

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK / REVIEW ARTICLE

ÚSTŘEDNÍ ROLE GLUKÓZY V METABOLISMU A VÝŽIVĚ KRITICKY NEMOCNÝCH PACIENTŮ

THE CENTRAL ROLE OF GLUCOSE IN METABOLISM AND NUTRITION OF CRITICALLY ILL PATIENTS

Pavel Skořepa^{1,2}✉, Ondřej Sobotka², Joao Fortunato², Vladimír Bláha², Jan M. Horáček^{1,3}

¹ Katedra vojenského vnitřního lékařství a vojenské hygieny, Fakulta vojenského zdravotnictví, Univerzita obrany, Hradec Králové, Česká republika

² III. interní gerontometabolická klinika, Fakultní nemocnice Hradec Králové, Česká republika

³ IV. interní hematologická klinika, Fakultní nemocnice Hradec Králové, Česká republika

Přijato 6. listopadu 2017.

Zrevidováno 27. listopadu 2017.

Zveřejněno 8. prosince 2017.

Souhrn

K vykonávání fyziologických funkcí a udržování buněk při životě vyžaduje lidský organismus pravidelný přísun základních živin v podobě sacharidů, lipidů a proteinů. Tyto makronutrienty poskytují nejen energii pro metabolické děje, ale zároveň plní roli jako důležité strukturní nebo signální molekuly. Glukóza je nejvýznamnějším sacharidem v živočišné říši, téměř všechny sacharidy v potravě se postprandiálně přeměňují na glukózu, která hraje nezastupitelnou roli pro další (nejen intermediární) metabolismus. Metabolismus člověka se specificky liší ve zdraví a nemoci, zásadní změny nastávají u kriticky nemocných pacientů (1). Autonomní nervový systém spolu se zvýšenou produkcí hormonů mají na udržování adekvátního glukózového metabolismu v průběhu kritického stavu zásadní vliv (2). Nutriční podpora představuje součást komplexní péče o kriticky nemocné. Přestože je glukóza historicky nejdéle a v současné době v parenterální výživě i jediným používaným sacharidem v nutriční podpoře, do současné doby není odborná veřejnost sjednocena v otázce stresové hyperglykémie, významu inzulínové rezistence, adekvátní dávky glukózy či jejich nežádoucích a pozitivních účincích. Tento přehledový článek pojednává s klinickým přesahem o vzájemně kontroverzních výzkumech na poli metabolismu glukózy u kriticky nemocných pacientů v posledních desetiletích, ale současně není systematickým přehledem literatury.

Klíčová slova: glukóza; inzulínová rezistence; kriticky nemocný pacient; nutriční podpora

Summary

To carry out the physiological functions and maintaining human life requires the regular supply of essential nutrients in the form of carbohydrates, lipids and proteins. These macronutrients not only provide energy for metabolic role, but also act as an important structural or signal molecules. Glucose is the main carbohydrate in mammals, almost all dietary carbohydrates are converted to glucose, which is essential, not only for the intermediate metabolism. Specific changes in metabolism occur in critical ill patient. Autonomic nervous system together with hormone production play essential role in maintaining adequate glucose metabolism in the critical illness. Nutritional support is an important part of a comprehensive care

✉ Univerzita obrany, Fakulta vojenského zdravotnictví, Katedra vojenského vnitřního lékařství a vojenské hygieny (K-306), Třebešská 1575, 50001 Hradec Králové

pavel.skorepa@unob.cz

+420 737 417 526

for critically ill. Although glucose is historically and currently the only carbohydrate used in parenteral nutrition and nutritional aid, the answers to the questions of the experts about stress hyperglycaemia, importance of insulin resistance, adequate of glucose dose or their adverse effects still remain unclear. The present paper raises clinically relevant questions focused on the metabolism of glucose of the critically ill patient, but is not intended to be a systematic review of the literature.

Key words: metabolism; glucose; insulin resistance; critical ill patient; nutrition support

Metabolismus glukózy ve zdraví

Glukóza je monosacharid, který řadíme do skupiny aldohexóz. V lidském organismu převažuje forma α -D-glukózy, a savcí enzymy jsou specificky aktivní pro tuto její konfiguraci. Vstřebávání ze střeva probíhá spolu s pasivní difúzí i pomocí sekundárně aktivního transportu s ionty Na^+ díky přenašečům SGLT-1 a SGLT-2. Z enterocyту poté glukóza přechází do žilního řečiště *vena portae* pomocí specifického přenašeče GLUT-2 již bez závislosti na sodíkových kationtech (3). Tam tvoří přibližně 80 % všech monosacharidů vstupujících do jater, ve kterých je na glukózu přeměněna i většina fruktózy a galaktózy, ty pak představují pouhých 5 % monosacharidů kolujících v krvi (4). Transport glukózy přes cytoplasmatickou membránu probíhá výhradně přes proteinové přenašeče GLUT (z angl. „*Glucose transporter*“). V současné době je známo 14 různých typů těchto GLUT přenašečů (5). GLUT receptory se od sebe odlišují různou enzymatickou kinetikou (Michaelisovou konstantou), svou citlivostí k inzulinu a hlavně specifickou lokalizací na buňkách různých tkání. Tímto lze částečně vysvětlit i rozdíly v senzitivitě jednotlivých orgánů a jejich schopností využít glukózu na různých hladinách glykémie.

Po vstupu glukózy do buňky dochází prakticky ihned k její fosforylaci na Glukóza-6-fosfát (G-6-P) enzymem hexokináza či specifickým a mnohem aktivnějším izoenzymem glukokináza v játrech. Vysoká aktivita hexokináz ($K_m < 1\text{mM}$) umožňuje kontinuální existenci koncentračního gradientu a rychlý vstup glukózy do buněk (4) G-6-P dále vstupuje do řady následujících metabolických drah, jako například glykolýzy, pentózového cyklu nebo glykogenogeneze. V hepatocytech se i pomocí enzymu glukóza-6-fosfatáza může přeměnit zpět na glukózu a být uvolněna do krve, tento proces v menší míře probíhá i v buňkách proximálního tubulu glomerulů. Proces tvorby glukózy nazýváme glukoneogeneze a díky němu játra i ledviny udržují konstantní koncentraci glukózy v krvi – glykémii. Metabolické reakce glukózy jsou regulovány jednak alostericky na úrovni substrátů/produktů a dále regulačními mechanismy extracelulárních i intracelulárních signálních molekul.

Metabolické dráhy

Glykolýza je hlavní metabolickou dráhou glukózy, při které se získávají jednak intermediáty dalších metabolických drah, dále vysokoenergetický adenosintrifosfát (ATP) a v poslední řadě prekurzory molekul pro další buněčnou biosyntézu. Glykolýza může v buňce probíhat velmi rychle a její aktivita se liší u jednotlivých buněk a tkání, kdy hlavní roli v regulaci glykolýzy mají tři enzymy (fosfofruktokináza (PFK), pyruvát kináza (PK) a fosfofrukto/fruktóza-2,6-bisfosfatáza (PFKFB) (6). Konečnými produkty glykolýzy jsou pyruvát a laktát v závislosti na aktuální potřebě dané buňky. Tvorba pyruvátu je podmíněna jeho následnou utilizací v Krebsově cyklu v mitochondriální matrix, podmíněnou dostatečným množstvím kyslíku a utilizací redukčního kofaktoru NADH. Glykolýzou je umožněno získání energie ve formě ATP díky oxidaci uhlíkových vazeb glukózy.

Játra se podstatnou mírou podílejí na metabolismu cukrů, zejména glukózy. Jsou orgánem, který zajišťuje udržování hladiny krevní glukózy, která je potřebná pro energetické ale i pro ostatní metabolické děje v organismu. Glukostatická funkce jater spočívá v jejich schopnosti udržovat hladinu glukózy v relativně úzkém fyziologickém koncentračním rozmezí. Játra mají schopnost ukládat glukózu v podobě glykogenu, v případě potřeby glukózu zpětně uvolnit procesem glykogenolýzy. Játra zvyšují hladinu glukózy nejen štěpením jaterního glykogenu, ale také mají schopnost glukózu syntetizovat z jiných substrátů - glukoneogeneze. Jde zejména o laktát (kyselinu mléčnou) ale i o glukoplastické aminokyseliny a glycerol (4). Syntéza glukózy v játrech může dosahovat až 10g na kg tělesné hmotnosti denně. V převážné většině jde o tvorbu glukózy z kyseliny mléčné, což je v tomto případě

glukoneogeneze Coriho cyklu (7,8). Obdobný význam má i syntéza glukózy z alaninu (alaninový cyklus) (4). Neoxidační cyklizace glukózy je patrná i v případě hladovění či diety s nízkým obsahem sacharidů (9) a významně stoupá zejména ve stresové situaci (10). Přesný význam tohoto fenoménu nebyl zatím dostatečně objasněn.

Speciální metabolickou cestou glukózy je pentózový cyklus, který se podílí na tvorbě nukleových kyselin (ribóza a deoxyribóza) a NADPH, potřebné pro redukční a tedy anaboličké procesy. V první části oxidace glukózy v pentózovém cyklu je glukóza-6-fosfát částečně oxidována pomocí glukóza-6 fosfát dehydrogenázy za vzniku redukčního ekvivalentu NADPH, který je nezbytný pro syntézu mastných kyselin a může být také využit v obraně proti oxidačnímu stresu, jakožto koncový donor elektronů při redukci oxidovaného glutathionu (GSH). S tímto druhým použitím NADPH se setkáme nejčastěji v erytrocytech (11). Dále je nezbytný pro syntézu katecholaminů a produkci kyslíkových radikálů nutných k imunitní obranné reakci (lymfocyty, fagocyty) (12,13). V následující oxidativní fázi pentózového cyklu se produkují další molekuly NADPH a to pomocí enzymu 6-fosfoglukonát-dehydrogenázy, který vytváří ribulózu-5-fosfát z 6-fosfoglukonátu. V neoxidativní části cyklu je pro syntézu nukleotidů a tudíž DNA syntetizována ribóza-5-fosfát, jehož část přes glyceraldehyd fosfát a fructosa-6-fosfát dává zpětně vznik glucose-6-fosfátu, čímž se cyklus uzavírá (12). Jde o nejdůležitější neenergetickou funkci glukózy.

Aby byl výčet úplný, tak nelze vynechat funkce glukózy a jejích metabolitů, jakožto součástí glykosaminoglykanů, proteoglykanů, glykolipidů a glykoproteinů (14).

Pro většinu tkání je z tohoto pohledu glukóza alespoň minimálně potřebná, navíc jsou tkáně, kde je metabolismus glukózy zcela nezbytný. Například v mozku, kdy astrocyty a neurony získávají energii především oxidací glukózy, je spotřeba 100-120g glukózy denně (15). Jsou buňky, jako například erytrocyty, ve kterých je glukóza zcela esenciální, dalšími takovými tkáněmi jsou periferní nervový systém, dřeň ledvin, leukocyty, kostní dřeň či poničená tkáň. Na druhou stranu ostatní tkáně mohou k získání energie v podobě ATP využít i oxidaci mastných kyselin, ketolátek nebo laktátu. Například zmiňovaný mozek v době hladovění využívá převážně energii právě z ketolátek (16). Zůstává ale i u nich potřeba glukózy díky její zásadní neenergetické funkci, nejen proto se glukóza nedá nahradit a organismus ji musí pohotově dodávat tkáním a udržovat dostatečnou hladinu glykemie.

Regulace na úrovni organismu

Po příjmu vysokosacharidového jídla je za fyziologických podmínek glukóza hlavním palivem, je plně oxidována a naopak je snížena oxidace lipidů (17). Na této regulaci má největší podíl zvýšení hladiny inzulínu a ovlivnění utilizace glukózy periferními tkáněmi (inzulinové rezistence). Inzulin snižuje produkci glukózy játry především regulací glykogenolýzy. Další metabolický efekt je v inhibici lipolýzy v tukové tkáni, což vede ke snížené plasmatické koncentraci mastných kyselin a jejich snížené oxidaci, tímto se také spolupodílí zpětně na snížení glukoneogeneze. Glukoneogeneze nicméně nemůže být ani postprandiálně zcela inhibována, je pouze redukována její kinetika (18). Utilizace glukózy v periferních tkáních postprandiálně je určována mnoha faktory, které ovlivňují inzulínovou rezistenci. Přestože přesná role všech chronických nebo akutních faktorů není stále zcela objasněna, je například prokázáno, že zvýšení transkripce a exprese GLUT4 mRNA persistuje 3 až 24 hodin po zvýšené tělesné aktivitě (19,20).

K zajištění neustálé dostupnosti glukózy již po několika hodinách hladovění organismus reaguje hlubokými změnami v (neuro) endokrinní homeostáze pomocí kontraregulační aktivity glukagonu, kortizolu, růstového hormonu a katecholaminů (21,22), další změny jsou částečně způsobeny poklesem hladiny leptinu, což vede i ke změnám v gonadální a tyreoidální ose (23–26). Tato fyziologická adaptace vede ke zvýšení lipolýzy, oxidaci lipidů, syntéze ketolátek a především ovlivnění sacharidového metabolismu vlivem na endogenní produkci glukózy, změnou jejího využívání tkáněmi a snížením její oxidace (27–29). Výsledkem těchto kontraregulačních mechanismů je nález snížené glykémie v období hladovění (30,31). V návaznosti na to poklesne v několika hodinách oxidace glukózy na pouhých 25% ve srovnání s obdobím krátce po jídle, což je jeden ze způsobů, jakým organismus šetří glukózu (32). Mechanismem, který způsobuje snížení utilizace a oxidace glukózy ve svalu je snížení fosforylace inzulínových signálních molekul ve svaly, jako je Akt substrát 160 (33).

Z dalších změn je nastartována endogenní produkce glukózy pomocí glykogenolýzy a novotvorba glukózy glukoneogenezí. Syntéza glukózy v játrech „de novo“ probíhá díky prekurzorům fruktózy, laktátu, alaninu, glycerolu

a glutaminu. K rozlišení podílu mezi glykogenolýzou a novotvorbou glukózy v průběhu hladovění jsou používány různé izotopové metody (např. značený glycerol, laktát, deuterium). Na počátku má největší příspěvek glukóza získaná glykogenolýzou. Glukagonem stimulovaná glykogenolýza je jedním z nejvíce citlivých a jasně vyjádřených efektů hormonů na periferní tkáň (34). Ostatními hormony stimulujícími glykogenolýzu jsou noradrenalin, adrenalin, vasopresin a angiotensin II (35). Pokles glykogenolýzy dobře koreluje s klesající hladinou glykémie v postabsorbním období (36), kdy s vyčerpáváním zásob glykogenu se zvyšuje podíl glukoneogeneze z pouhých 67 % po 22 hodinách na 93 % po 42 hodinách hladovění (37). U zdravých dobrovolníků, v případě indukované hypoglykémie inzulinem, se glykogenolýza na počátku podílela na novotvorbě glukózy z 85 %, nicméně ustálení glykémie bylo spojeno se zvýšením glukoneogeneze na 77 – 94 % z celkové produkce glukózy (38). Z toho ledviny mají vliv na celkovou glukoneogenezi z 20 – 25 % po 60 hodinách hladovění (28,39). Po podání exogenní glukózy je glukoneogeneze redukována. V průběhu intenzivní svalové činnosti je glykogen vyčerpán již do několika hodin a pro organismus je v tomto případě i energeticky výhodnější, pokud glukóza na tvorbu laktátu pochází z právě glykogenu, který je zároveň jejím nejpohotovějším zdrojem (40,38).

Z evolučního pohledu je význam glukózy, propojenosti všech těchto reakcí a metabolických adaptačních změn na krátkodobé či dlouhodobé hladovění zásadní pro přežití organismu. Vše vede také k ochraně proteinových zásob, kdy právě proteiny převládají v poskytování uhlíkatého řetězce v novotvorbě glukózy (27,41). Předpokládá se, že i zjištěné zásadní změny v metabolismu glukózy u kriticky nemocných se vyvinuly evolučně a jsou rozhodující pro přežití jedince (42).

Rozdíly v metabolismu glukózy kriticky nemocných

Porozumění a znalosti ohledně metabolické odpovědi na kritické onemocnění se v posledních desetiletích dramaticky vyvíjí. Na podkladě nových objevů, které jsou často velmi rychle implementovány do klinické praxe, dochází k významným zásahům do metabolismu a nutriční podpory těchto pacientů. S tím ovšem souvisí i nebezpečí ukvapených doporučení založených na dobrých hypotézách, ale ještě nedostatečně ověřených faktech, což v konečném důsledku může vést k poškození pacienta a zhoršení jeho prognózy (43). Pro přežití druhu je nutná schopnost adaptace na měnící se faktory vnějšího i vnitřního prostředí (44,45). Z vnějších faktorů mohlo jít například o vystavení dlouhodobému hladovění, což dokládá častý nález hlubokých příčných rýh na zubech neandrtálců (46). Jedním z vnitřních faktorů může být právě jakékoliv život ohrožující poranění či kritické onemocnění, kdy právě přežití organismu závisí na velikosti a účinnosti adaptivní odpovědi. Kritické onemocnění můžeme definovat jako poškození jednoho či více orgánů, které vyžadují umělou podporu jeho funkcí a kontinuální monitorování.

Mechanismus, který vede k udržení homeostázy, všech životních funkcí a tedy přežití poprvé popsal před 121 lety Hans Seley jako nespecifickou odpověď na různé stimuly. Dnes je používán termín generalizovaná stresová reakce, k níž má blízko i spojení „utíkej nebo boj“ (z anglického *fight or flight*) (47,48). Ihned po stresovém stimulu dochází k regulačním změnám, které ovlivňují metabolismus skrze aktivaci neuroendokrinní a imunitní odpovědi na různých úrovních, intenzita odpovídá velikosti počátečního stimulu a v čase se vyvíjí. Jako první je v rámci sekund aktivován sympatický nervový systém, který ovlivňuje většinu orgánů skrze aktivaci adrenergických receptorů. Ve dření nadledvin, která je funkčně ganglionem sympatického systému, dochází k uvolňování noradrenalinu a adrenalinu do krevního oběhu. V těžkém šoku se zvýší plasmatická koncentrace noradrenalinu 10x a adrenalinu až 50x (49). U pacientů v těžkém stresu se z kůry nadledvin uvolní až 10ti násobné množství kortizolu (odpovídá asi 300mg hydrocortisonu za den) (50). Stresory jako jsou těžký hemoragický nebo septický šok a hypoxie vedou k největšímu uvolňování katecholaminů. Zároveň existuje jistá variabilita mezi živočišnými druhy, kdy právě množství uvolněného kortizolu je u člověka největší (15,51). V dalším sledu aktivace hypotalamo-pituitární osy vede k uvolnění všech hormonů z adenohipofýzy. Vedle těchto charakteristických změn se nově zjistilo zvýšené uvolňování hormonů leptinu, resistinu a adiponectinu z buněk tukové tkáň, jde možná o klíčové mechanismy v rozvoji inzulinové rezistence s vlivem na celý metabolismus (52). Typická anorexie doprovázející onemocnění je dána do vztahu k hormonům z GIT, kdy je snížena koncentrace grehlinu, zatímco cholecystokininu a peptidu XY je zvýšena (53). Tyto hormonální alterace mohou vysvětlit jen část metabolických změn. Další výrazně alterovanou komponentou je imunitní stresová odpověď. Ta je částečně regulována cestou CNS pomocí cytokinů (TNF- α , IL-1, IL-6) a zánětlivých mediátorů (C-reaktivní protein) a má další modulující efekt na metabolismus glukózy (2). Důležitou roli z tohoto pohledu hraje i nerovnováha mezi hladinami reaktivních forem kyslíku (ROS) a antioxidantů.

V neposlední řadě byly napříč živočišnými druhy identifikovány transkripční faktory FoxOs, které jsou regulovány inzulinovou signální dráhou. Mají různé funkce v diferenciaci a proliferaci buněk, ale především se nyní pozornost zaměřuje na jejich vliv na zvyšování jaterní glukoneogeneze, degradaci glykogenu a inzulinovou rezistenci (54,55). Pochopení jejich molekulárního mechanismu tak může přispět v léčbě diabetu i kriticky nemocných pacientů.

Utilizace všech základních substrátů je kvůli stresové odpovědi zcela odlišná oproti stavu prostého hladovění, navíc důležitou roli hraje i poskytnutá nutriční podpora a celkový terapeutický přístup včetně rehabilitace. Přímým vlivem zvýšených hladin hormonů na enzymy jater a svalů dochází ke glykogenolýze (56). Bylo popsáno, že i endotoxiny při sepsi například nepřímo stimulují glykogenolýzu (57). Zásoby glykogenu jsou snižovány a glukóza je takto poskytována několik hodin. Pozorování potvrzují i nálezy snížených energetických rezerv ve svalových biopsiích u pacientů v časně sepsi (58,59). Dále je výrazně stimulována glukoneogeneze a je přítomna stresová hyperglykémie. Současně je ovlivněna produkce inzulinu, dochází k hyperinzulinémii a to za současně přítomné inzulinové rezistence. Příčinná souvislost mezi jednotlivými ději je doposud předmětem výzkumu. První hlubší analýzu metabolismu glukózy u závažně traumaticky poraněných pacientů poskytly klasické práce J.H.W. Shawea a R.R. Wolfa, kteří prokázali výskyt zvýšené glykémie napříč různými kritickými stavy (trauma, sepe, popáleniny aj.) a přímou korelaci její hodnoty se závažností zdravotního stavu (2,60–63). Dalšími nálezy je zvýšená produkce glukózy na úrovni organismu (63–68). Zvýšená glukoneogeneze pochází z největší části z aminokyselin a glycerolu, což jsou konzistentní nálezy i při použití různých výzkumných metod (66,67). Navíc ve srovnání se zdravými dobrovolníky je asi trojnásobně zvýšen celkový obrát glukózy, který je způsoben převážně novotvorbou glukózy i z laktátu. Je známo, že i přes podání exogenní glukózy nedojde k tak výrazné supresi glukoneogeneze, jak je tomu u prostého hladovění (66,68,69). Zásadní jsou poznatky o schopnosti oxidovat glukózu v kritickém stavu, tedy jejím využití jako zdroj energie. Přestože je v plazmě zvýšená koncentrace glukózy, je pozorováno, že bazální rychlost oxidace se neliší při porovnání se zdravými dobrovolníky. Toto pozorování je často interpretováno tak, že oxidace glukózy je v těžkém stavu snižena. Přitom jde o snížené vychytávání glukózy tkáněmi, neboli při stejné hyperglykémii by u zdravých dobrovolníků byla oxidace glukózy vyšší (70). V těžkém stavu potom mluvíme o změněné kapacitě oxidovat glukózu. Znalosti ohledně oxidace glukózy u kriticky nemocných se postupně vyvíjely, ovlivňuje ji mnoho faktorů, nejvíce pak druh a stadium onemocnění spolu se způsobem nutriční podpory a obsaženým množstvím makronutrientů. Zároveň se liší schopnosti oxidovat glukózu v jednotlivých buňkách, tkáních a orgánech, tento rozdíl nespočívá jen v rozdílné inzulinové senzitivitě a jednotlivých GLUT receptorech. Dále jsou vypracovávány metody k měření oxidace na celotělové úrovni. Například někteří autoři se domnívají, že schopnost oxidovat glukózu je u septických pacientů vyšší při porovnání se zdravými dobrovolníky (71), zatímco jiní tvrdí, že je nižší (72–74) nebo se nemění (66,75). Brandi dokumentoval, že celotělová oxidace glukózy probíhá preferenčně v játrech a jiných tkáních než svalových (76). Zároveň i na úrovni jednotlivých svalů a zastoupení typů svalových vláken se oxidace liší (77,78). Na druhou stranu, svaly zastupují kolem 40% celkové tělesné hmoty (79), proto každá změna v metabolismu na této úrovni má dopad na celý organismus. Zajímavé je pozorování, že po podání plné parenterální výživy s obsahem glukózy dojde ke zdvojnásobení schopnosti ji oxidovat při porovnání s basálními hodnotami, což je dáno i do souvislosti se zdvojnásobením kapacity pro vychytávání glukózy z oběhu (80). R. R. Wolfe popisuje změnu ve schopnosti využívat lipidy jako zdroj energie. Za bazálních podmínek je celotělová oxidace glukózy $5.6 \text{ mol.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ a lipidů $2 \text{ mg}^{-1}.\text{kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$, což se změní při podání plné parenterální výživy na oxidaci glukózy $10.2 \text{ mol.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ a lipidů $0.8 \text{ mg}^{-1}.\text{kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ (63). Na rozdíl od prostého hladovění, kdy lipolýza a ketogeneze slouží jako zdroj energie a šetří tak bílkovinné rezervy, je například u popálených pacientů popsána významně snížená schopnost oxidovat lipidy (81,82). Pravděpodobně je u těchto pacientů preferována právě glukóza. Přestože nyní převažuje názor, že glykolýza a oxidace v kritickém stavu je snížena, celková potřeba glukózy je zvýšena, což je jeden z mnoha důvodů pro zvýšené ztráty bílkovin v kritickém stavu. Nicméně snížením oxidace glukózy dochází ke snížení potřeby alespoň části jinak na glukózu utilizovaných aminokyselin. Je známo, že celotělové bílkovinné rezervy ovlivňují dlouhodobé přežití jedince (83). Bylo popsáno zvýšení oxidace glukózy v časně fázi kritického stavu a její snížení ve fázi pozdní (84). Zvýšený celkový obrát glukózy jde částečně na vrub recyklování glukózy při tvorbě laktátu. Při tomto cyklu nicméně nevzniká nová glukóza a tolik důležitý vznik ATP je umožněn díky jiným, na energii bohatým reakcím (např. z oxidace mastných kyselin) (85).

Otázkou zůstává, jakou důležitou neenergetickou funkci pak má glukóza v metabolismu kriticky nemocných. Jistou představu již nabízí publikované hypotézy (15,86), kdy pravděpodobné využití spočívá ve zvýšeném vstupu do pentosofosfátového cyklu (13,42,87). Díky tomu pak ve větším množství vznikají NADPH, antioxidanty,

nukleotidy a dalších látky, které jsou v těžkém stavu zvláště potřebné. Podobné procesy, pravděpodobně vzniklé adaptačně, jsou popsány jako Warburgův efekt (88). Jde o mechanismus typický pro tumorové a jiné rychle proliferující buňky, kdy dochází k dramatickému vzestupu v obratu glukózy, vstupu do glykolýzy a tvorbě laktátu a to i při plně funkčních mitochondriích a za přítomnosti kyslíku. Pro tyto buňky je také typická velká tvorba redukčních ekvivalentů souvisejících i s vysokou biosyntetickou aktivitou. K posouzení zvýšeného vstupu glukózy do pentosofosfátového cyklu u kriticky nemocných bude nutné provést ještě doplňující izotopové a související metabolické studie.

Inzulinová rezistence u kriticky nemocných

Porucha v účinku inzulínu, při němž normální hladiny inzulínu v plazmě vyvolávají nižší biologickou odpověď organismu, je běžným jevem u pacientů s metabolickým syndromem či diabetes mellitus. Její dopady na metabolismus glukózy, vzniklou hyperglykémii a případnou hyperinzulinémií ovlivňují metabolismus tkání s jasně prokázaným negativním dopadem na morbiditu a mortalitu. Snahy o snížení inzulinové rezistence jsou v tomto světle logickým cílem řady farmak. Nepřekvapí tak, že laická, ale i odborná veřejnost vnímá inzulinovou rezistenci pouze negativně. Přitom v živočišné říši se jedná o naprosto fyziologický jev, typický pro období růstů, dospívání i pro těhotné ženy. Podobné nálezy se týkají nejen subkmene obratlovců, ale dokonce i jiných živočišných kmenů (42,89). Inzulinovou rezistenci lze i interpretovat jako selektivní odpověď, jak tkáně či orgány reagují na inzulín.

Pro kritické onemocnění je přítomnost inzulinové rezistence zcela typická. Příčina je dávana do souvislosti s reakcí organismu na stresový stimul s následnými hormonálními a zánětlivými změnami. Dosud není jasné, zdali inzulinová rezistence je příčinou nebo důsledkem hyperglykémie, pravděpodobně se oba stavy navzájem potencují. Vysoké koncentrace glukózy vytvářejí zánětlivé a prooxidační signální prostředí, ale vliv mají i jiné faktory, které svoji komplexností přesahují možnosti tohoto sdělení (2). Mechanismy způsobující inzulinovou rezistenci na molekulární úrovni jsou již částečně zřejmé. Například u tukové a svalové tkáně vznikají defekty v inzulinové signální kaskádě a to buď vlivem na phosphoinosit-3-proteinovou kinázu, jejímž důsledkem poklesne intracelulární přenos signálu, nebo vlivem na translokaci transportéru, který umožňuje inkorporaci GLUT-4 receptoru přímo do membrány a tím je ovlivněno vychytávání glukózy z oběhu (90).

Tak, jako je tomu u pacientů s diabetem, je inzulinová rezistence často spojována se zhoršením prognózy kriticky nemocných pacientů a to často v souvislosti s možným negativním dopadem stresové hyperglykémie. Na druhou stranu je zde imperativ, že inzulinová rezistence a mechanismy k ní vedoucí jsou adaptační reakcí, poskytující evolučně vzniklou výhodu zásadní k přežití kritického stavu. Podobně, jako je inzulinová rezistence nutná k přežití některých fyziologických stavů, například dlouhodobého hladovění (91). Při tomto pohledu pak inzulinová rezistence šetří glukózu před oxidací a to pro jiné, například její anabolické reakce.

Hyperglykémie u kriticky nemocných a její terapeutické ovlivnění

Hyperglykémie vzniklá v průběhu kritického onemocnění byla poprvé popsána v na konci 19. století Claudem Bernardem. Rozsáhlé změny v metabolismu na různých úrovních spolu s inzulinovou rezistencí vedou k akutní stresové hyperglykémii. Na rozdíl od chronické hyperglykémie, která je přítomna u neléčených pacientů s diabetes mellitus, obezitou nebo jaterní cirhózou, má stresová hyperglykémie odlišný patofyziologický mechanismus vzniku a po odeznění akutního stavu bývá reverzibilní.

Stresová hyperglykémie má doloženou celou řadu dopadů. Na úrovni centrálního nervového systému zvyšuje propustnost hemato-encefalické bariéry, je nezávislým faktorem expanze ložiska u pacientů po CMP, zhoršování jejich prognózy a to i pacientů po vážných úrazech hlavy (92–94). Ovlivňuje imunitní systém, snižuje aktivitu neutrofilů, jsou zvýšené koncentrace prozánětlivých cytokinů či má vliv na produkci reaktivních forem kyslíku v mitochondriích (95,96). Na druhou stranu podobné další dopady na orgány celého těla nelze vnímat samostatně a je minimálně velmi obtížné jejich generalizování jednak na úrovni jedince, tak i všeobecné populace kriticky nemocných. To, co se zdá, jako negativní účinek na funkci jednoho orgánu, může být z pohledu celého organismu prospěšné. Marik a Bellomo poukazují na možnost, že akutní hyperglykémie je mechanismem, jakým organismus také zvyšuje svoji šanci na přežití (97).

Právě možnost ovlivnit hyperglykémii u kriticky nemocných pomocí inzulínu (a tím i její pozitivní či negativní důsledky) je jeden ze způsobů, jakým lze přímo zasáhnout do glukózového metabolismu. Na počátku těchto snah byly přelomové studie DIGAMI-1 v roce 1995 a především ta z belgického Leuvenu z roku 2001 („Leuven Intensive Insulin Therapy Trial“), která na základě svých výsledků přišla s doporučením u kriticky nemocných striktně udržovat normoglykémii (koncentraci glukózy 4.4 – 6.1 mmol/L resp. 80 – 110 mg/dL) pomocí intenzivního inzulínového režimu, což mělo snižovat mortalitu a morbiditu (98,99). Nicméně ostatní nebyli schopni následujícími studiemi tato doporučení potvrdit. Navíc měla studie četné limitace, například populaci tvořili pacienti převážně po kar-diochirurgických výkonech, studie nebyla zaslepená, kontrolní skupina nebyla reprezentativní, přesto byly výsledky studie implementovány do doporučených postupů na řadě světových pracovišť včetně českých (43). Až v roce 2009 byla dokončena velká mezinárodní multicentrická studie NICE-SUGAR („Normoglycemia in Intensive Care Evaluation-Survival Using Glucose Algorithm Regulation“), která porovnávala konvenční režim glykémie (<10 mmol/L) s těsnou kontrolou (4,5 – 6,0 mmol/L) pomocí intravenózních dávek inzulínu (100). Ukázala zvýšenou mortalitu u pacientů v intenzivní inzulínové větvi (OR 1.14, 95% CI 1.02–1.28, $p=0.02$). Výsledek byl stejný u chirurgických či interních pacientů nebo těch s předem známým diabetem. Zvýšená mortalita byla spojena s častým výskytem hypoglykemií, ale pravděpodobně to nebyl jediný faktor v celkově horší prognóze těchto pacientů. Výsledkem bylo více uvolněné doporučení udržovat glykémii na hladinách mezi 8 až 10 mmol/l (144 mg/dL – 180 mg/dL). Celá řada dalších prací přinesla navzájem kontroverzní výsledky (101–105). Jedna skupina doporučuje co nejnižší, ale zároveň ještě bezpečné glykémie, druhá se nebrání i hodnotám kolem 10 – 12 mmol/l (97). Hypoglykémie, jako negativní faktor, byla potvrzena i dalšími studiemi, stejně tak je za škodlivou prokázána i častá a nadměrná variabilita glykemií (106–109). Tato zjištění postupně vedou k implementaci nových metod k měření glykémie, zahrnující i kontinuální monitoraci na jednotkách intenzivní péče. Všechny studie naráží v interpretaci na celou řadu faktorů zahrnujících rozdílně ICU populace, podmínky, zkušenosti personálu, nutriční strategii, monitoraci glukózy, definici hypoglykémie nebo implementovaný protokol k podávání inzulínu. Soeters nedávno upozornil na nízkou kvalitu studií týkajících se metabolismu a výživy, kdy silná závislost kliniků a vědců na meta-analýzách a doporučených postupech, vede k velkému odklonu od nutriční a klinické fyziologie (110). Aktuální univerzálně akceptované hladiny glykémie nám dosud chybí a pravděpodobně bude v budoucnu definována optimální hodnota pouze pro jednotlivé subpopulace kriticky nemocných. Z posledních doporučení vyplývá, že bychom se měli vyhýbat hyperglykémii nad 10 – 12 mmol/l, předcházet hypoglykémii i velkým výkyvům. Pro všeobecnou populaci kriticky nemocných se nyní zdá vhodná glykémie v rozmezí hodnot 8 – 10 mmol/l (140 – 180 mg/l) (111,112).

Celková dávka glukózy, nežádoucí účinky

Vzhledem k popsaným změnám v metabolismu je velmi obtížné stanovit optimální denní dávku glukózy u kriticky nemocných, vyhýbají se tomu i velké expertní skupiny (111). Z historického pohledu je potřeba uvést, že glukóza byla po dlouhou dobu jedinou možností, jak alespoň částečně zajistit výživu a energii pacientům, kteří byli závislí na plné parenterální výživě nebo jejichž výživa byla jinak nedostatečná. Velkou limitací byl cévní vstup z důvodu její vysoké osmolality vyúsťující v poškození endotelu, bylo tak často nutné ředění hypotonickými roztoky, což bylo následně často komplikováno symptomy z hyperhydratace. Přesto nebylo výjimkou, že bylo podáváno i kolem 1500 g glukózy denně, tato praxe trvala desítky let. S příchodem technologických možností přidávání lipidů do parenterální výživy, vzhledem i k jejich hypotonicitě a bohatému energetickému potenciálu došlo k jejich obrovskému rozšíření do klinické praxe a s tím i skokovému rozvoji nutriční podpory. Následně byly objeveny i důležité neenergetické vlastnosti lipidů, jako například funkce esenciálních mastných kyselin (Omega – 3, Omega – 6, Omega – 9). K tomu se začaly objevovat práce popisující nežádoucí účinky vysokých dávek glukózy. Askenazi v roce 1980 na základě výpočtů z nepřímé kalorimetrie poukázal na nadměrnou produkci CO_2 u pacientů dostávající vysoké dávky glukózy, kdy bylo podáváno až 1 040 gramů glukózy denně (113). Další studie poukázala sice na zvýšení pCO_2 , ale bez vlivu na zvýšení PaCO_2 (114). Na základě těchto výsledků pak pramení obavy z obtížného weaningu u ventilovaných pacientů, kdy zvýšené CO_2 je trigremem ke zvýšení alveolární ventilace navýšením mechanické práce u neventilovaných. Na druhou stranu se nyní podávají dávky glukózy výrazně nižší, samotné zvýšení CO_2 není tak dominantní a dnešní ventilátory nabízí zcela jiné možnosti, než ty v době vzniku studií. Otazná je i interpretace měřeného respiračního koeficientu (115). Dále je poukazováno na negativní dopady na jaterní tkáň. Často citovanou prací v tomto ohledu je kazuistika kriticky nemocného muže s akutní steatózou jater po dávce glukózy, která vedla k výrazné hyperinzulinémii, vše bylo zcela reverzibilní po zastavení infuze.

Když pomineme fakt, že se jedná o kazuistiku, je překvapivá i dávka glukózy, která činila 1 400g denně. Dalším častým argumentem pro používání nižších dávek glukózy a nahrazování lipidy je snížení jejího využití či oxidace u kriticky nemocných, přitom oxidace se z globálního pohledu neliší při porovnání se zdravými dobrovolníky. Po podání glukózy se naopak oxidace zvýší a samotná využití externě podaných lipidů je u kriticky nemocných velmi otázná, tato problematika je více rozebírána v části o změnách v metabolismu kriticky nemocných (70). Přes všechny připomínky vedly obavy vzniklé na základě popsaných studií k postupnému snižování dávky glukózy v průběhu 80. a 90. let (116). S příchodem prací ohledně nežádoucích účinků hyperglykémie a studie s intenzivním inzulinovým režimem z belgického Leuvenu z roku 2001 (98), která byla vyvrácena až v roce 2009 (100), došlo ještě k další exacerbaci obav z externě podávané glukózy a to nejen na základě zavádějící studie. Logicky totiž takto podávaná glukóza přímo zhoršuje stresovou hyperglykémii, činí obtížnějším dodržovat intenzivní inzulinový režim a navozuje hyperinzulinémii.

Inzulin přitom v kritickém stavu přímo zvyšuje syntézu proteinu a mastných kyselin a snižuje proteolýzu (117). Ve studiích s intenzivním inzulinovým režimem se prokázalo zvýšení syntézy proteinů ve svalu, zmírnění degradace svalů i akutní zánětlivé odpovědi (118). Vedle anabolického efektu, je dokonce nově prokázán vliv protizánětlivý (119). Inzulin zvyšuje oxidaci substrátu, nejasné dosud je, zdali se právě u glukózy jedná o příznivý efekt. Metabolismus kriticky nemocného je nastaven na částečné snížení její oxidace, což může mít svůj důvod v šetření glukózy na anabolické reakce (42). V tomto období již byla akceptována optimální dávka glukózy okolo 2g/kg/den (doporučené postupy ESPEN výživy kriticky nemocných z roku 2009). Dokonce bylo zvažováno, že by se dala glukóza u kriticky nemocných zcela vynechat (120), argumentem bývá možnost její syntézy z jiných vnitřních zdrojů. Na řadě pracovišť se tak stalo standardem, že je potřeba preferovat lipidy ve výživě kriticky nemocných, udržovat co nejnižší glykémii spolu s nízkými denními dávkami glukózy.

Až v roce 2014 Mazeraud porovnal dávky glukózy z předchozích studií, kdy bylo zjištěno, že právě větší množství podané glukózy může mít významný a hlavní pozitivní efekt ve snížení morbiditu a mortality (86). S dalšími podobnými hypotézami a upozorněním na interpretaci předchozích studií přišly i další práce (15,97,110). Dle těchto prací se zdá, že podávání benevolentnějších dávek glukózy za současně takových dávek inzulinu, aby glykémie byla mezi 8 – 10 mmol/l by mohlo být volbou. Teoreticky je rychlost oxidace glukózy u pacientů ve stresu maximálně 4 – 7 mg⁻¹kg⁻¹min (neboli 400–700 g/den pro 70 kg pacienta). Nicméně z trvajících obav z nežádoucích účinků je doporučeno, aby infuze s glukózou nepřevyšovala 5 mg⁻¹kg⁻¹min. (121) Je tedy zřejmé, že dávka glukózy dosud není vyřešená a další studie zaměřené na její účinky budou nezbytné.

Závěr

Regulace metabolismu sacharidů je komplexní děj, jehož se účastní na úrovni organismu především nervové systémové mechanismy, hormony, transkripční faktory, na úrovni buňky řada strukturních proteinů, enzymů, molekul označovaných jako „druhý posel“, transkripčních faktorů a v neposlední řadě i metabolických receptorů (PPAR aj.) z rodiny nukleárních hormonálních receptorů. Vše je koordinována z úrovně CNS a to především mozkové kůry, hypotalamu a autonomního nervového systému. Výsledné převládající reakce je většinou dosaženou koordinovaným působením několika faktorů. Přesto se metabolismus může lišit na úrovni buněk i orgánů, kdy pravděpodobně v jednom okamžiku mohou v různých tkáních probíhat i zdánlivě protichůdné reakce nejen metabolismu glukózy. Tyto změny jsou ještě více vystupňovány v kritickém stavu, kdy komplexní pohled na metabolismus kriticky nemocného je často pouhým odhadem založeným především na empirii lékaře. Příkladem je otázka energetické rovnováhy (energetické homeostázy), kdy neexistuje laboratorní parametr, který by určil, zdali se nemocný nachází v katabolické či již anabolické fázi onemocnění. Přesto zkušený lékař má z klinického pozorování možnost toto rozpoznat. Různé tkáně jednoho organismu pravděpodobně mohou mít v jeden okamžik i různě nastavený energetický metabolismus, toto platí i pro metabolismus buněk v rámci jednoho orgánu. Ke změnám může docházet v rámci sekund (např. anaerobní metabolismus pod vlivem hypoxie tkání), minut, hodin, dnů až měsíců a roků (cirkadiánní rytmy). Přesto můžeme v delším časovém odstupu odhadnout, zda-li se pacient na metabolické úrovni „zlepšuje“. Z komplexního pohledu na metabolismus glukózy, je zřejmé, že neslouží jako pouhý zdroj paliva (oxidace), ale i jako důležitý anabolický substrát, který je esenciální v celém metabolismu. Tudíž jakožto složka nutriční podpory (nejen) kriticky nemocných pacientů by takto i měla být vnímána. Přes všechny kontroverzní výsledky není pochyb, že kontrola glykémie, zabránění nadměrnému kolísání,

zdokonalování technik měření glykémie, správná aplikace insulínu a implementace účinných protokolů jsou u kriticky nemocných pacientů zcela oprávněné a vědecky prokázané skutečnosti. Budoucí odpovědi na otázky týkající se stresové hyperglykémie, inzulinové rezistence i optimální dávky glukózy, spolu se spoluprací mezi podporovateli a oponenty jednotlivých krajních hodnot povedou k dalšímu zlepšování nutriční podpory pacientů.

Poděkování

Za nosnou myšlenku tohoto textu, obohacující rady a připomínky s předáváním komplexního pohledu na metabolismus pacientů v kritickém stavu kolektiv autorů děkuje prof. MUDr. Luboši Sobotkovi, CSc z III. interní gerontometabolické kliniky FNHK. Práce byla podpořena z projektu Specifického výzkumu FVZ201510 – Parenterální výživa a z Dlouhodobého záměru rozvoje organizace 1011 – Klinické obory.

Střet zájmů (Conflict of interest)

Autoři prohlašují, že nemají střet zájmů. The authors declare no conflict of interest.

Literatura

1. Engel F L. The significance of the metabolic changes during shock. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1952;55:381–393.
2. Dungan K M, Braithwaite S S & Preiser J C. Stress hyperglycaemia. *Lancet.* 2009;373:1798–1807.
3. Chen L, Tuo B & Dong H. Regulation of Intestinal Glucose Absorption by Ion Channels and Transporters. *Nutrients* 8; 2016.
4. Adeva-Andany M M, Pérez-Felpete N, Fernández-Fernández C, Donapetry-García C & Pazos-García C. Liver glucose metabolism in humans. *Biosci. Rep.* 36; 2016.
5. Thorens B & Mueckler M. Glucose transporters in the 21st Century. *Am. J. Physiol. - Endocrinol. Metab.* 2010;298:E141–E145.
6. Wilson J E. Isozymes of mammalian hexokinase: structure, subcellular localization and metabolic function. *J. Exp. Biol.* 2003;206:2049–2057.
7. Suhara T et al. Inhibition of the oxygen sensor PHD2 in the liver improves survival in lactic acidosis by activating the Cori cycle. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2015;112:11642–11647.
8. Russell R W & Young J W. A review of metabolism of labeled glucoses for use in measuring glucose recycling. *J. Dairy Sci.* 1990;73:1005–1016.
9. Coelho M et al. Effect of Global ATGL Knockout on Murine Fasting Glucose Kinetics. *J. Diabetes Res.* 2015; 542029.
10. Sun W. et al. MicroRNA-210 Modulates the Cellular Energy Metabolism Shift During H₂O₂-Induced Oxidative Stress by Repressing ISCU in H9c2 Cardiomyocytes. *Cell. Physiol. Biochem. Int. J. Exp. Cell. Physiol. Biochem. Pharmacol.* 2017;43:383–394.
11. Pandey K B & Rizvi S I. Markers of oxidative stress in erythrocytes and plasma during aging in humans. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2010;3:2–12.
12. Wamelink M M C, Struys E A & Jakobs C. The biochemistry, metabolism and inherited defects of the pentose phosphate pathway: a review. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2008;31:703–717.
13. Grant C M. Metabolic reconfiguration is a regulated response to oxidative stress. *J. Biol.* 2008;7:1.
14. Gabius H-J. The sugar code: Why glycans are so important. *Biosystems.* 2017. doi:10.1016/j.biosystems.2017.07.003
15. Soeters M R & Soeters P B. The evolutionary benefit of insulin resistance. *Clin. Nutr. Edinb. Scotl.* 2012;31:1002–1007.
16. Owen O E et al. Brain metabolism during fasting. *J. Clin. Invest.* 1967;46:1589–1595.
17. McDevitt R M et al. De novo lipogenesis during controlled overfeeding with sucrose or glucose in lean and obese women. *Am. J. Clin. Nutr.* 2001;74:737–746.
18. Woerle, H J et al. Pathways for glucose disposal after meal ingestion in humans. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2003;284:E716–725.

19. Richter E A & Hargreaves M. Exercise, GLUT4, and skeletal muscle glucose uptake. *Physiol. Rev.* 2013;93:993–1017.
20. Kraniou G N, Cameron-Smith D & Hargreaves M. Acute exercise and GLUT4 expression in human skeletal muscle: influence of exercise intensity. *J. Appl. Physiol. Bethesda Md* 1985. 2006;101:934–937.
21. Ho K Y et al. Fasting enhances growth hormone secretion and amplifies the complex rhythms of growth hormone secretion in man. *J. Clin. Invest.* 1988;81:968–975.
22. Hojlund K et al. Reference intervals for glucose, beta-cell polypeptides, and counterregulatory factors during prolonged fasting. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2001;280:E50–58.
23. Faggioni R, Moser A, Feingold K R & Grunfeld C. Reduced Leptin Levels in Starvation Increase Susceptibility to Endotoxic Shock. *Am. J. Pathol.* 2000;156:1781–1787.
24. Chan J L, Heist K, DePaoli A M, Veldhuis J D & Mantzoros C S. The role of falling leptin levels in the neuroendocrine and metabolic adaptation to short-term starvation in healthy men. *J. Clin. Invest.* 2003;111:1409–1421.
25. Gavrilu A et al. Serum adiponectin levels are inversely associated with overall and central fat distribution but are not directly regulated by acute fasting or leptin administration in humans: cross-sectional and interventional studies. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003;88:4823–4831.
26. Chan J L et al. Leptin does not mediate short-term fasting-induced changes in growth hormone pulsatility but increases IGF-I in leptin deficiency states. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008;93:2819–2827.
27. Cahill G F. Fuel metabolism in starvation. *Annu. Rev. Nutr.* 2006;26:1–22.
28. Elia M, Zed C, Neale G & Livesey G. The energy cost of triglyceride-fatty acid recycling in nonobese subjects after an overnight fast and four days of starvation. *Metab. - Clin. Exp.* 1987;36:251–255.
29. Owen O E, Smalley K J, D'Alessio D A, Mozzoli M A & Dawson E K. Protein, fat, and carbohydrate requirements during starvation: anaplerosis and cataplerosis. *Am. J. Clin. Nutr.* 1998;68:12–34.
30. van der Crabben S N et al. Prolonged fasting induces peripheral insulin resistance, which is not ameliorated by high-dose salicylate. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008;93:638–641.
31. Maughan R J & Gleeson M. Influence of a 36 h fast followed by refeeding with glucose, glycerol or placebo on metabolism and performance during prolonged exercise in man. *Eur. J. Appl. Physiol.* 1988;57:570–576.
32. Wolfe R R, Allsop J R & Burke J F. Glucose metabolism in man: responses to intravenous glucose infusion. *Metabolism.* 1979;28:210–220.
33. Soeters M R et al. Muscle adaptation to short-term fasting in healthy lean humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008;93:2900–2903.
34. Cherrington A D, Diamond M P, Green D R & Williams P E. Evidence for an intrahepatic contribution to the waning effect of glucagon on glucose production in the conscious dog. *Diabetes* 1982;31:917–922.
35. Menuelle P & Plas C. Variations in the antagonistic effects of insulin and glucagon on glycogen metabolism in cultured foetal hepatocytes. *Biochem. J.* 1991;277:111–117.
36. Féry F. Role of hepatic glucose production and glucose uptake in the pathogenesis of fasting hyperglycemia in type 2 diabetes: normalization of glucose kinetics by short-term fasting. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1994;78:536–542.
37. Landau B R et al. Contributions of gluconeogenesis to glucose production in the fasted state. *J. Clin. Invest.* 1996;98:378–385.
38. Chandramouli V et al. Quantifying gluconeogenesis during fasting. *Am. J. Physiol.* 1997;273:E1209–1215.
39. Gerich J E, Meyer C, Woerle H J & Stumvoll M. Renal gluconeogenesis: its importance in human glucose homeostasis. *Diabetes Care.* 2001;24:382–391.
40. Petersen M C, Vatner D F & Shulman G I. Regulation of hepatic glucose metabolism in health and disease. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2017. doi:10.1038/nrendo.2017.80
41. Felig P, Cherif A, Minagawa A & Wahren J. Hypoglycemia during prolonged exercise in normal men. *N. Engl. J. Med.* 1982;306:895–900.
42. Soeters M R & Soeters P B. The evolutionary benefit of insulin resistance. *Clin. Nutr. Edinb. Scotl.* 2012;31:1002–1007.
43. Bellomo R & Egi M. What Is a NICE-SUGAR for Patients in the Intensive Care Unit? *Mayo Clin. Proc.* 2009;84:400–402.
44. Boero F. From Darwin's Origin of Species toward a theory of natural history. 2015. F1000Prime Rep. 7.
45. Dietl G P. The great opportunity to view stasis with an ecological lens. *Palaeontology.* 2013.;56:1239–1245.
46. Horácková L, Strouhal E & Vargová L. Základy paleopatologie. Akademické nakladatelství CERM, Masarykova univerzita v Brně; 2004.
47. Selye H & Fortier C. Adaptive reactions to stress. *Res. Publ. - Assoc. Res. Nerv. Ment. Dis.* 1949;29:3–18.

48. Fink G. In retrospect: Eighty years of stress. *Nature*. 2016;539:175–176.
49. Chernow B, Rainey T G & Lake C R. Endogenous and exogenous catecholamines in critical care medicine. *Crit. Care Med*. 1982;10:409–416.
50. Marik P E. Critical illness-related corticosteroid insufficiency. 2009; *Chest* 135:181–193.
51. Marik P E & Levitov A. The ‘koala stress syndrome’ and adrenal responsiveness in the critically ill. *Intensive Care Med*. 2010;36:1805–1806.
52. Jernås M et al. Changes in adipose tissue gene expression and plasma levels of adipokines and acute-phase proteins in patients with critical illness. *Metabolism*. 2009;58:102–108.
53. Hill N E et al. Impact of ghrelin on body composition and muscle function in a long-term rodent model of critical illness. *PLoS ONE* 12; 2017.
54. Nakae J, Oki M & Cao Y. The FoxO transcription factors and metabolic regulation. *FEBS Lett*. 2008;582:54–67.
55. FoxOs at the crossroads of cellular metabolism, differentiation, and transformation. - PubMed – NCBI. (Accessed: 12th September 2017) Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15137936>.
56. Nessler N et al. Clinical review: The liver in sepsis. *Crit. Care*. 2012;16:235.
57. Casteleijn E et al. Endotoxin stimulates glycogenolysis in the liver by means of intercellular communication. *J. Biol. Chem*. 1988;263:6953–6955.
58. Carré J E et al. Survival in critical illness is associated with early activation of mitochondrial biogenesis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2010;182:745–751.
59. Vanhorebeek I et al. Protection of hepatocyte mitochondrial ultrastructure and function by strict blood glucose control with insulin in critically ill patients. *Lancet Lond. Engl*. 2005;365:53–59.
60. Wilmore D W. Hormonal responses and their effect on metabolism. *Surg. Clin. North Am*. 1976;56:999–1018.
61. Umpierrez G E et al. Hyperglycemia: an independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2002;87:978–982.
62. Capes S E, Hunt D, Malmberg K & Gerstein H C. Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview. *The Lancet*. 2000;355:773–778.
63. Shaw J H & Wolfe R R. An integrated analysis of glucose, fat, and protein metabolism in severely traumatized patients. Studies in the basal state and the response to total parenteral nutrition. *Ann. Surg*. 1989;209:63–72.
64. Shaw J H & Wolfe R R. Determinations of glucose turnover and oxidation in normal volunteers and septic patients using stable and radio-isotopes: the response to glucose infusion and total parenteral feeding. *Aust. N. Z. J. Surg*. 1986;56:785–791.
65. Shaw J H, Wildbore M & Wolfe R R. Whole body protein kinetics in severely septic patients. The response to glucose infusion and total parenteral nutrition. *Ann. Surg*. 1987;205:288–294.
66. Shaw J H, Klein S & Wolfe R R. Assessment of alanine, urea, and glucose interrelationships in normal subjects and in patients with sepsis with stable isotopic tracers. *Surgery*. 1985;97:557–568.
67. Shizgal H M, Spanier A H & Kurtz R S. Effect of parenteral nutrition on body composition in the critically ill patient. *Am. J. Surg*. 1976;131:156–161.
68. Long C L, Kinney J M & Geiger J W. Nonsuppressability of gluconeogenesis by glucose in septic patients. *Metabolism*. 1976;25:193–201.
69. Shaw J H & Wolfe R R. Glucose, fatty acid, and urea kinetics in patients with severe pancreatitis. The response to substrate infusion and total parenteral nutrition. *Ann. Surg*. 1986;204:665–672.
70. Wolfe R R. Substrate utilization/insulin resistance in sepsis/trauma. *Baillières Clin. Endocrinol. Metab*. 1997;11:645–657.
71. Long C L. Energy balance and carbohydrate metabolism in infection and sepsis. *Am. J. Clin. Nutr*. 1977;30:1301–1310.
72. Clowes G H, O'Donnell T F, Blackburn G L & Maki T N. Energy metabolism and proteolysis in traumatized and septic man. *Surg. Clin. North Am*. 1976;56:1169–1184.
73. Little R A, Henderson A, Frayn K N, Galasko C S & White R H. The disposal of intravenous glucose studied using glucose and insulin clamp techniques in sepsis and trauma in man. *Acta Anaesthesiol. Belg*. 1987;38:275–279.
74. Shaw J H & Wolfe R R. An integrated analysis of glucose, fat, and protein metabolism in severely traumatized patients. Studies in the basal state and the response to total parenteral nutrition. *Ann. Surg*. 1989;209:63–72.
75. Wolfe R R. Tracers in metabolic research: radioisotope and stable isotope/mass spectrometry methods. *Lab. Res. Methods Biol. Med*. 1984;9:1–287.
76. Brandi L S et al. Insulin resistance of stress: sites and mechanisms. *Clin. Sci. Lond. Engl*. 1993;85:525–535.

77. Guo Z. Pyruvate dehydrogenase, Randle cycle, and skeletal muscle insulin resistance. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2015;112:E2854
78. Rahimi Y. et al. Genetic activation of pyruvate dehydrogenase alters oxidative substrate selection to induce skeletal muscle insulin resistance. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2014;111:16508–16513.
79. Kiebzak G M, Leamy L J, Pierson L M, Nord R H & Zhang Z Y. Measurement precision of body composition variables using the lunar DPX-L densitometer. *J. Clin. Densitom. Off. J. Int. Soc. Clin. Densitom.* 2000;3,35–41.
80. Wolfe R R. Sepsis as a modulator of adaptation to low and high carbohydrate and low and high fat intakes. *Eur. J. Clin. Nutr.* 1999;53 Suppl 1,136–142.
81. Jahoor F, Desai M, Herndon D N & Wolfe R R. Dynamics of the protein metabolic response to burn injury. *Metabolism.* 1988;37:330–337.
82. Williams F N, Branski L K, Jeschke M G & Herndon D N. WHAT, HOW, AND HOW MUCH SHOULD BURN PATIENTS BE FED? *Surg. Clin. North Am.* 2011;91:609–629.
83. Cherel Y, Robin J P, Heitz A, Calgari C & Le Maho Y. Relationships between lipid availability and protein utilization during prolonged fasting. *J. Comp. Physiol. [B]* 1992;162:305–313.
84. Tappy L. et al. Effects of isoenergetic glucose-based or lipid-based parenteral nutrition on glucose metabolism, de novo lipogenesis, and respiratory gas exchanges in critically ill patients. *Crit. Care Med.* 1998;26:860–867.
85. Soeters M R, Soeters P B, Schooneman M G, Houten S M & Romijn J A. Adaptive reciprocity of lipid and glucose metabolism in human short-term starvation. *Am. J. Physiol. - Endocrinol. Metab.* 2012;303:E1397–E1407.
86. Mazeraud A, Polito A & Annane D. Experimental and clinical evidences for glucose control in intensive care: is infused glucose the key point for study interpretation? *Crit. Care Lond. Engl.* 2014;18:232.
87. Correspondence: Metabolic reconfiguration precedes transcriptional regulation in the antioxidant response. (PDF Download Available). Accessed: 14th September 2017. ResearchGate Available at: [https://www.researchgate.net/publication/41554861_Correspondence_Metabolic_reconfiguration_precedes_tr](https://www.researchgate.net/publication/41554861_Correspondence_Metabolic_reconfiguration_precedes_transcriptional_regulation_in_the_antioxidant_response)
88. Warburg, O. On the origin of cancer cells. *Science.* 1956;123:309–314.
89. Katic M & Kahn C R. The role of insulin and IGF-1 signaling in longevity. *Cell. Mol. Life Sci.* 2005;CMLS 62:320–343.
90. Gillis C & Carli F. Promoting Perioperative Metabolic and Nutritional Care. *Anesthesiol. J. Am. Soc. Anesthesiol.* 2015;123:1455–1472.
91. Soeters M R & Soeters P B. The evolutionary benefit of insulin resistance. *Clin. Nutr.* 2012;31:1002–1007.
92. Zhang W et al. Dynamic expression of glucose transporters 1 and 3 in the brain of diabetic rats with cerebral ischemia reperfusion. *Chin. Med. J. (Engl.)* 2009;122:1996–2001.
93. Baird T A et al. Persistent poststroke hyperglycemia is independently associated with infarct expansion and worse clinical outcome. *Stroke.* 2003;34:2208–2214.
94. Salim A et al. Persistent hyperglycemia in severe traumatic brain injury: an independent predictor of outcome. *Am. Surg.* 2009;75:25–29.
95. Turina M, Fry D E & Polk H C. Acute hyperglycemia and the innate immune system: Clinical, cellular, and molecular aspects: *Crit. Care Med.* 2005;33:1624–1633.
96. Nishikawa T et al. Normalizing mitochondrial superoxide production blocks three pathways of hyperglycaemic damage. *Nature.* 2000;404:787–790.
97. Marik P E & Bellomo R. Stress hyperglycemia: an essential survival response! *Crit. Care.* 2013;17:305.
98. Van den Berghe G et al. Intensive Insulin Therapy in Critically Ill Patients. *N. Engl. J. Med.* 2001;345:1359–1367.
99. Malmberg K et al. Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI study): effects on mortality at 1 year. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1995;26:57–65.
100. NICE-SUGAR Study Investigators et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N. Engl. J. Med.* 2009;360:1283–1297.
101. Van den Berghe G et al. Intensive Insulin Therapy in the Medical ICU. *N. Engl. J. Med.* 2006;354:449–461.
102. Hsu C W, Sun S F, Lin S L, Huang H H. & Wong K F. Moderate glucose control results in less negative nitrogen balances in medical intensive care unit patients: a randomized, controlled study. *Crit. Care Lond. Engl.* 2012;16:R56.
103. Amrein K. et al. Glucose control in intensive care: usability, efficacy and safety of Space GlucoseControl in two medical European intensive care units. *BMC Endocr. Disord.* 2014;14:62.

104. Wiener R S, Wiener D C & Larson R J. Benefits and risks of tight glucose control in critically ill adults: a meta-analysis. *JAMA*. 2008;300:933–944.
105. Egi M, Finfer S & Bellomo R. Glycemic control in the ICU. *Chest*. 2011;140:212–220.
106. Farrokhi F et al. Glucose Variability is an Independent Predictor of Mortality in Hospitalized Patients Treated with Total Parenteral Nutrition. *Endocr. Pract.* 2013;20:41–45.
107. Krinsley J S. Glycemic variability and mortality in critically ill patients: the impact of diabetes. *J. Diabetes Sci. Technol.* 2009;3:1292–1301.
108. Mesotten D, Preiser J C & Kosiborod M. Glucose management in critically ill adults and children. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015;3:723–733.
109. Chan M C et al. A minimum blood glucose value less than or equal to 120 mg/dL under glycemic control is associated with increased 14-day mortality in nondiabetic intensive care unit patients with sepsis and stress hyperglycemia. *J. Crit. Care*. 2016;34:69–73.
110. Soeters P et al. Meta-analysis is not enough: The critical role of pathophysiology in determining optimal care in clinical nutrition. *Clin. Nutr.* 2016;35:748–757.
111. Barazzoni R et al. Carbohydrates and insulin resistance in clinical nutrition: Recommendations from the ESPEN expert group. *Clin. Nutr.* 2017;36:355–363.
112. McClave S A et al. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). *J. Parenter. Enter. Nutr.* 2016;40:159–211.
113. Askanazi J et al. Respiratory Changes Induced by the Large Glucose Loads of Total Parenteral-Nutrition. *Jama-J. Am. Med. Assoc.* 1980;243:1444–1447.
114. Liposky J M & Nelson L D. Ventilatory response to high caloric loads in critically ill patients. *Crit. Care Med.* 1994;22:796–802.
115. Silberman H & Silberman A W. Parenteral Nutrition, Biochemistry and Respiratory Gas Exchange. *J. Parenter. Enter. Nutr.* 1986;10:151–154.
116. DeBiasse M A & Wilmore D W. What is optimal nutritional support? *New Horiz. Baltim. Md.* 1994;2:122–130.
117. Pidcoke H F, Wade C E & Wolf S E. Insulin and the burned patient. *Crit. Care Med.* 2007;35:524–530.
118. Ferrando A A et al. A submaximal dose of insulin promotes net skeletal muscle protein synthesis in patients with severe burns. *Ann. Surg.* 1999;229:11–18.
119. Jeschke M G, Klein D & Herndon D N. Insulin treatment improves the systemic inflammatory reaction to severe trauma. *Ann. Surg.* 2004;239:553–560.
120. Bier D M et al. Report of the IDECG Working Group on lower and upper limits of carbohydrate and fat intake. International Dietary Energy Consultative Group. *Eur. J. Clin. Nutr.* 1999;53 Suppl 1:177–178.
121. Singer P et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: Intensive care. *Clin. Nutr.* 2009;28:387–400.