Indirektna kalorimetrija kao monitoring nutricije pacijenata u jedinicama intenzivnog liječenja

Strmota, Lucija

Master's thesis / Diplomski rad

2023

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:014120

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-08-03**

Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Lucija Strmota

Indirektna kalorimetrija kao monitoring nutricije pacijenata u jedinicama intenzivnog liječenja

Diplomski rad

Zagreb, 2023.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod vodstvom prof. dr. sc. Dinka Tonkovića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2022./2023.

POPIS I OBJAŠNJENJE KRATICA

REE (engl. *resting energy expenditure*) – potrošnja energije u mirovanju

ESPEN (*European Society of Parenteral and Enteral Nutrition*) – Europsko društvo za parenteralnu i enteralnu nutriciju

ACTH – adrenokortikotropni hormon

(T)EE (engl. (*total) energy expenditure*) – ukupna potrošnja/utrošak energije

BEE (engl. *basal energy expenditure*) – intenzitet bazalnog metabolizma

DIT (engl. *diet-induced thermogenesis*); TEF (engl. *thermic effect of feeding*) - termički učinak hrane

AEE (engl. *activity energy expenditure*) - utrošak energije uslijed tjelesne aktivnosti

JIM – jedinica intenzivne medicine

ASPEN (*American Society of Parenteral and Enteral Nutrition*) – Američko društvo za parenteralnu i enteralnu nutriciju

SCCM (*Society of Critical Care Medicine*) – Društvo za intenzivnu medicinu

GRV (engl. *gastric residual volume*) – želučani rezidualni volumen

VAP (engl. *ventilator associated pneumonia*) – pneumonija povezana s mehaničkom ventilacijom

GI – gastrointestinalni

IAP (engl. *intraabdominal pressure*) – intraabdominalni tlak

ACS (engl. *abdominal compartment syndrome*) – abdominalni sindrom odjeljka

AST – aspartat-aminotransferaza

ALT – alanin-aminotransferaza

RFS (engl. *refeeding syndrome*) – sindrom ponovnog hranjenja

NICE (*National Institute for Clinical Excellence*) – Nacionalni institut za kliničku izvrsnost

LBM (engl. *lean body mass*) – tjelesna masa koja ne uključuje masno i koštano tkivo

ACCP (engl. *American College of Chest Physicians*) – liječnička organizacija koja se bavi patologijom prsišta, s naglaskom na plućnim bolestima, intenzivnoj medicini i medicini spavanja

RQ (engl. *respiratory quotient*) – respiratorni kvocijent

ESCIM (engl. *European Society of Intensive Care Medicine*) – Europsko društvo za intenzivnu medicinu

SIRS (engl. *systemic inflammatory response syndrome*) – sindrom sustavnog upalnog odgovora

PEEP (engl. *positive end-expiratory pressure*) – pozitivan tlak na kraju izdisaja

CRRT (engl. *continuous renal replacement therapy*) – kontinuirana bubrežna nadomjesna terapija

ECMO (engl. *extracorporeal membrane oxygenation*) – izvantjelesna membranska oksigenacija

LOS (engl. *lenght of stay*) – duljina boravka

BMI (engl. *body mass index*) – indeks tjelesne mase

EN (engl. *enteral nutrition*) – enteralna prehrana

PN (engl. *parenteral nutrition*) – parenteralna prehrana

SPN (engl. *supplemental parenteral nutrition*) – dodatna parenteralna prehrana

CT – kompjuterizirana tomografija

UZV – ultrazvuk

BIA (engl. *bioelectrical impedance analysis*) – analiza bioelektrične impedancije

CSA (engl. *cross-sectional area*) – površina poprečnog presjeka

SF-BIA (engl. *single frequency*) – jednofrekventna BIA

MF-BIA (engl. *multiple-frequency*) – multifrekventna BIA

BIS (engl. *bioelectrical spectroscopy*) – bioelektrična spektroskopija

PA (engl. *phase angle*) – fazni kut

BCM (engl. *body cell mass*) – stanična masa tijela

SGA (engl. *Subjective Global Assessment*) – alat za procjenu rizika od malnutricije

FiO_2 – frakcija udahnutog kisika

Sadržaj

Sažetak
Summary

UVOD ... 1

1. SPECIFIČNOSTI ENERGETSKIH POTREBA PACIJENATA U JEDINICAMA INTENZIVNE MEDICINE ... 2

1.1. STRESNI ODGOVOR U KRITIČNOJ BOLESTI ... 3

1.2. UTROŠAK (POTROŠNJA) ENERGIJE ... 4

2. NUTRITIVNA POTPORA/TERAPIJA U JEDINICAMA INTENZIVNE MEDICINE ... 7

3. MONITORING NUTRICIJE U JEDINICAMA INTENZIVNE MEDICINE ... 9

3.1. KLINIČKI MONITORING ... 9

3.2. LABORATORIJSKI MONITORING ... 12

3.3. METODE PROCJENE SASTAVA TIJELA ... 15

3.3.1. CT-snimanje ... 15
3.3.2. UZV ... 16
3.3.3. Analiza bioelektrične impedancije ... 16

3.4. ALATI ZA PROBIR PACIJENATA U RIZIKU OD MALNUTRICIJE ... 18

3.5. METODE ZA PROCJENU I MJERENJE POTROŠNJE ENERGIJE/ENERGETSKIH POTREBA ... 22

3.5.1. Jednadžbe za predviđanje kalorijskog unosa/energetskih potreba ... 22
3.5.2. Direktna kalorimetrija ... 24
3.5.3. Fickova metoda ... 24
3.5.4. Metoda dvostruko obilježene vode ... 24
3.5.5. Mjerenje izdahnutog CO_2 ... 25

4. INDIREKTNA KALORIMETRIJA ... 26

4.1. TEORIJA I TEHNIČKI ASPEKTI ... 26

4.2. KLINIČKI ASPEKTI ... 31

4.2.1. Indikacije ... 31
4.2.2. Uvjeti za optimalnu izvedbu i ograničenja metode ... 32
4.2.3. Preporuke ... 33

4.3. UTJECAJ NA ISHODE I USPOREDBA S JEDNADŽBAMA ZA PREDVIĐANJE KALORIJSKIH POTREBA ... 34

4.4. INDIREKTNA KALORIMETRIJA I COVID-19 ... 39

5. ZAKLJUČAK ... 41

LITERATURA ... 42

ZAHVALE ... 51

ŽIVOTOPIS ... 52

SAŽETAK

Indirektna kalorimetrija kao monitoring nutricije pacijenata u jedinicama intenzivnog liječenja

Lucija Strmota

Nutritivna potpora važan je dio skrbi za kritično oboljele pacijente u jedinicama intenzivne medicine. Kritična bolest praćena je mnoštvom promjena, između ostalog metaboličkim, hormonalnim i imunosnim, koje značajno utječu na energetske potrebe pacijenata. Za optimalnu kalorijsku nadoknadu nužno je što preciznije predvidjeti ili izmjeriti ukupni dnevni utrošak energije koji u kritično oboljelih pacijenata odgovara utrošku energije u mirovanju (*resting energy expenditure*). Najdulje i najčešće korištena metoda u tu svrhu su jednadžbe ili formule za predviđanje energetskih/kalorijskih potreba koje se, u ovoj populaciji pacijenata, opetovano pokazuju nepreciznima i dio su razloga zašto su pacijenti u jedinicama intenzivne medicine izloženi riziku i od prekomjernog i od nedovoljnog kalorijskog unosa (*overfeeding* i *underfeeding*) – oboje je povezano s negativnim kliničkim ishodima pacijenata. Indirektna kalorimetrija je zlatni standard u određivanju energetskih potreba pacijenata u jedinicama intenzivne medicine, premda nije široko zastupljena i korištena prvenstveno zbog tehničkih razloga, ali i zbog nedostatka nedvosmislenih dokaza iz kvalitetnih studija s dovoljno velikim uzorkom ispitanika. Postoje signali iz posljednje objavljenih sustavnih pregleda s metaanalizom da bi korištenje indirektne kalorimetrije za određivanje kalorijskih potreba moglo biti povezano sa smanjenjem kratkoročnog mortaliteta u kritično oboljelih pacijenata, no potrebna su daljnja istraživanja. Metoda ima svoja ograničenja koja treba uzeti u obzir jer svi pacijenti neće biti kandidati za izvođenje mjerenja. S dolaskom novih, manjih i prenosivih uređaja na tržište, otvara se put za širu upotrebu indirektne kalorimetrije diljem jedinica za intenzivnu medicinu, ali i izvan njih, osobito tijekom rehabilitacije otpuštenih pacijenata kad su u visokom riziku od malnutricije i njenih posljedica, a nutritivne intervencije mogu jasnije doći do izražaja. Ono što će također biti u fokusu budućih istraživanja je i pronalaženje optimalne nutritivne strategije za kritično oboljele pacijente, a indirektna kalorimetrija tu bi mogla pronaći svoje mjesto kao alat za praćenje i individualizaciju nutritivne potpore.

Ključne riječi: indirektna kalorimetrija; kritično oboljeli; nutritivna potpora; jedinica intenzivne medicine; energetske potrebe

SUMMARY

Monitoring nutrition using indirect calorimetry in intensive care units

Lucija Strmota

Nutrition support is an important part of care for critically ill patients in intensive care units. Critical illness causes a variety of changes, including metabolic, hormonal and immune, which significantly affect patients' energy requirements. To adequately meet energy requirements, it is vital to accurately predict or measure resting energy expenditure which reflects total energy expenditure in critically ill. Predictive equations are still the most commonly used method for estimating energy needs although their inaccuracy in critically ill patients is being repeatedly proven and is partially accounted for the high risk of over- and underfeeding, both associated with worse clinical outcomes, in intensive care unit patients. Indirect calorimetry is the gold standard for measuring energy expenditure in critically ill but remains insufficiently used mostly because of technical considerations and lack of definite evidence based on quality studies with larger sample size. Recently published systemic reviews with meta-analysis showed some signals that use of indirect calorimetry for measuring energy needs is associated with reduction in short term mortality but further research is needed. The limitations of the method should be considered since all patients are not eligible for measurement. A new-generation calorimeters, smaller and portable, could impact wider use of indirect calorimetry in the intensive care units and outside, especially during post-ICU rehabilitation process when the risk of malnutrition and its consequences is still high and nutritive interventions have greater impact. Moreover, the objective of future research is finding optimal nutritive strategy for critically ill and indirect calorimetry could be used as a tool for monitoring and individualization of nutrition support.

Key words: indirect calorimetry; critical illness; nutrition support; intensive care unit; energy requirements

UVOD

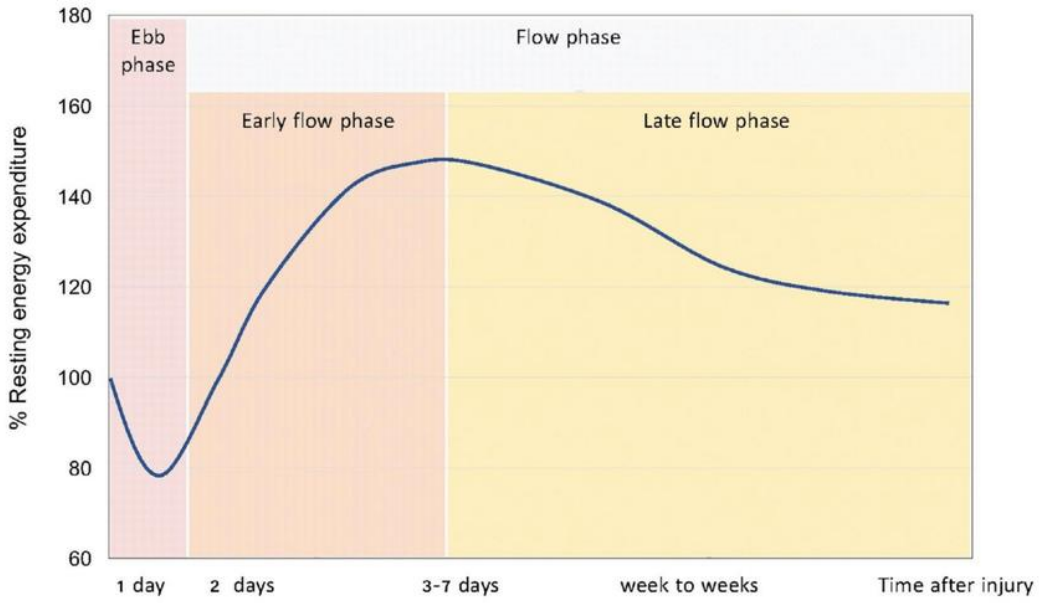
Važnost monitoriranja nutricije pacijenata u jedinicama intenzivne medicine neosporna je jer se radi o heterogenoj skupini kritično oboljelih pacijenata čije su potrebe za energetskim unosom i nutrijentima gotovo jednako heterogene, a značajno utječu na krajnji ishod bolesti, odnosno liječenja. Dosad najdulje, ali i najčešće korištena metoda u procjeni energetskih potreba pacijenata bile su jednadžbe za predviđanje kalorijskih/energetskih potreba za koje se pokazalo da prilično loše koreliraju sa stvarnim potrebama kritično oboljelih pacijenata na intenzivnoj skrbi. Zato je u najnovije smjernice vodećih društava za intenzivnu medicinu uvedena i preporuka da se u svrhu što točnije procjene energetskih potreba pacijenata u jedinicama intenzivne medicine, kad god je to moguće, kao metoda upotrebljava indirektna kalorimetrija.

Indirektna kalorimetrija neinvazivna je metoda kojom se, na temelju potrošnje kisika i proizvodnje ugljikovog dioksida, može izračunati tzv. potrošnja energije u mirovanju (engl. *resting energy expenditure* (REE)). Vrijednosti dobivene ovom metodom vjernije odražavaju energetsku potrošnju, osobito u kritično oboljelih, premda treba imati na umu njena ograničenja i stanja kad je neprimjenjiva. Međutim, kad se koristi tehnički i metodološki ispravno, uz odgovarajuću indikaciju, ima utjecaj na kratkoročni mortalitet i omogućuje adekvatniju nutriciju i monitoring iste u jedinicama intenzivne medicine.

1. SPECIFIČNOSTI ENERGETSKIH POTREBA PACIJENATA U JEDINICAMA INTENZIVNE MEDICINE

Kritično oboljelima nazivaju se pacijenti koji pate od životno ugrožavajućih bolesti ili stanja koja bi, u slučaju izostanka medicinske intervencije, s velikom vjerojatnošću završila smrću pacijenta ili ozbiljnim morbiditetom (1). Takvi pacijenti liječe se u jedinicama intenzivne medicine zbog potrebe za kontinuiranim nadzorom i farmakološkom i/ili mehaničkom potporom vitalnih funkcija.

Takva životno ugrožavajuća stanja (engl. *critical illness*) praćena su metaboličkim, hormonalnim i imunosnim promjenama koje utječu na energetski metabolizam i potrebe pacijenta (2). Još 1942. godine David Cuthbertson opisao je dvije različite metaboličke faze koje se javljaju kao odgovor na stresni podražaj, odnosno traumu (Slika 1). Prva faza (faza šoka ili engl. *ebb phase*) započinje neposredno nakon stresnog događaja, a obilježena je smanjenom metaboličkom aktivnosti uz smanjenu potrošnju kisika, porastom koncentracije glukoze u krvi, retencijom natrija i pojavom tkivnih edema zbog povećane krvožilne propusnosti. Naglasak u ovoj fazi je na hemodinamskoj nestabilnosti i njenom zbrinjavanju. Otprilike 24 – 48 sati nakon početka prve faze, dolazi do promjena u metabolizmu koji označavaju nastup druge faze („post-šokna“ faza, engl. *flow phase*). Najprepoznatljivija karakteristika te faze je hipermetaboličko stanje koje se odlikuje povećanim katabolizmom, posljedičnom povećanom potrošnjom kisika i energetskom potrošnjom. Trajanje te faze je od tri do deset dana te se zbog dužine trajanja (koje može biti dodatno produženo ovisno o težini bolesti i tijeku oporavka) smatra kliničkim značajnijom, tj. fazom u kojoj najviše do izražaja dolaze i najveći utjecaj na ishod imaju nutritivne terapijske intervencije (3–5).



Slika 1. Cuthbertsonov model metaboličkog odgovora na stresni podražaj. Preuzeto iz (6).

U najnovijim smjernicama Europskog društva za parenteralnu i enteralnu nutriciju (*European Society of Parenteral and Enteral Nutrition* – ESPEN) terminologija navedenih faza ponešto je izmijenjena: prva faza naziva se akutnom ranom fazom (engl. *acute early phase*), ekvivalent je *ebb* fazi te obuhvaća prva dva dana boravka u jedinici intenzivne medicine; druga je akutna kasna faza (engl. *acute late phase*), ekvivalent *flow* faze i obuhvaća razdoblje od trećeg do sedmog dana boravka te na kraju faza oporavka (engl. *recovery phase*) koja traje od sedmog dana boravka, a karakterizirana je kliničkim poboljšanjem i rehabilitacijom ili perzistirajućim kataboličkim stanjem i produljenjem hospitalizacije (7).

Bez obzira na to koja se interpretacija faza kritične bolesti upotrebljava, bitno je imati na umu da pacijenti obično ne slijede opisane obrasce, već su skloniji oscilaciji među fazama što, naravno, otežava donošenje uniformnih preporuka koje bi vrijedile za sve kritično oboljele pacijente (3).

1.1. STRESNI ODGOVOR U KRITIČNOJ BOLESTI

Stresni odgovor, u kontekstu kritične bolesti, evolucijski je mehanizam preživljavanja. Radi se o nespecifičnom odgovoru na različite stresore – traumu, infekcije, opekline, operacijski zahvat i slično (7). Sastoji se od neuroendokrine (simpatički živčani sustav i os hipotalamus-

hipofiza) i imunosne, odnosno upalne komponente čiji učinci direktno dovode do promjena u metabolizmu (4).

Simpatički sustav na podražaj reagira otpuštanjem katekolamina (adrenalin, noradrenalin) u roku od nekoliko sekundi do nekoliko minuta te, osim utjecaja na kardiovaskularni sustav, dovodi do povećanja metabolizma, potiče izlučivanje glukagona iz gušterače, glukoneogenezu i glikogenolizu i otpuštanje masnih kiselina iz masnog tkiva (8). Aktivacija osi hipotalamus-hipofiza rezultira lučenjem tropnih hormona među kojima se najviše ističe adrenokortikotropni hormon (ACTH) i posljedičnim porastom razine kortizola u krvi. Uloga kortizola u kritičnoj bolesti je višestruka: potenciranjem učinaka katekolamina povećava srčanu kontraktilnost i pomaže održavanje krvnog tlaka (i dodatno djelovanjem na mineralokortikoidne receptore), regulira i modulira upalni odgovor, a metaboličko djelovanje očituje se supresijom anabolizma i povećanjem katabolizma, osobito bjelančevina (9). Katabolički učinak kortizola, osim u kontekstu povećane razgradnje bjelančevina i time povećane dostupnosti aminokiselina za glukoneogenezu u jetri, očituje se i pojačavanjem učinaka glukagona i utjecajem na povećano otpuštanje masnih kiselina iz masnog tkiva (8). Utjecaj upalne komponente stresnog odgovora na metabolizam svakako ne bi trebalo zaboraviti jer nije zanemariv. Poznato je da pojedini citokini (npr. TNF-α, IL-1, IL-6, ali i drugi) i drugi imunosni medijatori imaju utjecaj na metaboličke promjene, tako da stimuliraju proteolizu, lipolizu, gubitak na tjelesnoj masi. Svi navedeni učinci sumarno dovode do prevage katabolizma u kritičnoj bolesti uz razvoj inzulinske rezistencije čiji stupanj korelira sa stupnjem težine bolesti (4).

Osim stresa uzrokovanog temeljnom bolesti i/ili operativnim zahvatom, bitno je napomenuti da jedinica intenzivne medicine kao okruženje može biti i često je zaseban stresor i pritom faktor koji utječe na stresni odgovor organizma. Buka, nedostatak prirodnog osvjetljenja, deprivacija sna, gubitak cirkadijanog ritma, dijagnostičke i terapijske intervencije – sve to utječe na razinu stresa, a samim time je i prostor za ciljanu intervenciju u svrhu smanjenja stresnog opterećenja organizma (3).

1.2. UTROŠAK (POTROŠNJA) ENERGIJE

Ukupna potrošnja energije (engl. *total energy expenditure*, TEE) ukupna je količina energije potrebna za svakodnevnu aktivnost.

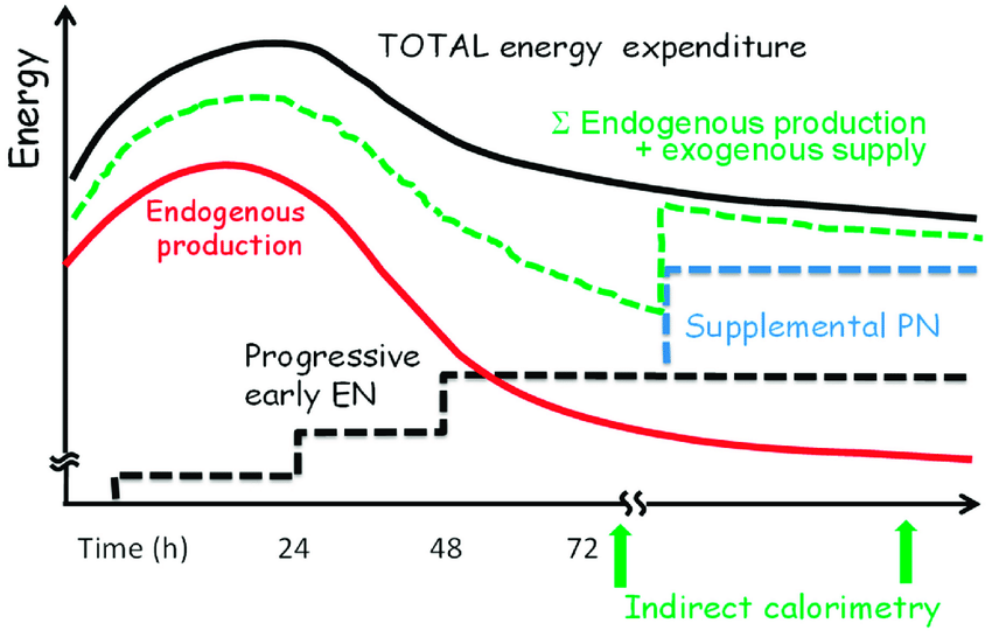
Sastoji se od nekoliko komponenata:

1. intenzitet bazalnog metabolizma (engl. *basal energy expenditure*, BEE) – najzastupljenija komponenta, odražava energetske potrebe za osnovno održavanje organizma bez drugih aktivnosti,
2. termički učinak hrane (engl. *diet-induced thermogenesis*, DIT; *thermic effect of feeding*, TEF) – energija potrebna za razgradnju hrane tijekom i nakon peroralnog, enteralnog ili parenteralnog unosa,
3. utrošak energije uslijed tjelesne aktivnosti (engl. *activity energy expenditure*, AEE) – energija potreba za obavljanje fizičke aktivnosti (10,11).

Zbroj intenziteta bazalnog metabolizma i termičkog učinka hrane naziva se utroškom energije u mirovanju (engl. *resting energy expenditure*, REE) i u kritično oboljelih pacijenata odražava TEE zbog minimalne fizičke aktivnosti (10).

Na TEE utječu različiti čimbenici, od antropometrijskih i bioloških (dob, spol, visina, tjelesna masa, tjelesna temperatura, endokrini profil), čimbenika tjelesne aktivnosti i prehrane, utjecaja bolesti ili stanja pa sve do okolišnih čimbenika te, posebno u jedinicama intenzivne medicine, lijekova (α-adrenergički stimulansi, β-blokatori, sedativi, mišićni relaksansi i sl.) (11). Zbog toga je TEE (REE) u kritičnoj bolesti iznimno teško predvidjeti (4). Iako generalno obilježena kataboličkom reakcijom organizma, u kritičnoj bolesti upotrebom lijekova može doći do supresije kataboličkog odgovora te čak uvođenja pacijenta u hipometaboličko stanje. Također, postoje stanja kao što su trauma ili opekline čiji je hipermetabolički odgovor prisutan i uz upotrebu lijekova. Različiti uzroci kritične bolesti dovode do različitih varijacija u promjeni REE tijekom vremena te dosad nije nađen uniformni obrazac koji bi vrijedio barem za dio stanja koja se liječe u jedinicama intenzivne medicine, a ponajmanje za sve njih (6). Ta činjenica posebno je problematična kad se uzmu u obzir saznanja da i pretjeran kalorijski unos (engl. *overfeeding*) i smanjen kalorijski unos (engl. *underfeeding*) imaju štetan utjecaj na ishode pacijenta. Poznato je da smanjen kalorijski unos produljuje hospitalizaciju i mehaničku ventilaciju, povećava rizik za razvoj infekcija i multiorganskog zatajenja, ometa proces cijeljenja i imunosni odgovor te povećava mortalitet. S druge strane, pretjeran kalorijski unos povezan je s hiperglikemijom, hipertrigliceridemijom, jetrenom steatozom, azotemijom, hiperkapnijom, povećanim rizikom za razvoj infekcija te također povećava mortalitet (6,11). Sve navedeno pokazuje da postoji potreba za preciznim određivanjem REE u svakog pojedinog pacijenta. Ono što dodatno otežava postavljanje jasnijih kalorijskih ciljeva je, osobito tijekom prvih dana kritične bolesti, endogena proizvodnja glukoze koja se

zasad dostupnim metodama ne može izmjeriti niti odrediti, a čini oko dvije trećine ukupnog utroška energije. Za razliku od zdravih pojedinaca, u kritično oboljelih pacijenata izvanjskom primjenom potrebnih nutrijenata ne dolazi do supresije endogene proizvodnje, što u krajnjem slučaju može rezultirati prekomjernim kalorijskim unosom i lošijim ishodom (6,11). Kako bi se izbjegle negativne posljedice i prekomjernog i nedovoljnog kalorijskog unosa, osmišljavaju se optimalne strategije vođenja nutritivne potpore, a jedna od takvih prikazana je na Slici 2.



Slika 2. Primjer strategije za vođenje nutritivne potpore. Preuzeto iz (12). U svrhu izbjegavanja ranog prekomjernog kalorijskog unosa (*overfeeding*), dok je endogena produkcija supstrata na najvišoj razini, preporučuje se uvođenje rane hipokalorične enteralne prehrane uz postupno povećanje kalorijskog unosa te suplementaciju parenteralnom prehranom u slučaju da se ne dostiže zadani cilj. Ponavljana mjerenja pomoću indirektne kalorimetrije preporučuju se za praćenje dinamike promjena energetskih potreba. Puna crna linija: ukupni utrošak energije; puna crvena linija: endogena proizvodnja supstrata; isprekidana crna linija: kalorijski unos enteralnim putem; isprekidana plava linija: kalorijski unos parenteralnim putem; isprekidana zelena linija: kombinirani kalorijski unos iz endogene proizvodnje i izvanjske primjene supstrata.

2. NUTRITIVNA POTPORA/TERAPIJA U JEDINICAMA INTENZIVNE MEDICINE

Sljedeće što se pokazalo izazovnim u nutritivnom terapijskom zbrinjavanju kritično oboljelih jest određivanje optimalnog kalorijskog cilja, odabir trenutka u kojem bi bilo optimalno započeti nutritivnu terapiju te način unosa. Posebno se u tom kontekstu spominje prvi tjedan boravka u JIM-u, odnosno posebno prva tri dana koji su obilježeni najvećim oscilacijama u stabilnosti bolesnika, tijeku bolesti i posljedično varijacijama u REE. Dio stručnjaka zalagao se za smanjenu nutritivnu potporu ili njenu potpunu obustavu dok ne prođe ta prva faza bolesti zbog potencijalnog *overfeedinga* koji bi se mogao dogoditi zbog endogene proizvodnje glukoze i drugih supstrata koji su dio upalnog i kataboličkog odgovora, a jedan od argumenata bilo je i pokušavanje očuvanja autofagije kao mehanizma koji bi mogao pomoći u uspješnijem svladavanju kritične bolesti, za što se onda ipak pokazao neadekvatnim, dok je drugi dio stručnjaka zauzeo poziciju da nutritivnu potporu treba uvesti što ranije u tijeku bolesti kako bi se pomoglo pacijentu u svladavanju sustavne reakcije i svoje bolesti (13). Konsenzus je postignut negdje oko sredine: preporuka stručnih društava je da se u roku od 24 do 48 sati od primitka u JIM započne s peroralnom ili enteralnom prehranom ako nema kontraindikacija (7,14,15). Vrijeme u kojem se preporučuje postići nutritivni cilj razlikuje se za pacijente koji nisu i za one koji su u visokom riziku od malnutricije, a parenteralni unos preporučuje se uvesti u slučaju nemogućnosti prehrane peroralnim i enteralnim putem u svih pacijenata unutar 3 – 7 dana od primitka u JIM ili kao suplementacija (engl. *supplemental parenteral nutrition*, SPN) s enteralnim unosom u slučaju teško pothranjenih pacijenata ili na temelju procjene pojedinačnih slučajeva (7,14).

Nadalje, predmet rasprave je i koliki postotak izmjerenog ili predviđenog REE treba nadomjestiti. ESPEN smjernice iz 2019. godine (7) sadrže tri preporuke koje se tiču navedene dileme. Jedna od njih je da u ranoj fazi akutne bolesti ciljani unos kalorija treba biti hipokalorijski, odnosno ne bi trebao prelaziti 70% EE. Druga preporuka je da, u slučaju korištenja indirektne kalorimetrije, treba preferirati izokalorijski unos nakon rane faze akutne bolesti. Treća preporuka je da, u slučaju da se koriste jednadžbe za predviđanje kalorijskog unosa za određivanje EE, ciljani kalorijski unos treba biti hipokalorijski u prvom tjednu boravka u JIM-u. Također, naglašava se činjenica da dosad nije znanstveno potvrđen određeni idealni broj kalorija, ali je dokazano da je prevelik ili premalen kalorijski unos povezan s povećanim mortalitetom pacijenata (7). S druge strane, obnovljene ASPEN (*American Society of Parenteral and Enteral Nutrition*) i SCCM (*Society of Critical Care Medicine)* smjernice iz

2021. godine (16) sadrže preporuku kalorijskog unosa 12-25 kcal/kg u prvih 7-10 dana boravka u JIM-u. U obrazloženju preporuke stoji da nije opažena značajna razlika u kliničkim ishodima između grupa s većim u odnosu na manji kalorijski unos. Međutim, u studijama koje su analizirane nije bilo konsenzusa koja je točno granična vrijednost ispod koje je kalorijski unos nizak, a koja iznad koje je kalorijski unos visok. Također, radilo se o heterogenim skupinama pacijenata koji, zbog prirode različitosti svojih bolesti i stanja, imaju drugačije energetske „startne pozicije“, metaboličke posljedice i naposljetku i energetske potrebe. Uzimajući u obzir sve navedeno, vidljivo je da postoji potreba za provođenjem kontroliranih kliničkih pokusa koji će biti pažljivo metodološki osmišljeni, s bolje definiranim kategorijama energetskog unosa te u grupama pacijenata sa sličnim ili istim kliničkim stanjem kako bi se smanjila heterogenost (16).

Sljedeće pitanje koje još uvijek nije dokraja razjašnjeno je pitanje količine proteina, odnosno proteinskih ekvivalenata koji bi kritično oboljeli trebali dobiti u sklopu nutritivne potpore. Kritično oboljeli pacijenti, zbog stresnog odgovora i kataboličke reakcije organizma, ubrzano gube mišićnu masu što ih izlaže povećanom riziku za lošiji ishod te produženu rehabilitaciju nakon izlaska iz JIM-a; u svrhu sprječavanja (ili bar usporavanja) tog gubitka, a s obzirom na to da je u zdravih pojedinaca opaženo kako proteini uneseni hranom potiču sintezu proteina u organizmu, pretpostavilo se da bi sličan mehanizam mogao djelovati i kod kritično oboljelih (17). Međutim, ustanovilo se da u kritičnoj bolesti postoji anabolička rezistencija zbog koje takva vrsta intervencije nije polučila željene rezultate, barem zasad. Dva najnovija sustavna pregleda s metaanalizom (18,19) nisu pronašla dokaze za poboljšanje kliničkih ishoda kod primjene više doze proteina, međutim u oba rada autori ističu ograničenja koja su mogla utjecati na rezultate, od kojih su najvažniji nepostizanje ciljnog unosa proteina čak i kad se radi o preporučenim dozama te tek umjerena kvaliteta studija i metodologije. Stoga i u ovom području postoji potreba za provođenjem kvalitetnijih studija koje će tek pokazati može li se primjenom proteina i ekvivalenata zaista prevladati metabolička rezistencija. Dotad, u smjernicama je preporučena doza proteinskog unosa za kritično oboljele 1,3 g/kg/dan (7), odnosno 1,2-2,0 g/kg/dan (16).

3. MONITORING NUTRICIJE U JEDINICAMA INTENZIVNE MEDICINE

Budući da nutritivna potpora, osim što je osnovna životna potreba, može biti i jest terapijska intervencija, nameće se potreba za evaluacijom tog terapijskog učinka iz više razloga. Jedan od njih, a vjerojatno i najvažniji, već je navedena činjenica da neadekvatna nutricija može imati ozbiljne štetne posljedice za pacijenta, njegov krajnji ishod, ali i utjecati na rizik razvoja različitih komplikacija – metaboličkih, infektivnih, povezanih s propadanjem mišićne mase i sl. S druge strane, s obzirom na sve veću zastupljenost tzv. kroničnih kritično oboljelih pacijenata (engl. *chronic critically ill patients*) u jedinicama intenzivne medicine čiji boravak traje najmanje dva tjedna, a ponekad čak i do nekoliko mjeseci (ASPEN u smjernicama definira kronično kritično oboljele kao pacijente s perzistirajućom disfunkcijom organa koji zahtijevaju boravak u JIM-u duži od 21 dan (14)), kako bi se osigurala što kvalitetnija skrb i najbolji mogući ishod, potrebno je monitorirati nutritivnu potporu jer su podaci u literaturi o metaboličkim i nutritivnim potrebama u takvih pacijenata još uvijek vrlo skromni te se kliničar umnogome oslanja na vlastitu procjenu. Ono što također zabrinjava kod takvih pacijenata brz je gubitak na mišićnoj masi koji, i u slučaju odličnog ishoda, može produljiti potrebu za terapijskim intervencijama i rehabilitacijom od nekoliko mjeseci pa i više od godinu dana. Zato bi monitoring nutricije u JIM-u trebao pomoći kliničaru da odabere najbolju nutritivnu opciju za svakog pojedinog pacijenta, ovisno o metabolizmu i potrebama za energijom, specifičnim makronutrijentima i mikronutrijentima, ali i omogućiti evaluaciju odgovora na hranjenje i detekciju eventualnog manjka specifičnih elektrolita, mikronutrijenata i sl. (20).

3.1. KLINIČKI MONITORING

Berger i sur. u preglednom članku koji upotpunjuje ESPEN smjernice predlažu klinički monitoring koji bi se sastojao od:

1. procjene simptoma vezanih uz gastrointestinalni sustav, a koji bi mogli upućivati na gastrointestinalnu disfunkciju, barem dvaput na dan,
2. redovitog nadzora punoće želuca ovisno o simptomima, uz potvrdu ultrazvučnim pregledom ili mjerenjem želučanog rezidualnog volumena

3. mjerenja intraabdominalnog tlaka u slučaju kliničkih znakova distenzije abdomena ili nakon obilne volumne nadoknade,
4. detekcije postojanja disfagije nakon ekstubacije (20).

Iako je preporuka započinjanje enteralne prehrane što ranije u tijeku kritične bolesti, disfunkcija gastrointestinalnog sustava i posljedična netolerancija hrane česta je u JIM-u, s prevalencijom od oko 40% (21). Razlozi za to su brojni. Želučana funkcija može biti narušena i prije primitka zbog otprije postojećih bolesti (diabetes mellitus, miopatije), zatim kao rezultat trenutne bolesti (šok, trauma, opekline), ali i kao nuspojava nekih lijekova (sedativi, opioidi, antikolinergici, vazopresori) ili elektrolitskih poremećaja (hiperglikemija, hipokalemija). Također, prevaga simpatičkog sustava u kritičnoj bolesti nad parasimpatikusom može biti razlog otežanog pražnjenja želuca i apsorpcije (22). Važnost prepoznavanja gastrointestinalne disfunkcije ogleda se u činjenici da pacijenti koji razviju GI disfunkciju imaju lošije ishode u odnosu na one koji ju ne razviju (17,22,23). To se posebice odnosi na skupine pacijenata koje su visokorizične za razvoj GI disfunkcije, a to su kirurški pacijenti, pacijenti s opeklinama te pacijenti s politraumom (24).

Najčešći uzrok netolerancije hranjenja upravo je otežano pražnjenje želuca, a najčešći način evaluacije istog je mjerenje želučanog rezidualnog volumena (22). Postoje dvije glavne metode mjerenja, sukcija iz nazogastrične sonde pomoću šprice ili pasivna drenaža u postavljeni rezervoar/vrećicu; obje se koriste podjednako u kliničkoj praksi te nijedna nije standardizirana niti validirana (20,24). Pitanje korisnosti i svrhovitosti mjerenja želučanog rezidualnog volumena donekle je kontroverzno, odnosno izaziva rasprave u akademskoj i kliničkoj zajednici. Razlog tome je nedostatak adekvatnih podataka utemeljenih na dokazima i proturječnost onih trenutno dostupnih, a koji su opterećeni i brojnim metodološkim problemima. Ono što je manje-više ujednačeno jesu ishodi koji se istražuju u odnosu na mjerenje GRV, a to su stopa mortaliteta, incidencija pneumonija povezanih s mehaničkom ventilacijom (VAP, engl. *ventilator associated pneumonia*) te duljina boravka u JIM-u. Pojedine studije tako ne nalaze povezanost između mjerenja GRV i ishoda (23,25,26), dok neke druge pokazuju smanjenje mortaliteta i incidencije VAP-a (27,28). Yasuda i sur. (22) u sustavnom pregledu ističu kako je valjane zaključke teško donijeti na temelju dostupnih podataka jer je studija, kao i ispitanika, malo, korištene definicije nisu ujednačene, praćenje (*follow-up*) često je neadekvatno te se općenito u literaturi naglašava potreba za provođenjem studija s većim uzorkom, boljim metodološkim pristupom i ujednačenim definicijama. Usprkos svemu navedenom, Berger i sur. mišljenja su da mjerenje GRV treba provoditi u

pacijenata pod visokim rizikom za razvoj GI disfunkcije, pri uvođenju enteralne prehrane te u pacijenata sa simptomima vezanima uz GI sustav jer je opaženo da je uz redovito mjerenje GRV manja incidencija povraćanja za koje smatraju da svakako treba izbjeći kad god je to moguće (20,25).

Intraabdominalni tlak (engl. *intraabdominal pressure,* IAP) definira se kao stalni tlak unutar trbušne šupljine koji nastaje uslijed interakcije trbušnog zida i abdominalnih organa, a ovisi o respiratornom ciklusu i rezistenciji trbušnog zida (29). U kritično oboljelih odraslih pacijenata u pravilu iznosi oko 5-7 mmHg, međutim vrijednosti su individualne, a u pretilih pacijenata mogu iznositi i preko 10 mmHg (30). Stanje u kojem intraabdominalni tlak kontinuirano ili u ponavljanim mjerenjima iznosi 12 ili više mmHg naziva se intraabdominalnom hipertenzijom, a dijeli se u 4 stupnja: 1. IAP 12 – 15 mmHg, 2. IAP 16 – 20 mmHg, 3. IAP 21 – 25 mmHg i 4. IAP > 25 mmHg. Ukoliko se intraabdominalni tlak nastavlja povećavati preko 20 mmHg, dolazi do kompromitiranja cirkulacije, poremećaja u perfuziji organa te njihove disfunkcije što se naziva abdominalnim sindromom odjeljka (engl. *abdominal compartment syndrome,* ACS) (29).

U kontekstu monitoringa nutricije u JIM-u, povišen intraabdominalni tlak povezan je s pojavnošću gastrointestinalnih simptoma pa Berger i suradnici preporučuju provoditi mjerenja osobito kod pacijenata pod rizikom za razvoj gastrointestinalnih komplikacija, međutim ne preporučuju obustavljanje enteralne prehrane čim su izmjerene povišene vrijednosti tlaka, osim ako se ne razvija abdominalni sindrom odjeljka (20).

Disfagija se često javlja nakon ekstubacije i predstavlja značajan rizični čimbenik za aspiraciju i razvoj pneumonije povezane s boravkom u JIM-u; ostali značajni rizični čimbenici su produženi ili često ponavljani transezofagijski ultrazvuk, mišićna slabost i neurološki poremećaji (20). Može se dijagnosticirati ili različitim bodovnim ljestvicama (31) ili funkcionalnim testovima koje izvodi otorinolaringolog, a pacijentima je potrebna logopedska rehabilitacija i ponekad „trening gutanja“ tijekom kojeg se hrane parenteralnim putem dok ne uzmognu tolerirati peroralni unos (20).

3.2. LABORATORIJSKI MONITORING

Laboratorijski monitoring pomoću biokemijskih parametara relativno je jednostavan i dostupan način za monitoring nutricije zato što ne služi samo tome, radi se o parametrima koji su dostupni u većini laboratorija (osim nekoliko iznimaka), uglavnom se vade rutinski i ne zahtijevaju posebne tehnike uzimanja uzoraka. Berger i sur. predlažu sljedeće parametre za upotpunjavanje monitoringa nutricije – glukozu u krvi, fosfat, elektrolite (natrij, kalij, klor, magnezij), jetrene enzime (AST, ALT), trigliceride, prealbumin i albumin, ureu u krvi i mokraći, glutamin, amonijak, karnitin i neke mikronutrijente (bakar, selen, cink); većina se preporučuje za sve pacijente, a pojedini u posebnim slučajevima, odnosno na indikaciju (20).

GLUKOZA U KRVI I INZULINSKA NADOMJESNA TERAPIJA

Preporuka u smjernicama Berger i sur. je da bi se mjerenje glukoze u krvi trebalo provoditi svaka četiri sata u prvih 24 sata hospitalizacije u JIM-u (nešto češće kod nestabilnih pacijenata) te prorijediti nakon stabilizacije pacijenta, u pravilu nakon 48 sati boravka u JIM-u, uz preporučeni ciljni raspon održavanja glikemije 6 – 8 mmol/L, odnosno ispod 10 mmol/L (20).

Ono što ugrožava pacijente i povezano je s lošijim ishodom, odnosno povećanim mortalitetom su i hiperglikemija i hipoglikemija te varijabilnost glukoze u krvi (32,33). Hiperglikemija, kao što je prethodno spomenuto, kompenzatorni je mehanizam u stresnom odgovoru, ali je također inducirana lijekovima koji se mahom koriste u JIM-u, tj. za liječenje kritično oboljelih pacijenata (33).

Spontana hipoglikemija u kritično oboljelih može biti znak pogoršanja i razvitka komplikacija, npr. jetrenog zatajenja, sepse, adrenalne insuficijencije i slično (20), dok je ijatrogeno izazvana hipoglikemija najčešće rezultat inzulinske terapije, osobito ako se nastoji glukozu u krvi držati u uskom euglikemičnom rasponu (tzv. *tight glucose control*). Iako se nakon izlaska Leuven studija naširoko primjenjivao taj pristup, nakon NICE-SUGAR studije i randomiziranih kliničkih pokusa koji su uslijedili, pokazano je da takva stroga kontrola glikemije nema utjecaja na pozitivne ishode, a može pridonijeti povećanju mortaliteta zbog izazivanja čestih i dubokih hipoglikemija (32,33). Međutim, ako bi se u budućnosti mogla postići bolja kontrola glikemija u smislu da se reduciraju epizode hipoglikemija, možda bi do izražaja došle potencijalne prednosti strože kontrole glikemije; u tom smislu velike se nade

polažu u nove metode kontinuiranog nadzora glukoze u krvi čiji ih rezultati zasad ne opravdaju, ali postoji prostor za napredak (32–34).

Glikemijska varijabilnost neovisni je faktor udružen s povećanim mortalitetom, no još je upitno radi li se o uzročnom čimbeniku ili markeru težine bolesti; s obzirom na to da postoji direktan utjecaj na ishod, novi cilj za postizanje optimalne kontrole glikemije jest minimalizirati glikemijsku varijabilnost (33).

Zanimljiva retrospektivna studija koju su proveli Fong i sur. (34) na 52107 pacijenata pokazala je da je prethodni dijabetički status također čimbenik koji treba uzeti u obzir prilikom određivanja ciljnog raspona glikemije u kritično oboljelih pacijenata. Naime, njihovi rezultati pokazuju da pacijenti oboljeli od dijabetesa i oni koji to prethodno nisu bili imaju različitu toleranciju glikemija, odnosno raspon vrijednosti glikemija kod kojih imaju ispodprosječan rizik od mortaliteta nešto je viši kod dijabetičara (5,0-8,3 mmol/L) u odnosu na nedijabetičare (4,4-6,7 mmol/L). I ovi autori naglašavaju potrebe za razvijanjem mjera za prevenciju hipoglikemija jer je povezana s povećanim mortalitetom u obje skupine pacijenata.

FOSFAT

Kontrola koncentracije fosfata u krvi preporučuje se zato što su i visoke i niske koncentracije povezane s „viškom“ mortaliteta (20), a i zato što se hipofosfatemija smatra glavnim obilježjem sindroma ponovnog hranjenja (engl. *refeeding syndrome*, RFS) (35). Radi se o sindromu koji, iako prepoznat još u doba Napoleona, a konkretnije zabilježen u razdoblju Drugog svjetskog rata, ni danas nema jedinstvenu i jasnu definiciju zbog čega ni točna incidencija nije poznata (36). Javlja se u pothranjenih pacijenata, odnosno u onih pacijenata u kojih se nakon razdoblja gladovanja ili značajno ograničenog kalorijskog unosa u razdoblju od najmanje pet dana započne s ponovnim kalorijskim unosom, neovisno radi li se o peroralnom, enteralnom ili parenteralnom unosu, a može se manifestirati nizom različitih simptoma (neuromuskularni, kardiovaskularni, vezani uz središnji živčani sustav, poremećaji elektrolita i tjelesnih tekućina itd.) zbog kojih nerijetko ostane neprepoznat i neadekvatno liječen te je tada povezan sa znatno lošijim ishodima (37). Populacije pod rizikom su pothranjeni i pacijenti koji duže gladuju, pacijenti s malapsorpcijskim sindromima, psihijatrijski pacijenti (*anorexia nervosa*, korisnici alkohola i droga), kritično oboljeli, pacijenti s bubrežnim zatajenjem, malignim bolestima, nakon operativnih zahvata resekcije crijeva i drugi (35).

Patofiziološki, tijekom gladovanja primarni izvori energije postaju masne kiseline i aminokiseline, izlučivanje inzulina je suprimirano, učinci glukagona prevladavaju te, u nedostatku unosa izvana, dolazi do iscrpljivanja zaliha vitamina i unutarstaničnih elektrolita. Nakon što se započne s prehranom nakon tog razdoblja, zbog ponovne dostupnosti glukoze dolazi do lučenja inzulina koji potiskuje kalijev i fosfatni ion u stanice i tako snižava njihovu serumsku koncentraciju te aktivacije metaboličkih puteva za razgradnju glukoze čiji pojedini enzimi koriste tiamin i njegove derivate kao koenzime, što, s obzirom na to da su zalihe vitamina tijekom gladovanja iscrpljene, može uzrokovati simptome slične bolesti beri-beri (35,37).

Za lakšu identifikaciju pacijenata koji su pod rizikom od nastanka RFS, postoje tablice rizičnih čimbenika od kojih se najčešće koriste NICE (*National Institute for Clinical Excellence*) smjernice (38) i novije, nadopunjene tablice koje je u sklopu preporuka proizašlih iz konsenzusa stručnjaka 2020. godine izdao ASPEN (35). U navedenim preporukama predložena je i nova definicija RFS, kao i smjernice za liječenje koje uključuju restrikciju kalorijskog unosa te nadoknadu elektrolita i tiamina ako je potrebno. ESPEN naglašava potrebu za monitoriranjem koncentracija elektrolita te u slučaju hipofosfatemije povezane s RFS (koncentracija fosfata < 0,65 mmol/L ili pad koncentracije za > 0,16 mmol/L) savjetuje se restrikcija kalorijskog unosa tijekom 48 sati i postupno povećanje nakon te nadoknada elektrolita po potrebi (7).

ALBUMIN I PREALBUMIN (TRANSTIRETIN)

Albumin i prealbumin dugo su se koristili u procjeni nutritivnog statusa pacijenata, no kako se radi o negativnim proteinima akutne faze koji se sintetiziraju u jetri, na nalaz niske koncentracije utječu bilo kakva upalna stanja, a osobito ona koja zahvaćaju jetrenu funkciju ili upotreba lijekova koji se metaboliziraju u jetri (39). Albumin se više ne smatra biomarkerom za procjenu nutritivnog statusa, ali može biti marker težine bolesti, dok se prealbumin može koristiti za procjenu odgovora na primijenjenu nutritivnu terapiju (20).

3.3. METODE PROCJENE SASTAVA TIJELA

Procjena sastava tijela kritično oboljelog pacijenta, pri primitku u JIM, ali i tijekom hospitalizacije, nameće se kao potreba iz više razloga. Jedan od njih je detekcija pacijenata koji su sarkopenični ili u riziku od razvoja sarkopenije jer se zna da je povezana s potrebom za duljom mehaničkom ventilacijom i hospitalizacijom u JIM-u i na odjelu te posljedično i većim mortalitetom u populaciji kritično oboljelih (40,41). Drugo, procjena sastava tijela na početku liječenja te zatim kontrolne procjene u tijeku nutritivne potpore odličan su način za usmjeriti nutritivnu terapiju te kontinuirano procjenjivati odgovor pacijenta na primijenjene mjere, što također može poboljšati ishod (2,40,42). Bitno je napomenuti kako je procjena sastava tijela usmjerena na procjenu tzv. *lean body mass* (LBM) koja uključuje cjelokupni tjelesni sadržaj vode, proteina, ugljikohidrata, nemasnih lipida i minerala iz mekih tkiva, dakle isključeni su tjelesni odjeljci masnog i koštanog tkiva (43). Budući da u kritično oboljelih pacijenata, zbog prirode bolesti i stanja, ali i medicinskih intervencija, dolazi do velikih promjena tjelesnih tekućina, uobičajene antropometrijske metode procjene nisu dovoljno precizne (2) te se intenzivno istražuju i dorađuju kako bi bile dostupnije za svakodnevnu kliničku upotrebu metode od kojih su trenutno najzastupljenije CT-snimanje, ultrazvučno mjerenje te bioelektrična impedancija (2,20,40–42).

3.3.1. CT-snimanje

Procjena sastava tijela pomoću CT-a trenutačno je zlatni standard za evaluaciju LBM i detekciju sarkopenije (40). Za analizu najčešće se koristi površina poprečnog presjeka (engl. *cross-sectional area*, CSA) mišića u području trećeg lumbalnog kralješka, no može se koristiti i površina poprečnog presjeka cijelog mišića psoasa (41,42). Osim navedene kvantitativne procjene, na temelju prosječne gustoće mišićnog tkiva, izražene u Hounsfieldovim jedinicama (HU), može se procijeniti kvaliteta mišića; naime, smanjena gustoća mišićnog tkiva upućuje na fibrozu i povećanu lipidnu infiltraciju te je povezana s lošijim ishodima (41,42). Prednosti CT-a su to što se na snimkama može dobro razlikovati mišićno od masnog tkiva, uz mogućnost razlikovanja visceralnog od supkutanog i masnog tkiva koje se nalazi unutar mišića, postojanje softvera za lakšu analizu, preciznost u procjeni LBM i opažena dobra korelacija s kliničkim ishodima u kritično oboljelih te postojanje objavljenih graničnih

vrijednosti koje pomažu u detektiranju pacijenata sa smanjenom mišićnom masom (2,40,41). Nedostaci su, s druge strane, izloženost pacijenata zračenju, a samim time i onemogućeno longitudinalno praćenje dinamike mišićne mase ako nema drugih indikacija za CT-snimanje, trošak i vrijeme koje zahtijeva snimanje i analiza te nemogućnost obavljanja pretrage uz krevet bolesnika, odnosno potreba za transportom koji bi mogao dovesti do destabilizacije kritično oboljelog pacijenta (2,40–42).

3.3.2. UZV

Sljedeća od mogućih metoda za procjenu sastava tijela je ultrazvučno mjerenje mišićne debljine, površine poprečnog presjeka te, kao i kod CT-snimanja, kvalitete mišićja. Glavne prednosti ove metode su izostanak izlaganja pacijenata zračenju, što omogućuje redovito praćenje dinamike izgradnje, donosno razgradnje mišićnog tkiva, te dostupnost metode u gotovo svim jedinicama intenzivne medicine uz mogućnost izvođenja uz krevet bolesnika. Također, moguće je procijeniti kvalitetu mišićnog tkiva na sličan način kao i kod CT-snimanja, s tim da u ovom slučaju hiperehogenost sugerira smanjenu kvalitetu zbog, najvjerojatnije, fibroze i lipidne infiltracije (41,42). Glavna ograničenja ove metode u prvom su redu nepostojanje standardiziranog protokola – ne postoji idealno mjesto mjerenja koje bi dobro koreliralo s cjelokupnom mišićnom masom, nema konsenzusa o tome što mjeriti (površinu poprečnog presjeka ili debljinu mišića) te nema validiranih graničnih vrijednosti koje bi mogle sugerirati postojanje patologije; uz to, rezultati pretrage u određenoj su mjeri subjektivni, u ovisnosti o tome tko ju izvodi, a na njih utječe i postojanje edema (2,40–42).

3.3.3. Analiza bioelektrične impedancije

Analiza bioelektrične impedancije (engl. *bioelectrical impedance analysis*, BIA) metoda je u kojoj se električna struja niske amplitude i promjenjivih frekvencija propušta kroz elektrode smještene najčešće ipsilateralno na zapešćima i stopalima, a postoje tri modaliteta: jednofrekventna BIA (engl. *single frequency*, SF-BIA), multifrekventna BIA (engl. *multiple-frequency*, MF-BIA) i bioelektrična spektroskopija (engl. *bioelectrical spectroscopy*, BIS) (44). Prilikom prolaska struje kroz tijelo pojavljuju se dvije vrste otpora: kapacitivni otpor

(reaktancija) koji nastaje zbog staničnih membrana te otpor koji nastaje zbog izvan- i unutarstanične tjelesne tekućine, a njihov zajednički učinak opisuje se pojmom impedancija (44). Bilježe se promjene tih vrijednosti u odnosu na promjene frekvencije te se pomoću jednadžbi dobivenih regresijskom analizom dobivaju vrijednosti ukupne tjelesne vode, postotka tjelesne masti i tjelesne mase bez masti. Međutim, glavni nedostatak i prepreka u korištenju ove metode u jedinicama intenzivne medicine je to što korištenje sva tri prethodno navedena modaliteta uključuje podrazumijevanje brojnih konstanti (npr. pretpostavka o konstantnoj tjelesnoj hidraciji, gustoći tijela, omjeru unutar- i izvanstanične tekućine i sl.), a koje se rijetko nalaze u kritično oboljelih pacijenata (2,41,45). Tome se nastoji doskočiti računanjem faznog kuta (engl. *phase angle*, PA) koji se dobiva iz vrijednosti reaktancije i otpora te se tako izbjegava korištenje jednadžbi s konstantama koje dovode do nepreciznosti u rezultatima (45). Fazni kut može se računati na bilo kojoj frekvenciji, međutim s obzirom na to da su najčešći uređaji u upotrebi oni s modalitetom SF-BIA, kao klinički parametar najčešće se koristi vrijednost faznog kuta izračunat na frekvenciji od 50 Hz; pritom više vrijednosti PA sugeriraju više intaktnih staničnih membrana, a samim time i veću staničnu masu tijela (engl. *body cell mass*, BCM), dok s druge strane, niže vrijednosti PA interpretiraju se kao gubitak stanica, narušen stanični integritet i posljedično smanjena stanična masa tijela (45). Proučavaju se mogućnosti korištenja nižih vrijednosti PA kao prognostičkog indikatora bolesti ili nutritivnog rizika u HIV infekciji, cirozi, kroničnom srčanom zatajenju, tijekom hemodijalize, kod onkoloških pacijenata, u preoperativnoj obradi, a pokazano je i da pacijenti koji su u utvrđenom riziku od pothranjenosti prema NRS-2002 ili SGA bodovnom sustavu imaju veću vjerojatnost imati niže vrijednosti PA, kao i pacijenti koji imaju duži boravak u JIM-u ili oni sa smrtnim ishodom (45). Osim što studije pokazuju dobru korelaciju analize bioelektričnom impedancijom s kliničkim ishodima u kritično oboljelih pacijenata, pokazano je i da su rezultati procjene LBM ovom metodom usporedivi s rezultatima dobivenim CT-om (40). Sve navedeno, uz činjenicu da se može izvoditi uz krevet bolesnika te nema opasnosti od prekomjernog izlaganja pacijenata zračenju, čini analizu bioelektričnom impedancijom primamljivom metodom za korištenje u JIM-u, međutim glavni nedostaci su prvenstveno velik utjecaj promjena u tjelesnim tekućinama na rezultate te nepostojanje validiranih graničnih vrijednosti i protokola za izvođenje u jedinicama intenzivne medicine (2,40,41,45).

3.4. ALATI ZA PROBIR PACIJENATA U RIZIKU OD MALNUTRICIJE

Malnutricija se može različito definirati, no sve definicije uključuju nedostatak ili nedovoljan unos nutrijenata koji rezultira promjenama u sastavu tijela i poremećajima u mentalnom i fizičkom funkcioniranju, a imaju utjecaj i na izmijenjen tijek i/ili ishod bolesti (46). U jedinicama intenzivne medicine prevalencija malnutricije kreće se u rasponu od 38 do čak 78% (47), a velik broj pacijenata zadovoljava kriterije za malnutriciju već pri prijemu u JIM (48). Budući da malnutricija negativno utječe na kliničke ishode pacijenata (49), potrebno je identificirati one pacijente koji su u riziku i primijeniti odgovarajuću nutritivnu potporu. U tu svrhu razvijeni su bodovni sustavi za probir pacijenata koji su u riziku od malnutricije. Postoje različiti bodovni sustavi za različite skupine pacijenata, neki od njih su MST (engl. *Malnutrition screening tool*), MUST (engl. *Malnutrition universal screening tool*), SNAQ (engl. *Short nutrition assessment questionnaire*), MNA (engl. *Mini nutrition assessment*), NRS-2002 (engl. *Nutrition risk score-2002*), NUTRIC (engl. *Nutrition risk in the critically ill*) i drugi. U jedinicama intenzivne medicine najčešće se koriste NRS-2002 i NUTRIC jer uz nutritivni status procjenjuju i težinu bolesti te ih ASPEN preporučuje za upotrebu kod kritično oboljelih pacijenata (14).

NRS-2002 razvili su Kondrup i sur. (50) primarno za identifikaciju pacijenata koji bi mogli imati koristi od nutritivne potpore, a ne onih u riziku od malnutricije (46,49). Sustav ima dvije stavke, jedna ocjenjuje poremećaje u nutritivnom statusu na temelju BMI-ja, podataka o unosu hrane i gubicima na tjelesnoj težini, druga ocjenjuje težinu bolesti (engl. *severity of disease*), a ako pacijent ima 70 i više godina, dobiva jedan dodatni bod (Tablica 1). Zbroj bodova jednak ili veći od tri sugerira visok rizik od malnutricije i potrebu za započinjanjem adekvatne nutritivne potpore (50). Prednost ovog sustava je što je brz i jednostavan, no zahtijeva poznavanje tjelesne visine i težine pacijenta, kao i (hetero)anamnestičkih podataka koje u određenim slučajevima može biti teško dobiti.

Tablica 1. NRS-2002 bodovni sustav. Prevedeno i prilagođeno prema (50). BMI, indeks tjelesne mase; KOPB, kronična opstruktivna plućna bolest. Pacijent starosti 70 i više godina dobiva jedan dodatni bod.

Nutritivni status	**Razina poremećaja/broj bodova**	**Težina bolesti**	**Razina poremećaja/broj bodova**
Normalan	Nema/0	Normalne nutritivne potrebe	Nema/0
Gubitak na tjelesnoj težini > 5% u tri mjeseca ili uzimanje hrane unutar 50 – 75% normalnog energetskog unosa u proteklom tjednu	Blagi/1	Fraktura kuka, kronična bolest, akutne komplikacije (npr. ciroza, KOPB, dugotrajna hemodijaliza, dijabetes, maligna bolest)	Blagi/1
Gubitak na tjelesnoj težini > 5% u dva mjeseca ili BMI 18,5 – 20,5 uz loše opće stanje ili uzimanje hrane unutar 25 – 50% normalnog energetskog unosa u proteklom tjednu	Umjereni/2	Veliki abdominalni operativni zahvat, moždani udar, teška pneumonija, hematološka maligna bolest	Umjereni/2
Gubitak na tjelesnoj težini > 5% unutar mjesec dana (> 15% u tri mjeseca) ili BMI < 18,5 uz loše opće stanje ili uzimanje hrane unutar 0 – 25% normalnog energetskog unosa u proteklom tjednu	Teški/3	Ozljeda glave, transplantacija koštane srži, pacijenti u jedinicama intenzivne medicine	Teški/3

NUTRIC bodovni sustav razvili su Heyland i sur. (51) u svrhu detektiranja kritično oboljelih pacijenata koji bi imali koristi od intenzivne nutritivne potpore. Identificirali su kombinaciju od šest čimbenika koji su se zajedno pokazali kao prediktori kliničkih ishoda (Tablica 2). Broj bodova od 6 ili više označava visok rizik od malnutricije i lošijih kliničkih ishoda te potrebu za intenzivnom nutritivnom potporom, a u slučaju modificiranog NUTRIC bodovnog sustava iz kojeg je izuzet podatak o koncentraciji IL-6 u plazmi jer često nije dostupan za rutinsku analizu, isto značenje ima broj bodova od 5 i više (49). U studijama je pokazano da viši broj bodova u NUTRIC sustavu pozitivno korelira s 28-dnevnim mortalitetom, a nedostaci su potreba za poznavanjem veće količine podataka o pacijentu, teškoće pri implementaciji u jedinice intenzivne medicine koje rutinski ne koriste APACHE II i SOFA bodovne sustave te postojanje nove verzije APACHE sustava, APACHE IV, koji nije validiran unutar NUTRIC sustava (49).

Tablica 2. NUTRIC bodovni sustav. Prevedeno prema (50). APACHE II (engl. *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II*), klasifikacijski sustav za procjenu težine bolesti u JIM-u; SOFA (engl. *Sequential Organ Failure Assessment*), bodovni sustav za procjenu težine bolesti i mortaliteta u JIM-u.

Varijabla	**Raspon**	**Broj bodova**
Dob	< 50	0
	50-<75	1
	≥75	2
APACHE II	< 15	0
	15-<20	1
	20-28	2
	≥ 28	3
SOFA	< 6	0
	6-<10	1
	≥10	2
Broj komorbiditeta	0-1	0
	≥ 2	1
Broj dana od prijema u bolnicu do prijema u JIM	0-<1	0
	≥ 1	1
IL-6	0-<400	0
	≥ 400	1

3.5. METODE ZA PROCJENU I MJERENJE POTROŠNJE ENERGIJE/ENERGETSKIH POTREBA

Za procjenu energetskih potreba najčešće korištene, zbog svoje jednostavnosti, jesu jednadžbe za predviđanje kalorijskog unosa/energetskih potreba, dok metode kojima se izvodi mjerenje potrošnje energije/energetskih potreba uključuju direktnu i indirektnu kalorimetriju, Fickovu metodu, metodu dvostruko obilježene vode te mjerenje na temelju proizvedenog CO_2 izmjerenog pomoću uređaja za mehaničku ventilaciju.

3.5.1. Jednadžbe za predviđanje kalorijskog unosa/energetskih potreba

U jednadžbama ili formulama za predviđanje energetskih potreba najčešće se koriste antropometrijski podaci pacijenata (visina, težina, spol, dob i sl.) za izračunavanje procijenjenog REE (6,10,52). Unatoč većem broju dostupnih formula, najčešće korištene su Harris-Benedictova, ACCP (engl. *American College of Chest Physicians*), formula temeljena na tjelesnoj težini, Mifflin-St Jeor, Ireton-Jones, Swinamer i Penn State formule (5,6,52–54). Veliki problem korištenja ovih metoda je izrazita nepreciznost: podudaranje REE izračunatih formulama i izmjerenih indirektnom kalorimetrijom u kritično oboljelih ne prelazi 55% (6), a posebno je ta diskrepancija izražena u ekstremima tjelesne težine, ovisno o težini bolesti, u starijih i pothranjenih (2,6,52). Usprkos svemu navedenom, ako je indirektna kalorimetrija nedostupna, ESPEN preporučuje korištenje jednostavnih formula temeljenih na tjelesnoj težini, npr. 20-25 kcal/kg/dan (7), dok ASPEN u najnovijim smjernicama preporučuje nešto niže vrijednosti od 12-25 kcal/kg/dan u prvih 7-10 dana boravka u JIM-u (16).

Tablica 3. Pregled najčešće korištenih jednadžbi za predviđanje energetskih potreba pacijenata. Napravljeno prema podacima iz (5). TT, tjelesna težina (kg); TV, tjelesna visina (cm); dob (godine); BSA (engl. *body surface area*), ukupna površina tijela (m2); T, tjelesna temperatura (°C); RR (engl. *respiratory rate*), frekvencija disanja (udah/min); VT (engl. *tidal volume*), respiracijski volumen (L); HBF, Harris-Benedictova formula; Tmax, maksimalna tjelesna temperatura u posljednjih 24 sata (°C); VE, minutni volumen (L/min).

Naziv jednadžbe	Formula
Harris-Benedict	M: 66,4730 + (13,7516 × TT) + (5,0033 × TV) − (6,7550 × dob) Ž: 655,0955 + (9,5634 × TT) + (1,8496 × TV) − (4,6756 × dob)
ACCP	25 × TT BMI 16-25 kg/m² - koristiti postojeću TT BMI > 25 kg/m² - koristiti idealnu TT BMI < 16 kg/m² - koristiti postojeću TT prvih 7-10 dana, zatim idealnu TT
Mifflin-St Jeor	M: (9,99 × TT) + (6,25 × TV) − (4,92 × dob) + 5 Ž: (9,99 × TT) + (6,25 × TV) − (4,92 × dob) – 161
Swinamer	(945 × BSA) – (6,4 × dob) + (108 × T) + (24,4 × RR) + (817 × V_T) – 4,349
Ireton-Jones (1992)	1,925 − (10 × dob) + (5 × TT) + (281 za muškarca) + (292 ako je prisutna trauma) + (851 ako su prisutne opekline)
Ireton-Jones (1997)	(5 × TT) − (11 × dob) + (244 za muškarca) + (239 ako je prisutna trauma) + (840 ako su prisutne opekline) + 1,784
Penn State (1998)	(1,1 × vrijednosti HBF) + (140 × Tmax) + (32 × V_E) − 5,340
Penn State (2003)	(0,85 × vrijednosti HBF) + (175 × Tmax) + (33 × V_E) − 6,433

3.5.2. Direktna kalorimetrija

Direktna kalorimetrija metoda je kojom se izravno mjeri proizvodnja topline u tijelu koja je odraz oksidacije energetskih supstrata. Budući da provođenje direktne kalorimetrije zahtijeva boravak pacijenta u izoliranoj prostoriji i održavanje potpunog stanja mirovanja (pacijent se ne bi smio kretati), jasno je da ova metoda nije pogodna za provođenje u kliničkim uvjetima (11).

3.5.3. Fickova metoda

Fickova metoda ili metoda termodilucije koristi podatke dobivene iz plućnog arterijskog katetera prilikom mjerenja srčanog minutnog volumena. Mjeri se sadržaj kisika u arterijskog i miješanoj venskoj krvi, pomoću Fickove jednadžbe izračuna VO_2 te se, pod pretpostavkom da je respiratorni kvocijent fiksan, izračuna REE. Problemi su mnogostruki: zanemariv broj pacijenata ima već uveden plućni kateter, a uvođenje istog samo radi mjerenja REE previše je invazivan postupak; srčani minutni volumen mijenja se s respiratornim ciklusom što dovodi do greške u metodi; arterijska krv iz bronhalnih krvnih žila pomiješana u uzorku venske krvi može dovesti do podcjenjivanja VO_2, a time i REE. Sve navedeno pokazuje da ovo također nije metoda izbora u kliničkom okruženju, osim eventualno u pacijenata koji već imaju postavljen plućni arterijski kateter (6,11).

3.5.4. Metoda dvostruko obilježene vode

Metoda dvostruko obilježene vode podrazumijeva peroralni unos vode čiji su atomi vodika i kisika obilježeni neradioaktivnim izotopima ($^{2}H/^{1}H$ i $^{18}O/^{16}O$). Prije unosa evaluiraju se tjelesne tekućine (urin, krv, slina) kako bi se mogle pratiti koncentracije izotopa, a proizvodnja CO_2 izračuna se na temelju brzine eliminacije. Pod uvjetom da je respiratorni kvocijent fiksan, izračuna se REE. Budući da se u kritično oboljelih pacijenata događaju veliki pomaci tekućina koji uzrokuju velike promjene u izračunima proizvodnje CO_2 te zbog činjenice da se radi o skupoj metodi, ona se također rutinski ne koristi u JIM-u (6,11,53).

3.5.5. Mjerenje izdahnutog CO_2

Ako je pacijent mehanički ventiliran, REE se može izračunati pomoću vrijednosti VCO_2 koju pokaže uređaj za mehaničku ventilaciju te pod pretpostavkom fiksnog respiratornog kvocijenta koji iznosi 0,86 (10). Međutim, budući da vrijednost respiratornog kvocijenta može znatno varirati u kritično oboljelih pacijenata i podložan je promjenama tijekom kataboličke reakcije i stresnog odgovora, u toj populaciji može biti nepouzdana metoda, ali se pokazala preciznijom od primjene samo jednadžbi za predviđanje energetskih potreba (2,6,10). Međutim, i dalje nije dovoljno precizna metoda da bi zamijenila indirektnu kalorimetriju u preporukama i kao zlatni standard (55).

4. INDIREKTNA KALORIMETRIJA

Kako je već ranije navedeno, REE u kritično oboljelih pacijenata podložan je čestim, a ponekad i promjenama u širokom rasponu vrijednosti, stoga je za optimalno doziranje nutritivne potpore potrebna što preciznija informacija. Također, budući da su se sve dosad navedene metode pokazale suviše nepreciznima ili teško odnosno nemoguće primjenjivima u kliničkim uvjetima, indirektna kalorimetrija ostala je zlatni standard u mjerenju REE u kritično oboljelih pacijenata, iako nije široko zastupljena metoda u jedinicama intenzivne medicine usprkos preporukama.

4.1. TEORIJA I TEHNIČKI ASPEKTI

Indirektna kalorimetrija metoda je u kojoj se REE izračunava na temelju izmjerene potrošnje kisika (VO_2 u L/min) i proizvodnje ugljikovog dioksida (VCO_2 u L/min) pomoću modificirane Weirove jednadžbe dodatno prilagođene Haldaneovom transformacijom (10,11,53). Jednadžbe su prikazane u Tablici 4.

Nadalje, još jedna od vrijednosti koja se može izračunati pomoću indirektne kalorimetrije je respiratorni kvocijent (engl. *respiratory quotient*, RQ) koji je omjer VCO_2 i VO_2 (6,10,11). Načelno se smatra da RQ odražava vrstu supstrata koji se oksidira (prikazano u Tablici 5), međutim dio autora smatra da RQ nije niti senzitivan niti specifičan za određivanje vrste supstrata koji se metabolizira, nego da bi se trebao koristiti kao marker provjere ispravnosti mjerenja jer normalni biološki raspon vrijednosti iznosi 0,67-1,3 i odstupanje bi sugeriralo neispravno mjerenje (10).

Mjerenje se može izvoditi na pacijentima koji su mehanički ventilirani ili koji dišu spontano (Slika 3). Kod pacijenata koji su mehanički ventilirani postoje dva načina mjerenja, ovisno o vrsti kalorimetra, a u oba zrak do uređaja dolazi putem sklopa koji spaja endotrahealni tubus s uređajem za mehaničku ventilaciju (6,11).

Kako bi rezultati mjerenja bili što precizniji i reproducibilniji, potrebno je obratiti pozornost na nekoliko stavki s tehničke strane. Senzori koji očitavaju koncentraciju plinova trebali bi moći odgovoriti na brze promjene u koncentracijama plinova, uz održanu stabilnost i reproducibilnost. To je osobito važno u *breath by breath* sustavu gdje je brzina odgovora

jedan od ključnih parametara za što manju grešku pri mjerenju; uz to, u tom načinu rada važan je i kvalitetan softver koji će omogućiti preciznost u sinkroniziranju dobivenih podataka (11). Posebnu pažnju treba posvetiti vrijednosti FiO_2. Naime, budući da nazivnik u Haldaneovoj transformaciji iznosi 1- FiO_2, kako se vrijednost FiO_2 približava 1, rezultat teži beskonačnosti, odnosno postaje nemjerljiv. Zato je jedno od ograničenja metode to da se ne upotrebljava kod pacijenata čiji FiO_2 prelazi 60% jer iznad te vrijednosti greška u mjerenju koncentracija plinova iznosi 10-15% i odražava se na dobivenu vrijednost VO_2 (11,52). Uz navedeno, tijekom izvođenja mjerenja bitno je uvjeriti se u nepostojanje istjecanja zraka iz sustava, metoda se ne bi trebala izvoditi na pacijentima koji su tek došli s operacijskog zahvata (dok se anestetici ne eliminiraju iz organizma) te je potrebno uređaje redovito održavati i kalibrirati (11).

Tablica 4. Jednadžbe za indirektnu kalorimetriju. Prilagođeno prema (10). VO_2, potrošnja kisika (L/min); VCO_2, proizvodnja ugljikova dioksida (L/min); VI, volumen inspirija (L); VE, volumen ekspirija (L); FiO_2, frakcija udahnutog kisika; FeO_2, frakcija izdahnutog kisika; $FiCO_2$, frakcija udahnutog ugljikova dioksida; $FeCO_2$, frakcija izdahnutog ugljikova dioksida; FiN_2, frakcija udahnutog dušika; FeN_2, frakcija izdahnutog dušika; REE, utrošak energije u mirovanju (kcal/dan).

Za dobivanje vrijednosti VO_2 i VCO_2 potrebno je izmjeriti i izračunati udahnute i izdahnute koncentracije kisika (FiO_2, FeO_2) i ugljikovog dioksida ($FiCO_2$, $FeCO_2$) te minutne volumene udaha i izdaha (V_I, V_E). Jednadžbe su sljedeće:

$$VO_2 = V_I \times FiO_2 - V_E \times FeO_2$$
$$VCO_2 = V_E \times FeCO_2 - V_I \times FiCO_2.$$

Budući da je tehnički zahtjevno mjeriti male promjene između V_I i V_E, V_I se najčešće računa koristeći Haldaneovu transformaciju koja pretpostavlja da je N_2 konstantne koncentracije u udahu i u izdahu.

$$V_I = \frac{FeN_2}{FiN_2} \times V_E$$
$$FeN_2 = (1 - FeO_2 - FeCO_2)$$
$$FiN_2 = (1 - FiO_2 - FiCO_2)$$

$FiCO_2$ najčešće je izrazito malih vrijednosti pa se zanemaruje.

$$VO_2 = \frac{[(1 - FeO_2 - FeCO_2) \times (FiO_2 - FeO_2) \times V_E]}{(1 - FiO_2)}$$

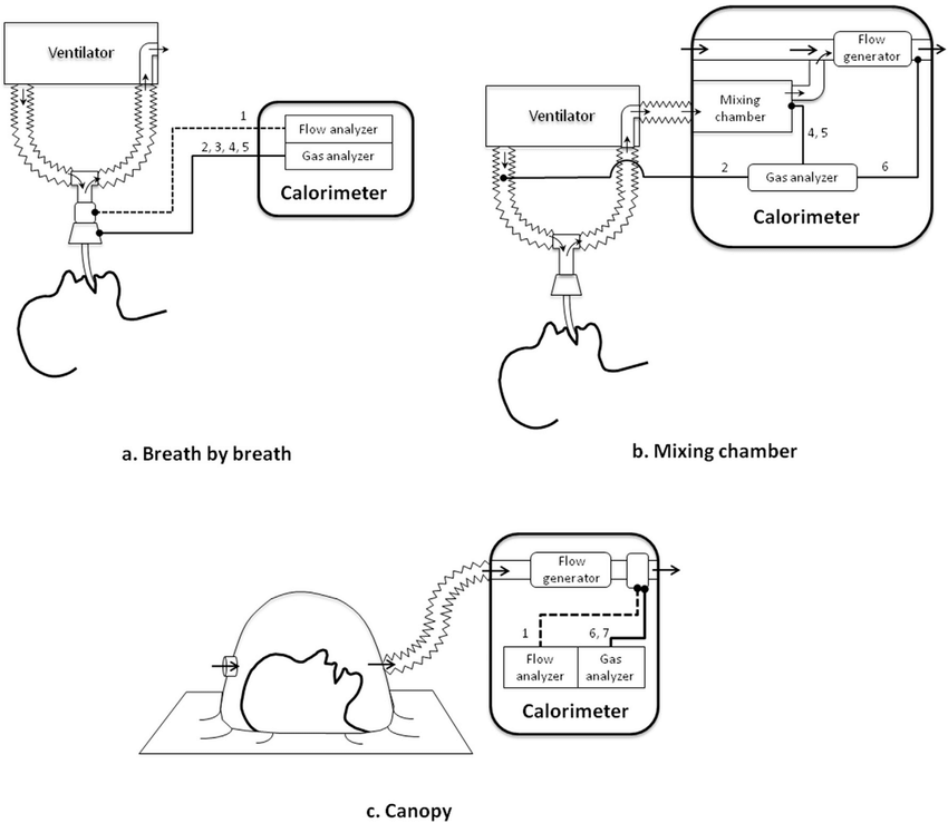
Weirova jednadžba glasi:

$$(R)EE = [(VO_2 \times 3{,}941) + (VCO_2 \times 1{,}11)] \times 1{,}44$$

Napomena: U originalnoj Weirovoj jednadžbi uključena je i vrijednost dušika u urinu, međutim s obzirom na Haldaneovu transformaciju, taj je dio jednadžbe zanemaren.

Tablica 5. Povezanost respiratornog kvocijenta i supstrata. Napravljeno prema podacima iz (55).

Supstrat	RQ
Etanol, ketoni	0,67
Oksidacija masti	0,71
Oksidacija proteina	0,82
Oksidacija mješavine supstrata	0,85
Oksidacija ugljikohidrata	1,0
Lipogeneza	1,0-1,2



Slika 3. Prikaz izvođenja i principa indirektne kalorimetrije. Preuzeto i prilagođeno iz (11).

a) *Breath by breath* sustav kontinuirano mjeri sastav i protok dišnih plinova pri čemu analizatori sastava i protoka djeluju sinkronizirano kako bi se izračunale vrijednosti VO_2 i VCO_2 na temelju razlika u volumenima udahnutog i izdahnutog O_2 i CO_2 u svakom udahu i izdahu; Haldaneova transformacija koristi se za izračun volumena inspirija, Weirova jednadžba za izračun REE u svakom dahu te se na kraju postupka dobije prosječna vrijednost za vrijeme mjerenja. Prednost ove metode je što može mjeriti brze promjene REE u kratkim intervalima te se kalorimetar može smjestiti u manje uređaje (ručno prenosive, uz krevet bolesnika), međutim tehnološki nedostatak duljeg vremena potrebnog za odgovor sustava analizatora plinova i samog softvera otvara prostor za pogreške. b) *Mixing chamber* sustav naziva se tako jer se izdahnuti zrak skuplja u zasebnu „komoru za miješanje“ gdje se analizira i izračunavaju se vrijednosti FeO_2 i $FeCO_2$, a zatim se eliminira kroz posebnu komoru stalnog protoka u kojoj se miješa sa sobnim zrakom. Mjeri se CO_2 u razrijeđenom plinu i množi s vrijednosti protoka kako bi se dobila vrijednost VCO_2 te se, nakon izračunavanja RQ, dobije vrijednost VO_2. Prednost ove metode je dobivanje stabilnih vrijednosti mjerenja koji su validirani u literaturi, ali zahtijeva postojanje velikih uređaja koji mogu biti nešto zahtjevniji za rukovanje i održavanje. c) U pacijenata koji spontano dišu mjerenje se izvodi pomoću zatvorene komore ili maske za lice, a za pouzdano mjerenje potrebno se posebno pobrinuti da

nema nehotičnog propuštanja zraka. Princip je sličan kao kod *mixing chamber* sustava; generator protoka usmjerava zrak prema van, izdahnuti zrak se razrjeđuje, mjere se vrijednosti frakcija kisika i ugljikova dioksida u razrijeđenom zraku te se izračunavaju vrijednosti VO_2 i VCO_2. Vrijednosti FiO_2 i $FiCO_2$ budu pretpostavljene kao vrijednosti na sobnom zraku ili izmjerene, što ovisi o vrsti kalorimetra. 1: analiza protoka; 2: FiO_2; 3: $FiCO_2$; 4: FeO_2; 5: $FeCO_2$; 6: CO_2 u razrijeđenom plinu; 7: O_2 u razrijeđenom plinu; male strelice: protok zraka tijekom respiracije; puna linija: uzorkovanje plinova; iscrtana linija: signal za analizu protoka; masno otisnuta strelica: konstantan protok.

Što se tiče uređaja, zlatni standard s kojim se i danas uspoređuju najnoviji uređaji je, iako proizveden prije više od 35 godina, Deltatrac Metabolic Monitor® tvrtke Datex iz Finske (10,11,56). Mjerenja se mogu izvoditi i na mehanički ventiliranim i na pacijentima koji spontano dišu, a princip rada je *mixing chamber*; koristi se i danas, ali se više ne proizvodi pa u slučaju kvara, uglavnom nema dostupnih dijelova za popravak (11). Od ostalih uređaja na tržištu postoje Quark RMR® (Cosmed, Italija), E-COVX® (Datex-Ohmeda, Finska), CCM Express® (Medgraphics, SAD) i Vmax® (Vyaire, SAD), a u usporedbi s Deltatracom® većina se pokazala nešto lošijom, odnosno neprikladnijom opcijom za korištenje u kritično oboljelih, a pojedini nisu niti validirani za korištenje u JIM-u (10,53,57). Iz tog razloga oformljena je grupa stručnjaka pod nazivom *The International Study Group for Indirect Calorimetry* (ICALIC) kako bi razvila i testirala uređaj koji će biti optimalan za primjenu u stvarnim kliničkim uvjetima uz financijsku pomoć dvaju stručnih društava, ESCIM-a (engl. *European Society of Intensive Care Medicine*) i ESPEN-a (11). Razvijen je uređaj Q-NRG® (Cosmed, Italija) te *in vitro* validiran u odnosu na masenu spektrometriju; utvrđeno je da su očitanja unutar 5% raspona u odnosu na masenu spektrometriju do vrijednosti FiO_2 od 70%, dakle više u odnosu na ostale uređaje (58). Osim toga, napravljena je i prospektivna opservacijska multicentrična studija čiji je primarni ishod bio vidjeti koje je vrijeme potrebno za dobiti klinički relevantna mjerenja, a sekundarni usporedba dobivenih vrijednosti REE; rezultati su pokazali da je Q-NRG®-u potrebno znatno manje vremena za dobivanje klinički relevantnih rezultata mjerenja, no vrijednosti REE u nekim centrima znatnije su se razlikovale, dok su u drugima bile usporedive (59). Autori se nadaju da bi ovakvi uređaji nove generacije, tim više jer su i manji te lakše prenosivi, mogli omogućiti veću implementaciju indirektne kalorimetrije u jedinice intenzivne medicine te samim time i optimalnu i individualiziraniju nutritivnu potporu praćenu i boljim kliničkim ishodima (48,59).

4.2. KLINIČKI ASPEKTI

4.2.1. Indikacije

Indikacije za provođenje indirektne kalorimetrije su:

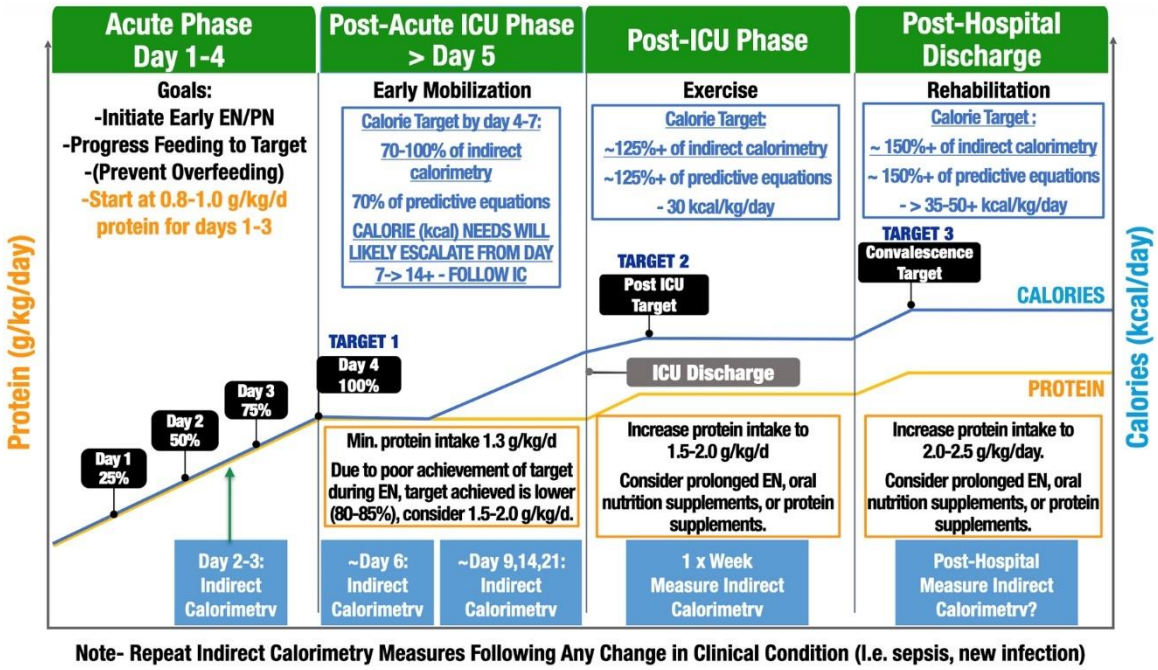
1) nemogućnost adekvatne procjene potrebnog kalorijskog unosa – u pravilu u stanjima u kojima se REE značajno i/ili često mijenja (Tablica 6),
2) neadekvatan klinički odgovor na dosadašnju nutritivnu potporu,
3) klinički znakovi prekomjernog ili nedovoljnog kalorijskog unosa (*over-* ili *underfeeding*) (6,60).

Tablica 6. Čimbenici i stanja koja utječu na REE. Napravljeno prema podacima iz (6,11,60,61). SIRS (engl. *systemic inflammatory response syndrome*), sindrom sustavnog upalnog odgovora.

Čimbenici i stanja koja utječu na REE	
Dob, spol	Trauma
Tjelesna temperatura	Opekline
Agitacija, mišićna aktivnost	Neurološki incidenti
Hiper/hipotireoidizam	Sepsa
Metabolička acidoza/alkaloza	Multiorgansko zatajenje
Periferni edemi, ascites	SIRS
Hiper/hipoventilacija	Akutni ili kronični respiratorni distres
Stresni odgovor (katekolamini, glukagon, noradrenalin)	Lijekovi (beta-blokatori, sedativi, mišićni relaksansi)
Over/underfeeding	Paraliza, koma

Kao što je vidljivo iz Tablice 6, većina nabrojanih stanja i faktora pronalazi se kod pacijenata u jedinicama intenzivne medicine pa je preporuka u ESPEN i ASPEN smjernicama da se indirektna kalorimetrija napravi svim pacijentima kod kojih je to moguće kad god je to moguće i kad je dostupna (7,14), osobito kod pacijenata koji su mehanički ventilirani. Budući da je se REE u kritičnoj bolesti često mijenja, ovisno o fazi, jednokratno izvođenje indirektne kalorimetrije u većini slučajeva nije dovoljno, nego je potrebno ponavljati mjerenja svaka dva do tri dana i ovisno o kliničkom statusu pacijenta te ju treba koristiti kao metodu monitoringa

rezultata nutritivnih intervencija kako bi se izbjegle komplikacije prekomjernog ili nedovoljnog kalorijskog unosa (6,20). Primjer predloženog algoritma za personalizirani monitoring nutricije pacijenata u jedinicama intenzivne medicine pomoću indirektne kalorimetrije prikazan je na Slici 4.



Slika 4. Primjer algoritma za personaliziranu nutritivnu potporu u jedinicama intenzivne medicine vođenu indirektnom kalorimetrijom. Preuzeto iz (62).

4.2.2. Uvjeti za optimalnu izvedbu i ograničenja metode

Kako bi dobiveni rezultati mjerenja bili što pouzdaniji, potrebno je imati na umu ograničenja metode i zadovoljiti nekoliko uvjeta prije i tijekom provedbe mjerenja.

S aspekta pacijenta, kandidati za indirektnu kalorimetriju nisu pacijenti s $FiO_2 > 0,6$ (0,7 za Q-NRG®), PEEP > 12 cm H_2O i vršnim tlakom u dišnim putevima većim od 30 cm H_2O, pacijenti s pneumotoraksom, supkutanim emfizemom, traheoezofagealnom fistulom, torakalnim drenom i sl. zbog mogućnosti istjecanja zraka te pacijenti koji su priključeni na visoke protoke kisika putem nosnog katetera ili na neinvazivnu ventilaciju (11,56,60,63). Relativno ograničenje imaju pacijenti koji se nalaze na kontinuiranoj bubrežnoj nadomjesnoj terapiji (engl. *continuous renal replacement therapy*, CRRT) i uređaju za izvantjelesnu membransku oksigenaciju (engl. *extracorporeal membrane oxygenation*, ECMO) jer

zahtijevaju prilagodbu metode (64,65). Pacijenti koji spontano dišu, a klaustrofobični su, imaju mučninu, povraćaju ili ne toleriraju masku za lice ili boravak u komorici, ne bi trebali biti podvrgnuti mjerenju (6). Dodatno je potrebno osigurati da je pacijent stabilan, neagitiran, da se što je moguće manje pomiče te da se sat vremena prije mjerenja ne rade invazivne procedure, fizikalna terapija ili bilo kakva mobilizacija, ne mijenjaju doze lijekova (osobito sedativa, katekolamina, analgetika i sl.), parametri uređaja za mehaničku ventilaciju te da se tjelesna temperatura pacijenta ne mijenja za više od 1° C (11,56).

Uređaj nakon uključivanja treba kalibrirati (ako tako nalažu upute proizvođača), a za početak mjerenja treba postići tzv. *steady-state period* koji obilježavaju male varijacije vrijednosti VO_2 i VCO_2 (manje od 10%), odnosno koeficijent varijacije za vrijednosti VO_2 i VCO_2 zasebno manje od 5% unutar pet minuta ili manje od 10% unutar 25 minuta da bi se rezultati dobiveni mjerenjem mogli smatrati pouzdanima; koeficijent varijacije omjer je standardne devijacije zadane vrijednosti i srednje (prosječne) vrijednosti iste (11,56,60). Trajanje mjerenja ovisi o uređaju, kod starijih uređaja to iznosi oko 20-30 minuta, dok se prilikom proizvodnje novih uređaja teži da trajanje iznosi desetak minuta za dobivanje adekvatnih rezultata, a to je pokazano za uređaj Q-NRG® u već navedenoj studiji (59).

Tijekom mjerenja treba zabilježiti sve eventualne promjene stanja pacijenta, npr. agitaciju i tjelesne pokrete, promjene u vazoaktivnim lijekovima, bilo kakve događaje koji su doveli do promjene u parametrima disanja i slično, a nakon mjerenja izvršiti mjere dezinfekcije (11).

Osim varijacije vrijednosti VO_2 i VCO_2, treba obratiti pozornost na vrijednosti respiratornog kvocijenta jer vrijednosti RQ manje od 0,6 ili više od 1,2 mogu sugerirati da se radi o neispravnom mjerenju (11,56,60).

4.2.3. Preporuke

Zbog dokazane nepreciznosti u određivanju REE prilikom korištenja jednadžbi za predviđanje, i ESPEN i ASPEN u svojim smjernicama preporučuju korištenje indirektne kalorimetrije kod mehanički ventiliranih pacijenata za određivanje optimalne nutritivne potpore (7,14). U slučajevima kad indirektna kalorimetrija nije dostupna, ESPEN savjetuje korištenje metode određivanja REE pomoću VCO_2 dobivenog iz uređaja za mehaničku ventilaciju jer je, iako neprecizija od indirektne kalorimetrije, ipak preciznija metoda od

korištenja jednadžbi, a u slučaju postavljenog katetera u plućnoj arteriji, Fickova metoda se može koristiti za izračun VO_2; kad nijednu od prethodnih metoda nije moguće upotrijebiti, savjetuje se korištenje jednostavnih jednadžbi baziranih na tjelesnoj težini, kao što je 20 – 25 kcal/kg/dan (7). U ASPEN/SCCM smjernicama iz 2016. godine savjetuje se korištenje jednadžbi za predviđanje ili jednostavnu jednadžbu 25 – 30 kcal/kg/dan za određivanje energetskih potreba i napominju kako je potrebno mjerenje ili procjenu energetskih potreba redovito revidirati, više od jedanput tjedno uz brigu oko osiguravanja optimalnog kalorijskog i proteinskog unosa (14), dok nove smjernice donose preporuku o korištenju formule 12 – 25 kcal/kg/dan tijekom 7 – 10 dana boravka u JIM-u (16).

Vrijedi napomenuti da je razina dokaza u obje preporuke relativno niska, odnosno ESPEN smjernice daju preporuku temeljenu na strogom konsenzusu (95%), a ASPEN-ova preporuka nosi oznaku vrlo niske kvalitete dokaza, a rezultat je to nedostatka dokaza iz randomiziranih kliničkih studija o utjecaju indirektne kalorimetrije, odnosno primjene REE određenog tom metodom kao nutritivnog terapijskog cilja, na ishode u vidu kratkoročnog i dugoročnog mortaliteta, duljine hospitalizacije u JIM-u i sl., ali i nedostatka provedenih metodološki kvalitetnih randomiziranih kliničkih studija s dovoljnim brojem ispitanika.

4.3. UTJECAJ NA ISHODE I USPOREDBA S JEDNADŽBAMA ZA PREDVIĐANJE KALORIJSKIH POTREBA

Jedan od razloga zašto indirektna kalorimetrija nije široko upotrebljavan alat za procjenu REE je nedostatak znanstvenih dokaza koji bi opravdali korištenje ove metode koja, iako preciznije određuje REE u odnosu na jednadžbe za predviđanje kalorijskih potreba, nije najjednostavnija za korištenje u jedinicama intenzivne medicine. Nabava i održavanje uređaja, potencijalni kvarovi koji mogu utjecati na rezultate mjerenja (npr. istjecanje zraka iz zatvorenog sustava), ograničenja metode zbog kojih se ne može primijeniti kod dijela kritično oboljelih pacijenata, duljina trajanja izvođenja metode i uvjeti koji se trebaju postići za dobivanje adekvatnih rezultata mjerenja, a što nije uvijek moguće u uvjetima jedinica za intenzivnu medicinu, nepostojanje jasnih smjernica o tome koliko često treba provoditi mjerenja, kad započeti te što raditi kad se dobije vrijednost REE, potreba za educiranjem osoblja koji bi mogli procijeniti adekvatnost rezultata i interpretirati ih; sve su to čimbenici koji su doveli do toga da je, u svjetlu nedostatka čvrstih dokaza o pozitivnom utjecaju na ishode pacijenata, indirektna

kalorimetrija nedostupna metoda u jedinicama intenzivne medicine, ne samo u Europi, nego i u svijetu (66,67).

Mnogo je istraživanja koja uspoređuju vrijednosti REE dobivene mjerenjem indirektnom kalorimetrijom i izračunom iz jednadžbi za predviđanje i promatraju utjecaj na ishode, osobito u populaciji kritično oboljelih pacijenata. Dio takvih istraživanja odnosi se na heterogene populacije pacijenata u jedinicama intenzivne medicine (68–71), a druge promatraju određene skupine kritično oboljelih pacijenata, često nakon traumatskih ozljeda ili pojedinih kirurških zahvata (72–77). Rezultat dobiven jednadžbom smatra se preciznim ako se nalazi u rasponu od ±10% u odnosu na rezultat dobiven indirektnom kalorimetrijom. Sva navedena istraživanja ističu da su jednadžbe za predviđanje generalno neprecizne u odnosu na vrijednosti dobivene indirektnom kalorimetrijom, međutim u nekim istraživanjima, u određenim populacijama pacijenata, pojedine jednadžbe pokažu se dovoljno preciznima, iako se ne može govoriti o dokazima koji bi bili dovoljni za izdavanje službene preporuke (71,73,74,76).

U zadnje tri godine publicirana su tri sustavna pregleda s metaanalizom (78–80) koji su u fokusu imali usporedbu nutritivne potpore vođene mjerenjem indirektnom kalorimetrijom i procijenjene jednadžbama za predviđanje kalorijskog unosa na kliničke ishode kritično oboljelih pacijenata u jedinicama intenzivne medicine. Sva tri rada obuhvaćala su randomizirane kliničke pokuse, uz napomenu da su Tatucu-Babet i sur. (78) u obzir uzimali i nerandomizirane studije, te su izabrana istraživanja koja su obuhvaćala kritično oboljele odrasle osobe raspoređene u dvije grupe: u intervencijskoj se grupi REE određivao mjerenjem indirektnom kalorimetrijom te uspoređivao s kontrolnom grupom gdje se REE određivao jednadžbama za predviđanje, s napomenom da su Pertzov i sur. (80) uključili studije koje su uspoređivale izokalorijsku prehranu vođenu indirektnom kalorimetrijom (kalorijski unos > 80% REE; intervencijska grupa) i hipokaloričnu prehranu vođenu ili jednadžbama za predviđanje ili primjenom kalorijskog unosa u iznosu manjem od 80% REE izmjerenog indirektnom kalorimetrijom. Primarni ishod u svim radovima bio je kratkoročni mortalitet, ali različito definiran: kao mortalitet u JIM-u ili bolnici ili smrtni ishod unutar 90 dana od prijema (79), 28-dnevni mortalitet od svih uzroka (80) ili bolnički mortalitet (78). Sekundarni ishodi bili su slični, a uključivali su dugoročni mortalitet, mortalitet u JIM-u, trajanje mehaničke ventilacije, duljinu boravka (engl. *lenght of stay*, LOS) u JIM-u i/ili bolnici, neželjene pojave (gastrointestinalnu disfunkciju, hiper- ili hipoglikemiju), učestalost nozokomijalnih infekcija, dane bez mehaničke ventilacije (engl. *ventilator-free days*) te utjecaj na mišićnu masu i mišićnu snagu. Broj uključenih studija i ispitanika bio je različit,

kao i kriteriji za uključivanje i isključivanje radova pa su tako neke studije analizirane u sva tri rada, neke su isključene, a određene zbog datuma objavljivanja u pojedine radove nisu niti mogle biti uključene. Tatucu-Babet i sur. uključili su četiri studije s 396 ispitanika, Duan i sur. osam studija s 911 ispitanika, a Pertzov i sur. četiri studije s uzorkom od 1052 ispitanika.

Duan i sur. te Pertzov i sur. opazili su povezanost intervencijskih grupa s primarnim ishodima: kratkoročni mortalitet smanjio se u grupi čiji je energijski unos određivan indirektnom kalorimetrijom (RR = 0,77; 95% CI 0,60-0,98; p = 0,03) (79), odnosno izokalorijska prehrana određena indirektnom kalorimetrijom povezana je sa smanjenim 28-dnevnim mortalitetom u usporedbi s hipokalorijskom strategijom (RR = 0.79, 95% CI 0.63–0.99; p = 0.04) (80), dok Tatucu-Babet i sur. nisu opazili povezanost između bolničkog mortaliteta i korištenja indirektne kalorimetrije za postavljanje nutritivnog cilja (78). Sekundarni ishodi uglavnom se nisu pokazali povezanima s ijednom od promatranih skupina, osim trajanja mehaničke ventilacije za koju je u jednom radu opaženo da je korištenje indirektne kalorimetrije povezano s dužim srednjim trajanjem mehaničke ventilacije (78), a u drugom ta razlika nije opažena (79). Ono što treba istaknuti je, a naglasili su i autori članaka (78,79), da je prehrana vođena indirektnom kalorimetrijom rezultirala većim unosom proteina i energije (bližim izmjerenim ciljnim vrijednostima); 89-106% u intervencijskoj grupi u odnosu na 56-79% u kontrolnoj grupi (79).

Iako se navedeni rezultati mogu činiti ohrabrujućima, treba imati na umu ograničenja studija. Prvi i najveći problem je mali broj studija s malim brojem ispitanika čime se snaga istraživanja automatski dovodi u pitanje. To na posredan način može govoriti o zastupljenosti indirektne kalorimetrije u jedinicama intenzivne medicine – velik je problem u pribavljanju dovoljnog broja ispitanika koji zadovoljavaju kriterij provedenog mjerenja indirektnom kalorimetrijom. Tako se u odgovoru na provedenu TICACOS studiju, veliku multicentričnu studiju, koja nije pokazala razliku u ishodima prehrane vođene indirektnom kalorimetrijom u odnosu na onu vođenu jednadžbama za predviđanje (81), dio autora s pokrićem pita kako je moguće da se u sedam centara u kojima se provodila studija tijekom šest godina nije moglo skupiti više od 417 (339 u protokol uključenih) ispitanika, a nisu ponuđene informacije o kriterijima isključenja ispitanika (82). Nadalje, među analiziranim studijama različito kvalitetno se izvještava o drugim čimbenicima koji mogu utjecati na ishode: o kvaliteti provedenog mjerenja, broju ponavljanja mjerenja, unosu nenutritivnih kalorija u obliku propofola i 5% dekstroze, o postojanju netolerancije enteralnog načina prehrane, drugim neželjenim događajima kao što su hiper- i hipoglikemija. Velik problem je svakako

neujednačenost strategija nutritivne terapije; za dio studija nema podataka o tome kakve su, a u ostalima se radi o različitom početku unosa, (ne)prilagodbi metaboličkoj fazi kritične bolesti, različitom načinu unosa i formulama koje se koriste, različitoj količini proteina koji se primjenjuje, a za koji postoje određene naznake da može biti samostalan čimbenik koji utječe na ishod (2).

Nadalje, zahtjevno je izvući jedinstvene zaključke iz ovih sustavnih pregleda jer, iako su primarni ishodi usmjereni na kratkoročni mortalitet, postoje velike razlike u definiciji kratkoročnog mortaliteta (28 dana, 90 dana, bolnički ili mortalitet u JIM-u) te poteškoće s dugoročnim mortalitetom koji je opet različito definiran ili se ne prijavljuje adekvatno. Unutar studija postoje i razlike u trajanju intervencije što također otežava izvođenje zaključaka. Osim toga, Pertzov i sur. uključili su studije koje proučavaju dvije strategije prehrane u JIM-u i na temelju toga proučavaju ishode povezane s indirektnom kalorimetrijom, što samo uvodi dodatne čimbenike koji mogu utjecati na rezultate, a teško ih je kontrolirati. Štoviše, autori u članku navode da je „…moguće da je razlika u mortalitetu u ovom pregledu rezultat kasnijeg započinjanja parenteralne prehrane zajedno s dobrobiti koja proizlazi iz izokalorične indirektnom kalorimetrijom vođene prehrane.“ (80)

Uz navedeno, potrebno je imati na umu i nekoliko sustavnih pogrešaka koje se javljaju u analiziranim studijama. Ono što je najočitije, i u kontekstu definicije optimalnog randomiziranog kliničkog pokusa najproblematičnije, jest nedostatak zasljepljivanja (engl. *blinding*) ispitanika i ispitivača tijekom istraživanja koje je, zbog načina izvođenja metode, zapravo prilično nemoguće izvesti te će vjerojatno biti problem i u budućim istraživanjima. U dijelu studija problem je i sa nezasljepljivanjem istraživača koji daju procjenu ishoda (engl. *blinding of outcome assessment*), a što bi se moglo i trebalo primijeniti s obzirom na to da se druga zasljepljivanja teško mogu primijeniti. Od ostalih pogreški, autori procjenjuju da, barem u dijelu studija, postoji visok rizik od pogreške prikrivanja raspodjele (engl. *allocation concealment – selection bias*), pogreške nepotpunih podataka o ishodima (engl. *incomplete outcome data – attrition bias*) te nizak ili nejasan rizik od ostalih pogreški (78,80). Većina studija su provedene u jednoj ustanovi što može ograničiti vanjsku validnost.

Iz svega navedenog može se zaključiti da postoji potreba za provođenjem dodatnih kontroliranih kliničkih studija s puno većim uzorkom ispitanika. Također, bilo bi poželjno jedinstveno definirati kratkoročni i dugoročni mortalitet te ostale ishode koji su od kliničkog značaja kako bi kao promatrani ishodi u različitim studijama bili što sličniji, a samim time i komparabilniji. Nadalje, ujednačavanje nutritivnih strategija pomoglo bi minimalizirati druge

čimbenike koji utječu na ishode, a dosljednost u praćenju pacijenata i prijavljivanju ishoda moglo bi biti od pomoći u rješavanju trenutno postojećih nedoumica. Izuzetno korisna informacija proizašla iz ovih istraživanja, a koja nije bila uključena u promatrane ishode, bolji je kalorijski unos u pacijenata čija je nutritivna potpora vođena indirektnom kalorimetrijom, imajući na umu da kritično oboljeli pacijenti unose tek oko 56±30% planiranog energetskog unosa (2). No, treba uzeti u obzir i to da je jedinica intenzivne medicine dinamično mjesto u kojem nutritivna potpora često nije prva na listi prioriteta te da zbog prirode bolesti i stanja pacijenata koji se tamo nalaze te opsega medicinskih intervencija koje su im potrebne nije moguće u potpunosti eliminirati ili zanemariti čimbenike koji utječu na mortalitet i/ili morbiditet. Stoga, možda mortalitet kao primarni ishod nije odgovarajući za nutritivne intervencije, nego bi primarni ishodi više trebali biti usmjereni na drugi i ostale tjedna boravka, ne samo u JIM-u, nego i na odjelu gdje bi rezultati kontinuiranih nutritivnih intervencija bili vidljiviji.

Tome u prilog govori i nedavno objavljeno istraživanje Rousseau i sur. (83) koje je uspoređivalo energetske potrebe određene indirektnom kalorimetrijom i jednadžbama za predviđanje u pacijenata nakon otpusta iz JIM-a. Većina istraživanja fokusirana je uglavnom na akutnu fazu bolesti pa su literaturni podaci o energetskim potrebama pacijenata koji prežive boravak u JIM-u podosta skromni, ali poznato je da rizik od malnutricije i njenih posljedica u toj fazi i dalje visok, a rezultati gore navedenog istraživanja pokazuju da, iako se radi o fazi oporavka od kritične bolesti u kojoj REE više ne bi trebao toliko fluktuirati, jednadžbe za predviđanje i dalje nisu toliko precizne u odnosu na indirektnu kalorimetriju koja, s obzirom na dolazak novih, manjih, praktičnijih uređaja na tržište, postaje sve dostupnija za širu upotrebu i izvan jedinica intenzivne medicine (83).

S druge strane, McClave i Omer (67) argumentiraju zašto indirektna kalorimetrija nije nužna za osiguravanje optimalne nutritivne potpore. Analizom dijela istraživanja koja su bila uključena u gore navedene sustavne preglede, autori ističu da se vrijednosti REE dobiveni indirektnom kalorimetrijom u velikoj mjeri podudaraju s vrijednostima dobivenim korištenjem jednostavne formule bazirane na tjelesnoj težini, 25 kcal/kg/dan, te da bi korištenje te formule moglo odgovarati poželjnom kalorijskom unosu u prvom tjednu kritične bolesti koji ne bi trebao iznositi 100% REE, nego oko 50-80%, što zapravo implicira da precizno mjerenje REE nije niti potrebno. Također, budući da nije pokazano značajno poboljšanje ishoda korištenjem indirektne kalorimetrije za mjerenje REE, autori smatraju kako bi indirektna kalorimetrija mogla naći svoje mjesto, osim kao alat za edukaciju, kad se

pacijent počne oporavljati od kritične bolesti, osobito ako se radi o kompleksnim pothranjenim pacijentima, pacijentima sa sarkopenijom, znatnim opeklinama, velikim kirurškim ranama i sl. te posebno ističu slučajeve pacijenata s anasarkom, amputacijom ekstremiteta ili ekstremima BMI-ja te stanjima kao što su sepsa ili zatajenje organa kad jednadžbe za predviđanje postaju značajno neprecizne i neadekvatne za korištenje (67).

Sundström Rehal i sur. su, na temelju nedavno provedenih opservacijskih i kohortne studije (84–86) u kojima je opažen smanjen omjer VO_2:laktat i smanjenje VCO_2 tijekom vremena (84) te smanjene vrijednosti VO_2 i VCO_2 u kombinaciji s povišenim vrijednostima laktata (85) u kritično oboljelih pacijenata koji nisu preživjeli, kao i povezanost između poremećene dopreme kisika tkivima u ranoj fazi kritične bolesti i mortaliteta (86), predložili korištenje indirektne kalorimetrije za mjerenje promjena VO_2 i VCO_2 u kritičnoj bolesti kako bi se koristili kao prognostički markeri ili alat za detekciju pacijenata s poremećenim staničnim metabolizmom kisika (66).

4.4. INDIREKTNA KALORIMETRIJA I COVID-19

Tijekom trajanja COVID-19 pandemije oko 14% oboljelih (87) razvio je težak oblik bolesti karakteriziran dispnejom i hipoksemijom te razvojem progresivnog zatajenja disanja zbog čega su zahtijevali različite oblike potpore disanja te su bili pod visokim rizikom od dugotrajne kritične bolesti i smrti (88). Kako se radilo o pacijentima koji u jedinicama intenzivne medicine najčešće provedu više od 48 sati, zahtijevali su i nutritivnu potporu te se dio kliničara odlučio na upotrebu indirektne kalorimetrije kao metode određivanja REE. Prvo su se pojavile manje studije (89,90) koje su dale signal o neobičnom hipermetaboličkom odgovoru u tih pacijenata, a kasnije su publicirani i drugi radovi koji tome govore u prilog (91–93).

Na početku ovog rada naveden je prikaz teoretiziranih faza akutne bolesti u kojoj, nakon rane normo/hipometaboličke te kasne hipermetaboličke faze, nastupa razdoblje oporavka s normalizacijom metabolizma, otprilike nakon 7 ili 10 dana bolesti. Ono što je opaženo u gore navedenim studijama je da teški oblik COVID-19 bolesti ne slijedi taj obrazac, nego da progresivno hipermetaboličko stanje perzistira 2-3 tjedna bolesti, pa čak do 7 tjedana trajanja mehaničke ventilacije (91–93). Uz to, navedeni obrazac progresivnog hipermetabolizma različit je u nepretilih i pretilih osoba, a razlozi za to još su nejasni (91,93).

U navedenim studijama usporedno s izvođenjem indirektne kalorimetrije, dobiveni REE uspoređivani su s vrijednostima dobivenim korištenjem jednadžbi za procjenu kalorijskih potreba; jednadžbe su bile različite za svaku studiju, a uključivale su Harris-Benedict, Mifflin-St Jeor, Ireton-Jones, Swinamer, Penn State verzije jednadžbe, jednadžbe bazirane na tjelesnoj težini te jednadžbe iz ASPEN i ESPEN smjernica (89–93). U svim studijama jednadžbe su se pokazale nepreciznima, osobito u prvom tjednu bolesti, ali od svih jednadžbi, Penn State jednadžba, odnosno njene verzije, najčešće se spominje kao ona koja koliko-toliko odražava izmjereni REE i koja bi se mogla koristiti u uvjetima kada indirektna kalorimetrija nije dostupna (91,93).

von Renesse i suradnici proučavali su kretanja REE nakon preboljenja COVID-19 infekcije i opazili da se REE izmjeren indirektnom kalorimetrijom normalizirao nakon preboljenja (20 kcal/kg) te da je to trenutak u kojem bi se trebala revidirati nutritivna potpora kritično oboljelih COVID-19 pacijenata na mehaničkoj ventilaciji. Ne preporučuju korištenje jednadžbi za predviđanje jer navode da su „…jednadžbe predvidjele *over-* ili *underfeeding* u 46-67% slučajeva.“(92)

Osim korištenja formula za predviđanje, REE se može izmjeriti pomoću VCO_2 iz uređaja za mehaničku ventilaciju i te vrijednosti, slično kao i kod ostalih kritično oboljelih pacijenata, dovoljno dobro odražavaju vrijednosti dobivene indirektnom kalorimetrijom te metoda ima prednost ispred jednadžbi za predviđanje (94).

Na kraju, treba istaknuti da korištenje indirektne kalorimetrije u pacijenata oboljelih od COVID-19 najčešće nije jednostavno, odnosno nije uvijek moguće izvesti ga. Jedan od prvih izazova bio je zaštititi osoblje i druge pacijente od prijenosa bolesti tijekom izvođenja metode i kasnijeg korištenja uređaja, a u tu svrhu objavljen je vodič za smanjenje rizika od prijenosa bolesti tijekom korištenja indirektne kalorimetrije (95). Nadalje, budući da ti pacijenti zahtijevaju supstituciju kisikom, ako nisu na mehaničkoj ventilaciji, često su na visokim protocima kisika putem nosnog katetera ili maske i zato ne mogu biti kandidati za indirektnu kalorimetriju. Ako su mehanički ventilirani, opet su često na visokim protocima kisika te FiO_2 iznosi više od 0,6(0,7), što je ograničenje metode, a uz respiratornu, često zahtijevaju i cirkulacijsku potporu pomoću ECMO uređaja što u najmanju ruku otežava, a u realnosti onemogućava primjenu indirektne kalorimetrije.

5. ZAKLJUČAK

Sumirajući sve dosad navedeno, može se reći da uloga indirektne kalorimetrije u monitoriranju nutricije u jedinicama intenzivne medicine još nije dokraja razjašnjena. Kao i svaka druga metoda, ima svoje prednosti i nedostatke, indikacije i ograničenja, svoje zagovornike te protivnike, no ono što bi u suvremenoj medicinskoj znanosti i kliničkoj praksi trebalo imati najglasniji argument su činjenice utemeljene na dokazima. Problem s indirektnom kalorimetrijom i njenom ulogom je ta što su ti dokazi, iako je metoda u kliničkoj upotrebi već najmanje dvadesetak godina, uglavnom prilično nejasni. No rekla bih da to nije isključivo stvar dostupnosti metode, pa samim time i poteškoćama u prikupljanju ispitanika, nego dio šire slike. Ostajući samo u granicama nutritivne potpore kod kritično oboljelih, manjeg i ne toliko prioritetnog područja u usporedbi sa svime ostalim što se događa u JIM-u, može se uočiti koliko je nepoznanica još uvijek prisutno. Optimalna nutritivna strategija, koja uključuje put unosa i vrstu kalorija, tempiranje i brzinu primjene, zadani energetski cilj i mnoštvo drugih aspekata, i dalje je nepoznata te samim time i otegotna okolnost za upotrebu indirektne kalorimetrije. Jer zašto upotrebljavati metodu koja, uz to što nije jednostavna za izvesti u uvjetima JIM-a, omogućava dobivanje vrijednosti za koju nije potvrđeno da je cilj kalorijskog unosa, koja je varijabilna tijekom vremena i na koju utjecaj ima velik broj čimbenika koji se teško mogu kontrolirati. No, dolazak novih, manjih i jednostavnijih uređaja na tržište moglo bi uvjetovati veću dostupnost indirektne kalorimetrije u više jedinica intenzivne medicine što bi rezultiralo većim brojem mjerenja, a posljedično i novim spoznajama o metaboličkim promjenama u kritičnoj bolesti i utjecaju na njih. Bit će zanimljivo pratiti razvoj i korištenje indirektne kalorimetrije u konvalescentnoj fazi bolesti i tijekom rehabilitacije kad dobrobiti nutritivne intervencije mogu jasnije doći do izražaja, kao i hoće li promjene u definiranju ishoda koji će više odgovarati nutritivnim intervencijama dovesti do konkretnijih rezultata istraživanja i kvalitetnijih dokaza.

Dakle, indirektna kalorimetrija ima svoje mjesto u monitoringu nutricije, no za širu zastupljenost potrebni su jasniji dokazi. Uz to, postoji prostor za proširivanje indikacija na pacijente koji izlaze iz jedinica intenzivne medicine te je sigurno da ova metoda ima budućnost, no hoće li to biti u jedinicama intenzivne medicine ili izvan njih, vrijeme i praksa će pokazati.

LITERATURA

1. Robertson LC, Al-Haddad M. Recognizing the critically ill patient. Anaesth Intensive Care Med. 2013 Jan 1;14(1):11–4.
2. Lambell KJ, Tatucu-Babet OA, Chapple LA, Gantner D, Ridley EJ. Nutrition therapy in critical illness: a review of the literature for clinicians. Crit Care Lond Engl. 2020 Feb 4;24(1):35.
3. Cuesta JM, Singer M. The stress response and critical illness: a review. Crit Care Med. 2012 Dec;40(12):3283–9.
4. Preiser JC, Ichai C, Orban JC, Groeneveld ABJ. Metabolic response to the stress of critical illness. Br J Anaesth. 2014 Dec;113(6):945–54.
5. Ndahimana D, Kim EK. Energy Requirements in Critically Ill Patients. Clin Nutr Res. 2018 Apr;7(2):81–90.
6. Delsoglio M, Achamrah N, Berger MM, Pichard C. Indirect Calorimetry in Clinical Practice. J Clin Med. 2019 Sep 5;8(9):1387.
7. Singer P, Blaser AR, Berger MM, Alhazzani W, Calder PC, Casaer MP, i sur. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. Clin Nutr Edinb Scotl. 2019 Feb;38(1):48–79.
8. Rady Rolfes S, Pinna K, Whitney E. Understanding Normal and Clinical Nutrition, Eleventh Edition. 11. izd. Boston: Cengage Learning; 2018.
9. Téblick A, Peeters B, Langouche L, Van den Berghe G. Adrenal function and dysfunction in critically ill patients. Nat Rev Endocrinol. 2019 Jul;15(7):417–27.
10. Moonen HPFX, Beckers KJH, van Zanten ARH. Energy expenditure and indirect calorimetry in critical illness and convalescence: current evidence and practical considerations. J Intensive Care. 2021 Jan 12;9(1):8.
11. Oshima T, Berger MM, De Waele E, Guttormsen AB, Heidegger CP, Hiesmayr M, et al. Indirect calorimetry in nutritional therapy. A position paper by the ICALIC study group. Clin Nutr Edinb Scotl. 2017 Jun;36(3):651–62.
12. Reintam Blaser A, Berger MM. Early or Late Feeding after ICU Admission? Nutrients. 2017 Dec;9(12):1278.
13. Patel JJ, Martindale RG, McClave SA. Controversies Surrounding Critical Care Nutrition: An Appraisal of Permissive Underfeeding, Protein, and Outcomes. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2018 Mar;42(3):508–15.

14. McClave SA, Taylor BE, Martindale RG, Warren MM, Johnson DR, Braunschweig C, i sur. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2016 Feb;40(2):159–211.
15. Reintam Blaser A, Starkopf J, Alhazzani W, Berger MM, Casaer MP, Deane AM, i sur. Early enteral nutrition in critically ill patients: ESICM clinical practice guidelines. Intensive Care Med. 2017 Mar;43(3):380–98.
16. Compher C, Bingham AL, McCall M, Patel J, Rice TW, Braunschweig C, i sur. Guidelines for the provision of nutrition support therapy in the adult critically ill patient: The American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. JPEN J Parenter Enter Nutr. 2022;46(1):12–41.
17. Hermans AJH, Laarhuis BI, Kouw IWK, van Zanten ARH. Current insights in ICU nutrition: tailored nutrition. Curr Opin Crit Care. 2023 Apr;29(2):101–7.
18. Lee ZY, Yap CSL, Hasan MS, Engkasan JP, Barakatun-Nisak MY, Day AG, i sur. The effect of higher versus lower protein delivery in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Crit Care. 2021 Jul 23;25(1):260.
19. Barth I, Beumeler LFE, Nahar-van Venrooij L, van Dijk O, Buter H, Boerma EC. The effect of protein provision and exercise therapy on patient-reported and clinical outcomes in intensive care unit survivors: A systematic review. J Hum Nutr Diet [internet]. 21.5.2023. [pristupljeno 4.9.2023.]. Dostupno na: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jhn.13188
20. Berger MM, Reintam-Blaser A, Calder PC, Casaer M, Hiesmayr MJ, Mayer K, i sur. Monitoring nutrition in the ICU. Clin Nutr Edinb Scotl. 2019 Apr;38(2):584–93.
21. Zhang D, Li Y, Ding L, Fu Y, Dong X, Li H. Prevalence and outcome of acute gastrointestinal injury in critically ill patients: A systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2018 Oct;97(43):e12970.
22. Yasuda H, Kondo N, Yamamoto R, Asami S, Abe T, Tsujimoto H, i sur. Monitoring of gastric residual volume during enteral nutrition. 27.9.2021. [pristupljeno 16.6.2023.]. U: Cochrane Database of Systematic Reviews [internet]. Hoboken (NJ): John Wiley & Sons; c2021. doi: 10.1002/14651858.CD013335.pub2
23. Lindner M, Padar M, Mändul M, Christopher KB, Reintam Blaser A, Gratz HC, i sur. Current practice of gastric residual volume measurements and related outcomes of

critically ill patients—A secondary analysis of the intestinal-specific organ function assessment study. JPEN J Parenter Enter Nutr [internet]. 28.3.2023. [pristupljeno 16.6.2023.];47(5):614-23. Dostupno na: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jpen.2502

24. Elke G, Felbinger TW, Heyland DK. Gastric residual volume in critically ill patients: a dead marker or still alive? Nutr Clin Pract. 2015 Feb;30(1):59–71.
25. Reignier J, Mercier E, Le Gouge A, Boulain T, Desachy A, Bellec F, i sur. Effect of Not Monitoring Residual Gastric Volume on Risk of Ventilator-Associated Pneumonia in Adults Receiving Mechanical Ventilation and Early Enteral Feeding: A Randomized Controlled Trial. JAMA. 2013 Jan 16;309(3):249–56.
26. Montejo JC, Miñambres E, Bordejé L, Mesejo A, Acosta J, Heras A, i sur. Gastric residual volume during enteral nutrition in ICU patients: the REGANE study. Intensive Care Med. 2010 Aug;36(8):1386–93.
27. Arunachala Murthy T, Chapple L anne S, Lange K, Marathe CS, Horowitz M, Peake SL, i sur. Gastrointestinal dysfunction during enteral nutrition delivery in intensive care unit (ICU) patients: Risk factors, natural history, and clinical implications. A post-hoc analysis of The Augmented versus Routine approach to Giving Energy Trial (TARGET). Am J Clin Nutr. 2022 Apr 26;116(2):589–98.
28. Heyland DK, Ortiz A, Stoppe C, Patel JJ, Yeh DD, Dukes G, i sur. Incidence, Risk Factors, and Clinical Consequence of Enteral Feeding Intolerance in the Mechanically Ventilated Critically Ill: An Analysis of a Multicenter, Multiyear Database. Crit Care Med. 2021 Jan 1;49(1):49–59.
29. Malbrain MLNG, Cheatham ML, Kirkpatrick A, Sugrue M, Parr M, De Waele J, i sur. Results from the International Conference of Experts on Intra-abdominal Hypertension and Abdominal Compartment Syndrome. I. Definitions. Intensive Care Med. 2006 Nov 1;32(11):1722–32.
30. De Laet IE, Malbrain MLNG, De Waele JJ. A Clinician's Guide to Management of Intra-abdominal Hypertension and Abdominal Compartment Syndrome in Critically Ill Patients. Crit Care. 2020 Mar 24;24(1):97.
31. Sallum RAA, Duarte AF, Cecconello I. Analytic review of dysphagia scales. Arq Bras Cir Dig. 2012;25(4):279–82.
32. Deane AM, Plummer MP, Ali Abdelhamid Y. Update on glucose control during and after critical illness. Curr Opin Crit Care. 2022 Aug;28(4):389.

33. Clain J, Ramar K, Surani SR. Glucose control in critical care. World J Diabetes. 2015 Aug 10;6(9):1082–91.
34. Fong KM, Au SY, Ng GWY. Glycemic control in critically ill patients with or without diabetes. BMC Anesthesiol. 2022 Jul 16;22(1):227.
35. da Silva JSV, Seres DS, Sabino K, Adams SC, Berdahl GJ, Citty SW, i sur. ASPEN Consensus Recommendations for Refeeding Syndrome. Nutr Clin Pract. 2020;35(2):178–95.
36. McKnight CL, Newberry C, Sarav M, Martindale R, Hurt R, Daley B. Refeeding Syndrome in the Critically Ill: a Literature Review and Clinician's Guide. Curr Gastroenterol Rep. 2019 Nov 22;21(11):58.
37. Heuft L, Voigt J, Selig L, Stumvoll M, Schlögl H, Kaiser T. Refeeding Syndrome. Dtsch Ärztebl Int. 2023 Feb;120(7):107–14.
38. NICE [internet]. NICE; 2006. Recommendations: Nutrition support for adults: oral nutrition support, enteral tube feeding and parenteral nutrition; 22.6.2006. [ažurirano 4.8.2017.; pristupljeno 31.8.2023.]. Dostupno na: https://www.nice.org.uk/guidance/cg32/chapter/Recommendations
39. Bharadwaj S, Ginoya S, Tandon P, Gohel TD, Guirguis J, Vallabh H, i sur. Malnutrition: laboratory markers vs nutritional assessment. Gastroenterol Rep. 2016 Nov;4(4):272–80.
40. Dong V, Karvellas CJ. Using technology to assess nutritional status and optimize nutrition therapy in critically ill patients. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2021 Mar;24(2):189.
41. Mundi MS, Patel JJ, Martindale R. Body Composition Technology: Implications for the ICU. Nutr Clin Pract. [internet]. 2019 [pristupljeno 2.8.2023.];34(1):48-58. Dostupno na: https://aspenjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/ncp.10230
42. Looijaard WGPM, Molinger J, Weijs PJM. Measuring and monitoring lean body mass in critical illness. Curr Opin Crit Care. 2018 Aug;24(4):241.
43. Prado CMM, Heymsfield SB. Lean Tissue Imaging. JPEN J Parenter Enter Nutr. 2014;38(8):940–53.
44. Kyle UG, Bosaeus I, Lorenzo ADD, Deurenberg P, Elia M, Gómez JM, i sur. Bioelectrical impedance analysis—part I: review of principles and methods. Clin Nutr. 2004 Oct 1;23(5):1226–43.

45. Mulasi U, Kuchnia AJ, Cole AJ, Earthman CP. Bioimpedance at the Bedside. Nutr Clin Pract. 2015;30(2):180–93.
46. Serón-Arbeloa C, Labarta-Monzón L, Puzo-Foncillas J, Mallor-Bonet T, Lafita-López A, Bueno-Vidales N, i sur. Malnutrition Screening and Assessment. Nutrients. 2022 Jun 9;14(12):2392.
47. Lew CCH, Yandell R, Fraser RJL, Chua AP, Chong MFF, Miller M. Association Between Malnutrition and Clinical Outcomes in the Intensive Care Unit: A Systematic Review. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2017 Jul;41(5):744–58.
48. Wischmeyer PE, Molinger J, Haines K. Point-counterpoint: Indirect calorimetry Is essential for optimal nutrition therapy in the intensive care unit. Nutr Clin Pract. 2021 Apr;36(2):275–81.
49. House M, Gwaltney C. Malnutrition screening and diagnosis tools: Implications for practice. Nutr Clin Pract. 2022;37(1):12–22.
50. Kondrup J, Rasmussen HH, Hamberg O, Stanga Z; Ad Hoc ESPEN Working Group. Nutritional risk screening (NRS 2002): a new method based on an analysis of controlled clinical trials. Clin Nutr Edinb Scotl. 2003 Jun;22(3):321–36.
51. Heyland DK, Dhaliwal R, Jiang X, Day AG. Identifying critically ill patients who benefit the most from nutrition therapy: the development and initial validation of a novel risk assessment tool. Crit Care. 2011 Nov 15;15(6):R268.
52. Cordoza M, Chan LN, Bridges E, Thompson H. Methods for Estimating Energy Expenditure in Critically Ill Adults. AACN Adv Crit Care. 2020 Sep 15;31(3):254–64.
53. Fraipont V, Preiser JC. Energy estimation and measurement in critically ill patients. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2013 Nov;37(6):705–13.
54. Schlein KM, Coulter SP. Best Practices for Determining Resting Energy Expenditure in Critically Ill Adults. Nutr Clin Pract. 2014 Feb;29(1):44–55.
55. Koekkoek WAC, Xiaochen G, van Dijk D, van Zanten ARH. Resting energy expenditure by indirect calorimetry versus the ventilator-VCO2 derived method in critically ill patients: The DREAM-VCO2 prospective comparative study. Clin Nutr ESPEN. 2020 Oct;39:137–43.
56. Achamrah N, Delsoglio M, De Waele E, Berger MM, Pichard C. Indirect calorimetry: The 6 main issues. Clin Nutr Edinb Scotl. 2021 Jan;40(1):4–14.
57. Graf S, Karsegard VL, Viatte V, Heidegger CP, Fleury Y, Pichard C, et al. Evaluation of three indirect calorimetry devices in mechanically ventilated patients: which device

compares best with the Deltatrac II(®)? A prospective observational study. Clin Nutr Edinb Scotl. 2015 Feb;34(1):60–5.

58. Oshima T, Dupertuis YM, Delsoglio M, Graf S, Heidegger CP, Pichard C. In vitro validation of indirect calorimetry device developed for the ICALIC project against mass spectrometry. Clin Nutr ESPEN. 2019 Aug;32:50–5.
59. Oshima T, Delsoglio M, Dupertuis YM, Singer P, Waele ED, Veraar C, i sur. The clinical evaluation of the new indirect calorimeter developed by the ICALIC project. Clin Nutr. 2020 Oct 1;39(10):3105–11.
60. Wooley JA, Sax HC. Indirect calorimetry: applications to practice. Nutr Clin Pract. 2003 Oct;18(5):434–9.
61. Mtaweh H, Aguero MJS, Campbell M, Allard JP, Pencharz P, Pullenayegum E, i sur. Systematic review of factors associated with energy expenditure in the critically ill. Clin Nutr ESPEN. 2019 Oct 1;33:111–24.
62. De Waele E, Jonckheer J, Wischmeyer PE. Indirect calorimetry in critical illness: a new standard of care? Curr Opin Crit Care. 2021 Aug 1;27(4):334–43.
63. De Waele E, van Zanten ARH. Routine use of indirect calorimetry in critically ill patients: pros and cons. Crit Care. 2022 May 5;26(1):123.
64. De Waele E, Jonckheer J, Pen JJ, Demol J, Staessens K, Puis L, i sur. Energy expenditure of patients on ECMO: A prospective pilot study. Acta Anaesthesiol Scand. 2019 Mar;63(3):360–4.
65. Wollersheim T, Frank S, Müller MC, Skrypnikov V, Carbon NM, Pickerodt PA, i sur. Measuring Energy Expenditure in extracorporeal lung support Patients (MEEP) - Protocol, feasibility and pilot trial. Clin Nutr Edinb Scotl. 2018 Feb;37(1):301–7.
66. Sundström Rehal M, Tatucu-Babet OA, Oosterveld T. Indirect calorimetry: should it be part of routine care or only used in specific situations? Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2023 Mar;26(2):154.
67. McClave SA, Omer E. Point-Counterpoint: Indirect Calorimetry Is not Necessary for Optimal Nutrition Therapy in Critical Illness. Nutr Clin Pract. 2021 Apr;36(2):268–74.
68. Kross EK, Sena M, Schmidt K, Stapleton RD. A comparison of predictive equations of energy expenditure and measured energy expenditure in critically ill patients. J Crit Care. 2012 Jun;27(3):321.e5-12.
69. Tatucu-Babet OA, Ridley EJ, Tierney AC. Prevalence of Underprescription or Overprescription of Energy Needs in Critically Ill Mechanically Ventilated Adults as

Determined by Indirect Calorimetry: A Systematic Literature Review. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2016 Feb;40(2):212–25.

70. Zusman O, Kagan I, Bendavid I, Theilla M, Cohen J, Singer P. Predictive equations versus measured energy expenditure by indirect calorimetry: A retrospective validation. Clin Nutr Edinb Scotl. 2019 Jun;38(3):1206–10.
71. Oliveira AC da S, de Oliveira CC, de Jesus MT, Menezes NNB, de Gois FN, da Silva JT, i sur. Comparison of Equations to Predict Energy Requirements With Indirect Calorimetry in Hospitalized Patients. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2021 Sep;45(7):1491–7.
72. Ratzlaff R, Nowak D, Gordillo D, Cresci GA, Faulhaber K, Mascha EJ, i sur. Mechanically Ventilated, Cardiothoracic Surgical Patients Have Significantly Different Energy Requirements Comparing Indirect Calorimetry and the Penn State Equations. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2016 Sep;40(7):959–65.
73. Ruan H, Tang Q, Yang Q, Hu F, Cai W. Resting Energy Expenditure Early after Cardiac Surgery and Validity of Predictive Equations: A Prospective Observational Study. Ann Nutr Metab. 2021;77(5):271–8.
74. Lee SJ, Lee HJ, Jung YJ, Han M, Lee SG, Hong SK. Comparison of Measured Energy Expenditure Using Indirect Calorimetry vs Predictive Equations for Liver Transplant Recipients. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2021 May;45(4):761–7.
75. Wu S, Iqbal S, Giroux M, Alam N, Campisi J, Razek T, i sur. Penn State equation versus indirect calorimetry for nutritional assessment in patients with traumatic brain injury. Can J Surg J Can Chir. 2022;65(3):E320–5.
76. Pelekhaty SL, Ramirez CL, Massetti JM, Gaetani D, Riggin K, Schwartzbauer G, i sur. Measured vs Predicted Energy Expenditure in Mechanically Ventilated Adults With Acute, Traumatic Spinal Cord Injuries. Nutr Clin Pract. 2021 Apr;36(2):464–71.
77. Kamel AY, Robayo L, Liang D, Rosenthal MD, Croft CA, Ghita G, et al. Estimated vs measured energy expenditure in ventilated surgical-trauma critically ill patients. JPEN J Parenter Enter Nutr. 2022;46(6):1431–40.
78. Tatucu-Babet OA, Fetterplace K, Lambell K, Miller E, Deane AM, Ridley EJ. Is Energy Delivery Guided by Indirect Calorimetry Associated With Improved Clinical Outcomes in Critically Ill Patients? A Systematic Review and Meta-analysis. Nutr Metab Insights. 2020;13:1178638820903295.

79. Duan JY, Zheng WH, Zhou H, Xu Y, Huang HB. Energy delivery guided by indirect calorimetry in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. Crit Care Lond Engl. 2021 Feb 27;25(1):88.
80. Pertzov B, Bar-Yoseph H, Menndel Y, Bendavid I, Kagan I, Glass YD, i sur. The effect of indirect calorimetry guided isocaloric nutrition on mortality in critically ill patients—a systematic review and meta-analysis. Eur J Clin Nutr. 2022 Jan;76(1):5–15.
81. Singer P, De Waele E, Sanchez C, Ruiz Santana S, Montejo JC, Laterre PF, i sur. TICACOS international: A multi-center, randomized, prospective controlled study comparing tight calorie control versus Liberal calorie administration study. Clin Nutr Edinb Scotl. 2021 Feb;40(2):380–7.
82. Casaer MP, Van den Berghe G, Gunst J. Indirect calorimetry: A faithful guide for nutrition therapy, or a fascinating research tool? Clin Nutr Edinb Scotl. 2021 Feb;40(2):651.
83. Rousseau AF, Fadeur M, Colson C, Misset B. Measured Energy Expenditure Using Indirect Calorimetry in Post-Intensive Care Unit Hospitalized Survivors: A Comparison with Predictive Equations. Nutrients. 2022 Sep 25;14(19):3981.
84. Hoeyer-Nielsen AK, Holmberg MJ, Grossestreuer AV, Yankama T, Branton JP, Donnino MW, i sur. Association Between the Oxygen Consumption: Lactate Ratio and Survival in Critically Ill Patients With Sepsis. Shock Augusta Ga. 2021 Jun 1;55(6):775–81.
85. Hirayama I, Asada T, Yamamoto M, Hayase N, Hiruma T, Doi K. Changes in carbon dioxide production and oxygen uptake evaluated using indirect calorimetry in mechanically ventilated patients with sepsis. Crit Care Lond Engl. 2021 Dec 4;25(1):416.
86. Veraar C, Fischer A, Bernardi MH, Sulz I, Mouhieddine M, Dworschak M, i sur. Absent Metabolic Transition from the Early to the Late Period in Non-Survivors Post Cardiac Surgery. Nutrients. 2022 Aug 17;14(16):3366.
87. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. JAMA. 2020 Apr 7;323(13):1239–42.
88. Berlin DA, Gulick RM, Martinez FJ. Severe Covid-19. N Engl J Med. 2020 Dec 17;383(25):2451–60.

89. Whittle J, Molinger J, MacLeod D, Haines K, Wischmeyer PE; LEEP-COVID Study Group. Persistent hypermetabolism and longitudinal energy expenditure in critically ill patients with COVID-19. Crit Care Lond Engl. 2020 Sep 28;24(1):581.
90. Yu PJ, Cassiere H, DeRosa S, Bocchieri K, Yar S, Hartman A. Hypermetabolism and Coronavirus Disease 2019. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2020 Sep;44(7):1234–6.
91. Niederer LE, Miller H, Haines KL, Molinger J, Whittle J, MacLeod DB, i sur. Prolonged progressive hypermetabolism during COVID-19 hospitalization undetected by common predictive energy equations. Clin Nutr ESPEN. 2021 Oct;45:341–50.
92. von Renesse J, von Bonin S, Held HC, Schneider R, Seifert AM, Seifert L, i sur. Energy requirements of long-term ventilated COVID-19 patients with resolved SARS-CoV-2 infection. Clin Nutr ESPEN. 2021 Aug;44:211–7.
93. Burslem R, Gottesman K, Newkirk M, Ziegler J. Energy requirements for critically ill patients with COVID-19. Nutr Clin Pract. 2022 Jun;37(3):594–604.
94. Saseedharan S, Chada RR, Kadam V, Chiluka A, Nagalla B. Energy expenditure in COVID-19 mechanically ventilated patients: A comparison of three methods of energy estimation. JPEN J Parenter Enter Nutr. 2022;46(8):1875–82.
95. Singer P, Pichard C, De Waele E. Practical guidance for the use of indirect calorimetry during COVID 19 pandemic. Clin Nutr Exp. 2020 Oct;33:18–23.

ZAHVALE

Zahvaljujem doc. dr. sc. Mirjani Lončarić-Katušin na pomoći i savjetima oko odabira teme i pisanja ovog diplomskog rada i mentoru, prof. dr. sc. Dinku Tonkoviću na strpljenju i angažmanu.

Zahvaljujem kolegama iz grupe što su bili tako divni suputnici na ovom putovanju i učinili mi studij ljepšim, zanimljivijim i jednostavnijim.

Zahvaljujem svim svojim prijateljima na potpori, razumijevanju i društvu, a posebno svojoj lašćinskoj ekipi s kojima sam se u domu osjećala kao doma.

Posljednje, ali najveće hvala ide mojoj obitelji i Davidu koji mi svakodnevno nastavljaju iskazivati beskrajnu ljubav i podršku kao i tijekom studija. Ovo je i za vas!

ŽIVOTOPIS

Rođena sam 29. svibnja 1998. godine u Karlovcu. Nakon završene osnovne škole, upisala sam opći smjer u Gimnaziji Karlovac, maturirala 2017. godine te iste godine upisala Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Tijekom studija prisustvujem aktivnostima mnogih fakultetskih sekcija i udruga, a na četvrtoj godini priključujem se vodstvu Studentske sekcije za infektologiju i ostajem do kraja studija. Zajedno s kolegama iz vodstva sudjelujem u organizaciji radionica, predavanja, kvizova, simpozija „Abeceda hepatitisa“ i drugih aktivnosti, a posebno sam ponosna na organizaciju „Male škole infektologije“. Posljednje dvije akademske godine bila sam demonstrator na Katedri za patofiziologiju. Dobitnica sam Dekanove nagrade za postignuti uspjeh u akademskoj godini 2021./2022.