

Univerzita Karlova v Praze

1. lékařská fakulta

Specializace ve zdravotnictví

Nutriční terapeut



Ing. Nikola Brichtová

Změny v nutričním stavu pacientů s cystickou fibrózou v době modulátorové léčby

Changes in nutritional status in patients with cystic fibrosis in the era of CFTR modulators

Bakalářská práce

Vedoucí závěrečné práce: doc. MUDr. Libor Fila, Ph.D.

Praha, 2024

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem řádně uvedla a citovala všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Praze dne 22.4.2024

Ing. Nikola Brichtová

Poděkování

Tímto bych ráda poděkovala vedoucímu práce doc. MUDr. Liboru Filovi, PhD. za jeho odborné rady, připomínky a čas věnovaný mé bakalářské práci.

Identifikační záznam

BRICHTOVÁ, Nikola. Změny v nutričním stavu pacientů s cystickou fibrózou v době modulátorové léčby. [*Changes in nutritional status in patients with cystic fibrosis in the era of CFTR modulators*]. Praha, 2024. 55 s., 1 příl. Bakalářská práce. Univerzita Karlova, 1. lékařská fakulta, III. interní klinika - klinika endokrinologie a metabolismu. Vedoucí práce doc. MUDr. Libor Fila, Ph.D.

Abstrakt

Cystická fibróza je vrozené onemocnění, které vede k postižení zejména dýchacího systému, ale také gastrointestinálního traktu. Nutriční stav je významným faktorem celkového zdravotního stavu a prevence malnutrice představuje klíčovou součást terapie. Nová modulátorová léčba přispívá k výraznému zlepšení zdravotního stavu, ale také kvality a délky života.

Cílem bakalářské práce bylo zhodnotit vývoj nutričního stavu po zahájení modulátorové léčby. Během práce bylo ověřeno, zda dochází ke zvýšení BMI, zda je efekt léčby ovlivněn výchozím nutričním stavem a zda se zvýšilo procento pacientů s cílovým a lepším nutričním stavem.

Výzkumný soubor tvořilo 86 pacientů z Centra cystické fibrózy ve Fakultní nemocnici v Motole. Na základě retrospektivního sběru antropometrických údajů byl hodnocen vývoj BMI. Data pocházela ze 4 měření: před léčbou a poté po 1, 3 a 6 měsíců po zahájení léčby. Zhodnocení vývoje BMI bylo provedeno pomocí Friedmanova testu a porovnání mediánových hodnot. Pro ověření vlivu výchozího nutričního stavu na efekt léčby byli pacienti rozděleni do 4 skupin. Pomocí jednofaktorové analýzy rozptylu nebo Kruskal-Wallisova testu bylo ověřeno, zda existuje statisticky významný rozdíl mezi průměrným zlepšením BMI mezi skupinami. V poslední části bylo vypočítáno zastoupení jednotlivých skupin pacientů rozdělených podle nutričního stavu v každém období.

Výsledky prokázaly, že po zahájení modulátorové léčby dochází ke zvýšení BMI. Největší změny bylo dosaženo u pacientů v malnutrici. Nebyl však prokázán statisticky významný rozdíl v průměrném zlepšení hodnot BMI mezi skupinami. Procento pacientů v cílovém nebo lepším nutričním stavu se zvýšilo ze 45 % na 62 %.

Práce potvrdila, že s novou modulátorovou léčbou dochází ke snižování počtu pacientů s malnutricí, ale také k navyšování počtu pacientů s nadváhou a obezitou. Výsledky poukazují na nutnost aktualizace nutričních doporučení, která byla doposud cílena především na prevenci a řešení malnutrice. Práce také upozorňuje na potenciální kardiometabolické rizikové faktory související s prodlužováním života a zvyšováním BMI pacientů.

Klíčová slova: cystická fibróza, nutriční stav, CFTR modulátory

Abstract

Cystic fibrosis is an inherited disease that primarily affects the respiratory system but also the gastrointestinal tract. Nutritional status is a significant factor in overall health and prevention of malnutrition is a key component of therapy. New modulator therapy contributes to major improvement in health status as well as quality and length of life.

The aim of the bachelor thesis was to evaluate the development of nutritional status after initiating modulator therapy. The study assessed whether there was an increase in BMI, whether the treatment response was affected by the initial nutritional status, and whether the percentage of patients with target and better nutritional status increased.

The research sample consisted of 86 patients from the Cystic Fibrosis Centre at the Motol University Hospital. The development of BMI was evaluated based on retrospective collection of anthropometric data. Data from 4 measurements were used: before treatment and then at 1, 3 and 6 months after starting treatment. Friedman test and comparison of median values were conducted to evaluate BMI development. Patients were divided into 4 groups to verify whether the initial nutritional status affects the treatment response. One-way ANOVA or the Kruskal-Wallis test were used to assess statistically significant difference in the average improvement in BMI between the groups. The last part examined the percentage of each group of patients divided by nutritional status in each period.

The results confirmed that the modulator therapy leads to an increase in BMI. The greatest changes in the evaluated sample were observed in patients with malnutrition. However, the results did not demonstrate statistically significant difference in the average improvement in BMI values between the groups. The percentage of patients with target and better nutritional status increased from 45 % to 62 %.

The study confirmed that with the new modulator therapy, the number of patients with malnutrition decreases, but there is also an increase in the number of patients with overweight and obesity. The results indicate the necessity to update nutritional recommendations for patients with cystic fibrosis which have been primarily focused on preventing and addressing malnutrition. The study also highlights potential cardiometabolic risk factors associated with extending the life expectancy and increasing the BMI of patients.

Keywords: cystic fibrosis, nutritional status, CFTR modulators

1 Obsah

Úvod.....	9
2 Cystická fibróza	10
2.1 Statistické údaje o cystické fibróze.....	10
2.2 Etiopatogeneze.....	11
2.3 Diagnostika.....	12
2.4 Klinický obraz CF.....	12
2.5 Léčba	13
3 Nutriční stav při CF.....	15
3.1 Malnutrice při CF	15
3.2 Gastrointestinální komorbidity	16
4 Specifika výživy pacientů s CF.....	18
4.1 Energetická potřeba	18
4.2 Vitaminy	19
4.3 Minerály a stopové prvky	21
5 Změny nutričního stavu u pacientů s CF na modulatorové léčbě	23
5.1 Změny hmotnosti a tělesné kompozice.....	24
5.2 Kardiometabolická rizika.....	25
5.3 Management nadváhy a obezity	26
6 Cíl práce a hypotézy.....	29
7 Metodika a zpracování	30
8 Charakteristika výzkumného souboru.....	31
9 Výsledky	34
9.1 Vývoj hodnot BMI.....	34
9.2 Změny BMI a tělesné hmotnosti.....	35
9.3 Změny ve složení pacientů podle nutričního stavu.....	41
10 Diskuze.....	43
11 Závěr	48
12 Seznam použité literatury.....	49
13 Seznam tabulek	53
14 Seznam grafů.....	54
15 Přílohy.....	55

Seznam zkratek

ANOVA	analýza rozptylu (analysis of variance)
BMI	index tělesné hmotnosti (body mass index)
CF	cystická fibróza
CFLD	hepatobiliární postižení související s cystickou fibrózou (cystic fibrosis liver disease)
CFRD	diabetes vázaný na cystickou fibrózu (cystic fibrosis related diabetes)
CFTR	transmembránový regulátor vodivosti (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator)
EFSA	Evropský úřad pro bezpečnost potravin (European Food Safety Authority)
ETI	označení trojkombinace léků elexakaftor/tezakaftor/ivakaftor (léčivý přípravek Kaftrio)
FN	Fakultní nemocnice
GER	gastroezofageální reflux
n. s.	nutriční stav
SD	směrodatná odchylka (standard deviation)

Úvod

Cystická fibróza je geneticky podmíněné onemocnění způsobené mutacemi chloridového kanálu. Onemocnění vede k dysfunkci žláz s vnější sekrecí a vysoké koncentraci chloridů v potu. Postižen je především dýchací systém, ale z velké části i gastrointestinální trakt, což negativně ovlivňuje nutriční stav. Velká část pacientů trpí pankreatickou insuficiencí a s tím spojenými problémy, např. malabsorpcí, hubnutím apod.

Pacienti se vlivem postižení trávicího systému často potýkají s malnutricí. Běžně se u nich také vyskytuje nedostatek vitaminů rozpustných v tucích. Nutriční intervence je nedílnou součástí terapie cystické fibrózy již od útlého věku pacientů, aby byl zajištěn zdravý růst a vývoj. V dospělosti se klade důraz na udržování optimálního BMI, které úzce souvisí se stavem plicních funkcí. Mezi základní nutriční opatření patří vysokokalorická strava s vysokým obsahem tuků. Dysfunkce zevní sekrece slinivky břišní se kompenzuje suplementováním pankreatických enzymů. Dále se u pacientů podávají vitaminy rozpustné v tucích.

Léčba cystické fibrózy byla doposud především symptomatická, zaměřená na zmírňování klinických projevů. V posledních letech se pro většinu pacientů stala dostupná kauzální modulatorová léčba, která se zaměřuje přímo na funkci chloridového kanálu. Modulátory přispívají k výraznému zlepšení zdravotního stavu, včetně prodlužování délky a kvality života pacientů. Dlouhodobě dochází ke zvyšování podílu pacientů s nadváhou a obezitou, s příchodem modulatorů se trend umocňuje a začínají se otevírat diskuze o aktualizaci nutričních doporučení.

V teoretické části této bakalářské práce jsou shrnuty základní poznatky o cystické fibróze. Dále je popsáno, jakým způsobem onemocnění ovlivňuje nutriční stav a jsou popsána základní specifika výživy. Poslední kapitola teoretické části se věnuje problematice nutričního stavu u pacientů s modulatorovou léčbou a nastiňuje možné budoucí komplikace související mimo jiné i s prodlužováním délky života a vyšším BMI.

V praktické části je pomocí statistického hodnocení ověřeno, zda zavedení modulatorové léčby vede ke zlepšení nutričního stavu. Dále je zkoumáno, zda vývoj BMI ovlivňuje výchozí nutriční stav. Nakonec bylo zhodnoceno, zda se zvýšil podíl pacientů, kteří dosáhnou cílového nebo lepšího nutričního stavu.

2 Cystická fibróza

Cystická fibróza patří mezi autozomálně recesivní dědičná onemocnění ovlivňující délku a kvalitu života. Příčinou onemocnění je řada mutací genu pro transmembránový regulátor vodivosti (tzv. gen pro CFTR protein), které narušují funkčnost žláz s vnější sekrecí. Narušení transportu iontů vede k tvorbě vazkých sekretů v dýchacím, trávicím a rozmnožovacím ústrojí a vysoké koncentraci chloridů v potu. Mezi typické projevy onemocnění patří chronické sinopulmonální onemocnění, pankreatická insuficience s malnutricí, hepatopatie, syndrom ztráty solí a azoospermie (Ong a Ramsey 2023; Fila 2014).

2.1 Statistické údaje o cystické fibróze

V evropské populaci se výskyt CF v minulosti udával přibližně 1:2500 živě narozených dětí. Tato hodnota byla odhadována na základě dat z epidemiologických studií, které měly limitace v podobě neregistrovaných případů nebo nedostatečné diagnostiky. K aktuálním odhadům incidence přispělo zavedení novorozeneckého screeningu. V roce 2007 byla incidence CF v Evropě v průměru 1:3500 a postupem času se snižuje. V USA je výskyt v celé populaci přibližně 1:4000, ale existují značné odchylky mezi různými etniky. U bělošské populace se CF projevuje nejčastěji, 1:3000. Jen málo studií se zabývá výskytem CF v menšinových populacích, ale data naznačují, že u hispánské populace je výskyt 1:6000 a u afroamerické rasy 1:10000 (Scotet et al. 2020).

Statistická data o výskytu CF v ČR shromažďuje Český registr CF spravovaný FN v Motole. Poslední vydaná zpráva za roku 2022 eviduje 698 sledovaných pacientů, z toho cca 53 % dospělých. Nejčastější typ mutace v ČR je F508del, která se vyskytuje u 599 pacientů, z toho je 305 pacientů homozygotních (mají dvě alely se stejnou mutací). 84,2 % českých pacientů suplementuje pankreatické trávicí enzymy. Již 447 pacientů bylo v roce 2022 na modulátorové léčbě (Český registr cystické fibrózy 2023).

Evropské statistické údaje o CF lze sledovat na stránkách „European Cystic Fibrosis Society“. Poslední vydaná výroční zpráva za rok 2022 uvádí, že v Evropě bylo registrováno cca 54 tisíc pacientů, 54 % z nich bylo dospělých. V 80 % případů se vyskytuje mutace F508del. 81 % nemocných užívalo pankreatické trávicí enzymy. Medián věku při úmrtí byl 33 let, z toho téměř 50 % pacientů zemřelo na následky respiračního onemocnění.

Z registrovaných pacientů v roce 2021 zemřelo 0,7 %. Průměrná hodnota BMI u dospělých pacientů byla 22,9 kg/m² (Zolin et al. 2023).

Data z USA lze sledovat na stránkách „Cystic Fibrosis Foundation“. Podle poslední vydané výroční zprávy bylo v roce 2022 registrováno 32,6 tisíc pacientů, 59,4 % z nich dospělých. U 85,4 % pacientů se vyskytuje mutace F508del. Nově diagnostikovaných pacientů zaznamenali 752, z toho téměř 60 % bylo zachyceno novorozeneckým screeningem. 91,2 % pacientů je bílé rasy. 82,1 % pacientů suplementovalo pankreatické trávicí enzymy. Medián věku při úmrtí v USA byl 36,6 let. Smrtnost pacientů byla stejně jako v evropských statistikách 0,7 %. Očekávaná doba dožití pro pacienty s CF narozené mezi lety 2018 a 2022 je 56,6 let. Medián hodnoty BMI u pacientů ve věku 20–40 let byl 23,8 kg/m² (Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry 2023).

2.2 Etiopatogeneze

CF je geneticky dané onemocnění, jehož podstatou je mutace CFTR genu, který kóduje CFTR protein. Jedná se o kanál sloužící k transportu chloridů a bikarbonátů v apikální membráně epitelálních buněk. Nachází se např. v potních žlázách, v dýchacích cestách, v gastrointestinálním traktu, v pankreatu a v chámovodu. Existuje celá řada mutací, které se klasifikují do šesti tříd podle toho, jak ovlivňují produkci CFTR proteinu. Třídy I, II a III jsou spojeny s nejvyšší koncentrací chloridů v potu, závažným plicním onemocněním a pankreatickou insuficiencí; mutace třídy IV, V a VI se vyznačují částečně zachovalou funkcí CFTR proteinu, nižší koncentrací chloridů v potu a mírnějšími projevy onemocnění (Ong a Ramsey 2023; Shteinberg et al. 2021).

Ve zdravých plicích zprostředkovává CFTR protein sekreci chloridů a tlumí absorpci sodíku, čímž reguluje hydrataci dýchacích cest. Při jeho dysfunkci dochází k dehydrataci, tvorbě a hromadění vazkého hlenu. Samočistící funkce dýchacích cest je narušena a dochází k chronické infekci a zánětu (Shteinberg et al. 2021).

V pankreatických vývodech zprostředkovává CFTR protein sekreci chloridů a bikarbonátů, které neutralizují kyselý žaludeční obsah a optimalizují pH pro funkčnost trávicích enzymů. Při CF dochází k obstrukci v kanálech pankreatu a k blokaci uvolňování trávicích enzymů. Pankreatické enzymy se hromadí v pankreatu a zvyšuje se jejich koncentrace v krvi (konkrétně imunoreaktivní trypsinogen se využívá k novorozeneckému screeningu). Postupem času může vést obstrukce, zánět a fibróza k destrukci pankreatu.

Ve střevech může hromadění hlenu způsobit střevní obstrukci a mekoniový ileus. Hepatobiliární postižení rovněž souvisí se sekrecí vazké žluče, která může vést k cholestáze a až cirhóze jater (Shteinberg et al. 2021).

2.3 Diagnostika

Existuje několik způsobů diagnostiky CF. Nejvhodnější je novorozenecký screening, který umožní včasný záchyt nemoci a intervence, neprovádí se však ve všech zemích. Pozitivní vliv novorozeneckého screeningu je vnímán nejen z hlediska fyzického (lepší zdravotní stav a přežití), ale i z hlediska psychického zdraví pacienta nemocného CF včetně jeho rodiny. Nejčastěji se provádí biochemické vyšetření imunoreaktivního trypsinogenu ze suché kapky krve odebrané z patičky novorozence. Pokud je nález pozitivní, následuje genetické vyšetření a stanovení chloridů v potu. V rámci screeningu se vyšetřují mutace s nejvyšší prevalencí v dané oblasti. Pokud se novorozenecký screening neprovádí, jsou diagnostická kritéria spojena s klinickými projevy onemocnění, případně s rodinným výskytem spolu s prokázanou dysfunkcí CFTR proteinu nebo detekcí dvou mutací CFTR genu způsobujících CF (Shteinberg et al. 2021).

Stanovení chloridů v potu je stále hlavním diagnostickým vyšetřením funkce CFTR proteinu. Fyziologická koncentrace chloridů je do 30 mmol/l. Koncentrace 60 mmol/l a více odpovídá diagnóze CF. Hraniční rozmezí 30–59 mmol/l vyžaduje další vyšetření, např. biochemické nebo genetické. Podle studií může být 6–48 % pacientům s hraniční koncentrací chloridů v potu později diagnostikována CF (Ong a Ramsey 2023; Shteinberg et al. 2021).

Pankreatická insuficience se stanovuje na základě měření koncentrace pankreatické elastázy, přičemž hraniční hodnota je 200 µg/g. Pokud je u pacienta podezření na pankreatickou insuficienci (na základě screeningu nebo klinických příznaků), je vhodné zahájit suplementaci enzymy dříve, než se insuficience potvrdí z měření koncentrace elastázy. Prevence steatorey a malabsorpce zajistí adekvátní růst a nutriční stav dítěte (Mailhot et al. 2023).

2.4 Klinický obraz CF

Klinický obraz CF se může u pacientů lišit, jelikož existuje velké množství mutací CFTR genu. Důsledkem dysfunkčního CFTR proteinu je narušený transport tekutiny

a dochází k tvorbě abnormálně vazkých sekretů, což vede k poruchám v plicích, slinivce břišní, játrech, žlučníku, střevech atd. (Ong a Ramsey 2023).

V dýchacích cestách dochází k tvorbě a hromadění vazkého sputa. Rozvíjí se chronické sinopulmonální onemocnění, které se typicky projevuje chronickým produktivním kašlem. Může postupně vést k námahové až klidové dušnosti. Snížená samočisticí funkce dýchacích cest přispívá k častým sekundárním bakteriálním infekcím a zánětům. Při exacerbaci dochází ke zhoršení plicních funkcí. Plicní selhání je nejčastější příčinou úmrtí pacientů s CF, zdroje uvádí až 85 % případů (Fila 2014).

Druhým významně postiženým systémem je gastrointestinální trakt, konkrétně pankreas, játra a střevo. Až 85 % pacientů trpí pankreatickou insuficiencí, která vede k hubnutí, plynatosti, dyspepsii, steatoree, malabsorpci (především tuků a vitaminů rozpustných v tucích) a neprospívání u dětí (Singh a Schwarzenberg 2017).

2.5 Léčba

Cystická fibróza patří mezi nevléčitelná onemocnění, ale v současné době existuje několik možností terapie, která spolu s včasnou diagnostikou prodlužují očekávanou délku života pacientů. Základem léčby jsou symptomatická opatření, která zmírňují klinické projevy nemoci. Radíme mezi ně mukolytika a respirační fyzioterapii, které zlepšují průchodnost dýchacích cest. V případě infekce se nasazují antibiotika a při obstrukčně ventilačních poruchách se využívají bronchodilatancia. Další možností je domácí oxygenoterapie pro pacienty trpící respirační insuficiencí. Jednou z posledních možností v pozdějších stádiích nemoci je transplantace plic (Fila 2014).

Pankreatická insuficience a malabsorpce se kompenzuje podáváním pankreatických enzymů (orálně či enterálně), suplementací vitaminů rozpustných v tucích a vysokokalorickou dietou. Často je u pacientů využívána enterální výživa, především sipping, případně sondová výživa a v indikovaných případech i parenterální výživa (Fila 2014).

Nový směr léčby představují CFTR modulátory, které se zaměřují na specifické mutace CFTR proteinu. Různé typy modulátorů cílí na zlepšování až dokonce obnovu jeho funkčnosti. Dělí se podle efektu do pěti hlavních skupin: potenciátory, korektory, stabilizátory, „read-through agents“ a amplifikátory. Většina výzkumů na vývoj modulátorů

se zpočátku zaměřovala na nejčastější mutaci F508del, kterou nese přibližně 82 % pacientů. Pro 10–18 % pacientů se vzácnějšími typy mutací zatím modulátorová léčba dostupná není. Vzhledem k širokému spektru vzácnější mutací a malému počtu pacientů se zvažují alternativní možnosti, např. kompenzace dysfunkčního CFTR kanálu jiným iontovým kanálem. Taková terapie by mohla být využita u všech pacientů bez ohledu na typ mutace (Lopes-Pacheco 2020).

Díky modulátorové léčbě se zvýšila i míra těhotných žen s CF. Od roku 2011 do 2021 se počet těhotenství v USA zvýšil z 253 na 636 (Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry 2023). První sledovaný případ těhotné ženy užívající modulátorovou léčbu v kombinaci ETI naznačil slibnou prognózu dětí žen s CF. Novorozené děvče s homozygotní formou mutace F508del mělo nízkou hladinu imunoreaktivního trypsinogenu, normální koncentraci pankreatické elastázy, pouze mělo zvýšené chloridy v potu. Případ představuje naději pro novorozené děti s CF, jejichž matky jsou léčené modulátory, ale zároveň poukázal na nedostatečnost novorozeneckého screeningu. Na základě vyšetření hladiny imunoreaktivního trypsinogenu byl výsledek falešně negativní. Autoři kazuistiky doporučují provádět genetické vyšetření všem dětem narozeným ženám užívajících modulátorovou léčbu (Fortner et al. 2021).

3 Nutriční stav při CF

Nutriční stav je významnou součástí celkového zdravotního stavu pacientů s CF. Z výsledku studií vyplývá, že výživový stav pozitivně koreluje s úrovní plicních funkcí. V posledních desetiletích se významně prodloužila střední délka života pacientů s CF (na přibližně 40–50 let), k čemuž přispělo několik faktorů: implementace centralizované péče, novorozenecký screening, důraz na nutriční péči a vývoj léků. Zavedení novorozeneckého screeningu umožnilo včas diagnostikovat CF a zahájit intervence, což vede k lepšímu nutričnímu stavu pacientů s CF, lepšímu růstu dětí a méně častým plicním exacerbacím. U dětí se nutriční stav sleduje pomocí ukazatelů jako je růst a obvod hlavy, u dospělých se hodnotí prostřednictvím antropometrických ukazatelů, např. tělesná hmotnost, výška, případně pomocí biochemických ukazatelů z krevních rozborů. Frekvence kontrol pacientů závisí na věku a na klinickém stavu (Cystic Fibrosis Trust 2016; Hollander et al. 2017; Sullivan a Mascarenhas 2017).

Nejpoužívanějším ukazatelem nutričního stavu u dospělých pacientů s CF je index tělesné hmotnosti (BMI). Jeho výhodou je jednoduchost, rychlost a prakticky nulové náklady na vyšetření. K určení BMI je třeba znát pouze tělesnou hmotnost a výšku. Žádoucí cílovou hodnotou BMI u dospělých pacientů s CF je 23 kg/m² u mužů a 22 kg/m² u žen – tyto hodnoty prokazatelně korelují s lepší úrovní plicních funkcí (Frantzen et al., 2023). Je však nutné brát v potaz limitaci BMI, nezohledňuje ve výpočtu tělesné složení a vyšší hodnota BMI nevylučuje sarkopenii (Shteinberg et al. 2021).

U dětí se nutriční stav hodnotí na základě percentilu ve skupině dětí stejného věku. U kojenců a malých dětí do 2 let věku je cílem dosáhnout 50. percentilu délky a tělesné hmotnosti zdravých dětí stejné věkové skupiny. U dětí od 2 do 18 let se hodnotí BMI, kde je cílem dosáhnout alespoň 50. percentilu BMI stejně starých zdravých dětí (Turck et al. 2016).

3.1 Malnutrice při CF

Nutriční péče je nezbytnou součástí terapie CF. Řada studií prokázala pozitivní asociaci mezi dobrým nutričním stavem, funkcí plic a přežitím. S neustálým pokrokem v porozumění CF a v léčbě se nutriční stav u pacientů zlepšuje, stále se však potýkají s nutričními deficity. K malnutrici přispívá řada faktorů např. zvýšený energetický výdej,

malabsorpce, zvýšené energetické ztráty a nedostatečný energetický příjem (Turck et al. 2016).

Většina pacientů nemocných CF trpí pankreatickou insuficiencí. Přibližně 15 % pacientů s CF má funkci pankreatu dostatečnou, ale postupem času u nich může docházet ke zhoršování až do fáze insuficience (Singh a Schwarzenberg 2017). Příčinou pankreatické insuficience je tvorba abnormálně vazkého hlenu, čímž vzniká obstrukce vývodných kanálů pankreatu, a rovněž porucha sekrece bikarbonátů s nedostatečnou neutralizací žaludeční kyseliny v duodenu. Nedochází tedy k dostatečné sekreci trávicích enzymů (lipázy, amylázy a proteázy) do gastrointestinálního traktu. Důsledkem je maldigesce a malabsorpce především tuků (a s tím spojených vitaminů rozpustných v tucích), ale také bílkovin (Turck et al. 2016; Frantzen et al. 2023).

Chronické plicní záněty a nadměrná dechová práce jsou hlavním důvodem zvýšené energetické potřeby pacientů s CF (Frantzen et al. 2023). K malnutrici přispívá i fakt, že někteří jedinci (především děti) nejsou schopni pokrýt energetickou potřebu perorálně. Pacienti mívají snížený apetit způsobenými trávicími obtížemi (např. gastroezofageální reflux, zácpa, přerůstání bakterií ve střevech aj.), dále mohou k nechutenství přispívat i vedlejší účinky léků (Turck et al. 2016).

3.2 Gastrointestinální komorbidity

Jednou z častých manifestací CF je diabetes vázaný na cystickou fibrózu (CFRD), který vzniká neautoimunitní destrukcí buněk slinivky a vede k relativnímu nedostatku inzulinu. Rozvíjí se až u poloviny pacientů s CF starších 40 let. Vzhledem k prodlužování doby dožití pacientů se očekává další nárůst prevalence CFRD. Mezi rizikové faktory patří pankreatická exokrinní insuficience, ženské pohlaví, výskyt diabetu 2. typu v rodině, specifické mutace CFTR genu aj. Stejně jako u diabetu 1. a 2. typu hrozí pacientům mikrovaskulární komplikace, makrovaskulární komplikace jsou však vzácné. Deficit inzulinu, absolutní i relativní, vytváří katabolický stav organismu, který může přispívat ke zhoršení nutričního stavu i plicních funkcí a potenciálně ke zvýšení mortality (Moheet a Moran 2022; Shape a Sala 2022).

Porucha CFTR proteinu se dále může projevit hepatobiliárním postižením (CFLD). Nejčastěji se vyskytuje steatóza jater, ale z klinického hlediska je nejvýznamnější fokální biliární fibróza až multilobární cirhóza, která může vést i k portální hypertenzi. Hepatopatie

se rozvíjí především u dětí a dospívajících, odhadovaná prevalence je 13–17 % (Shape a Sala 2022).

Poměrně častým problémem je zácpa, kterou trpí až 47 % pacientů s CF. Projevuje se sníženou frekvencí stolice, zhuštěnou konzistencí stolice, bolestí a distenzí břicha. Vážnějším stavem je distální intestinální obstrukční syndrom, což je částečná či úplná obstrukce střeva způsobená zahuštěným hlenem a obsahem střev. Typicky se projevuje akutní bolestí v pravém dolním kvadrantu, distenzí apod. Podobným stavem je u novorozenech dětí mekoniový ileus, kdy dochází rovněž k neprůchodnosti střeva (Van Dorst et al. 2022).

Syndrom bakteriálního přerůstání se vyskytuje až u 40 % pacientů s CF (Patel et al. 2022). Při dysfunkci CFTR proteinu dochází k omezení sekrece chloridových iontů a bikarbonátů, dochází tak k produkci dehydratovaného kyselého hlenu. Změna pH ve střevech přispívá ke snížení druhové rozmanitosti bakterií. Dále se CFTR protein účastní zánětlivé odpovědi, při jeho dysfunkci v kombinaci se změněným mikrobiomem může docházet ke střevním zánětům. V neposlední řadě nelze opomenout vliv antibiotické léčby, která se používá při plicních exacerbacích (Hollander et al. 2017; Van Dorst et al. 2022).

Další z možných komorbidit CF je gastroezofageální reflux (GER). Jeho projevem je proniknutí žaludečního obsahu do jícnu. Trpí jím až 80 % pacientů s CF, u dětí s CF je jeho výskyt až 4x častější než u dětí bez CF. Etiologie GER je rozmanitá, nejčastěji je zapříčiněn poruchou dolního jícnového svěrače. U pacientů s CF se na jeho vzniku může podílet zvýšený intrapleurální podtlak z plicního postižení, zvýšený nitrobřišní tlak způsobený kašlem, případně vedlejší účinky léků či diety (Patel et al. 2022).

4 Specifika výživy pacientů s CF

Adekvátní energetický příjem má zásadní vliv na celkový zdravotní stav pacientů s CF, často ho však mají problém dosáhnout. Mezi faktory, které snižují energetický příjem patří nechutenství, malabsorpce, narušená představa o body image, zvýšený energetický výdej (fyzická aktivita, zvýšená potřeba při zánětu) a energetické ztráty (průjem a zvracení). Energetická potřeba je velmi individuální a ovlivňuje ji řada faktorů: maldigesce, malabsorpce, plicní exacerbace, funkčnost plic, pohlaví, množství svalové tukuprosté hmoty, typ CFTR mutace, věk a jiné komorbidity. Energetický výdej stoupá zejména z důvodu zvýšené dechové práce. Při chronických plicních zánětech dochází k produkci cytokinů, které vedou ke katabolismu, tedy snižování svalové hmoty (Hollander et al. 2017).

4.1 Energetická potřeba

Energetická potřeba pacientů nemocných CF je ovlivněna věkem, pohlavím, nutričním stavem, úrovní plicních funkcí, klinickým stavem a exokrinní funkcí pankreatu. K malnutrici přispívají zvýšené ztráty živin stolicí způsobené malabsorpcí, zvýšená energetická potřeba z povahy onemocnění, snížený orální příjem aj. (Turck et al. 2016).

Výživová doporučení byla vypracována na základě dostupných informací a konsenzu, aby byla zajištěna nutriční potřeba pro optimalizaci plicních funkcí, růst a vývoj zdraví. Výživová doporučení jsou důležitou součástí nutriční praxe, standardizované postupy poskytují základ, ze kterého mohou vycházet individuální změny (Greaney et al. 2023).

V roce 2008 byla vydána výživová doporučení pro pacienty s CF v USA. Doporučují pacientům energetický příjem ve výši 110–200 % odhadované průměrné potřeby zdravé populace. Dále byly stanoveny hodnoty pro příjem tuků ve výši 20–30 % z celkového energetického příjmu u klinicky stabilních jedinců a v případě klinicky nestabilních 35–40 %. V roce 2016, resp. 2017 byla vydána výživová doporučení v Evropě a v Austrálii, kde byla přejata americká doporučení pro příjem energie a tuků (Greaney et al. 2023). V evropských doporučení je zmíněno, že potřeba bílkovin je u pacientů s CF pravděpodobně zvýšena ve srovnání se zdravými jedinci. Na základě doporučení pro příjem bílkovin u jiných zánětlivých onemocnění by mohla potřeba být 20 % nebo více z celkového energetického příjmu. Ale oficiálně doporučení pro příjem bílkovin stanovené není z důvodů nedostatečné evidence (Turck et al. 2016). V doporučeních pro Austrálii a Nový Zéland se

také odkazují na doporučení pro běžnou populaci, u bílkovin konkrétně na 15–20 % z celkového energetického příjmu (Saxby et al. 2017).

Tabulka č. 1: Doporučený denní příjem pro pacienty s CF (Baliková et al. 2021)

Věk	Doporučený denní příjem (kcal/kg)
Kojenci	150–200
Děti 1–9 let	130–180
Chlapci 11–19 let	100–130
Dívky 11–19 let	80–110
Muži	100–120
Ženy	80–120

V tabulce č. 1 je uveden orientační doporučený denní příjem pro pacienty s CF podle věku a pohlaví. Nároky organismu jsou však pro každého pacienta velmi individuální, jediným spolehlivým indikátorem dostatečného energetického příjmu je pravidelné hodnocení jídelníčku a měření antropometrických ukazatelů (Baliková et al. 2021).

4.2 Vitaminy

Většina pacientů s CF trpí pankreatickou insuficiencí a v důsledku malabsorpce tuků hrozí nedostatek vitaminů rozpustných v tucích, zejména vitaminu A a E. K deficitu lipofilních vitaminů přispívá kromě malabsorpce tuků řada dalších faktorů: neadekvátní suplementace pankreatických enzymů, nízká adherence pacienta k léčbě, nízký příjem vitaminů ze stravy způsobený anorexií nebo nevhodným výběrem potravin, nesprávné užívání vitaminů (nutné konzumovat s tučným jídlem), zvýšená potřeba organismu, snížená biodostupnost, dlouhodobé užívání antibiotik, případně komorbidit jako např. syndrom krátkého střeva nebo CFRD (Cystic Fibrosis Trust 2016).

Nedostatek vitaminu A se vyskytuje až u 40 % pacientů s CF (Patel et al. 2022). Vitamin A má řadu fyziologických funkcí. Je nezbytný pro embryonální vývoj, protože má roli při proliferaci a diferenciaci buněk. Dále se podílí na tvorbě zrakového pigmentu, na metabolismu kostí a na imunitních funkcích. Specificky pro CF mají význam jeho antioxidační vlastnosti, které přispívají k ochraně epitelálních buněk dýchacích cest. Stravou lze získat vitamin A z živočišných potravin ve formě retinolu nebo retinoidů, případně z rostlinných potravin jako provitamin A ve formě karotenoidů (např. beta-karoten). Provitamin organismus v případě potřeby pomocí metabolické přeměny přemění na aktivní vitamin A. Pro jeho transport využívá organismus specifický protein, pro jehož

syntézu je nezbytný zinek. Při deficitu zinku dochází k nadměrnému ukládání vitamínu A v játrech a může působit toxicky. Z toho důvodu se při suplementaci preferuje užívání karotenoidů (Sankararaman et al. 2022).

Vitamin D reguluje metabolismus vápníku a společně mají nepostradatelnou úlohu při správné mineralizaci kostí. V organismu má roli při dalších procesech, např. v podpoře imunity, mikrobiomu nebo při zánětu a v některých studiích poukazují na pozitivní korelaci zvýšené hladiny vitamínu D s lepšími výsledky funkčního vyšetření plic. V potravinách se vyskytuje ve dvou formách: ergokalciferol (vitamin D₂, nachází se v rostlinných zdrojích) a cholekalciferol (vitamin D₃, nachází se v živočišných zdrojích). Nejvýznamnějším zdrojem vitamínu D je však vlastní syntéza cholekalciferolu v organismu po expozici slunečnímu záření. Při jeho nedostatku je nutná orální suplementace. K deficitu vitamínu D přispívá u pacientů s CF mimo sníženou absorpci způsobenou pankreatickou insuficiencí řada dalších faktorů: nedostatečné zásoby tukové tkáně, do které se ukládají zásoby vitamínu D, poškozená jaterní funkce znemožňující hydroxylaci vitamínu D, nízká expozice slunečnímu záření aj. Ve srovnání s běžnou populací hrozí u pacientů s CF vyšší riziko rozvoje osteopenie a častější zlomeniny (Cystic Fibrosis Trust 2016; Frantzen et al. 2023; Sankararaman et al. 2022).

Vitamin E působí v organismu především jako antioxidant. Jeho zdrojem jsou především ořechy, semena a rostlinné oleje. Existuje několik forem vitamínu E, pro člověka je však významný ve formě alfa-tokoferolu, který brání škodlivým účinkům volných kyslíkových radikálů na nenasycené mastné kyseliny. U pacientů s CF je jeho potřeba vyšší důsledkem chronického zánětu dýchacích cest. Pro dávkování vitamínu E se používá měření sérové hladiny formou poměru alfa-tokoferolu a celkového cholesterolu (Fila 2014; Sankararaman et al. 2022).

Vitamin K je nezbytný při srážení krve, ale hraje roli i v metabolismu kostí, buněčném růstu a má i antioxidantní účinky. Vyskytuje se ve dvou formách: vitamin K₁, jehož zdrojem je zelená a listová zelenina; a vitamin K₂, který je produkován střevními bakteriemi. Vyšší riziko deficitu vitamínu K hrozí především u pacientů s CF, kteří mají rozvinutou CFLD, resekci střeva nebo při časté antibiotické léčbě (Frantzen et al. 2023; Sankararaman et al. 2022).

4.3 Minerály a stopové prvky

Důsledkem zvýšeného pocení, malabsorpce a chronického zánětu má organismus pacientů s CF zvýšenou potřebu soli, vápníku, železa, zinku a selenu (Turck et al. 2016).

Cystická fibróza bývá lidově nazývána jako „nemoc slaných dětí“. Vlivem narušeného transportu sodíku a chloridů je pot pacientů s CF slanější. Ke zvýšeným ztrátám sodíku může přispívat kromě nadměrné míry pocení (způsobené např. horkým prostředím nebo horečkou) také hyperventilace a ztráty tekutin způsobené průjmy či zvracením. Deficit sodíku je kritickým problémem u zejména u kojenců, kdy může negativně ovlivnit růst. Obsah sodíku je v mateřském mléku, v umělé kojenecké výživě, a i v prvních dětských příkrmech relativně nízký a je doporučeno přidávat malé množství soli v průběhu dne (rozpuštěné ve vodě nebo ovocném džusu). V případech zvýšené potřeby v situacích vyjmenovaných výše je nutné příjem sodíku navýšit. U větších dětí a dospělých je doporučeno konzumovat slaná jídla nebo doplňovat chlorid sodný v kapslích a opět zvýšit dávky v případech zvýšeného pocení – kromě již zmíněných situací např. i při cvičení (Sankararaman et al. 2022; Turck et al. 2016).

Dalším minerálním prvkem, který bývá deficitní u pacientů s CF je vápník, který je významný pro zdraví kostí. Jednou z příčin deficitu může být nedostatek vitamínu D, který je pro vstřebání vápníku nezbytný – viz podkapitola 4.2 Vitamíny. Častým důvodem bývá nedostatek konzumovaných potravin s obsahem vápníku. A v neposlední řadě může být deficit způsoben podstatou onemocnění – malabsorpce či zvýšené ztráty. V klinické praxi bohužel není možnost jednoduchého stanovení množství vápníku. U příjmu kalcia je doporučené množství pro pacienty s CF shodné s doporučením EFSA pro zdravou populaci. Při přítomné pankreatické insuficienci je nutná adekvátní suplementace enzymů k udržení lipolýzy, aby nedocházelo nadměrnému vylučování vápníku (Sankararaman et al. 2022; Turck et al. 2016).

Deficit železa se u dětí s CF vyskytuje přibližně u 11 % a u dospělých u více než poloviny pacientů. Deficience železa může vést k anemii, zhoršené plicní funkci a celkově horšímu zdraví. U dětí může nedostatek železa způsobovat nechutenství. Příčin existuje opět několik: malabsorpce, chronické infekce a záněty, chronické krevní ztráty a v neposlední řadě nízký příjem ze stravy. Při pokročilejším plicním postižení dochází k větším ztrátám železa do sputa v dýchacích cestách. Monitorace hladiny železa je u pacientů s CF komplikována častými záněty, které ovlivňují sérovou hladinu transferinu a feritinu (jsou

reaktanty akutní fáze, transferin se při zánětu snižuje a feritin zvyšuje). Při zjištění nedostatku železa je nutné provést další laboratorní vyšetření pro stanovení příčiny anemie, kromě anemie z nedostatku železa se může jednat o anemii z chronického onemocnění. Suplementace železem se doporučuje pouze při prokázaném nedostatku železa (Patel et al. 2022; Sankararaman et al. 2022; Turck et al. 2016).

Zinek je esenciální stopový prvek s antioxidačními a protizánětlivými účinky. Účastí se řady procesů v organismu, ovlivňuje růst a vývoj, syntézu bílkovin a DNA, přispívá k hojení ran aj. Deficience zinku může přispívat ke zhoršenému růstu, zvýšené citlivosti k infekcím, očním problémům a také ke snížení vnímání chuti, což může způsobit anorexii. Suplementace je doporučena pro ty nemocné s CF, kteří by mohli být v riziku deficience zinku. Zároveň je vhodné zvážit suplementaci zinkem u pacientů s deficitem vitamínu A, protože má zásadní roli v jeho metabolismu – viz podkapitola 4.2 Vitamíny (Patel et al. 2022; Sankararaman et al. 2022).

5 Změny nutričního stavu u pacientů s CF na modulátorové léčbě

Po desetiletí bylo součástí terapie CF zajištění dobrého výživového stavu. Malnutrice je u pacientů s CF rizikovým faktorem úmrtí. Několik studií prokázalo pozitivní vliv diety s vyšším množstvím tuku a vyššími dávkami pankreatických enzymů na růst a nutriční stav. Pro management nutričních potřeb při CF bylo vydáno několik oficiálních doporučení – tzv. „guidelines“. S rozvojem modulátorové léčby se však potřeby pacientů s CF poměrně výrazně mění (Wilson et al. 2022).

V roce 2022 byla vydána metaanalýza zabývající se otázkou, zda změna BMI nebo tělesného složení přináší zdravotní benefity u pacientů s CF. Byly zahrnuty studie s více než 9 tisíci pacienty a data potvrdila hypotézu, že je nadváha a obezita přínosná z hlediska lepších plicních funkcí. Dále navzdory očekávání, že u pacientů s nadváhou a obezitou vzroste výskyt inzulinové rezistence se ukázalo, že pacienti s BMI rovným nebo vyšším 25 kg/m^2 mají nižší pravděpodobnost výskytu CFRD než pacienti s normální hmotností. Zároveň však autoři upozornili, že pacienti s nadváhou a obezitou měli vyšší hladiny celkového cholesterolu a triglyceridů, nicméně jejich hodnoty nepřekračovaly horní limit normálního rozmezí. V metaanalýze nebyly prokázány žádné škodlivé účinky nadváhy a obezity. Zároveň však autoři zdůrazňují, že nestačí sledovat pouze BMI, ale je třeba se zaměřit i na tělesné složení. Několik studií prokázalo spojitost menšího množství svalové hmoty s horším průběhem onemocnění (snížená plicní funkce, častější plicní exacerbace, zvýšená zánětlivost). V závěru autoři navrhují zvýšení cílového BMI pro pacienty s CF a zdůrazňují potřebu zavedení nutričních strategií, které by zvyšovaly BMI alespoň na horní hranici normálního rozmezí. Modulátorová léčba však nebyla v metaanalýze nutným kritériem studií, její závěry tedy nejsou vypovídající pro pacienty léčené modulátory (Nagy et al. 2022).

Zavedení CFTR modulátorů, které korigují dysfunkci CFTR kanálu, ovlivnilo demografickou strukturu pacientů. S prodlužováním střední délky života se počet dospělých neustále zvyšuje. Kromě důsledků onemocnění se pacienti střetávají s komorbiditami spojenými se stárnutím. Dochází ke změnám v prognóze i terapii, včetně nutričních aspektů. Kromě malnutrice a karence živin se u pacientů začínají objevovat problémy s nadváhou, obezitou a s tím spojené metabolické komplikace. Je patrné, že současná doporučení je třeba aktualizovat a zaměřit se na individuální přístup (Collins 2018; Mailhot et al. 2023).

Výživová doporučení pro nemocné CF se doposud soustředilo především na prevenci malnutrice, cílem bylo pokrýt energetickou potřebu. Kladl se důraz především na příjem tuků, jelikož se jedná o makronutrient s nejvyšší energetickou hodnotou. Některá doporučení navíc zdůrazňovala význam bílkovin. S rozvojem nové léčby a prodlužováním života nemocných s CF je však nutné zabývat se i jinými aspekty výživy, především prevencí chronických onemocnění a příjmem mikronutrientů (McDonald et al. 2021).

5.1 Změny hmotnosti a tělesné kompozice

S pokrokem v léčbě CF se nutriční stav pacientů postupně zlepšoval, po zavedení modulátorové léčby je trend rostoucího BMI ještě patrnější. V posledních 20 letech se podíl pacientů s nadváhou a obezitou v americkém registru pacientů CF zvýšil z 10 % na 24 %. Zároveň došlo ke snížení podílu pacientů v pásmu podváhy z 15 % na 6 %. Podobný trend zaznamenali v Kanadě, ale v Austrálii a Evropě je podíl pacientů s podváhou vyšší (Mailhot et al. 2023).

Vliv prvních dostupných modulátorů (ivakaftor, kombinace lumakaftor/ivakaftor a kombinace tezakaftor/ivakaftor) na tělesnou hmotnost a BMI nebyl jednoznačný. Léčba ivakaftorem vedla k navýšení tělesné hmotnosti, ale v kombinaci s lumakaftorem nebo tezakaftorem k žádným významným změnám v tělesné hmotnosti nebo BMI nedošlo. Výraznější efekt na nutriční stav má nejnovější kombinace elexakaftor/tezakaftor/ivakaftor (ETI) – při nich dochází k výraznému nárůstu tělesné hmotnosti a BMI (Frantzen et al. 2023).

Mechanismus vlivu modulátorové léčby na přibírání je zatím předmětem výzkumu, ale některé studie již naznačují snižování klidového energetického výdeje (Wilson et al. 2022). Jiné hypotézy předpokládají reakci organismu na dlouhodobou malnutrici. Dále může terapie zvyšovat apetit, což vede ke zvýšenému příjmu jídla. Jedním z efektů léčby je snížení hustoty sekretů v gastrointestinálním traktu, což pozitivně ovlivňuje exokrinní pankreatickou funkci, ale také přispívá ke zdravějšímu mikrobiomu, dochází pak k lepší absorpci živin. V neposlední řadě se musí modulátory konzumovat podobně jako pankreatické enzymy společně s jídlem obsahujícím tuk, který také může přispět k celkovému vyššímu energetickému příjmu (Frantzen et al. 2023; Shape a Sala 2022; Patel et al. 2022).

Nadále se doporučuje v pravidelných intervalech nutriční stav monitorovat. Sledování vývoje BMI umožňuje v případě nutnosti zahájit včasné intervence, ale na druhou stranu hodnotit nutriční stav pouze na základě BMI nebo tělesné hmotnosti může naopak zpozdit rozpoznání malnutrice. Analýza tělesného složení může poskytnout podle použité metody další informace o zdravotním a výživovém stavu, např. o rozložení tukové hmoty, množství tukuprosté hmoty, hustotě kostí a hydrataci (Wilson et al. 2022).

5.2 Kardiometabolická rizika

Doposud byla cílem nutriční podpory u pacientů s CF prevence malnutrice. Vysoké energetické nároky pokrývala dieta potravinami bohatými na energii a tuky. U pacientů byl pozorován zvýšený příjem nasycených mastných kyselin, trans mastných kyselin, přidaného cukru a zároveň nízký příjem mikronutrientů. Konzumace takové stravy u běžné populace úzce souvisí s rozvojem obezity, hypertenze a zvyšuje riziko rozvoje kardiovaskulárního onemocnění a diabetes mellitus 2. typu. U pacientů s CF přináší tato dieta benefity v podobě prevence malnutrice, rizika rozvoje komorbidit nebyla považována za významná z důvodu kratší očekávané střední délky života. Se zavedením novorozeneckého screeningu, rozvojem léčby včetně lepší nutriční péče a s nasazením modulátorové léčby však dochází k významnému prodloužení očekávané délky života (McDonald et al. 2024; Wilson et al. 2022).

S prodlužováním života pacientů s CF se začínají sledovat kardiovaskulární parametry. Se zvyšujícím se věkem a nadváhou se pojí vyšší hladiny cholesterolu. Běžně je u pacientů s CF pozorována zvýšená hladina triglyceridů (Wilson et al. 2022). S CF se pojí řada rizikových faktorů dyslipidemie: energeticky bohatá strava s vysokým zastoupením tuků, narušená exokrinní funkce slinivky, hepatobiliární postižení a chronický zánětlivý stav. U běžné populace je prokázána souvislost dyslipidemie s rozvojem kardiovaskulárních onemocnění, ale není dostatečně prozkoumána ateroskleróza u pacientů s CF. Aterosklerotické změny byly však u pacientů s CF náhodně objeveny při pitvách (Ticona et al. 2023).

Modulátorová léčba přispívá k lepší absorpci živin, zvyšuje účinnost pankreatických enzymů a přispívá k přibývání na hmotnosti, což jsou faktory, které mohou vést ke zvyšování hladiny cholesterolu v krvi. V retrospektivní kohortové studii došlo u pacientů s CF po zavedení terapie ETI ke zvýšení celkového cholesterolu, LDL cholesterolu i HDL cholesterolu. Studie naznačila trend zvyšování rizika vzniku aterosklerózy

a kardiovaskulárních onemocnění, ale pro tvorbu závěrů je nutné provést dlouhodobá pozorování (Lonabaugh et al. 2024).

S modulátorovou léčbou se k rizikovým faktorům rozvoje aterosklerózy přidává i nadváha a obezita, která přináší další rizika v podobě kardiometabolických komplikací, např. inzulinovou rezistenci nebo hypertenzi. Hypertenze je u pacientů s CF s nadváhou nebo obezitou častější než u pacientů s normální hmotností či podváhou (Bonhoure et al. 2020; Gabel et al. 2022).

Hlavní příčinou rozvoje CFRD před zavedením modulátorové léčby byla narušená endokrinní funkce slinivky, tedy nedostatek inzulinu. S rostoucím množstvím pacientů s nadváhou a obezitou se zvyšuje vliv inzulinové rezistence v patogenezi CFRD. Vyšší výskyt CFRD souvisí i se stárnutím populace. V současné době je pro léčbu CFRD doporučena inzulinová terapie. S častějším výskytem inzulinové rezistence se začíná zvažovat, zda by v takových případech nebylo vhodné léčit pacienty podobně jako při diabetu 2. typu (Kutney et al. 2021). Doposud byl u pacientů s CFRD pozorován častější výskyt mikrovaskulárních komplikací (retinopatie, nefropatie a neuropatie), podobně jako u diabetes mellitus 1. typu. S vyšší prevalencí inzulinové rezistence lze očekávat častější výskyt makrovaskulárních komplikací, které vedou ke kardiovaskulárním onemocněním (Ticona et al. 2023).

5.3 Management nadváhy a obezity

Stávající nutriční doporučení při CF byla navržena pro dosažení cílové tělesné hmotnosti a BMI, které prokazatelně koreluje s lepší funkcí plic. Dieta zaměřená na konzumaci vysokoenergetické stravy s vysokým podílem tuků s cílem nabírání hmotnosti začala být s příchodem CFTR modulátorů přehodnocována, protože u některých pacientů dochází k excesivnímu přibírání. Její výhoda spočívala především ve velkém množství energie na menší objem potravy. Nebyl navíc prokázán vliv rozložení makroživin na klinické výsledky. V současné době se začíná pacientům s CF doporučovat procentuální rozložení makroživin pro zdravou populaci, přičemž tuky by měly zaujímat 20–30 % z celkového energetického příjmu (u dětí a adolescentů o něco více, až 40 %). Stále je však nutné zachovat individuální přístup, ačkoli je nadváha a obezita u pacientů častější, stále se většina z nich potýká s malnutricí a cílem u nich nadále zůstává optimalizace růstu nebo tělesné hmotnosti (Gabel et al. 2022; McDonald et al. 2024).

Výzkumy zabývající se léčbou obezity při CF jsou teprve v začátcích. Při redukci hmotnosti pacientů s CF musí být brán v potaz fakt, že snížení BMI může na jednu stranu snížit riziko metabolických komplikací, ale na druhou stranu může zhoršit funkci plic. Jako první se problematikou nadměrného příjmu při CF zabývali v australských a novozélandských doporučeních pro výživu při CF a stanovili horní hranici normálního BMI v hodnotě 27 kg/m². Jako intervenci pro redukci hmotnosti doporučují snížit energetický příjem a zvýšit fyzickou aktivitu, obdobně jako u zdravé populace. Zatím nejsou žádné ověřené postupy pro redukci hmotnosti u pacientů s CF, ale obecně se doporučuje konzumace nutričně výživných potravin a omezení vysoce průmyslově zpracovaných potravin. Nedoporučují se přísné restriktivní diety, které mohou vést k redukci tukuprosté hmoty a zhoršení plicních funkcí. Nevhodné je i snižování suplementace pankreatických enzymů, zejména u pacientů s insuficiencí pankreatu, které by vedlo k malabsorpci, gastrointestinálním problémům a deficitu vitaminů rozpustných v tucích (Gabel et al. 2022; Kutney et al. 2021).

Jak již bylo zmíněno, navýšení BMI u pacientů pozitivně ovlivňuje plicní funkce. Více než samotné BMI s funkcí plic ale koreluje množství svalové hmoty, její malé množství souvisí se svalovou slabostí a nízkou fyzickou aktivitou. V systematickém přehledu zabývajícím se vlivem tělesného složení na klinické výsledky upozornili na dospělé jedince s normálním BMI, ale s malým množstvím svalové hmoty. Zdůraznili tak, že BMI jakožto marker nutričního stavu má své limitace (Callella et al. 2018; Gabel et al. 2022).

Existuje souvislost mezi nízkou fyzickou aktivitou, sníženou funkcí plic a nízkou hodnotou tukuprosté hmoty. Není však jasné, co je příčina a co následek. Fyzická aktivita může přinést pozitivní změny jak pro pacienty s podváhou, kteří mohou přibrat svalovou hmotu, tak pro pacienty s nadváhou či obezitou, kterým napomůže ke snížení tukové hmoty. Pacienti s podváhou ale mohou mít obavu, že zvýšením fyzické aktivity začnou hubnout. Při dodržování doporučeného množství fyzické aktivity pro pacienty s CF (150 min/týden) je však hubnutí nepravděpodobné. Naopak studie naznačují, že fyzická aktivita přispívá k přibírání hmotnosti, především svalové hmoty. Vhodný je zejména odporový trénink. Fyzická aktivita tedy doplňuje modulátorovou léčbu a může přispět k přibývání svalové hmoty a zároveň zabránit nadměrnému nárůstu tukové hmoty. Navíc patří fyzická aktivita k preventivním opatřením kardiovaskulárních onemocnění (Gabel et al. 2022; Wilson et al. 2022).

Očekává se, že v budoucnu bude u pacientů s CF častější problematika body image. Doposud byli tito pacienti hubení, což je ve společnosti přijímáno pozitivně. S novou léčbou budou pravděpodobně přibírat a mohou se začít se potýkat se stigmaty spojenými s nadváhou a obezitou. V rámci intervencí bude vhodné se zaměřit i na podporu zdravých jídelních zvyklostí a zdravé tělesné hmotnosti (Gabel et al. 2022).

6 Cíl práce a hypotézy

Cílem výzkumu této bakalářské práce bylo zhodnotit vývoj nutričního stavu po nasazení modulátorové léčby. Pro léčbu byla použita kombinace léčivých přípravků Kalydeco (léčivá látka ivakaftor) a Kaftrio (kombinace léčivých látek ETI). Pro účely zhodnocení vývoje BMI byli pacienti rozděleni do 4 skupin podle počátečního nutričního stavu: malnutrice, rizikový nutriční stav, cílový nutriční stav a nadváha a obezita. V tabulce č. 2 jsou přehledně uvedeny intervaly hodnot BMI pro jednotlivé skupiny. Cílová hodnota BMI je rozdílná pro muže (23 kg/m²) a pro ženy (22 kg/m²), proto jsou intervaly pro rizikový a cílový nutriční stav rozdělené podle pohlaví (Fila 2014).

Tabulka č. 2: Kategorizace pacientů do skupin podle BMI před zahájením modulátorové léčby (Fila 2014; vlastní zpracování)

Stav výživy	BMI (kg/m ²)	
	Muži	Ženy
Malnutrice	< 18,5	
Rizikový nutriční stav	18,5–22,99	18,5–21,99
Cílový nutriční stav	23–24,99	22–24,99
Nadváha a obezita	≥ 25	

Cílem práce bylo ověřit následující hypotézy:

Hypotéza 1: Předpokládám, že modulátorová léčba přispívá ke zlepšení nutričního stavu hodnoceného pomocí BMI.

Hypotéza 2: Předpokládám, že u pacientů rozdělených do čtyř skupin podle výchozího nutričního stavu bude mít modulátorová léčba rozdílný efekt na nárůst hodnoty BMI.

Hypotéza 3: Předpokládám, že vyšší procento pacientů v rámci centra CF dosáhne cílového nebo lepšího nutričního stavu.

7 Metodika a zpracování

Pro realizaci bakalářské práce byla zvolena retrospektivní analýza dat. Zdrojem informací byla zdravotnická dokumentace pacientů z Centra CF ve Fakultní nemocnici v Motole. Do výzkumu byli zahrnuti všichni dospělí pacienti, u kterých by zahájena modulátorová léčba pomocí přípravku Kalydeco nebo Kaftrio v období mezi červencem 2021 a dubnem 2022. U pacientů byla v rámci rutinní kontroly zaznamenaná výška a tělesná hmotnost 6 měsíců před zahájením modulátorové léčby a poté 1, 3 a 6 měsíců po zahájení léčby. BMI bylo poté vypočítáno podle vzorce $BMI = \frac{\text{tělesná hmotnost (kg)}}{\text{tělesná výška}^2 (m)}$. Změny byly hodnoceny pomocí průměrů i mediánů, protože data nebyla vždy symetricky rozložená a průměry mohly být zkresleny odlehlými hodnotami.

Data byla zaznamenána do programu MS Office Excel, ve kterém byly vypracovány i tabulky a grafy. Statistické analýzy byly zpracovány prostřednictvím softwaru TIBCO Statistica 14.

Všechny testy byly hodnoceny na hladině významnosti $\alpha = 0,05$. Před samotným testováním hypotéz byly ověřeny předpoklady pro použití statistických metod, normalita rozdělení dat pomocí Shapiro-Wilkova testu a homogenita rozptylu mezi skupinami pomocí Levenova testu.

Pro statistické testování hypotézy 1 byla zvolena analýza rozptylu (ANOVA) s opakovanými měřeními v případě splnění předpokladů normality dat a homogenity rozptylu, případně její neparametrická alternativa ve formě Friedmanova testu.

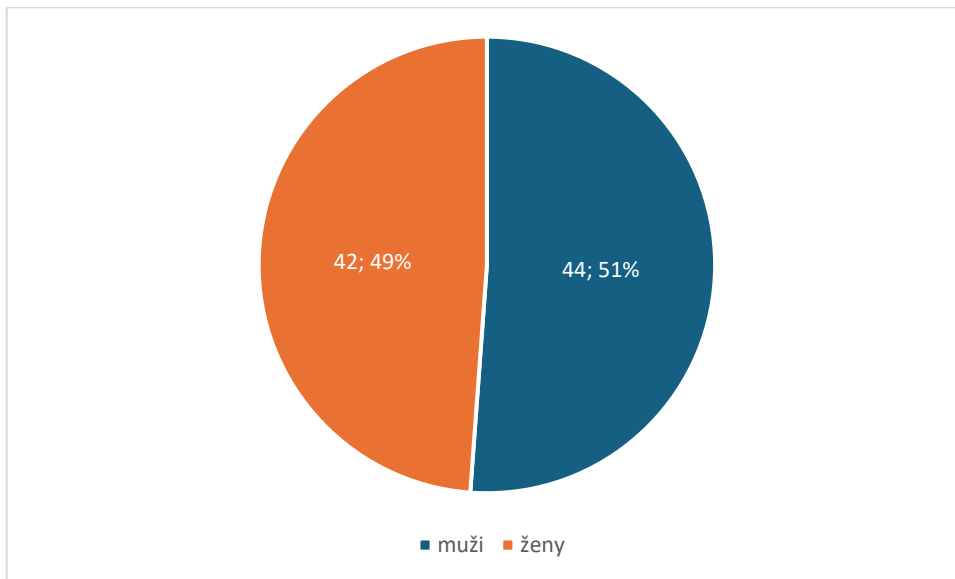
Pro statistické testování hypotézy 2 byla využita jednofaktorová ANOVA nebo neparametrická alternativa Kruskal-Wallisův test, v závislosti na splnění předpokladů normality dat a homogenity rozptylu. Testováním byly hodnoceny změny BMI v absolutních hodnotách pro 3 časové období: za 1, 3 a 6 měsíců po zahájení léčby.

Pro ověření hypotézy 3 bylo propočteno procentuální zastoupení pacientů rozdělených do skupin podle tabulky č. 2.

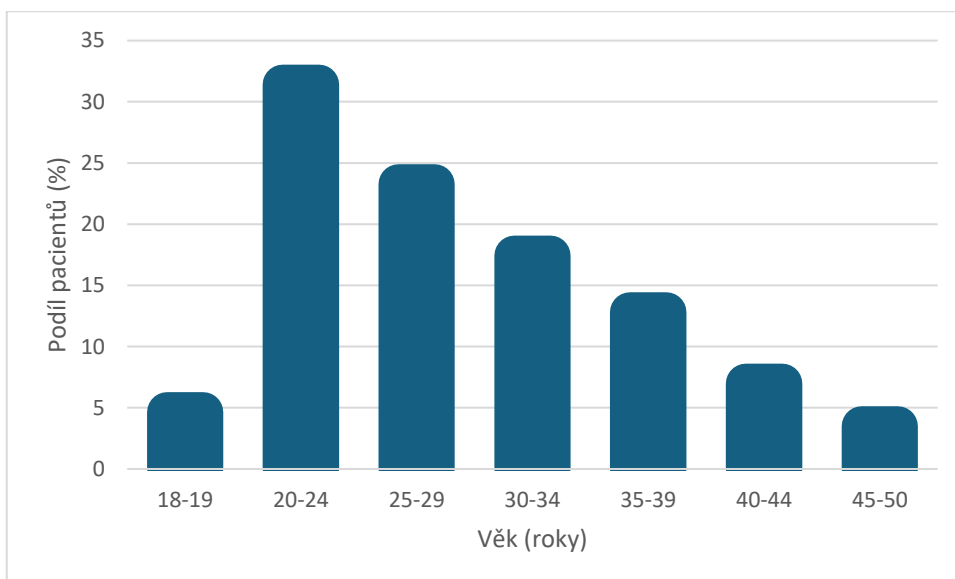
8 Charakteristika výzkumného souboru

Výzkumný soubor zahrnoval 86 pacientů, z čehož 51 % tvořili muži a 49 % ženy (viz graf č. 1). Věkové rozložení znázorňuje graf č. 2. Nejvíce pacientů bylo zastoupeno v intervalu 20–24 let. Nejmladšímu pacientovi bylo 18 let a nejstaršímu 47 let. Pankreatická funkce byla nedostatečná u 94 % pacientů a CFRD byl přítomný u 38 % (viz graf č. 3 a 4).

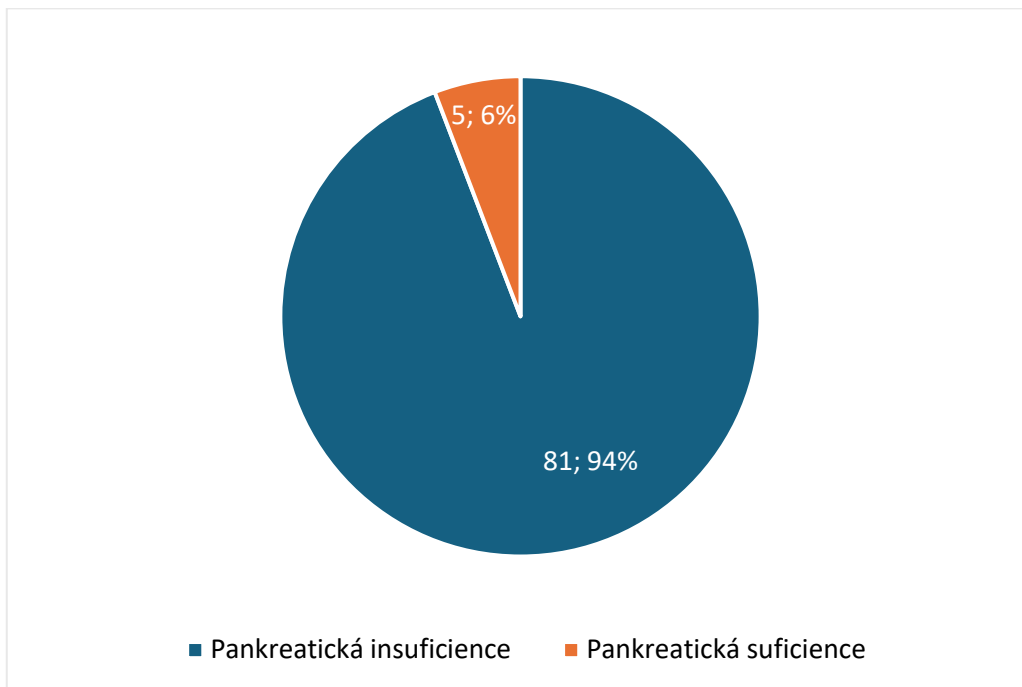
Graf č. 1: Rozložení mužů a žen ve vzorku



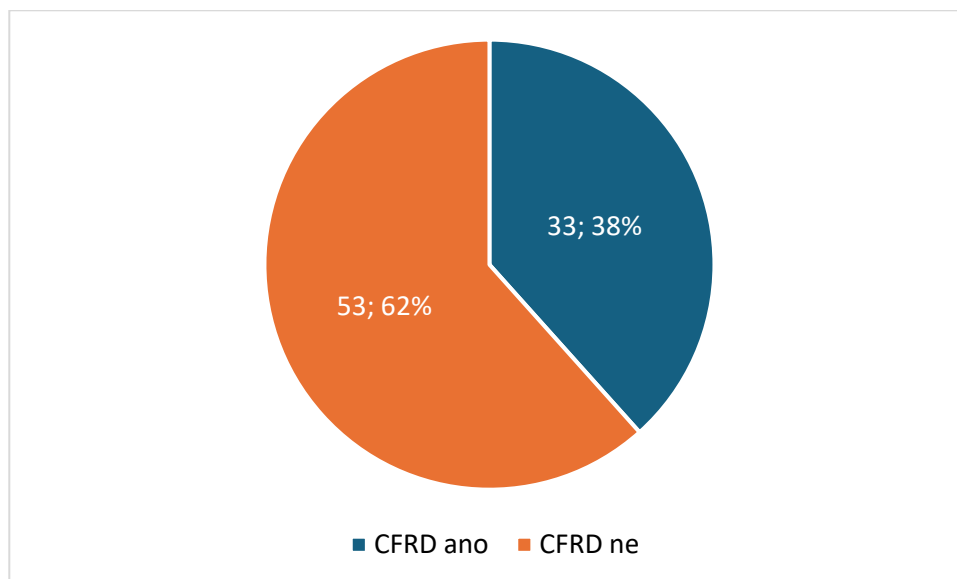
Graf č. 2: Věkové rozložení pacientů ve vzorku



Graf č. 3: Podíl pacientů s pankreatickou insuficiencí

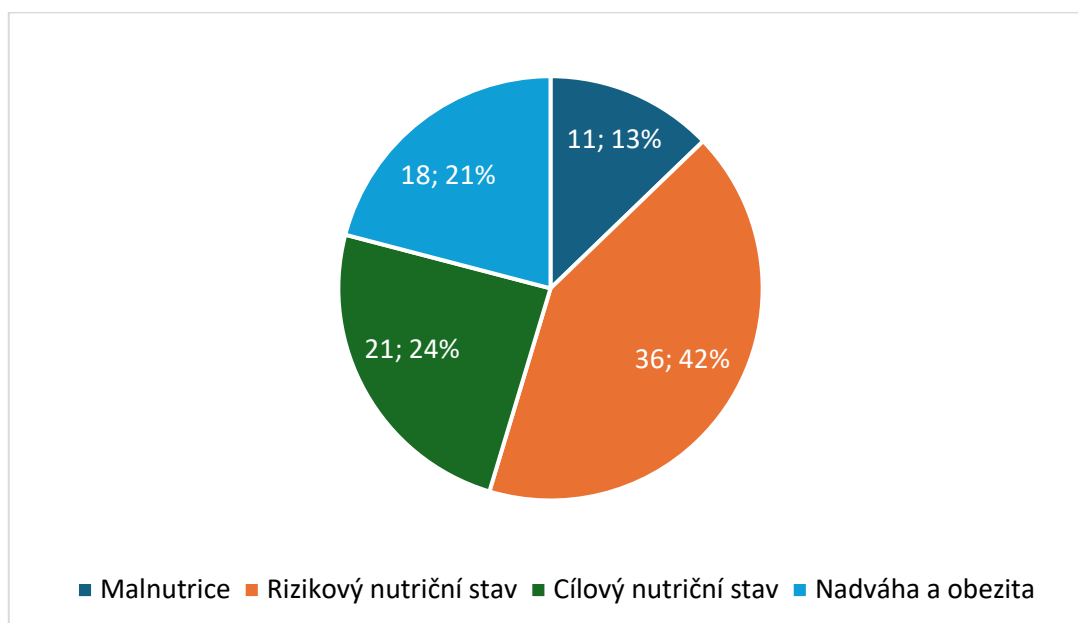


Graf č. 4: Podíl pacientů s rozvinutým CFRD



Graf č. 5 zobrazuje podíly pacientů rozdělených do skupin podle výchozího nutričního stavu.

Graf č. 5: Procentuální rozložení pacientů podle výchozího nutričního stavu



V následující tabulce č. 3 jsou uvedeny základní popisné statistiky výzkumného souboru před zahájením modulátorové léčby. Nejnižší hodnota BMI dosahovala hodnoty 14,83 kg/m², naopak nejvyšší BMI odpovídalo již pásmu obezity, dosahovalo hodnoty 34,41 kg/m².

Tabulka č. 3: Základní charakteristika souboru před zahájením léčby

	Platných N	BMI (kg/m ²)			
		Průměr	Min.	Max.	SD
Malnutrice	11	17,24	14,83	18,44	1,22
Rizikový nutriční stav	36	20,81	18,67	22,69	1,24
Cílový nutriční stav	21	23,37	22,02	24,74	0,88
Nadváha a obezita	18	27,75	25,00	34,41	2,71

9 Výsledky

V této části jsou shrnuty výsledky testování a ověřování hypotéz do přehledných tabulek a grafů.

9.1 Vývoj hodnot BMI

Pro ověření hypotézy 1 byla analyzována data o hodnotách BMI před zahájením a poté 1, 3 a 6 měsíců po zahájení léčby. Data nesplňovala předpoklad normálního rozdělení, pro analýzu byl zvolen Friedmanův test.

Nulová hypotéza: Neexistuje rozdíl ve středních hodnotách BMI před zahájením a 1, 3 a 6 měsíců po zahájení léčby.

Alternativní hypotéza: Existuje statisticky významný rozdíl ve středních hodnotách BMI před zahájením a 1, 3 a 6 měsíců po zahájení léčby.

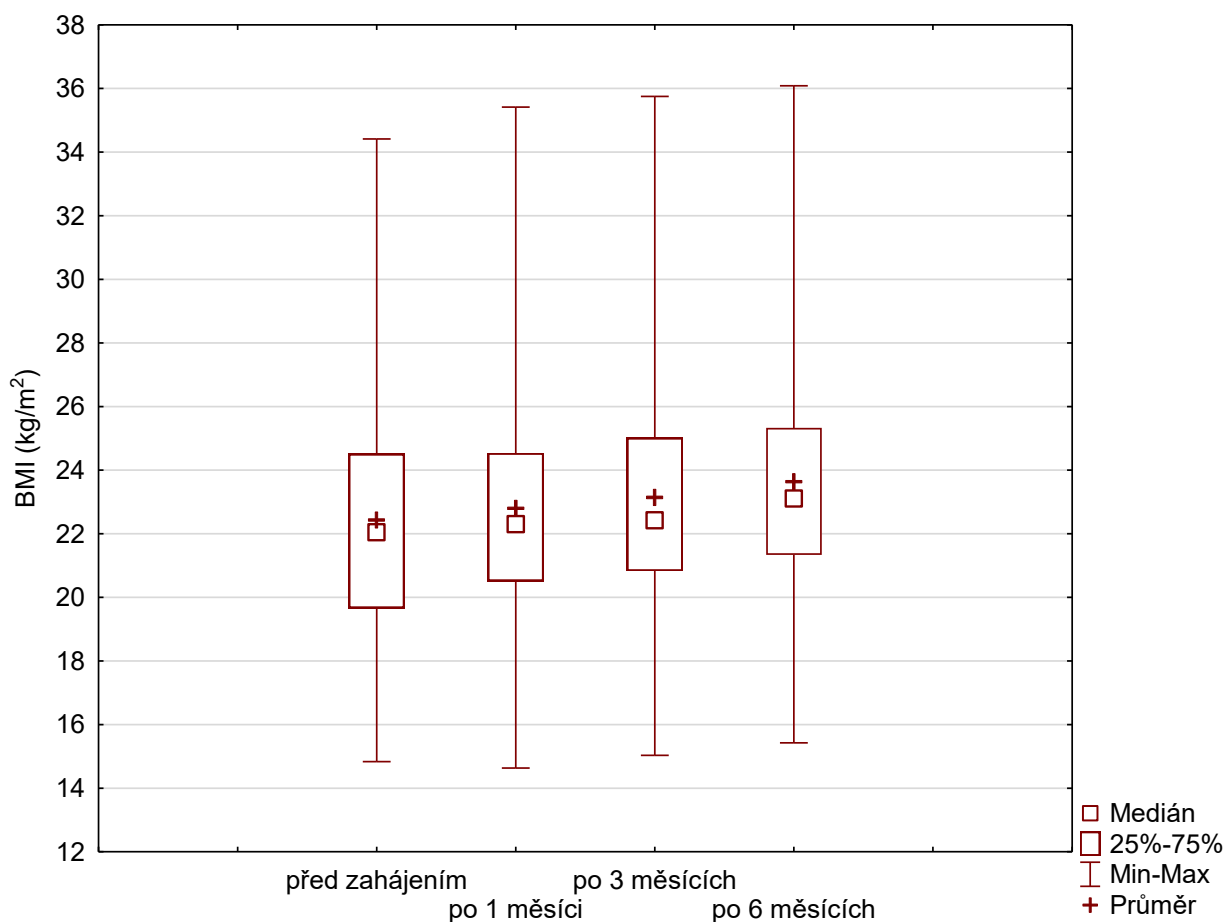
Tabulka č. 4: Statistické zhodnocení hypotézy 1

		Friedmanova ANOVA a Kendallův koeficient shody ANOVA chí-kv. (N = 86, sv = 3) = 128,60 p = 0,00			
		Průměr pořadí	Součet	Průměr	Medián
BMI (kg/m ²)	před léčbou	1,58	135,50	22,43	22,05
	po 1 měsíci léčby	2,10	181,00	22,80	22,30
	po 3 měsících léčby	2,76	237,00	23,13	22,42
	po 6 měsících léčby	3,56	306,50	23,63	23,10

Z tabulky č. 4 je patrné, že p-hodnota je menší než hladina významnosti α , tudíž je zamítnuta nulová hypotéza. Alternativní hypotéza jinými slovy potvrzuje, že modulátorová léčba má vliv na hodnotu BMI.

Medián hodnoty BMI byl před léčbou 22,05 kg/m² a poté se zvyšoval po 1, 3 a 6 měsících na 22,30, 22,42 a 23,10 kg/m². Zlepšení hodnot BMI zachycuje i následující krabicový graf č. 6, ve kterém jsou uvedeny průměry, mediány, ale i hodnoty v mezikvartilovém rozpětí. Hypotéza 1 byla potvrzena.

Graf č. 6: Vývoj hodnot BMI po zahájení modulátorové léčby



9.2 Změny BMI a tělesné hmotnosti

Pro ověření hypotézy 2 byla hodnocena absolutní změna hodnoty BMI ve třech obdobích: po 1 měsíci léčby, po 3 měsících léčby a po 6 měsících léčby.

Nulová hypotéza: Neexistuje statisticky významný rozdíl v průměrném zlepšení nutričního stavu mezi pacienty rozdělenými do čtyř různých skupin za dané období.

Alternativní hypotéza: Existuje statisticky významný rozdíl v průměrném zlepšení nutričního stavu mezi pacienty rozdělenými do čtyř různých skupin za dané období.

Data pro hodnocení změny BMI po 1. měsíci léčby nesplňovala předpoklad normálního rozdělení, střední hodnota byla hodnocena pomocí mediánu a testování bylo provedeno pomocí Kruskal-Wallisova testu. Dle mediánu se hodnota BMI po 1 měsíci zvýšila o 0,18 kg/m². P-hodnota testu vyšla 0,22, nulovou hypotézu tedy nelze zamítnout,

neprokázal se statisticky významný rozdíl mezi průměrným zlepšením hodnot BMI mezi skupinami.

Data pro hodnocení změny BMI po 3 měsících léčby splnila předpoklad normality a homogenity rozptylu, pro porovnání změny mezi skupinami byla tedy použita jednofaktorová ANOVA. BMI se průměrně od stavu před léčbou zvýšilo o $0,70 \pm 0,82 \text{ kg/m}^2$. Na základě výsledné p-hodnoty testu rovné 0,88 nebyla nulová hypotéza zamítnuta – neprokázal se statisticky významný rozdíl mezi průměrným zlepšením hodnot BMI mezi skupinami.

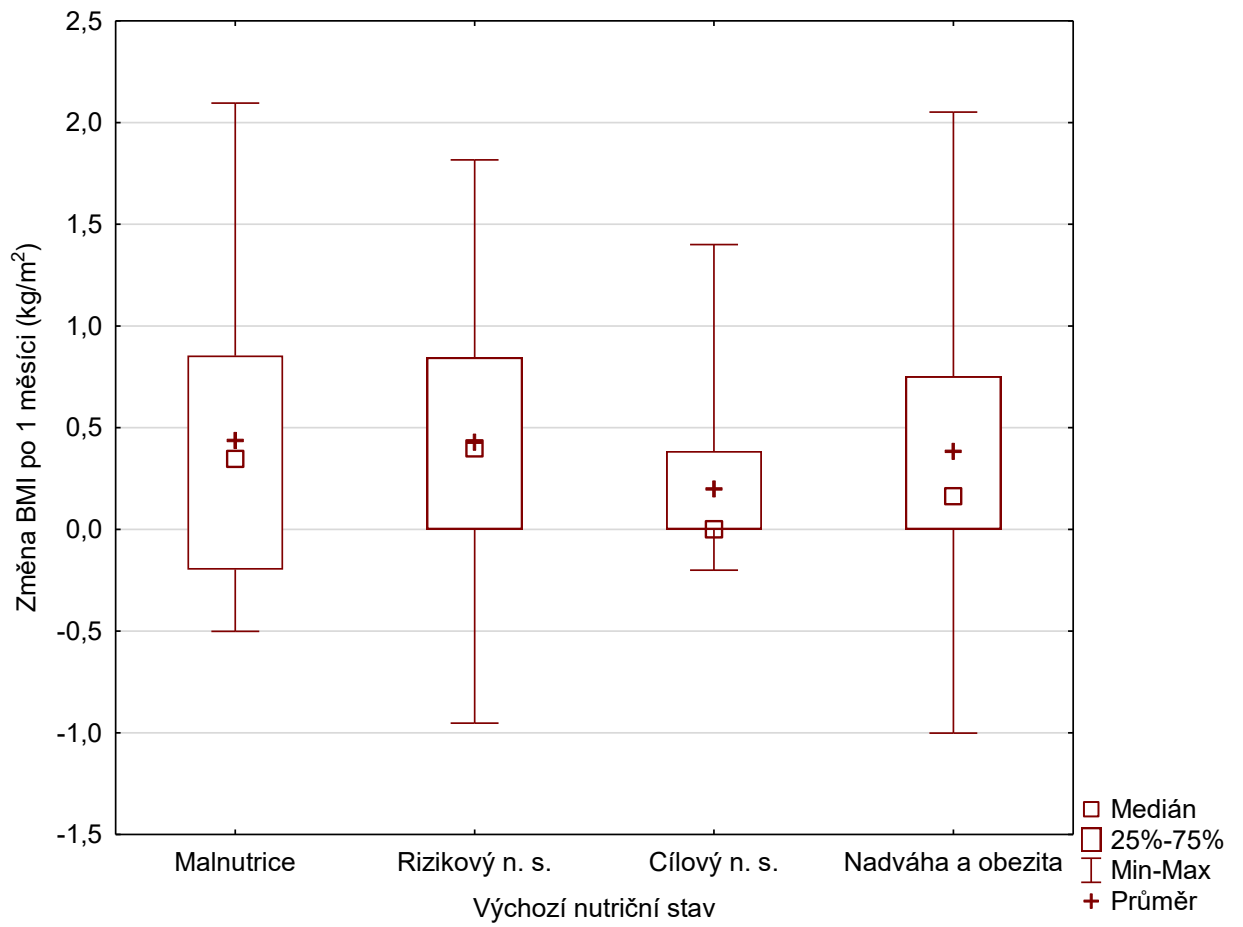
Data pro hodnocení změny BMI po 6 měsících léčby splnila předpoklad normality a homogenity rozptylu, pro porovnání změny mezi skupinami byla použita jednofaktorová ANOVA. BMI se průměrně od stavu před léčbou zvýšilo o $1,20 \pm 0,99 \text{ kg/m}^2$. P-hodnota testu vyšla 0,92, nulová hypotéza opět nebyla zamítnuta a platí, že ani po 6 měsících léčby nebyl prokázán statisticky významný rozdíl v průměrném zlepšení hodnot BMI mezi skupinami.

Změny hodnot BMI a výsledky testování hypotézy 2 jsou shrnuty v tabulce č. 5. V krabicových grafech č. 7–9 jsou znázorněny mediánové a průměrné změny hodnot a také interkvartilová rozpětí. Hypotézu 2 se nepodařilo potvrdit, nebyl prokázán statisticky významný rozdíl v účinku modulátorové léčby na nárůst hodnoty BMI mezi pacienty rozdělenými do čtyř skupin podle výchozího nutričního stavu.

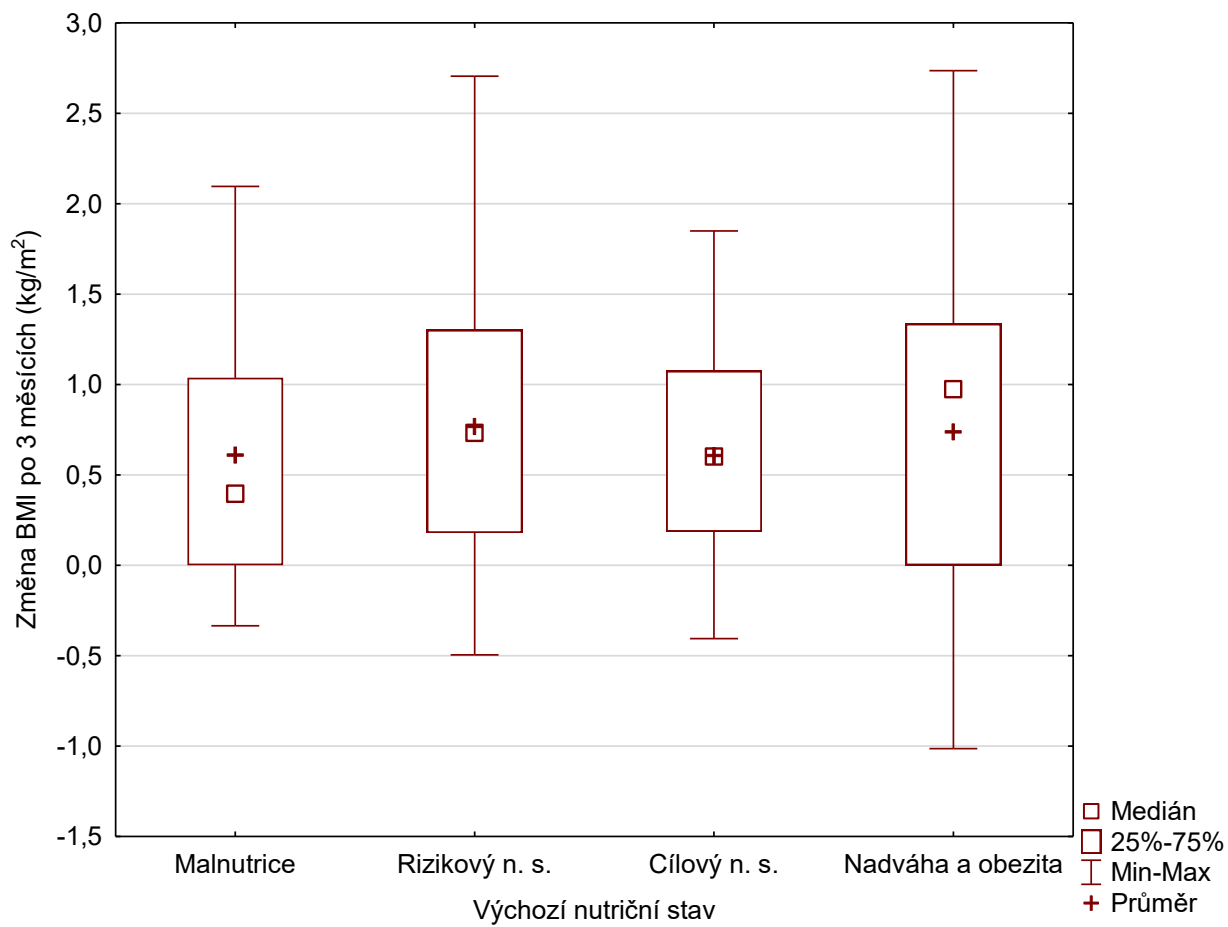
Tabulka č. 5: Výsledky testování hypotézy 2 v absolutních hodnotách zlepšení BMI

Změna BMI (kg/m ²)	Průměr ± SD	Medián	p-hodnota	Použitý test
po 1 měsíci léčby	0,36 ± 0,60	0,18	0,22	Kruskal-Wallisův test
po 3 měsících léčby	0,70 ± 0,82	0,73	0,88	Jednofaktorová ANOVA
po 6 měsících léčby	1,20 ± 0,99	1,23	0,92	Jednofaktorová ANOVA

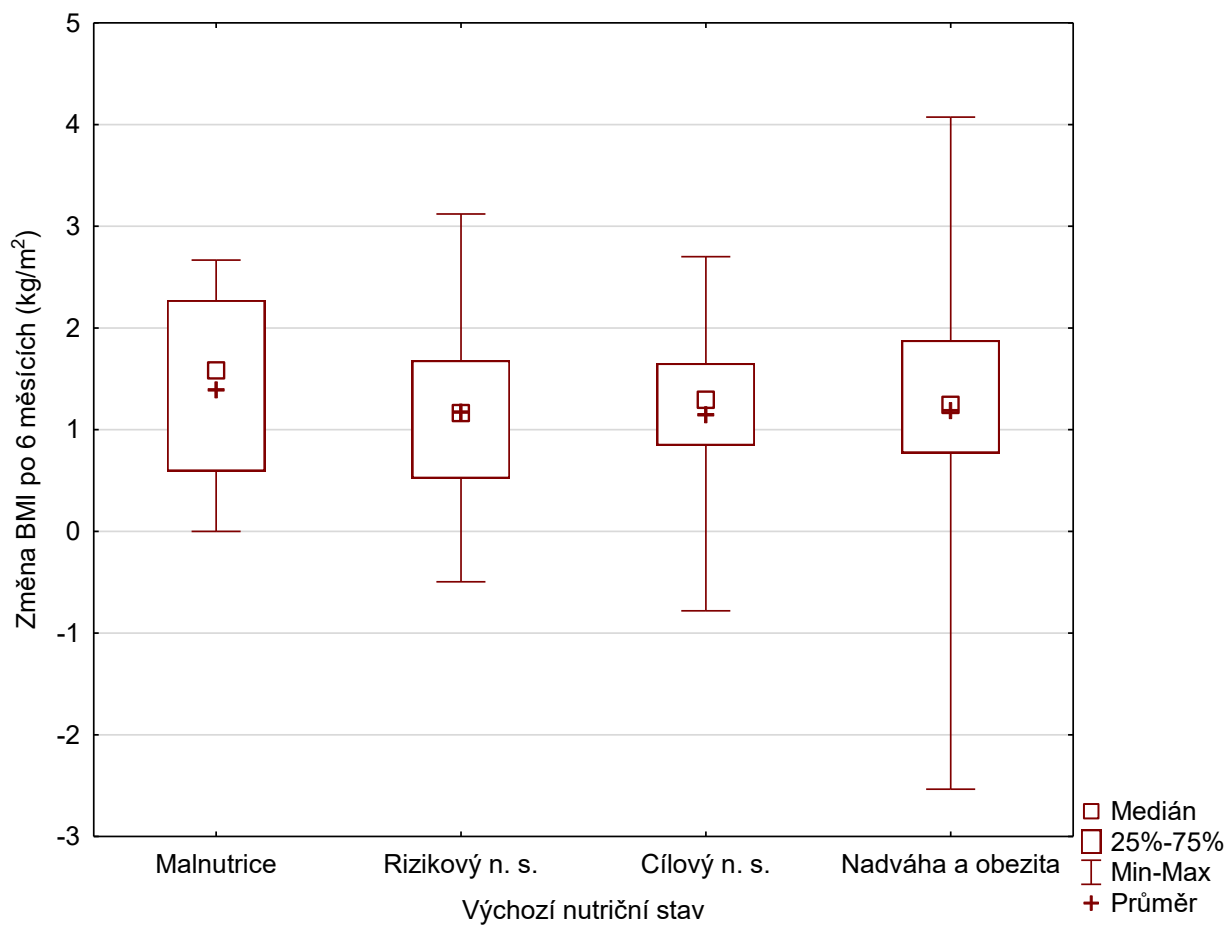
Graf č. 7: Změny BMI hodnot pro jednotlivé skupiny po 1 měsíci léčby



Graf č. 8: Změny BMI hodnot pro jednotlivé skupiny po 3 měsících léčby



Graf č. 9: Změny BMI hodnot pro jednotlivé skupiny po 6 měsících léčby



Pro přesnější hodnocení krabicových grafů č. 7–9 byly hodnoty shrnuty v následující tabulce č. 6. Zeleně jsou zvýrazněné nejvyšší hodnoty a oranžově nejnižší. Po 6 měsících došlo k největší změně v hodnotách BMI u pacientů, kteří byli před zahájením léčby ve stavu malnutrice. K nejmenší změně došlo u pacientů, kteří začínali modulátorovou léčbu v cílovém nutričním stavu (hodnocené pomocí průměru) a u pacientů, kteří začínali léčbu v rizikovém nutričním stavu (hodnocené pomocí mediánu), tyto hodnoty však byly velmi podobné.

Tabulka č. 6: Popisná statistika změn BMI hodnot

Změna BMI (kg/m ²) po:	Výchozí n. s.	Platných N	Průměr	Medián	Min.	Max.	SD
1 měsíci	Malnutrice	11	0,44	0,35	-0,50	2,10	0,76
	Rizikový n. s.	36	0,43	0,40	-0,95	1,82	0,57
	Cílový n. s.	21	0,20	0,00	-0,20	1,40	0,41
	Nadváha a obezita	18	0,38	0,16	-1,00	2,05	0,73
3 měsících	Malnutrice	11	0,61	0,40	-0,33	2,10	0,69
	Rizikový n. s.	36	0,77	0,73	-0,50	2,71	0,80
	Cílový n. s.	21	0,61	0,60	-0,41	1,85	0,66
	Nadváha a obezita	18	0,74	0,97	-1,01	2,74	1,11
6 měsících	Malnutrice	11	1,39	1,58	0,00	2,67	0,93
	Rizikový n. s.	36	1,17	1,16	-0,50	3,12	0,84
	Cílový n. s.	21	1,15	1,29	-0,78	2,70	0,82
	Nadváha a obezita	18	1,19	1,24	-2,54	4,07	1,45

Změny BMI u pacientů jsou ovlivněny především změnou tělesné hmotnosti (tělesná výška se mění minimálně). Byly tedy vypočítány procentuální změny tělesné hmotnosti po 1, 3 a 6 měsících léčby, výsledky jsou zaneseny v tabulce č. 7. Největší hodnoty mediánů a průměrů za dané období jsou zvýrazněny zeleně a nejmenší hodnoty oranžově. Po 6 měsících léčby došlo k největší změně tělesné hmotnosti u pacientů, kteří byli před zahájením léčby v malnutrici, medián změny tělesné hmotnosti byl +9,3 %. Naopak nejmenší změna byla zaznamenána u pacientů, kteří zahajovali léčbu s nadváhou a obezitou, medián změny tělesné hmotnosti byl +4,46 %.

Tabulka č. 7: Změny tělesné hmotnosti po zahájení léčby

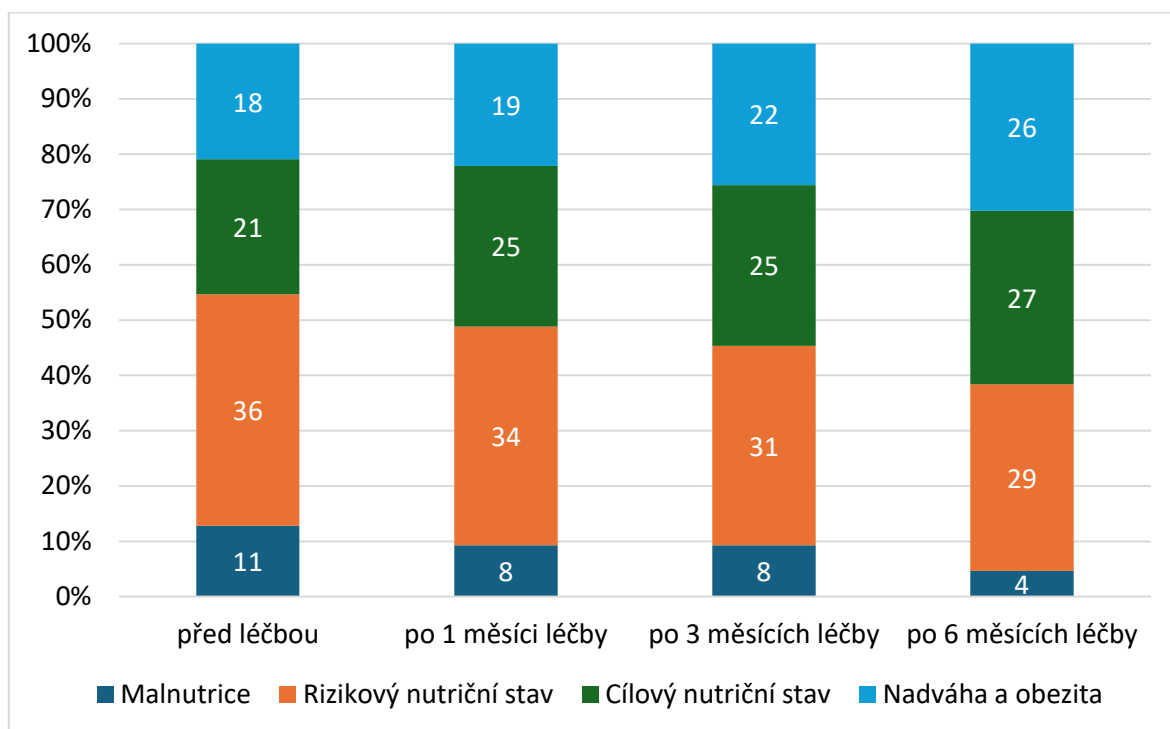
Změna tělesné hmotnosti (%) po:	Výchozí n. s.	platných N	Průměr	Medián	Min.	Max.	SD
1 měsíci	Malnutrice	11	2,56	2,00	-2,75	12,50	4,46
	Rizikový n. s.	36	2,08	1,83	-5,05	8,09	2,81
	Cílový n. s.	21	0,84	0,00	-0,88	5,71	1,69
	Nadváha a obezita	18	1,35	0,62	-3,91	7,50	2,61
3 měsících	Malnutrice	11	3,58	2,33	-1,83	12,50	4,03
	Rizikový n. s.	36	3,77	3,55	-2,21	13,83	3,94
	Cílový n. s.	21	2,59	2,44	-1,79	7,96	2,82
	Nadváha a obezita	18	2,66	3,40	-3,75	10,00	3,92
6 měsících	Malnutrice	11	8,17	9,30	0,00	15,91	5,51
	Rizikový n. s.	36	5,75	5,75	-2,21	15,96	4,24
	Cílový n. s.	21	4,89	5,26	-3,54	12,07	3,60
	Nadváha a obezita	18	4,25	4,46	-9,38	13,14	5,19

9.3 Změny ve složení pacientů podle nutričního stavu

K ověření hypotézy 3 bylo využito grafické znázornění ve sloupcovém na grafu č. 10. Z grafu je patrné, že se počet pacientů ve stavu malnutrice snížil po prvním měsíci z 11 na 8, po 3 měsících zůstal počet stejný a po 6 měsících klesl na 4. Počet pacientů v rizikovém nutričním stavu se po prvním měsíci léčby snížil z 36 na 34, po třetím měsíci na 31 a po šestém měsíci na 29. Počet pacientů v cílovém nutričním stavu se naopak zvýšil, po prvním měsíci z 21 na 25, po třech měsících zůstal stejný a po 6 měsících dosahovalo cílového nutričního stavu již 27 pacientů. U pacientů s nadváhou a obezitou byl zaznamenán také rostoucí trend, z původního počtu 18 jich po jednom měsíci léčby bylo 19, po třech měsících 22 a po 6 měsících 26.

Hypotéza 3 předpokládala, že vyšší procento pacientů v rámci centra CF dosáhne cílového nebo lepšího nutričního stavu, jinými slovy méně pacientů bude ve stavu malnutrice nebo v rizikovém stavu. Z grafu č. 10 je na první pohled patrné, že před zahájením léčby bylo v cílovém nebo lepším nutričním stavu méně než 50 % pacientů a po 6 měsících léčby již více než 60 %. Hypotéza 3 byla potvrzena.

Graf č. 10: Poměrové rozložení pacientů podle nutričního stavu



10 Diskuze

Tato bakalářská práce byla zaměřena na změny v nutričním stavu pacientů s cystickou fibrózou v době modulátorové léčby. V dlouhodobých studiích bylo prokázáno, že nutriční stav úzce souvisí se stavem plicních funkcí (Hollander et al. 2017; Sullivan a Mascarenhas 2017). Zlepšování nutričního stavu bylo vždy jednou z klíčových součástí péče o pacienty s CF. Pro navyšování tělesné hmotnosti (BMI) byla doporučována vysokokalorická dieta s vysokým obsahem tuků. S narůstajícím počtem pacientů s nadváhou a obezitou vyvstala debata, zda by se nutriční doporučení pro pacienty s CF neměla aktualizovat. Je však nutné brát v potaz, že někteří pacienti se i nadále potýkají s neprospíváním. Zdůrazňuje se tedy potřeba individuálního přístupu v nutričním managementu s ohledem na specifické potřeby pacienta (Gabel et al. 2022).

První hypotéza, předpokládající, že zavedení modulátorové léčby vede ke zlepšení nutričního stavu hodnoceného pomocí BMI, se potvrdila. Pomocí statistického testování bylo ověřeno, že došlo ke změně průměrné hodnoty BMI po 1, 3 i 6 měsících léčby. Vývoj byl dále zobrazen graficky (graf č. 6). Do grafu byl zanesen nejen průměr, ale i medián, protože průměrná hodnota by mohla být zkreslena odlehlými hodnotami. Vzestupný trend je patrný u průměru i mediánu, navíc se postupně posouvá do vyšších hodnot i interkvartilové rozpětí, což znamená, že 50 % středních hodnot se nachází výše než před zahájením léčby. Z grafu lze také předpokládat, že docházelo k poměrně homogennímu zvyšování hodnot BMI, protože šíře interkvartilového rozpětí se nijak výrazně neměnila. Homogenita změn byla ověřena během testování hypotézy 2. Medián hodnoty BMI se po 6 měsících zvýšil z 22,05 kg/m² na 23,10 kg/m².

Druhou hypotézu, která předpokládala, že u pacientů rozdělených do čtyř skupin podle výchozího nutričního stavu bude mít modulátorová léčba rozdílný efekt na nárůst hodnoty BMI, se nepodařilo potvrdit. V našem výzkumném souboru se neprokázal statisticky významný rozdíl mezi skupinami. Změny byly zachyceny v krabicových grafech č. 7–9 a v tabulce č. 6.

Po jednom měsíci léčby byly průměrné hodnoty změny BMI vyšší než mediánové, což značí přítomnost odlehlých hodnot, které průměr zvyšují nad medián. V grafu č. 7 lze také vidět, že u tří skupin byla hranice 1. kvartilu rovná 0 a u pacientů v malnutrici byl 1. kvartil dokonce v záporné hodnotě, což značí, že u více než 25 %, ale méně než 50 % došlo

po zahájení léčby ke snížení hodnoty BMI. U ostatních skupin se BMI snížilo u 25 % pacientů. Dále lze konstatovat, že reakce na léčbu byla výraznější u pacientů v malnutrici a v rizikovém nutričním stavu, mediánové hodnoty byly 0,35, resp. 0,4 kg/m². Nejmenší reakce na léčbu byla zaznamenána u pacientů v cílovém nutričním stavu, kdy dle mediánu nedošlo k žádné změně BMI.

Po třech měsících již v žádné skupině nezasahoval 1. kvartil do záporných hodnot. Nejvyšší mediánová hodnota změny BMI zaznamenaná naopak u pacientů s nadváhou a obezitou (0,97 kg/m²). Nejmenší změna byla zaznamenaná u pacientů v malnutrici, došlo k jisté stagnaci, od měření po 1. měsíci došlo jen k nepatrnému zvýšení mediánu o dalších 0,05 kg/m².

Po šesti měsících byl již u všech skupin 1. kvartil v pozitivních hodnotách. Největších změn BMI bylo dosaženo u pacientů, kteří zahajovali modulátorovou léčbu ve stavu malnutrice, u těch se průměrně BMI zvýšilo o 1,39 kg/m². Nejmenší změna byla zaznamenaná u pacientů v rizikovém nutričním stavu, u kterých byl medián změny 1,6 kg/m².

Kromě změn BMI byla porovnána i procentuální změna tělesné hmotnosti mezi skupinami, výsledky jsou zaneseny v tabulce č. 7. Po 6 měsících se nejvíce zvýšila tělesná hmotnost u pacientů v malnutrici, průměrně o $8,17 \pm 5,51$ %, medián byl ještě o něco vyšší: 9,3 %. K nejmenšímu nárůstu hmotnosti došlo u pacientů s nadváhou a obezitou, průměrně o $4,25 \pm 5,19$ % (medián 4,46 %).

V tabulkách č. 6 a 7 jsou uvedeny také minimální hodnoty. Téměř ve všech skupinách při každém měření se vyskytly záporné hodnoty, vyjma posledního měření u pacientů v malnutrici, kdy nejnižší hodnota byla stejná jako před zahájením léčby. Lze tedy konstatovat, že po 6 měsících léčby se hodnota BMI (tělesná hmotnost) u žádného pacienta v malnutrici nesnížila. K poklesu BMI (tělesné hmotnosti) lze vysvětlit několika způsoby. Nové léčivé přípravky mohou mít vedlejší účinky, u pacientů může např. docházet ke snižování apetitu, což potenciálně snižuje energetický příjem a vede ke snížení hmotnosti. Nebo naopak léčba vede ke zlepšení zdravotního stavu a pacient může být aktivnější, věnovat se více sportu, a tedy zvýšit výdej energie, což může opět vést ke snížení hmotnosti. V neposlední řadě mohla být snížena adherence pacientů k léčbě poté, co se začali cítit lépe.

Hypotéza 3, předpokládající, že vyšší procento pacientů v rámci centra CF dosáhne cílového nebo lepšího nutričního stavu, se také potvrdila. Cílem každého centra CF je mít alespoň 50 % svěřených pacientů v cílovém nebo lepším nutričním stavu, což je vyjádřeno minimální hodnotou BMI 23 kg/m² u mužů a 22 kg/m² u žen (Fila 2014). V našem výzkumném souboru dosahovalo těchto hodnot před zahájením léčby 45 % pacientů. V grafu č. 13 je na první pohled patrné, že se po zahájení modulátorové léčby postupně snižoval počet pacientů v malnutrici a v rizikovém nutričním stavu, a naopak zvyšoval počet pacientů v cílovém nebo lepším nutričním stavu. Hranice 50 % bylo dosaženo již po prvním měsíci léčby, kdy cílového nebo lepšího nutričního stavu dosáhlo 44 pacientů, tedy 51 %. Po třech měsících to bylo již 55 % a po šesti měsících 62 %. Naopak množství pacientů v malnutrici či rizikovém nutričním stavu se snížilo z 55 % na 49 % po prvním měsíci, poté na 45 % po 3 měsících a na 38 % po 6 měsících.

Zvyšování hodnot BMI po zahájení modulátorové léčby je však jen pokračujícím trendem. Díky postupnému vývoji terapie CF se počet pacientů s nadváhou a obezitou zvyšuje dlouhodobě, v americkém registru jejich podíl vzrostl za posledních 20 let na 24 %, naopak podíl pacientů v malnutrici klesl na 6 % (Mailhot et al. 2023). V našem výzkumu trvajícím pouhých 6 měsíců došlo ke zvýšení podílu pacientů s nadváhou a obezitou na 30 % a podíl pacientů v malnutrici klesl na 5 %. Ačkoli se v našem výzkumu jedná o výrazně menší soubor a data pocházejí z časově omezeného období, trendy korespondují.

Se stoupajícím počtem pacientů nejen v cílovém nutričním stavu, ale i s nadváhou a obezitou vyvstává debata, zda je nadále rostoucí BMI žádoucí pro vývoj plicních funkcí. Nagy et al. (2022) v metaanalýze zkoumali souvislost mezi BMI a stavem plicních funkcí. Dle jejich závěrů dosahují pacienti s nadváhou a obezitou lepších výsledků než pacienti s normální (optimální) hmotností. Kromě lepších plicních funkcí je u nich nižší pravděpodobnost výskytu pankreatické insuficience a CFRD. Navrhují, aby se cílové hodnoty pro pacienty s CF zvýšily. Jejich závěry lze však rozporovat. Jedním z diskutabilních faktorů je, že modulátorová léčba nebyla jedním ze zahrnutých kritérií. Dále lze polemizovat nad hodnocením pacientů rozdělených do skupin podle prahových hodnot podle WHO (2010): podváha < 18,5 kg/m², normální (optimální) hmotnost 18,5–24,9 kg/m², nadváha 25–29,9 kg/m² a obezita 30 kg/m² a více. Ve srovnání s naším výzkumem byli sloučeni pacienti v rizikovém nutričním stavu s pacienty v cílovém nutričním stavu. V jejich metaanalýze mohly být výsledky skupiny pacientů klasifikovaných

jako normální hmotnost zkresleny pacienti, kteří měli BMI nižší než 23 kg/m^2 v případě mužů a 22 kg/m^2 v případě žen. Dále je nutné vzít v potaz, že obecně mají pacienti s nadváhou a obezitou mírnější projevy nemoci. Zatím tedy nebylo prokázáno, že by BMI převyšující hodnotu 25 kg/m^2 u pacientů s CF přispívalo k dalšímu zlepšení zdravotního stavu (Mailhot et al. 2023). Vzhledem ke zvyšujícímu se množství pacientů s nadváhou a obezitou bude nutné souvislost dlouhodobě studovat.

Gramegna et al. (2023) ve své práci studovali vliv výchozího nutričního stavu na změnu tělesné hmotnosti po zahájení modulátorové léčby (pomocí ETI). Porovnávali 3 skupiny rozdělené podle prahových hodnot podle WHO uvedených výše. Počet pacientů zahrnutých ve studii byl 92, 10 pacientů v kategorii podváhy, 72 s normální hmotností a 10 s nadváhou. Dle jejich závěrů má výchozí nutriční stav vliv na změnu BMI po zahájení modulátorové léčby (nezkoumali však statistickou významnost rozdílu). Nejvyšší efekt léčby na změnu BMI zaznamenali u pacientů s podváhou a nejnižší u pacientů s nadváhou. U pacientů s podváhou byla po 6 měsících průměrná změna o $1,6 \text{ kg/m}^2$, v našem vzorku byla průměrná změna $1,39 \text{ kg/m}^2$. Pacienti zařazení do kategorie s normální hmotností zvýšili BMI průměrně o $1,1 \text{ kg/m}^2$, v našem vzorku jsme měli pacienty rozdělené do rizikového a cílového nutričního stavu, ale průměrná zlepšení byla poměrně srovnatelná: $1,17$, resp. $1,15 \text{ kg/m}^2$. U pacientů s nadváhou v jejich studii došlo k průměrnému zvýšení BMI o $0,2 \text{ kg/m}^2$, v našem výzkumu o $1,19 \text{ kg/m}^2$. Rozdíl může být daný i velikostí vzorku (10 pacientů), v našem výzkumu bylo v kategorii nadváha a obezita zařazeno o 80 % pacientů více (18 pacientů).

Na základě výsledků ve zmíněné studii, kdy nejnižší reakci na léčbu pomocí ETI ve smyslu přírůstku hmotnosti mají pacienti s nadváhou a obezitou, autoři konstatují, že by léčba nemusela přispívat ke zvýšení kardiometabolických rizik (Gramegna et al. 2023). V našem výzkumu při hodnocení popisných statistik procentuální změny tělesné hmotnosti také vyšlo, že k největší změně došlo u pacientů v malnutrici a k nejmenší u pacientů s nadváhou a obezitou. Jedná se však pouze o hodnocení daného vzorku pacientů, tato data nelze vztáhnout k obecné populaci pacientů s CF. Z toho důvodu byly v našem výzkumu hypotézy testovány i pomocí statistických metod, kdy se nepotvrdil statisticky významný vliv výchozího nutričního stavu na vývoj BMI. Navíc se vlivem léčby zvýšil podíl pacientů s nadváhou a obezitou, což je samo o sobě rizikovým faktorem pro rozvoj kardiometabolických komplikací.

Limitace našeho výzkumu spočívá především v omezeném výzkumném souboru. Ačkoli bylo zahrnuto 86 subjektů, tak rozdělení do kategorií bylo poměrně nevyvážené. Pacientů v malnutrici bylo pouze 11, pacientů v rizikovém nutričním stavu 36, v cílovém nutričním stavu 21 a s nadváhou a obezitou 18. U menších vzorků mohou být výsledky zkresleny odlehlými hodnotami a nelze je vztáhnout na obecnou populaci. Dále mohou být výsledky ovlivněny faktory, které nebyly brány v potaz, např. energetická bilance – nebyl hodnocen energetický příjem, ani míra fyzické aktivity.

11 Závěr

Moderní terapie cystické fibrózy prostřednictvím modulátorové léčby výrazně pozitivně ovlivňuje zdravotní stav pacientů. Cílem této bakalářské práce bylo zhodnotit, zda léčba přispívá i k lepšímu nutričnímu stavu. Výzkum byl proveden u pacientů z Centra CF ve Fakultní nemocnici v Motole. Celkem soubor tvořilo 86 pacientů.

Nejprve bylo zhodnoceno, zda dochází ke změnám BMI u všech pacientů. Kromě hodnocení průměrných a mediánových hodnot BMI bylo také statisticky ověřeno, že po 1, 3 a 6 měsících léčby dochází ke změně BMI. Výsledky potvrdily, že po zahájení modulátorové léčby se medián BMI zvyšuje.

Dále bylo zkoumáno, zda je efekt modulátorové léčby ovlivněn výchozím nutričním stavem. Pacienti byli rozděleni do 4 skupin podle počátečních hodnot BMI (malnutrice, rizikový nutriční stav, cílový nutriční stav a nadváha a obezita) a bylo testováno, zda existuje statisticky významný rozdíl mezi přírůstky BMI mezi jednotlivými skupinami po 1, 3 a 6 měsících. Tato hypotéza nebyla potvrzena a nelze tvrdit, že by výchozí nutriční stav měl vliv na efekt léčby. Ačkoliv největší procentuální přírůstek tělesné hmotnosti byl zaznamenán u pacientů v malnutrici, jedná se pouze o výsledky z daného výzkumného souboru, které nelze generalizovat na celou populaci pacientů s CF.

V další části práce bylo ověřeno, zda po zahájení modulátorové léčby dosáhne vyšší procento pacientů cílového nebo lepšího nutričního stavu. Cílem Centra CF je, aby ho dosahovalo alespoň 50 %. Můžeme konstatovat, že se jejich podíl po 6 měsících zvýšil z původních 45 % na 62 %.

Bakalářská práce poukazuje na potenciální budoucí komplikace u pacientů s CF. Díky nové léčbě se dožívají vyššího věku a dosahují vyšší tělesné hmotnosti, lze tedy očekávat, že se u nich začnou rozvíjet kardiometabolické komplikace korespondující s trendy v běžné populaci. Bylo by vhodné preventivně v pravidelných intervalech monitorovat lipidový profil. Vysokokalorickou dietu již nelze doporučovat všem pacientům. Přístup k výživě by měl být individuální a měl by být kladen důraz na vhodnější zdroje tuků a také příjem mikronutrientů.

12 Seznam použité literatury

BALIKOVÁ, Marieta, Stanislava KOLOUŠKOVÁ, Klára BENEŠOVÁ, Radka KROČOVÁ a Jana MACKOVÁ, 2021. *Nutriční příručka pro nemocné cystickou fibrózou*. Praha: Klub nemocných cystickou fibrózou. ISBN 978-80-906670-3-7.

BONHOURE, Anne, Valérie BOUDREAU, Marina LITVIN, Johann COLOMBA, Cindy BERGERON, Marjolaine MAILHOT, François TREMBLAY, Annick LAVOIE a Rémi RABASA-LHORET, 2020. Overweight, obesity and significant weight gain in adult patients with cystic fibrosis association with lung function and cardiometabolic risk factors. *Clinical Nutrition* [online]. **39**(9), 2910–2916. ISSN 02615614. Dostupné z: doi:10.1016/j.clnu.2019.12.029

CALELLA, Patrizia, Giuliana VALERIO, Malcolm BRODLIE, Lorenzo Maria DONINI a Mario SIERVO, 2018. Cystic fibrosis, body composition, and health outcomes: a systematic review. *Nutrition* [online]. **55–56**, 131–139. ISSN 08999007. Dostupné z: doi:10.1016/j.nut.2018.03.052

COLLINS, Sarah, 2018. Nutritional management of cystic fibrosis – an update for the 21st century. *Paediatric Respiratory Reviews* [online]. **26**, 4–6. ISSN 15260542. Dostupné z: doi:10.1016/j.prrv.2017.03.006

CYSTIC FIBROSIS FOUNDATION, 2023. *Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry Annual Data Report 2022* [online]. Bethesda, Maryland: Cystic Fibrosis Foundation. Dostupné z: <https://www.cff.org/media/31216/download>. [vid. 2024-04-12].

CYSTIC FIBROSIS TRUST, 2016. *Standards for the Clinical Care of Children and Adults with cystic fibrosis in the UK* [online]. 2nd ed. Londýn: Cystic Fibrosis Trust. Dostupné z: <https://www.cysticfibrosis.org.uk/sites/default/files/2020-12/Cystic%20Fibrosis%20Trust%20Standards%20of%20care.pdf>. [vid. 2024-04-12].

ČESKÝ REGISTR CYSTICKÉ FIBRÓZY, 2023. *Přehledová zpráva národního registru CF pro rok 2022* [online]. Praha: CFRegistr 2.0. Dostupné z: <https://cfregistr.cz/static/soubory/cf-report-2022.pdf>. [vid. 2024-04-12].

FILA, Libor, 2014. Cystická fibróza. In: Vítězslav KOLEK, Viktor KAŠÁK a Martina VAŠÁKOVÁ *Pneumologie*. 2. Praha: Maxdorf, s. 416–420. ISBN 978-80-7345-387-9.

FORTNER, Christopher N., Julie M. SEGUIN a Denise M. KAY, 2021. Normal pancreatic function and false-negative CF newborn screen in a child born to a mother taking CFTR modulator therapy during pregnancy. *Journal of Cystic Fibrosis* [online]. **20**(5), 835–836. ISSN 15691993. Dostupné z: doi:10.1016/j.jcf.2021.03.018

FRANTZEN, Theresa, Sara BARSKY, GERALYN LAVECCHIA, Michelle MAROWITZ a Janice WANG, 2023. Evolving Nutritional Needs in Cystic Fibrosis. *Life* [online]. **13**(7), 1431. ISSN 2075-1729. Dostupné z: doi:10.3390/life13071431

GABEL, Megan E., Claudia K. FOX, Rachel A. GRIMES, John D. LOWMAN, Catherine M. MCDONALD, Virginia A. STALLINGS a Suzanne H. MICHEL, 2022. Overweight and cystic fibrosis: An unexpected challenge. *Pediatric Pulmonology* [online]. **57**(S1) [vid. 2024-02-25]. ISSN 8755-6863, 1099-0496. Dostupné z: doi:10.1002/ppul.25748

GRAMEGNA, Andrea, Fabio MAJO, Gianfranco ALICANDRO, Gloria LEONARDI, Luca CRISTIANI, Francesco AMATI, Martina CONTARINI, Stefano ALIBERTI, Alessandro Giovanni FIOCCHI a Francesco BLASI, 2023. Heterogeneity of weight gain after initiation of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in people with cystic fibrosis. *Respiratory Research* [online]. **24**(1), 164. ISSN 1465-993X. Dostupné z: doi:10.1186/s12931-023-02451-0

GREANEY, Cian, Ailish DOYLE, Nicola DRUMMOND, Susannah KING, Francis HOLLANDER-KRAAIJEVELD, Katie ROBINSON a Audrey TIERNEY, 2023. What do people with cystic fibrosis eat? Diet quality, macronutrient and micronutrient intakes (compared to recommended guidelines) in adults with cystic fibrosis—A systematic review. *Journal of Cystic Fibrosis* [online]. **22**(6), 1036–1047. ISSN 15691993. Dostupné z: doi:10.1016/j.jcf.2023.08.004

HOLLANDER, Francis M., Nicole M. DE ROOS a Harry G.M. HEIJERMAN, 2017. The optimal approach to nutrition and cystic fibrosis: latest evidence and recommendations. *Current Opinion in Pulmonary Medicine* [online]. **23**(6), 556–561. ISSN 1070-5287. Dostupné z: doi:10.1097/MCP.0000000000000430

KUTNEY, Katherine A., Zahrae SANDOUK, Marisa DESIMONE a Amir MOHEET, 2021. Obesity in cystic fibrosis. *Journal of Clinical & Translational Endocrinology* [online]. **26**, 100276. ISSN 22146237. Dostupné z: doi:10.1016/j.jcte.2021.100276

LONABAUGH, Kevin, Galvin LI, Rhonda LIST, Reyna HUANG, Amber JAMES, Andrew BARROS, Lindsay SOMERVILLE a Dana ALBON, 2024. Real world study on elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor impact on cholesterol levels in adults with cystic fibrosis. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy* [online]. phar.2903. ISSN 0277-0008, 1875-9114. Dostupné z: doi:10.1002/phar.2903

LOPES-PACHECO, Miquéias, 2020. CFTR Modulators: The Changing Face of Cystic Fibrosis in the Era of Precision Medicine. *Frontiers in Pharmacology* [online]. **10**, 1662. ISSN 1663-9812. Dostupné z: doi:10.3389/fphar.2019.01662

MAILHOT, Geneviève, Marie-Hélène DENIS, Caroline BEAUCHAMP-PARENT a Valérie JOMPHE, 2023. Nutritional management of people living with cystic fibrosis throughout life and disease continuum: Changing times, new challenges. *Journal of Human Nutrition and Dietetics* [online]. **36**(5), 1675–1691. ISSN 0952-3871, 1365-277X. Dostupné z: doi:10.1111/jhn.13214

MCDONALD, Catherine M., Ellen K. BOWSER, Kristen FARNHAM, Jessica A. ALVAREZ, Laura PADULA a Mary ROZGA, 2021. Dietary Macronutrient Distribution and Nutrition Outcomes in Persons with Cystic Fibrosis: An Evidence Analysis Center Systematic Review. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics* [online]. **121**(8), 1574-1590.e3. ISSN 22122672. Dostupné z: doi:10.1016/j.jand.2020.03.016

MCDONALD, Catherine M., Elizabeth K. REID, John F. POHL, Tatiana K. YUZYUK, Laura M. PADULA, Kay VAVRINA a Kimberly ALTMAN, 2024. Cystic fibrosis and fat malabsorption: Pathophysiology of the cystic fibrosis gastrointestinal tract and the impact of highly effective CFTR modulator therapy. *Nutrition in Clinical Practice* [online]. **39**(S1) [vid. 2024-03-09]. ISSN 0884-5336, 1941-2452. Dostupné z: doi:10.1002/ncp.11122

- MOHEET, Amir a Antoinette MORAN, 2022. New Concepts in the Pathogenesis of Cystic Fibrosis–Related Diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* [online]. **107**(6), 1503–1509. ISSN 0021-972X, 1945-7197. Dostupné z: doi:10.1210/clinem/dgac020
- NAGY, Rita, Noémi GEDE, Klementina OCSKAY, Bernadett-Miriam DOBAI, Alan ABADA, Zsófia VERECZKEI, Piroska PÁZMÁNY, Dorottya KATÓ, Péter HEGYI a Andrea PÁRNICZKY, 2022. Association of Body Mass Index With Clinical Outcomes in Patients With Cystic Fibrosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Network Open* [online]. **5**(3), e220740. ISSN 2574-3805. Dostupné z: doi:10.1001/jamanetworkopen.2022.0740
- ONG, Thida a Bonnie W. RAMSEY, 2023. Cystic Fibrosis: A Review. *JAMA* [online]. **329**(21), 1859. ISSN 0098-7484. Dostupné z: doi:10.1001/jama.2023.8120
- PATEL, Dhiren, Albert SHAN, Stacy MATHEWS a Meghana SATHE, 2022. Understanding Cystic Fibrosis Comorbidities and Their Impact on Nutritional Management. *Nutrients* [online]. **14**(5), 1028. ISSN 2072-6643. Dostupné z: doi:10.3390/nu14051028
- SANKARARAMAN, Senthilkumar, Sara J. HENDRIX a Terri SCHINDLER, 2022. Update on the management of vitamins and minerals in cystic fibrosis. *Nutrition in Clinical Practice* [online]. **37**(5), 1074–1087. ISSN 0884-5336, 1941-2452. Dostupné z: doi:10.1002/ncp.10899
- SAXBY, N., C. PAINTER a A. KENCH, 2017. *Nutrition Guidelines for Cystic Fibrosis in Australia and New Zealand*. Sydney: Thoracic Society of Australia and New Zealand.
- SCOTET, Virginie, Carine L’HOSTIS a Claude FÉREC, 2020. The Changing Epidemiology of Cystic Fibrosis: Incidence, Survival and Impact of the CFTR Gene Discovery. *Genes* [online]. **11**(6), 589. ISSN 2073-4425. Dostupné z: doi:10.3390/genes11060589
- SHAPE, Jessica M. a Marc A. SALA, 2022. Nutrition management in adults with cystic fibrosis. *Nutrition in Clinical Practice* [online]. **37**(2), 256–264. ISSN 0884-5336, 1941-2452. Dostupné z: doi:10.1002/ncp.10842
- SHTEINBERG, Michal, Iram J HAQ, Deepika POLINENI a Jane C DAVIES, 2021. Cystic fibrosis. *The Lancet* [online]. **397**(10290), 2195–2211. ISSN 01406736. Dostupné z: doi:10.1016/S0140-6736(20)32542-3
- SINGH, Vikesh K. a Sarah Jane SCHWARZENBERG, 2017. Pancreatic insufficiency in Cystic Fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis* [online]. **16**, S70–S78. ISSN 15691993. Dostupné z: doi:10.1016/j.jcf.2017.06.011
- SULLIVAN, Jillian S. a Maria R. MASCARENHAS, 2017. Nutrition: Prevention and management of nutritional failure in Cystic Fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis* [online]. **16**, S87–S93. ISSN 15691993. Dostupné z: doi:10.1016/j.jcf.2017.07.010
- TICONA, Javier Humberto, Nicole LAPINEL a Janice WANG, 2023. Future Comorbidities in an Aging Cystic Fibrosis Population. *Life* [online]. **13**(6), 1305. ISSN 2075-1729. Dostupné z: doi:10.3390/life13061305

TURCK, Dominique, Christian P. BRAEGGER, Carla COLOMBO, Dimitri DECLERCQ, Alison MORTON, Ruzha PANCHEVA, Eddy ROBBERECHT, Martin STERN, Birgitta STRANDVIK, Sue WOLFE, Stephane M. SCHNEIDER a Michael WILSCHANSKI, 2016. ESPEN-ESPGHAN-ECFS guidelines on nutrition care for infants, children, and adults with cystic fibrosis. *Clinical Nutrition* [online]. **35**(3), 557–577. ISSN 02615614. Dostupné z: doi:10.1016/j.clnu.2016.03.004

VAN DORST, Josie M., Rachel Y. TAM a Chee Y. OOI, 2022. What Do We Know about the Microbiome in Cystic Fibrosis? Is There a Role for Probiotics and Prebiotics? *Nutrients* [online]. **14**(3), 480. ISSN 2072-6643. Dostupné z: doi:10.3390/nu14030480

WILSON, Alexandra, Kimberly ALTMAN, Terri SCHINDLER a Sarah Jane SCHWARZENBERG, 2022. Updates in Nutrition Management of Cystic Fibrosis in the Highly Effective Modulator Era. *Clinics in Chest Medicine* [online]. **43**(4), 727–742. ISSN 02725231. Dostupné z: doi:10.1016/j.ccm.2022.06.012

WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2010. A healthy lifestyle - WHO recommendations. *WHO* [online] [vid. 2024-04-07]. Dostupné z: <https://www.who.int/europe/news-room/fact-sheets/item/a-healthy-lifestyle---who-recommendations>

ZOLIN, Anna, Annalisa ORENTI, Andreas JUNG a Jacqui VAN RENS, 2023. *ECFSPR Annual Report 2021* [online]. Dánsko: European Cystic Fibrosis Society. Dostupné z: https://www.ecfs.eu/sites/default/files/Annual%20Report_2021_09Jun2023_ECFSPR_final.pdf. [vid. 2024-04-12].

13 Seznam tabulek

Tabulka č. 1: Doporučený denní příjem pro pacienty s CF

Tabulka č. 2: Kategorizace pacientů do skupin podle BMI před zahájením modulátorové léčby

Tabulka č. 3: Základní charakteristika souboru před zahájením léčby

Tabulka č. 4: Statistické zhodnocení hypotézy 1

Tabulka č. 5: Výsledky testování hypotézy 2 v absolutních hodnotách zlepšení BMI

Tabulka č. 6: Popisná statistika změn BMI hodnot

Tabulka č. 7: Změny tělesné hmotnosti po zahájení léčby

14 Seznam grafů

Graf č. 1: Rozložení mužů a žen ve vzorku

Graf č. 2: Věkové rozložení pacientů ve vzorku

Graf č. 3: Podíl pacientů s pankreatickou insuficiencí

Graf č. 4: Podíl pacientů s rozvinutým CFRD

Graf č. 5: Procentuální rozložení pacientů podle výchozího nutričního stavu

Graf č. 6: Vývoj hodnot BMI po zahájení modulátorové léčby

Graf č. 7: Změny BMI hodnot pro jednotlivé skupiny po 1 měsíci léčby

Graf č. 8: Změny BMI hodnot pro jednotlivé skupiny po 3 měsících léčby

Graf č. 9: Změny BMI hodnot pro jednotlivé skupiny po 6 měsících léčby

Graf č. 10: Poměrové rozložení pacientů podle nutričního stavu

15 Přílohy

Příloha: Žádost o sběr dat pro účely vypracování bakalářské práce

Věc: Žádost o sběr dat pro účely vypracování bakalářské práce

Vážený pane docente,

Dovoluji si Vás požádat o povolení výzkumného šetření v Centru cystické fibrózy při 2. LF UK a FN Motol pro účely vypracování závěrečné bakalářské práce s názvem „Změny v nutričním stavu pacientů s cystickou fibrózou v době modulátorové léčby“. Závěrečnou práci zpracovávám v rámci 3. ročníku bakalářského studia oboru Nutriční terapeut na 1. LF UK v Praze.

Cílem práce je zhodnotit vývoj nutričního stavu pacientů s CF po zavedení modulátorové léčby.

Součástí výzkumu bude retrospektivní sběr dat pacientů, u kterých byla nasazena léčba přípravky Kalydeco a Kaftrio.

Závěrečná statistika a výsledky nebudou propojeny se jmény pacientů, veškerá data budou anonymizována a nebudou publikována jinde než ve jmenované bakalářské práci.

Prosím o sdělení Vašeho rozhodnutí.

S pozdravem

Ing. Nikola Brichtová

Řešitelka bakalářské práce

Vyjádření vedení instituce:

- Souhlasím
 Nesouhlasím

Datum: 12.4.2024

Razítko a podpis:



Doc. MUDr. Libor Fíla, Ph.D.