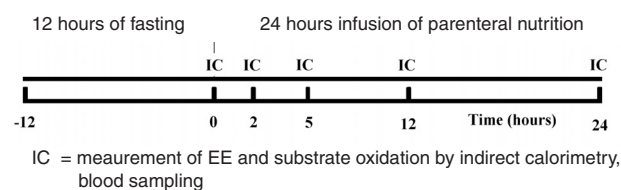


Fig. 1. Study design

### Výpočty

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

$$EV = 23,76 VO_2 + 6,67 VCO_2 - 19,11 N_2 \quad [21]$$

kde  $N_2$  je denní odpad dusíku vypočtený:

$$N_2 = 0,0336 UN + 1,5$$

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

$$\text{Oxidace bílkovin} = (6,25 N_2) / 1,44$$

$$\text{Oxidace sacharidů} = 4,53 VCO_2 - 3,19 VO_2 - 2 N_2$$

$$\text{Oxidace tuků} = 1,67 (VO_2 - VCO_2) - 1,33 N_2 \quad [22]$$

$VO_2$  a  $VCO_2$  byly měřeny v jednotkách ml/min, EV byl pak vyjádřen v kJ/den a oxidace jednotlivých substrátů v mg/min. UN byl zaznamenáván v jednotkách mmol/den, vypočtený  $N_2$  měl jednotky g/den a v nich byl použit pro další výpočty.

### Laboratorní analýza

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

### Statistické zpracování

Hodnoty jsou uvedeny jako průměr ± směrodatná odchylka u dat s normálním rozdělením a jako medián (interkvartilové rozpětí) u dat s nenormálním rozdělením. Při hodnocení změny posuzovaného parametru byly porovnávány výchozí hodnota a od ní nejvíce vzdálená hodnota. Při porovnávání průměrných hodnot parametrů

a změny od výchozí hodnoty byly hodnoceny plochy pod křivkou (AUC), respektive  $\Delta AUC$  (výpočet znázorněn na obrázku 4). K průkazu rozdílu dvou souborů dat s normálním rozdělením jsme použili Studentův párový a nepárový t-test, v případě nenormálního rozdělení dat byla zvolena odpovídající varianta neparametrického znaménkového testu. Vliv tíže onemocnění na energetický výdej a oxidaci substrátů výživy byl posouzen hledáním korelace mezi APACHE II skóre a daným parametrem. Podle distribuce dat byla použita Pearsonova či Spearmanova znaménková procedura. Statistická analýza byla provedena v programu SigmaStat 2.03 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA).

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

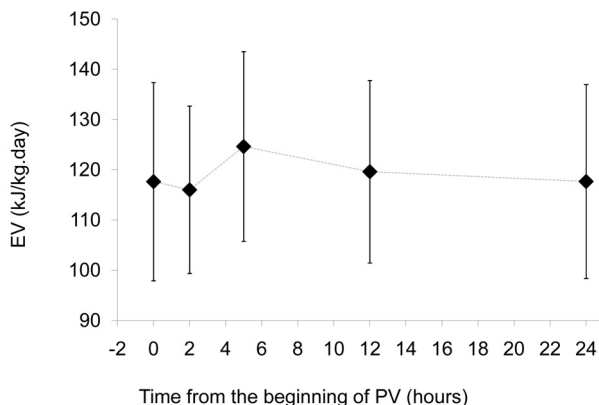
## Výsledky

### Charakteristika účastníků studie

Tabulka 1 shrnuje vlastnosti souboru nemocných, jejich základní onemocnění a medikaci. Nejčastějším onemocněním byla sepse (47,6 % nemocných). Dva pacienti byli léčeni infuzí noradrenalinu ve stabilní dávce během celé studie. Sedm nemocných dostávalo kortikoidy v dávkách 300 mg ekvivalentu hydrokortisonu za 24 hodin nebo nižších. Energetický obsah podané výživy byl  $10136 \pm 1176$  kJ/den ( $38,3$  kcal/kg/den), což odpovídalo  $141 \pm 24$  % REE.

### Dynamika EV

Energetický výdej dosáhl maxima 5 hodin po zahájení výživy. Jeho hodnota vztažená na kilogram ideální tělesné hmotnosti vzrostla z úvodních  $118 \pm 20$  na  $125 \pm 19$  kJ/kg/den v 5. hodině ( $p = 0,016$ ). To odpovídalo relativnímu zvýšení o  $6,6 \pm 9,5$  % ( $p = 0,004$ ; CI 95 % 2,3–10,9). V dalších hodinách EV pozvolna klesal k výchozí hodnotě (obr. 2, tab. 2). Nárůst EV nekoreloval s tíží onemocnění. Překvapivá byla negativní korelace úvodního a průměrného EV ( $118 \pm 20$ , respektive  $119 \pm 17$  kJ/kg/den) s APACHE II skóre ( $R = -0,49$ , respektive  $-0,54$ ;  $p = 0,026$  a  $0,012$ ).



**Fig. 2.** The dynamics of energy expenditure (per 1 kg of IBW) Notice the transient increase of energy expenditure peaking in the 5<sup>th</sup> hour and the subsequent gradual decline back almost to the fasting value.

**Table 1.** Characteristics of the subjects

Subjects characteristics	
No. of patients	N = 21
Women/men	9:12
Age: median (range)	60 (36; 77)
SOFA score	6.3 ± 3.3
APACHE II score	15.1 ± 7.9
Day in the ICU	20.0 ± 16.7
Axillary temperature	37.2 ± 0.8
Temperature CV	0.8 (0.3; 1.6) %
Underlying illness	
number (%)	
Sepsis, septic shock	10 (47.6)
Enterocutaneous fistula	3 (14.3)
Severe acute pancreatitis	2 (9.5)
State after KPCR	2 (9.5)
Decompensated liver cirrhosis	1 (4.8)
Acute GI bleeding	1 (4.8)
Vasculitis	1 (4.8)
Myasthenia gravis	1 (4.8)
Medication	
Antibiotics	19 (90.5)
Antimycotics	5 (23.8)
Catecholamines	2 (9.5)
Noradrenaline	2 (9.5)
Corticoids	7 (33.3)
• Hydrocortisone	5 (23.8)
dose (mg/day)	240 ± 82
• Methylprednisolone	2 (9.5)
dose (mg/day)	54 ± 8
Sedation	5 (23.8)
• Midazolam+Fentanyl	4 (19.0)
• Morphine	1 (4.8)

**Table 2.** Mean values of EV, EV related to 1 kg of IBW and the relative changes of EV compared to the fasting value (time 0 h)

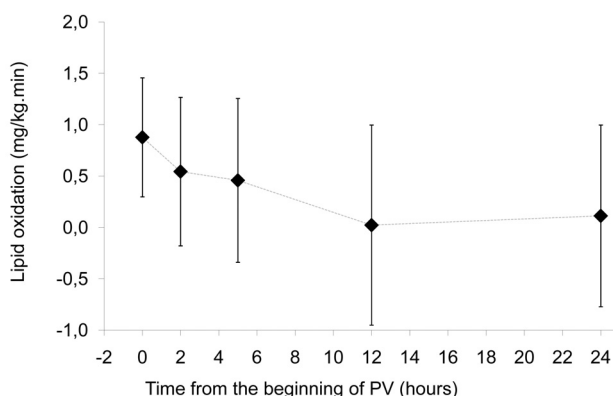
Time of PV [hours]	EV [kJ/day]	EV 1 kg IBW [kJ/kg/day]	Relative change [%]
0	7390 ± 1470	118 ± 20	100.0
2	7298 ± 1340	116 ± 17	99.3 ± 8.5
5	7821 ± 1436*	125 ± 19*	106.6 ± 9.5*
12	7532 ± 1474	120 ± 18	103.0 ± 14.6
24	7365 ± 1310	118 ± 20	100.6 ± 11.8

\*marks the significant difference compared to fasting level ( $p < 0.05$ )

### Oxidace tuků

Oxidace tuků byla maximální před zahájením výživy ( $0,88 \pm 0,60$  mg/kg/min). Po jejím podání klesla oxidace tuků na minimum  $0,02 \pm 1,0$  mg/kg/min ve 12. hodině ( $p < 0,001$ ) a setrvala nízká ( $0,11 \pm 0,91$  mg/kg/min ve 24. hodině) – obrázek 3, tabulka 3. Velikost poklesu oxidace tuků v prvních 2 a 5 hodinách výživy pozitivně korelovala s tíží onemocnění ( $R = 0,56$  a  $0,63$ ;  $p = 0,018$  a  $0,007$ ). Ke kvantifikaci změny oxidace tuku oproti výchozí hodnotě byla u každého pacienta vypočtena  $\Delta AUC$ . Jde o plochu vymezenou horizontální přímkou procházející hodnotou v čase 0 hod. a křivkou oxidace

tuků (obr. 4). Velikost plochy  $\Delta AUC$  pozitivně korelovala s APACHE II skóre ( $R = 0,56$ ;  $p = 0,018$ ). Při analýze časových úseků 0–2 hodin, 0–5 hodin a 0–12 hodin byla rovněž zjištěna pozitivní korelace  $\Delta AUC$  s tíží onemocnění. Průměrná oxidace lipidů vyjádřená plochou pod křivkou AUC s tíží onemocnění nekorelovala.

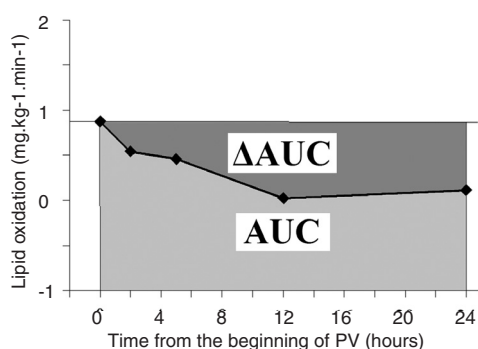


**Fig 3.** The dynamics of lipid oxidation  
The oxidation of lipids declined during PV. It reached the minimum in the 12th hour and remained low for the rest of the study.

**Table 3.** Average rates of energy substrates oxidation

Time of PV [hours]	Lipid oxidation [mg/kg/min]	CHO oxidation [mg/kg/min]	Protein oxidation [mg/kg/min]
0	0.87 ± 0.60	1.19 ± 1.67	1.31 ± 0.58
2	0.54 ± 0.75*	1.98 ± 1.82*	1.31 ± 0.58
5	0.45 ± 0.82*	2.57 ± 2.10*	1.31 ± 0.58
12	0.02 ± 1.0*	3.46 ± 2.14*	1.31 ± 0.58
24	0.11 ± 0.91*	3.17 ± 2.08*	1.31 ± 0.58

\*marks the significant difference compared to fasting level ( $p < 0.05$ )

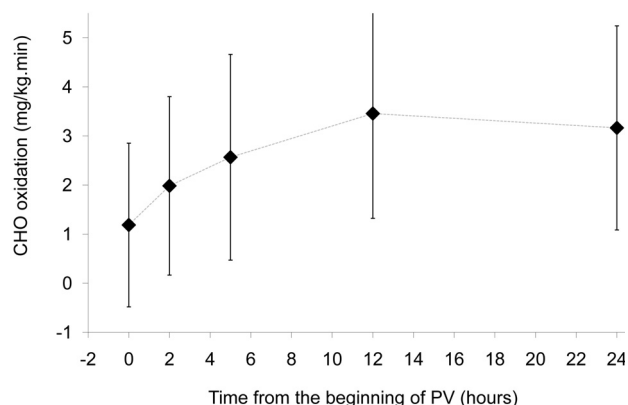


**Fig. 4.** General demonstration of individual AUC and  $\Delta AUC$  on the example of lipid oxidation of one patient  
AUC value characterizes the average lipid oxidation over 24 hours, whereas  $\Delta AUC$  is a characteristic of the quantitative change of lipid oxidation from the basal value over 24 h. Parameters AUC and  $\Delta AUC$  were calculated by the analogous way for each patient. The AUC and  $\Delta AUC$  were also calculated for shorter time periods (0–2 h; 0–5 h and 0–12 h) in the same way.

### Oxidace sacharidů

Oxidace sacharidů vzrostla z úvodních  $1,19 \pm 1,67$  mg/kg/min na maximum  $3,46 \pm 2,14$  mg/kg/min ( $p < 0,001$ ) ve 12. hodině studie a setrvala vysoká ( $3,17 \pm 2,08$  mg/kg/min ve 24. hodině) – obrázek 5, tabulka 3. Změna oxidace sacharidů během 24 hodin (hodnocena

jako  $\Delta AUC$ ) pozitivně korelovala s tíží onemocnění ( $R = 0,52$ ;  $p = 0,03$ ). Nebyla zjištěna korelace mezi velikostí změny oxidace sacharidů a dávkou inzulínu.



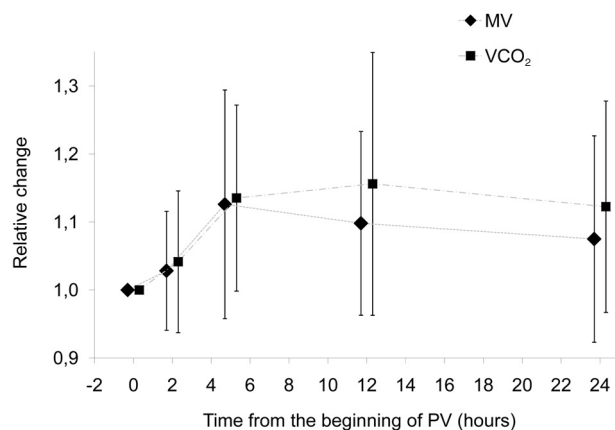
**Fig. 5.** CHO oxidation during the study period  
Oxidation of CHO increased almost three times during PV compared to the fasting value. The maximum was observed in the 12th hour.

### Oxidace proteinů

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

### Dynamika ventilace

Produkce  $CO_2$  ( $VCO_2$ ) během výživy mírně stoupla z  $205 \pm 46$  na maximum  $231 \pm 35$  ml/min ve 12. hodině ( $p = 0,005$ ). Minutová ventilace (MV) stoupla z bazální hodnoty  $13,1 \pm 3,7$  na maximum  $14,5 \pm 4,1$  l/min v 5. hodině ( $p = 0,013$ ). Maximální relativní nárůst  $VCO_2$  a MV byl  $15,6 \pm 19,3$  %, respektive  $12,6 \pm 16,8$  % (obr. 6).



**Fig. 6.** The dynamics of  $VCO_2$  and MV  
Both variables showed similar dynamics with a steep increase in the first 5 hours of PV and a plateau over the rest of the study period.

### Laboratorní parametry

U 19 pacientů byla ke korekci glykémie nutná léčba infuzí inzulínu. Kumulativní dávky inzulínu za 24 h nekorelovaly s tíží onemocnění, průměrná kumulativní dávka byla  $71,5 \pm 45,9$  IU/den. Dávky inzulínu v časech měření jsou uvedeny v tabulce 4, sérové koncentrace inzulínu shrnuje tabulka 5. I přes snahu dosáhnout

těsné glykemické kontroly se většina glykemií (67 %) pohybovala mírně nad cílovým rozmezím (tab. 5, obr. 7). Průměrná glykémie během studie byla  $7,3 \pm 1,4$  mmol/l. Plazmatické triglyceridy v úvodu mírně narostly ( $p = 0,008$ ) a poté výrazně poklesly ve 12. a 24. hodině ( $p = 0,001$ , respektive  $p < 0,001$ ) – tabulka 5. Hladina volných mastných kyselin (FFA) klesla rychle po zahájení PV a setrvala velmi nízká ( $p < 0,001$ ) – obrázek 8. Koncentrace FFA nebyly ovlivněny tíží stavu vyjádřenou APACHE II, ale překvapivě pozitivně korelovaly se SOFA skóre ( $R = 0,68$ ;  $p = 0,01$ ).

**Table 4.** Median dose of insulin during the study period\*

Time of PV [hours]	Insulin dose [IU/h]
0	0 (0; 0.7)
2	2.0 (1.0; 2.9)
5	2.8 (1.4; 4.2)
12	2.8 (1.9; 5.2)
24	3.0 (2.0, 4.9)

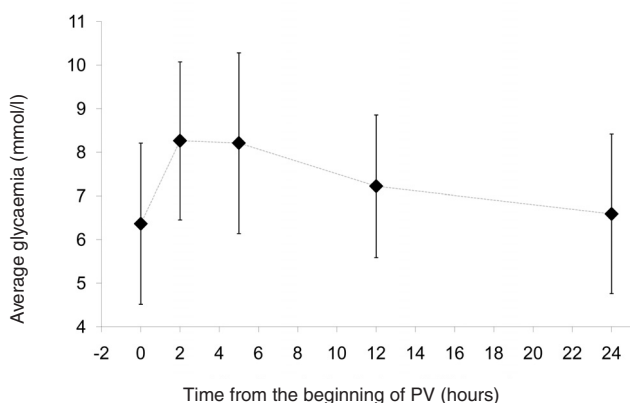
\*The gradual increase of insulin dose with its maximum in the 12<sup>th</sup> hour of PV discloses only a partial adherence of nursing staff to the used glycemical protocol.

**Table 5.** The dynamics of measured laboratory parameters

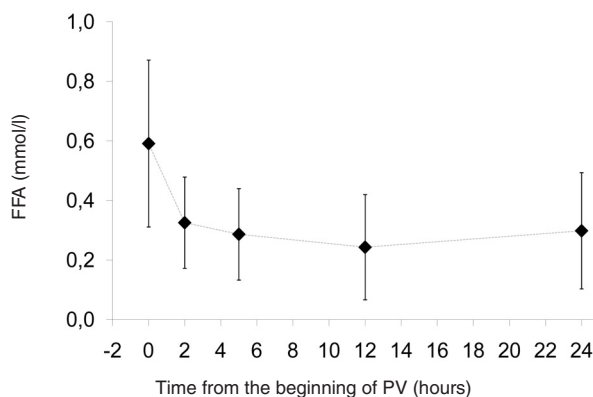
Time of PV [hours]	Glycaemia [mmol/l]	Triacylglycerols [mmol/l]	FFA [mmol/l]	Insulin [ $\mu$ g/l]
0	$6.36 \pm 1.85$	1.65 (1.24; 2.62)	$0.59 \pm 0.28$	43 (29; 89)
2	$8.26 \pm 1.81^*$	1.8 (1.24; 2.75)*	$0.33 \pm 0.15^*$	292 (181; 359)*
5	$8.21 \pm 2.07^*$	1.66 (1.22; 2.26)	$0.29 \pm 0.15^*$	359 (168; 541)*
12	$7.22 \pm 1.63^*$	1.31 (1.07; 2.0)*	$0.24 \pm 0.18^*$	356 (203; 813)*
24	$6.59 \pm 1.83$	1.25 (0.91; 1.94)*	$0.30 \pm 0.19^*$	223 (137; 559)*

Notice slightly inadequate correction of hyperglycemia during the PV. The concentration of insulin reached the maximum in the 5th hour together with EV but subsequently, contrary to EV, declined only slightly.

\*marks the significant difference compared to fasting level ( $p < 0.05$ )



**Fig. 7.** The average glycaemia during PV administration. Despite the intention to control blood glucose tightly, 67% of glycaemia exceeded the target range.



**Fig. 8.** Absolute levels of plasmatic FFA. Similar pattern as in the case of lipid oxidation was observed.

## Diskuse

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

Přechodný vzestup EV v úvodu PV může být podmíněn několika faktory. Jedním z nich je energie nutná pro doplnění zásob glykogenu ztenčených předchozím lačněním. Přímá oxidace glukózy po jejich naplnění má minimální energetické nároky. Energie potřebná k přeměně veškeré námi podané glukózy na glykogen by byla  $4,1 \pm 0,6$  % REE [23]. Nicméně mezi 2. a 5. hodinou bylo oxidováno kolem 50 % glukózy obsažené v PV (viz tab. 3). Předpokládáme proto, že tvorba glykogenu nebyla jediným mechanismem vysvětlujícím přechodný vzestup EV po zahájení PV. Dalším zvažovaným faktorem mohl být vliv infundovaného inzulínu. Bylo prokázáno, že inzulín ovlivňuje EV jak stimulací uložení glukózy do zásob, tak aktivací sympatiku [4]. Přímo měřený TE inzulínu separovaný od TE glukózy je však velmi nízký [18]. Tento závěr podporuje i odlišnost dynamiky plazmatických koncentrací inzulínu od dynamiky EV pozorovaná v naší studii. Přestože inzulinémie i EV dosáhly maxima ve stejnou dobu (5. hodina), koncentrace inzulínu následně poklesly pouze mírně, zatímco EV klesl významně. Inzulín proto nepovažujeme za nejdůležitější modulátor EV u našich pacientů.

Maximální vzestup EV během PV byl nižší ve srovnání s měřeními Arnolda et al. prováděnými u septických nemocných [12]. Tito autoři zaznamenali při smíšené PV 27% nárůst. Tento rozdíl si vysvětlujeme podstatně vyšší dávkou energie podávanou autory zmíněné studie ( $15$  vs  $7,1 \pm 0,8$  kJ/min). Vzhledem k tomu neumožňuje rozdílný algoritmus hodnocení tíže základního onemocnění srovnání souboru Arnoldovy studie s naším souborem. Nicméně skutečnost, že všichni pacienti v Arnoldově studii byli spontánně ven-

tilující, naznačuje menší tíži celkového stavu. Arnold et al. rovněž nepoužili léčbu inzulinem.

Změna EV během PV podané zdravým dobrovolníkům byla v minulosti sledovaná několika autory. Většina těchto prací zaznamenala vyšší TE, než jsme změřili v našem souboru. Například Bennegård et al. zjistili u pěti zdravých mužů během PV zvýšení EV o 20 % [24]. Skupina Carlsona et al. změřila během PV nárůst EV o 22,9 % klidové hodnoty [25]. K odlišnosti těchto dvou závěrů oproti našim výsledkům přispívají dva faktory. Podílet se mohlo vyšší množství energie PV použité v obou studiích – Bennegård et al. použili průměrně 8 kJ/min, a Carlson et al. dokonce 15 kJ/min (ve srovnání s 7,1 kJ/min v naší studii). Přispívat mohla i stimulace sympatiku základním onemocněním u našich nemocných [1–4, 9–11]. Sympatikus pravděpodobně nemohl být u pacientů JIP aktivován výživou v takové míře jako u zdravých subjektů. Skutečnost, že Carlson et al. nezjistili během PV žádné změny v plazmatických hladinách katecholaminů, je sice v rozporu s tímto vysvětlením [25], nicméně existují pochybnosti, zda plazmatické koncentrace katecholaminů jsou dobrým ukazatelem aktuální aktivity sympatiku. Katecholaminy nejsou rovněž jediným působkem zvyšujícím fakultativní složku TE. Závěry Carlsona et al. limituje také menší velikost zkoumaného souboru (11 dobrovolníků). Sledování dynamiky plazmatických hladin katecholaminů je zajímavý cílem našeho budoucího výzkumu.

V oblasti tukového metabolismu jsme zaznamenali pozitivní korelaci plazmatických hladin FFA a SOFA skóre. APACHE II nekorelovalo s FFA. Vzhledem k této diskrepanci pohlížíme na výsledek zdrženlivě a nevylučujeme jeho vznik v důsledku opakovaného testování. Nicméně vztah mezi hladinou volných mastných kyselin a tíží onemocnění byl již popsán ve studii Linda et al. [29]. Zdánlivě protichůdné výsledky vyšších hladin FFA (jako ukazatele lipolýzy) a výraznější suprese oxidace lipidů u více nemocných pacientů mohou být vysvětleny známým posunem od oxidativního k neoxidativnímu využití tuků u těžce nemocných. Tento vzorec metabolismu tuku byl poprvé popsán v práci Nordeströma et al. [30]. Autoři během PV pozorovali posun od oxidace k reesterifikaci FFA a jejich „futilnímu“ cyklování.

Jak mohou být naše výsledky aplikovány v běžné praxi? Zjistili jsme, že PV s obsahem energie 140 % REE s vysokým obsahem sacharidů a malým množstvím tuku zvyšuje EV velmi málo. To naznačuje, že není nutné kalkulovat s TE při běžném plánování nutriční podpory těžce nemocných. Zjištěná závislost míry suprese oxidace tuků na tíži stavu podporuje u kriticky nemocných použití PV s převahou sacharidů a velmi nízkým obsahem tuku.

Naše studie měla následující metodologické nedostatky. K výpočtu rychlosti oxidace energetických substrátů byla použita průměrná degradace bílkovin za 24 hodin. Teoreticky správnější sledování odpadů katabolického dusíku v kratších intervalech je vzhledem k velkému distribučnímu objemu urey zatíženo potenciální chybou. Další slabinou naší práce byla neschopnost dosáhnout zcela těsné korekce glykémie. Většina hodnot se pohybovala mírně nad cílovým

rozmezím, což je v souladu s výsledky vnitřního auditu účinnosti glykemického protokolu na naší JIP [31]. Mohlo to potenciálně vést k nižšímu úvodnímu vzestupu EV a oslabit vliv PV na oxidaci sacharidů a tuků.

## Závěr

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

Použité zkratky:

AUC	– plocha pod křivkou
CHO	– sacharidy (carbohydrates)
EV	– energetický výdej (energy expenditure)
FFA	– volné mastné kyseliny (free fatty acids)
IBW	– ideální tělesná hmotnost (ideal body weight)
PV	– parenterální výživa (parenteral nutrition)
REE	– klidový energetický výdej (resting energy expenditure)
TE	– termický efekt

## Literatura

1. Rothwell, N. J., Stock, M. J. A role for brown adipose tissue in diet-induced thermogenesis. *Nature* (Lond.), 1979, 281, p. 31–35.
2. Rothwell, N. J., Stock, M. J. A role for insulin in the diet-induced thermogenesis of cafeteria fed rats. *Metab. Clin. Invest.*, 1981, 30, p. 673–678.
3. Acheson, K. J., Ravussin, E., Wahren, J., Jéquier, E. Thermic effect of glucose in man. Obligatory and facultative thermogenesis. *J. Clin. Invest.*, 1984, 74, 5, p. 1572–1580.
4. Acheson, K. J., Jequier, E., Wahren, J. Influence of beta-adrenergic blockade on glucose-induced thermogenesis in man. *J. Clin. Invest.*, 1983, 72, p. 981–986.
5. Vernet, O., Christin, L., Schutz, Y., Danforth, E. Jr., Jequier, E. Enteral versus parenteral nutrition: comparison of energy metabolism in healthy subjects. *Am. J. Physiol.* 1986, 250, 1, p. E47–54.
6. Vernet, O., Christin, L., Schutz, Y., Danforth, E. Jr., Jequier, E. Enteral versus parenteral nutrition: comparison of energy metabolism in lean and moderately obese women. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1986, 43, 2, p. 194–209.
7. Sekhar, R. V., Shetty, P. S., Kurpad, A. V. Diet induced thermogenesis with oral & intravenous feeding in chronically undernourished human subjects. *Indian J. Med. Res.*, 1998, 108, p. 265–271.
8. Nacht, C. A., Schutz, Y., Vernet, O., Christin, L., Jéquier, E. Continuous versus singlebolus enteral nutrition: comparison of energy metabolism in humans. *Am. J. Physiol.*, 1986, 251, 5 Pt 1, p. E524–529.
9. Groves, A. C., Griffiths, J., Leung, F. Y. et al. Plasma catecholamines in patients with serious postoperative infection. *Ann. Surg.*, 1973, 178, p. 102–107.
10. Benedict, C. R., Grahame-Smith, D. G. Plasma noradrenaline and adrenaline concentrations and dopamine- $\alpha$ -hydroxylase

- activity in patients with shock due to septicaemia, trauma and haemorrhage. *QJMed.*, 1978, 185, p. 20.
11. **White, R. H., Frayn, K. N., Little, R. A., Threfall, C. J., Stoner, H. B., Krvin, M. H.** Hormonal and metabolic responses to glucose infusion in sepsis studied by the hyperglycemic glucose clamp technique. *JPEN*, 1987, 11, p. 345–353.
  12. **Arnold, J., Shipley, K. A., Scott, N. A., Little, R. A., Irving, M. H.** Thermic effect of parenteral nutrition in septic and nonseptic individuals. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1989, 50, p. 853–860.
  13. **Van den Berghe, G., Wouters, P., Weekers, F., Verwaest, C., Bruyninckx, F., Schetz, M. et al.** Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N. Engl. J. Med.*, 2001, 345, 19, p. 1359–1367.
  14. **Van den Berghe, G., Wilmer, A., Hermans, G., Meersseman, W., Wouters, P. J., Milants, I. et al.** Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N. Engl. J. Med.*, 2006, 354, 5, p. 449–461.
  15. **Brunkhorst, F. M., Kuhnt, E., Engel, C. et al.** Intensive insulin therapy in patient with severe sepsis and septic shock is associated with an increased rate of hypoglycemia Results from a randomized multicenter study (VISEP) [abstrakt]. *Infection*, 2005, 33, p. 19–20.
  16. **Dellinger, R. P., Levy, M. M., Carlet, J. M., Bion, J., Parker, M. M., Jaeschke, R.** Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit. Care Med.*, 2008, 36, 1, p. 296–327.
  17. **Rothwell, N. J., Saville, M. E., Stock, M. J.** Role of insulin in thermogenic responses to refeeding in 3-day-fasted rats. *Am. J. Physiol.*, 1983, 245, 2, p. E160–165.
  18. **Christin, L., Nacht, C. A., Vernet, O., Ravussin, E., Jéquier, E., Acheson, K. J.** Insulin. Its role in the thermic effect of glucose. *J. Clin. Invest.*, 1986, 77, 6, p. 1747–1755.
  19. **Carlson, G. L., Gray, P., Arnold, J., Little, R. A., Irving, M. H.** Thermogenic, hormonal and metabolic effects of intravenous glucose infusion in human sepsis. *Br. J. Surg.*, 1997, 84, 10, p. 1454–1459.
  20. **Sramek, V., Dadak, L., Mickalova, K., Sneider, J., Babakova, I.** Evaluation of Therapeutic Protocol Aimed at Effectiveness of Close Blood Glucose Control in the Critically Ill. *Anest. Intenziv. Med.*, 2003, 14, 5, p. 228–232.
  21. **Weir, J. B.** New methods for calculating metabolic rate with special reference to protein metabolism. *J. Physiol.*, 1949, 109, p. 1–9.
  22. **Elia, M., Livesey, G.** Energy expenditure and fuel selection in biological systems: the theory and practice of calculations based on indirect calorimetry and tracer methods. *World Rev. Nutr. Diet.*, 1992, 70, p. 68–131.
  23. **Flatt, J. P.** *The biochemistry of energy expenditure.* In Bray, G. A. (editor) *Recent advances in Obesity Research.* Vol. II. London: Newman Publishing, 1978, p. 211–228.
  24. **Bennegård, K., Lindmark, L., Wickström, I., Scherstén, T., Lundholm, K.** A comparative study of the efficiency of intragastric and parenteral nutrition in man. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1984, 40, 4, p. 752–757.
  25. **Carlson, G. L., Gray, P., Arnold, J., Little, R. A., Irving, M. H.** Thermogenic, hormonal, and metabolic effects of a TPN mixture. Influence of glucose and amino acids. *Am. J. Physiol.*, 1994, 266, 6 Pt 1, p. E845–851.
  26. **Sobotka, L., Ed. et al.** Basics in clinical nutrition. 3<sup>rd</sup> Ed., Prague: Galén, 2004.
  27. **Jequier, E.** The influence of nutrient administration on energy expenditure in man. *Clin. Nutr.*, 1986, 5, 4, p. 181–186.
  28. **Hayashida, Y., Kido, Y., Tsujinaka, T., Abe, Y., Kobayashi, M., Nishi, T. et al.** Increased energy expenditure after intravenous administration of amino acids. *J. Parenter Enteral Nutr.*, 1992, 16, 2, p. 142–148.
  29. **Lind, L., Lithell, H.** Impaired glucose and lipid metabolism seen in intensive care patients is related to severity of illness and survival. *Clin. Intensive Care*, 1994, 5, 3, p. 100–105.
  30. **Nordenström, J., Carpentier, Y. A., Askanazi, J., Robin, A. P., Elwyn, D. H., Hensle, T. W., Kinney, J. M.** Free fatty acid mobilization and oxidation during total parenteral nutrition in trauma and infection. *Ann. Surg.*, 1983, 198, 6, p. 725–735.
  31. **Mottl, R., Dlouha, R., Lankasova, S., Manak, J., Vyroubal, P., Fric, M. et al.** The influence of reeducation on the control of glycemia in the medical ICU [abstract]. In: 2<sup>nd</sup> Česko-slovenský kongres intenzivní medicíny & 13. Minářovy dny. Plzeň, 2008.
- Tato práce byla podpořena grantem GAUK č. 120707/2007 C-2207.
- Do redakce došlo 19. 3. 2009.

Adresa pro korespondenci  
MUDr. Jiří Bajnárek  
Klinika gerontologická a metabolická  
Fakultní nemocnice Hradec Králové  
Sokolská 581  
50005 Hradec Králové  
e-mail: j.bajnarek@email.cz