

UNIVERZITA KARLOVA

1. LÉKAŘSKÁ FAKULTA



## HABILITAČNÍ PRÁCE

....

MUDr. František Novák, Ph.D.

Praha 2017



**Zánět, malnutrice v nemoci a význam nutriční podpory -  
od metabolismu živin ke klinické praxi**

Obor: Vnitřní nemoci

MUDr. František Novák, Ph.D.

IV. interní klinika 1. LF UK a VFN,

U Nemocnice 2, Praha 2

128 08, tel.: 224962516, e-mail: fnova@lf1.cuni.cz

*Děkuji pacientům, jejich blízkým a všem spolupracovníkům, kteří pomáhají rozvíjet léčebnou péči a výzkumné aktivity na poli malnutrice v nemoci a nutriční podpory na našem pracovišti. Také chci poděkovat své rodině za podporu a pochopení pro moji práci.*

## Obsah

1	Seznam zkratk	6
2	Úvod	7
3	Zánět a metabolismus lipidů	10
3.1	Syndrom systémové zánětlivé odpovědi a reakce akutní fáze	10
3.2	Úloha oxidačního stresu a zánětlivá odpověď	11
3.3	Lipidy plazmy, lipoproteiny a aktivita paraoxonázy 1	13
3.4	Složení mastných kyselin v lipidech plazmy a erytrocytů	15
3.5	Publikované práce	16
3.5.1	Zvýšená zánětlivá aktivita se změnami v antioxidační rovnováze v průběhu sepsy	17
3.5.2	Snížení aktivity paraoxonázy u kriticky nemocných v sepsi	19
3.5.3	Změny spektra mastných kyselin v plazmatických fosfolipidech u kriticky nemocných	20
3.5.4	Složení mastných kyselin a necholesterolových esterů u mentální anorexie	21
4	Diagnostika malnutrice a indikace nutriční péče v klinické praxi	23
4.1	Nutriční skrínig a vyšetření stavu výživy	23
4.2	Nutriční intervence	26
4.3	Publikované práce	26
4.3.1	Implementace skrínigu nutričního rizika NRS-2002	26
4.3.2	Postpylorická aplikace enterální výživy a výskyt gastroezofageálního refluxu a mikroaspirací u kriticky nemocných	27
4.3.3	Enterální výživa obohacená o imunomodulační složky u kriticky nemocných	28
4.3.4	Kritický komentář na téma enterální imunonutrice	30
4.3.5	Podávání glutaminu u kriticky nemocných	30
4.3.6	Péče o pacienty s dysfagií po cévní mozkové příhodě	31
4.3.7	Vliv nutričního stavu na prognózu pacientů s pokročilým nádorem jícnu na multimodální léčbě	33
4.3.8	Plazmatické hladiny stopových prvků u pacientů na domácí parenterální výživě	34
4.3.9	Zvýšené dávky rybího oleje ovlivňují zánětlivou odpověď u pacientů na domácí parenterální výživě	35
5	Souhrn výsledků	37
6	Závěr	39

7	Použitá literatura .....	40
8	Přílohy prací in extenso .....	48
8.1	Příloha č.1 .....	48
8.2	Příloha č.2.....	49
8.3	Příloha č. 3.....	50
8.4	Příloha č.4.....	51
8.5	Příloha č. 5.....	52
8.6	Příloha č.6.....	53
8.7	Příloha č. 7.....	54
8.8	Příloha č.8.....	55
8.9	Příloha č. 9.....	56
8.10	Příloha č.10.....	57
8.11	Příloha č. 11.....	58
8.12	Příloha č.12.....	59
8.13	Příloha č. 13.....	60
8.14	Příloha č. 14.....	61
9	Seznam publikací autora .....	62

# 1 Seznam zkratek

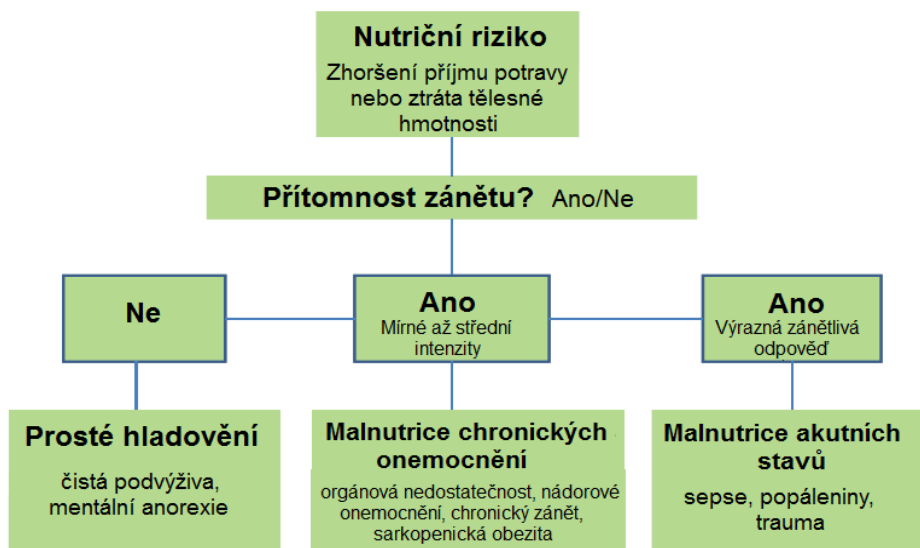
- AA – kyselina arachidonová
- APACHE II score - Acute Physiology and Chronic Health Evaluation
- ASPEN - Americká společnost enterální a parenterální výživy
- CI – konfidenční interval
- CRP – C reaktivní protein
- DHA - kyselin dokosahexaenová
- DPV – domácí parenterální výživa
- EPA - kyselina eikosapentaenová
- ESPEN - Evropská společnost klinické výživy a metabolismu
- GSH – redukovaný glutathion
- HDL - lipoprotein o vysoké hustotě
- HDL-C – HDL cholesterol
- JIP – jednotka intenzivní péče
- IL - interleukiny
- LE – tuková emulze
- LPS - lipopolysacharid
- MA – mentální anorexie
- MODS - syndrom multiorgánové dysfunkce
- MUFA - mononenasycené mastné kyseliny
- NRS - skríníng nutričního rizika
- PCT - procalcitonin
- PON 1 – paraoxonáza 1
- PUFA – vícenenasycené mastné kyseliny
- ROS – reaktivní formy kyslíku
- RR – relativní riziko
- SFA – saturevané mastné kyseliny
- SCCM/ACCP - Society of Critical Care Medicine/American College of Chest Physicians
- SIRS - syndrom systémové zánětlivé odpovědi
- TAG – triacylglyceroly
- TNF- $\alpha$  – tumor necrosis faktor- $\alpha$

## 2 Úvod

Podvýživa, malnutrice, se vyznačuje alterací tělesných zásob a zhoršenými biologickými funkcemi (svalová slabost, kognitivní deficit a porucha obranyschopnosti) (Soeters et al., 2008). Přítomnost malnutrice v nemoci (z angl. disease-related malnutrition) ovlivňuje výskyt komplikací a mortalitu bez ohledu na etiologii základního onemocnění. Zánět přispívá k dalšímu rozvoji malnutrice díky ztrátě chuti k jídlu, snížení příjmu *per os*, ale také díky změnám v energetickém metabolismu provázené vzestupem klidového energetického výdaje a mobilizací svalových proteinů (Jensen et al., 2010a). Zánětlivý proces snižuje efektivitu nutriční podpory vzhledem k tomu, že při rozvinuté malnutrici je řada léčebných postupů méně efektivních (Jensen et al., 2013). Časový průběh a intenzita přítomné zánětlivé odpovědi ovlivňuje charakter malnutrice. Mezinárodní výbor Evropské společnosti klinické výživy a metabolismu (ESPEN) a Americké společnosti enterální a parenterální výživy (ASPEN) pro přípravu doporučení, proto navrhl novou klasifikaci malnutrice, která je založena na etiopatogenetickém principu. Toto nové rozdělení zahrnuje: (1) prosté hladovění, nebo také hladověním navozenou malnutrici bez přítomné zánětlivé reakce organismu (např. mentální anorexie); (2) malnutrici chronických onemocnění, u které má zánět mírnou až střední intenzitu (orgánová nedostatečnost, nádorové onemocnění nebo sarkopenická obezita); (3) malnutrici akutních stavů nebo poranění s přítomností intenzivní zánětlivé odpovědi (sepsy, popáleniny, nebo polytrauma) viz obr. 1 (Jensen et al., 2010a; Jensen et al., 2010b).

U malnutrice v nemoci jde patofyziologicky vždy o různé kombinace podvýživy nebo přežívání na straně jedné a přítomnost akutního nebo chronického zánětu na straně druhé. Rozsah a klinický význam této problematiky můžeme odhadnout z řady epidemiologických studií. Alespoň 1/3 pacientů je již ve stavu malnutrice při přijetí do nemocnice (Barker et al., 2011; Bistran et al., 1974; Christensen and Gstudntner, 1985; Somanchi et al., 2011). Pokud se u těchto pacientů okamžitě nezačnou adekvátní nutriční intervence, dochází u 2/3 z nich k následnému zhoršení v dalším průběhu hospitalizace (Somanchi et al., 2011; Tappenden et al., 2013). Bohužel, díky těmto epidemiologickým studiím také víme, že při přijetí ani v dalším průběhu hospitalizace není malnutrice ve většině zdravotnických zařízení dostatečně diagnostikována. Přibližně 1/3 pacientů, kteří při přijetí měli dobrý nutriční stav, se zhorší v průběhu hospitalizace natolik, že začnou splňovat kritéria malnutrice (Braunschweig et al., 2000). Nedávno publikovaná studie, která sledovala výskyt malnutrice u seniorů při přijetí





Obr 1: Etiologie malnutrice podle přítomnosti a intenzity zánětu. Upraveno podle Jensen G. et al., JPEN, 2009 (Jensen et al., 2013).

na akutní nemocniční lůžko, zjistila malnutrici v 16%. Pokud se k tomu sledoval i výskyt nutričního rizika, trpělo podvýživu až 60% jedinců (Pereira et al., 2015). U hospitalizovaných pacientů, bez ohledu na BMI, dochází k rozvoji malnutrice v důsledku sníženého příjmu potravy, zažívacích obtíží a zvýšené zánětlivé aktivity (Guenter et al., 2015). Systém vyhledávání pacientů v nutričním riziku je zásadní pro včasnou prevenci komplikací malnutrice (poruchy hojení, imunosuprese, nozokomiální infekce, zvýšené náklady na zdravotní péči, prodloužená hospitalizace, vyšší úmrtnost) a identifikaci pacientů, kteří profitují z cílené nutriční péče (Barker et al., 2011).

Efektivní vyšetření nutričního stavu v sobě kombinuje za prvé posouzení příjmu potravy a tělesných zásob živin a za druhé posouzení závažnosti a průběhu zánětlivé odpovědi. Intenzitu a fázi zánětu vyšetřujeme pomocí kombinace fyzikálního vyšetření a stanovení laboratorních ukazatelů. V současné době existuje celá řada standardních nástrojů a postupů, které se díky intenzivnímu epidemiologickému výzkumu a klinickým doporučením stále zdokonalují, zjednodušují a propagují k využití v klinické praxi (Kondrup et al., 2003; Mueller et al., 2011).

Výzkum s cílem lepšího poznání zánětlivého procesu je velmi důležitý. Zánět je ve své podstatě prospěšný obranný proces, nezbytný pro přežití, ale při deregulaci může být život ohrožující např. v průběhu sepse (Singer et al., 2016). Přes stále dokonalejší metodické přístupy, které umožňují stanovení stopových koncentrací různých metabolitů a mediátorů

nebo dokonce sledování kinetiky jednotlivých metabolických a signálních procesů, jsme stále na začátku využití získaných poznatků při léčbě jednotlivých pacientů. Stále nám chybí dostatečně přesné ukazatele pro správné dávkování a časování léčebných intervencí, mezi které bezesporu patří i nutriční podpora.

# 3 Zánět a metabolismus lipidů

## 3.1 Syndrom systémové zánětlivé odpovědi a reakce akutní fáze

Následkem infekce, traumatu, ischemie nebo jejich kombinace se rozvíjí nespecifický zánětlivý stav, který vede k celkovým tělesným příznakům, syndromu systémové zánětlivé odpovědi (SIRS). Sepsis je systémovou zánětlivou odpovědí na infekci s těžkým průběhem a je nejčastější příčinou rozvoje syndromu multiorganové dysfunkce (MODS; multiple organ dysfunction syndrome). U sepsis je velmi důležitá včasná diagnóza a odlišení od neinfekčních příčin SIRS, tak aby mohla být u kriticky nemocného co nejdříve zahájena cílená léčba infekce a adekvátní podpora orgánových funkcí na jednotce intenzivní péče (Singer et al., 2016). Definice a diagnostické kategorie jsou shrnuty v Tab. 1. V situaci akutního zánětu, poškození tkání a/nebo infekce dochází v lidském těle k řadě biochemických a fyziologických adaptačních pochodů, kterým souhrnně říkáme reakce akutní fáze. Jak vrozené, tak adaptivní složky zánětlivé odpovědi jsou řízeny mediátory, které jsou po většině produkovány a současně vnímány samotným imunitním systémem. Klíčovou složkou reakce akutní fáze jsou změny syntézy řady proteinů v játrech, které nazýváme reaktanty akutní fáze. Reaktanty akutní fáze se uplatňují při hemostáze, metabolismu lipidů a mají funkci v imunitním systému (Gabay and Kushner, 1999). Mezi těmito proteiny jsou potenciálně užitečnými ukazateli sepsis C-reaktivní protein (CRP), procalcitonin (PCT) a interleukiny (IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ ) (Carlet, 1999).

U bakteriální sepsis je zánětlivá odpověď spuštěna přítomností bakteriálních produktů a toxinů, které fungují jako exogenní mediátory zánětu. Je známo, že stavební komponenty buněčné stěny u gramnegativních (lipopolysacharid, LPS) i gram-pozitivních bakterií (kyselina lipoteichoová) indukují produkci tumor nekrosis faktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) a interferon- $\gamma$  (INF- $\gamma$ ), stimulují syntézu oxidu dusnatého (NO) v makrofázích cestou aktivace tyrozinkináz a nukleárního faktoru kappa B (NF-kB) (Kengatharan et al., 1998).

**Tabulka 1:** Definice sepse a orgánového selhání /SCCM/ESICM Consensus Conference, Sepsis-3, upraveno podle (Singer et al., 2016).

<b>Diagnostická kategorie</b>	<b>Definice</b>
<i><b>Infekce</b></i>	Mikrobiální fenomén charakterizovaný zánětlivou odpovědí na přítomnost mikroorganismů nebo na jejich invazi do normálně sterilních tkání hostitele.
<i><b>Bakterémie</b></i>	Přítomnost životaschopných bakterií v krevním oběhu.
<i><b>Syndrom systémové zánětlivé odpovědi (SIRS)</b></i>	Systémová zánětlivá odpověď na různé klinické inzulty. Odpověď se vyznačuje přítomností 2 z následujících ukazatelů:  (1) tělesná teplota >38°C nebo <36°C; (2) srdeční frekvence > 90/min; (3) dechová frekvence >20/min nebo PaCO <sub>2</sub> < 32 mm Hg; a (4) počet leukocytů v periferní krvi >12,000/mm <sup>3</sup> , nebo <4,000/ mm <sup>3</sup> , nebo >10% nezralých forem (tyčí)  <b>Často se jedná o adekvátní adaptivní reakci na insult</b>
<i><b>Sepse, podle starší terminologie před Sepsis-3 konsensus 2015, Těžká seps</b></i>	Infekce doprovázená dysregulací zánětlivé odpovědi, která způsobuje život ohrožující stav doprovázený orgánovou dysfunkcí ( Sequential Organ Failure Assessment Score (SOFA) ≥2) (Ferreira et al., 2001; Vincent et al., 1998).
<i><b>Septický šok</b></i>	Sepse s hypotenzí, která vyžaduje podávání vasopresorů k udržení středního arteriální tlaku ≥ 65 mmHg
<i><b>Syndrom mnohočetné orgánové dysfunkce (MODS)</b></i>	Zhoršení orgánových funkcí s nutností jejich podpory v rámci akutního stavu.

### 3.2 Úloha oxidačního stresu a zánětlivá odpověď

Aktivace imunitního systému vede k produkci reaktivních forem kyslíku a dusíku, které zánětlivou odpověď dále potencují. Výsledek SIRS mimo jiné, závisí na jeho intenzitě, době trvání, rovnováze mezi pro- a proti-zánětlivými signály a pro- a anti-oxidačními složkami. Oxidační stress je výsledkem buď nadbytečné tvorby oxidantů, a/nebo vyčerpání antioxidační ochrany.

Tyto oxidační reakce však s sebou nesou potenciál tvorby přechodných forem volných radikálů, které mají schopnost poškodit buňky a tkáň. Mezi takové reakce patří např. únik elektronů z dýchacího řetězce a meziprodukty metabolismu membránových lipidů (Grune and Berger, 2007; Roth et al., 2004). Oxido-redukční nerovnováha má schopnost stimulovat zánětlivou odpověď pomocí aktivace tzv. stresových kináz (c-jun N-terminální kináza, mitogen-aktivovaná protein kináza, p38) a redox-senzitivních transkripčních faktorů jako např. NF- $\kappa$ B a aktivujícího proteinu-1. Glutathion je tripeptid (L-g-glutamyl-L-cysteinylglycine; GSH), který spolu se svojí oxidovanou formou glutathiondisulfidem (GSSG) představuje kvantitativně nejdůležitější intracelulární oxido-redukční pár (Deplancke and Gaskins, 2002). Ovlivnění oxidoredukčního stavu buňky může přispět k již probíhající produkci zánětlivých cytokinů a progresi SIRS, která může vest až k poškození orgánových funkcí (Bulger and Maier, 2001).

Antioxidanty lze dělit na dvě skupiny: enzymové a neenzymové. Mezi antioxidační enzymy patří superoxiddismutáza (SOD), která katalyzuje konverzi  $O_2^-$  na  $H_2O_2$ ; kataláza (CAT), která přeměňuje  $H_2O_2$  na  $H_2O$  a  $O_2$  a glutathionperoxidáza (GPX), která redukuje  $H_2O_2$  na  $H_2O$  oxidováním GSH. Opětovná redukce oxidované formy glutathiondisulfidu (GSSG) je následně katalyzována glutathionreduktázou.

Neenzymové antioxidanty zahrnují v tučích rozpustné vitamíny (E a A) a ve vodě rozpustný vitamín C (kyselina askorbová). Vitamín E byl popsán jako hlavní v tučích rozpustný antioxidant u lidí (Raederstorff et al., 2015). Vitamín E může přímo redukovat reaktivní formy kyslíku (ROS). Vitamín A je termín zahrnující skupinu retinolů, které jsou v dietě, zejména mléčných výrobcích, vejcích, játrech a obohacených obilninách. Vitamín C se nachází zejména v ovoci a zelenině (Coelho et al., 2013) GSH je syntetizován intracelulárně z cysteinu, glycinu a glutamátu, má schopnost redukovat ROS buď přímo, nebo prostřednictvím GPX enzymovou cestou. GSH je navíc nezbytný pro udržení enzymů a dalších buněčných složek v redukovaném stavu. U všech typů akutních stavů, jako je například sepse, trauma, popáleniny, akutní pankreatitis, poškození jater, dekompenzovaný diabetes, syndrom dechové tísně dospělých, AIDS a selhání ledvin, byl prokázán vyšší oxidační stress nebo snížená antioxidační kapacita. Výsledky těchto studií nejsou vždy zcela jednoznačné, avšak jako celek prokazují přítomnost zvýšeného oxidačního stresu a vyčerpání antioxidační ochrany u kriticky nemocných (Bulger and Maier, 2001). Řada studií zkoumala vliv podávání antioxidantů na průběh nemoci a výsledky pacientů v intenzivní péči. Výsledky těchto studií se suplementací antioxidanty u kriticky nemocných jsou sumarizovány v meta-analýzách (Coelho et al., 2013; Manzanares et al., 2012; Manzanares et al., 2015).

Zlatým standardem pro stanovení ROS je elektronová spinová resonance. Tato metoda však bohužel není, díky mimořádné nestabilitě volných radikálů, jejich nízké koncentraci a relativně komplikovanému procesu měření, použitelná v klinické praxi. Mezi klinicky relevantní patří metody založené na detekci produktů oxidace makromolekul nebo na stanovení koncentrace, případně aktivity, složek antioxidantní ochrany organismu a/nebo na funkci zaměřené testy. Peroxidace lipidů se zkoumá pomocí širokého spektra metod. V klinické praxi jsou nejčastěji používány dvě metody: stanovení malondialdehydu (Grune et al., 1993) a F2-isoprostanů (Morrow et al., 1990). Alternativní možností je stanovení antioxidantního potenciálu plazmy nebo krevních buněk, především erytrocytů. Také lze určit funkci systému GSH/GSSH, včetně měření jeho redukované a oxidované složky (Siems et al., 2002) a stanovení aktivity GPX (Kodydkova et al., 2009; Siems et al., 1999). Protože určit míru oxidačního stresu je poměrně složité, zdá se vhodné použít kombinaci měření několika parametrů včetně produktů oxidace (Grune and Berger, 2007). Naše práce prokázala těsnou spojitost mezi několika parametry: hladina cytokinů, peroxidace lipidů, hladina vitaminů, antioxidantních enzymů, koncentrace lipoproteinů a albuminu u pacientů v průběhu těžké sepse a po odeznění klinických příznaků sepse (Alonso de Vega et al., 2002; Vávrová et al., 2015, příloha 1).

### **3.3 Lipidy plazmy, lipoproteiny a aktivita paraoxonázy 1**

Změny koncentrace a složení lipoproteinů v průběhu sepse a následného zotavení byly poprvé podrobně studovány Alvarezem. Ten zjistil, že sepse působí snížení sérových koncentrací celkového cholesterolu, cholesterolu v lipoproteinu s vysokou hustotou (HDL-C) a apolipoproteinů A a B (apoA, ApoB), zatímco koncentrace triacylglycerolů (TAG) stoupala (Alvarez and Ramos, 1986; Green et al., 2016).

Lipidy byly dlouho považovány výlučně za zdroj energie, esenciálních mastných kyselin (FA), a v tučných rozpustných vitamínů. Až v poslední době je stále větší pozornost věnována jejich roli jako hlavních biologických regulátorů, které specificky ovlivňují strukturu a funkci buněčných membrán, aktivitu membránových receptorů, jsou prekurzorem pro syntézu eikosanoidů a dokosanoidů, ovlivňují produkci cytokinů a genovou expresi (Yaqoob, 2003). V důsledku toho, byla akceptována i jejich role ve farmak nutriční regulaci zánětlivé odpovědi s ovlivněním klinicky závažných výstupů (Hasselmann a Reimund, 2004).

Složení apolipoproteinů v HDL se v průběhu sepse mění. Sérový amyloid A (SAA), jeden z hlavních reaktantů akutní fáze, se váže na HDL a zároveň z této částice vytěšňuje ApoA-1 (Coetzee et al., 1986; Malle and de Beer, 1996; Steel and Whitehead, 1994). V průběhu těžké sepse se HDL mění na HDL akutní fáze, které jsou bohaté na SAA a mají nižší obsah cholesterolu a ApoA-1 (van Leeuwen et al., 2003). Obohacení SAA urychluje katabolismus HDL (Cabana et al., 2003). Rychlý pokles HDL v průběhu reakce akutní fáze má za následek výrazně sníženou schopnost organismu neutralizovat LPS. Myšlenka, že HDL může fungovat jako protizánětlivý činitel, vznikla jako výsledek pozorování v rámci velkých epidemiologických studií, které ukázaly negativní korelaci mezi prevalencí ischemické choroby srdeční (považované za chronický zánětlivý proces) a koncentrací HDL (Kitamura et al., 1994; Miller and Miller, 1975). Následně byl prokázán protizánětlivý účinek HDL *in vitro* a *in vivo*. Jedná se pravděpodobně o výsledek: (1) vazba a neutralizace LPS; (2) inhibice exprese (cyto)adhezních molekul; (3) stimulace produkce endotheliální syntézy NO; (4) ochrana lipoproteinů o nízké hustotě (LDL) před lipoperoxičním poškozením (Wu et al., 2004).

Paraoxonáza (PON) [aryldialkylphosphatáza (EC 3.1.8.1)] je sérová arylesteráza, která hydrolyticky štěpí paraoxon, aktivní substanci insekticidů. Až dosud byly popsány tři izoenzymy PON: PON1, PON2, a PON3. PON1 a PON3 jsou převážně produkovány v játrech a potom uvolňovány do plazmy a následně vázány na HDL (Reddy et al., 2001). PON1 je HDL-asociovaná laktonáza, u které byly prokázány antioxidační vlastnosti (Aviram and Rosenblat, 2005; Ng et al., 2005).

V minulosti byla PON1 z hlediska oxidačního stresu klinicky studována především u neinfekčních onemocnění včetně kardiovaskulárních chorob (Chait et al., 2005; McElveen et al., 1986), diabetes mellitus (Mackness et al., 2006), chronického renálního selhání (Dirican et al., 2004), nespecifických střevních zánětů (Boehm D et al., 2009) a elektivních chirurgických výkonů (Kumon et al., 1998). Aktivita PON1 byla stanovena také u pacientů s chronickou infekcí HIV (Parra et al., 2007) nebo *Helicobacter pylori* (Aslan et al., 2008). U všech těchto stavů došlo ke snížení aktivity PON1. Co se týká sepse, byl popsán pokles aktivity na zvířecím modelu po aplikaci LPS (Feingold et al., 1998). My jsme jako první ukázali významný pokles aktivity PON1 u pacientů v sepsi a její návrat ke kontrolním hodnotám po odeznění klinických příznaků zánětu (Novak et al., 2010b, příloha 2).

### 3.4 Složení mastných kyselin v lipidech plazmy a erytrocytů

Složení mastných kyselin (FA) v lipidech se mění v průběhu celého života a v rámci specifických situací jako je např. hladovění, stárnutí, těhotenství, dietní zvyklosti a různé nemoci. Tyto změny ve složení FA a jejich metabolismu zároveň ovlivňují odpověď organismu na různé podněty. Jednoduché i složené lipidy plazmy a různých tkání se vyznačují charakteristickým složením FA s měnícím se zastoupením nasycených a nenasycených FA. Podle polohy první dvojné vazby od methylové koncové skupiny ( $\omega$  pozice) uhlovodíkového řetězce nenasycených FA se odvozuje názvosloví řad n-7, n-9, n-6 a n-3. Řady n-6 a n-3 jsou označením pro polynenasycené FA (PUFA). Člověk a ostatní savci syntetizují pouze nasycené FA (SFA) a mononenasycené FA (MUFA) řady n-7 a n-9, protože u nich nejsou přítomné enzymy  $\Delta 12$  a  $\Delta 15$  desaturázy (přítomné u rostlin), které zajišťují vznik dvojné vazby v pozicích n-6 a n-3 u PUFA. Z tohoto důvodu musí savci získávat esenciální n-6 (kyselina linolová, LA, 18:2n-6) a n-3 (kyselina  $\alpha$ -linolenová, ALA, 18:3n-3) PUFA z diety. Z těch potom pomocí delta-5 (FADS1) a delta-6 desaturáz (FADS2) a elongáz jsou syntetizovány více nenasycené FA (Das, 2006).

PUFA obou řad (n-6, n-3) se přednostně nacházejí v *sn-2* pozici membránových fosfolipidů a určují biofyzikální vlastnosti buněčných membrán (fluiditu, tloušťku a deformovatelnost), a tak ovlivňují aktivitu membránových proteinů (enzymů, přenašečů a receptorů). Membránové fosfolipidy také slouží jako prekurzory signálních molekul jako jsou např. diacylglyceroly, kyselina fosfatidová, inositol-1,4,5-trifosfát, ceramidy, sfingosin-1 fosfát ikosanoidy, dokosanoidy a endogenní kanabinoidy, které následně zprostředkují přenos buněčných signálů přes hydrofobní membránovou dvojvrstvu do jednotlivých buněčných kompartmentů. Esenciální PUFA řady n-6 a n-3 jsou po desaturaci a elongaci na 20 uhlíkové molekuly metabolizovány za vzniku prostaglandinů (PG), thromboxanů (TX), hydroxyeikosatetraenových kyselin (HETE) a leukotrienů (LT) díky enzymové aktivitě cyklooxygenázy (COX) a lipoxygenázy (LOX) (Serhan, 2014). Kyselina arachidonová (AA; 20:4n-6) je hlavním substrátem pro syntézu eikosanoidů. Proto buněčné membrány obsahují ve srovnání s dalšími prekurzory eikosanoidů (např. eikosapentaenovou kyselinou (EPA, 20:5n-3) relativně velké množství AA. Je třeba zmínit, že eikosanoidy produkované z EPA jsou z hlediska zánětu méně potentní ve srovnání s produkty z AA. EPA a kyselina dokosahexaenová (22:6n-3; DHA) jsou navíc také prekurzory pro syntézu tzv. resolvinů (protektinů, neuroprotektinů, maresinů), které se uplatňují v procesu tlumení zánětu. Když jsou v membránách n-6 PUFA resp. AA, nahrazeny n-3 PUFA, dojde ke kompetici desaturáz,



elongáz, COX a LOX o oba substráty (Mayer and Seeger, 2008; Ott et al., 2011; Poorani et al., 2016). Tato kompetice vede ke snížení syntézy prozánětlivých PGE<sub>2</sub>, TXA<sub>2</sub> a LTB<sub>4</sub>. Proto je substituce n-3 PUFA např. dietou, doprovázena snížením agregace destiček, prodloužením srážlivosti krve a ovlivněním syntézy zánětlivých eikosanoidů, cytokinů, a dalších zánětlivých a imunitních funkcí (Calder, 2009). Početné studie ukazují na významné změny ve složení FA u kriticky nemocných včetně pacientů se sepsí. Míra oxidace FA, jejich obrat a lipolýza se zvyšuje, což napovídá, že zvýšení mobilizace tukových zásob a zvýšená oxidace FA patří zřejmě mezi základní atributy metabolické odpovědi na stres (Ott et al., 2011; Wolfe et al., 1983; Wolfe et al., 1987) . Bylo publikováno, že podíl PUFA v plasmatických lipidech je snížený, zatímco podíl SFA a MUFA je zvýšený u pacientů s popáleninami, prokázaného syndromu akutní dechové tísně dospělých (ARDS). Uvedené výsledky naznačují, že za těchto stavů dochází k nedostatku esenciálních FA, který vzniká zřejmě v důsledku zvýšeného oxidačního stresu zvýšené syntézy eikosanoidů a dokosanoidů a nedostatečného přísunu PUFA v dietě (Kumar et al., 2000; Novak et al., 2010a; Pratt et al., 2001). My jsme pokles n-6 PUFA kompenzovaný MUFA prokázali v průběhu sepse (Novak et al., 2010a). V další studii jsme publikovali změny v profilu FA u septických a neseptických kritických pacientů se SIRS. Toto srovnání ukázalo, že k poklesu n-6 PUFA a vzestupu MUFA dochází u obou skupin kriticky nemocných pravděpodobně v souvislosti s přítomností zánětu (Novak et al., 2016, příloha 3). Překvapivě jsme podobné změny v profilu FA plasmatických lipidů publikovali i u pacientek s mentální anorexií (Zak et al., 2005, příloha 4).

### 3.5 Publikované práce

Cílem studií v **přílohách 1 - 3** bylo sledovat průběh změn v koncentraci zánětlivých mediátorů, produktů lipidové peroxidace, lipidů plasmy, lipoproteinů, vitaminů, aktivity antioxidantních enzymů a PON1 a profil FA ve fosfolipidech plasmy a erytrocytů v průběhu těžké sepse. Dále jsme porovnali infekční a neinfekční zánětlivý proces u kriticky nemocných se SIRS z hlediska výše uvedených ukazatelů.

V úvodní fázi studie, která probíhala v rámci Jedinoty intenzivní péče (JIP) na 4. interní klinice Všeobecné fakultní nemocnice v Praze, bylo do studie zařazeno 30 pacientů v septickém stavu (SP), 17 neseptických pacientů se SIRS (NSP) párovaných podle věku, pohlaví a APACHE II score (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) a k nim bylo vyhledáno 30 zdravých kontrol párováním podle věku a pohlaví (HC). Zdravé osoby byly

definované jako jedinci bez klinických a laboratorních příznaků sepse, zánětu nebo známého onemocnění. U SP byla stanovena diagnóza sepse podle definice Society of Critical Care Medicine/American College of Chest Physicians (SCCM/ACCP) (Levy et al., 2003) společně s následujícími vstupními kritérii: APACHE II skóre >10 (Knaus et al., 1985) a C-reaktivní protein (CRP) v séru >20 mg/l. Vylučovací kritéria platná pro obě sledované skupiny pacientů byla: terapie antioxidanty, chronická dialýza, diabetes mellitus, generalizovaná malignita, imunosupresivní léčba a chemoterapie. Skupina NSP kriticky nemocných pacientů měla jako další vylučovací kritérium přítomnost infekce podle CDC kritérií (Horan et al., 2008) a/nebo přítomnost sepse podle SCCM/ACCP (Levy et al., 2003). Všechna fyziologická a laboratorní data nezbytná pro APACHE II (Knaus et al., 1985) a sekvenční skóre orgánového selhávání (sequential organ failure assessment (SOFA) (Ferreira et al., 2001; Vincent et al., 1998) byla sbírána prospektivně. Pacienti v obou skupinách, SP a NSP, byli klasifikováni jako chirurgičtí a nechirurgičtí podle hlavní diagnózy.

Poslední studie (**příloha 4**) se týká složení mastných kyselin a non-cholesterol sterolů v plasmě pacientek s mentální anorexií (MA). Tato práce byla do této kapitoly vložena s cílem srovnat analýzy FA v plasmě pacientů se SIRS v akutním stresu při vzplanutí zánětu (**příloha 3**) a v podmínkách chronického stresu u hladovějících pacientek s MA, kde přítomnost zánětu nebyla dosud jasně prokázána (Solmi et al., 2015).

### **3.5.1 Zvýšená zánětlivá aktivita se změnami v antioxidační rovnováze v průběhu sepse**

#### **Publikační příloha 1**

Vávrová L., Rychlíková J., Mráčková M., Nováková O., Žák A., **Novák F.:** Increased inflammatory markers with altered antioxidant status persist after clinical recovery from severe sepsis: a correlation with low HDL cholesterol and albumin. *Clinical and Experimental Medicine* 16(4), 2016, 557-569.

#### **Úvod**

Zánětlivý proces je přísně regulovanou, v zásadě prospěšnou obrannou odpovědí organismu na jakékoliv poškození. U pacientů v těžké sepsi, nebo septickém šoku se však proces zpravidla vymyká regulaci, což vede k vyčerpání funkčních rezerv až k vývoji

orgánového selhání. Tito pacienti pro své přežití vyžadují intenzivní péči v průběhu hospitalizace zpravidla na JIP (Angus et al., 2001; van et al., 2009). Pro úspěšné zotavení pacienta je však velmi důležitá i následující fáze, která většinou probíhá již po překladu na standardní oddělení, do následné péče nebo dokonce do domácího prostředí. V této souvislosti se dokonce hovoří o tzv. posthospitalizačním syndromu jako o periodě zvýšeného rizika komplikací, které vyžadují opětovné přijetí do nemocnice do třiceti dnů po předchozím propuštění (Krumholz, 2013).

### **Cíl a metodika**

Tato studie popisuje zánětlivý proces u pečlivě vybraných pacientů v těžké sepsi nebo v septickém šoku během prvních 24 hod po přijetí na JIP, potom sedm dní po vzniku onemocnění a nakonec sedm dní po klinickém zotavení (odeznění klinických příznaků sepse). Sledování pacientů v období po odeznění klinických příznaků SIRS nám umožnilo zachytit data od pacientů v podobné fázi rekonvalescence bez ohledu na délku trvání vlastní sepse.

Analyzovali jsme změny v koncentraci oxidovaných LDL, stav antioxidační kapacity, spolu s produkcí zánětlivých cytokinů a koncentraci lipoproteinových částic. Jako kontrolu jsme použili věkově a pohlavím odpovídající zdravé jedince.

### **Výsledky**

Ukázali jsme, že změny pozorované u pacientů v průběhu sepse, přetrvávají v případě některých analyzovaných parametrů i v období po klinickém zotavení. Pokusili jsme se hledat korelace s klinicky dobře sledovatelnými a ekonomicky dostupnými parametry. Zvýšená koncentrace některých cytokinů a antioxidantů pozorovaná ve fázi po klinickém zotavení byla v těsné korelaci s přetrvávající sníženou koncentrací HDL-C a albuminu.

### **Závěr**

Konstatovali jsme, že u pacientů, u kterých po klinickém zotavení přetrvávají snížené koncentrace HDL-C a albuminu, existuje pravděpodobně vyšší riziko sekundárních infekcí. Ukázali jsme tak, že tyto běžně stanovované parametry by mohly být vhodným nástrojem k monitorování stavu, odhadu další prognózy a určení frekvence kontrol v následné péči.

### 3.5.2 Snížení aktivity paraoxonázy u kriticky nemocných v sepsi

#### Publikační příloha 2

**Novák F., Vávrová L., Kodydková J., Novák F. sr., Hynková M., Žák A., Nováková O.:** Decreased paraoxonase aktivity in critically ill patients with sepsis. *Clinical and Experimental Medicine* 10(1), 2010, 21-25.

#### Úvod

Enzym PON1 je syntetizován v játrech a uvolňován do krve, kde dochází k jeho asociaci s HDL, což je zásadní pro udržení jeho normální sérové aktivity. Hlavní význam PON1 spočívá v tom, že chrání buňky a lipoproteiny proti oxidačnímu poškození (Precourt et al., 2011).

#### Cíl a metodika

Stanovit aktivitu PON1 u 30 septických pacientů během prvních 24 hod. po přijetí na JIP a po odeznění klinických příznaků sepse jako kontrola byly zdravé kontroly spárované podle věku a pohlaví.

#### Výsledky

Jako první jsme ukázali, že v sepsi aktivita PON1 je významně snižena a vrací se ke kontrolním hodnotám ve fázi regrese zánětu. V této studii jsme našli těsnou korelaci mezi poklesem aktivity PON1 a vzestupem CRP.

#### Závěr

V příloze 1 prezentujeme, že během akutní fáze ztrácí HDL apolipoprotein A1, který je nahrazován SAA. Zároveň se snižuje koncentrace cholesterolu. PON1 patří mezi proteiny akutní fáze zánětu. Změny v lipidovém a proteinovém složení HDL způsobené zánětem a oxidačním prostředím indukovaném sepsí jsou provázeny zvýšenou tvorbou volných radikálů v okolí PON1. To vede ke snížení její aktivity v oběhu. Z našich výsledků, prezentovaných v **přílohách 1 a 2** vyplývá, že stanovení aktivity PON1 může být užitečným ukazatelem progresu a následně odeznění septického stavu u kriticky nemocných.

### **3.5.3 Změny spektra mastných kyselin v plazmatických fosfolipidech u kriticky nemocných**

#### **Publikační příloha 3**

**Novák F.**, Borovská J., Vecka M., Rychlíková J., Vávrová L., Petrášková H., Žák A., Nováková O.: Plasma Phospholipid Fatty Acid Profile is Altered in Both Septic and Non-Septic Critically Ill: A Correlation with Inflammatory Markers and Albumin. *Lipids*. published online: 30 december 2016.

#### **Úvod**

U kriticky nemocných představují změny v lipidovém metabolismu sníženou absorpci lipidů a zvýšenou lipolýzou v tukové tkáni. Nízká koncentrace LDL-C a HDL-C může dokonce předpovídat přežití pacienta. Významnou roli hrají také změny v množství a kvalitě FA v lipidech plasmy a tkáni.

#### **Cíl a metodika**

V této studii jsme analyzovali změny ve složení mastných kyselin ve fosfolipidech plasmy a erytrocytů u septických a neseptických kriticky nemocných se SIRS s podobnou závažností onemocnění. Chtěli jsme rozlišit dopad infekce a samotného zánětlivého procesu. Spárovali jsme 13 pacientů v těžké sepsi (SP) 13 kriticky nemocnými neseptickými pacienty se SIRS (NSP) podle věku, pohlaví a APACHE II skóre prvních 24 hod po přijetí na JIP. Jako kontrola bylo do studie zapojeno 13 zdravých jedinců párovaných podle věku a pohlaví (HC). Stanovili jsme koncentraci cytokinů, lipidů plasmy, HDL-C, albuminu, produktů lipidové peroxidace a složení FA ve fosfolipidech plasmy a erytrocytů.

#### **Výsledky**

Ukázali jsme, že u obou skupin pacientů došlo k snížení podílu n-6 PUFA ve fosfolipidech plasmy v negativní korelaci s MUFA, CRP, IL-6, konjugovanými dieny, HDL-C a albuminem. Pozorovaný pokles poměru AA/DHA v plazmatických fosfolipidech byl způsoben zvýšeným podílem DHA.

#### **Závěr**

Změny v profilu FA pozorované u obou skupin kritických pacientů korelují s intenzitou zánětu. Navíc, pokles n-6 PUFA pozorovaný ve fosfolipidech plasmy pozitivně koreloval s koncentrací HDL-C a albuminu. Tyto biochemické parametry lze tedy brát v úvahu při posouzení stavu PUFA u kriticky nemocných.

### 3.5.4 Složení mastných kyselin a necholesterolových esterů u mentální anorexie

#### Publikační příloha 4

Žák A., Vecka M., Tvrzická E., Hrubý M., **Novák F.**, Papežová H., Lubanda H., Veselá L., Staňková B.: Composition of Plasma Fatty Acids and Non-Cholesterol Sterols in Anorexia Nervosa. *Physiological Research* 54(4), 2005, 443-451.

#### Úvod

Mentální anorexie (MA) je model prostého hladovění, u kterého se vyskytuje sekundární hyperlipoproteinemie

#### Cíl a metodika

Stanovit u pacientek s MA zastoupení FA v hlavních třídách plasmatických lipidů koncentraci lanosterolu jako ukazatele *de novo* syntézy cholesterolu a  $\beta$ -sitosterolu jako ukazatele resorpce endogenního cholesterolu. U 16 pacientek s MA a 25 zdravých kontrol jsme stanovili koncentraci celkového cholesterolu, TAG, kampesterolu a  $\beta$ -sitosterolu, a složení FA v plasmatických TAG, cholesterollesterech a fosfatidylcholinu.

#### Výsledky

u pacientek s MA se podíl n-6 PUFA v plasmatických lipidech snížil a byl kompenzován zvýšeným zastoupením MUFA, eventuálně SFA. Koncentrace kampesterolu a  $\beta$ -sitosterolu se zvýšila a lanosterolu se neměnila.

#### Závěr

Konstatovali jsme, že změny v plasmatických lipidech a lipoproteinech pozorované u MA jsou pravděpodobně spojeny se zvýšenou lipogenezou a absorpcí exogenního cholesterolu, sníženým katabolismem lipoproteinů bohatých na TAG a normální syntézou cholesterolu. Pokud jde o změny v zastoupení FA v jednotlivých třídách plasmatických lipidů, pokles n-6 PUFA může být výsledkem sníženého příjmu PUFA v dietě. Přichází také v úvahu zvýšená lipoperoxidace (Tajiri et al., 2006), provázená zvýšenou delta-9 desaturací jako výsledek nutričních a hormonálních změn u AN. V předchozí studii (**příloha 3**) jsme podobné změny v profilu FA plasmatických lipidů jako u MA pozorovali také u pacientů se SIRS v prvních 24 hod. po přijetí na JIP. U těchto pacientů jsme změny ve složení FA diskutovali v souvislosti s akutním stresem spojeným se zvýšenou produkcí zánětlivých cytokinů, produktů lipidové peroxidace, s nerovnováhou jak enzymové, tak neenzymové antioxidační kapacity a malnutricí, spojenou se sníženou dostupností PUFA v dietě. V případě MA jde o chronický stres způsobený také malnutricí s nedostatečným přísunem PUFA. Pokud jde o

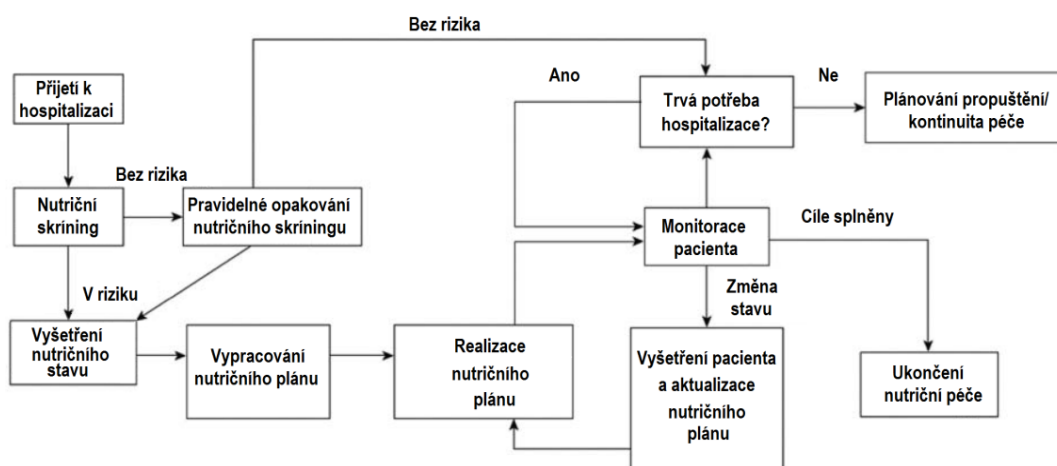
ostatní parametry, meta-analýza 22 studií prokázala, že pacienti s MA měli ve srovnání se zdravými kontrolami zvýšené hladiny prozánětlivých cytokinů, (TNF- $\alpha$ , IL-6 and IL1- $\beta$ ), zatímco u nich byla snižená koncentrace CRP a receptoru pro IL6, exprese receptorů pro TNF $\alpha$  se neměnila. V dalších 11 studiích na MA nebyly změny v koncentracích prozánětlivých cytokinů pozorovány (Solmi et al., 2015). Pokud jde u MA o přítomnost oxidačního stresu, byla pozorována zvýšená koncentrace produktů lipidové peroxidace (Tajiri et al., 2006), redukce v aktivitě NO syntézy. Zároveň však byly publikovány konfliktní výsledky týkající se aktivity SOD a katalázy (Moyano et al., 1999; Rodrigues et al., 2010). I když se v poslední době stále častěji potvrzuje přítomnost zánětu u psychiatricky nemocných, výsledky publikované na pacientech s MA nejsou zatím jednoznačné.

# 4 Diagnostika malnutrice a indikace nutriční péče v klinické praxi

## 4.1 Nutriční skrining a vyšetření stavu výživy

Vyhledávání osob v nutričním riziku, nutriční skrining (angl. nutrition screening), hodnocení stavu výživy a nutriční intervence u pacientů s podvýživou tvoří hlavní součásti nutriční péče, viz obr. 2. Nutriční skrining je proces identifikace pacientů, kteří již trpí malnutricí nebo jsou v riziku jejího rozvoje a u kterých je následně indikované podrobné vyšetření nutričního stavu.

Tento proces je v řadě zemí včetně České republiky součástí akreditačních standardů pro lůžka akutní péče do 24 hodin od přijetí pacienta k hospitalizaci (Guenter et al., 2015). Cílem následného vyšetření nutričního stavu je potvrzení přítomnosti malnutrice. Součástí tohoto vyšetření může být i doporučení opatření s cílem zlepšení nutričního stavu výživy (např. dietní opatření, enterální nebo parenterální výživa, další lékařské vyšetření nebo



**Obr. 2:** Algoritmus diagnostiky malnutrice a indikace nutriční péče. Upraveno podle (Mueller et al., 2011) .



intervence) nebo doporučení intervalu dalšího posouzení rizika rozvoje malnutrice. Vyšetření nutričního stavu má vždy obsahovat minimálně následující položky: osobní anamnéza, nutriční

**Tab. 2:** Standardizované nástroje pro nutriční skríníng (upraveno podle (Kondrup et al., 2003; Mueller et al., 2011).

Nástroj	Antropometrické parametry a/nebo příjem výživy	Závažnost onemocnění	Jiné (fyzikální nebo psychologické proměnné nebo příznaky)
Birmingham Nutrition Risk Score (Reilly et al., 1995)	Ztráta tělesné hmotnosti, BMI, chuť k jídlu a schopnost se najíst	Stresový faktor, závažnost onemocnění	
Malnutrition Screening Tool (Ferguson et al., 1999)	Chuť, nechtěný úbytek tělesné hmotnosti		
Malnutrition Universal Screening Tool (Stratton et al., 2004)	BMI, změna hmotnosti	Přítomnost akutního onemocnění	
Maastricht Index (Kuzu et al., 2006)	Procento ideální tělesné hmotnosti	Albumin, prealbumin, počet lymfocytů	
Nutrition Risk Classification (Kovacevich et al., 1997)	Ztráta tělesné hmotnosti, procento ideální tělesné hmotnosti, příjem potravy		Funkce GIT
Nutritional Risk Index (Veteran Affairs TPN Cooperative Study Group, 1991)	Aktuální a obvyklá tělesná hmotnost	Albumin	
Nutritional Risk Screening 2002 (Kondrup et al., 2003)	Ztráta tělesné hmotnosti, BMI, příjem potravy	Diagnóza (závažnost)	Věk
Prognostic Inflammatory and Nutritional Index (Ingenbleek and Carpentier, 1985)		Albumin, prealbumin, C-reaktivní protein, orosomukoid	
Prognostic Nutritional Index (Buzby et al., 1980)	Kožní řasa nad tricepsem	Albumin, transferin, testy kožní přecitlivělosti	
Simple Screening Tool (Laporte et al., 2001)	BMI, procento ztráty tělesné hmotnosti	Albumin	
Short Nutrition Assessment Questionnaire (Kruizenga et al., 2005)	Recentní změny tělesné hmotnosti, chuť k jídlu, indikace pitné nebo sondové enterální výživy		

**Tab. 3:** Standardizované nástroje pro a vyšetření nutričního stavu (upraveno podle (Kondrup et al., 2003; Mueller et al., 2011)).

Nástroj	Antropometrické parametry a/nebo příjem výživy	Závažnost onemocnění	Jiné (fyzikální nebo psychologické proměnné nebo příznaky)
<b>Vyšetření nutričního stavu</b>			
Mini Nutritional Assessment (Guigoz, 2006)	Tělesná hmotnost a výška, střední obvod paže a lýtka, příjem potravy, chuť k jídlu, schopnost se najíst, resp. potřeba krmení	Albumin, prealbumin, cholesterol, počet lymfocytů	Vlastní pocit vnímání stavu výživy a zdraví
Subjective Global Assessment (Detsky et al., 1987)	Změny tělesné hmotnosti, změny příjmu potravy	Základní diagnóza, míra stresu	Fyzikální vyšetření (podkožní tuk, ztráta svalstva, přítomnost otoků kotníků nebo v sakrální oblasti anebo ascites), funkční kapacita, gastrointestinální obtíže

anamnéza a léková anamnéza, fyzikální vyšetření, antropometrická měření a stanovení laboratorních parametrů. Na základě těchto vyšetření je indikována nutriční intervence. Přehled standardizovaných nástrojů pro nutriční skrining a vyšetření nutričního stavu, které mají mezinárodní ověření (validaci), je uveden v tabulce 2.

Z výsledků velké epidemiologické studie u chirurgických pacientů víme, že u pacientů, kteří jsou ve špatném nutričním stavu, dochází násobně častěji k výskytu komplikací (proleženiny 4x, infekce v ráně 2x, infekce intravaskulárních katétrů a implantátů 16x a močové katérové infekce 5x) (Fry et al., 2010). Malnutrice má vliv i na potřebu opakovaných hospitalizací (Allaudeen et al., 2011; Kassin et al., 2012; Mudge et al., 2011). Velká retrospektivní studie provedená u 10 000 konsekutivních příjmů zaznamenala 17% výskyt opětovných přijetí do 30 dnů od propuštění. Mezi parametry, se kterými se pojilo významně vyšší riziko opakované hospitalizace, patřil především pokles tělesné hmotnosti (Allaudeen et al., 2011). Tyto poznatky mimo jiné potvrzují koncept tzv. posthospitalizačního syndromu na jehož vzniku se malnutrice podílí. Krumholz o něm hovoří jako o období zvýšeného rizika opakované hospitalizace před 30. dnem od propuštění (Krumholz, 2013).

## 4.2 Nutriční intervence

Při neadekvátním příjmu per os je metodou volby enterální výživa a pouze v případech nefunkčního nebo nepřístupného gastrointestinálního systému volíme parenterální výživu (Bozzetti and Forbes, 2009; Lochs et al., 2006; McClave et al., 2016). Na druhou stranu při správné technice má parenterální výživa relativně málo komplikací a není třeba s ní v indikovaných případech těžších nutričních nedostatků váhat. Cévní přístup je u hospitalizovaných a zejména komplikovaných pacientů již většinou zaveden z jiné než nutriční indikace. Přesto je vhodné kvůli prevenci infekčních a trombotických komplikací vhodné vyčlenit u vícecestných centrálních žilních katetrů jedno lumen pouze pro podávání výživy. U periferní parenterální výživy, která je omezena zejména osmolaritou podávané směsi se snažíme často měnit přístupy, používat tenké kanyly v žilách s dobrým průtokem krve. U lumen pro parenterální výživu, pokud možno zásadně neprovádíme krevní odběry a minimalizujeme i vstupy. Pro jednoduchost volíme většinou firemní vaky s nízkým poměrem obsahu energie [kcal] a bílkovinného dusíku [g] – okolo 100 : 1. Celkově je parenterální výživa ošetrovatelsky velmi jednoduchá a při zvládnutí rizika infekcí jsou hlavním problémem možné metabolické komplikace ve smyslu realimentačního syndromu s poklesem iontů (K, Mg, P). U výrazně katabolických pacientů případně může dojít k přežití s hyperglykemií a hypertriglyceridemií a tím ke zvýšení oxidativního stresu.

## 4.3 Publikované práce

### 4.3.1 Implementace skrínungu nutričního rizika NRS-2002

#### Publikační příloha 5

Sorensen J., Kondrup J., Prokopowicz J., Schlessler M., Krähenbühl L., Meler R., Liberda M. and EuroOOPS study group (**Novák F.**): EuroOOPS: An international, multicentre study to implement nutritional risk screening and evaluate clinical outcome. *Clinical Nutrition* 27(3), 2008, 340-349

#### Úvod

Dosavadní výsledky studií ukázaly, že 20-50% hospitalizovaných pacientů trpí podvýživou. Podvýživa má tendenci se zhoršovat i po přijetí do nemocnice a má vztah ke zvýšené morbiditě a mortalitě, prodlouženému pobytu v nemocnici a zvýšeným výdajům za léčbu. Nemocniční podvýživa může být úspěšně intervenována se zlepšením klinických

výstupů. Problémem je časté přehlédnutí této diagnózy. Dalším problémem je také často neadekvátní nutriční intervence.

### **Cíl a metodika**

Vyhodnotili jsme skríníng nutričního rizika (NRS-2002) ve vztahu ke klinickým výstupům.

Metody: V rámci mezinárodní studie byl NRS-2002 prováděn na 26 nemocničních odděleních (chirurgie, interna, onkologie, intenzivní péče, gastroenterologie, geriatric) v Rakousku, České republice, Egyptu, Německu, Maďarsku, Libanonu, Libyi, Polsku, Rumunsku, Slovensku Španělsku a Švýcarsku. Prospektivním způsobem vybraní pacienti byli sledováni od přijetí a dále během hospitalizace. Byla sbírána data nutričního rizika, komplikací, mortality a délky pobytu v nemocnici. Byly analyzovány korelace mezi nutričním rizikem a klinickými výstupy včetně testování na ovlivňující faktory (věk, komorbidity, diagnóza, chirurgický zákrok, nádor a jeho oblast) pomocí regresní analýzy.

### **Výsledky**

Z 5051 pacientů bylo 32,6% v nutričním riziku podle NRS-2002. U těchto pacientů bylo více komplikací, měli vyšší mortalitu a delší pobyt v nemocnici než pacienti bez tohoto rizika.

### **Závěr**

Jednotlivé komponenty NRS-2002 jsou nezávislými prediktory zhoršené prognózy.

## **4.3.2 Postpylorická aplikace enterální výživy a výskyt gastroezofageálního refluxu a mikroaspirací u kriticky nemocných**

### **Publikační příloha 6**

Heyland D.K., Drover J.W., MacDonald S., **Novák F.**, Lam M.: Effect of postpyloric feeding on gastroesophageal regurgitation and pulmonary microaspiration: Results of a randomized controlled trial. *Critical Care Medicine* 29(8), 2001, 1495-1501

### **Úvod**

Nozokomiální infekce jsou vážným problémem v péči o kriticky nemocné pacienty. Dysfunkce horní části gastrointestinálního traktu má zásadní vliv na patogenezi nozokomiální pneumonie. Gastrická paréza s poruchou vyprazdňování žaludku zvyšuje v kombinaci s podáváním enterální výživy riziko kolonizace žaludečního obsahu patogenními mikroorganismy. Tento mechanismus hraje významnou úlohu při kontaminaci tracheálního

sekretu a rozvoji nozokomiální pneumonie. Je otázkou, zda podávání enterální výživy postpyloricky do tenkého střeva sníží gastroezofageální reflux a plicní mikroaspirace.

### **Cíl a metodika**

Cílem bylo určit do jaké míry postpylorická aplikace výživy ve srovnání s prepylorickou redukuje výskyt gastroesofageálního refluxu a mikroaspiraci do dolních dýchacích cest u kriticky nemocných pacientů.

Jde o randomizovanou studii na smíšené JIP univerzitní nemocnice. Bylo zařazeno 33 pacientů, kteří byli náhodně rozděleni do 2 intervenčních skupin, pre- a postpylorické sondové enterální výživy. Podmínkou zařazení do studie byl předpoklad, že doba umělé plicní ventilace více než 72 hod. Pacientům se v enterální výživě aplikovalo technecium 99 (<sup>99</sup>Tc) koloid každých 6 hod po dobu prvních tří dnů studie. Během aplikace radioaktivně značené výživy byly každých 6 hodin odebrány vzorky aspirátu z orofaryngu a trachey a měřena radioaktivita. Gastroezofageální reflux a mikroaspirace byly definovány jako zvýšení radioaktivity nad 100 impulsů/min/g aspirátu.

### **Výsledky**

Pacienti živení do žaludku měli více epizod regurgitací do jícnu (39.8% vs. 24.9%) a trend k více mikroaspiracím (7.5% vs. 3.9%) ve srovnání s pacienty živenými postpyloricky. Pacienti, kteří měli gastroesofageální reflux měli i vyšší výskyt aspirací, než pacienti bez refluxu (poměr rizik 3.2;  $p < 0,05$ ).

### **Závěr**

Postpylorická enterální výživa je spojena s redukcí výskytu gastroezofageálního refluxu a trendem ke snížení mikroaspirací. Lze předpokládat, že tento druh výživy snižuje výskyt pneumonie. Tento předpoklad by však bylo nezbytné potvrdit na v dostatečně velkém souboru pacientů.

### **4.3.3 Enterální výživa obohacená o imunomodulační složky u kriticky nemocných**

**Publikační přílohy 7 a 8** (v těchto přílohách jsou publikovány výsledky jedné studie).

Heyland D.K., **Novák F.**, Drover J.W., Jain M., Su X., Suchner U.: Should Immunonutrition Become Routine in Critically Ill Patients? JAMA 286(8), 2001, 944-953.

Heyland D.K. **Novák F.:** Immunonutrition in the Critically Ill Patient: More Harm than Good? Journal of Parenteral and Enteral Nutrition 25(Suppl.2), 2001, S51-S56.

## Úvod

Nosokomiální infekce jsou u kriticky nemocných pacientů spojeny se zvýšenou morbiditou a mortalitou, delším pobytem na JIP a delší hospitalizací, což má i dopady na finanční náročnost léčby. Ke zhoršení prognózy těchto pacientů také přispívá malnutrice. Proto je v rámci léčby kriticky nemocných nutriční podpora standardem. Vždy, pokud je funkční zažívací trakt, je u kriticky nemocných pacientů preferovaná enterální výživa před parenterální. Ukázalo se, že podávání některých živin příznivě ovlivňuje imunologickou a zánětlivou odpověď u lidí. Není však jasné, zda se tyto poznatky mohou důsledně aplikovat v léčbě kriticky nemocných.

## Cíl a metodika

Cílem bylo zkoumat vztah mezi podáváním enterální výživy doplněné o nutrienty s imunomodulačními účinky, výskytem infekčních komplikací a mortalitou u kriticky nemocných pacientů.

Zdrojem dat byly články vybrané z databází MEDLINE, EMBASE, Biosis a CLINICAL, které byly publikované mezi roky 1990 a 2000. Dalšími zdroji dat byly „Cochrane Controlled Trials Register „ (1990 – 2000), osobní složky autorů, abstrakta, a relevantní citace z článků. Bylo identifikováno celkem 326 titulů, abstraktů a článků, ze kterých byla prováděna další selekce. Do analýzy byly zahrnuty primární studie, pokud se jednalo o randomizované intervenční studie u kriticky nemocných nebo chirurgických pacientů, kterým byla podávána enterální výživa doplněná argininem, glutaminem, nukleotidy a n-3 PUFA, nebo jejich kombinace. Testovali jsme vliv na infekční komplikace a mortalitu ve srovnání se standardní enterální výživou. Metodologická kvalita jednotlivých studií byla skórována a potřebná data byla vybrána dvěma nezávislými výzkumníky.

## Výsledky

Ve 22 randomizovaných studiích s celkovým počtem pacientů 2419 byla aplikována imunonutrice ve srovnání se standardní enterální výživou u chirurgických a kriticky nemocných pacientů. Vliv imunonutrice na mortalitu (poměr rizik; RR 1,10; 95% konfidenční interval (CI) 0,93-1,31). Imunonutrice byla asociována s nižší frekvencí infekčních komplikací (RR, 0,66; 95% CI, 0,54-0,80). Zjistili jsme, že studie používající komerční formule s vysokým obsahem argininu vykazovaly signifikantní redukci infekčních komplikací a trend k nižší mortalitě. Studie na chirurgických pacientech ukázaly nižší počet infekčních komplikací ve srovnání se studii na kriticky nemocných pacientech. Vysoce kvalitní studie u kriticky nemocných pacientů ukázaly vyšší mortalitu, ale současně nižší frekvenci infekčních komplikací než studie s nižší metodologickou kvalitou.

## **Závěr**

Imunonutrice může snížit výskyt infekčních komplikací, ale nemá vliv na zlepšení celkové mortality. Avšak tento efekt závisí na typu výživy, na populaci pacientů a na metodologické kvalitě studie.

### **4.3.4 Kritický komentář na téma enterální imunonutrice**

#### **Publikační příloha 9**

Heyland DK., **Novák F.:** Enteral immunonutrition reduces infection risk, days on ventilation, and hospital stay in critically ill patients. *ACP Journal Club* 133(1), 2000, 9

#### **Úvod**

Tento článek představuje kritický komentář k meta-analýze výsledků studií enterální imunonutrice publikované kolektivem autorů Beale et al. (Beale et al., 1999). Autoři při sběru dat identifikovali studie z období let 1967 – 1998. Byly zařazeny pouze randomizované, kontrolované studie v angličtině u kriticky nemocných na enterální výživě do sondy, ve kterých byla srovnávána standardní enterální výživa s enterální výživou obohacenou o kombinace argininu, glutaminu, nukleotidů a omega-3 PUFA a které zaznamenávaly klinicky významné výstupy. V závěrech doporučili indikaci imunonutrice u široké populace kriticky nemocných.

#### **Závěr**

Náš komentář vychází z faktu, že autoři meta-analýzy opřeli své závěry pouze o výsledky pozitivního vlivu na délku pobytu pacientů v nemocnici a snížený výskyt infekčních komplikací, přičemž úplně ignorovali nejasné výsledky týkající se úmrtnosti. Navíc jsme podrobili kritice použitou metodiku z hlediska nedostatečně širokého výběru relevantních publikací. V závěru jsme varovali před nekritickým doporučením této výživy pro všechny kriticky nemocné pacienty bez dalších studií.

### **4.3.5 Podávání glutaminu u kriticky nemocných**

#### **Publikační příloha 10**

**Novák F.,** Heyland DK., Avenell A., Drover JW., Su X.: Glutamine supplementation in serious illness: A systematic review of the evidence. *Critical Care Medicine* 30(9), 2002, 2022-2029.

## Úvod

Aminokyselina glutamin hraje ústřední úlohu v transportu dusíku v těle a je zdrojem energie pro rychle se dělicí buňky střeva a imunitního systému. Glutamin má mnoho dalších zásadních metabolických funkcí. Byla publikována řada malých studií s podáváním glutaminu u kriticky nemocných, které však nedosáhly signifikantních výsledků.

## Cíl a metodika

Sledovali jsme vztah mezi suplementací glutaminem, délkou hospitalizace, frekvencí komplikací a mortalitou u kriticky nemocných pacientů a u pacientů, kteří byli po chirurgickém zákroku.

Vyhledávání v elektronických a osobních databázích, konferenčních abstraktech, relevantních časopisech a přehledech literatury. Do základního výběru jsme získali 550 titulů, abstrakt a článků. Primární studie byly zahrnuty, pokud se jednalo o randomizované intervenční studie u kriticky nemocných nebo chirurgických pacientů, které hodnotily vliv glutaminu ve srovnání se standardní nutriční podporou ve vztahu ke klinickým výstupům.

## Výsledky

Bylo analyzováno 14 randomizovaných studií, které srovnávaly suplementaci glutaminem u chirurgických nebo kriticky nemocných pacientů. Když byly agregovány výsledky úmrtnosti, ukázalo se, že suplementace glutaminem je spojena s relativním rizikem (RR) 0,78; 95% konfidenční interval (CI) 0,58-1,04). Suplementace glutaminem byla spojena s nižší frekvencí výskytu infekčních komplikací (RR, 0,81; 95% CI, 0,64-1,00) kratší hospitalizací (-2,6 dní; 95% CI, -4,5 až -0,7).

## Závěr

Suplementace glutaminem je u chirurgických pacientů asociovaná s redukcí frekvence infekčních komplikací a zkrácením pobytu v nemocnici. Současně nebyl prokázán nežádoucí vliv na mortalitu. Suplementace glutaminem u kriticky nemocných pacientů by mohla být asociovaná s redukcí komplikací a frekvence úmrtí. Největší přínos byl pozorován u pacientů, kteří dostávali vyšší dávky glutaminu v parenterální výživě.

### 4.3.6 Péče o pacienty s dysfagií po cévní mozkové příhodě

## Publikační příloha 11



Václavík D., Solná G., Lasotová N., Lebedová Z, Hofmanová J., Baborová E., Komínek P., **Novák F.**, Neubauer K.: Péče o pacienty s dysfagií po cévní mozkové příhodě: Standard léčebného plánu. Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie 78(6), 2015, 721-727

## **Úvod**

Cévní mozkové příhody často doprovází rozvoj většinou přechodné poruchy polykání, dysfagie. Tato porucha, pokud není včas rozpoznána, významně zvyšuje riziko vzniku nozokomiálních komplikací, zejména infekcí a má i vliv na přežití pacientů (Wirth et al., 2013). V současné době existují kvalitní standardizované nástroje pro vyhledávání pacientů s dysfagií, které umožňují včas rozpoznat riziko komplikací a zahájit adekvátní léčebná opatření (Trapl et al., 2007). Péče o pacienty s CMP je soustředěna na specializovaná pracoviště, optimálně v rámci tzv. iktových center. Dosud neexistoval soubor doporučení pro skríníng, vyšetření a péči o pacienty s dysfagií po cévní mozkové příhodě v České republice.

## **Cíl a metodika**

Na základě konsenzu multiprofesní pracovní skupiny zdravotníků vytvořit standard léčebného plánu pro pacienty po akutní CMP. Práce ve skupině se účastnili zástupci Cerebrovaskulární sekce České neurologické společnosti ČLS JEP, Společnosti klinické výživy a intenzivní metabolické péče ČLS JEP, České společnosti otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku ČLS JEP a Asociace klinických logopedů ČAS.

## **Výsledky**

Podarilo se vymezit věcný rámec problematiky a stanovit předpoklady pro poskytování péče u pacientů po cévní mozkové příhodě. V další části je popsán proces péče od přijetí pacienta až předání do následné péče. Léčebný plán obsahuje detailní postup skríníngu, vyšetření a algoritmus postupu u pacientů s detekovanou poruchou polykání včetně vyšetření stavu výživy a zavedení nutriční péče.

## **Závěr**

Podarilo se vypracovat standard léčebného plánu péče o pacienty s dysfagií po cévní mozkové příhodě, který obsahuje souhrn doporučení na základě konsenzu odborníků několika lékařských specializací a zdravotnických profesí. Klíčovým prvkem je systém spolupráce ošetřujícího lékaře a sestry s klinickým logopedem a nutričním terapeutem.

#### **4.3.7 Vliv nutričního stavu na prognózu pacientů s pokročilým nádorem jícnu na multimodální léčbě**

##### **Publikační příloha 12**

Zemanová M., **Novák F.**, Vítek P., Pazdro A., Smejkal M., Pazdrová G., Petrželka L.: Outcomes of patients with oesophageal cancer treated with preoperative chemoradiotherapy, followed by tumor resection: influence of nutritional factors. *Journal of BUON* 17(2), 2012, 310-316

##### **Úvod**

Pacienti s pokročilým nádorem jícnu mají velmi špatnou prognózu, i když se podaří provést radikální chirurgický zákrok. Meta-analýza potvrdila zlepšení výsledků přežití u těchto pacientů po neoadjuvantním podání chemoradioterapie (CRT) s rozdílem 13% po 2 letech. Nicméně bylo zaznamenáno vyšší riziko pooperačních úmrtí (GebSKI et al., 2007).

##### **Cíl a metodika**

Cílem bylo sledovat dopad klinických a nutričních faktorů na celkové přežití a časový průběh progresu nemoci u pacientů s karcinomem jícnu léčených neoadjuvantní CRT a chirurgickou resekci.

Retrospektivně jsme zaznamenávali a analyzovali klinické a nutriční parametry (performance status, změna tělesné hmotnosti a nutriční faktory) před a po CRT. Dále jsme sledovali tíži dysfagie, potřebu a způsob nutriční podpory a sérum albumin. Analyzovali jsme vliv těchto parametrů na přežívání a dobu do progresu nemoci.

##### **Výsledky**

Průměrná ztráta hmotnosti sledovaná od nástupu nemoci do zahájení terapie u 107 pacientů byla 9,7% a v průběhu CRT se zvýšila o další 3%. Negativní vliv na přežití byl prokázán s horším performance status, těžké dysfagie, nezbytnosti zavedení nasogastrické sondy, vyšší než průměrné ztráty hmotnosti před zahájením léčby, > 5% ztráty hmotnosti během CRT a hladin sérového albuminu < 35 g/l kdykoli v průběhu sledování. Pacienti, kteří dostávali perorální nutriční doplňky, lépe snášeli plné dávky CRT a radikální resekci než ti, kteří dostali pouze výživová doporučení. Nízká hladina sérového albuminu, nutnost zavedení nasogastrické sondy a ztráta hmotnosti před zahájením léčby byly nezávislými prognostickými faktory přežití. Zatímco hladina sérového albuminu a nutnost aplikace nasogastrické sondy po CRT byly prognostickými faktory pro čas do progresu nádorového onemocnění.

## **Závěr**

Hladina sérového albuminu může sloužit jako vhodný prognostický faktor pro posouzení prognózy pacientů s karcinomem jícnu, kteří jsou léčeni neoadjuvantní CRT a chirurgickým výkonem. Vhodná nutriční podpora těchto pacientů zvyšuje pravděpodobnost absolvovat plnou dávku CRT a následný radikální chirurgický výkon.

### **4.3.8 Plazmatické hladiny stopových prvků u pacientů na domácí parenterální výživě**

#### **Publikační příloha 13**

Dastych M. jr., Šenkyřík M., Dastych M., **Novák F.**, Wohl P., Maňák J., Kohout P.: Trace Element Status (Zinc, Copper, Selenium, Iron, Manganese) in Patients with Long-Term Home Parenteral Nutrition. *Annals of Nutrition and Metabolism* 69(2), 2016, 120-124.

#### **Úvod**

Základním předpokladem pro domácí parenterální výživu (DPV) je dobře vyvážené složení jednotlivých nutričních komponent, které pacientům zabezpečí fyziologické potřeby. Jedná se zejména o množství tekutin, makronutrientů v podobě sacharidů, aminokyselin a tuků, dále biogenních prvků, stopových prvků a vitaminů. Zatímco dosažení rovnováhy mezi dodávkou a potřebami v případě tekutin, zdrojů energie a biogenních prvků ve směsných (all-in-one) vacích nečiní problém, v případě stopových prvků vitaminů, které jsou k dispozici jen ve směsných preparátech, může být poměrně obtížné nastavit správnou substituci podle individuálních potřeb.

#### **Cíl a metodika**

Stanovili jsme koncentrace zinku (Zn), mědi (Cu), železa (Fe), selenu (Se) v krevní plasmě a manganu v celé krvi u pacientů na dlouhodobé DPV.

Analyzovali jsme vzorky 68 pacientů na dlouhodobé DPV (4-96 měsíců). Nejčastější indikací k DPV v souboru byl syndrom krátkého střeva. Byly zaznamenány denní dávky Zn, Cu, Fe, Se a Mn v posledních 3 měsících. Laboratorní hodnoty pacientů jsme srovnávali se zdravými kontrolami (HC).

#### **Výsledky**

Koncentrace Mn v celé krvi byly zvýšené, zatímco koncentrace Se v krevní plasmě snižené u pacientů na DVP ve srovnání s HC. Mezi pacienty a kontrolami jsme nepozorovali

signifikantní rozdíly v koncentracích Zn, Cu a Fe. Pacienti s cholestázou (n=16), měli signifikantně vyšší koncentraci Mn ve srovnání s pacienty bez cholestázy.

### **Závěr**

Hladiny stopových prvků u pacientů na DPV je třeba průběžně dlouhodobě monitorovat a současně upravovat denní dávky substituce těchto mikronutrientů. Zejména u pacientů s cholestázou by mělo být dávkování pečlivě upravováno. Diskuze o optimálních denních doporučených dávkách Mn u DPV pacientů je velmi důležitá. Z hlediska klinické praxe by byla velmi užitečná dostupnost substitučních preparátů stopových prvků bez manganu.

### **4.3.9 Zvýšené dávky rybího oleje ovlivňují zánětlivou odpověď u pacientů na domácí parenterální výživě**

#### **Publikační příloha 14**

**Novák F.**, Vecka M., Ševela S., Vávrová L., Rychliková J., Doležalová L., Myslivcova D., Žák A., Novakova O. High dose fish oil supresses *in vitro* lipopolysaccharide-induced cytokine release in home parenteral nutrition patients. JPEN 2017 (posláno do tisku).

### **Úvod**

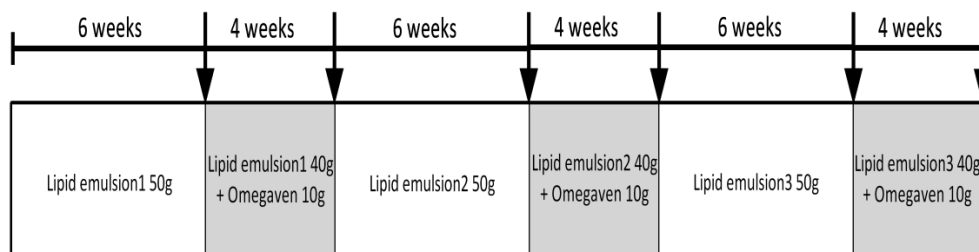
Intravenózní lipidové emulze (LE) jsou důležitou komponentou dlouhodobé domácí parenterální výživy (DPV). Systematické přehledy intervenčních klinických studií u pacientů na DPV, které srovnávají původně používanou LE se sójovým olejem (Intralipid) s LE, která obsahovala olivový olej (ClinOleic), nebo LE obohacené rybími oleji (Lipoplus, SMOFLipid). Z těchto dat vyplývá možný benefit při používání těchto alternativních LE. Navzdory novým poznatkům, dosud neexistují jasná klinická doporučení pro specificky cílenou aplikaci LE pro DPV. Zejména jsou potřebné další studie tkající se eskalace n-3 PUFA.

### **Cíl a metodika**

Sledovat vliv LE s různým podílem n-3 PUFA na složení mastných kyselin ve fosfolipidech erytrocytů, koncentraci pro-zánětlivých cytokinů v séru a na *in vitro* produkci cytokinů u pacientů na DPV s chronickým střevním selháním.

Použili jsme cross-over uspořádání viz **obr. 3**. V náhodně určeném pořadí 12 pacientů na DPV podstoupilo tři 10-týdenní cykly izokalorické DPV s LE (ClinOleic™, Lipoplus™, SMOFLipid™ - základní LE). Po 6 týdnech základní LE byl přidán Omegaven™ (rybí olej 10%) po další 4 týdny v každém cyklu. Pacienti byli párováni podle věku a pohlaví s 12

zdravými kontrolami (HC). Stanovili jsme profil FA ve fosfolipidech erytrocytů, koncentraci cytokinů (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ ) v séru a cytokinů v eluátu po *in vitro* stimulaci lipopolysaccharidem (LPS) v průběhu kultivace leukocytů v celé krvi.



**Obr. 3:** Schéma uspořádání studie.

## Výsledky

U pacientů na DPV jsme pozorovali nižší poměr n-6/n-3 PUFA ve fosfolipidech erytrocytů, zatímco koncentrace IL-6 a TNF $\alpha$  v séru byly vyšší ve srovnání s HC, nezávisle na použité LE. Srovnání základních LE mezi sebou ukázalo, že poměr n-6/n-3 byl ve fosfolipidech erytrocytů nižší u Lipoplus ve srovnání s ClinOleic. Přidání Omegavenu snížilo poměr n-6/n-3 u všech tří cyklů. U pokusu s *in vitro* stimulací LPS v průběhu kultivace leukocytů v celé krvi, přidání Omegavenu snížilo produkci IL-1 $\beta$  v případě SMOFlipid a ClinOleic, zatímco produkce IL-6 a TNF- $\alpha$  se snížila jen u režimu se SMOFlipid.

## Závěr

Pacienti na DPV měli ve srovnání s HC nižší poměr n-6/n-3 ve fosfolipidech erytrocytů a mírný pro-zánětlivý stav bez ohledu na podávanou LE. Reaktivita leukocytů byla rovněž nezávislá na podávané základní LE a u jednotlivých režimů se nelišila. Teprve eskalovaná dávka n-3 PUFA po podání Omegavenu potlačila produkci pro-zánětlivých cytokinů po *in vitro* stimulaci LPS. Podávání všech použitých emulzí bylo bezpečné a bylo pacienty dobře tolerováno. Klinická relevance těchto nálezů však zatím není jasná. Jsou potřeba další studie, které by lépe definovaly dávky rybího oleje a načasování jeho podávání v průběhu zánětlivého procesu.

## 5 Souhrn výsledků

- Sledovali jsme (přílohy 1 a 2) různé parametry v průběhu zánětu u septických pacientů (zánětlivé mediátory, produkty lipidové peroxidace, lipidy plasmy, lipoproteiny, vitaminy, aktivity antioxidantních enzymů a PON1). Zvýšená koncentrace některých cytokinů a antioxidantů, pozorovaná ve fázi po klinickém zotavení, byla v těsné korelaci s přetrvávající sníženou koncentrací HDL-cholesterolu a albuminu.
- U pacientů se SIRS (příloha 3) jsme v prvních 24 hod. po přijetí na JIP pozorovali snížené zastoupení n-6 PUFA kompenzované zvýšením MUFA ve fosfolipidech plazmy. Tyto změny v profilu mastných kyselin jsme diskutovali v souvislosti s akutním stresem spojeným se zvýšenou produkcí zánětlivých cytokinů, produktů lipidové peroxidace, s nerovnováhou jak enzymové, tak neenzymové antioxidantní kapacity a malnutricí, spojenou se sníženou dostupností PUFA v dietě. Podobné změny v profilu mastných kyselin plasmatických lipidů jako u pacientů se SIRS (příloha 3) jsme pozorovali také u mentální anorexie (příloha 4). Ačkoliv se mentální anorexie považuje za model prostého hladovění, nelze vyloučit určité paralely s chronickými onemocněními, které provází oxidační stres s nižší intenzitou než u malnutrice u akutních onemocnění.
- Přispěli jsme k validaci nutričního skríningu NRS-2002 (příloha 5) v rámci mezinárodní studie. Jednotlivé parametry velmi dobře korelovaly s klinickými výsledky pacientů napříč diagnostickými skupinami.
- Ukázali jsme, že postpylorická enterální výživa je spojena s redukcí výskytu gastroenzofageálního refluxu a trendem ke snížení mikroaspirací ve srovnání s prepylorickou (příloha 6). Na základě těchto výsledků jsme vyslovili hypotézu, že tento druh výživy snižuje výskyt ventilátorové pneumonie u kriticky nemocných
- Vypracovali jsme dva systematické přehledy s meta-analýzami imunomodulační (imunonutriční) enterální a parenterální výživy u kriticky nemocných a elektivních chirurgických pacientů (přílohy 7 - 10). Naše výsledky pomohly formulovat další směr výzkumu v této oblasti. Díky výsledkům následně provedených klinických studií se výrazně zúžily původně velmi široké indikace pro tento druh výživy. Toto významně ovlivnilo i současná doporučení pro klinickou praxi.

- Spolu s kolegy z ostatních odborných lékařských společností a zdravotnických profesí jsme se podíleli na přípravě aktuálně platných doporučení pro péči o pacienty s dysfagií po cévní mozkové příhodě (příloha 11).
- Pomocí klinického sledování jsme ověřili, že hladina sérového albuminu může sloužit jako prognostický faktor u pacientů s karcinomem jícnu na multimodální terapii (příloha 12). Cílená nutriční podpora u těchto pacientů zvyšuje pravděpodobnost absolvování kompletního léčebného programu.
- U pacientů na domácí parenterální výživě jsme potvrdili problémy se suplementací stopovými prvky, zejména manganu (příloha 13). Tento problém byl výrazný zejména u jedinců s hepatopatií.
- V recenzním řízení je rukopis studie s podáváním různých tukových emulzí u pacientů s chronickým intestinálním selháním na domácí parenterální výživě. U těchto pacientů jsme zjistili mírný pro-zánětlivý stav bez ohledu na podávanou tukovou emulzi. Teprve zvýšená dávka n-3 PUFA ve formě rybího oleje potlačila produkci pro-zánětlivých cytokinů po *in vitro* stimulaci lipopolysacharidem. Podávání všech použitých emulzí bylo bezpečné a bylo pacienty dobře tolerováno.

## 6 Závěr

Ukázali jsme, že běžně stanovované parametry jako je albumin a HDL-cholesterol, které jsou všeobecně uznávanými prognostickými faktory, těsně korelují s mediátory zánětu a produkty oxidačního stresu v různých fázích zánětu. Mohou tak dobře sloužit k dlouhodobému sledování pacientů po zánětlivém infarktu, k odhadu klinického rizika a nastavení frekvence nezbytných kontrol v další péči. Cíleným sledováním a včasnou intervencí těchto rizik i s pomocí vhodně zvolené nutriční podpory pak můžeme zlepšit prognózu pacienta. Tento poznatek jsme ověřili jak u pacientů v akutní péči, tak u chronicky nemocných.

U pacientů s pozitivním nutričním skríníngem je vyšetření nutričního stavu nezbytným dalším krokem pro plánování nutriční intervence. Vyšetřovací proces by měl obsahovat hodnocení tělesného složení, funkční diagnostiku svalové síly, test kognitivních funkcí a posouzení obranyschopnosti organismu včetně stanovení intenzity a fáze zánětlivé odpovědi.

Pokud je zjištěna malnutrice a současně existuje předpoklad, že nutriční intervence bude účinná, má tato být neprodleně zahájena. Vždy když je to možné, dáváme přednost zachování přirozeného způsobu příjmu potravy ve formě kvalitní a chutné diety. Další formy nutriční podpory indikujeme podle individuálních potřeb.



## 7 Použitá literatura

1. Allaudeen N, Vidyarthi A, Maselli J, and Auerbach A. Redefining readmission risk factors for general medicine patients. *J Hosp Med.* 2011;6(2):54-60.
2. Alonso de Vega JM, Diaz J, Serrano E, and Carbonell LF. Oxidative stress in critically ill patients with systemic inflammatory response syndrome. *Crit Care Med.* 2002;30(8):1782-1786.
3. Alvarez C, and Ramos A. Lipids, lipoproteins, and apoproteins in serum during infection. *Clin Chem.* 1986;32(1 Pt 1):142-145.
4. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, and Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med.* 2001;29(7):1303-1310.
5. Aslan M, Nazligul Y, Horoz M, Bolukbas C, Bolukbas FF, Gur M, Celik H, and Erel O. Serum paraoxonase-1 activity in *Helicobacter pylori* infected subjects. *Atherosclerosis.* 2008;196(1):270-274.
6. Aviram M, and Rosenblat M. Paraoxonases and cardiovascular diseases: pharmacological and nutritional influences. *Curr Opin Lipidol.* 2005;16(4):393-399.
7. Barker LA, Gout BS, and Crowe TC. Hospital malnutrition: prevalence, identification and impact on patients and the healthcare system. *Int J Environ Res Public Health.* 2011;8(2):514-527.
8. Beale RJ, Bryg DJ, and Bihari DJ. Immunonutrition in the critically ill: a systematic review of clinical outcome. *Crit Care Med.* 1999;27(12):2799-2805.
9. Bistran BR, Blackburn GL, Hallowell E, and Heddle R. Protein status of general surgical patients. *JAMA.* 1974;230(6):858-860.
10. Boehm D, Krzystek-Korpaczka M, Neubauer K, Matusiewicz M, Berdowska I, Zielinski B, Paradowski L, and Gamian A. Paraoxonase-1 status in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Inflammatory bowel diseases.* 2009;15(1):93-99.
11. Bozzetti F, and Forbes A. The ESPEN clinical practice Guidelines on Parenteral Nutrition: present status and perspectives for future research. *Clin Nutr.* 2009;28(4):359-364.
12. Braunschweig C, Gomez S, and Sheean PM. Impact of declines in nutritional status on outcomes in adult patients hospitalized for more than 7 days. *J Am Diet Assoc.* 2000;100(11):1316-1322.
13. Bulger EM, and Maier RV. Antioxidants in critical illness. *Arch Surg.* 2001;136(10):1201-1207.

14. Buzby GP, Mullen JL, Matthews DC, Hobbs CL, and Rosato EF. Prognostic nutritional index in gastrointestinal surgery. *Am J Surg.* 1980;139(1):160-167.
15. Cabana VG, Reardon CA, Feng N, Neath S, Lukens J, and Getz GS. Serum paraoxonase: effect of the apolipoprotein composition of HDL and the acute phase response. *J Lipid Res.* 2003;44(4):780-792.
16. Calder PC. Polyunsaturated fatty acids and inflammatory processes: New twists in an old tale. *Biochimie.* 2009;91(6):791-795.
17. Carlet J. Rapid diagnostic methods in the detection of sepsis. *Infect Dis Clin North Am.* 1999;13(2):483-94, xi.
18. Chait A, Han CY, Oram JF, and Heinecke JW. Thematic review series: The immune system and atherogenesis. Lipoprotein-associated inflammatory proteins: markers or mediators of cardiovascular disease? *J Lipid Res.* 2005;46(3):389-403.
19. Christensen KS, and Gstundtner KM. Hospital-wide screening improves basis for nutrition intervention. *J Am Diet Assoc.* 1985;85(6):704-706.
20. Coelho RC, Hermsdorff HH, and Bressan J. Anti-inflammatory properties of orange juice: possible favorable molecular and metabolic effects. *Plant Foods Hum Nutr.* 2013;68(1):1-10.
21. Coetzee GA, Strachan AF, van der Westhuyzen DR, Hoppe HC, Jeenah MS, and de Beer FC. Serum amyloid A-containing human high density lipoprotein 3. Density, size, and apolipoprotein composition. *J Biol Chem.* 1986;261(21):9644-9651.
22. Das UN. Essential fatty acids: biochemistry, physiology and pathology. *Biotechnol J.* 2006;1(4):420-439.
23. Deplancke B, and Gaskins HR. Redox control of the transsulfuration and glutathione biosynthesis pathways. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2002;5(1):85-92.
24. Detsky AS, McLaughlin JR, Baker JP, Johnston N, Whittaker S, Mendelson RA, and Jeejeebhoy KN. What is subjective global assessment of nutritional status? *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1987;11(1):8-13.
25. Dirican M, Akca R, Sarandol E, and Dilek K. Serum paraoxonase activity in uremic predialysis and hemodialysis patients. *J Nephrol.* 2004;17(6):813-818.
26. Feingold KR, Memon RA, Moser AH, and Grunfeld C. Paraoxonase activity in the serum and hepatic mRNA levels decrease during the acute phase response. *Atherosclerosis.* 1998;139(2):307-315.
27. Ferguson M, Capra S, Bauer J, and Banks M. Development of a valid and reliable malnutrition screening tool for adult acute hospital patients. *Nutrition.* 1999;15(6):458-464.
28. Ferreira FL, Bota DP, Bross A, Melot C, and Vincent JL. Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. *JAMA.* 2001;286(14):1754-1758.

29. Fry DE, Pine M, Jones BL, and Meimban RJ. Patient characteristics and the occurrence of never events. *Arch Surg*. 2010;145(2):148-151.
30. Gabay C, and Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med*. 1999;340(6):448-454.
31. GebSKI V, Burmeister B, Smithers BM, Foo K, Zalcbberg J, and Simes J. Survival benefits from neoadjuvant chemoradiotherapy or chemotherapy in oesophageal carcinoma: a meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2007;8(3):226-234.
32. Green P, Theilla M, and Singer P. Lipid metabolism in critical illness. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2016;19(2):111-115.
33. Grune T, and Berger MM. Markers of oxidative stress in ICU clinical settings: present and future. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2007;10(6):712-717.
34. Grune T, Siems WG, Schonheit K, and Blasig IE. Release of 4-hydroxynonenal, an aldehydic mediator of inflammation, during postischaemic reperfusion of the myocardium. *Int J Tissue React*. 1993;15(4):145-150.
35. Guenter P, Jensen G, Patel V, Miller S, Mogensen KM, Malone A, Corkins M, Hamilton C, and DiMaria-Ghalili RA. Addressing Disease-Related Malnutrition in Hospitalized Patients: A Call for a National Goal. *Jt Comm J Qual Patient Saf*. 2015;41(10):469-473.
36. Guigoz Y. The Mini Nutritional Assessment (MNA) review of the literature--What does it tell us? *J Nutr Health Aging*. 2006;10(6):466-485.
37. Hasselmann M, and Reimund JM. Lipids in the nutritional support of the critically ill patients. *Curr Opin Crit Care*. 2004;10(6):449-455.
38. Horan TC, Andrus M, and Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control*. 2008;36(5):309-332.
39. Ingenbleek Y, and Carpentier YA. A prognostic inflammatory and nutritional index scoring critically ill patients. *Int J Vitam Nutr Res*. 1985;55(1):91-101.
40. Jensen GL, Compher C, Sullivan DH, and Mullin GE. Recognizing malnutrition in adults: definitions and characteristics, screening, assessment, and team approach. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2013;37(6):802-807.
41. Jensen GL, Mirtallo J, Compher C, Dhaliwal R, Forbes A, Grijalba RF, Hardy G, Kondrup J, Labadarios D, Nyulasi I, Castillo Pineda JC, and Waitzberg D. Adult starvation and disease-related malnutrition: a proposal for etiology-based diagnosis in the clinical practice setting from the International Consensus Guideline Committee. *Clin Nutr*. 2010a;29(2):151-153.
42. Jensen GL, Mirtallo J, Compher C, Dhaliwal R, Forbes A, Grijalba RF, Hardy G, Kondrup J, Labadarios D, Nyulasi I, Castillo Pineda JC, and Waitzberg D. Adult starvation and disease-related malnutrition: a proposal for etiology-based diagnosis in

the clinical practice setting from the International Consensus Guideline Committee. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2010b;34(2):156-159.

43. Kassin MT, Owen RM, Perez SD, Leeds I, Cox JC, Schnier K, Sadiraj V, and Sweeney JF. Risk factors for 30-day hospital readmission among general surgery patients. *J Am Coll Surg.* 2012;215(3):322-330.
44. Kengatharan KM, De KS, Robson C, Foster SJ, and Thiernemann C. Mechanism of gram-positive shock: identification of peptidoglycan and lipoteichoic acid moieties essential in the induction of nitric oxide synthase, shock, and multiple organ failure. *J Exp Med.* 1998;188(2):305-315.
45. Kitamura A, Iso H, Naito Y, Iida M, Konishi M, Folsom AR, Sato S, Kiyama M, Nakamura M, Sankai T, and . High-density lipoprotein cholesterol and premature coronary heart disease in urban Japanese men. *Circulation.* 1994;89(6):2533-2539.
46. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, and Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med.* 1985;13(10):818-829.
47. Kodykova J, Vavrova L, Zeman M, Jirak R, Macasek J, Stankova B, Tvrzicka E, and Zak A. Antioxidative enzymes and increased oxidative stress in depressive women. *Clin Biochem.* 2009;42(13-14):1368-1374.
48. Kondrup J, Allison SP, Elia M, Vellas B, and Plauth M. ESPEN guidelines for nutrition screening 2002. *Clin Nutr.* 2003;22(4):415-421.
49. Kovacevich DS, Boney AR, Braunschweig CL, Perez A, and Stevens M. Nutrition risk classification: a reproducible and valid tool for nurses. *Nutr Clin Pract.* 1997;12(1):20-25.
50. Kruijenga HM, Van Tulder MW, Seidell JC, Thijs A, Ader HJ, and van Bokhorst-de van der Schueren MA. Effectiveness and cost-effectiveness of early screening and treatment of malnourished patients. *Am J Clin Nutr.* 2005;82(5):1082-1089.
51. Krumholz HM. Post-hospital syndrome--an acquired, transient condition of generalized risk. *N Engl J Med.* 2013;368(2):100-102.
52. Kumar KV, Rao SM, Gayani R, Mohan IK, and Naidu MU. Oxidant stress and essential fatty acids in patients with risk and established ARDS. *Clin Chim Acta.* 2000;298(1-2):111-120.
53. Kumon Y, Nakauchi Y, Kidawara K, Fukushima M, Kobayashi S, Ikeda Y, Suehiro T, Hashimoto K, and Sipe JD. A longitudinal analysis of alteration in lecithin-cholesterol acyltransferase and paraoxonase activities following laparoscopic cholecystectomy relative to other parameters of HDL function and the acute phase response. *Scand J Immunol.* 1998;48(4):419-424.
54. Kuzu MA, Terzioglu H, Genc V, Erkek AB, Ozban M, Sonyurek P, Elhan AH, and Torun N. Preoperative nutritional risk assessment in predicting postoperative outcome in patients undergoing major surgery. *World J Surg.* 2006;30(3):378-390.

55. Laporte M, Villalon L, Thibodeau J, and Payette H. Validity and reliability of simple nutrition screening tools adapted to the elderly population in healthcare facilities. *J Nutr Health Aging*. 2001;5(4):292-294.
56. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, Cohen J, Opal SM, Vincent JL, and Ramsay G. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med*. 2003;31(4):1250-1256.
57. Lochs H, Pichard C, and Allison SP. Evidence supports nutritional support. *Clin Nutr*. 2006;25(2):177-179.
58. Mackness B, Hine D, McElduff P, and Mackness M. High C-reactive protein and low paraoxonase1 in diabetes as risk factors for coronary heart disease. *Atherosclerosis*. 2006;186(2):396-401.
59. Malle E, and de Beer FC. Human serum amyloid A (SAA) protein: a prominent acute-phase reactant for clinical practice. *Eur J Clin Invest*. 1996;26(6):427-435.
60. Manzanares W, Dhaliwal R, Jiang X, Murch L, and Heyland DK. Antioxidant micronutrients in the critically ill: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2012;16(2):R66.
61. Manzanares W, Langlois PL, and Heyland DK. Pharmaconutrition with selenium in critically ill patients: what do we know? *Nutr Clin Pract*. 2015;30(1):34-43.
62. Mayer K, and Seeger W. Fish oil in critical illness. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2008;11(2):121-127.
63. McClave SA, Taylor BE, Martindale RG, Warren MM, Johnson DR, Braunschweig C, McCarthy MS, Davanos E, Rice TW, Cresci GA, Gervasio JM, Sacks GS, Roberts PR, and Compher C. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2016;40(2):159-211.
64. McElveen J, Mackness MI, Colley CM, Peard T, Warner S, and Walker CH. Distribution of paraoxon hydrolytic activity in the serum of patients after myocardial infarction. *Clin Chem*. 1986;32(4):671-673.
65. Miller GJ, and Miller NE. Plasma-high-density-lipoprotein concentration and development of ischaemic heart-disease. *Lancet*. 1975;1(7897):16-19.
66. Morrow JD, Harris TM, and Roberts LJ. Noncyclooxygenase oxidative formation of a series of novel prostaglandins: analytical ramifications for measurement of eicosanoids. *Anal Biochem*. 1990;184(1):1-10.
67. Moyano D, Sierra C, Brandi N, Artuch R, Mira A, Garcia-Tornel S, and Vilaseca MA. Antioxidant status in anorexia nervosa. *Int J Eat Disord*. 1999;25(1):99-103.
68. Mudge AM, Kasper K, Clair A, Redfern H, Bell JJ, Barras MA, Dip G, and Pachana NA. Recurrent readmissions in medical patients: a prospective study. *J Hosp Med*. 2011;6(2):61-67.

69. Mueller C, Compher C, and Ellen DM. A.S.P.E.N. clinical guidelines: Nutrition screening, assessment, and intervention in adults. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2011;35(1):16-24.
70. Ng CJ, Shih DM, Hama SY, Villa N, Navab M, and Reddy ST. The paraoxonase gene family and atherosclerosis. *Free Radic Biol Med.* 2005;38(2):153-163.
71. Novak F, Borovska J, Vecka M, Rychlikova J, Vavrova L, Petraskova H, Zak A, and Novakova O. Plasma Phospholipid Fatty Acid Profile is Altered in Both Septic and Non-Septic Critically Ill: A Correlation with Inflammatory Markers and Albumin. *Lipids.* 2016.
72. Novak F, Borovska J, Vecka M, Vavrova L, Kodydkova J, Mrackova M, Novak F, Sr., Novakova O, and Zak A. [Alterations in fatty acid composition of plasma and erythrocyte lipids in critically ill patients during sepsis]. *Cas Lek Cesk.* 2010a;149(7):324-331.
73. Novak F, Vavrova L, Kodydkova J, Novak F, Sr., Hynkova M, Zak A, and Novakova O. Decreased paraoxonase activity in critically ill patients with sepsis. *Clin Exp Med.* 2010b;10(1):21-25.
74. Ott J, Hiesgen C, and Mayer K. Lipids in critical care medicine. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2011;85(5):267-273.
75. Parra S, Alonso-Villaverde C, Coll B, Ferre N, Marsillach J, Aragonés G, Mackness M, Mackness B, Masana L, Joven J, and Camps J. Serum paraoxonase-1 activity and concentration are influenced by human immunodeficiency virus infection. *Atherosclerosis.* 2007;194(1):175-181.
76. Pereira GF, Bulik CM, Weaver MA, Holland WC, and Platts-Mills TF. Malnutrition among cognitively intact, noncritically ill older adults in the emergency department. *Ann Emerg Med.* 2015;65(1):85-91.
77. Poorani R, Bhatt AN, Dwarakanath BS, and Das UN. COX-2, aspirin and metabolism of arachidonic, eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids and their physiological and clinical significance. *Eur J Pharmacol.* 2016;785:116-132.
78. Pratt VC, Tredget EE, Clandinin MT, and Field CJ. Fatty acid content of plasma lipids and erythrocyte phospholipids are altered following burn injury. *Lipids.* 2001;36(7):675-682.
79. Precourt LP, Amre D, Denis MC, Lavoie JC, Delvin E, Seidman E, and Levy E. The three-gene paraoxonase family: physiologic roles, actions and regulation. *Atherosclerosis.* 2011;214(1):20-36.
80. Raederstorff D, Wyss A, Calder PC, Weber P, and Eggersdorfer M. Vitamin E function and requirements in relation to PUFA. *Br J Nutr.* 2015;114(8):1113-1122.
81. Reddy ST, Wadleigh DJ, Grijalva V, Ng C, Hama S, Gangopadhyay A, Shih DM, Lusic AJ, Navab M, and Fogelman AM. Human paraoxonase-3 is an HDL-associated enzyme with biological activity similar to paraoxonase-1 protein but is not regulated by oxidized lipids. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001;21(4):542-547.

82. Reilly HM, Martineau JK, Moran A, and Kennedy H. Nutritional screening-- evaluation and implementation of a simple Nutrition Risk Score. *Clin Nutr.* 1995;14(5):269-273.
83. Rodrigues PN, Bandeira MM, Assumpcao CR, Cardoso CB, Mann GE, Brunini TM, and Mendes-Ribeiro AC. Oxidative stress, l-arginine-nitric oxide and arginase pathways in platelets from adolescents with anorexia nervosa. *Blood Cells Mol Dis.* 2010;44(3):164-168.
84. Roth E, Manhart N, and Wessner B. Assessing the antioxidative status in critically ill patients. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2004;7(2):161-168.
85. Serhan CN. Pro-resolving lipid mediators are leads for resolution physiology. *Nature.* 2014;510(7503):92-101.
86. Siems WG, Brenke R, Beier A, and Grune T. Oxidative stress in chronic lymphoedema. *QJM.* 2002;95(12):803-809.
87. Siems WG, Brenke R, Sommerburg O, and Grune T. Improved antioxidative protection in winter swimmers. *QJM.* 1999;92(4):193-198.
88. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, Bellomo R, Bernard GR, Chiche JD, Coopersmith CM, Hotchkiss RS, Levy MM, Marshall JC, Martin GS, Opal SM, Rubenfeld GD, van der Poll T, Vincent JL, and Angus DC. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016;315(8):801-810.
89. Soeters PB, Reijven PL, van Bokhorst-de van der Schueren MA, Schols JM, Halfens RJ, Meijers JM, and van Gemert WG. A rational approach to nutritional assessment. *Clin Nutr.* 2008;27(5):706-716.
90. Solmi M, Veronese N, Favaro A, Santonastaso P, Manzato E, Sergi G, and Correll CU. Inflammatory cytokines and anorexia nervosa: A meta-analysis of cross-sectional and longitudinal studies. *Psychoneuroendocrinology.* 2015;51237-252.
91. Somanchi M, Tao X, and Mullin GE. The facilitated early enteral and dietary management effectiveness trial in hospitalized patients with malnutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2011;35(2):209-216.
92. Steel DM, and Whitehead AS. The major acute phase reactants: C-reactive protein, serum amyloid P component and serum amyloid A protein. *Immunol Today.* 1994;15(2):81-88.
93. Stratton RJ, Hackston A, Longmore D, Dixon R, Price S, Stroud M, King C, and Elia M. Malnutrition in hospital outpatients and inpatients: prevalence, concurrent validity and ease of use of the 'malnutrition universal screening tool' ('MUST') for adults. *Br J Nutr.* 2004;92(5):799-808.
94. Tajiri K, Shimizu Y, Tsuneyama K, and Sugiyama T. A case report of oxidative stress in a patient with anorexia nervosa. *Int J Eat Disord.* 2006;39(7):616-618.

95. Tappenden KA, Quatrara B, Parkhurst ML, Malone AM, Fanjiang G, and Ziegler TR. Critical role of nutrition in improving quality of care: an interdisciplinary call to action to address adult hospital malnutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2013;37(4):482-497.
96. Trapl M, Enderle P, Nowotny M, Teuschl Y, Matz K, Dachenhausen A, and Brainin M. Dysphagia bedside screening for acute-stroke patients: the Gugging Swallowing Screen. *Stroke.* 2007;38(11):2948-2952.
97. van Leeuwen HJ, Heezius EC, Dallinga GM, van Strijp JA, Verhoef J, and van Kessel KP. Lipoprotein metabolism in patients with severe sepsis. *Crit Care Med.* 2003;31(5):1359-1366.
98. van RO, Schultz MJ, Reitsma JB, Gouma DJ, and Boermeester MA. Has mortality from sepsis improved and what to expect from new treatment modalities: review of current insights. *Surg Infect (Larchmt ).* 2009;10(4):339-348.
99. Vavrova L, Rychlikova J, Mrackova M, Novakova O, Zak A, and Novak F. Increased inflammatory markers with altered antioxidant status persist after clinical recovery from severe sepsis: a correlation with low HDL cholesterol and albumin. *Clin Exp Med.* 2015.
100. Veteran Affairs TPN Cooperative Study Group. Perioperative total parenteral nutrition in surgical patients. *N Engl J Med.* 1991;325(8):525-532.
101. Vincent JL, de MA, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter PM, Sprung CL, Colardyn F, and Blecher S. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on "sepsis-related problems" of the European Society of Intensive Care Medicine. *Crit Care Med.* 1998;26(11):1793-1800.
102. Wirth R, Smoliner C, Jager M, Warnecke T, Leischker AH, and Dziewas R. Guideline clinical nutrition in patients with stroke. *Exp Transl Stroke Med.* 2013;5(1):14.
103. Wolfe RR, Herndon DN, Jahoor F, Miyoshi H, and Wolfe M. Effect of severe burn injury on substrate cycling by glucose and fatty acids. *N Engl J Med.* 1987;317(7):403-408.
104. Wolfe RR, Shaw JH, and Durkot MJ. Energy metabolism in trauma and sepsis: the role of fat. *Prog Clin Biol Res.* 1983;11189-109.
105. Wu A, Hinds CJ, and Thiemermann C. High-density lipoproteins in sepsis and septic shock: metabolism, actions, and therapeutic applications. *Shock.* 2004;21(3):210-221.
106. Yaqoob P. Lipids and the immune response: from molecular mechanisms to clinical applications. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2003;6(2):133-150.
107. Žák A, Vecka M, Tvrzicka E, Hruby M, Novak F, Papezova H, Lubanda H, Vesela L, and Stankova B. Composition of plasma fatty acids and non-cholesterol sterols in anorexia nervosa. *Physiol Res.* 2005;54(4):443-451.



## 8 Přílohy prací in extenso

### 8.1 Příloha č.1

Vávrová L., Rychlíková J., Mráčková M., Nováková O., Žák A., **Novák F.:** Increased inflammatory markers with altered antioxidant status persist after clinical recovery from severe sepsis: a correlation with low HDL cholesterol and albumin. *Clinical and Experimental Medicine* 16(4), 2016, 557-569.

## **8.2 Příloha č.2**

Novák F., Vávrová L., Kodydková J., Novák F. sr., Hynková M., Žák A., Nováková O.:  
Decreased paraoxonase aktivity in critically ill patiens with sepsis. Clinical and Experimental  
Medicine 10(1), 2010, 21-25.

### 8.3 Příloha č. 3

**Novák F.**, Borovská J., Vecka M., Rychlíková J., Vávrová L., Petrášková H., Žák A., Nováková O.: Plasma Phospholipid Fatty Acid Profile is Altered in Both Septic and Non-Septic Critically Ill: A Correlation with Inflammatory Markers and Albumin. *Lipids*. 52(3):245-254, 2016.

#### 8.4 Příloha č.4

Žák A., Vecka M., Tvrzická E., Hrubý M., **Novák F.**, Papežová H., Lubanda H., Veselá L., Staňková B.: Composition of Plasma Fatty Acids and Non-Cholesterol Sterols in Anorexia Nervosa. *Physiological Research* 54(4), 2005, 443-451.

## 8.5 Příloha č. 5

Sorensen J., Kondrup J., Prokopowicz J., Schlessner M., Krähenbühl L., Meler R., Liberda M. and EuroOOPS study group (**Novák F.**): EuroOOPS: An international, multicentre study to implement nutritional risk screening and evaluate clinical outcome. *Clinical Nutrition* 27(3), 2008, 340-349

## 8.6 Příloha č.6

Heyland D.K., Drover J.W., MacDonald S., **Novák F.**, Lam M.: Effect of postpyloric feeding on gastroesophageal regurgitation and pulmonary microaspiration: Results of a randomized controlled trial. *Critical Care Medicine* 29(8), 2001, 1495-1501.

## 8.7 Příloha č. 7

Heyland D.K., **Novák F.**, Drover J.W., Jain M., Su X., Suchner U.: Should Immunonutrition Become Routine in Critically Ill Patients? JAMA 286(8), 2001, 944-953.

## 8.8 Příloha č.8

Heyland D.K., **Novák F.:** Immunonutrition in the Critically Ill Patient: More Harm than Good? Journal of Parenteral and Enteral Nutrition 25(Suppl.2), 2001, S51-S56.



## 8.9 Příloha č. 9

Heyland DK., **Novák F.:** Enteral immunonutrition reduces infection risk, days on ventilation, and hospital stay in critically ill patients. ACP Journal Club 133(1), 2000, 9.

## **8.10 Příloha č.10**

**Novák F.**, Heyland DK., Avenell A., Drover JW., Su X.: Glutamine supplementation in serious illness: A systematic review of the evidence. *Critical Care Medicine* 30(9), 2002, 2022-2029.

## **8.11 Příloha č. 11**

Václavík D., Solná G., Lasotová N., Lebedová Z, Hofmanová J., Baborová E., Komínek P., **Novák F.**, Neubauer K.: Péče o pacienty s dysfagií po cévní mozkové příhodě: Standard léčebného plánu. Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie 78(6), 2015, 721-727.

## 8.12 Příloha č.12

Zemanová M., **Novák F.**, Vitek P., Pazdro A., Smejkal M., Pazdrová G., Petrželka L.:  
Outcomes of patients with oesophageal cancer treated with preoperative chemoradiotherapy,  
followed by tumor resection: influence of nutritional factors. Journal of BUON 17(2), 2012,  
310-316.

### **8.13 Příloha č. 13**

Dastych M., Šenkyřík M., Dastych M., **Novák F.**, Wohl P., Maňák J., Kohout P.: Trace Element Status (Zinc, Copper, Selenium, Iron, Manganese) in Patients with Long-Term Home Parenteral Nutrition. *Annals of Nutrition and Metabolism* 69(2), 2016, 120-124.

## 8.14 Příloha č. 14

**Novák F.**, Vecka M., Ševela S., Vávrová L., Rychliková J., Doležalová L., Myslivcova D., Žák A., Novakova O. High dose fish oil supresses *in vitro* lipopolysaccharide-induced cytokine release in home parenteral nutrition patients. JPEN 2017 (posláno do tisku).

## 9 Seznam publikací autora

### Publikace s IF

Heyland DK., **Novák F.**: Enteral immunonutrition reduces infection risk, days on ventilation, and hospital stay in critically ill patients. ACP Journal Club 133(1), 2000, 9. **IF = 0.530**

Heyland D.K., **Novák F.**: Immunonutrition in the Critically Ill Patient: More Harm than Good? Journal of Parenteral and Enteral Nutrition 25(Suppl.2), 2001, S51-S56. **IF = 2.553**

Heyland D.K., **Novák F.**, Drover J.W., Jain M., Su X., Suchner U.: Should Immunonutrition Become Routine i Critically Ill Patients? JAMA 286(8), 2001, 944-953. **IF = 17.569**

Heyland D.K., Drover J.W., MacDonald S., **Novák F.**, Lam M.: Effect of postpyloric feeding on gastroesophageal regurgitation and pulmonary microaspiration: Results of a randomized controlled trial. Critical Care Medicine 29(8), 2001, 1495-1501. **IF = 3.486**

**Novák F.**, Heyland DK., Avenell A., Drover JW., Su X.: Glutamine supplementation in serious illness: A systematic review of the evidence. Critical Care Medicine 30(9), 2002, 2022-2029. **IF = 3.361**

Žák A., Vecka M., Tvrzická E., Hrubý M., **Novák F.**, Papežová H., Lubanda H., Veselá L., Staňková B.: Composition pf Plasma Fatty Acids and Non-Cholesterol Sterols in Anorexia Nervosa. Physiological Research 54(4), 2005, 443-451. **IF = 1.806**

Sorensen J., Kondrup J., Prokopowicz J., Schlessner M., Krähenbühl L., Meler R., Liberda M. and EuroOOPS study group (**Novák F.**): EuroOOPS: An international, multicentre study to implement nutritional risk screening and evaluace clinical outcome. Clinical Nutrition 27(3), 2008, 340-349. **IF = 3.203**

**Novák F.**, Vávrová L., Kodydková J., Novák F.sr., Hynková M., Žák A., Nováková O.: Decreased paraoxonase aktivity in critically ill patients with sepsis. *Clinical and Experimental Medicine* 10(1), 2010, 21-25. **IF = 1.600**

Zemanová M., **Novák F.**, Vítek P., Pazdro A., Smejkal M., Pazdrová G., Petrželka L.: Outcomes of patients with oesophageal cancer treated with preoperative chemoradiotherapy, followed by tumor resection: influence of nutritional factors. *Journal of BUON* 17(2), 2012, 310-316. **IF = 0.761**

Václavík D., Solná G., Lasotová N., Lebedová Z., Hofmanová J., Baborová E., Komínek P., **Novák F.**, Neubauer K.: Péče o pacienty s dysfagií po cévní mozkové příhodě: Standard léčebného plánu. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie* 78(6), 2015, 721-727. **IF = 0.209**

Vávrová L., Rychlíková J., Mráčková M., Nováková O., Žák A., **Novák F.**: Increased inflammatory markers with altered antioxidant status persist after clinical recovery from severe sepsis: a correlation with low HDL cholesterol and albumin. *Clinical and Experimental Medicine* 16(4), 2016, 557-569. **IF = 2.854 (2015)**

Dastych M., Šenkyřík M., Dastych M., **Novák F.**, Wohl P., Maňák J., Kohout P.: Trace Element Status (Zinc, Copper, Selenium, Iron, Manganese) in Patients with Long-Term Home Parenteral Nutrition. *Annals of Nutrition and Metabolism* 69(2), 2016, 120-124. **IF = 2.461 (2015)**

**Novák F.**, Borovská J., Vecka M., Rychlíková J., Vávrová L., Petrášková H., Žák A., Nováková O.: Plasma Phospholipid Fatty Acid Profile is Altered in Both Septic and Non-Septic Critically Ill: A Correlation with Inflammatory Markers and Albumin. *Lipids*. Published online: 30 december 2016. **IF = 1.892 (2015)**



## **Publikace in extenso bez IF**

Bělohlávek J., Hrubý M., **Novák F.**, Krajina A.: Masivní krvácení z jícnových varixů komplikované ARDS, léčené urgentním zavedením transjugulárního intrahepatálního portosystémového shuntu (TIPS). *Nové trendy v medicíně* 1, 2000, 96-100.

Hrubý M., **Novák F.**, Bělohlávek J., Polák F.: Metabolický rozvrat u nespecifických střevních zánětů. *Časopis lékařů českých* 140(15), 2001, 456-459.

**Novák F.:** Nutriční podpora u kriticky nemocných. *Zdravotnické noviny/Lékařské listy/* 50(25), 2001, 14-18.

**Novák F.**, Bělohlávek J.: Intenzivní péče v gastroenterologii. *Forum medicinae* 3(1), 2001, 36-38.

Polák F., Bělohlávek J., Hrubý M., **Novák F.:** Odvykání od umělé plicní ventilace. *Vnitřní lékařství* 47(9), 2001, 613-620.

**Novák F.:** Enterální a parenterální výživa v prevenci a léčbě malnutrice. *Remedia* 12(1), 2002, 27-38.

**Novák F.:** Nutriční podpora v léčbě nádorových onemocnění. *Nutricia* (čtvrtletní noviny) č. 2, 2003, 1,2,11.

**Novák F.:** Enterální a parenterální výživa v prevenci a léčbě malnutrice. *Remedia* 13(Suppl.1), 2003, S5-S17.

Žák A., Vecka M., Tvrzická E., **Novák F.**, Papežová H., Hrubý M., Lubanda H., Staňková B.: Metabolismus lipidů u mentální anorexie. *Časopis lékařů českých* 142(5), 2003, 280-284.

**Novák F.:** Komentář. Výživa pacientů léčených kontinuálními hemoliminačními metodami na pracovištích intenzivní péče. Časopis lékařů českých 143(3), 2004, 147-148.

**Novák F.,** Lubanda H., Onderková R., Žák A.: Vazopresin a jeho anologa v léčbě šokových stavů. Časopis lékařů českých 143(5), 2004, 307-312.

Lubanda H., **Novák F.,** Trunečka P., Urbánek P., Onderková R., Žák A.: Akutní jaterní selhání vzniklé v souvislosti se syndromem ponámahového přehřátí. Časopis lékařů českých 143(5), 2004, 336-338.

Lukáš J., Stříteský M., Bělohávek J., **Novák F.,** Haas T.: Tracheostomie – analýza šestiletého období. Otorinolaryngologie a foniatrie 52(2), 2004, 87-91.

Večeřová A., **Novák F.,** Žák A.: Diagnostika a léčba ventilátorové bronchopneumonie na koronární jednotce. Časopis lékařů českých 143(12), 2004, 804-808.

Žák A., **Novák F.,** Večeř J., Lubanda H., Onderková R.: Akutní pankreatitis: patofyziologie a možnosti léčby. Časopis lékařů českých 143(6), 2004, 421-422.

**Novák F.,** Žák A.: Antioxidační enzymy a jejich význam ve vnitřním lékařství. Sborník Atherosklerosa 2004, Praha 2004, 95-97.

**Novák F.:** Riziko malnutrice a úloha umělé výživy. Časopis lékařů českých 144(Suppl.1), 2005, 67-72.

Zámalová M., Pazdro A., **Novák F.,** Haluzík M., Pazdrová G., Smejkal M., Křížková J., Petruželka L.: Komplexní léčba karcinomu jícnu. Klinická onkologie 18(1), 2005, 5-9.

Zemanová M., Petrželka L., Pazdrová G., Haluzík M., **Novák F.**, Svobodník A.: Změny leptinu, leptinového receptoru a mastných kyselin v průběhu chemoradioterapie u nemocných s karcinomem jícnu. Časopis lékařů českých 144(12), 2005, 811-816

Žák A., **Novák F.**, Tvrzická E., Meisnerová E., Staňková B., Vecka M.: Složení plasmatických lipoproteinů u proteino-energetické malnutrice. Sborník Atherosklerosa 2004, Praha 2004, 168-174.

Tvrzická E., Žák A., Vecka M., **Novák F.**, Staňková B., Meisnerová E.: Plasma lipids and fatty acids in protein-energetic malnutrition. Sborník Atherosklerosa - diagnostika, léčba, prevence v dětském i dospělém věku, Praha 2005, 120-122.

Lukáš J., Valvoda J., Rambousek P., Bělohávek J., **Novák F.**, Stříteský M., Dušková J., Haas T.: Standardní a punkční dilatační tracheotomie. Porovnání výsledků a komplikací. Otorinolaryngologie a foniatrie 55(3), 2006, 144-149.

Borovská J., Vecka M., Kodydková J., Vávrová L., Onderková R., Mráčková M., Novák F. sen., Nováková O., Žák A., **Novák F. jun.**: Effect of Sepsis on Lipids in Erythrocyte and Plasma in Critically Ill Patients. Sborník Atherosklerosa 2007 – diagnostika, léčba, prevence v dětském i dospělém věku, Praha, 2007, 5-10.

Kodydková J., Vávrová L., Tvrzická E., Zeman M., **Novák F. jr.**, Žák A.: Paraoxonasa – patofyziologické a klinické aspekty. Atherosklerosa – diagnostika, léčba, prevence v dětském i dospělém věku, Praha, 2007, S19-S27.

**Novák F.**, Borovská J., Vecka M., Vávrová L., Kodydková J., Mráčková M., Novák F. sr., Nováková O., Žák A.: Změny ve složení mastných kyselin v lipidech plazmy a erytrocytů u kriticky nemocných v průběhu sepse. Časopis lékařů českých 149(7), 2010, 324-331.

Petrášková H., **Novák F.**, Humlová R., Brůha R.: Léčba jaterního selhání při Wilsonově chorobě. Gastroenterologie a hepatologie 65(4), 2011, 220-223.

Kazda A., Brodská H., **Novák F.**, Švela S.: Realimentační syndrom - patobiochemie, iontové dysbalance a jejich korekce. *Klinická biochemie a metabolismus* 22(43), 4, 2014, 169-176.

**Novák F.**, Meisnerová E. Domácí parenterální výživa v onkologii. Díl 6 – Síť center domácí parenterální výživy a péče o onkologické pacienty. *Klin Onkol.* 2015;28(6):450-4.

Švela S., **Novák F.**, Kazda A., Brodská H.: Realimentační syndrom. *Časopis lékařů českých* 155(2), 2016, 34-40.

**Novák F.**, Meisnerová E. Průvodce mladého onkologa infuzní terapií a výživou: Díl 3 – Hypomagnezemie a hypofosfatemie. Realimentace. Kazuistika 3. *Klin Onkol.* 2016;29(3):225-7.

### **Kapitoly v monografiích**

Bělohávek J., Hrubý M., **Novák F.**, Polák F., Elišková J., Výborný J., Šváb J.: Akutní nekrotizující pankreatitida komplikovaná multiorgánovým selháním. In: R. Zazula et al. *Intenzivní perioperační péče*. Galén 2000, 193-195.

**Novák F.**, Žák A., Lubanda H., Onderková R.: Účinky argininu a vasopresinu u kriticky nemocných s vasodilatačním šokem. Budeme podávat arginin a jeho analoga? In: R. Zazula et al. *Ročenka intenzivní medicíny*. Praha, Galén, 2004, 68-72.

**Novák F.**, Žák A., Onderková R.: Arginin a imunomodulace u pacientů v intenzivní péči. In: R. Zazula et al. *Ročenka intenzivní medicíny*. Praha, Galén, 2004, 107-109.

**Novák F.**, Zemanová M., Hrubý M., Pazderová G., Večeř J., Pazdro A., Smejkal M.: Nutriční podpora jako součást multidisciplinární terapie karcinomu jícnu. In: P. Vodvářka ed. *Podpůrná léčba v onkologii 2003*. Praha, Galén, 2004, 57-60.

**Novák F.**, Poruchy výživy (Malnutrice a umělá výživa). In: P. Klener et al.: Vnitřní lékařství, III. přepracované a doplněné vydání. Galén, Karolinum 2006, 793-809.

Žák A., **Novák F.**: Metabolické a nutriční aspekty chorob trávicího ústrojí. In: Š. Svačina et al. Poruchy metabolismu a výživy. Praha, Galén, 2010, 151-179.

**Novák F.**, Poruchy výživy (Malnutrice a umělá výživa). In: P. Klener et al: Vnitřní lékařství IV.aktualizované vydání. Galén, Praha 2011, 813 – 829.

Beneš P., Havel E., Kohout P., **Novák F.**, Pospíšil V., Sobotka L., Szitányi P., Teplan V., Těšínský P., Zadák Z. (editoři): Současné trendy v klinické výživě a intenzivní metabolické péči. Praha, Institut postgraduálního vzdělávání ve zdravotnictví 2013, 120 s.

**Novák F.**: Výživa v intenzivní péči. In: P. Bartůněk, D. Jurásková, J. Heczková, D. Nalos ed. Vybrané kapitoly z intenzivní péče. Praha, Grada Publishing 2016, 183-192.

**Novák F.**: Léčba akutní těžké intoxikace ethanolem. In: P. Bartůněk, D. Jurásková, J. Heczková, D. Nalos ed. Vybrané kapitoly z intenzivní péče. Praha, Grada Publishing 2016, 588-589.

**Novák F.**: Nutriční péče. In: M. Sedlář et al. Zlomeniny proximálního femuru. Komplexní péče o pacienta. Praha, Maxdorf s.r.o. 2017, 115-121.

**Novák F.**, Šenkyřík M., Kohout P.: Klasifikace selhání střeva, získané selhání střeva. In: M. Oliverius, K. Kohout et al. Selhání střeva a transplantace tenkého střeva. Praha, Mladá fronta. 2017, 61-74