

## Klinička prehrana danas

### *Clinical Nutrition Today*

**Željko Krznarić**

Centar za kliničku prehranu i Zavod za gastroenterologiju

Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

KBC Zagreb

10000 Zagreb, Kišpatičeva 12

**Sažetak** U radu se sažeto prikazuju najvažnije činjenice s područja kliničke prehrane danas. Upozorava se na značenje i mjesto parenteralne i enteralne prehrane u kliničkoj medicini. Istodobno se prikazuju najvažniji i najaktualniji supstrati kao što su glutamin, arginin, omega-3 masne kiseline, nukleotidi/nukleozidi i antioksidansi. S osobitom pozornošću prikazani su probiotici i prebiotici.

**Gljučne riječi:** parenteralna prehrana, enteralna prehrana, glutamin, arginin, imunonutricija, antioksidansi, probiotici, prebiotici

**Summary** The aim of this article is to present the most important facts regarding clinical nutrition today. The role and importance of parenteral and enteral support are discussed. The article also gives a short review of the most important substrates, i.e. glutamine, arginine, omega-3 fatty acids, nucleotides /nucleosides and antioxidants. Probiotics and prebiotics are presented.

**Key words:** parenteral nutrition, enteral nutrition, glutamine, arginine, immunonutrition, antioxidants, prebiotics, probiotics

Od praskozorja ljudskog roda uzimanje hrane nije samo ispunjavanje fiziološke potrebe nego postaje pokretačem i obilježjem razvoja kulture i društvenog statusa, filozofije življenja i religijskih nazora. Već Hipokrat, otac medicine, spoznaje vrijednost hrane kao lijeka, što je pristup kojemu se danas vraćamo razvojem koncepta funkcionalne hrane i imunonutricije.

Pravilna prehrana i adekvatna apsorpcija nutritivnih sastojaka iz crijeva preduvjet su održanja tjelesnog integriteta i ravnoteže organizma, tj. homeostaze svih energijskih i metaboličkih procesa (1).

Klinička prehrana obuhvaća sve oblike prehrane bolesnika: uobičajenu peroralnu prehranu, dijetne modifikacije i prehrambene dodatke te enteralnu i parenteralnu prehranu.

Peroralna prehrana utemeljena na prihvaćenim nutricionističkim postulatima bez dvojbe je najbolji način nutritivne potpore i treba je provoditi uvijek kada je bolesnik sposoban uzimati hranu. Peroralna prehrana uključuje standardnu dijetu, kao i različite dijetne prilagodbe pojedinim kliničkim zahtjevima. Uloga nutricionista i dijetetičara nezamjenjiva je u konceptu suvremene kliničke prehrane i omogućuje holistički pristup liječenju bolesnika (2).

U užem smislu klinička prehrana obuhvaća enteralnu i parenteralnu prehranu.

Europsko udruženje za parenteralnu i enteralnu prehranu, ESPEN (engl. European Society for Clinical Nutrition and Metabolism) objavilo je 2006. godine smjernice za primjenu enteralne prehrane u različitim kliničkim situacijama. Smjernice za primjenu parenteralne prehrane nalaze se u procesu javne rasprave i bit će objavljene 2009. godine. Objava smjernica je važan korak u širenju spoznaja o kliničkoj prehrani, kao i standardiziranja metoda parenteralne i enteralne prehrane (3).

Klinička prehrana tehnološki se može definirati kao unos nutritivnih pripravka, ugljikohidrata, masti, proteina, vitamina, elektrolita i elementa u tragovima te vode enteralnim ili parenteralnim putem. Nutritivna potpora može biti potpuna, što definiramo pojmovima potpune parenteralne prehrane ili potpune enteralne prehrane te djelomična sukladno procjeni o nutritivnim potrebama bolesnika. Nutritivna potpora utječe na nutritivni status bolesnika, osobito u prevenciji ili korekciji potranjenosti. Značajno utječe na tijek liječenja, snizujući stopu morbiditeta, skraćuje trajanje hospitalizacije i utječe na sniženje ukupnih troškova liječenja. U mnogim specifičnim situacijama nutritivna potpora značajno utječe na poboljšanje kvalitete života (4). Na tom tragu publicirane su i Hrvatske smjernice za primjenu eikozapentaenske kiseline i megesterol-acetata u sindromu tumorske kaheksije (5). Pouzdana i učinkovita klinička prehrana zahtijeva multidisciplinarni pristup, što

u osnovi znači formiranje nutritivnog tima. Članovi nutritivnog tima su liječnici, medicinske sestre, farmaceut i nutricionist (6). Ovaj pristup implementiran je u radu Centra za kliničku prehranu, Klinike za unutarnje bolesti Kliničkoga bolničkog centra u Zagrebu.

## Enteralna prehrana

Enteralnu prehranu definiramo kao metodu koja omogućuje unos nutritivno i farmakološki definiranih enteralnih pripravaka peroralnim putem ili primjenom tehnoloških pomagala (sonde i pumpe) u želudac ili tanko crijevo.

Enteralna prehrana doživjela je unatrag nekoliko desetljeća silan uzlet i značajno pridonijela širenju svijesti o značenju adekvatne nutritivne potpore u kliničkoj medicini. Razvojem brojnih pripravaka ili nutritivnih formula te značajnim unapređenjem tehnoloških pomagala enteralna prehrana postala je prihvatljiva metoda liječenja. Enteralna prehrana danas je razumna i jeftinija alternativa parenteralnoj prehrani u situacijama kada je crijevo u funkciji (7).

Danas smatramo da je unos hrane u crijevo važan ne samo za rast i razvoj organizma kao najbolji put unosa energije i proteina već ima veliko značenje u održanju obrambene funkcije crijeva i organizma. Nije zanemariva činjenica da je crijevo najveći imunosni organ. Bez stimulacije enterocita hranom u lumenu crijeva dolazi do narušavanja cjelovitosti intestinalne barijere, atrofije sluznice, smanjenja stanične mase, gubitka enzimske aktivnosti i narušavanja funkcije imunosnog sustava (engl. GALT – gut-associated lymphoid tissue). Dolazi do porasta permeabilnosti crijeva, kidaju se sveze među enterocitima, a dolazi i do promjena u mikroflori crijeva, što pogoduje umnažanju patogenih bakterija. Upravo patogene bakterije i njihov prolaz kroz atrofičnu crijevnu sluznicu može pogodovati nastanku brojnih, u prvom redu infektivnih komplikacija (8).

Indikacije za primjenu enteralne prehrane su široke, uz pothranjene bolesnike njezina primjena preporučuje se u svim stanjima kada prijeti urušavanje nutritivnog statusa zbog osnovne bolesti ili planiranih dijagnostičkih i terapijskih postupaka. Prihvatljivo je i poželjno enteralne pripreme rabiti i kao nutritivne dodatke peroralnim putem (9).

## Parenteralna prehrana

Parenteralna prehrana je način opskrbe organizma vodom, energetske supstratima (glukoza i lipidi), aminokiselinama i svim drugim hranjivim tvarima krvožilnim putem (više od 50 različitih nutritivnih čimbenika) (10). Ciljevi parenteralne prehrane su prevencija ili korekcija nutritivnih deficita i sindroma malnutricije u slučajevima neadekvatne funkcije probavnog sustava. Ovisno o spektru i količini nutritiva koji se dostavljaju u organizam parenteralna prehrana može biti parcijalna ili totalna. *Totalna ili potpuna parenteralna prehrana* (TPN) oblik je nutritivne terapije u kojem sve potrebe organizma za hranidbenim tvarima (glukozom, lipidima, aminokiselinama, elektrolitima, mineralima, oligoelementima i elementima u tragovima) pokri-

vamo krvožilnim putem. Nažalost, u našoj zemlji na listi lijekova nema pripravaka vitamina topljivih u vodi, vitamina topljivih u mastima kao ni otopina oligoelemenata.

Potpuna parenteralna prehrana moguća je primjenom otopina po sistemu "all in one bag" (AIO) koje uključuju sve nutritivne sastojke u zatvorenom sustavu, uz mogućnost individualnog doziranja elektrolita, vitamina i oligoelemenata. Ovo je neupitno važan iskorak u razvoju parenteralne prehrane koji znatno olakšava primjenu cjelovite nutritivne potpore u mnogih bolesnika.

*Parcijalna parenteralna prehrana* dopunska je metoda liječenja kojom samo neke od supstrata nužnih za održanje homeostaze dostavljamo krvožilnim putem (7).

Unos energenata (glukoze i lipida) te aminokiselina uz dodatke vitamina, minerala i oligoelemenata parenteralnim putem zadovoljava nutritivne zahtjeve organizma i u duljem vremenu, ali istodobno može uzrokovati brojne komplikacije od kojih su atrofija crijevne sluznice i bakterijska translokacija osobito važne (11).

## Energetski unos

Govoreći o unosu energije hranom, mi ustvari govorimo o ukupnoj količini unesene ili potrebne energije te udjelima pojedinih makronutrijenata koji predstavljaju izvore energije. U osnovi energija osigurava sintezu adekvatnih količina ATP-a što je konačni rezultat svekolikog unosa hrane.

Danas se energetske zahtjevi ne određuju samo prema izmjerenoj ili procijenjenoj potrošnji, već valja promišljati i o sposobnosti bolesnika da u određenim kliničkim situacijama može adekvatno iskoristiti ponuđene supstrate bez neželjenih posljedica. Brojni bolesnici nalaze se u situacijama metaboličkog stresa ili pothranjenosti što nalaže oprez glede količina unesene energije (12). Potreba za unosom energije značajno se razlikuje od onoga što smo naučavali unatrag nekoliko desetljeća. Tek neznatan broj bolesnika treba na dan unos energije viši od 2000 kcal na dan. Pretjeran unos energije (engl. overfeeding) nije poželjan, a često je udružen s komplikacijama ili nuspojavama liječenja (13).

Danas je osnovni cilj unosa ograničenih količina energije vezan uz očuvanje funkcije i ograničavanje gubitka mišićne mase, a postiže se ranim uvođenjem nutritivne potpore u liječenje bolesnika. Zaključno možemo kazati da je planiran unos manjih količina energije (engl. partial underfeeding) prihvatljiv i poželjan osobito u ranim fazama liječenja (8).

## Tekućina i elektroliti

Unos tekućine i elektrolita sastavni je dio kliničke prehrane i nutritivnog liječenja. To je osobito važan dio liječenja koji zahtijeva dobro poznavanje patofiziologije, kliničko iskustvo te adekvatan nadzor serumskih vrijednosti elektrolita i cirkulirajućeg volumena. Osobit je oprez potreban kod teško pothranjenih bolesnika gdje prijeti opasnost od

nastanka elektrolitske nestabilnosti zbog mogućeg razvoja tzv. refeeding sindroma (14). Upravo stoga, nije naodmet naglasiti nužnost monitoriranja serumskih koncentracija elektrolita, a osobito fosfata (15).

## Ugljikohidrati

Glukoza je osnovni izvor energije iz ugljikohidrata, a može je iskoristiti većina tjelesnih stanica. Istodobno, to je jedini ugljikohidrat koji se danas rabi u parenteralnoj prehrani.

Kao i do sada nuždan je oprez glede unosa glukoze jer je maksimalno dopušten unos parenteralnim putem 5 mg/kg/min u odraslih bolesnika (2). Više koncentracije spojene su s razvojem brojnih komplikacija (16). Unatrag nekoliko godina postaje upitan koncept *van den Berghove i sur.* o potrebi striktno regulacije glikemije u bolesnika u jedinicama intenzivnog liječenja (17). Sve je više podataka koji upućuju na to da je rizik od nastanka hipoglikemije neprihvatljivo visok, što umanjuje moguće koristi forsirane normoglikemije u teškim metaboličkim situacijama.

## Lipidi

Uobičajeno lipidima osiguravamo 30 do 50% potrebne energije. Masne kiseline nisu samo izvor energije, već obavljaju mnoge važne funkcije u organizmu. Kao strukturne komponente membrana pomažu u formiranju barijere naspram stranih molekula, virusa, gljiva, kvasaca i bakterijskih molekula te čuvaju stanične enzime, proteine, genski materijal i organele unutar stanica. Također pomažu u regulaciji transporta tvari unutar i izvan stanica putem proteinskih kanala, pumpi i drugih glasničkih sustava. Slične funkcije obavljaju i unutar membrane organela koje se nalaze u stanici. Druge važne funkcije su reguliranje iskorištavanje kisika, transporta elektrona, produkcije energije. Esencijalne masne kiseline pomažu u formiranju hemoglobina, održavaju egzokrine i endokrine žlijezde aktivnima, prekursori su citokina, reguliraju krvni tlak, funkciju bubrega i ljepljivost krvnih pločica (2).

Uz standardne lipidne emulzije dostupni su i preparati sa srednjolančanim masnim kiselinama (*MCT – medium chain triglycerides*) (18) te smjese LCT (*long chain triglycerides*) i MCT. Napredak tehnologije doveo je do razvoja tzv. strukturalnih lipida, koji se sastoje i od MCT i LCT na istom glicerolskom nosaču i omogućuju ravnomjernije oslobađanje energije (7).

Danas je osobito atraktivna primjena lipidnih emulzija maslinova ulja, popularno znana kao parenteralni koncept mediteranske prehrane. Ove otopine sadržavaju 80% maslinova i 20% sojina ulja (19). Sadržaj zasićenih masnih kiselina u ovim pripravcima je 16%, višestrukonezasićenih masnih kiselina (PUFA – polyunsaturated fatty acid) 20%, a jednostrukonezasićenih (MUFA – monounsaturated fatty acid) 64%. Na taj način u ovim emulzijama udio PUFA, uglavnom omega-6 masnih kiselina, značajno je snižen u usporedbi s većinom ostalih komercijalnih lipidnih pripravaka. Udio esencijalnih masnih kiselina je 20% uz visok sa-

držaj alfa-tokoferola, najpovoljnijeg oblika vitamina E. Ova-ko visok udio MUFA indirektno umanjuje negativne, imunosupresivne učinke PUFA, kako relativno manjim oslobađanjem proinflatornih metabolita u ciklusu arahidonske kiseline tako i nižom oksidativnom aktivnošću (20).

Omega-3 masne kiseline odgovorne su za redukciju imunosupresivnih i proinflatornih posrednika u ciklusu arahidonske kiseline (prostaglandin E2, tromboksan A2 i leukotrien B4), a smanjuje i rizik od ishemične ozljede (snižava agregaciju trombocita), smanjeni su sinteza i oslobađanje TNF-a (čimbenik nekroze tumora) te interleukina 1 i 6 (IL-1, IL-6) (21). Parenteralni i enteralni pripravci obogaćeni omega-3 masnim kiselinama uvode se danas u svakodnevnu kliničku primjenu.

## Potrebe za mikronutrijentima

Definiranje optimalnog unosa mikronutrijenata još je uvijek daleko od idealnoga. Potreba za esencijalnim tvarima određena je kao najmanja količina tvari potrebna da se održi normalna masa, kemijski sastav, morfologija i fiziološka funkcija organizma i spriječi pojava kliničkih ili biokemijskih znakova nedostatka tih tvari. U stanjima kada je unos nužnih tvari smanjen, organizam se na to može prilagoditi: 1. povećanjem apsorpcije (kalcij, željezo), 2. smanjenjem razgradnje (aminokiseline, masnoće), 3. smanjenjem izlučivanja (natrij, kalij, magnezij, klor, fosfor i voda) i 4. korištenjem tjelesnih rezervi (vitamini A i B12, glikogen, esencijalne masne kiseline) (22). Okoliš, način života, navike i genski čimbenici uzrok su razlici u potrebama za esencijalnim tvarima. Potrebe su različite s obzirom na dob i spol te vrijeme trudnoće i laktacije. Nedostatak mnogih minerala javlja se tijekom dugotrajne parenteralne prehrane. Primjerice, deficit selena primijećen je u bolesnika na dugotrajnoj potpunoj parenteralnoj prehrani te bi dodavanje selena trebalo razmotriti u kliničkoj praksi (7).

## Imunonutrijenti

*Imunonutricija* podrazumijeva primjenu nutrijenata koji imaju dokazan učinak na imunosni sustav (23, 24). Imunomodulatorne enteralne formule sadržavaju jednu ili više imunomodulatornih komponenti kao što su arginin, glutamin, nukleotidi (RNK) i omega-3 masne kiseline te antioksidanse (25). Za parenteralnu primjenu dostupne su otopine koje sadržavaju dipeptid glutamina i omega-3 masne kiseline.

Imunomodulatorna djelovanja arginina, omega-3 masnih kiselina, RNK i glutamina su sljedeća: povoljno djeluju na rast, diferencijaciju i funkciju limfocita, makrofaga i granulocita; oslobađanje trofičkih hormona ili čimbenika rasta; funkciju NK-stanica; sintezu IL-2; opsonizaciju; poboljšavaju mezenterijalni protok krvi; cijeljenje rana; sintezu proteina; smanjuju proteolizu skeletne i visceralne muskulature; preveniraju bakterijsku translokaciju; smanjuju učestalost i težinu infektivnih komplikacija i duljinu boravka u bolnici (26).

Arginin uz to poboljšava sintezu NO te omjer CD4/CD8, kao i oslobađanje inzulina, glukagona, prolaktina i somatostatina. Upravo povišena sinteza NO može, osim povoljnih učinaka, znatno akcelerirati sintezu proinflammatoryh citokina te time dovesti do neželjenih nuspojava (27, 28). Klinički značajan učinak pokazuje primjena arginina u liječenju rana (sinteza kolagena), osobito dekubitalnih ulkusa koji su često posljedica dugotrajne hospitalizacije (29).

*Glutamin* je najzastupljenija aminokiselina u plazmi i skeletnoj muskulaturi. Uključen je u regulaciju brojnih metaboličkih procesa kao što su transport dušika, sinteza aminijskih, sinteza proteina, nukleotida i glutaciona (30). Glutamin je važan nutritivni supstrat intestinalnih stanica (enterocita i limfatičkog tkiva), osigurava ne samo dušik i ugljik za sintezu nukleotida nego i energiju uz efekt uštede glukoze (31-33). U kataboličkim stanjima povišena je potreba za glutaminom u intestinalnim stanicama i u stanicama imunskog sustava pa dolazi do deficita (34). Dodatkom glutamina u enteralne, ali i u parenteralne otopine moguće je djelom nadoknaditi nastali manjak, što dovodi do redukcije steatoze jetre, smanjenja atrofije gušterače, zaustavljanja atrofije crijevnih resica i oporavka enterocita, smanjenja bakterijske translokacije i poboljšanja crijevne apsorpcije (35-38). Unatrag nekoliko godina glutamin je u obliku dipeptida dostupan i u parenteralnim otopinama, što omogućuje njegovu širu nadoknadu u brojnim kliničkim situacijama (39).

## Antioksidansi

Antioksidansi djeluju na tri različita načina: oni mogu sniziti energiju slobodnih radikala, spriječiti njihovo nastajanje ili prekinuti lančanu reakciju oksidacije (40). Slobodni radikali su molekule ili atomi koji sadržavaju jedan nesparesni elektron. Taj nesparesni elektron ima tendenciju stvaranja elektronskog para. Stoga su slobodni radikali vrlo reaktivni, ali kratka vijeka, a nastaju u tijelu u normalnim uvjetima tijekom metaboličkih reakcija (41). Emocionalni stres, UV zračenje, toksične tvari, dim cigarete i drugi čimbenici također generiraju slobodne radikale. Ljudski organizam proizvodi nekoliko enzima, uključujući superoksid-dismutazu (SOD), katalazu i glutation-peroksidazu koji neutraliziraju štetno djelovanje slobodnih radikala (42). Ako želimo povišati razinu enzima – antioksidansa, trebamo unositi njihove "građevne jedinice". "Građevne jedinice" su cink, mangan i bakar za SOD te selen za glutation-peroksidazu. Uz enzi-

me, mnogi vitamini, minerali i koenzimi imaju antioksidativno djelovanje. To su vitamini C i E, beta-karoten, lutein, likopen, vitamin B3 u obliku niacina, vitamini B2, B6, koenzim Q10, aminokiselina cistein i bioflavonoidi (43).

Terapija visokim dozama vitamina jedna je od komplementarnih i alternativnih nutritivnih terapija koje se učestalo primjenjuju u razvijenim zemljama. Terapija ima snažno teorijsko uporište i temelji se na činjenici da se povišenim unosom antioksidansa (vitamini A, C, E, koenzim Q10, N-acetil cistein) regulira oksidativni stres, odnosno omjer prooksidansa i antioksidansa, no potreban je još velik broj dvostruko slijepih randomiziranih kliničkih pokusa koji će potvrditi te postavke. Recentne metaanalize upućuju na oprez, osobito glede primjene viših doza vitamina E (44).

## Probiotici i prebiotici

Kada govorimo o probioticima, mislimo uglavnom na bakterije mliječne kiseline. Definicija probiotika glasi: "Probiotik je jedna ili više kultura živih stanica mikroorganizama koje, primijenjene u ljudi ili životinja, djeluju korisno na domaćina, poboljšavajući svojstva autohtone mikroflore probavnog sustava domaćina" (45-47). Osim u fermentiranim mliječnim proizvodima bakterije mliječne kiseline, probiotičkog djelovanja, mogu se naći u različitim suplementima u prahu, tekućim ekstraktima, kapsulama i tabletama (48, 49). Suvremeniji pristup pojavio se otkrićem prebiotika, neprobavljivih oligosaharida koji služe kao hrana korisnim bakterijama.

"Prebiotici su neprobavljivi sastojci hrane koji korisno djeluju na domaćina s pomoću selektivne stimulacije rasta i/ili aktivnosti jedne bakterijske vrste ili ograničenog broja bakterijskih vrsta u debelom crijevu, i tako poboljšavaju zdravlje ljudi" (50). Sama po sebi nametnula se ideja o sjedinjenju probiotika i prebiotika kako bi se postigao njihov sinergistički učinak (51). "Sinbiotik je smjesa probiotika i prebiotika koja korisno djeluje na domaćina poboljšavajući preživljavanje probiotika za vrijeme prolaska kroz gornji dio probavnog sustava i osiguravajući efikasniju implantaciju u mikrofloru debelog crijeva." Svemu tome pridružuje se tzv. prebiotički efekt, odnosno selektivna stimulacija rasta i/ili aktivacija metabolizma jedne ili ograničenog broja bakterijskih vrsta u debelom crijevu (52).

Probiotici se danas široko primjenjuju kao funkcionalna hrana, ali sve je više istraživanja koja potvrđuju njihovu primjenu i u specifičnim kliničkim situacijama (53).

## Literatura

1. NUTTING DF, KUMARS, HILARIE J, MANSBACH CM. Nutrient absorption. *Curr Opin in Gastroenterol* 1999; 15: 113-9.
2. Basics in Clinical Nutrition edited by L. Sobotka, Prague: Galen and ESPEN; 2004.
3. LJUNGVIST O, DEUTZ NE, PICHARD C. ESPEN - how it works. *Clin Nutr* 2008;27(5):673-4.
4. KOLAČEK S, KRZNARIĆ Ž. ur. Parenteralna i enteralna prehrana u kliničkoj praksi. Zagreb, Znanje; 2000.
5. KRZNARIĆ Ž, JURETIĆ A, ŠAMIJA M i sur. Hrvatske smjernice za primjenu eikozapentaenske kiseline i megesterol-acetata u sindromu tumorske kaheksije. *Liječ Vjesn* 2007;129:381-6.
6. A.S.P.E.N. Board of Directors and The Clinical Guidelines Task Force. Guidelines for the Use of Parenteral and Enteral Nutrition in Adult and Pediatric Patients. *JPEN* 2002; 1 (Suppl): 1-138.
7. KRZNARIĆ Ž. Enteral and parenteral nutrition in internal medicine. *Acta Medica Croatica* 2005; 59 (Suppl 1): 113-5.
8. SCHMIDT H, MARTINDALE R. The gastrointestinal tract in critical illness. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2001; 4: 547- 51.
9. MARIK PE, ZALOGA GP. Early enteral nutrition in acutely ill patients: a systematic review. *Crit Care Med.* 2001 ;29(12):2264-70.
10. KITCHEN P, FORBES A. Intravenous nutrition in critical illness. *Curr Opin Gastroenterol* 2001; 17: 150- 3.
11. WERMERMAN J, HAMMRAQVIST F. Bacterial translocation: effects of artificial feeding. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2002; 5: 163- 6.
12. ŠUSTIĆ A, KRZNARIĆ Ž, URAVIĆ M, FUČKAR Ž, ŠTIMAC D, ŽUPAN Ž. Influence on gallbladder volume of early postoperative gastric supply of nutrients. *Clin Nutr* 2000; 19: 413- 6. (CC)
13. KRZNARIĆ Ž. Jetrene komplikacije povezane s dugotrajnom totalnom parenteralnom prehranom. *Pharmaca* 2000; 38: 29- 36.
14. STANGA Z, BRUNNER A, LEUENBERGER M, GRIMBLE RF, SHENKIN A, ALLISON SP, LOBO DN. Nutrition in clinical practice - the refeeding syndrome: illustrative cases and guidelines for prevention and treatment. *Eur J Clin Nutr.* 2008;62(6):687-94.
15. KEITH ME, JEEJEEBHOY KN. Enteral nutrition in wasting disorders. *Curr Opin in Gastroenterol* 1999; 15: 159- 66.
16. STEINHART AH, GREENBERG GR. Nutrition in inflammatory bowel disease. *Curr Opin in Gastroenter* 1997, 13: 140- 5.
17. HERMANS G, SCHETZ M, VAN den BERGHE G. Tight glucose control in critically ill adults. *JAMA*, 2008 Dec 17;300(23):2725; author reply 2726-7.
18. GREENBERG NA, GASSULL MA, MEIER R. Short-chain fatty acids: ready for prime time? *Nutr Clin Pract* 2006 Dec;21(6):639-40; author reply 640.
19. WEBB AN, HARDY P, PETERKIN M, LEE O, SHALLEY H, CROFT KD, MORI TA, HEINE RG, BINES JE. Tolerability and safety of olive oil-based lipid emulsion in critically ill neonates: a blinded randomized trial. *Nutrition* 2008;24(11-12):1057-64.
20. BENGMARK S. Ecoimmunonutrition: A challenge for the third millenium. *Nutrition* 1998; 14:563-72.
21. WU GH, ZHANGYU, WU ZH. Modulation of postoperative immune and inflammatory response by immune-enhancing enteral diet in gastrointestinal cancer patients. *World J Gastroenterol* 2001;7(3):357-62.
22. KRZNARIĆ Ž. Clinical nutrition in gastroenterology. *Medicus* 2006; 15 (1): 169-81.
23. WANTENGJ, CALDER PC. Immune modulation by parenteral lipid emulsions. *Am J Clin Nutr.* 2007 May;85(5):1171-4.
24. MARIK PE, ZALOGA GP. Immunonutrition in critically ill patients: a systematic review and analysis of the literature. *Intensive Care Med.* 2008 Nov;34(11):1980-90.
25. VAN BUREN CT, RUDOLPH F, KULKARNI A i sur. Reversal of immunosuppression induced by a protein-free diet: comparison of nucleotides, fish oil and arginine. *Crit Care Med* 1990; 18:S114-7.
26. LIEBERMAN MD, FAHEY TJ, DALY JM. Immunonutrition: The Role of Arginine. *Nutrition* 1998; 14: 611- 7.
27. PREISER JC, BERRE J, VAN GOSSUM A, CYNOBER L, VRAY B, CARPENTIER Y, VINCENT JL. Metabolic Effects of arginine Addition to the Enteral Feeding of Critically Ill Patients. *JPEN* 2001; 25: 182- 7.
28. GRIMBLE GK. Adverse gastrointestinal effects of arginine and related amino acids. *J Nutr.* 2007;137(Suppl 2):1693S-1701S.
29. BENATI G, DELVECCHIO S, CILLA D, PEDONE V. Impact on pressure ulcer healing of an arginine-enriched nutritional solution in patients with severe cognitive impairment. *Arch Gerontol Geriatr* 2001; 7 (Suppl): 43- 7.
30. NEU J, DeMARCO V, LI N. Glutamine: clinical applications and mechanisms of action. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2002; 5: 69- 75.
31. ZIEGLER TR, BAZARGAN N, LEADER LM, MARTINDALE RG. Glutamine and the gastrointestinal tract. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2000; 3: 355- 62.
32. WILMORE DW, SHABERT JK. Role of glutamine in immunologic responses. *Nutrition* 1998; 14: 618- 26.
33. DEUTZ NE. The 2007 ESPEN Sir David Cuthbertson Lecture: amino acids between and within organs. The glutamate-glutamine-citrulline-arginine pathway. *Clin Nutr.* 2008;27(3):321-7.
34. FURST P, POGAN K, STEHLE P. Glutamine Dipeptides in Clinical Nutrition. *Nutrition* 1997; 13: 731- 7.
35. GRIFFITHS RD. Glutamine: establishing clinical indications. *Curr Op Clinical Nutrition Metabolic Care* 1999; 2: 177- 82.
36. JONES C, PLAMER A, GRIFFITHS R. Randomized clinical outcome study of critically ill patients given glutamine-supplemented enteral nutrition. *Nutrition* 1999; 15:108-15.
37. GRIFFITHS RD, JONES C, PALMER A. Six-Month Outcome of Critically Ill Patients Given Glutamine-Supplemented Parenteral Nutrition. *Nutrition* 1997; 13: 295- 302.
38. MacBURNEY M, YOUNG LS, ZIEGLER TR i sur. A cost-evaluation of glutamine-supplemented parenteral nutrition in adult bone marrow transplant patients. *J Am Diet Assoc* 1994; 11: 1263- 6.
39. HEYLAND, DK, NOVAK F, DROVER JW, JAIN W. Should Immunonutrition Become Routine in Critically Ill Patients? *JAMA* 2001;28: 944-95.
40. CLARK SF. The Biochemistry of Antioxidants Revisited. *NCP* 2002; 17:5 - 17.

41. CAPARROS T, LOPEZ J, GRAU T. Early Enteral Nutrition in Critically Ill Patients With a High-Protein Diet Enriched with Arginine, Fiber, and Antioxidants Compared With a Standard High-Protein Diet. The Effect on Nosocomial Infections and Outcome. *JPEN* 2001; 25: 299-309.
42. THEROND P, BONNENFONT-ROUSSELOT D, DAVIT-SPRUL A, CONTI M, LEGRAND A. Biomarkers of oxidative stress: an analytical approach. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2000; 3:373-84.
43. NIKI E, NOGUCHI N, TSUCHIHASHI H i sur. Interaction among vitamin C, vitamin E and beta-carotene. *Am J Clin Nutr* 1995;62 (Suppl) :1322S-26S.
44. BALZ F. Antioxidant vitamins and heart disease. Presented at the 60th Annual Biology Colloquium, Oregon State University, Corvallis, Oregon; February 25, 1999.
45. GIONCHETTI P, RIZZELLO F, CAMPIERI M. Probiotics in gastroenterology. *Curr Opin Gastroenterol* 2002; 18: 235-9.
46. MEIER RF. Probiotics: a new treatment for antibiotic-associated diarrhea? *Digestion*. 2005;72(1):49-50.
47. VLIAGOFTIS H, KOURANOS VD, BETSI GI, FALAGAS ME. Probiotics for the treatment of allergic rhinitis and asthma: systematic review of randomized controlled trials. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008 Dec;101(6):570-9.
48. ISOLAURI E. Probiotics and gut inflammation. *Curr Opin Gastroenterol* 1999; 15: 534-7.
49. GUARINO A, LO VECCHIO A, CANANI RB. Probiotics as prevention and treatment for diarrhea. *Curr Opin Gastroenterol*. 2009 Jan;25(1):18-23.
50. VAN NIEL CW, FEUDTNER C, GARRISON MM, CHRISTAKIS DA. Lactobacillus Therapy for Acute Infectious Diarrhea in Children: A Meta-analysis. *Pediatrics*. 2002;109(4):678-84.
51. NAKAO M, OGURA Y, SATAKE S, ITO I, IGUCHI A, TAKAGI K, NABESHIMA T. Usefulness of soluble dietary fiber for the treatment of diarrhea during enteral nutrition in elderly patients. *Nutrition* 2002 ;18(1):35-9.
52. MAHAN LK, ESCOTT-STUMP S. ur. Krause's Food, Nutrition & Diet Therapy. 11. izd. Philadelphia; WB Saunders 2008.
53. HOWARTH GS. Inflammatory bowel disease, a dysregulated host-microbiota interaction: are probiotics a new therapeutic option? *J Gastroenterol Hepatol*. 2008; Dec;23(12):1777-9.

**Adresa za dopisivanje / Corresponding Address**

Doc. dr. sc. Željko Krznarić, dr. med.  
 Centar za kliničku prehranu i Zavod za gastroenterologiju  
 Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta  
 Sveučilišta u Zagrebu  
 KBC Zagreb  
 10000 Zagreb, Kišpatičeva 12  
 e-mail: zeljko.krznaric1@zg.t-com.hr

**Primljeno / Received**

13. 1. 2009.  
 January 13, 2009

**Prihvaćeno / Accepted**

20. 1. 2009.  
 January 20, 2009