

Inzulinová rezistence, hyperglykemie a proteinový katabolismus u kriticky nemocných: hledání klíčů k uzamčeným dveřím

Bakalář B.^{1,2}, Zajíček R.², Duška F.¹

¹Klinika anesteziologie a resuscitace 3. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady Praha

²Klinika popáleninové medicíny 3. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady Praha

Inzulinová rezistence je u kriticky nemocných uniformní reakcí. Jejími průvodními jevy jsou hyperglykemie a proteinový katabolismus, jež jsou všeobecně spojovány s negativními dopady na organismus. Dosavadní snahy o ovlivnění inzulinové rezistence byly u kriticky nemocných neúčinné. Cílem této práce je podat přehled současného stavu poznání o příčinách, projevech a zdravotních dopadech inzulinové rezistence u kriticky nemocných a o současných možnostech ovlivnění katabolických procesů.

Klíčová slova: inzulinová rezistence, hyperglykemie, kritické onemocnění, proteinový katabolismus, metformin, iluzorní pohyby.

Insulin resistance, hyperglycemia and protein catabolism in the critically ill: looking for keys of the locked door

Insulin resistance is a uniform reaction in critically ill patients. Its accompanying phenomena are hyperglycemia and protein catabolism, which are generally associated with deleterious effects on the body. The efforts to influence insulin resistance have so far been ineffective in critically ill patients. The aim of this work is to give an overview of the current state of knowledge about the causes and consequences of insulin resistance in critically ill patients and describe the current possibilities of influencing catabolic processes.

Key words: insulin resistance, hyperglycemia, critical illness, protein catabolism, metformin, illusory movements.

Úvod

Přežití život ohrožujícího stavu závisí do značné míry na velikosti a účinnosti adaptivní odpovědi. Rezistence na inzulin (IR) je evoluční adaptací s úkolem zajistit přednostní zásobování některých tkání glukózou v případě zátěžové situace a zvýšit tak šanci subjektu na přežití [1]. Každá významnější patologie, ať již akutní nebo chronická, je provázena rozvojem určitého stupně IR. Pro kritická onemocnění (jako jsou sepsa, hypoxie, traumata, popáleniny nebo orgánová selhání) je přítomnost IR uniformním jevem.

Podobně jako u metabolického syndromu a diabetu 2. typu, je i u kriticky nemocných IR spojována se zhoršením prognózy nemocných, a to zvláště kvůli negativním dopadům průvodní hyperglykemie, jejíž přítomnost zhoršuje prognózu pacientů s cévní mozkovou příhodou, po vážných úrazech hlavy, s akutní koronární příhodou,

polytraumatem a s obstrukční plicní chorobou [2–5]. Přesto bylo prokázáno, že těsná kontrola glykemie zvyšuje mortalitu nemocných v intenzivní péči více než liberální přístupy akceptující glykemie do 10 mmol.l⁻¹ [6].

Humorální a imunologická odpověď na generalizovanou stresovou reakci

Prvotním stimulem pro vznik stresové IR je generalizovaná reakce na suprafyziologický podnět. Této adaptivní odpovědi se účastní, nebo jsou jí ovlivněny, všechny buňky těla. Krátce po stresovém stimulu se rozvíjí mozkem řízená neuroendokrinní reakce v intenzitě proporcionální k poškození. Je aktivován sympatický nervový systém, v plazmě se zvyšují koncentrace noradrenalinu desetinásobně a adrenalinu až padesátinásobně [7]. Kůra nadledvin vylučuje do oběhu více kortizolu

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Bohumil Bakalář, bakalarb@fnkv.cz

Článek přijat redakcí: 17. 6. 2020; Článek přijat k tisku: 4. 8. 2020;

Cit. zkr: Anest intenziv Med. 2020; 31(4): 176–183

než za fyziologických okolností a rychlost odbourávání endogenních steroidů se snižuje [8].

Aktivuje se hypotalamo-pituitární osa, do krve se uvolňují hormony adenohypofýzy, zvyšují se hladiny vazopresinu a angiotensinu II. Souběžně narůstá sekrece dalších látek s hormonální aktivitou [9].

V poškozených tkáních dochází k lokálnímu a systémovému uvolňování alarminů exogenních (mikrobiálních *pathogen-associated molecular patterns* – PAMPs, např. lipopolysacharidu gramnegativních bakterií) nebo endogenních (traumatických nebo nekrotických *damage-associated molecular patterns* – DAMPs, např. fragmentů jaderné a mitochondriální DNA) a k jejich navázání na specifické membránové nebo intracelulární receptory, tak zvané *pattern recognition receptors* (PRRs) [10]. To zahájí intracelulární signalizační kaskádu, vedoucí k aktivaci genů včasné odpovědi. Výsledkem je spuštění vrozené (nespecifické) a adaptivní (specifické) imunitní odpovědi, v humorální oblasti charakterizované sekrecí prozánětlivých cytokinů (TNF- α , IL-1, IL-6), interferonů I. typu, chemokinů, prozánětlivých eikosanoidů, antimikrobiálních peptidů a proteinů akutní fáze (např. opsoninu C-reaktivního proteinu).

Výdej cytokinů a chemokinů vyvolá téměř okamžitou aktivaci komplementu a endotelu a hyperkoagulační stav (mimo jiné aktivaci trombocytů, up-regulaci adhezivních molekul a down-regulaci trombo-modulinu a proteinu C), vše cílené na snížení krevní ztráty a zachycení mikrobiálních patogenů přítomných v krvi.

Metabolická odpověď a metabolická dysfunkce

V akutní fázi stresové odpovědi lze rozlišit dvě období: rané, definované metabolickou nestabilitou a závažným zvýšením katabolismu (obvykle trvá 2 dny po úrazu) a pozdní (3–7 dnů), definované výrazným úbytkem svalů a stabilizací metabolických poruch. Po akutní fázi (déle než 7 dnů) následuje zlepšení a rekonvalescence, nebo přetrvává zánětlivý a katabolický stav, jehož délka je v podstatě omezena jen úzdavou nebo smrtí nemocného.

Za většinu metabolických změn je v raném období akutní fáze odpovědná vysoká hladina stresových hormonů. Dochází k aktivaci glykogenolýzy v játrech. Centralizace oběhu vede ke snížení perfuze kosterních svalů, dočasně klesá spotřeba glukózy, zejména kvůli omezené oxidaci. Glukóza je v cytosolu buněk konvertována na laktát, který je uvolněn do oběhu. Tyto mechanismy vedou k hyperglykemii a laktatemii. Je aktivována lipolýza, jsou zvýšené plazmatické koncentrace volných mastných kyselin (VMK).

Pozdní období akutní fáze je charakterizováno různým stupněm systémové zánětlivé odpovědi. Typickým metabolickým rysem je glukoneogeneze (GNG), která probíhá u člověka většinou v játrech a v menší míře (obvykle 20–25 %) i v kůře ledvin. Při přepočtu na gram tkáně je ale GNG v ledvinách vyšší. (Při delším hladovění se podíl ledvinné GNG na celkové produkci dále zvyšuje, obézní jedinci při úplném hladovění produkují v ledvinách více glukózy než v játrech. Výrazným stimulantem ledvinné GNG je metabolická acidóza) [11]. Substrátem GNG jsou tří- a čtyřuhlíkaté molekuly, tj. převážně laktát, pyruvát, glukoplastické aminokyseliny (játra upřednostňují alanin, ledviny glutamin) a glycerol. GNG může produkovat až 10 g glukózy na kg

tělesné hmotnosti denně [12]. Významně narůstá i podíl neoxidační (glykolyticko-glukoneogenetické) cykлизace glukózy.

Metabolismus glukózy v periférii stoupá, ale méně než dodávka glukózy. Lipolýza je aktivována, ale zvýšené hladiny inzulínu částečně inhibují efekt adrenalinu na hormon-senzitivní lipázu: tukové zásoby jsou relativně ušetřeny. Klesá plazmatická hladina cholesterolu, neboť jeho syntéza je energeticky náročná a spotřeba zvýšená (syntetizuje se z něj kortizol) [13]. Energetický výdej stoupá, v závislosti na tíži základního onemocnění až o 50 %. ATP-dependentní procesy, jako proteosyntéza a GNG, zodpovídají přibližně za 60 % této hypermetabolické odpovědi, zbytek jde na vrub slepých metabolických cyklů a mitochondriální termogeneze [14, 15].

Tento stav se prezentuje jako metabolická dysfunkce: IR působí v inzulin-dependentních tkáních (např. svalectech) intracelulární nedostatek glukózy, ve tkáních na inzulínu nezávislých (nervová tkáň, krevní buňky) může docházet k projevům glukózové toxicity; hyperinzulinemie ztěžuje, až zastavuje ketogenezi v játrech; VMK jsou v cytosolu buněk resyntetizovány zpět na triacylglyceroly v ATP konzumujících cyklech [15]. Energetickým zdrojem pro některé tkáně (zvláště kosterní svalstvo) tak zůstávají pouze vlastní aminokyseliny (zvláště větvené). Svaly také ve velkém uvolňují aminokyseliny do krve pro potřeby GNG a syntézy proteinů akutní fáze. To se spolupodílí na deficitu některých jednoduchých nutrientů – např. koncentrace glutaminu ve svalectech kriticky nemocných klesá až na 1/10 svých normálních hodnot. Narůstá anabolická rezistence svalů, přítomnost PAMPs/DAMPs a kortizolu inhibuje účinky proteoanabolických hormonů (což jsou inzulín, inzulínu podobný růstový faktor 1 – IGF1, růstový hormon a pohlavní hormony). Tělesné proteiny jsou autokanibalizovány, kriticky nemocný ztrácí stovky gramů svalové hmoty denně (až 1 kg/den). Stav není reverzibilní zevním dodáním energetických substrátů.

Při příznivém průběhu je zánět sebe-limitující a ve fyziologických drahách imunitní odpovědi začnou na konci akutní fáze převažovat mediátory dokončení zánětu, tzv. *Specialized Pro-resolving Mediators* (resolvin, protektiny, lipoxiny a maresiny), nad zánětovými spouštěči, a to bez známek imunoprese [16, 17]. Snižuje se rozsah GNG. Aminokyseliny jsou převážně využívány na syntézu proteinů, klesá produkce urey, bilance dusíku se mění na pozitivní.

K protrahovanému kritickému stavu dochází obvykle v případech následných sekundárních inzultů. Těmi jsou infekce, opakované chirurgické zásahy, orgánová selhání, nebo je způsobí neadekvátní imunitní reakce. Trvajících produkce alarminů vede u těchto pacientů k chronickému zánětu charakterizovanému útlumem obranyschopnosti a katabolismem, které jsou plně srovnatelné s imunitními a metabolickými změnami u nemocných s rozsáhlým metastazujícím nádorem. Trvá-li tento stav déle (např. typicky u rozsáhle popálených), dochází k hyperkatabolismu, který může vyústit v život ohrožující sarkopenii. Ztráta 30 % hmotnosti myokardu způsobí srdeční selhávání, atrofie bránice a dýchacích svalů prodlouží dechovou nedostatečnost a závislost na ventilátoru. Kumulativní ztráta 25 % a více tělesných proteinů vede k metabolickému selhání [18]. Nemocný není schopen získávat potřebné množství energie endogenně, takže i při kratším hladovění (např. perioperačně) dochází k výraznému poklesu bazálního metabolismu,

hypotermii a poruše hojení. Pacient se stává dependentním na zevním přívodu živin.

Některé projevy metabolické dysfunkce lze prokázat i 3 roky po zhojení kritického onemocnění [19].

Inzulin

Inzulin je jediným hypoglykemizujícím hormonem v těle. Vlivem zvýšené hladiny kontraregulačních hormonů ve stresu (adrenalinu, glukagonu, kortizolu a růstového hormonu) je v prvních hodinách kritického stavu uvolňován do portální krve pouze na bazální úrovni. Narůstající glykemie jeho sekreci zvyšuje a dochází ke kompenzatorní hyperinzulinemii.

Inzulin se v inzulín-dependentních tkáních (kosterní sval, tuková tkáň) naváže na membránové inzulínové receptory, což způsobí autofosforylaci tyrozinu na intracelulárním konci receptoru. Ústředními molekulami, na které se přenáší signál z aktivovaného receptoru, jsou substráty inzulínového receptoru (IRS-1, IRS-2 a další). Následuje kaskáda fosforylačně-defosforylačních reakcí, zahrnující řadu intracelulárních proteinů. Konečným cílem je syntéza a aktivace enzymů metabolických drah, aktivace transportérů glukózy GLUT 4 a ovlivnění mitogenní aktivity buněk.

Účinek inzulínu v cílových tkáních je zprostředkován komplikovaným buněčným signálním mechanismem. Klasická signální cesta má 2 základní větve. První z nich vede přes aktivaci fosfatidylinositol 3kinázy/proteinkinázy B (PI3K/Akt) a druhá přes aktivaci RAS (Rat sarco- lema) komplexu a mitogenem aktivované proteinkinázy (MAPK). Obě signální dráhy se úzce prolínají a vzájemně se ovlivňují. Molekul, které jsou regulovány, jsou stovky. Proteoanabolické účinky inzulínu jsou ve svalové buňce za fyziologických podmínek spuštěny aktivací kinázy mTOR (*mammalian Target of Rapamycin*). mTOR může být aktivována také IGF1, aminokyselinami a svalovou prací.

Inzulínová signalizační kaskáda podléhá velmi sofistikované regulaci. Odpovídá na nejrůznější podněty metabolické (glukóza, lipidy, aminokyseliny), humorální (hormony) a imunologické (alarminy, cytokiny). Je ovlivněna funkcí mitochondriálního dýchacího řetězce, a mění se v přítomnosti oxidačního stresu. Při generalizované stresové odpovědi je PI3K větev, která zprostředkovává většinu metabolických efektů inzulínu, inhibována kontraregulačními hormony. Kaskáda MAPK, zprostředkovávající expresi genů, buněčný růst, diferenciaci, proliferaci a apoptózu, interaguje s podněty vznikajícími při aktivaci PRRs [20].

Vedle metabolických účinků v játrech, svaích, tukové tkáni a mozku plní inzulin funkci vaskulárního hormonu. Ve fyziologických dávkách u zdravých osob způsobuje vazodilataci, což se považuje za významný anabolický efekt. Za podmínek inzulínové rezistence ale v reakci na vazodilatační podněty působí vazokonstrikci [21].

Hyperglykemie

Pro většinu tkání je glukóza nezbytná aspoň v minimálním množství kvůli její neenergetické funkci jako prekurzoru řady dalších molekul (např. glycerol-3-fosfátu anebo ostatních monosacharidů jako součástí glykoproteinů a glykolipidů). V erytrocytech, leukocytech a lymfocytech, kostní dřeni, periferním i centrálním nervovém systému, dřeni

ledvin a průhledných tkáních oka je glukóza esenciálním zdrojem energie.

Transport glukózy přes cytoplazmatickou membránu probíhá pasivně podle koncentračního spádu formou facilitované difuze za pomoci transmembránových proteinů, tzv. glukózových transportérů GLUT (glucose transporters), nebo sekundárně aktivním transportem sodíkových ko-transportérů SGLT (sodium and glucose transporters).

Dosud bylo u člověka identifikováno 14 GLUT a 12 SGLT. Většina buněk má na své membráně více než 1 typ GLUT [22]. Rozdílné typy transportérů slouží rozdílným potřebám buňky a liší se kinetikou a možnostmi regulace. Některé GLUT mají schopnost přenášet i další cukry.

GLUT 1 a 3 jsou určeny k udržení bazálního vychytávání glukózy tkáními, jejichž metabolismus je na glukóze závislý (mozek, krvinky, ledviny, placenta). GLUT 1 jsou lokalizované na membráně β -buněk pankreatu a hepatocytů, GLUT 2 umožňují také přestup glukózy z resorpčních epitelů (kůra ledvin, enterocyty) do krve. GLUT 4 jsou dominujícími transportéry inzulín-dependentních buněk, tj. myocytů a adipocytů, což jsou hmotnostně největší tkáně těla, a proto mají pro kvantitativní nakládání s glukózou v těle rozhodující význam.

GLUT 4 jsou uloženy v cytoplasmě ve vezikulech a po vazbě inzulínu na receptor nebo na podkladě svalových kontrakcí nastane fúze vezikul s buněčnou membránou. Vazebné místo transportéru se externalizuje a tím umožní vstup glukózy do buňky. Po odeznění stimulu je transportér opět uložen intracelulárně uvnitř vezikuly a dle potřeby opakovaně recyklován.

Ihned po vstupu do buňky je glukóza fosforylována za vzniku glukóza-6-fosfátu (G-6-P), což jí jednak znemožní z buňky uniknout, a jednak vznikne klíčový substrát metabolismu sacharidů, představující spojnicí mnoha metabolických drah.

Při hyperglykemii se glukóza hromadí v některých buňkách, jejichž morfologii a funkce může poškozovat (tzv. glukotoxicita). Při intracelulárním nadbytku glukózy se akcentuje:

- glykace proteinů za vzniku AGEs (Advanced Glycation End products), čímž u nich dojde ke změně fyzikálních i chemických vlastností – změně rozpustnosti, náboje, isoelektrického bodu a k zesílení (crosslinking) proteinů. AGEs také interagují s imunoglobulinovým receptorem (RAGE), čímž spouští tvorbu cytokinů.
- indukce oxidačního stresu. Glukóza podléhá autooxidaci a stává se zdrojem reaktivních forem kyslíku (např. superoxidu), které mohou vést ke vzniku dalších kyslíkových radikálů a k oxidačnímu stresu. Superoxid aktivuje alternativní cesty metabolismu glukózy, vedoucí k akumulaci sorbitolu uvnitř buněk, zvýšené expresi prozánětlivých a prokoagulačních faktorů, aktivaci proteinkinázy C (vazokonstrikce, zvýšení endoteliální permeability a adheze leukocytů) a aktivaci nukleárního faktoru kappa B (NF- κ B).

Výrazná a déletrvající hyperglykemie je spojena s významně zvýšenou mortalitou a morbiditou. Mírná hyperglykemie (7–9,9 mmol.l⁻¹) je ale nyní považována u kriticky nemocných za výhodnější než její těsná kontrola, a to i u mozkových poranění [6, 23].

Inzulinová rezistence

Je stav, kdy normální koncentrace volného plazmatického inzulinu vyvolá sníženou odpověď organismu. Inzulinová rezistence se manifestuje jednak v tukové a svalové tkáni (periferní IR), jednak v játrech (centrální IR, tj. neschopnost potlačit GNG při hyperglykemii). Laboratorně se projevuje hyperglykemií na lačno a zvýšenou plazmatickou hladinou inzulinu a C-peptidu. Stupeň inzulinové rezistence lze změřit metodou hyperinzulinového euglykemického clampu [24] nebo vypočítat [25].

Na vzniku a udržování IR se u kriticky nemocných podílí vliv kontraregulačních hormonů, prozánětlivých cytokinů, hyperglykemie, dyslipidemie, poruchy acidobazické rovnováhy [26], poruchy osmolarity [27], epigenetické [28] a genetické faktory [29] a oxidační stres [30]. Vzhledem k této multifaktoriální příčinnosti je snížení stupně IR velmi obtížné. Současné terapeutické snahy jsou proto cíleny na léčbu hlavních negativních dopadů IR, tj. hyperglykemie a proteinového katabolismu.

Možnosti ovlivnění IR, hyperglykemie a proteinového katabolismu u kriticky nemocných

Podávání inzulinu

Nejčastějším způsobem kontroly glykemie u kriticky nemocných je podávání inzulinu, většinou ve formě kontinuální intravenózní infuze. Tato léčba snižuje stupeň IR, naopak; navozená hyperinzulinemie způsobuje down-regulaci inzulinových receptorů.

Metaanalýza dvaceti šesti randomizovaných klinických studií (RCT) (dostupné na Critical Care Nutrition: Systematic Reviews, 2018, www.criticalcarenutrition.com), které srovnávaly léčbu inzulinem cílenou na glykemie 4,5–6,0 mmol.l⁻¹ s léčbou cílenou na glykemie 6 až 11 mmol.l⁻¹, dospěla k těmto závěrům ohledně těsné kontroly glykemie:

1. může být asociována se snížením celkové mortality;
2. je asociována se zkrácením délky pobytu na JIP a se zkrácením doby umělé plicní ventilace;
3. nemá žádný vliv na celkovou délku hospitalizace;
4. nemá vliv na počet infekčních komplikací;
5. je významně spojena s epizodami hypoglykemií během léčby.

Od roku 2015 žádná RCT zaměřená na optimální kontrolu glykemií u kriticky nemocných neprobíhá. Současné (2019) doporučení ESPEN [31] je podávat inzulin, pokud je glykemie vyšší než 10 mmol.l⁻¹.

Inzulin je také považován za dostupný a levný anabolický hormon. Tento předpoklad byl u kriticky nemocných potvrzen s použitím submaximálních dávek inzulinu u popálených subjektů [32]. Inzulin má ovšem i další anabolický efekt, který je nutno zvažovat: významně zvyšuje lipogenezi v játrech a v bílé tukové hmotě [33].

Metformin

Nejvýznamnějším rizikem podávání inzulinu je hypoglykemie. Metformin, biguanid užívaný k léčbě diabetu 2. typu již déle než 60 let, hypoglykemie nepůsobí, a proto je zvažován jako vhodný kandidát léčby hyperglykemie i u kriticky nemocných. V organismu má pleiotropní

působení. Nejvýznamnějším efektem je částečná inhibice komplexu 1 dýchacího řetězce mitochondrií (v terapeutických dávkách přibližně o 40 % VMax), což vede k poklesu produkce ATP a snížení poměru ATP/ADP v cytosolu buněk. To aktivuje enzym adenosinmonofosfát-proteinkinázu, která je klíčovým buněčným regulátorem glukózového a lipidového metabolismu. Buňka začne šetřit energií a potlačuje ATP dependentní procesy. Je snížen rozsah GNG (ale i proteosyntézy) a zvýšena oxidace VMK v játrech. Ve svalech je zvýšena translokace GLUT 4 do plazmatické membrány, čímž se sníží IR a zvýší účinnost inzulinu [34]. Metformin dále přímo ovlivňuje mitochondriální PTP (*permeability transition pore*), kanálky citlivé na oxidační stres, jejichž otevření znamená buněčnou smrt, a snižuje tvorbu volných kyslíkových radikálů [35]. Metformin má také stabilizující vliv na střevní mikrobiotu a integritu střevní bariéry [36].

Metformin není metabolizován, ale nezměněn vylučován ledvinami. Při renální nedostatečnosti tak hrozí riziko jeho kumulace. Ta následně vede k neefektivnímu mitochondriálnímu metabolismu. Energeticky deficientní buňky pak kompenzují nedostatek adenosintrifosfátu (ATP) anaerobní glykolýzou za vzniku laktátové acidózy (*Metformin Associated Lactic Acidosis, MALA*). Predisponujícími faktory MALA jsou orgánové dysfunkce (ledviny, játra, srdce), šok, systémová infekce, dehydratace a anamnéza již proběhlé metabolické acidózy [37], tedy situace v intenzivní medicíně velmi časté, a tak podávání metforminu kriticky nemocným zatím zůstává *off-label*. Dosavadní studie s menším počtem subjektů jsou nadějně [38, 39], nicméně zásadní léčebné strategie (určení vhodných pacientů, načasování podávání a správné dávkování) ještě musí být objasněny [40]. Nedostatkem případné terapie metforminem u kriticky nemocných je také nemožnost parenterálního podávání (při i.v. podání má výrazně nižší účinnost).

Fenofibrát

Fenofibrát je jedním z léků volby ve farmakoterapii dyslipidemií. Mechanismus jeho účinku je zprostředkován aktivací lipoproteinové lipázy cestou receptoru aktivovaného peroxisomovým proliferátorem typu alfa (PPARα). PPARα je jaderný transkripční faktor, ovlivňuje geny účastníce se metabolismu lipidů ve tkáních s vysokou spotřebou kyslíku (játra, příčné pruhované svaly, srdce a ledviny). Je exprimován i v endotelu a svalovině cév a v imunitních buňkách. Fenofibrát zvyšuje oxidaci mastných kyselin v mitochondriích, má antikoagulační a protizánětlivé účinky [41].

Hromadění triacylglycerolů a metabolitu diacylglycerolu uvnitř buňky narušuje signální cesty inzulinu na úrovni IRS-1 (lipotoxicita) a působí nárůst IR. Podávání fenofibrátu vedlo ke snížení stupně centrální i periferní IR, a ke zlepšení oxidační kapacity mitochondrií u dětí s rozsáhlými popáleninami [42, 43]. Práce podobného typu u dospělých v kritickém stavu ale chybí.

Nedostatkem případné terapie fenofibrátem u kriticky nemocných je nemožnost parenterálního podávání. Riziky jsou kumulace při renální insuficienci a rhabdomyolýza. Ta hrozí zvláště u nemocných s hypoalbuminemií, ledvinovou nedostatečností a s hypothyroidismem, což jsou klinické stavy v intenzivní medicíně relativně časté. Jeho místo v léčbě kriticky nemocných tak musí být podrobeno kritické evaluaci.

Podávání růstového hormonu a IGF1

Efekt podávání růstového hormonu (GH) kriticky nemocným byl široce studován na konci 20. století. Podávání GH významně zvyšuje IR a vede k hyperglykemii. Jelikož se však jedná o velmi silný anabolický hormon, byly vkládány naděje do potencionálního snížení proteinového katabolismu. Multicentrická studie z roku 1999 [44] však prokázala zvýšenou mortalitu nemocných léčených rekombinantním GH (rGH). Nejčastější námitkou proti této studii je, že rGH byl podáván v nefyziologicky vysoké dávce nefyziologickým způsobem (ne v pulzech), a nemocným nebyl zajištěn zvýšený přívod živin a aminokyselin během jeho podávání. Je pravděpodobné, že individualizovaná léčba rGH některých nemocných (např. rozsáhle popálených, s polytraumatem, vybraných dětských pacientů, nebo při obtížném hojení) v určité fázi onemocnění může být přínosná [45] a v pulzním podání malých dávek i anabolicky účinná [46]. Nicméně, podávání rGH kriticky nemocným není v současné době doporučeno [47].

IGF1 je produkován játry v odpověď na stimulaci GH a zprostředkovává některé jeho účinky (retence sodíku, lipolýza). Je znám svými proteo-anabolickými vlastnostmi na kosterní sval, jaterní tkáň a sliznice trávicího traktu [48]. V několika menších studiích (kdy byl podáván ve formě rekombinantního analogu mekaserminu rinfabátu, jako komplexu ekvimolárních množství IGF1 a jeho vázacího proteinu IGFBP-3), se prokázaly pozitivní efekty na hojení ran, a u šoku, sepsy a u popálených [49]. Avšak spolu s ukončením léčby rGH u kriticky nemocných se ukončilo i podávání IGF1. Jeho indikace tak zůstávají nadále mimo oblast intenzivní medicíny [50].

Propranolol

Propranolol, neselektivní β -blokátor, je podáván k utlumení hypermetabolické odpovědi mediované adrenergními hormony. Byl široce studován u popálených dětí, u nichž vedl ke zvýšené proteosyntéze [51]. U dospělých pacientů je studií s propranololem málo. Metaanalýza bezpečnosti a efektivity propranololu u rozsáhle popálených dětí a dospělých [52] neprokázala snížení mortality a incidence infekcí, ani zkrácení doby hospitalizace. Jeho podávání bylo u dospělých spojeno s významně menším množstvím krevních převodů a s pomalejší srdeční frekvencí.

Recentně probíhající RCT zaměřená na účinnost propranololu u dospělých popálených (NCT01299753) by měla být dokončena v srpnu 2020. IR je v ní určována pomocí orálního testu glukózové tolerance na lačno.

Dehydroepiandrosteron, testosteron a oxandrolon

Dehydroepiandrosteron (DHEA), známý také jako androstenolon nebo prasteron, je prekurzorem sexuálních steroidů. Jde o jeden z nejhojnějších steroidů lidského těla. Plazmatická hladina jeho sulfátového metabolitu dehydroepiandrosteronu sulfátu (DHEAS) je řádově vyšší než DHEA, slouží jako zásobník hormonu. Produkce DHEA se zvyšuje v pubertě (adrenarche) a zůstává vysoká až do konce druhé dekády života. Poté jeho hladiny klesají, v osmé dekádě dosahují zpravidla 1/10 dřívějších vrcholových hodnot (tzv. adrenopauza).

Mimo jiných účinků (přezdívá se mu „fontána mládí“) má DHEA imunomodulační efekt, zlepšuje funkci neutrofilů a posiluje vrozenou obranyschopnost proti virům. Na metabolické úrovni zvyšuje hladiny IGF1, zvyšuje účinnost inzulínu, snižuje stupeň IR a snižuje hyperglykemii.

Zvýšená sekrece glukokortikoidů u kriticky nemocných vede k posunu v adrenální biosyntéze na úkor DHEA. U pacientů s traumatem klesají hladiny DHEAS až na neměřitelné hodnoty. Vysoký poměr kortizol : DHEAS je spojen se zvýšenou morbiditou a mortalitou.

Podávání DHEAS vedlo u zvířat s traumatem, sepsí nebo popáleninami ke zlepšenému přežití. Studie u lidí ukázaly, že obnovení poměru kortizol : DHEAS zlepšuje hojení ran, remodelaci kostí a psychologický stav pacientů.

Hlavními adepty pro substituci DHEA jsou gerontologičtí nemocní a lidé s imunodeficitem. Ačkoliv lze při podávání DHEA očekávat podobné spektrum nežádoucích účinků jako u jiných anabolických steroidů (viz níže), dosavadní zkušenosti toto nepotvrzují, nejčastějším vedlejším efektem této léčby je rozvoj akné [53]. I proto je překvapivé, že jedinou oficiálně obchodovanou lékovou formou DHEA v ČR jsou vaginální kuličky.

V současnosti žádné RCT suplementace DHEA nebo DHEAS u pacientů v intenzivní péči neběží.

U kriticky nemocných je snížená hladina testosteronu častým nálezem [54] a jeho suplementace má pozitivní efekt na dusíkovou bilanci. Buď anabolický (u dětí, zvyšuje proteosyntézu) nebo antikatabolický (u dospělých, snižuje proteolýzu), bez negativního ovlivnění IR a glukózového metabolismu [55]. Podávání testosteronu je ovšem spojeno s významnými nežádoucími účinky, jako jsou např. zvýšená incidence akutních koronárních syndromů a hluboké žilní trombózy, hepatotoxicita, vznik a podpora růstu nádorů prostaty, a virilizace u žen. To vedlo k omezení jeho indikací a nahrazení syntetickými deriváty oxandrolonem a nandrolonem, jež mají vyšší anabolickou účinnost a lepší bezpečnostní profil. Metaanalýza patnácti RCT podávajících oxandrolon rozsáhle popáleným v různých fázích popáleninové nemoci [56] dospěla k závěrům, že oxandrolon u popálených:

1. nemá vliv na mortalitu;
2. nemá vliv na počet infekčních komplikací;
3. nepůsobí hepatotoxicky;
4. zkracuje délku hospitalizace;
5. vede k menšímu váhovému úbytku a zlepšuje nárůst beztukové tělesné hmoty (*Lean Body Mass*);
6. snižuje ztráty dusíku.

U všeobecné populace kriticky nemocných však chybí dostatečně kvalitní data a tak případná aplikace oxandrolonu mimo oblast popáleninové medicíny zůstává kontroverzní. Je pravděpodobné, že individualizovaná léčba oxandrolonem některých nemocných v intenzivní péči (s polytraumatem, diabetiků 2. typu, dětských pacientů, při obtížném hojení a prolongovaném katabolismu) v určité fázi jejich onemocnění může být přínosná [57].

Thyroidální hormony

Kritické onemocnění bývá provázeno nízkou plazmatickou hladinou trijódtyroninu (T3) při zvýšeném reverzním rT3 a normální nebo jen mírně sníženou hladinou tyroxinu (T4) a TSH [58]. Tento stav je označován jako *non-thyroidal illness syndrome* (NTIS). Snížené T3 je v přímé úměře ke svalovému a kostnímu katabolismu, nízký T4 je asociován s nepříznivou prognózou pacienta [59]. Nicméně, k doporučení suplementovat hormony štítné žlázy u kriticky nemocných s NTIS dosud scházejí přesvědčivé důkazy.

Svalová rehabilitace

Aktivní pohyb je silným anabolickým stimulem kosterního svalu. Svalové kontrakce vedou k nitrobuněčné signalizaci, jejímiž důsledky jsou externalizace Glut 4, snížená proteolýza, svalový růst, syntéza svalového glykogenu a zlepšení lokálního prokrvení. Na systémové úrovni se tato změna myocytárního metabolismu projevuje poklesem IR, zvýšenou glukózovou clearancí a pozitivní dusíkovou bilancí [60].

Možnosti pohybu jsou u kriticky nemocných omezené, což se spolupodílí na svalovém katabolismu a vede k rozvoji neuromyopatie, a to zvláště u starších pacientů [61]. Snížení tělesné výkonnosti prodlužuje délku pobytu v nemocnici, navyšuje vynaložené prostředky na léčebnou péči, snižuje délku přežití po propuštění, a má negativní dopad na kvalitu života [62–65]. Přesto se svalová rehabilitace provádí jen asi u jedné čtvrtiny pacientů na JIP [66].

Nemocní mohou být rehabilitováni pasivně, stimulovaně, aktivně nebo pomocí iluzorních pohybů. Pasivní rehabilitace prováděná po dobu 10 hod. denně u ventilovaných (jinak zdravých) subjektů zlepšila svalové funkční skóre o 35 % proti skupině bez rehabilitace; proteolýze a svalové ztrátě ale zabránit nedokázala [67]. Použití neuromuskulární elektrické stimulace (NMES) prokázalo v dosavadních studiích minimální nežádoucí účinky a možný pozitivní vliv na zachování svalové síly, zkrácení doby mechanické ventilace a kratší dobu pobytu na jednotce intenzivní péče [68]. Aktivní rehabilitace a časná mobilizace kriticky nemocných představuje výzvu pro léčebný tým, je však bezpečná i pro ventilované pacienty [69], u nichž zvyšuje sílu inspiračních a kosterních svalů [70]. Protokolizovaná rehabilitace a časná mobilizace snižují dobu pobytu na jednotce intenzivní péče a zkracují dobu závislosti na ventilátoru [71]. Potřeba časné mobilizace nemocných v intenzivní péči byla zdůrazněna i v doporučeních ESICM [72].

Existují však kriticky nemocní, u nichž je možnost fyzioterapie velmi limitovaná. Jde např. o nemocné s těžkým respiračním a oběhovým selháním, s nestabilními zlomeninami pánve a hrudníku, a o nemocné s rozsáhlými popáleninami v akutní fázi. Pro tyto pacienty se jako alternativa nabízí rehabilitace pomocí iluzorních pohybů, neboť se dá provádět i u nemocných v pronační poloze, na ECMO, nebo ve vzdušném lůžku.

Iluzorní pohyby jsou relativně novou technikou fyzioterapie, která se používá převážně u nemocných po iktu, a to kvůli prokázanému neurotrofnímu efektu. Stimulací hluboké propriocepce pomocí jemných vibrací na končetinách [73] se navozuje vjem pohybu dané končetiny v příslušných korových centrech mozku [74], která pak vysílají nervové podněty směrem ke končetině [75]. Navíc, pomocí spinálního reflexu,

stimulace jedné svalové skupiny (flexorů) vede k reflexnímu napětí antagonistů (extenzorů). Pacienti při vědomí tak mají iluzi pohybu stimulovaných končetin, a to podle navoleného typu pohybu (chůze, běh, dřepy, jízda na kole, mávání pažemi apod.), aniž by se ve skutečnosti sebedméně pohnuli. Nedochází přitom k ovlivnění vitálních funkcí nemocného, a vibrace nejsou bolestivé. Vibrační jednotky se mohou (bez snížení funkčnosti) přikládat na předdefinované stimulační lokality i přes obvazový materiál.

V pilotní cross-over studii provedené na našem pracovišti jsme zkoumali vliv iluzorních pohybů u pěti nemocných v prolongovaném katabolismu s rozsáhlými nehojícími se hlubokými popáleninami na více než 35 % tělesného povrchu. U všech nemocných došlo po 2 týdnech rehabilitace vibračním přístrojem k signifikantnímu navýšení bazálního metabolického výdeje (pacienti „cvičili“), s trendem ke zlepšení dusíkové bilance a ke zlepšení svalové síly. U žádného pacienta nebyly pozorovány negativní vedlejší účinky. Tito nemocní přežili a po zahojení byli propuštěni z nemocnice.

Načasování léčebných intervencí

Kritické onemocnění je dynamický proces, v jehož průběhu se mění důrazy kladené na jednotlivá léčebná opatření. Zatímco v rané fázi akutního stadia jde hlavně o zajištění přiměřené ventilace a perfuze a sanaci primární příčiny, postupně se pozornost přesouvá na prevenci sekundárních poškození, adekvátní nutriční podporu a vhodnou rehabilitaci.

Korekce glykemie vyšší než 10 mmol.l⁻¹ pomocí infuze inzulínu je indikovaná již v prvních hodinách po vzniku generalizované stresové reakce a může být prováděna v případě potřeby po celou dobu pobytu na jednotce intenzivní péče. Naproti tomu je začátek podávání metforminu vázán na podmínky dobré tkáňové perfuze a dostatečné (renální) eliminace metforminu, což většinou spadá do období konce pozdní akutní doby, tj. 6.–7. den od vzniku onemocnění.

Podávání propranololu z indikace utlumení hypermetabolismu je možné zahájit po dosažení hemodynamické stability pacienta, tj. obvykle od 3. dne. Dávku cílíme buď na tepovou frekvenci 90 p/min, nebo na klidový energetický výdej (REE, Resting Energy Expenditure) zjištěný indirektní kalorimetrií, obvykle na REE 110 % predikované hodnoty, pokud zvolená dávka léku nevede k bradykardii a neadekvátnímu poklesu srdečního výdeje.

Zahájení fyzioterapie je individuální, v závislosti na povaze poškození a stavu nemocného. Obecně platí, že vhodný čas na zahájení pasivní rehabilitace je na rozhraní rané a pozdní akutní fáze, tj. 2.–3. den po vzniku stresové reakce. Neuromuskulární svalovou stimulaci lze ve většině případů bezpečně začít v pozdní akutní fázi (3.–5. den), ačkoliv u oběhově stabilních pacientů může být indikovaná i dříve; efektivita velmi časného zahájení NMES je předmětem našeho současného výzkumu.

S aktivní rehabilitací a časnou mobilizací začínáme hned, jakmile stav nemocného umožní sedační okno (sedation break), tj. obvykle 4.–7. den.

Rehabilitace iluzorními pohyby by teoreticky mohla být prováděna, podobně jako pasivní rehabilitace, ihned po zajištění základních bioenergetických potřeb pacienta. Dosud jsou však s touto formou fyzioterapie u kriticky nemocných minimální zkušenosti. Načasování

a optimalizace léčebných schémat iluzorních pohybů jsou předmětem našeho současného výzkumu.

Pokud stav nemocného progreduje do protrahovaného katabolismu, je na místě zvážit další antikatabolická a proanabolická opatření. Jiná kritéria než klinická (tj. pokračující ztráta tělesné hmotnosti a svalové hmoty, negativní dusíková bilance, špatné hojení ran), podle kterých by se např. podávání anabolických steroidů dalo indikovat, doposud nejsou stanovena. Jemnější a časnější indikátory přechodu do katabolismu (hodnocení mitochondriálních funkcí, exprese regulačních proteinů) jsou předmětem výzkumu.

Závěr

Inzulinová rezistence, hyperglykemie a proteinový katabolismus jsou v prvních fázích kritického onemocnění evolučními adaptacemi organismu. Při nepříznivém průběhu nemoci nebo za určitých zdravotních okolností se stávají maldaptivními a podílejí se na přechodu nemoci do prolongované, hyperkatabolické fáze onemocnění. Navzdory detailnímu pochopení jejich příčin nadále zůstávají obtížně léčebně ovlivnitelnými. Jako nadějně terapeutické modalitativy se jeví časná rehabilitace a časná mobilizace nemocných, a individualizovaná léčba s využitím metforminu, propranololu nebo některých anabolických steroidů.

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti: Práce je původní a nebyla publikována ani není zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:**

Autoři prohlašují, že nemají střet zájmů v souvislosti s tématem práce. **Podíl autorů:** Všichni autoři rukopis četli, souhlasí s jeho zněním a zasláním do redakce časopisu Anesteziologie a intenzivní medicína. BB: hlavní autor přehledu; RZ: přispěl údaji týkajícími se popálenin a intenzivní péče u dětí a oddíly o podávání propranololu, fenofibrátu a oxandrolonu; FD: inicioval sepsání přehledu, kriticky vedl vznik článku a přispěl oddíly o podávání růstového hormonu a o časně rehabilitaci. **Financování:** Žádné.

LITERATURA

- Marik PE, Bellomo R. Stress hyperglycemia: an essential survival response! Crit Care 2013; 17: 305.
- Falciglia M, Frezberg RW, Almenoff PL, D'Alessio DA, Render ML. Hyperglycemia-related mortality in critically ill patients varies with admission diagnosis. Crit Care Med 2009; 37: 3001–3009.
- Bagshaw SM, Bellomo R, Jacka MJ, Egi M, Hart GK, George C, ANZICS CORE Management Committee. The impact of early hyperglycemia and blood glucose variability on outcome in critical illness. Crit Care 2009; 13: R91.
- Salim A, Hadjizacharia P, Dubose J, Brown C, Inaba K, Chan LS, et al. Persistent hyperglycemia in severe traumatic brain injury: an independent predictor of outcome. Am Surg 2009; 75(1): 25–29.
- Baker EH, Janaway CH, Philips BJ, Brennan AL, Baines DL, Wood DM, et al. Hyperglycemia is associated with poor outcomes in patients admitted to hospital with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 2006; 61(4): 284–289.
- NICE-SUGAR Study Investigators, Finfer S, Chittock DR, Su SY, Blair D, Foster D, Dhingra V, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. N Engl J Med 2009; 360: 1283–1297.
- Chernow B, Rainey TG, Lake CR. Endogenous and exogenous catecholamines in critical care medicine. Crit Care Med 1982; 10: 409–416.
- Boonen E, Vervenne H, Meersseman P, Andrew R, Mortier L, Declercq PE, et al. Reduced cortisol metabolism during critical illness. N Engl J Med. 2013; 368(16): 1477–1488.
- Jernäs M, Olsson B, Sjöholm K, Nellgård B, Carlsson LMS, Sjöström CD. Changes in adipose tissue gene expression and plasma levels of adipokines and acute-phase proteins in patients with critical illness. Metabolism 2009; 58(1): 102–108.
- Raymond SL, Holden DC, Mira JC, Stortz JA, Loftus TJ, Mohr AM, et al. Microbial recognition and danger signals in sepsis and trauma. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis. 2017; 1863(10 Pt B): 2564–2573.
- Petersen MC, Vatner DF, Shulman GI. Regulation of hepatic glucose metabolism in health and disease. Nat Rev Endocrinol. 2017; 13(10): 572–587.
- Yu YM, Tompkins RG, Ryan CM, Young VR. The metabolic basis of the increase in energy expenditure in severely burned patients. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 1999; 23(3): 160–168.
- Bakalar B, Hyspler R, Pachl J, Zadák Z. Changes in cholesterol and its precursors during the first days after major trauma. Wien Klin Wochenschr. 2003; 115(21–22): 775–779.
- Porter C, Herndon DN, Børshiem E, Chao T, Reidy PT, Borack MS, et al. Uncoupled skeletal muscle mitochondria contribute to hypermetabolism in severely burned adults. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2014; 307(5): E462–E467.
- Wolfe RR, Herndon DN, Jahoor F, Miyoshi H, Wolfe M. Effect of severe burn injury on substrate cycling by glucose and fatty acids. N Engl J Med. 1987; 317(7): 403–408.
- Serhan CN. Pro-resolving lipid mediators are leads for resolution physiology. Nature. 2014; 510(7503): 92–101.
- Duvall MG, Levy BD. DHA- and EPA-derived resolvins, protectins, and maresins in airway inflammation. Eur J Pharmacol. 2015; 785: 144–155.
- Singer M. Metabolic failure. Crit Care Med 2005; 33(12): S539–S542.
- Jeschke MG, Gauglitz GG, Kulp GA, Finnerty CC, Williams FN, Kraft R, et al. Long-term persistence of the pathophysiologic response to severe burn injury. PLoS One. 2011; 6(7): e21245.
- Guo S. Insulin signaling, resistance, and the metabolic syndrome: insights from mouse models into disease mechanisms. J Endocrinol 2014; 220(2): T1–T23.
- Steinberg HO, Baron AD. Vascular function, insulin resistance and fatty acids. Diabetologia. 2002; 45(5): 623–634.
- Vrhovac I, Brejlek D, Sabolić I. Glucose transporters in the mammalian blood cells. Periodicum Biologorum. 2014; 116(2): 61–131.
- Vespa P, McArthur DL, Stein N, Huang S-Ch, Shao W, Filippou M, et al. Tight glycemic control increases metabolic distress in traumatic brain injury: a randomized controlled within-subjects trial. Crit Care Med. 2012; 40(6): 1923–1929.
- DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. Am J Physiol. 1979; 237(3): E214–E223.
- Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. Diabetologia 1985; 28: 412–419.
- Baldini N, Avnet S. The Effects of Systemic and Local Acidosis on Insulin Resistance and Signaling. Int J Mol Sci 2018; 20(1): 126–141.
- Gual P, Le Marchand-Brustel Y, Tanti J. Positive and negative regulation of glucose uptake by hyperosmotic stress. Diabetes Metab. 2003; 29(6): 566–575.
- Sookoian S, Pirola CJ. Epigenetics of insulin resistance: an emerging field in translational medicine. Curr Diab Rep 2013; 13(2): 229–237.
- Svensson K, Handschin C. MicroRNAs emerge as modulators of NAD⁺-dependent energy metabolism in skeletal muscle. Diabetes 2014; 63(5): 1451–1453.
- Hurrell S, Hsu WH. The etiology of oxidative stress in insulin resistance. Biomed J. 2017; 40(5): 257–262.
- Singer P, Blaser AR, Berger MM, Alhazzani W, Calder PC, Casaer MP, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. Clin Nutr. 2019; 38(1): 48–79.
- Thomas SJ, Morimoto K, Herndon DN, Ferrando AA, Wolfe RR, Klein GL, et al. The effect of prolonged euglycemic hyperinsulinemia on lean body mass after severe burn. Surgery. 2002; 132(2): 341–347.
- Assimakopoulos-Jeannot F, Brichard S, Rencurel F, Cusin I, Jeanrenaud B. In vivo effects of hyperinsulinemia on lipogenic enzymes and glucose transporter expression in rat liver and adipose tissues. Metabolism. 1995; 44(2): 228–233.
- Owen MR, Doran E, Halestrap AP. Evidence that metformin exerts its anti-diabetic effects through inhibition of complex 1 of the mitochondrial respiratory chain. Biochem J. 2000; 348(Pt 3): 607–614.
- Guigas B, Detaille D, Chauvin C, Batandier C, De Oliveira F, Fontaine E, et al. Metformin inhibits mitochondrial permeability transition and cell death: a pharmacological in vitro study. Biochem J. 2004; 382(Pt 3): 877–884.
- Ouyang J, Isnard S, Lin J, Fombuena B, Marette A, Routy B, et al. Metformin effect on gut microbiota: insights for HIV-related inflammation. AIDS Res Ther. 2020; 17(1): 10.
- DeFronzo R, Fleming GA, Chen K, Bicsak TA. Metformin-associated lactic acidosis: Current perspectives on causes and risk. Metabolism. 2016; 65(2): 20–29.
- Gore DC, Herndon DN, Wolfe RR. Comparison of peripheral metabolic effects of insulin and metformin following severe burn injury. J Trauma. 2005; 59(2): 316–323.
- Panahi Y, Mojtahedzadeh M, Zekeri N, Beiraghdar F, Khajavi MR, Ahmadi A. Metformin treatment in hyperglycemic critically ill patients: another challenge on the control of adverse outcomes. Iran J Pharm Res. 2011; 10(4): 913–919.

40. Jeschke MG, Abdullahi A, Burnett M, Rehou S, Stanojcic M. Glucose Control in Severely Burned Patients Using Metformin: An Interim Safety and Efficacy Analysis of a Phase II Randomized Controlled Trial. *Ann Surg.* 2016; 264(3): 518–527.
41. Cheng HS, Tan WR, Low ZS, Marvalim C, Lee JYH, Tan NS. Exploration and Development of PPAR Modulators in Health and Disease: An Update of Clinical Evidence. *Int J Mol Sci.* 2019; 20(20): 5055.
42. Cree MG, Zwetsloot JJ, Herndon DN, Qian T, Morio B, Fram R, et al. Insulin sensitivity and mitochondrial function are improved in children with burn injury during a randomized controlled trial of fenofibrate. *Ann Surg.* 2007; 245(2): 214–221.
43. Cree MG, Newcomer BR, Herndon DN, Qian T, Sun D, Morio B, et al. PPAR-alpha agonism improves whole body and muscle mitochondrial fat oxidation, but does not alter intracellular fat concentrations in burn trauma children in a randomized controlled trial. *Nutr Metab (Lond).* 2007; 4: 9.
44. Takala J, Ruokonen E, Webster NR, Nielsen MS, Zandstra DF, Vundelinckx G, et al. Increased mortality associated with growth hormone treatment in critically ill adults. *N Engl J Med.* 1999; 341(11): 785–792.
45. Elijah IE, Branski LK, Finnerty CC, Herndon DN. The GH/IGF-1 system in critical illness. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2011; 25(5): 759–767.
46. Duska F, Fric M, Waldauf P, Pažout J, Anděl M, Mokrejš P, et al. Frequent intravenous pulses of growth hormone together with glutamine supplementation in prolonged critical illness after multiple trauma: effects on nitrogen balance, insulin resistance, and substrate oxidation. *Crit Care Med.* 2008; 36(6): 1707–1713.
47. Critical evaluation of the safety of recombinant human growth hormone administration: statement from the Growth Hormone Research Society. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86(5): 1868–1870.
48. Froesch ER, Schmid C, Schwander J, Zapf J. Actions of insulin-like growth factors. *Annu Rev Physiol.* 1985; 47: 443–467.
49. Mesotten D, Van den Berghe G. Changes within the growth hormone/insulin-like growth factor I/IGF binding protein axis during critical illness. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2006; 35(4): 793–805.
50. Fryszak Z, Schovanek J, Iacobone M, Karasek D. Insulin-like Growth Factors in a clinical setting: Review of IGF-I. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2015; 159(3): 347–351.
51. Herndon DN, Rodriguez NA, Diaz EC, Hegde S, Jennings K, Mlcak RP, et al. Long-term propranolol use in severely burned pediatric patients: a randomized controlled study. *Ann Surg.* 2012; 256(3): 402–411.
52. Manzano-Nunez R, García-Perdomo HA, Ferrada P, Ordoñez Delgado CA, Gomez DA, Foianini JE. Safety and effectiveness of propranolol in severely burned patients: systematic review and meta-analysis. *World J Emerg Surg.* 2017; 12: 11.
53. Bentley C, Hazeldine J, Greig C, Lord J, Foster M. Dehydroepiandrosterone: a potential therapeutic agent in the treatment and rehabilitation of the traumatically injured patient. *Burns Trauma.* 2019; 7: 26.
54. Almoosa KF, Gupta A, Pedroza C, Watts NB. Low Testosterone Levels are Frequent in Patients with Acute Respiratory Failure and are Associated with Poor Outcomes. *Endocr Pract.* 2014; 20(10): 1057–1063.
55. Ferrando AA, Sheffield-Moore M, Wolf SE, Herndon DN, Wolfe RR. Testosterone administration in severe burns ameliorates muscle catabolism. *Crit Care Med.* 2001; 29(10): 1936–1942.
56. Li H, Guo Y, Yang Z, Roy M, Guo Q. The efficacy and safety of oxandrolone treatment for patients with severe burns: A systematic review and meta-analysis. *Burns.* 2016; 42(4): 717–727.
57. Anstey M, Desai S, Torre L, Wibrow B, Seet J, Osnain E. Anabolic Steroid Use for Weight and Strength Gain in Critically Ill Patients: A Case Series and Review of the Literature. *Case Rep Crit Care.* 2018; 2018: 4545623.
58. Fliers E, Bianco AC, Langouche L, Boelen A. Thyroid function in critically ill patients. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015; 3(10): 816–825.
59. Bloise FF, Oliveira TS, Cordeiro A, Ortega-Carvalho TM. Thyroid Hormones Play Role in Sarcopenia and Myopathies. *Front Physiol.* 2018; 9: 560.
60. Burtin C, Clerckx B, Robbeets C, Patrick Ferdinand, Daniel Langer, Thierry Troosters, et al. Early exercise in critically ill patients enhances short-term functional recovery. *Crit Care Med.* 2009; 37(9): 2499–2505.
61. Kortebein P, Ferrando A, Lombeida J, Wolfe R, Evans WJ. Effect of 10 days of bed rest on skeletal muscle in healthy older adults. *JAMA.* 2007; 297(16): 1772–1774.
62. Truong AD, Fan E, Brower RG, Needham DM. Bench-to-bedside review: mobilizing patients in the intensive care unit—from pathophysiology to clinical trials. *Crit Care.* 2009; 13(4): 216.
63. Herridge MS, Chu LM, Matte A, Tomlinson G, Chan L, Thomas C, et al. The RECOVER Program: Disability Risk Groups and 1-Year Outcome after 7 or More Days of Mechanical Ventilation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016; 194(7): 831–844.
64. Hermans G, Van Mechelen H, Clerckx B, Vanhullebusch T, Mesotten D, Wilmer A, et al. Acute outcomes and 1-year mortality of intensive care unit-acquired weakness. A cohort study and propensity-matched analysis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014; 190(4): 410–420.
65. Ruhl AP, Huang M, Colantuoni E, Lord RK, Dinglas VD, Chong A, et al. Healthcare Resource Use and Costs in Long-Term Survivors of Acute Respiratory Distress Syndrome: A 5-Year Longitudinal Cohort Study. *Crit Care Med.* 2017; 45(2): 196–204.
66. Needham DM, Wang W, Desai SV, Mendez-Tellez PA, Dennison CR, Sevransky J, et al. Intensive care unit exposures for long-term outcomes research: development and description of exposures for 150 patients with acute lung injury. *J Crit Care.* 2007; 22(4): 275–284.
67. Llano-Diez M, Renaud G, Andersson M, Marrero HG, Cacciani N, Engquist H, et al. Mechanisms underlying ICU muscle wasting and effects of passive mechanical loading. *Crit Care.* 2012; 16(5): R209.
68. Williams N, Flynn M. A review of the efficacy of neuromuscular electrical stimulation in critically ill patients. *Physiother Theory Pract.* 2014; 30(1): 6–11.
69. Bailey P, Thomsen GE, Spuhler VJ, Blair R, Jewkes J, Bezdjian L, et al. Early activity is feasible and safe in respiratory failure patients. *Crit Care Med.* 2007; 35(1): 139–145.
70. Dantas CM, Silva PFS, Siqueira FHT, Pinto RMF, Matias S, Maciel C, et al. Influence of early mobilization on respiratory and peripheral muscle strength in critically ill patients. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2012; 24(2): 173–178.
71. Waldauf P, Jiroutková K, Krajčová A, Puthucherry Z, Duška F. Effects of Rehabilitation Interventions on Clinical Outcomes in Critically Ill Patients: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials [published online ahead of print, 2020 Apr 28]. *Crit Care Med.* 2020; 10.1097/CCM.0000000000004382.
72. Gosselink R, Bott J, Johnson M, Dean E, Nava S, Norrenberg M, et al. Physiotherapy for adult patients with critical illness: recommendations of the European Respiratory Society and European Society of Intensive Care Medicine Task Force on Physiotherapy for Critically Ill Patients. *Intensive Care Med.* 2008; 34(7): 1188–1199.
73. TECHNO CONCEPT. Vibramoov – Always in motion. Mane - France, 2018 [online]. Dostupné z: <http://pdf.medicalexpo.com/pdf/techno-concept/vibramoov/77870-153443.html>.
74. Holubářová J, Pavlů D. Proprioceptivní neuromuskulární facilitace. 3. vydání. Praha: Univerzita Karlova, nakladatelství Karolinum, 2017.
75. Roll R, Kavounoudias A, Albert F, R Legré, A Gay, B Fabre, et al. Illusory movements prevent cortical disruption caused by immobilization. *NeuroImage.* 2012; 62(1): 510–519.