

UTJECAJ KLINIČKE PREHRANE NA CRIJEVO I IMUNA ZBIVANJA U ORGANIZMU

SANJA KOLAČEK*

Tijekom proteklog desetljeća brojna su ispitivanja pridonijela razumijevanju uloge crijevne stjenke i njezina zatajenja na razvoj različitih patoloških stanja. Danas je jasno da važnost intaktne crijevne stjenke uvelike nadilazi jednostavnu digestiju i apsorpciju te da je crijevo moćan imunološki organ, koji stoji u pozadini različitih patoloških zbivanja, posebno ako se ne rabi na primjereni način. Namjena je ovog preglednog članka prikazati današnje stavove o utjecaju sadržaja crijeva na imunost, tj. što se može naučiti iz djelovanja kliničke prehrane na bolesnikovo stanje. S tim se ciljem prvo razmatraju stanja u kojima crijevo samo po sebi postaje izvorom upale, i na koji način može pridonijeti slomu vitalnih funkcija. Zatim se uspoređuje utjecaj parenteralne prehrane spram enteralnog hranjenja na klinički ishod bolesti te konačno opisuju hranjive tvari kojima se pridaje sposobnost moduliranja imunih funkcija u organizmu, a koje su poznate pod nazivom imunonutrijenta.

Deskriptori: CRIJEVO, KLINIČKA PREHRANA, IMUNOST, IMUNONUTRIJENTI

Uvod

Već 6 milijuna godina ljudsko se biće prilagođava različitim uvjetima života, među kojima je dostupnost hrane jedan od najvažnijih. Zasiurno ne bi danas hodali svijetom da nismo razvili brojne zaštitne mehanizme, koji nas održavaju u stanjima oskudice ili pak kratkotrajnim razdobljima obilja u kojima je nužno pohraniti što više za one druge dane. U cijelom tom ogromnom razdoblju imali smo beskonačno puno vremena da se prilagodimo različitim formama prehrane i to je potrajalo sve do prije par desetljeća. A tada je nastupio preokret koji je naš organizam, posebno probavni sustav, stavio u gotovo nemoguće uvjete.

Prvo je kasnih 60-tih uvedena parenteralna prehrana, koja se pokazala spasonosnom u uvjetima nefunkcionir

ranja probavnog sustava (1). Međutim, njezina je nekontrolirana uporaba ubrzo pokazala svoje drugo lice u formi brojnih komplikacija, čije opisivanje prelazi okvire ovog teksta (2, 3). Zatim se započelo s primjenom raznovrsnih enteralnih pripravaka i konačno s prehranbenim tvarima kojima se pridaju posebna svojstva ako se rabe u ogromnim tzv. farmakološkim dozama.

Namjena je ovog teksta uputiti na danas važeće postavke o utjecaju sadržaja crijeva na imunost, tj. što možemo naučiti iz djelovanja kliničke prehrane na bolesnikovo stanje. Tema će biti razrađena na način da se prvo razmotre stanja u kojima crijevo postaje potencijalni izvor upale i pridonosi slomu vitalnih funkcija, zatim će se usporediti utjecaj enteralne versus parenteralne prehrane na crijevnu stjenku i konačno raspraviti postoje li hranjive tvari kojima možemo poboljšati pojedine imune funkcije u organizmu, ili drugim riječima što se danas zna o važnosti imunonutrijenta.

Uloga prehrane i crijeva u nastanku multiorganskog zatajenja "Gut derived sepsis" (Tablica 1)

Tijekom proteklog desetljeća brojna su ispitivanja pridonijela razumijevanju uloge crijevne stjenke i njezina zatajenja u razvoju različitih patoloških stanja. Kako su se spoznaje množile tako je važnost rasla, ali se i patogenetski slijed mijenjao. Danas znamo da važnost intaktne crijevne stjenke uvelike nadilazi jednostavnu digestiju i apsorpciju te da je crijevo u prvom redu moćan imunološki organ koji stoji u pozadini različitih patoloških zbivanja, posebno ako se ne rabi na primjereni način. Stoga se sve češće čuju izrazi poput "Gut derived sepsis" ili u nas poznate endogene sepe te "Feeding the GUT", ili trofičko hranjenje crijeva. O tome postoje brojni članici od kojih izdvajamo nekoliko važnijih i recentnijih (4-6).

O čemu je zapravo riječ? Već je krajem 19 stoljeća bilo govora o mogućem rasapu vlastitih bakterija iz inače intaktnog crijeva, pojavi koju su Berg i Garlington 1979. godine definirali kao bakterijsku translokaciju (7-9). Radi se o prijelazu živih bakterija i njihovih

*Klinika za dječje bolesti Zagreb
Referentni centar za dječju gastroenterologiju i prehranu Klinike za pedijatriju

Adresa za dopisivanje:
Prof. dr. sc. Sanja Kolaček, dr. med.
Klinika za dječje bolesti Zagreb
10000 Zagreb, Klaićeva 16
E-mail: sanja.kolacek@kdb.hr

Tablica 1.
Klinička stanja koja pridonose poremećaju
crijevne stjenke

Table 1
Factors affecting a mucosal barrier
function

Antibiotici
- poremećaj crijevne flore
- poremećena rezistencija na kolonizaciju
- prerastanje bakterija u gornji probavni sustav
Hipoalbuminemija
- edem stjenke
- poremećaj peristaltike
- bakterijsko prerastanje
- poremećaj permeabilneta stjenke
Prevenција stresnog ulkusa
- poremećaj normalne flore
Prazno crijevo
- nedostatak propulzivne aktivnosti
- nedostatan prehrana crijevnih stanica
- izostanak lučenja crijevnih hormona

endotoksina kroz intaktnu stjenku crijeva u mezenterijske limfne čvorove i u udaljene organe, gdje uzrokuju različite infektivne komplikacije (9). Štoviše, bakterijska je translokacija imenovana glavnim dodatnim čimbenikom koji u vitalno ugroženih bolesnika dovodi do konačna sloma, odnosno pridonosi multiorganskom zatajenju (10, 11). Iako je češće opisivana u životinja, danas postoje neosporni dokazi da se translokacija zbiva u odraslih ljudi, jednako kao i u djece (12, 13). Brojni su radovi pokušali utvrditi patogenetski slijed koji dovodi prvo do rasapa bakterija kroz inače intaktnu stjenku crijeva, zatim do infekcija različitih organa i organskih sustava i u konačnici do sloma vitalnih funkcija (14-16). Rezimirajući ih, može se zaključiti da su tri temeljna preduvjeta za razvoj bakterijske translokacije:

- poremećaj crijevnih komenzala sa prerastanjem anaerobne flore u gornji probavni sustav;
- poremećaj u funkciji crijevne barijere;
- primarna ili sekundarna imunodeficijencija (5).

Glede uloge u patogenezi multiorganskog zatajenja, smatralo se da bakterije prolaze u limfne čvorove i portalni

krvotok i njime dolazi do rasapa. Čimbenici koji mogu dovesti do poremećaja u funkciji crijevne barijere navedeni su u (Tablici 1). Među svim nabrojanim, posebno se važna uloga pripisuje "praznom crijevu" odnosno parenteralnoj prehrani. Međutim, ispitivanja nisu potvrdila da na učestalost translokacije utječe hranjenje venskim putem, niti da nekoliko dana parenteralne prehrane dovodi do atrofije sluznice crijeva i disfunkcije crijevne barijere (17). Štoviše, bakterijska je translokacija potvrđena i u zdravih osoba, pa se čak smatra i preduvjetom razvoju kompetentnog crijevnog imunog sustava (18). Stoga je današnji stav da bakterijska translokacija ne uzrokuje sama po sebi multiorgansko zatajenje, već učestalije prati teške poremećaje općeg stanja poput hemoragičnog i endotoksičnog šoka, multiplih trauma, opsežnih opekotina, sepse, tj. sve one okolnosti u kojima je broj bakterija koje priliježu uz crijevnu stjenku i veći i drugačiji, a imunost organizma bitno oslabljena. Također, nisu bakterije glavni uzročnik vitalnog sloma, već se u opisanim stanjima crijevo pretvara u "imunološku bombu", koja sadrži množinu proupalnih citokina, te svi zajedno - proinflamatorni citokini, endotoksini i bakterije - prodiru u limfni sustav i njime u plućni krvotok, doprinoseći multiorganskom zatajenju (5, 6, 19). Današnji je stav o patogenetskoj ulozi crijeva u multiorganskom zatajenju, prema tome, slijedeći:

- ishemija - reperfuzija, oštećuju mikrocirkulaciju narušavajući intaktnost crijevne stjenke;
- oštećenje crijevnih stanica, odsustvo hrane i posljedični poremećaj lučenja crijevnih hormona i neurotransmitera promiču stvaranje proinflamatornih medijatora;
- dolazi do rasapa upalnih medijatora, bakterija i endoksina u limfatični sustav i tjelesnu cirkulaciju, s plućima na prvom mjestu.

Prema tome, sva stanja koja bitno narušavaju crijevni krvni protok, a navedena su u gornjem tekstu, mogu pokrenuti slijed zbivanja koji rezultira multiplikacijom upalnih medijatora, slabljenjem lokalne crijevne imunosti i prodorom

citokina, bakterija i endoksina u limfu, krvnu cirkulaciju i konačno u udaljene organe. Prazno crijevo, crijevne opstrukcije sa stazom sadržaja i raznovrsne imune deficijencije mizanscena su koja pridonosi gore opisanim zbivanjima.

"Feeding the GUT" trofička uloga enteralne prehrane

Mehanizam putem kojega odsustvo hrane u crijevu doprinosi sistemnom upalnom odgovoru i zatajenju vitalnih funkcija predmetom je brojnih studija, koje su pretežito učinjene na životinjama. Promjene koje su opisivane u tim studijama i koje su se dovodile u svezu s parenteralnom prehranom na jednoj strani i praznim crijevom na drugoj, ako se pritom isključe komplikacije izravno vezane uz tehniku hranjenja, moguće je podijeliti na one locirane u probavnom sustavu te na veći broj različitih infekcija koje se nisu mogli pravdati rasapom iz zagađenog centralnog katetera. U crijevu su tako opisivani različiti stupnjevi atrofije sluznice, smanjena količina probavnih enzima, i što je još važnije, dramatični utjecaj na crijevnu prirodenu i stečenu imunost (20).

Ovo posljednje ogleđa se u poremećenoj distribuciji i interakciji T i B limfocita, povećanoj ekspresiji upalnih markera na endotelu krvnih žila, poremećenom odnosu pro i protuupalnih citokina, smanjenoj sintezi sekretornog crijevnog IgA (21-23). Sve se to dovodi u svezu s povećanom učestalošću infektivnih komplikacija, posebno stoga jer je sluznična imunost jedinstvena za cijeli organizam te promjene u jednom njezinom dijelu - primjerice na sluznici probavnog sustava - mogu se očitovati poremećajima i na respiratornim površinama (24). Te se promjene ne povezuju uz parenteralni put, već isključivo uz izostanak enteralnog hranjenja i već male količine hrane - 10% do 15% energetskih potreba - unesene enteralnim putem mogu spriječiti razvoj atrofije sluznice, poremećaja u njezinoj propusnosti te normalizirati lokalnu crijevnu imunost (25, 26). Nazočnost je hrane u crijevu važna zato jer se crijevne stanice hrane difuzijom iz lumena, jer je to podražaj za lučenje brojnih egzokrinih, endokrinih i parakrinih spojeva i za

Tablica 2.

Imunomodulatorni učinci imunonutrijenata

Table 2

Nutrients with the immunomodulatory effects

Arginin
<ul style="list-style-type: none"> - Povećan odgovor T limfocita na mitogene - Povećan broj NK stanica - Povišen nivo cirkulirajućih citokina - Pojačano stvaranje dušikova oksida - Ubrzano zaraštavanje rana i sinteza kolagena
Glutamin
<ul style="list-style-type: none"> - Povećan odgovor T limfocita na mitogene - Ubrzana diferencijacija B limfocita i sinteza antitijela - Pojačana fagocitoza i druge neutrofilne funkcije - Pojačano stvaranje citokina
Višestruko nezasićene masne kiseline (omega-3 i omega-6)
<ul style="list-style-type: none"> - Suprimiranje proliferacije T limfocita - Smanjeni broj NK stanica - Poremećeno stvaranje citokina - Smanjenje kemotaksije makrofaga i stvaranje superoksida - Promjene u membranskim receptorima

Uzeto iz: Heys SD, Scholfield AC, Wahle KWJ. Nutr Hosp 2004. - ref. 54

uspostavljanje propulzivnog motiliteta, te konačno, za poboljšanje splahnhičkog krvotoka o čijoj je važnosti već bilo riječi u gornjim odjeljcima (27, 28). Budući da već minimalna količina nutrijenata, čija je nutritivna vrijednost nedostatna, može normalizirati funkcioniranje crijevne stjenke nazvana je trofičnom prehranom ili "*Feeding the GUT*".

Slično kao i sa bakterijskom translokacijom, većina je gornjih rezultata dobivena u studijama na životinjama. Ispitivanja na ljudima nisu potvrdila tako dramatični negativni utjecaj parenteralne prehrane na atrofiju i imunost sluznice crijeva. Međutim, trofičko je djelovanje malih količina hrane dokazano već i u prijevremeno rođene djece, pa je tako ona skupina, koja je pored intravenske prehrane primala i malu količinu hrane enteralnim putem, brže dobivala na težini, kraće bila na parenteralnoj prehrani, imala manje septičkih infekcija i značajno brže bila otpuštena kući (29). Različita učestalost infektivnih komplikacija, a u odnosu na put primanja hranjivih tvari posebno je isticana u kirurških bolesnika. Već su 1989. Moore i suradnici izvijestili o rezultatima usporedbe bolesnika koji su nakon hitne laparatomije randomizirani u skupinu hranjenu enteralnim putem i one na parenteralnoj prehrani.

Značajne su se infekcije razvile u 17% enteralno hranjenih i čak 37% bolesnika na parenteralnoj prehrani, a najviše su koristi od nazočnosti hrane u crijevu imali upravo najteži bolesnici (30). Nakon ove studije uslijedile su brojne druge, nažalost rijetko randomizirane, često s malim brojem vrlo raznolikih bolesnika. No, meta-analize i veće randomizirane prospektivne studije ipak su konzistentno ukazivale da enteralna prehrana u usporedbi sa parenteralnim hranjenjem dovodi do manjeg broja infektivnih komplikacija, da su smrtni ishodi rjeđi, a hospitalizacija kraća i jeftinija (31-33). Štoviše, prateći isključivo kirurške bolesnike zaključeno je da rano uvođenje enteralne prehrane tijekom prvih 24 do 36 sati smanjuje učestalost infektivnih komplikacija, da je boravak u bolnici kraći, mortalitet manji, pa čak su i dehiscijencije na mjestu crijevnih anastomoza bile rjeđe u enteralno hranjenih bolesnika (34-36). To se napominje budući da je moguća dehiscijencija najčešće opravdanje zašto se u postoperacijskom tijeku sprječava uvođenje peroralnog hranjenja.

Prvi je zaključak ovog preglednog članka, da odsustvo hrane iz crijeva u bolesnih osoba narušava lokalnu crijevnu i sistemnu imunost te povećava sklonost sistemnom upalnom odgovoru i

razvoju udaljenih infektivnih komplikacija. Prva je preporuka, stoga, da enteralni unos hrane valja promicati kad god je to moguće, pa makar i u minimalnim količinama tj. u funkciji trofične prehrane (21, 37). Enteralna prehrana ne samo da je djelotvorna u sprječavanju upalnih promjena, već može poslužiti i u terapiji već nastalih kroničnih upalnih stanja. Jedinstveni je primjer za to Crohnova bolest u kojoj je davanje enteralne formule tijekom 4-8 tjedana prvi terapijski odabir u pedijatrijskih bolesnika i prema Heuschkelovoj meta-analizi u remisiju uvodi čak 80% pacijenata te se prema tom rezultatu ne razlikuje od učinkovitosti steroida, ali je za razliku od njih gotovo bez ikakvih nuspojava i komplikacija (38). Štoviše, dok kod steroidne terapije upalne promjene u crijevu perzistiraju i u remisiji, u bolesnika na enteralnoj prehrani one nestaju (39-42). Glavna se protuupalna terapijska djelotvornost enteralne prehrane ogleda u normalizaciji lokalnih upalnih promjena u stjeci crijeva, u prvom redu u normalizaciji omjera pro i antiinflamatornih citokina i to prethodi povoljnom anaboličkom učinku same prehrane (43-45).

Uloga imuno/farmakonutrijenata (Tablica 2 i 3)

Sve dosad spomenuto o važnosti hranjenja odnosilo se u prvom redu na suspcitaciju energije, bjelančevina i svih drugih esencijalnih nutrijenata u količinama dovoljnim da namire potrebe svakog individualnog bolesnika, a da se pri tome promiče peroralni ili enteralni unos barem u minimalnim količinama koje će poslužiti u trofičku svrhu. Međutim, u posljednjih 20 godina prehranbena se znanost razvila u toj mjeri da su spoznate farmakološke osobine pojedinih nutrijenata. Postalo je odjednom važno u kojoj formi i u kojim se dozama pojedine hranjive tvari daju. Govoreći o formi, nije isto prima li bolesnik elementarnu, odnosno u cijelosti razgrađenu hranu jer će ona u usporedbi sa polimernim formulama polučiti manju imunološku stimulaciju sa manjim brojem limfocita u Peyerovim pločama i smanjenim stvaranjem sekretornog IgA (46). Također, definirane su prehranbene tvari, koje u velikim, tj. u farmakološkim dozama,

Tablica 3.
Sastav imunomodulatornih enteralnih pripravaka

Table 3
Composition of immunomodulatory enteral formulas

	Impact (Novartis)	Immun-Aid (B. Braun)
Volumen	1000	1000
Bjelančevine (g)	56	80
Arginin (g)	12,5	14,0
Glutamin (g)	-	9,0
Razgranate aminokiseline (g)	-	20,0
Nukleinske kiseline (g)	1,23	1,0
Masnoća (g)	27,8	22,0
Omega-3 masne kiseline (%)	10,5	4,5
Selen (ug)	46,0	100,0

mogu modulirati upalni, metabolički ili imuni odgovor organizma, pojačavajući ga ili umanjujući.

Primijenjeni u svrhu moduliranja imunološkog odgovora, nutrijenti prestaju biti "obične" hranjive tvari i moderna ih znanost definira kao farmakonutrijente ili imunonutrijente (47). U tu su skupinu uvršteni arginin, glutamin, nukleotidi, višestruko nezasićene masne kiseline i pojedini antioksidansi. Opisivanje njihovih pojedinačnih svojstava prelazi okvire ovog teksta no, ipak, valja navesti osnovne osobine koje ih čine imunonutrijentima. *Arginin* je semiesencijalna aminokiselina koja postaje važnom u intenzivnom rastu ili oporavku od ozljede i bolesti. Također, promiče pojedine imune funkcije i prekursor je dušikovom oksidu, koji pored brojnih drugih metaboličkih učinaka, predstavlja moćan vazodilatator. *Glutamin* je aminokiselina s još brojnijim ulogama. Rabi se kao supstrat u ciklusu ureje, u bubrežnoj detoksikaciji amonijaka, predstavlja temeljni izvor energije za sve brzo dijeleće stanice poput crijevnih i imunopotentnih, a glavni je supstrat i u stanjima oporavka nakon ozljede i bolesti.

Nukleotidi su prvo otkriveni u majčinu mlijeku i danas se smatraju također kondicionalno esencijalni za brzo dijeleće stanice u stanjima oporavka nakon ozljede ili teže bolesti. Pridaje im se uloga i u imunom odgovoru organizma nakon infekcije ili imunizacije. *Višestru-*

ko nezasićene masne kiseline posebno su popularne, pri čemu omega-3 skupina modulira upalni odgovor čineći ga manje razornim od citokina koji nastaju enzimskom modifikacijom omega-6 višestruko nezasićenih masnih kiselina (48, 49). Imunomodulacijska svojstva gore navedenih nutrijenata ispisana su u tablici 2, a potvrđena su u laboratorijskim uvjetima na životinjama i na ljudima. Međutim, glede uporabe pojedinih izoliranih imunonutrijenata u kliničkoj praksi, pouzdani podaci postoje samo za glutamin. Prema meta-analizi, koja je sumirala rezultate 14 randomiziranih studija s 737 uključenih bolesnika, može se zaključiti da supstitucija glutamina u dovoljnim dozama i po mogućnosti parenteralnim putem značajno smanjuje učestalost infektivnih komplikacija i skraćuje boravak u bolnici u bolesnika nakon kirurških zahvata (50). Izuzev glutamina, najveći se broj ispitivanja odnosi na uporabu enteralnih pripravaka koji su bili obogaćeni sa više različitih imunonutrijenata te se stoga nazivaju imunomodulatornim formulama. Sadržaj dva najpopularnija i najčešće ispitivana enteralna pripravka naveden je u tablici 3.

No, bez obzira na podatke iz tablice 2, ono što se uistinu broji jest mogućnost njihove translacije u bolji klinički ishod, tj. klinička potvrda učinkovitosti imunomodulatornih formula. S tim su ciljem izvedene stotine različitih studija u proteklih desetak godina. Najvrednijih

od njih sažete su u tri meta-analize koje podrobnije opisujemo. U prvoj meta-analizi Heys je rezimirao rezultate 11 prospektivnih randomiziranih studija sa 1009 bolesnika, koji su bili kirurški bolesnici s malignim bolestima te bolesnici kritično bolesni najviše zbog višestrukih ozljeda ili zbog velikih opekotina (51). U usporedbi sa standardnim enteralnim pripravcima, formule obogaćene imunonutrijentima rezultirale su bitno manjim brojem infektivnih komplikacija (RR 0,47; 95% CI 0,32 - 0,70) i sa kraćim boravkom u bolnici od prosječno 2,5 dana (95% CI -4,0 - 1,0 dana), ali bez učinka na mortalitet (51).

Slijedeća je meta-analiza bila ona od Beal RJ i suradnika, koja je uključila još dodatna 4 ispitivanja i polučila gotovo identične rezultate, tj. imunonutricija je smanjila učestalost infektivnih komplikacija za gotovo 50%, ali bez povoljnih učinaka na mortalitet bolesnika (52). Nakon toga, godine 2001. uslijedila je posljednja meta-analiza sa ukupno 22 randomizirane studije i 2419 uključenih bolesnika. Autori su se potrudili učiniti puno različitih analiza i došli su do iznenađujućih podataka. Naime, učestalost je infektivnih komplikacija bila stvarno manja (RR 0,66; 95% CI 0,54 - 0,80), broj dana u bolnici također značajno manji (-3,3 d; CI -5,6 do -1,0), a učinka na mortalitet ponovo nije bilo (RR 1,1; 95% CI 0,93 - 1,31). No, kada su se analizirale pojedine podskupine uvidjelo se da to ne vrijedi za sve bolesnike. Štoviše, manje infektivnih komplikacija i kraći boravak u intenzivnoj njezi bio je takvim za najteže bolesnike jer su oni brže i češće umirali. Koliko god to zvučalo ironično, pozitivni je rezultat dobiven stoga jer su umrli prije nego li su stigli razviti komplikacije, a zbog istog su razloga i kraće boravili u bolnici (53).

Najveći rizik umiranja imali su oni bolesnici koji su primali formule obogaćene sa posebno visokim sadržajem arginina. Zašto bi baš arginin bio potencijalno štetan, tema je brojnih rasprava. Vjerojatno stoga jer u tim stanjima dodatna vazodilatacija zbog pojačana stvaranja dušikova oksida nije poželjna, no o mogućim mehanizmima postoje brojne teorije (49, 54). Zbog svih nedoumica vezanih uz primjenu imunomodulatornih

formula, napisan je još jedan sistematski pregled te su na temelju dobivenih rezultata autori pokušali odgovoriti i na nekoliko važnih pitanja. Ustvrdili su da imunomodulatorne formule imaju pozitivne učinke na pojedine skupine bolesnika, poput onih nakon elektivnih kirurških zahvata i s traumama. Negativni utjecaj na kritično bolesne ne može se potvrditi niti isključiti kao niti pozitivan "cost-benefit" omjer (55). Iste godine kada je objavljen ovaj posljednji članak, tiskani su i rezultati multicentrične studije o primjeni imunonutrijenata u bolesnika sa teškim kliničkim formama sepse u Jedicama intenzivne njege.

Od ukupno 39 bolesnika sa teškom sepsom, 21 je randomiziran na parenteralnu prehranu, dok su ostali primali imunomodulatornu enteralnu prehranu. Mortalitet je u prvoj skupini bio 14,3%, a u drugoj, enteralno hranjenoj, čak 44,4% ($p = 0,039$) te je studija stoga prekinuta (56). Prema tome, primjena u vitalno ugroženih septičnih bolesnika uistinu je dvojbena. Uzevši u obzir patogenezu sepse, to niti ne čudi. Radi se o dinamičkom stanju, u kojemu se na burni početni upalni odgovor nadovezuje pad imunog odgovora i inflamatornih citokina. Stoga bi u onoj prvoj fazi odgovarajuća bila imunoinhibitorna formula, a u drugoj fazi imunomodulirajući pripravak sa stimulativnim učinkom. Za tako što u ovom trenutku ne postoji ni dovoljno znanja, a niti odgovarajući enteralni pravci.

Budući da postoje skupine bolesnika u kojih su se imunonutrijenti pokazali učinkovitim, kao što su to kirurški bolesnici nakon elektivnih zahvata (pretežito zbog malignoma) i bolesnici sa višestrukim ozljedama, postavlja se pitanje kada započeti s njihovom primjenom. Prema rezultatima Brage i suradnika, njihov je učinak najbolji ako se primjenjuju tijekom 5-10 dana sve do operacije te eventualno i nakon operacije, pri čemu ih treba uvesti što ranije, tj. u prvih 24 postoperativnih sati (57).

Konačan zaključak o korisnosti imunomodulatornih enteralnih pripravaka morat će pričekati dodatna ispitivanja. No, u ovom se trenutku može preporučiti njihova primjena u bolesnika sa vi-

šestrukim traumama te prije elektivnih kirurških zahvata, posebno u onih pothranjenih. Uvodi ih se što ranije, 5 do 10 dana prije zahvata i daje u dovoljnoj količini od barem 800 ml/dan (48). No valja se podsjetiti da bolesnika u prvom redu treba hraniti i to u dovoljnoj količini, ravnaajući se prema njegovim individualnim prehrambenim potrebama te da je preferirani put unosa hrane uvijek crijevo, pri čemu su i minimalne količine bolje od praznog crijeva. Prazno je crijevo potencijalna proinflatorna bomba, to opasnija što je bolesnik u lošijem stanju.

LITERATURA

- Dudrick SJ, Wilmore DW, Vars HM et al. Can intravenous feeding be a sole means of nutrition support growth in the child and restore weight loss in an adult? An affirmative answer. *Ann Surg* 1969; 70: 974-84.
- Kudsk KA. Current aspects of mucosal immunology and its influence by nutrition. *Am J Surg* 2002; 183: 390-98.
- Wildhaber BE, Hua Yang, Spencer AU et al. Lack of enteral nutrition - effects on the intestinal immune system. *J Surg Res* 2005; 123: 8-16.
- MacFie J. Current status of bacterial translocation as a cause of surgical sepsis. *Br Med Bull* 2004; 71: 1-11.
- Magnotti LJ, Deitch EA. Burns, Bacterial Translocation, Gut Barrier Function, and Failure. *J Burn Care Rehabil* 2005; 26: 383-91.
- MacFie J, O'Boyle C, Mitchell J et al. Gut origin of sepsis: a prospective study investigating association between bacterial translocation, gastric microflora, and septic morbidity. *Gut* 1999; 45: 223-8.
- Frainkel A. Ueber peritoneale infection. *Wien Klin Wochenschr* 1891; 4: 241.
- Flexner S. Peritonitis caused by an invasion of the micoccus lanceolatus from the intestine. *John Hopkins Hosp Bull* 1895; 6: 64-7.
- Berg RD, Garlington AW. Translocation of certain indigenous bacteria from the gastrointestinal tract to the mesenteric lymph nodes and other organs in the gnotobiotic mouse model. *Immuno* 1979; 23: 403.
- Sedman PC, MacFie J, Sagar P et al. The prevalence of gut translocation in humans. *Gastroenterology* 1994; 107: 643-9.
- Deitch EA. Bacterial translocation of the gut flora. *J Trauma* 1990; 30: 184-9.
- O'Boyle CJ, MacFie J, Mitchell CJ et al. Microbiology of bacterial translocation in humans. *Gut* 1998; 42: 29-35.
- Donnell SC, Taylor N, van Saene HKF et al. Infection rates in surgical neonates and infants receiving parenteral nutrition: a five-year prospective study. *J Hospit Infect* 2002; 52: 273-80.
- Marshall JC, Christou NV, Meakins JL. The gastrointestinal tract; the undrained abscess of multiple organ failure. *Ann Surg* 1993; 218: 111-9.
- Moore FA, Moore EE, Poggetti R et al. Gut bacterial translocation via portal vein: a clinical perspective with major torso trauma. *Trauma* 1991; 31: 629-38.
- Maddaus MA, Wells CL, Platt JL et al. Effect of T cell modulation on the translocation of bacteria from the gut to mesenteric lymph nodes. *Ann Surg* 1988; 207: 387-98.
- Sedman PC, MacFie J, Palmer MD, Mitchell CJ, Sagar PM. Preoperative total parenteral nutrition is not associated with mucosal atrophy or bacterial translocation in humans. *Br J Surg* 1995; 82: 1663-7.
- Gebbers JO, Laissue JA. Bacterial translocation in the normal human appendix parallels the development of the local immune system. *Ann NY Acad Sci* 2004; 1029: 337-43.
- Playford RJ, Ghosh S. Cytokines and growth factor modulators in intestinal inflammation and repair. *J Pathol* 2005; 205: 417-25.
- Levine GM, Derin JJ, Steiger E et al. Role of oral intake in maintenance of gut mass and disaccharide activity. *Gastroenterology* 1974; 67: 975.
- Kudsk KA. Effect of route and type of nutrition on intestine-derived inflammatory responses. *Am J Surg* 2003; 185: 16-21.
- King BK, Kudsk KA. A temporal study of TPN-induced changes in gut associated lymphoid tissue and mucosal immunity. *Arch Surg* 1997; 132: 1303-9.
- Kudsk KA, Li J, Reneger KB. Loss of upper respiratory tract immunity with parenteral feeding. *Ann Surg* 1996; 223: 629-38.
- Kudsk KA. Current aspects of mucosal immunology and its influence by nutrition. *Am J Surg* 2002; 183: 390-8.
- Wildhaber B, Yang H, Spencer AU et al. Lack of enteral nutrition - effects on the intestinal immune system. *J Surg Res* 2005; 123: 8-16.
- Ohta K, Omura K, Kathuyaso H et al. The effects of an additive small amount of a low residual diet against total parenteral nutrition - induced gut mucosal barrier. *Am J Surg* 2003; 185: 79-85.

27. Tyson JE, Kennedy KA. Minimal enteral nutrition for promoting tolerance and preventing morbidity in parenterally fed infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 2: 504.
28. Smedley F, Bowling T, James M et al. Randomized clinical trial of the effect of preoperative and postoperative oral nutritional supplements on clinical course of care. *Br J Surg* 2004; 91: 983-90.
29. McClure RJ, Newall S. Randomised controlled study of clinical outcome following trophic feeding. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2000; 82: 29-33.
30. Moore FA, Moore EE, Jones TN et al. TEN versus TPN following major abdominal trauma - reduced septic morbidity. *J Trauma* 1989; 29: 916-23.
31. Braunschweig CL, Levy P, Sheean PM et al. Enteral compared with parenteral nutrition: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2001; 74: 534-42.
32. Moore FA, Feliciano DV, Andrassy RJ et al. Early enteral feeding compared with the parenteral reduces postoperative septic complications: The results of meta-analysis. *Ann Surg* 1991; 216: 172-83.
33. Bozzetti W et al. Postoperative enteral versus parenteral nutrition in malnourished patients with gastrointestinal cancer: a randomised multicenter trial. *The Lancet* 2001; 358: 1487-92.
34. Marik PE, Zaloga GP. Early enteral nutrition in acutely ill patients: A systematic review. *Crit Care Med* 2001; 29: 2264-70.
35. Lewis SJ, Egger M, Sylvester PA, Thomas S. Early enteral feeding versus "nil by mouth" after gastrointestinal surgery: systematic review and meta-analysis of controlled trials. *BMJ* 2001; 323: 773-6.
36. Sangkhat S et al. Early enteral feeding after closure of colostomy in pediatric patients. *J Pediatr Surg* 2003; 38: 1516-9.
37. Bengmark S. Modulation by enteral nutrition of the acute phase response and immune functions. *Nutr Hosp* 2003; 18: 1-5.
38. Heuschkel R, Menache CC, Megerian JT et al. Enteral nutrition and corticosteroids in the treatment of acute Crohn's Disease in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 31: 8-15.
39. Modigliani R, Mary JY, Simon JF et al. Clinical, biological and endoscopic picture of attacks of Crohn's Disease. Evolution on prednisolon. *Gastroenterology* 1990; 98: 811-8.
40. Landi B, Ank TN, Cortot A et al. Endoscopic monitoring of Crohn's Disease treatment: a prospective, randomised clinical trial. *Gastroenterology* 1992; 102: 1647-53.
41. Fell JM, Paintin M, Arnaud-Battandier F et al. Mucosal healing and a fall in mucosal pro-inflammatory cytokine mRNA induced by a specific oral polymeric diet in pediatric Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 281-9.
42. Bannerjee K, Camacho-Hubner C, Babinska J et al. Anti-inflammatory and growth stimulating effect precede nutritional restitution during enteral feeding in Crohn's Disease. *J Ped Gastroenterol Nutr* 2004; 38: 270-5.
43. Heuschkel R. Synergy between immunosuppressive therapy and enteral nutrition in the management of childhood Crohn's disease. *JPEN* 2005; 29: 160-5.
44. Beattie RM. Enteral nutrition as primary therapy in childhood Crohn's Disease: control of intestinal inflammation and anabolic response. *JPEN* 2005; 29: 151-9.
45. Sanderson IR. The anti-inflammatory effects of enteral nutrition. *JPEN* 2005; 29: 134-40.
46. Renegar KB, Johnson CD, Dewitt RC et al. Impairment of mucosal immunity by total parenteral nutrition: Requirements for IgA in murine nasotracheal anti-influenza immunity. *J Immunol* 2001; 166: 819-25.
47. Hardy G, Hardy I, McElroy B. Nutraceuticals: a pharmaceutical viewpoint. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2002; 5: 671-7.
48. McCowen KC, Bistrian B. Immunonutrition: problematic or problem solving. *Am J Clin Nutr* 2003; 77: 764-70.
49. Sacks GS, Genton L, Kudsk KA. Controversy of immunonutrition for surgical critical-illness patients. *Curr Opin Crit Care* 2003; 9: 300-5.
50. Novak F, Heyland DK. Glutamin supplementation in serious illness: A systematic review of the evidence. *Crit Care Med* 2002; 30: 2022-9.
51. Heys SD, Walker LG, Smith I et al. Enteral nutritional supplementation with key nutrients in patients with critical illness and cancer: A meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *An Surg* 1999; 229: 467-77.
52. Beale RJ, Bryg DJ, Bihari DJ. Immunonutrition in critically ill: A systematic review of clinical outcome. *Crit Care Med* 1999; 27: 2799-805.
53. Heyland DK, Novak F, Drover JW et al. Should immunonutrition become routine in critically ill patients. *JAMA* 2001; 286: 944-53.
54. Heys SD, Schofield AC, Wahle KW. Immunonutrition in clinical practice: what is the current evidence. *Nutr Hosp* 2004; 19: 325-32.
55. Montejo JC, Zarazaga A, Lopez-Martinez J et al. Immunonutrition in the intensive care unit. A systematic review and consensus statement. *Clin Nutr* 2003; 22: 221-33.
56. Bertolini G, Iapichino G, Radrizzani D. Early enteral immunonutrition in patients with severe sepsis. *Intensive Care Med* 2003; 29: 834-40.
57. Braga M, Gianotti L, Vignali A et al. Preoperative oral arginin and n-3 fatty acid supplementation improves the immunometabolic host response and outcome after colorectal resection for cancer. *Surgery* 2002; 132: 805-14.

Summary

CLINICAL NUTRITION AND GUT IMMUNITY

S. Kolaček

Various discoveries during the last decade have unravelled the role of the gut, more precisely of the mucosal barrier function, in the development of different pathological conditions. It is clear today that the importance of a healthy intestinal mucosal barrier encompasses simple digestion and absorption, and we are more and more familiar with the meaning of expressions such as bacterial translocation, gut derived sepsis, and feeding the gut. The aim of this review is to present the effects of clinical nutrition on gut immune functions, and to answer the question how can clinical nutrition influence the well being of the patient besides simple correction of his nutritional deficiencies. This topic will be presented through the presentation of: I. role of the mucosal barrier function in the development of multiorgan failure; II. effect of parenteral versus enteral nutrition in different clinical conditions; III. role of immunonutrients in the modulation and prognosis of various clinical conditions.

Descriptors: GUT BARRIER FUNCTION, CLINICAL NUTRITION, IMMUNITY, IMMUNONUTRIENTS