Revijalni članak

Review article

**NUTRICIONA IMUNOMODULACIJA
GLUTAMINOM – SASTAVNI
DEO LEČENJA KRITIČNO
OBOLELIH. TREND I
PERSPEKTIVA
(Imunonutricija kritično obolelih)**Miomir Jović^{1,2}¹Klinika za anesteziju i intenzivno lečenje, Institut za kardiovaskularne bolesti „Dedinje“, Beograd²Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu**COMPARISON BETWEEN EFFECTS OF
NUTRITIONAL IMMUNOMODULATION
WITH GLUTAMINE – AN INTEGRAL
PART OF THE TREATMENT OF CRITICALLY
ILL. TREND AND PERSPECTIVE
(Immunonutrition in critically ill patients)**Miomir Jović^{1,2}¹Clinical Department of Anesthesia and Intensive care, Dedinje Cardiovascular Institute, Belgrade²Faculty of Medicine, University of Belgrade

Sažetak

Napredak tehnologije tokom poslednjih decenija značajno je izmenio lečenje kritično obolelih. Invazivne dijagnostičke i terapijske procedure: mehanička ventilacija, transfuziona terapija, supstituciona terapija bubrežne funkcije i invazivni hemodinamski monitoring značajno su promenile i produžile život, modulišući mehanizme homeostaze, inicirajući nove forme i mehanizme adaptacije – alostazu. Sistemska inflamatorni odgovor i imunomodulacija deo su kompleksnih mehanizama alostaze. Na osnovu nedavno objavljenih rezultata nekoliko studija, ishrana standardnim formulama za enteralnu i parenteralnu ishranu kojoj su dodati neki nutrijenti (omega-3 masne kiseline, arginin, glutamin) doprinela je kraćem lečenju kritično obolelih u jedinici intenzivnog lečenja, nižoj učestalosti infekcija i kraćem trajanju mehaničke ventilacije. Glutamin je esencijalno neesencijalna aminokiselina visokog imunomodulatornog kapaciteta a kao izvor energije... visokog imunomodulatornog kapaciteta, kao izvor energije za mišiće i „transporter“ azota, ima ulogu u protekciji funkcije pluća, creva i imunokompetentnih ćelija. Uprkos tome što ne postoji jedinstvena strategija nutritivne imunomodulacije, ova terapijska opcija uključena je u preporuke ASPEN-a i ESPEN-a.

Ključne reči: kritično oboleli; nutritivna; imunomodulacija; glutamin

Uvod

Tehnološke inovacije (mehanička ventilacija, monitoring, veno-venska kontinuirana hemo-(dija)filtracija, mehanički asistirana cirkulacija,

Autor za korespondenciju: Miomir Jović, Institut za kardiovaskularne bolesti „Dedinje“, Milana Tepića 1, 1000 Beograd, Telefon: 011/3601-646; 064/843-1013, E-mail: drjovic@ikvbd.com

Summary

In the last few decades the advanced technology significantly changed the treatment of critically ill patients. Mechanical ventilation, transfusion of blood products, renal replacement therapy, invasive monitoring and many other procedures drastically prolonged and changed life, modulating homeostasis, developing new pathways and mechanisms of adaptation – allostasis. Systemic inflammatory response and immunomodulatory activity are a part of complex underlying mechanisms involved in allostasis. Based on recently published results of certain studies, a few nutrients (omega-3 fatty acids, arginine, glutamine) added to the standard formula for enteral and parenteral nutrition, reduced ICU stay and rate of infection as well as duration of mechanical ventilation in critically ill patients. Glutamine, „essential” nonessential amino acid has high immunomodulatory capacity, as fuel for muscles and „shuttle” for nitrogen, protecting lung and gut function as well as the function of immunocompetent cells. Despite that there is no universally accepted strategy concerning nutritional immunomodulation, it is implemented in ASPEN and ESPEN guidelines.

Key words: critically ill; nutrition; immunomodulation; glutamine

nova farmakološka sredstva), tokom poslednjih decenija, značajno su izmenile strategiju intenzivnog lečenja, poboljšale ishod lečenja kritično obolelih i veštački produžile život. Time je pokrenut niz do tada nepoznatih mehanizama adaptacije. Homeo-

Corresponding author: Miomir Jović, Clinical Department of Anesthesia and Intensive care, Dedinje Cardiovascular Institute, Milana Tepića 1, 11000 Belgrade, Serbia, Telephone: (381 11) 3601-646; (381) 64 843-1013, E-mail: drjovic@ikvbd.com

staza predstavlja niz fizioloških mehanizama koji imaju za cilj održavanje ravnoteže osnovnih fizioloških funkcija (telesne temperature, acidobaznih i elektrolitnih balansa, metabolizma kiseonika...). Bolesnici podvrgnuti opsežnom hirurškom zahvatu, kao i oni koji su bili izloženi politraumi, najčešće zahtevaju produženo intenzivno lečenje. Intenzitet i trajanje ovog načina lečenja određeni su, pre svega, stepenom same traume, kao i prethodnom funkcionalnom rezervom kardiovaskularnog, respiratornog i drugih organskih sistema, kao i eventualnim poremećajem svesti. Tokom intraoperativnog i neposrednog postoperativnog lečenja, bolesnici su ponekad izloženi periodima hipoperfuzije, hipotenzije i hemodilucije, što se ogleda u poremećajima perfuzije i oksigenacije tkiva. Eventualna hipotermija, masivni gubitak krvi, brza nadoknada cirkulatornog volumena krvi i krvnih derivata, uz poremećaj distribucije volumena često prate prethodno pomenute poremećaje.

Lečenje ovakvih bolesnika zahteva različite vidove respiratorne potpore i mehaničke ventilacije (MV), upotrebu više katetera za invazivni hemodinamski monitoring i nadoknadu volumena i niz dodatnih, neinvazivnih i invazivnih, dijagnostičkih i terapijskih procedura. Navedeni postupci i promene stimulišu sistemski inflamatorni odgovor organizma na stres. Sama trauma (hirurška procedura), mehanička ventilacija, niz invazivnih terapijsko-dijagnostičkih postupaka, uz hipoperfuziju i hipoksiju znatno povećavaju rizik od nastanka i razvoja infekcije. Imunoinfuficijencija sa infekcijom je preduslov razvoja septičnog stanja i multiorganske infuficijencije.

Sve ove promene pokreću niz kompenzatornih mehanizama alostaze (termin su uveli Eyer i Sterling, 1988. godine) u nastojanju da se održi homeostaza u potpuno narušenim regulacionim mehanizmima kritično obolelih.

Girard i Raffin su, 1985. godine, uveli u kliničku praksu termin sindrom hronične kritične bolesti (chronic critical illness syndrome – CCIS), svesni niza izmenjenih uslova pri lečenju kritičnih bolesnika i aktivacije do tada nepoznatih mehanizama kompenzacije – ravnoteže. Narušena je ravnoteža: hipotalamus – hipofiza, kortikotropni oslobađajući hormon – adrenokortikotropni hormon, kateholamina, glukagona, faktora rasta i vazopresina. Stimulisana je sekrecija tumor nekrotizirajućeg faktora α (TNF- α) od strane monocita – makrofa-

ga. Hiperkorticizam stimuliše katabolizam i retenciju tečnosti. Razvija se periferni hipotireoidizam. U nizu hormonskih promena, stanje rezistence na insulin praćeno je pojačanom glikogenolizom, glukoneogenezom i lipolizom. Uprkos porastu koncentracije nutrijenata u plazmi, njihova iskoristljivost u tkivima je ograničena rezistencom na insulin i inhibicijom lipoprotein lipaze. U ovim okolnostima, prazne se i depoi glutamina i arginina, zbog povećanih zahteva u uslovima kritičnog oboljenja. Istovremeno, pod delovanjem citokina (TNF- α , interleukin-1 i interleukin-6) i glikokortikoida, reprogramira se funkcija jetre u pravcu sinteze reaktanata akutne faze (C-reaktivnog proteina, fibrinogena, imunoglobulina).

Korišćenjem teorije alostaze, kritična bolest se može podeliti u četiri faze: akutnu, produženu akutnu, hroničnu i fazu oporavka. Najkritičnije su akutna faza (prvih 3 dana) i produžena akutna faza (od 3–10 dana intenzivnog lečenja)¹. U hroničnoj fazi kritične bolesti (posle 14 dana intenzivnog lečenja), bolesnik je na produženoj mehaničkoj ventilaciji sa traheostomom, kompleksnim fiziološkim poremećajima praćenim hipoalbuminemijom, anasarkom, stresom indukovanom hiperglikemijom, deficitom vitamina D, i izraženom polineuropatijom i miopatijom izazvanom kritičnom bolešću.

Tokom poslednjih godina, postalo je jasno da intenzivna metabolička potpora (intensive metabolic support – IMS) predstavlja oslonac lečenja CCIS. Konzistentna kontrola glikemije, intenzivna terapija insulinom, adekvatna nutricionarna terapija bazirana na poznavanju promena alostaze i nutricionarne farmakologije čine osnov IMS.¹

Ishrana bolesnika

Ishranom bolesnika obuhvaćena su dva pravca lečenja, korekcija stečenih poremećaja i modulacija sistemskog odgovora na stres.

Stari, davno prihvaćeni hirurški princip „ako creva rade iskoristi ih” važi i danas uz izvesnu modifikaciju, ako to prirodom bolesti ili prethodnom hirurškom intervencijom na jednjaku i/ili crevima i opekotinama gornjih partija digestivnog trakta nije već jasno opredeljeno (onemogućeno). Poznato je da energetske potrebe i energetski unos zavise od stanja bolesnika, stepena katabolizma, prisustva i stepena infekcije i inflamatornog odgovora. Postoji veliki broj preparata za enteralnu

i parenteralnu ishranu kako standardnih tako i za bolesnike sa dijabetesom, bubrežnom i jetrinom insuficijencijom.

Osnovni principi

Posebno treba istaći da nutricija, elektroliti, hormoni, transport kiseonika i drugi metabolički faktori mogu da utiču na stanje respiratorne muskulature. Neadekvatna nutricija vodi ka katabolizmu proteina i slabljenju ukupne i respiratorne mišićne snage⁴. Normalni hipoksični i hiperkapnički ventilatorni odgovori mogu biti poremećeni u stanjima gladovanja. Nasuprot ovome, hiperalimentacija (povećan unos hranljivih materija) može usporiti proces odvajanja od mehaničke ventilacije ekscesivnom produkcijom CO₂. Brojni poremećaji (među njima i elektrolitni) mogu biti uzrok narušenosti funkcije respiratorne muskulature. Deficit fosfata može biti razlog slabosti respiratorne muskulature i produženog odvajanja od ventilatora. Nedostatak magnezijuma je, takođe, uzrok mišićne slabosti, mada ne postoje potvrde direktne povezanosti hipomagnezijemije sa otežanim odvajanjem od mehaničke ventilacije. Ekskrecija bikarbonata, kao posledica hiperventilacije (relativno česta kod bolesnika sa hroničnom opstruktivnom bolešću pluća – COPD, sa hroničnom bazalnom hiperkapnijom), može osujetiti napore odvajanja od MV, jer bolesnik ima niži kapacitet kompenzacije hiperkapnije.

Hipotireoidizam, kao i deficit i disbalans insulina/glukagona i kortikosteroida poznatim mehanizmima značajno utiču na optimalnu mišićnu funkciju.

Hipoksija tkiva, kao posledica anemije ili sniženog srčanog minutnog volumena kod hemodinamski nestabilnih bolesnika ili pak narušenih intracelularnih mehanizama u SIRS-u i sepsi, značajno otežava odvajanje bolesnika od ventilatora.

Brojne studije su pokušale da nađu odgovor na pitanja: kada započeti sa ishranom, kojim ritmom, koji je optimalni kalorijski unos, da li brzina lečenja i ishod zavise od kalorijskog unosa i puta ishrane? Čini se da postoji puna saglasnost da su dnevne energetske potrebe kod kritično obolelog 25–30 kcal/kg/d i da je enteralni put ishrane povoljniji². Pre enteralne ishrane (EI), treba da se isključe mogućnosti ishemije i hipoperfuzije creva, jer unošenje hrane u vreme hipotenzije ili inotropne vazostimulacije može stimulisati ishemiju creva. Kao opšte pravilo, kod bolesnika sa nestabil-

nom hemodinamikom, prihvaćeno je da enteralni put ishrane treba da se izbegava dok se perfuzioni pritisak održava inotropnim lekovima.

Totalna parenteralna ishrana (TPI) ima svoje mesto u lečenju najtežih bolesnika i svakako doprinosi sniženju postoperativnog morbiditeta, broja komplikacija i mortaliteta. Prema preporukama ASPEN-a (American Society for Parenteral and Enteral Nutrition), u neposrednom postoperativnom periodu trebalo bi da se započne EI. Kod pacijenata koji su preopretivno bili u dobrom nutricionom statusu, TPI ne bi trebalo da se započinje prvih 5–7 dana, iako neće trajati duže od 7 dana. Kod bolesnika kojima je potrebna EI u neposrednom postoperativnom periodu, preporučuje se rano uvođenje imunomodulacionih formula, pre svega baziranih na argininu i ribljem ulju². U nedavno objavljenom revijalnom radu, Abunnaja i saradnici preporučuju rano započinjanje imunomodulacione prehrane bazirane na glutaminu³.

Imunomodulacija

Različiti oblici infekcije kod kritično obolelih značajno povećavaju morbiditet i mortalitet. Proteklih godina, brojnim kliničkim studijama, ispitivan je efekat omega-3 masnih kiselina, arginina, glutamina i nukleotida dodatih standardnim formulama prehrane na ishod lečenja kritično obolelih. Rezultati su potvrdili smanjenje učestalosti infekcije, kraće intrahospitalno lečenje i lečenje u jedinicama za intenzivno lečenje (JIL), kao i kraći period mehaničke ventilacije bolesnika kod kojih je u nutritivnoj potpori korišćen neki od nutrienata sa imunomodulatornom sposobnošću. Pritom, troškovi lečenja bolesnika hranjenih na ovaj način bili su niži⁴.

Mesto i uloga gastrointestinalnog sistema

Odavno je poznato da gastrointestinalni sistem ima posebnu ulogu u imunom odgovoru. To je važan imunološki organ koji je izuzetno osetljiv na hipoksiju i hipoperfuziju. Odgovor organizma na stres izazvan hirurškom intervencijom rezultira lokalnim oslobađanjem inflamatornih citokina, kao što su tumor nekrotizirajući faktor (TNF), interleukin-1 (IL-1) i interleukin-6 (IL-6) i sistemskim oslobađanjem adrenokortikotropnog hormona (ACTH), antidiuretskog hormona (ADH), kateholamina i kortizola.

Proteklih godina, insistiralo se na integritetu enteralne barijere i njenoj protekciji enteralnom, makar minimalnom, prehranom (500 kcal/d). Korekcijom hipoperfuzije i hipoksije creva uz enteralnu prehranu, sprečava se translokacija i intoksikacija endotoksinima gram-negativnih bakterija iz creva. Ukoliko su mere preduzete za očuvanje integriteta enteralne barijere neuspešne, aktiviraju se citokini sa sistemskim hormonima. Akutni odgovor na stres dovodi do hiperkatabolizma i razgradnje proteina iz skeletne muskulature, mobilizacije aminokiselina i porasta glutamina i alanina u sistemskom depou aminokiselina. Kritično oboleli inicijalno gube prosečno 5–10% telesne mase nedeljno u jedinici intenzivnog lečenja (JIL).

Glutamin „esencijalna” – neesencijalna aminokislina

Glutamin je neesencijalna aminokislina koja postaje esencijalna u uslovima stresa, te se često naziva „uslovno” esencijalna aminokislina. Sintetiše se iz glutamata (amida glutaminske kiseline) dejstvom glutamin sintetaze, pre svega u skeletnim mišićima, kao i u plućima, jetri i mozgu. Ova aminokislina čini do 50% aminokiselina u plazmi i do 60% slobodnih aminokiselina u telu i predstavlja značajan izvor energije pri deobi potentnih ćelija i nekih imunih ćelija u sintezi nukleotida^{5,8}. Glutamin u centralnom nervnom sistemu predstavlja supstrat za sintezu neurotransmitera (gama-aminobuterne kiseline – GABA) i nedavno je potvrđena aktivna uloga astrocita u resorpciji viška i recikliranju glutamina iz sinaptičkog prostora. Važna je i njegova uloga u detoksikaciji amonijaka i regulaciji metabolizma glukoze, uz značajno mesto u regulaciji glikemije. (Šema 1) Glutamin utiče na stabilnost natrijumske celularne pumpe, a time i na celularni osmolaritet. Predstavlja „hranu za mišiće” i „transportera azota” u obnovi mišićne mase i glikogena pri naporu i u stresu, kao i alternativni izvor energija za miokard.

Enteralna imunomodulacija – sastavni deo lečenja kritično obolelih

Jetra ima ulogu u sintezi glutamina, ali i u njegovoj potrošnji. Od posebnog značaja je za stimulaciju detoksikacione funkcije jetre (metabolizam masti, hemioterapija, početna ciroza).

Glutamin unet hranom predstavlja osnovni izvor energije za enterocite i imune ćelije i omogućava njihovu brzu regeneraciju. On stimuliše sintezu glutaciona, NO, poliamina, nukleotida i nekih aminokiselina (alanina, citrulina i prolina). (Šema 2) Stimulišući stabilnost enteralnog integriteta, koristi se u lečenju kolitisa, Kronove bolesti, dijareja i kolitisa izazvanog hemioterapijom, dozama do 20 g/dnevno⁷.

Ekstremni napor, infekcija, stres i trauma uzrok su deficita glutamina kod kritično obolelih i deficita energetskog izvora za mnoge ćelije (limfocite, makrofage i T-ćelije) i uzrok su „gladovanja” imunih ćelija. Supstytuciona dnevna doza značajno se razlikuje, od 2–5 g/d kod zdravih do 40 g/d kod teških bolesnika (AIDS i transplantacija koštane srži).

Glutamin neutrališe inflamatorne medijatore i podiže nivo ćelijskog imuniteta i antiinflamatornih činilaca. On je prekursor glutaciona, najvažnijeg intraćelijskog antioksidanta, osigurava funkciju crevne barijere i insulin posredovanu utilizaciju glukoze. Utiče na povećanje sinteze arginina u bubrezima i podiže nivo taurina u plazmi, koji je važan regulator ćelijskog volumena. (Šema 3)

Klinička primena glutamina i iskustva

Konvencionalni rastvori aminokiselina ne sadrže glutamin, zbog njegove nestabilnosti u rastvoru i nerastvorljivosti u visokim koncentracijama. Sintetiše se i koristi u obliku dipeptida L-alanyl-L-glutamin i glycyl-L-glutamin, koji su stabilni u rastvoru i hidrolizom se brzo razgrađuju u plazmi posle intravenskog davanja. (Šema 3)

Sprovedena su brojna klinička ispitivanja o tome da li glutaminom obogaćena totalna parenteralna (TPI) i enteralna (EI) ishrana doprinose ishodu lečenja, smanjenju učestalosti komplikacija infekcijom, smanjenju broja dana u JIL, smanjenju broja dana bolničkog lečenja i konačno smanjenju mortaliteta kritično obolelih⁹.

Metaanalizom, kojom je obuhvaćemo 355 elektivnih hirurških bolesnika tretiranih TPN-om obogaćenim glutaminom, potvrdila je značajno smanjenje učestalosti postoperativne infekcije i dužine bolničkog lečenja¹⁰.

Metaanaliza 14 kontrolisanih randomizovanih studija, kritično obolelih, elektivnih hirurških bolesnika, kojom je obuhvaćen 751 bolesnik, po-

Šema 1: Potencijalni efekti terapije glutaminom

GLN – Glutamin, ROS – slobodni kiseonički radikali, ATP – adenzin trifosfat.

Šema 2:

Preuzeto i adaptirano iz: Leguina-Ruzzi A. Therapeutic targets of glutamine in parenteral nutrition: a medical science review. International Journal of Prevention and Treatment. 2015; 4(2):34–9.

Šema 3: Transport i sinteza glutamina

Odnos polarizovanih epitelijalnih ćelija (apikalna membrana je prikazana kao četkasta površina, dok je bazolateralna membrana u kontaktu sa krvlju) i drugih ćelija. Transporteri glutamina su prikazani kao figure različitih boja. Strelicama je prikazan protok glutamina, crvenim – iz krvi, plavim – iz krvi i iz lumena creva prema epitelijalnim ćelijama. Crnim strelicama je prikazan tok natrijuma, a sivim tok drugih aminokiselina i protona.

Pojednostavljena šema intracelularnih puteva (u citosolu i mitohondrijama): sinteze glutamina (u mozgu i drugim tkivima), TCA – ciklus trikarbinskih kiselina, uloga glutamina u TCA (creva i tubuli bubrega). Biosinteza glutamina – Gln iz glutamata – Glu (mozak i druga tkiva) iz glutamina (u jetri) i ciklusa ureje (u jetri).

Preuzeto i adaptirano iz: ⁸ Pochini L, Scalise M, Galluccio M, Indiveri C: Membrane transporters for the special amino acid glutamine: structure/function relationships and relevance to human health. Front Chem. 2014; eCollection 2014:61. DOI:10.3389/fchem. 2014.00061.

kazala je da visoke doze glutamina > 0,20 g/kg/d značajno redukuju učestalost infekcija, dužinu hospitalnog lečenja i mortalitet, dok male doze glutamina nemaju efekta na praćene parametre¹¹.

Randomizovana klinička studija sprovedena je na 20 bolesnika sa povredom glave, Glazgov koma skora 5–12. Bolesnici su podeljeni u dve grupe. Bolesnici kontrolne grupe (10 bolesnika) hranjeni su standardnom enteralnom formulom, a bolesnici ispitivane grupe hranjeni su istom, standardnom enteralnom formulom, uz dodatak glutamina 30 g/dan i probiotika (fermentisanog mleka sa *Lactobacillus johnsonii*) 240 ml. Broj dana mehaničke ventilacije bolesnika ispitivane grupe je bio manji (bez statističke značajnosti), uz značajnu redukciju učestalosti infekcije i dužine lečenja u JIL¹².

Tokom poslednjih godina, sprovedene su brojne studije različite metodologije, kriterijuma uključiva-

vanja bolesnika i različitih režima IMS i uključivanja glutamina, doza i dužine terapije.

Stehle i saradnici su prikazali metaanalizu randomizovanih kontrolisanih studija (britanskih i nemačkih, objavljenih u bazama PubMed, Embase, Cochran CR), koje su ispitivale efekat režima parenteralne nutricije sa glutamin dipeptidom na učestalost infekcija, dužinu bolničkog lečenja i mortalitet. Administracija glutamina je sprovedena prema trenutno važećim preporukama (0,3–0,5 g/kg/d, maksimalno do 30% potreba za azotom) u kombinaciji sa odgovarajućim nutritivnim. Analizirano je 16 studija (842 kritično obolela pacijenta različite etiologije: teška sepsa, sekundarni peritonitis, teški oblik akutnog peritonitisa, multipla trauma i teške opekotine bez hepatične/bubrežne insuficijencije, hemodinamski stabilni). Uključene studije nisu bile koherentne metodologije: u 9 stu-

dija je praćena dućina mehanićke ventilacije, u 11 dućina hospitalnog lećenja, a u 7 mortalitet u JIL. Uprkos ovim razlikama, autori su zakljućili da rezultati metaanalize snaćno sugeriu upotrebu glutamin dipeptida, kao suplementa propisanoj parenteralnoj prehrani, koja će obezbediti dovoljno energije i proteina. Potrebno je pridržavati se vaćećih preporuka doze glutamina 0,3–0,5 g/kg/d i imati u vidu da je to 30% dnevnih potreba proteina. Upotreba glutamina kao suplementa bila je povezana sa nićom incidencijom infekcija i hospitalnog mortaliteta. U studijama koje su pratile dućinu lećenja i dućinu mehanićke ventilacije, trajanje lećenja u JIL i primenu mehanićke ventilacije zakljućci su da je primena glutamina dovela do skraćenja trajanja svih ovih parametara. Navedeni rezultati sugeriu i zakljućak da su troćkovi lećenja bolesnika sa suplementacijom glutamina TPI bili nići¹³.

Pitanje koji je put aplikacije glutamina povoljniji za bolesnika, enteralni ili parenteralni, proteće se kroz brojne studije. Odgovor je saćet u stavu, da i jedan i drugi naćin imaju svoje prednosti. Parenteralno dat glutamin ima brći efekat sa prednoću da doseće u sve organske sisteme. Glutamin administriran enteralnim putem ima naglaćen lokalni efekat u prezervaciji fizićkog i imunoloćkog integriteta enteralne barijere, protećcijom entrocita i regionalnog limfatićkog – imunoloćkog sistema. Pri ćemu, glutamin administriran enteralnim putem stiće u sistemsku cirkulaciju u manjim koncentracijama.

Moće se zakljućiti da se u lećenju kritićno obolelih řiri horizont i doseću se nove granice. Na osnovu rezultata nedavno objavljenih metaanaliza i preporuka ASPEN-a, a u oćekivanju revidiranih preporuka ESPEN-a, nutricionista imunomodulacija se bazira na argininu, glutaminu, omega-3 (eikosapentaenoićna kiselina – EPA i dokosaheksenoićna kiselina –DHA) i omega-6 masnim kiselinama. Najřire prihvaćeni stav nadoknade proteina u neposrednom postoperativnom periodu je 1,2–2,0 g/kg/d uz primenu glutamina u dozi 0,3–0,5 g/kg/d, odnosno da ćini 30% dnevnih potreba proteina.

Literatura:

1. Schulman RC, Mechanick JI. Metabolic and nutrition support in the chronic critical illness syndrome. *Respiratory care*. 2012 Jun 1; 57(6):958–78.
2. McClave SA, Taylor BE, Martindale RG, Warren MM, Johnson DR, Braunschweig C, McCarthy MS, Davanos E, Rice TW, Cresci GA, Gervasio JM. 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 (ASPEN). *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 2016 Feb 1; 40(2):159–211.
3. Abunnaja S, Cuvillo A, Sanchez JA. Enteral and parenteral nutrition in the perioperative period: state of the art. *Nutrients*. 2013 Feb 21; 5(2):608–23.
4. Griffiths DR, Bongers T. Nutrition support for patients in the intensive care unit. *Postgrad Med J* 2005; 81:629–36.
5. Greenwell I. Glutamine: The essential „nonessential” amino acid. *Lifeextension* 1999.
6. Leguina-Ruzzi A. Therapeutic targets of glutamine in parenteral nutrition: a medical science review. *International Journal of Prevention and Treatment*. 2015; 4(2):34–9.
7. Hulsewe WK, van Acker AB, Hameeteman W et al. Does glutamine-enriched parenteral nutrition really affect intestinal morphology and gut permeability? *Clin Nutr* 2004; 23(5):1217–25.
8. Pochini L, Scalise M, Galluccio M, Indiveri C: Membrane transporters for the special amino acid glutamine: structure/function relationships and relevance to human health. *Front Chem*. 2014; eCollection 2014:61. DOI: 10.3389/fchem.2014.00061.
9. Karnich MA, Pan M, Lin MC, Strange R and Souba W. Glutamine metabolism in sepsis and infection. *The Journal of nutrition* 2001; 131:2535S–8s.
10. Heyland DK, Montalvo M, MacDonald S, Keefe L. Total parenteral nutrition in the surgical patient: a meta-analysis. *Canadian Journal of surgery*. 2001 Apr 1; 44(2):102.
11. Novak F, Heyland DK, Avenell A, Drover JW, Su X. Glutamine supplementation in serious illness: a systematic review of the evidence. *Critical care medicine*. 2002 Sep 1; 30(9):2022–9.
12. DE ARRUDA IS, de Aguilar-Nascimento JE. Benefits of early enteral nutrition with glutamine and probiotics in brain injury patients. *Clinical Science*. 2004 Mar 1; 106(3):287–92.
13. Stehle P, et al. Glutamine dipeptide-supplemented parenteral nutrition improves the clinical outcomes of critically ill patients: A systemic evaluation of randomized controlled trials. *Clinical Nutrition ESPEN* (2016), <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnesp.2016.09.007>