

## ENTERALNA PREHRANA – GDJE SMO DANAS U FARMAKONUTRICIJI?

### ENTERAL NUTRITION – WHERE ARE WE TODAY IN PHARMACONUTRITION?

TAJANA PAVIĆ, SPOMENKA TOMEK-ROKSANDIĆ,  
DARIJA VRANEŠIĆ BENDER, ŽELJKO KRZNAŘIĆ\*

**Deskriptori:** Enteralna prehrana – metode; Pripravci za enteralnu prehranu – analiza; Farmakonutricija – metode; Omega-3 masne kiseline – farmakologija, terapijska primjena; Eikozapentaenska kiselina – farmakologija, terapijska primjena; Kaheksija – dijetoterapija; Leucin – metabolizam; Skeletni mišići – djelovanje lijeka, metabolizam; Mišićna atrofija – dijetoterapija; Kritični bolesnici – liječenje; Glutamin – farmakologija, terapijska primjena; Arginin – terapijska primjena

**Sažetak.** U posljednjih nekoliko desetljeća dostupan nam je velik izbor enteralnih formula za različite indikacije. Koncept kliničke prehrane s vremenom je evoluirao od nutritivne potpore koja ima cilj samo zadovoljiti energetske potrebe bolesnika do one koja može utjecati i na sam tijek bolesti. Iako za određene farmakološki aktivne tvari u enteralnim pripravcima, kao što su različite aminokiseline i njihovi metaboliti,  $\omega$ -3 masne kiseline, nukleotidi i antioksidansi, postoje dokazi da mogu utjecati na upalne i imunološke funkcije, pozitivan utjecaj imunomodulirajućih nutrijenata na klinički ishod u određenim je uvjetima bilo vrlo teško dokazati, usprkos velikom broju kliničkih istraživanja u ovom području. Moguća objašnjenja za ove proturječnosti kriju se u nedovoljno precizno utvrđenim mehanizmima djelovanja, vremenu i načinu davanja, dozi, a napose vrsti i tijeku bolesti u kojoj su se primjenjivali. Svrha je ovog pregleda objasniti potencijalno korisne fiziološke mehanizme djelovanja najčešće upotrebljivanih farmakonutrijenata i prezentirati kliničke dokaze o njihovoj uporabi.

**Descriptors:** Enteral nutrition – methods; Food, formulated – analysis; Nutrition therapy – methods; Fatty acids, omega-3 – pharmacology, therapeutic use; Eicosapentaenoic acid – pharmacology, therapeutic use; Cachexia – diet therapy; Leucine – metabolism; Muscle, skeletal – drug effects, metabolism; Muscular atrophy – diet therapy; Critical illness – therapy; Glutamine – pharmacology, therapeutic use; Arginine – pharmacology, therapeutic use

**Summary.** Enteral nutrition formulas have been created over the past several decades with a variety of intended uses. Over the past two decades, the focus has shifted to the administration of pharmacologically active substances, such as different amino acids and their metabolites,  $\omega$ -3 fatty acids, nucleotides and antioxidants in an attempt to modulate the inflammatory or immune response and affect clinical outcomes. Although some pharmaconutrients have clearly demonstrated the ability to potentiate, antagonize, or otherwise modify metabolic functions, despite the large volume of clinical research in this area, undoubted benefit of immunomodulating diets in certain clinical settings was difficult to prove. Potential explanations for discrepancies include variable effects of individual nutrients dependent on dose, nutrient interactions, timing of delivery and different metabolic needs of heterogeneous patient population. The purpose of this review is to cover potential beneficial physiological mechanisms for some common individual pharmaconutrients and briefly describe some of the current clinical data regarding their use.

Liječ Vjesn 2018;140:50–56

Nutrijenti i energija u adekvatnim količinama i omjerima nužni su za rast i održavanje zdravlja ljudi. Za većinu zdrave populacije potrebe za energijom i nutrijentima definirane su nutritivnim standardima prema kojima se procjenjuju kvaliteta hrane na tržištu i proizvodnja novih pripravaka poput hrane za specijalne namjene. Trenutačno vrijedeći europski nutritivni standardi za zdravu populaciju izražavaju se kao preporučeni dnevni unos (PU) ili DRI (*Daily Reference Intake*).<sup>1</sup>

Klinička prehrana obuhvaća različite nutritivne intervencije radi liječenja malnutricije uključujući oralnu, enteralnu i parenteralnu prehranu. Enteralna prehrana definira se kao metoda koja omogućuje unos nutritivno i farmakološki definiranih enteralnih pripravaka peroralnim putem ili preko pomagala (sonde) u želudac ili tanko crijevo. Indikacije za primjenu enteralne prehrane široke su, od pothranjenosti do svih stanja kada osobama prijeto pogoršanje nutritivnog statusa zbog osnovne bolesti ili planiranih dijagnostičkih i terapijskih postupaka te radi bržeg oporavka.

Na tržištu danas postoji širok izbor komercijalno dostupnih enteralnih formula za različite indikacije i znanje o supstratima koji se rabe u njihovoj pripremi, što je nužno da bismo preporučili optimalnu nutritivnu terapiju. Enteralne formule namijenjene su primjeni oralnim putem ili s pomoću nazogastrične/nazojejunalne sonde, u obliku praha ili otopina odmah spremnih za uporabu. Sve enteralne formule usklađene su s regulativom Europske komisije i regulirane Uredbom EU 609/2013. koja se odnosi na Hranu za posebne skupine (*Food for specific groups*) i

\* Hrvatsko društvo za kliničku prehranu Hrvatskoga liječničkog zbora (prim. dr. sc. Tajana Pavić, dr. med.; doc. dr. sc. Darija Vranešić Bender, dipl. ing.; prof. dr. sc. Željko Krznarić, dr. med.), Hrvatsko društvo za gerontologiju i gerijatriju Hrvatskoga liječničkog zbora (doc. dr. sc. Spomenka Tomek-Roksandić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prim. dr. sc. T. Pavić, Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju, Klinika za unutarnje bolesti, KBC Sestre milosrdnice, Vinogradska 29, 10000 Zagreb; e-mail: tajana.pavic@gmail.com  
Primljeno 14. 9. 2017., prihvaćeno 6. veljače 2018.

ulaze u kategoriju „hrane za posebne medicinske potrebe“ koja obuhvaća posebno procesiranu ili formuliranu hranu namijenjenu nutritivnoj terapiji bolesnika pod medicinskim nadzorom.<sup>2</sup> Direktiva uvjetuje da 1500 kcal svake nutritivno kompletne formule sadržava 100% preporučene dnevne doze nutrijenata i ključnih mikronutrijenata.

### Supstrati u enteralnim formulama

Ključni makronutrijenti u enteralnim formulama ekstrahirani su iz prirodne hrane.

#### Ugljikohidrati

Maltodekstrin je osnovni sastojak ugljikohidrata dobiven hidrolizom kukuruznog škroba radi sniženja osmolalnosti. Ipak, mali postotak sirupa glukoze uvijek je prisutan čime se povisuje osmolalnost otopine. U enteralnim pripravcima namijenjenima dijabetičarima nalaze se fruktoza i modificirani maltodekstrin koji se sporije probavlja u crijevu i tako omogućuje izjednačenu postprandijalnu koncentraciju glukoze u krvi. Većina formula ne sadržava laktozu. Kao sladilo najčešće se rabi saharoza koja poboljšava okus, ali i povisuje osmolalnost pripravka.

#### Proteini

Proteini u enteralnim formulama biljnog su i životinjskog podrijetla. Najčešće se rabe proteini kazeina i sirutke iz kravljeg mlijeka koji sadržavaju sve esencijalne aminokiseline u visokoprobavljivu obliku. Ostali proteini životinjskog podrijetla uključuju ovalbumin iz jaja i hidrolizat kolagena (želatina). Biljni proteini dolaze u prvom redu iz soje i graška. Proizvođači vrlo često kombiniraju različite izvore proteina u jednom pripravku, najčešće kazein i soju.

#### Masti

U enteralnim formulama masti se nalaze većinom u obliku dugolančanih ili srednjolančanih masnih kiselina vezanih za druge molekule kao što su trigliceridi i fosfolipidi. S obzirom na zasićenost veza ugljika drugim atomima, razlikujemo zasićene, jednostruko nezasićene i višestruko nezasićene masne kiseline. U skupinu potonjih spadaju  $\omega$ -6 i  $\omega$ -3 masne kiseline. Izvori masti u enteralnim formulama većinom su mješavina ulja bogatih  $\omega$ -6 masnim kiselinama (ulje suncokreta, soje, šafranike, kukuruza), iako se u novije vrijeme sve više dodaju izvori  $\omega$ -3 masnih kiselina (riblje ulje i ulje uljane repice).

#### Vlakna

Prehrambena vlakna čine veliku skupinu spojeva koji su većinom, osim lignina koji je polifenol, ugljikohidrati. Vlakna topljiva u vodi smanjuju apsorpciju glukoze i lipida u crijevu i dobri su supstrati za fermentaciju u kratkolančane masne kiseline od crijevnih bakterija, od kojih je butirat važan nutrijent za crijevni epitel. Primjer vlakana topljivih u vodi jesu inulin, pektin, fruktooligosaharidi i galaktooligosaharidi (FOS i GOS). Ovi potonji selektivno stimuliraju rast i aktivnost laktobacila i bifidobakterija u crijevu, što ih definira kao prebiotike. Vlakna netopljiva u vodi povećavaju volumen fekalne mase u debelom crijevu navlačeći vodu na sebe. Najčešći su primjer celuloza, hemiceluloza i lignin. Kombinacija vlakana različite fermentabilnosti i topljivosti u pojedinom pripravku pruža optimalni omjer blagotvornog djelovanja i podnošljivosti.

### Vitamini, minerali, elementi u tragovima

Da bi se zadovoljila Uredba EU-a, količina od 1500 kcal svih kompletnih enteralnih formula mora istodobno sadržavati i količinu vitamina, minerala i elemenata u tragovima koja pokriva 100% dnevnih potreba. U slučaju standardnih enteralnih formula ovaj se cilj većinom postiže u 1000 ml pripravka.

### Tvari kojih nema u enteralnim formulama

Jedna od važnih prednosti enteralnih pripravaka jest činjenica da ne sadržavaju tvari koje mogu kod određenih osoba izazivati intoleranciju (laktoza, gluten) ili štetne posljedice u višim koncentracijama (purini, kolesterol).

### Nutritivno kompletne enteralne formule

Nutritivno kompletni enteralni pripravci za odraslu populaciju sadržavaju sve makronutrijente i mikronutrijente u balansiranom omjeru. Standardni polimerni pripravci sadržavaju proporciju sastojaka kao u normalnoj dijeti: 40 – 60% energije iz ugljikohidrata, 25 – 40% energije iz lipida, 15 – 20% energije iz proteina, 85% vode, kalorijsku gustoću 1 kcal/ml. U nekim kliničkim situacijama zbog povećanih potreba ili gubitaka nutrijenata enteralne formule iziskuju dodatne prilagodbe u smislu povećanja energetske gustoće ili koncentracije proteina. Povećana energetska gustoća (> 1,2 kcal/ml) postiže se smanjenjem udjela vode (70 – 75%) i povećanjem udjela masti (> 30%) u formulama, što na kraju rezultira višom osmolalnošću otopine. Visokoproteinske formule sadržavaju 20 – 25% proteina, odnosno više od 4 grama proteina na 100 ml otopine. Oligomerni enteralni pripravci (peptidne formule) umjesto cjelovitih proteina sadržavaju oligopeptide građene od 5 do 50 aminokiselina, kraće ugljikohidratne lance i veći postotak srednjolančanih triglicerida, što omogućava lakšu probavljivost i apsorpciju. Indikacije za njihovu primjenu uključuju intoleranciju polimernih pripravaka, malapsorpcijske sindrome (Crohnova bolest, radijacijski enteritis), stanja nakon dugotrajnoga gladovanja, jejunarno hranjenje. Monomerne ili elementarne formule sadržavaju slobodne aminokiseline kao izvor dušika, što za posljedicu ima visoku osmolalnost (500 – 900 mOsm) te katkad lošiji okus ovih pripravaka. Uske indikacije za njihovu primjenu teške su, multiple alergije na hranu i teška malapsorpcija. Enteralne formule mogu se dodatno modificirati da bi se prilagodile nutritivnim zahtjevima bolesnika s različitim kroničnim bolestima. Takve specifične formule prilagođene bolestima koje najčešće rabimo u kliničkoj praksi jesu one za bolesnike sa šećernom bolesti, bubrežnim zatajenjem, malignim bolestima i respiratornom insuficijencijom.

Tablica 1a i 1b prikazuje karakteristike nekih nutritivno kompletnih enteralnih formula na hrvatskom tržištu.

### Specijalni biološki aktivni spojevi – evolucija koncepta kliničke prehrane

S obzirom na to da smo sve svjesniji činjenice kako je zdravstveno stanje bolesnika povezano ne samo s kvantitativnim nego i kvalitativnim unosom nutrijenata, tijekom posljednja tri desetljeća koncept kliničke prehrane evoluirao je od nutritivne potpore koja treba samo zadovoljiti energetske potrebe bolesnika do one koja će utjecati i na samu bolest. U većine hospitaliziranih bolesnika ulazak u začarani krug malnutricije započinje smanjenim unosom

Tablica 1a. *Karakteristike nutritivno kompletnih enteralnih formula s farmakonutrijentima na hrvatskom tržištu*  
 Table 1a. *Characteristics of nutritionally complete enteral formulas with pharmacnutrients available on Croatian market*

Proizvod / Name	Prosure Abbott	Forticare Nutricia	Supportan Fresenius Kabi	Ensure Plus Advance Abbott	Fortifit Nutricia	Resource Senior Activ Nestle
Namjena / Indications	Bolesnici s tumorskom kaheksijom / Patients with cancer cachexia			Bolesnici s malnutricijom i/ili gubitkom mase, snage i funkcije mišića / Patients with malnutrition and/or loss of muscle mass, strength and function		
Oblik / Form	Tekući / Liquid	Tekući / Liquid	Tekući / Liquid	Tekući / Liquid	Praškasti / Powdered	Tekući / Liquid
Volumen / Volume (ml)	240	125	200	220	280 g (jedan obrok 40 g)	200
Energetska gustoća (kcal/ml) / Caloric density (kcal/mL)	1,3	1,6	1,5	1,5	1,0	1,5
Proteini (g/100 ml) / Proteins (g/100 mL)	6,7	9,0	10	9,10	13,8	10
Ugljikohidrati (g/100 ml) / Carbohydrates (g/100 mL)	18,3	19,1	11,6	16,8	6,3	12
Masti (g/100 ml) / Lipids (g/100 mL)	2,5	5,3	6,7	4,80	2,0	6,5
Vlakna (g/100 ml) / Fiber (g/100 mL)	2,1	2,1	1,5	0,75	0,87	1,5
Vitamin D (µg/100 ml)				5,7	1,3	6,3
Farmakonutrijenti / Special ingredients	EPA	EPA	EPA	HMB	Leucin	EPA/DHA
g/pakiranju / g/single packing	1,1	0,75	1,0	0,55 g/100 ml	1,87 g/100 ml	0,1 g/100 ml

EPA – eikozapentaenska kiselina / Eicosapentaenoic acid; HMB – β-hidroksi β-metilbutirat / β-hydroxy β-methylbutyrate; DHA – dokozaheksaenska kiselina / Docosahexaenoic acid

Napomena: Hrvatske smjernice za primjenu eikozapentaenske kiseline i megestrol-acetata u sindromu tumorske kaheksije preporučuju primjenu EPA-e u standardnoj dnevnoj dozi od 2,2 g EPA-e. / Footnote: Croatian guidelines for use of eicosapentaenoic acid and megestrol acetate in cancer cachexia syndrome recommend the use of EPA in the standard daily dose of 2.2 g.

Tablica 1b. *Karakteristike nutritivno kompletnih enteralnih formula s farmakonutrijentima na hrvatskom tržištu*  
 Table 1b. *Characteristics of nutritionally complete enteral formulas with pharmacnutrients available on Croatian market*

Proizvod / Name	Modulen IBD Nestle	Intestamin Fresenius Kabi	Oxepa Abbott	Reconvan Fresenius Kabi
Namjena / Indications	Bolesnici s upalnim bolestima crijeva / Patients with inflammatory bowel disease	Za prehranu bolesnika u kritičnom stanju s ograničenom tolerancijom enteralnog volumena i velikom potrebom za glutaminom i antioksidansima / Critically ill patients with limited tolerance of enteric volume and high demand for glutamine and antioxidants	Za prehranu bolesnika na umjetnoj ventilaciji / Mechanically ventilated patients	Za prehranu bolesnika s povišenim rizikom od infekcija u postoperativnim stanjima, posttraumatskim stanjima ili kod bolesnika s opeklinama / Patients with increased risk of post-operative and post-traumatic infections; patients with burns
Oblik / Form	Praškasti / Powdered	Tekući / Liquid	Tekući / Liquid	Tekući / Liquid
Volumen / Volume (ml)	400 g/2000 ml	500 ml	500 ml	500 ml
Energetska gustoća (kcal/ml) / Caloric density (kcal/mL)	1,0	0,5	1,5	1,0
Proteini (g/100 ml) / Proteins (g/100 mL)	3,6	8,5	6,25	5,5
Ugljikohidrati (g/100 ml) / Carbohydrates (g/100 mL)	11	3,75	10,6	12
Masti (g/100 ml) / Lipids (g/100 mL)	4,7	0,2	9,37	3,3
Vlakna (g/100 ml) / Fibre (g/100 mL)	/	/	/	/
Vitamin D (µg/100 ml)	1,0	/	/	/
Farmakonutrijenti / Special ingredients (g/pakiranju) / g/single packing	TGF-β2	Glutamin / Glutamine (30 g) Antioksidansi / Antioxidants	EPA (2,65 g) GLA (2,15 g) Antioksidansi / Antioxidants	Glutamin / Glutamine (5 g) Arginin / Arginine (3,35 g) Omega-3 masne kiseline / Omega-3 fatty acids (1,25 g)

EPA – eikozapentaenska kiselina / Eicosapentaenoic acid; GLA – gama-linolenska kiselina / Gamma-linolenic acid

nutrijenata, što olakšava razvoj infektivnih i upalnih komplikacija slabljenjem imunosnog odgovora, a to, pak, pogoršava nutritivni status bolesnika.<sup>3</sup> Novi pripravci obogaćeni specijalnim spojevima, osim standardnog povećanja kalorijskog unosa, imaju za cilj i postizanje određenih farmakoloških učinaka modulacijom imunosnog i upal-

nog odgovora.<sup>4</sup> Inicijalno, razvoj specijaliziranih formula temeljio se na enteralnim pripravcima obogaćenima različitim kombinacijom metaboličkih supstrata (arginin, glutamin, nukleotidi, ω-3 masne kiseline, antioksidansi) pod zajedničkim nazivom imunonutricije. Kliničke studije ponudile su dokaze da imunonutricija poboljšava ishod pot-

hranjenih bolesnika podvrgnutih elektivnom kirurškom zahvatu gornjega probavnog trakta znatno smanjujući morbiditet, trajanje hospitalizacije i troškove liječenja pa je ona s razinom dokaza A preporučena u smjernicama Europskog društva za kliničku prehranu i metabolizam (ESPEN).<sup>5</sup> Rezultati u bolesnika hospitaliziranih u intenzivnim jedinicama, nažalost, nisu bili toliko jasni.<sup>6,7</sup> Smatra se da su donekle razočaravajući rezultati posljedica velike heterogenosti populacije kritično bolesnih i lošije kvalitete znatnog broja istraživanja, što je, u konačnici, utjecalo na dobivene rezultate. G. 2008. Nancy Jones i Daren Heyland predložili su pomak prema konceptu farmakonutricije koji podrazumijeva nutritivnu terapiju orijentiranu prema bolesti i standardiziranu procjenu učinaka specifičnih nutrijenata na farmakološkoj razini.<sup>3</sup>

Individualni učinci nekoliko potencijalnih farmakonutrijenata u enteralnim formulama dobro su dokumentirani.

### *ω-3 masne kiseline*

ω-3 masne kiseline višestruko su nezasićene masne kiseline s dvostrukom vezom na trećem ugljikovu atomu, što ove spojeve čini esencijalnim u prehrani sisavaca. Tri najvažnije ω-3 masne kiseline jesu α-linolenska kiselina (ALA), eikozapentaenska kiselina (EPA) i dokozaheksaenska kiselina (DHA). Ove ω-3 masne kiseline nužne su u građi staničnih membrana gdje se natječu s ω-6 masnim kiselinama u obliku arahidonske kiseline. Tijekom stanja staničnog stresa ili oštećenja otpuštaju se iz staničnih membrana i konvertiraju u eikozanoide, snažne sekundarne glasnike u upalnoj kaskadi. Eikozanoidi iz ω-6 masnih kiselina (prostaglandin E2, prostaglandin A2 i leukotrien B4) izrazito su proupalni, induciraju vrućicu, anoreksiju i umor. ω-3 masne kiseline promoviraju slabije upalne eikozanoide, prostaglandin E3 i leukotrien B5. Visoke doze ω-3 (ili manji unos ω-6 masnih kiselina) mijenjaju ravnotežu prema blažem obliku sistemske upale.<sup>8</sup>

Istraživanja pokazuju da je unos ω-3 masnih kiselina, posebice EPA i DHA čiji je glavni izvor u plavoj ribi, u zdravoj populaciji daleko ispod optimalne razine.<sup>9</sup> Zanimljivo je da su koncentracije ω-3 masnih kiselina znatno niže u bolesnika s malignim bolestima u odnosu prema zdravoj populaciji, u rasponu od 55 do 88%.<sup>10</sup> Ova činjenica registrirana je u bolesnika s različitim tipovima tumora, a koncentracije ω-3 dodatno padaju tijekom napredovanja bolesti.<sup>10,11</sup> Uzroci ovakvog stanja nisu jasni, ali postoji povezanost sa smanjenom količinom mišićnog i masnog tkiva u bolesnika s malignim bolestima.<sup>11</sup> Etiologija gubitka mišićne mase u tumorskih bolesnika vrlo je kompleksna i rezultat je više čimbenika vezanih za tumor i domaćina.<sup>12</sup> Dokazano je da EPA djeluje na nekoliko direktnih i indirektnih putova vezanih za mišićno propadanje, u prvom redu smanjujući proteolizu i povećavajući sintezu mišićnih proteina.<sup>13</sup> U posljednjih desetak godina EPA je testirana kao „antikahetični nutrijent“ u studijama koje su pokazale prednosti njegove nadoknade s obzirom na održavanje ili povećanje tjelesne i mišićne mase, ali i u onima koje nisu dokazale učinak na nemasnu masu u odnosu prema placebo.<sup>14–17</sup>

U recentnom pregledu Rachel Murphy i suradnika iscrpno su komentirane razlike i proturječnosti između prijašnjih i novijih intervencijskih studija s EPA-om koje se većinom odnose na činjenicu da su prijašnjim istraživanjima obuhvaćeni i bolesnici s refraktornom kaheksijom u kojoj su gotovo sve intervencije neučinkovite.<sup>13</sup> Naime,

dizajn nekoliko novijih studija predvidio je nadoknadu EPA-e u ranijim fazama bolesti: prije, u tijeku ili nakon antineoplastične terapije kada gubitak mišićne mase nije uznapredovao. Studija de Luisa i suradnika uspoređivala je bolesnike nakon operacije malignoma usta i larinksa koji nisu znatno gubili tjelesnu masu. Nakon otpusta iz bolnice randomizirani su u skupinu koja je dobivala oralni nutritivni suplement obogaćen EPA-om (EPA-ONS) i kontrolnu skupinu koja je dobivala enteralni pripravak obogaćen L-argininom tijekom 12 tjedana. U skupini koja je dobivala EPA-ONS zabilježeno je znatno povećanje ukupne i masne mase i debljine kožnih nabora.<sup>18</sup> Barbara van der Meij i suradnici proveli su dvostruko slijepo istraživanje uspoređujući standardni ONS i EPA-ONS u bolesnika s karcinomom pluća koji su bili podvrgnuti kemoradioterapiji i kirurškom zahvatu. U skupini bolesnika koja je dobivala EPA-ONS gubitak nemasne mase bio je manji uz održani trend prema većem opsegu nadlaktice i većem smanjenju potrošnje energije.<sup>19</sup> U dvostruko slijepoj studiji Aoife Ryan i suradnika na 53 bolesnika u preoperativnoj i postoperativnoj fazi liječenja karcinoma jednjaka, koji su dobivali ili EPA-ONS ili standardni ONS, zabilježeno je očuvanje nemasne mase u intervencijskoj skupini, dok je u kontrolnoj gubitak iznosio 1,9 kg u periodu od 4 tjedna.<sup>20</sup> Rezultati ovih studija upozoravaju da postoji blagodat suplementacije ω-3 masnim kiselinama, ali ona svakako ovisi o fazi bolesti u kojoj se primjenjuje. Recentno se javljaju i istraživanja o potencijalnoj adjuvantnoj ulozi ω-3 masnih kiselina tijekom kemoterapije. U studijama na animalnim modelima dokazano je da ω-3 masne kiseline poboljšavaju odgovor na kemoterapiju smanjujući toksične učinke.<sup>21,22</sup> Malobrojne kliničke studije donose dokaze da ω-3 masne kiseline poboljšavaju odgovor na određene vrste kemoterapije, smanjuju nuspojave i produžuju preživljenje.<sup>23,24</sup> U tijeku je III. faza velikoga multicentričnog istraživanja o učinkovitosti multimodalnih intervencija (vježbanje, protuupalni lijekovi, EPA-ONS – 2 g EPA na dan) u odnosu prema standardnoj skrbi u bolesnika s kaheksijom kod kojih je u tijeku palijativna kemoterapija. Osim učinaka na ukupnu tjelesnu i mišićnu masu ciljevi su istraživanja i utjecaj na toleranciju i nuspojave kemoterapije, utjecaj na fizičku aktivnost i kvalitetu života.<sup>25</sup> Treba podsjetiti da su još 2007. godine hrvatske smjernice zaključile da je enteralna primjena EPA-e u standardnoj dnevnoj dozi od 2,2 g te primjena megestrol-acetata u dozi od 400 mg u trajanju od najmanje 8 tjedana poželjna terapijska opcija za bolesnike s tumorskom anoreksijom i kaheksijom.<sup>26</sup> Nadalje, Hrvatske smjernice za perioperativnu enteralnu prehranu kirurških bolesnika preporučuju davanje preoperativne enteralne nutritivne potpore koja sadržava ≥ 2 grama EPA-e/dan bolesnicima s malignim bolestima koji su pothranjeni ili imaju rizik od nastanka pothranjenosti te njezin nastavak nakon otpusta iz bolnice (GRADE – srednja razina dokaza, snažna preporuka).<sup>27</sup>

### *β-hidroksi β-metilbutirat (HMB)*

HMB je metabolit esencijalne aminokiseline leucina koji se u organizmu proizvodi u malim količinama: 0,3 – 0,4 grama na dan.<sup>28</sup> Da bi se dosegla doza od 3 grama na dan koja se uglavnom davala u intervencijskim studijama, potrebno je unijeti 60 grama leucina.<sup>29</sup> Za dobivanje ove potrebne količine bilo bi nužno konzumirati najmanje 600 grama namirnica s visokim udjelom leucina (mliječni

proizvodi, jaja, meso), što je praktički teško izvedivo, tako da je potrebna suplementacija.<sup>30</sup>

Sportaši niz godina rabe HMB u ergogene svrhe da bi izazvali hipertrofiju mišića i povećali učinkovitost treninga.<sup>29</sup> Mehanizmi djelovanja HMB-a uključuju povećanje sinteze proteina atenuacijom upalnog procesa, povećanjem ekspresije IGF-1 i aktivacijom mTOR-a. Dodatno, HMB smanjuje katabolizam mišićnih proteina atenuacijom ubikvitin-proteasomskog puta i smanjenjem aktivnosti kaspaze.<sup>31</sup> U stanjima koja karakterizira kaheksija (maligne bolesti, sepsa, SIDA, kongestivno srčano zatajenje, kronična renalna insuficijencija, kronična opstruktivna plućna bolest) gubitak skeletnih mišića dominantno je posljedica povećane razgradnje proteina.<sup>32</sup> Gubitak mišića čest je i tijekom procesa starenja i započinje već nakon 40. godine života, a između petog i osmog desetljeća izgubi se oko 30% ukupne mišićne mase.<sup>33,34</sup> Zbog pozitivnih učinaka na metabolizam skeletnih mišića – povećanje sinteze mišićnih proteina, smanjenje njihove razgradnje i upale te povoljnih učinaka na mišićnu regeneraciju učinkovitost HMB-a testirana je u više kliničkih situacija. Učinak HMB-a na potpurnu masu i fizičku funkciju ispitan je u zdravih starijih osoba. Vuković i suradnici uspoređivali su učinak vježbanja uz dodatak HMB-a tijekom 8 tjedana na potpurnu masu i funkciju u 70-godišnjaka pri čemu su registrirali gotovo znatno povećanje potporne mase za 800 g u HMB-grupi ( $p = 0,08$ ) i smanjenje masnog tkiva za 8%, ali bez dodatnog povećanja u mišićnoj snazi.<sup>35</sup> Flakoll i suradnici ispitivali su učinak HMB-a u starijih osoba bez dodatnog vježbanja tijekom 12 tjedana. Ponovo je zabilježeno gotovo znatno povećanje u potpurnoj masi za 700 g ( $p = 0,08$ ), ali ovaj put uz znatno povećanje mišićne snage i funkcionalnosti.<sup>36</sup> Da bi dodatno ispitali sposobnost HMB-a u povećanju mišićne mase i funkcije neovisno o vježbanju, Baier i suradnici ispitivali su učinke jednogodišnjeg uzimanja HMB-a u osoba starijih od 65 god. Dokazali su da je HMB znatno povećao mišićnu masu u intervencijskoj skupini (0,88 kg;  $p = 0,05$ ), međutim, nije zabilježeno znatnije poboljšanje u testovima funkcionalnosti.<sup>37</sup> U *post hoc* analizi ove studije utvrđeno je da je kritični nutrijent koji je utjecao na mišićnu snagu bio vitamin D. Ispitanici koji su imali adekvatne količine vitamina D u serumu, u kombinaciji s HMB-om postigli su povećanje mišićne snage za 21%, za razliku od onih s deficitom vitamina D i u placebo-skupini, kod kojih nije bilo promjena u mišićnoj snazi.<sup>38</sup> U hospitaliziranih starijih bolesnika hranjenih nazogastričnom sondom uz suplementaciju HMB-om tijekom 2 – 4 tjedna došlo je do porasta tjelesne mase, indeksa tjelesne mase, opsega struka i potkoljenice te smanjenja ekskrecije dušika.<sup>39</sup> Deutz i suradnici došli su do zanimljivih rezultata ispitujući može li HMB smanjiti gubitak mišićne mase u starijih zdravih osoba tijekom potpunog mirovanja u krevetu. Proveli su dvostruko slijepo, randomizirano istraživanje na 24 zdrave starije osobe koje su podvrgnuli potpunom mirovanju u krevetu tijekom 10 dana za koje su vrijeme dobivali HMB u dozi od 3 grama na dan. Mirovanje u krevetu izazvalo je znatan gubitak potpornog tkiva ( $2,05 \pm 0,66$  kg;  $p = 0,02$ ), a terapija HMB-om uspjela je prevenirati taj gubitak ( $-0,17 \pm 0,19$  kg;  $p = 0,02$ , ANOVA). Nije se uspjela dokazati znatna razlika u testovima funkcionalnosti. Mogući su razlozi vrlo velika varijabilnost u starijoj populaciji i malen uzorak ispitanika.<sup>40</sup> Učinak visokoproteinske oralne nutritivne potpore obogaćene HMB-om ispitan je u populaciji starijih pothranje-

nih bolesnika s frakturom kuka. U intervencijskoj skupini zabilježeno je brže cijeljenje rane, brža mobilizacija i veća mišićna snaga u odnosu prema kontrolnoj skupini.<sup>41</sup>

HMB je zbog svojeg antikataboličkog učinka također ispitan u populaciji kroničnih bolesnika s izraženim gubitkom mišićne mase kao što su bolesnici s malignim bolestima i KOPB-om. Patricia May i suradnici ispitivali su učinak HMB-a u skupini bolesnika sa solidnim tumorima i gubitkom tjelesne mase > 5% u 6 mjeseci. Dodatak HMB-a rezultirao je povećanjem mišićne mase za gotovo 1 kg nakon 4 tjedna terapije ( $p < 0,05$ ) i taj se učinak održao do kraja studije (24 tjedna). Usprkos ovim obećavajućim rezultatima nakon toga nije bilo studija na bolesnicima s karcinomom koje bi ispitivale učinak HMB-a na preživljenje.<sup>42</sup> U studiju Deborah Kuhls i suradnika uključeni su bolesnici s traumom koji su trebali enteralno hranjenje i podijeljeni su u 3 skupine – jedna je dobivala kombinaciju HMB-a, glutamina i arginina, druga samo HMB, a treća izoproteinsku kontrolu. Nakon 4 tjedna u obje skupine koje su dobivale HMB zabilježena je smanjena ekskrecija dušika kao odraz smanjene razgradnje proteina, bez razlike u statusu upalnih reaktanata.<sup>43</sup> Iako prethodna studija nije pokazala razlike u upalnom statusu, postoje dokazi da HMB može protuupalno djelovati u određenim kliničkim situacijama. Skupina autora dokazala je da suplementacija HMB-a tijekom tjedan dana znatno smanjuje upalne reaktante u bolesnika s KOPB-om.<sup>44</sup> G. 2016. publicirano je do sada najveće prospektivno, randomizirano, dvostruko slijepo kliničko ispitivanje kontrolirano placebom o učinku visokoproteinske oralne nutritivne potpore obogaćene HMB-om na readmisiju i smrtnost starijih pothranjenih bolesnika. Ispitivana skupina obuhvatila je 652 pothranjena bolesnika starija od 65 godina s kroničnim srčanim zatajenjem, akutnim infarktom miokarda, pneumonijom i kroničnom opstruktivnom plućnom bolesti. U skupini bolesnika koja je dobivala HMB registriran je znatno niži mortalitet u 90 dana u odnosu prema placebo: 4,8 naspram 9,7% ( $p < 0,018$ ).<sup>45</sup> Važnost očuvanja mišićne mase u starijoj dobi naglašavaju i Hrvatske smjernice za prehranu osoba starije dobi u kojima se preporučuje nadoknada visokoproteinskih enteralnih pripravaka s dodatkom HMB-a i vitamina D u starijih osoba sa sarkopenijom.<sup>46</sup>

### Glutamin

Glutamin je u fiziološkim uvjetima najprisutnija slobodna aminokiselina u cirkulaciji, ali u stanjima teških bolesti i poremećaja probavnog sustava njegove koncentracije nisu dostatne i on postaje uvjetno esencijalna aminokiselina.<sup>47,48</sup> Sistemsku dostupnost glutamina određuje ravnoteža između organa koji ga proizvode, u prvom redu mišića, i organa koji ga iskorištavaju (crijevo, jetra, bubrezi). Glavni je izvor energije i dušika u sintezi nukleotida i funkcioniranju stanica koje se brzo dijele, primarno enterocitima i stanicama imunološkog sustava, što je izuzetno važno u kritično bolesnih.

Ima i zaštitne učinke pri oksidativnom stresu i regulatornu ulogu u upalnoj kaskadi kao prekursor glutationa.<sup>49</sup>

Na temelju povezanosti niskih koncentracija glutamina u plazmi ( $< 420$   $\mu\text{mol/l}$ ) kod bolesnika hospitaliziranih u intenzivnoj skrbi i povećanog mortaliteta postavljena je pretpostavka da nadoknada glutamina u kritično bolesnih može biti bitna.<sup>50</sup> Populacija kritično bolesnih najbrojnija je skupina bolesnika na kojoj je testiran učinak parenteral-

ne i/ili enteralne nadoknade glutamina. Autori nekoliko prijašnjih sistematskih pregleda i metaanaliza dokazali su da je nadoknada glutamina u kombinaciji s enteralnom ili parenteralnom prehranom povezana sa sniženom stopom infekcija i bržim oporavkom od bolesti u odnosu prema standardnoj prehrani.<sup>51–53</sup> Dvije recentne multicentrične studije (REDOXS, MetaPlus) nisu dokazale prednost nadoknade glutamina u miješanoj populaciji kritično bolesnih.<sup>54,55</sup> Studija MetaPlus obuhvatila je populaciju miješane intenzivne skrbi (internističke, kirurške, traumatološke) koja je randomizirana u skupinu što je dobivala 59 g proteina/l, 20 g glutamina/l, DHA, EPA, visoke doze vitamina C i E, selen i cinka i skupinu koja je dobivala standardnu izokalorijsku, visokoproteinsku enteralnu prehranu sa 6 g glutamina/l. Studija nije dokazala prednost imunonutricije u primarnom cilju koji je bio incidencija novih infekcija (53% u IN grupi prema 52% u kontrolnoj grupi;  $p = 0,96$ ) niti u ostalim ciljevima uključujući mortalitet, trajanje mehaničke ventilacije i trajanje hospitalizacije. Iznenađujuće, autori su izvijestili o povećanoj smrtnosti tijekom šestomjesečnog praćenja u subpopulaciji internističkih bolesnika (54 prema 35%;  $p = 0,04$ ). U kirurških i traumatoloških bolesnika ovaj rizik nije zabilježen.<sup>54</sup> Burna rasprava koja se razvila nakon toga potvrdila je potrebu pažljivog biranja imunomodulirajućih nutrijenata koje će se temeljiti na precizno utvrđenim mehanizmima djelovanja, vremenu i načinu davanja, dozi, a napose vrsti i tijeku bolesti u kojima se daju.<sup>56,57</sup> U najnovijoj metaanalizi koja se fokusirala na enteralnu nadoknadu glutamina u kritično bolesnih dokazano je da je ona povezana sa znatnim smanjenjem hospitalnog mortaliteta (RR 0,19; 95%-tni CI 0,06 – 0,67;  $p = 0,01$ ) i duljine boravka u bolnici (WMD -9,16; 95%-tni CI -15,06 – -3,26;  $p = 0,002$ ) bolesnika s opeklinama. Isti učinak nije zabilježen u traumatoloških bolesnika.<sup>57</sup> Kao rezultat ovih recentnih istraživanja, najnovije smjernice SCCM-a (Society of Critical Care Medicine) i ASPEN-a (American Society for Parenteral and Enteral Nutrition) ne preporučuju rutinsku enteralnu nadoknadu glutamina u kritično bolesnih (GRADE – umjerena razina dokaza).<sup>58</sup> Nadalje, bitno je da se glutamin kod kritično bolesnih ne primjenjuje u bolesnika sa zatajenjem jetre i/ili bubrega i preporučljivo ga je davati hemodinamski i metabolički stabilnim bolesnicima.<sup>59</sup> Smjernice ESPEN-a o enteralnoj prehrani kritično bolesnih, objavljene prije više od deset godina, ograničile su preporuku enteralne nadoknade glutamina na bolesnike s opeklinama i traumom (razina dokaza A).<sup>60</sup> Prošle godine objavljena je metaanaliza koja je obuhvatila 10 studija što su uspoređivale učinak enteralne potpore obogaćene glutaminom u bolesnika s teškim akutnim pankreatitisom. U usporedbi sa standardnom enteralnom potporom nadoknada glutamina rezultirala je kraćim boravkom u bolnici, sniženom incidencijom infektivnih komplikacija i mortaliteta, a intravenska nadoknada pokazala se boljim izborom zbog bolje bioraspoloživosti.<sup>61</sup> Što se tiče upalnih bolesti crijeva, Cochraneova sistematska analiza koja je obuhvatila samo dva RCT-a s ukupno 42 bolesnika zaključila je da nema dovoljno dokaza o učinkovitosti i sigurnosti glutamina u indukciji remisije pri Crohnovoj bolesti.<sup>62</sup>

### Zaključak

Tijekom posljednjih desetljeća koncept kliničke prehrane evoluirao je od nutritivne potpore koja zadovoljava

samo energetske potrebe bolesnika do intervencije koja utječe i na samu bolest. Klinički dokazi ne isključuju mogućnost da specifični nutrijenti mogu poboljšati klinički ishod u pažljivo biranim grupama bolesnika. Primjeri glutamina, HMB-a i  $\omega$ -3 masnih kiselina podupiru mogućnost da su terapijski rezultati u nekih bolesnika posljedica ne samo nutritivne potpore već i dodatnoga farmakološkog učinka, čineći ih time međusobno nezamjenjivima. Farmakonutrijenti iziskuju potanka ispitivanja, ne samo svojih pojedinačnih osobina nego i interakcija s drugim nutrijentima koje mogu utjecati na ukupni farmakološki učinak. Izbor imunomodulirajućih nutrijenata treba se temeljiti na precizno utvrđenim mehanizmima djelovanja, vremenu i načinu davanja, dozi, a napose vrsti i tijeku bolesti u kojoj se primjenjuju. Budućnost farmakonutricije ovisit će o dobro dizajniranim prospektivnim kliničkim istraživanjima pojedinih farmakonutrijenata fokusiranim na veće homogene skupine bolesnika.

### LITERATURA

1. Uredba (EU) br. 1169/2011. Europskog parlamenta i Vijeća od 25. listopada 2011. o informiranju potrošača o hrani, izmjeni uredbe (EZ) br. 1924/2006. i (EZ) br. 1925/2006. Europskog parlamenta i Vijeća te o stavljanju izvan snage Direktive Komisije 87/250/EEZ, Direktive Vijeća 90/496/EEZ, Direktive Komisije 1999/10/EZ, Direktive 2000/13/EZ Europskog parlamenta i Vijeća, direktiva Komisije 2002/67/EZ i 2008/5/EZ i Uredbe Komisije (EZ) br. 608/2004.
2. Uredba (EU) br. 609/2013. Europskog parlamenta i Vijeća od 12. lipnja 2013. o hrani za dojenčad i malu djecu, hrani za posebne medicinske potrebe i zamjeni za cjelodnevnu prehranu pri redukcijskoj dijeti te o stavljanju izvan snage Direktive Vijeća 92/52/EEZ, direktiva Komisije 96/8/EZ, 1999/21/EZ, 2006/125/EZ i 2006/141/EZ, Direktive 2009/39/EZ Europskog parlamenta i Vijeća i uredbe Komisije (EZ) br. 41/2009. i (EZ) br. 953/2009.
3. Jones NE, Heyland DK. Pharmaconutrition: a new emerging paradigm. *Curr Opin Gastroenterol* 2008;24:215–22.
4. Campbell S. An anthology of advances in enteral tube feeding formulations. *Nutr Clin Pract* 2006;21:411–5.
5. Weimann A, Braga M, Carli F, Higashiguchi T, Hübner M, Klek S i sur. ESPEN guideline: Clinical nutrition in surgery. *Clin Nutr* 2017;36:623–50.
6. Marik PE, Zaloga GP. Immunonutrition in critically ill patients: a systematic review and analysis of the literature. *Intensive Care Med* 2008;34:1980–90.
7. Kudsk KA. Immunonutrition in surgery and critical care. *Annu Rev Nutr* 2006;26:463–79.
8. Deckelbaum RJ, Torrejon C. The omega-3 fatty acid nutritional landscape: health benefits and sources. *J Nutr* 2012;142:587S–591S.
9. Kris-Etherton PM, Harris WS, Appel LJ. Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids, and cardiovascular disease. *Circulation* 2002;106:2747–57.
10. Park JM, Kwon SH, Han YM, Hahn KB, Kim EH. Omega-3 polyunsaturated Fatty acids as potential chemopreventive agent for gastrointestinal cancer. *J Cancer Prev* 2013;18(3):201–8.
11. Murphy RA, Wilke MS, Perrine M, Pawlowicz M, Mourtzakis M, Lieffers JR i sur. Loss of adipose tissue and plasma phospholipids: relationship to survival in advanced cancer patients. *Clin Nutr* 2010;29:482–7.
12. Tisdale MJ. Mechanisms of cancer cachexia. *Physiol Rev* 2009;89:381–410.
13. Murphy RA, Yeung E, Mazurak VC, Mourtzakis M. Influence of eicosapentaenoic acid supplementation on lean body mass in cancer cachexia. *Br J Cancer* 2011;105:1469–73.
14. Taylor LA, Pletschen L, Arends J, Unger C, Massing U. Marine phospholipids: a promising new dietary approach to tumor-associated weight loss. *Support Care Cancer* 2010;18:159–70.
15. Fearon KC, Barber MD, Moses AG, Ahmedzai SH, Taylor GS, Tisdale MJ i sur. Double-blind, placebo-controlled, randomized study of eicosapentaenoic acid diester in patients with cancer cachexia. *J Clin Oncol* 2006;24:3401–7.
16. Read JA, Beale PJ, Volker DH, Smith N, Childs A, Clarke SJ. Nutrition intervention using an eicosapentaenoic acid (EPA)-containing

- supplement in patients with advanced colorectal cancer. Effects on nutritional and inflammatory status: a phase II trial. *Support Care Cancer* 2007;15:301–7.
17. *Jatoi A, Rowland K, Loprinzi CL i sur.* An eicosapentaenoic acid supplement versus megestrol acetate versus both for patients with cancer-associated wasting: a North Central Cancer Treatment Group and National Cancer Institute of Canada collaborative effort. *J Clin Oncol* 2004;22:2469–76.
  18. *de Luis DA, Izaola O, Aller R, Cuellar L, Terroba MC.* A randomized clinical trial with oral immunonutrition ( $\omega$ 3-enhanced formula vs arginine-enhanced formula) in ambulatory head and neck cancer patients. *Ann Nutr Metab* 2005;49:95–9.
  19. *van der Meij BS, Langius JA, Spreuwenberg MD i sur.* Oral nutritional supplements containing (n-3) polyunsaturated fatty acids affect the nutritional status of patients with stage III nonsmall cell lung cancer during multimodality treatment. *J Nutr* 2010;140:1774–80.
  20. *Ryan AM, Reynolds JV, Healy L i sur.* Enteral nutrition enriched with eicosapentaenoic acid (EPA) preserves lean body mass following esophageal cancer surgery: results of a double-blinded randomized controlled trial. *Ann Surg* 2009;249:355–63.
  21. *Akinsete JA, Ion G, Witte TR, Hardman WE.* Consumption of high omega-3 fatty acid diet suppressed prostate tumorigenesis in C3(1) Tag mice. *Carcinogenesis* 2012;33:140–8.
  22. *Colas S, Maheo K, Denis F i sur.* Sensitization by dietary docosahexaenoic acid of rat mammary carcinoma to anthracycline: a role for tumor vascularization. *Clin Cancer Res* 2006;12:5879–86.
  23. *Bougnoix P, Hajjaji N, Ferrasson MN, Giraudeau B, Couet C, Le Floch O.* Improving outcome of chemotherapy of metastatic breast cancer by docosahexaenoic acid: a phase II trial. *Br J Cancer* 2009;101:1978–85.
  24. *Murphy RA, Mourtzakis M, Chu QS, Baracos VE, Reiman T, Mazurak VC.* Supplementation with fish oil increases first-line chemotherapy efficacy in patients with advanced nonsmall cell lung cancer. *Cancer* 2011;117:3774–80.
  25. *Multimodal Intervention for Cachexia in Advanced Cancer Patients Undergoing Chemotherapy (MENAC).* ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02330926. Pristupljeno: 29. 8. 2017.
  26. *Krznarić Ž, Juretić A, Šamija M i sur.* Hrvatske smjernice za primjenu eikozapentaenske kiseline i megestrol-acetata u sindromu tumorske kaheksije. *Liječ Vjesn* 2007;129:381–6.
  27. *Zelić M, Vranešić Bender D, Ljubas Kelečić D i sur.* Hrvatske smjernice za perioperativnu enteralnu prehranu kirurških bolesnika. *Liječ Vjesn* 2014;136:179–85.
  28. *Van Koeveering M, Nissen S.* Oxidation of leucine and alpha-ketoisocaproate to beta-hydroxy-beta-methylbutyrate in vivo. *Am J Physiol* 1992;262:E27–E31.
  29. *Wilson GJ, Wilson JM, Manninen AH.* Effects of beta-hydroxy-beta-methylbutyrate (HMB) on exercise performance and body composition across varying levels of age, sex, and training experience: a review. *Nutr Metab* 2008;5:1.
  30. *Wilson GJ, Fischen PJ, Campbell B, Wilson GJ, Zanchi N, Taylor L.* International Society of Sports Nutrition Position Stand: beta-hydroxy-beta-methylbutyrate (HMB). *J Int Soc Sports Nutr* 2013;10:6.
  31. *Fischen PJ, Wilson GJ, Wilson JM, Wilund KR.* Efficacy of  $\beta$ -hydroxy- $\beta$ -methylbutyrate supplementation in elderly and clinical populations. *Nutrition* 2013;29:29–36.
  32. *Siddiqui R, Pandya D, Harvey K, Zaloga GP.* Nutrition modulation of cachexia/proteolysis. *Nutr Clin Pract* 2006;21:155–67.
  33. *Janssen I, Heymsfield SB, Wang ZM, Ross R.* Skeletal muscle mass and distribution in 468 men and women aged 18–88 yr. *J Appl Physiol* 2000;89:81–8.
  34. *Grimby G, Saltin B.* The ageing muscle. *Clin Physiol* 1983;3:209–18.
  35. *Vukovich MD, Stubbs NB, Bohlken RM.* Body composition in 70-year-old adults responds to dietary beta-hydroxy-beta-methylbutyrate similarly to that of young adults. *J Nutr* 2001;131:2049–52.
  36. *Flakoll P, Sharp R, Baier S, Levenhagen D, Carr C, Nissen S.* Effect of beta-hydroxy-beta-methylbutyrate, arginine, and lysine supplementation on strength, functionality, body composition, and protein metabolism in elderly women. *Nutrition* 2004;20:445–51.
  37. *Baier S, Johannsen D, Abumrad N, Rathmacher JA, Nissen S, Flakoll P.* Year-long changes in protein metabolism in elderly men and women supplemented with a nutrition cocktail of beta-hydroxy-beta-methylbutyrate (HMB), L-arginine, and L-lysine. *J Parenter Enteral Nutr* 2009;33:71–82.
  38. *Fuller JC Jr, Baier S, Flakoll P, Nissen SL, Abumrad NN, Rathmacher JA.* Vitamin D status affects strength gains in older adults supplemented with a combination of beta-hydroxy-beta-methylbutyrate, arginine, and lysine: a cohort study. *J Parenter Enteral Nutr* 2011;35:757–62.
  39. *Hsieh LC, Chow CJ, Chang WC, Liu TH, Chang CK.* Effect of beta-hydroxy-beta-methylbutyrate on protein metabolism in bed-ridden elderly receiving tube feeding. *Asia Pac J Clin Nutr* 2010;19:200–8.
  40. *Deutz NE, Pereira SL, Hays NP, Oliver JS, Edens NK, Evans CM i sur.* Effect of  $\beta$ -hydroxy- $\beta$ -methylbutyrate (HMB) on lean body mass during 10 days of bed rest in older adults. *Clin Nutr* 2013;32:704–12.
  41. *Ekinci O, Yanik S, Terzioğlu Bebitoğlu B, Yılmaz Akyüz E, Dokuyucu A, Erdem Ş.* Effect of Calcium  $\beta$ -Hydroxy- $\beta$ -Methylbutyrate (CaHMB), Vitamin D, and Protein Supplementation on Postoperative Immobilization in Malnourished Older Adult Patients With Hip Fracture: a Randomized Controlled Study. *Nutr Clin Pract* 2016;31:829–35.
  42. *May PE, Barber A, D'Olimpio JT, Hourihane A, Abumrad NN.* Reversal of cancer-related wasting using oral supplementation with a combination of beta-hydroxy-beta-methylbutyrate, arginine, and glutamine. *Am J Surg* 2002;183:471–9.
  43. *Kuhls DA, Rathmacher JA, Musngi MD i sur.* Beta-hydroxy-beta-methylbutyrate supplementation in critically ill trauma patients. *J Trauma* 2007;62:125–31.
  44. *Hsieh LC, Chien SL, Huang MS, Tseng HF, Chang CK.* Anti-inflammatory and anticatabolic effects of short-term beta-hydroxy-beta-methylbutyrate supplementation on chronic obstructive pulmonary disease patients in intensive care unit. *Asia Pac J Clin Nutr* 2006;15:544–50.
  45. *Deutz NE, Matheson EM, Matarese LE i sur.; NOURISH Study Group.* Readmission and mortality in malnourished, older, hospitalized adults treated with a specialized oral nutritional supplement: a randomized clinical trial. *Clin Nutr* 2016;35:18–26.
  46. *Krznarić Ž, Vranešić Bender D, Ljubas Kelečić D i sur.* Hrvatske smjernice za prehranu osoba starije dobi, dio II. – klinička prehrana. *Liječ Vjesn* 2011;133:299–307.
  47. *Brosnan JT.* Interorgan amino acid transport and its regulation. *J Nutr* 2003;133:2068S–2072S.
  48. *Lacey JM, Wilmore DW.* Is glutamine a conditionally essential amino acid? *Nutr Rev* 1990;48:297–309.
  49. *De Bandt JP, Cynober LA.* Amino acids with anabolic properties. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 1998;1:263–72.
  50. *Oudemans-van Straaten HM, Bosman RJ, Treskes M, van der Spoel HJ, Zandstra DF.* Plasma glutamine depletion and patient outcome in acute ICU admissions. *Intensive Care Med* 2001;27:84–90.
  51. *Montejo JC, Zarazaga A, Lopez-Martinez J i sur.* Immunonutrition in the intensive care unit: a systematic review and consensus statement. *Clin Nutr* 2003;22:221–33.
  52. *Avenell A.* Glutamine in critical care: current evidence from systematic reviews. *Proc Nutr Soc* 2006;65:236–41.
  53. *Vanek VW, Matarese LE, Robinson M i sur.* A.S.P.E.N. position paper: parenteral nutrition glutamine supplementation. *Nutr Clin Pract* 2011;26:479–94.
  54. *Heyland D, Muscedere J, Wischmeyer PE i sur.* A randomized trial of glutamine and antioxidants in critically ill patients. *N Engl J Med* 2013;368:1489–97.
  55. *van Zanten AH, Sztark F, Kaisers UX i sur.* High-protein enteral nutrition enriched with immune-modulating nutrients vs standard high-protein enteral nutrition and nosocomial infections in the ICU: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014;312:514–24.
  56. *Evans DC, Hegazi RA.* Immunonutrition in critically ill patients: does one size fit all? *J Parenter Enteral Nutr* 2015;39:500–1.
  57. *van Zanten ARH, Dhaliwal R, Garrel D, Heyland DK.* Enteral glutamine supplementation in critically ill patients: a systematic review and metaanalysis. *Crit Care* 2015;19:294.
  58. *McClave SA, Taylor BE, Martindale RG 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.). *J Parenter Enteral Nutr* 2016;40:159–211.
  59. *Stehle P, Ellger B, Kojic D i sur.* Glutamine dipeptide-supplemented parenteral nutrition improves the clinical outcomes of critically ill patients: a systematic evaluation of randomised controlled trials. *Clin Nutr ESPEN* 2017 Feb;17:75–85.
  60. *Kreymann KG, Berger MM, Deutz NE i sur.* ESPEN guidelines on enteral nutrition: intensive care. *Clin Nutr* 2006;25:210–23.
  61. *Li Yong, Qi-Ping Lu, Sheng-Hui Liu, Hu Fan.* Efficacy of Glutamine-Enriched Nutrition Support for Patients With Severe Acute Pancreatitis: A Meta-Analysis. *J Parenter Enteral Nutr* 2016;40:83–94.
  62. *Akobeng AK, Erolawad M, Gordon M.* Glutamine for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;2:CD007348.