



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
Η ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΝΟΣΟ



ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**Θεραπευτική δράση της διατροφής των πασχόντων από
σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας των ενηλίκων (ARDS)**

Μαρία Γκλιάου

ΝΟΣΗΛΕΥΤΡΙΑ Π.Ε

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

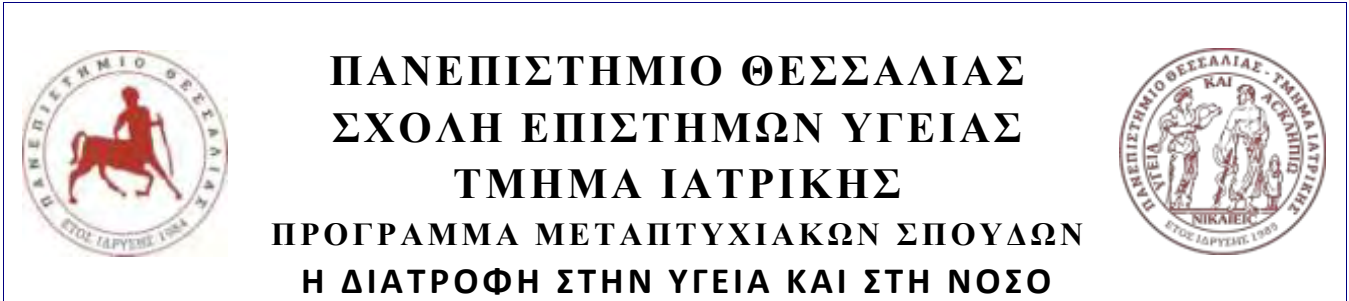
ΜΑΚΡΗΣ ΔΗΜΟΣΘΕΝΗΣ, Αναπληρωτής Καθηγητής Εντατικής Θεραπείας Ιατρικής Σχολής
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Επιβλέπων Καθηγητής

ΚΑΨΩΡΙΤΑΚΗΣ ΑΝΔΡΕΑΣ, Καθηγητής Γαστρεντερολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου
Θεσσαλίας

ΖΑΚΥΝΘΙΝΟΣ ΕΠΑΜΕΙΝΩΝΤΑΣ, Καθηγητής Εντατικής Θεραπείας Ιατρικής Σχολής
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

Λάρισα, 2019

Μαρία Β. Γκλιάνου ©



**THERAPEUTIC EFFECTS OF NUTRITION FOR PATIENT WITH
ADULT RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME (ARDS)**

**Τα Μέσα που χρησιμοποιούμε πρέπει να
είναι τόσο καθαρά και άγια όσο και ο
σκοπός που επιδιώκουμε.**



Μάρτιν Λούθερ Κινγκ (1929-1968)

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

	Σελίδες
Πρόλογος - Ευχαριστίες	5
Περίληψη	6
Abstract	7
Κεφάλαιο 1- Εισαγωγή	9-11
Κεφάλαιο 2- Ανασκόπηση βιβλιογραφίας	12
1. Φυσιολογία του αναπνευστικού	13-15
1.1 Ο Πνεύμονας	
1.2 Αναπνευστικά νοσήματα	
2. Παθολογία του αναπνευστικού	15-23
2.1 Οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια	
2.2 Σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας (RDS)	
2.3 Διαταραχές ARDS, ποιες από αυτές σχετίζονται με την σίτιση	
3. Διαταραχές σίτισης σε ασθενείς με ARDS	24-44
3.1 Η ενεργειακή ανάγκη του βαρέως πάσχοντα	
3.1.1 Πότε και πόσο σιτίζουμε	
3.1.2. Ποιά οδό σίτισης χρησιμοποιούμε	
3.1.3 Θεραπεία επιλογής και διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες	
3.2 Ανοσο- Διατροφή στο ARDS	
3.2.1 Λιπαρά οξέα και παραγόμενοι δραστικοί μεταβολίτες	
3.2.2 Μεταβολές λιπαρών οξέων και κυτταρικών μεμβρανών	

3.2.3 Λιπαρά οξέα και λειτουργία ανοσοκυττάρων

3.2.4 Η θέση των ιχνοστοιχείων στην κρίσιμη ασθένεια.

3.2.5 Σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας νέες επιλογές
στη σίτιση με βάση την ανοσοδιατροφή.

4. Συμπεράσματα προτάσεις	45-48
5. Βιβλιογραφία	49-59

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να εκφράσω ένα μεγάλο ευχαριστώ στην οικογένειά μου για την στήριξή τους αλλά και το ότι σεβάστηκαν τις όποιες αποφάσεις μου σε όλη τη διάρκεια των σπουδών μου. Είναι σίγουρο όμως ότι χωρίς τη βοήθεια των φίλων και των ανθρώπων που με περιβάλλουν αυτή η εκπόνηση θα ήταν αδύνατη.

Οι εμπειρίες και η γνώση που απέκτησα αυτό το χρόνο είναι σίγουρα πολλές και ανεκτίμητες. Αντιλαμβάνομαι και επιλύω προβλήματα πια με διαφορετική οπτική και είμαι σίγουρη ότι θα αποτελέσουν γερή βάση για την μετέπειτα επαγγελματική μου εξέλιξη.

Ευχαριστώ θερμά τους επιβλέποντες καθηγητές της τριμελούς επιτροπής, Δρ. Δημοσθένη Μακρή , Δρ Επαμεινώντα Ζακυνθινό, Δρ. Ανδρέα Καψωριτάκη, για τη βοήθεια και την καθοδήγησή τους κατά την διάρκεια της προσπάθειας. Επίσης ιδιαίτερες ευχαριστίες θέλω να εκφράσω στον, Δρ Πάρι Ζυγούλη, για την πολύτιμη βοήθειά του σε πολύ σημαντικά σημεία της διατριβής αλλά και για τις χρήσιμες συζητήσεις και συνεργασία κατά την διάρκεια των ετών αυτών.

Σας ευχαριστώ όλους,

Μαρία Β. Γκλιάου

Περίληψη

Η διατήρηση της υγείας μέσα από τη σωστή διατροφή αποτέλεσε από τα χρόνια του Ιπποκράτη μια αναγκαιότητα, που για την επίτευξή της χρειαζόταν διαρκής αναζήτηση. Με την πάροδο των ετών και με την εξέλιξη επήλθε η βιομηχανοποίηση και η παρασκευή ειδικών σκευασμάτων διατροφής για νοσούντες, παράλληλα με την ιατρική εξέλιξη και την αναγνώριση των ιδιαιτέρων αναγκών σίτισης σε κάθε νόσο. Η παράλληλη εξέλιξη οδήγησε και στην παρασκευή διαιτητικών σκευασμάτων για κατηγορίες ασθενών ανάλογα με το όργανο-σύστημα που πάσχει, και έτσι δημιουργήθηκαν δίαιτες για ασθενείς με γαστρεντερικά, καρδιολογικά, αναπνευστικά και άλλα προβλήματα..

Στην περίπτωση του αναπνευστικού συστήματος η κατανάλωση υδατανθράκων και η επακόλουθη παραγωγή διοξειδίου του άνθρακα προκαλεί μεγαλύτερο φορτίο διοξειδίου και δυσχέρεια στην αποβολή του. Όμως στο ARDS έχουμε πολλά συστήματα να πάσχουν οπότε ο ασθενής αντιμετωπίζεται όχι μόνο σαν αναπνευστικός. Οι γενικές κατευθύνσεις της σίτισης που περιγράφονται αρχικά ισχύουν κυρίως για τα όψιμα στάδια του συνδρόμου όπου έχει παρέλθει η καταπληξία και το μεγαλύτερο φορτίο του αναπνευστικού όπως και η συμμετοχή από άλλα όργανα και συστήματα όπως π.χ το γαστρεντερικό. Για την οξεία φάση της νόσου έχει προταθεί η ανοσοδιατροφή η οποία βασίζεται στις ιδιότητες το ακόρεστων λιπαρών οξέων (ιχθυέλαια και ελαιόλαδο) που αποτελεί μαζί με την παροχή θερμίδων για την υποστήριξη του μεταβολισμού και ασπίδα έναντι στην νόσο και τον καταρράκτη αντιδράσεων που προκαλείται από την έναρξή της. Τέλος προτείνεται ,η βέλτιστη ίσως πρόταση σίτισης, που εμπερικλείεται στην άποψη ότι πρέπει να σιτίζουμε από 70-100% των αναγκών σε μια βασική εντερική σίτιση (τροφική σίτιση) Trophic feeding, διεντερικά και μετά τον σύνδεσμο του triage, από την δεύτερη ημέρα της νοσηλείας, η οποία από την τρίτη ή τέταρτη ημέρα με την υποστήριξη παρεντερικής πλούσιας σε Ω3 λιπαρά οξέα για την κάλυψη των ενεργειακών αναγκών έως το 99% με βάση έμμεση θερμοδομετρία έως τη 14 ημέρα ή την μείωση του οιδήματος και τη βελτίωση της απορροφητικότητας του εντέρου (με απεικόνιση ή με βιοδείκτες).

Η τροφική διατροφή είναι μια ελάχιστη χορήγηση θρεπτικών ουσιών που έχουν ευεργετικές επιδράσεις, όπως η διατήρηση του εντερικού επιθηλίου, η διέγερση της έκκρισης ενζύμων από τις λάχνες, η ενίσχυση της ανοσολογικής λειτουργίας, η διατήρηση των σφιχτών δεσμών των επιθηλιακών κυττάρων και η πρόληψη της βακτηριακής αλόθεσης.

Abstract

Maintaining health through proper nutrition has been a necessity since the Hippocrates' years, which required constant pursuit to achieve it. Over the years and with evolution has evolved the manufacture and manufacture of special nutritional preparations for the patients, along with the medical development and the recognition of the particular nutritional needs of each disease. Parallel development has also led to the development of dietary formulations for the categories of patients depending on the organ system affected, thus creating diets for patients with gastrointestinal, cardiological, respiratory and other problems. In any case, the diet focuses on one element that causes the symptoms in the disease group to worsen. In the case of the respiratory system, the consumption of carbohydrates and the subsequent production of carbon dioxide causes a higher dioxide load and more difficulty in eliminating it. But in ARDS we have many systems to suffer from, so the patient is treated not only as a respirator. The general guidelines for feeding described initially apply mainly to the late stages of the syndrome where the shock and greater respiratory burden has elapsed as well as involvement from other organs and systems such as the gastrointestinal tract. For the acute phase of the disease, immunomodulation has been proposed based on the properties of unsaturated fatty acids (fish oil and olive oil) which together with the provision of calories to support metabolism and shield against disease and cataract-induced reactions of. Finally, we propose the best nutrition proposal for us that includes the idea that we should feed from 70-100% of the needs in a basic Trophic feeding, enterally and after the triage joint, from the second day of hospitalization which on the third or fourth day with support parenteral rich in O3 fatty acids to meet energy needs up to 99% based on indirect calorimetry for up to 14 days or reduce edema and improve bowel absorption (by imaging or biomarkers).

Trophic feeding is a minimal administration of nutrients having beneficial effects, such as preserving intestinal epithelium, stimulating secretion of brush border enzymes, enhancing immune function, preserving epithelial tight cell junctions, and preventing bacterial translocation.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Εισαγωγή - Σκοπός της διατριβής

Εισαγωγή:

Είναι πολύ σημαντικό στην αρχή να μεταφέρουμε στον αναγνώστη την ανάγκη για διατροφή στον πάσχοντα. Πιο σημαντική παρατήρηση είναι αυτή που περιγράφεται σε όλες τις νοσολογικές οντότητες σε όποιο σύστημα και αν αφορούν, ακόμη και το καρδιαγγειακό, και δεν είναι άλλο από το παράδοξο της παχυσαρκίας.

Όπως όλοι γνωρίζουμε ο παχύσαρκος ασθενής επιδεικνύει μια ισχυρότερη αντίσταση στη νόσο κυρίως τη σοβαρή, και παρουσιάζει σημαντικά καλύτερη επιβίωση βραχυπρόθεσμα αλλά και μακροπρόθεσμα από την οποιαδήποτε νόσο. Αυτό από μόνο του αποτελεί απόδειξη για την ανάγκη διατροφικής-ενεργειακής κάλυψης του πάσχοντος σε κάθε νόσο.

Στην αναπνευστική βλάβη όπως είναι γνωστό και λόγω των υψηλών ενεργειακών απαιτήσεων των αναπνευστικών μυών είναι πολύ συχνή η εμφάνιση του πρόσφατα δημιουργηθέντος όρου «*σύνδρομο πνευμονικής καχεξίας*» για να περιγράψει ασθενείς με διαταραχή θρέψης σε αναπνευστικά νοσήματα και χαρακτηρίζεται από απώλεια ελεύθερης λίπους μάζας σώματος (άλιπης). Αφορά όλα τα νοσήματα του αναπνευστικού αλλά κύριος εκπρόσωπος είναι η χρόνια αναπνευστική ανεπάρκεια.(ΧΑΠ). Στην καθημερινή κλινική πράξη σαν καχεξία (χρησιμοποιείται και ο όρος κακή θρέψη «malnutrition») ορίζεται η απώλεια βάρους > 5% του ΣΒ, βάρος λιγότερο από το 90% του ιδανικού βάρους ή BMI<20. Ξέρουμε ότι στα νοσήματα του πνεύμονα ο βασικός μεταβολισμός είναι αυξημένος και αντιστοιχεί περίπου σε 120% του φυσιολογικού. Σε αυτό συμμετέχει το αυξημένο έργο αναπνοής. Ένας ασθενής μπορεί να καταναλώνει ακόμα και 700 θερμίδες την ημέρα, πάνω από το βασικό μεταβολισμό, για το έργο της αναπνοής.

Επίσης ,οι ασθενείς της ΜΕΘ έχουν μειωμένη θερμιδική πρόσληψη πιθανόν λόγω της συστηματικής φλεγμονής, της ανορεξίας κτλ, αλλά κυρίως λόγω της σίτισης που πρωτίστως είναι υποθερμιδική στην πλειονότητα των περιπτώσεων αλλά και της μειωμένης απορροφητικότητας που παρουσιάζει το γαστρεντερικό στην οξεία νόσο. Ένας άλλος παράγοντας είναι τα φάρμακα που λαμβάνουν, οι οποίοι συχνά λαμβάνουν κορτιζόνη, που αναστέλλει τη σύνθεση πρωτεϊνών και επάγει τον καταβολισμό τους. Επίσης οι αναπνευστικοί ασθενείς, όπως είπαμε, χαρακτηρίζονται από συστηματική φλεγμονή πχ αυξάνεται η προφλεγμονώδης κυτταροκίνη

TNFα που έχει σχετιστεί με την απώλεια βάρους (σε μελέτες είναι πιο αυξημένος σε καχεκτικούς).

Στην οξεία όμως κατάσταση που εγκαθίσταται αναπνευστική ανεπάρκεια και η ισορροπία αλλάζει υπάρχει μεγάλη ανάγκη για ενέργεια. Η ενέργεια αυτή προέρχεται κυρίως από την ενδογενή οδό που καταναλώνει όλα τα αποθέματα του οργανισμού και μπορεί να παράξει από 700 έως 1400 θερμίδες καταβολίζοντας όμως τα πάντα και μέχρι 1 κιλό μυϊκής μάζας ημερησίως για να διατηρήσει υψηλή την ενδογενή παραγωγή [1]. (Tappy L CCM 1998). Η χορήγηση εξωγενώς θερμίδων γίνεται αναγκαία για την κάλυψη του κενού και την πρόληψη του καταβολισμού των μυών.

Προοδευτικά η επιδεινούμενη αναπνευστική ανεπάρκεια που έχει ανάγκη υποστήριξης με επεμβατικό μηχανικό αερισμό και χαμηλό PO₂/FiO₂, με αμφοτερόπλευρες πνευμονικές βλάβες, είναι πια ARDS και έχει ανάγκες σίτισης ανάλογα με τις ανάγκες που παρουσιάζει.

Η ανάγκη για τον καταβολικό ασθενή που μπορεί να έχει εκτός από συστηματική φλεγμονώδη αντίδραση, σήψη ή ανεπάρκεια πολλών οργάνων, είναι πολύ αυξημένη. Η παρακολούθηση της ικανοποιητικής σίτισης, εκτός από το σάκχαρο ορού και τις πρωτεΐνες του ορού έχει σημαντικά βελτιωθεί. Μέχρι την έλευση της έμμεσης θερμοδομετρίας χρησιμοποιήθηκαν πολλοί τύποι για τον υπολογισμό των θερμίδων, αλλά όπως βρέθηκε πολλές φορές πάντα υποσιτιζόταν όλοι οι ασθενείς κυρίως λόγω των προβλημάτων από τα φάρμακα (μυοχάλαση), από το οίδημα του εντέρου, από την αδράνεια του στομάχου, των μικρο-εισροφήσεων και άλλων προβλημάτων. Σε ότι αφορά την πρωτεΐνη που είναι σημαντική, η μέτρηση του ισοζυγίου του αζώτου έχει κάνει τον υπολογισμό του ποσού πρωτεΐνης πιο εύκολο, αλλά ακόμη και σήμερα οι διεθνείς συστάσεις προτείνουν 1,3 gr/kg/d. (ESPEN -ASPEN). Αξίζει, επίσης, να αναφερθούμε και στους υδατάνθρακες που στους αναπνευστικούς ασθενείς έχουν ενοχοποιηθεί ως πηγή παραγωγής CO₂, όμως φαίνεται ότι δεν υπάρχει λόγος να καταργηθούν από τη διατροφή γιατί στον οργανισμό υπάρχουν κύτταρα που καταναλώνουν αποκλειστικά ή κατά προτεραιότητα γλυκόζη. Σε ότι αφορά όμως την ανοσοδιατροφή και την βοήθεια στη θεραπεία του ARDS με την τροφή έχει γίνει μεγάλη πρόοδος στη χρήση Ω-3 λιπαρών και λινολεϊκού οξέως, ενδοφλεβίως με παρεντερική ή διεντερικά πολλοί συνδυασμοί ιχθυελαίου, ελαιόλαδου, και του προϋπάρχοντος σογιέλαιου στις συσκευασμένες τροφές, χρησιμοποιήθηκαν με διάφορα αποτελέσματα, τα περισσότερα θετικά και ελάχιστα ουδέτερα. Ακόμη, χρήση αντι-οξειδωτικών σε μεγάλες δόσεις όπως σελήνιο και βιταμίνη C έχει δείχθει να έχει σημαντική επίπτωση σε μικρή ομάδα ασθενών που έχουν κάποιο σηπτικό παράγοντα. Αλλά ιχνοστοιχεία όπως ψευδάργυρος, χαλκός και βιταμίνες όπως η vit-D έχουν κεντρικούς ρόλους στην εξέλιξη της νόσου. Παρά την πρόοδο

όμως σαφείς οδηγίες για την διατροφή στο ARDS, δεν υπάρχουν, γιατί πέρα από τους μοντέρνους τρόπους παρακολούθησης και τις εκατοντάδες μελέτες στους ασθενείς της ΜΕΘ για την επίτευξη του βέλτιστου επιπέδου σίτισης, η σίτιση είναι ακόμη στη σφαίρα του the art of medicine.

Σκοπός λοιπόν της παρούσης μελέτης είναι να εξετάσει την τρέχουσα βιβλιογραφία και τις επικαιροποιημένες διατροφικές συστάσεις ώστε να εκτιμηθεί η συμβολή της διατροφής στην έκβαση της νόσου.

Τα βασικά ερωτήματα της παρούσας ανασκόπησης έχουν σχέση κυρίως με την επίδραση της διατροφής στους ασθενείς με ARDS και στην έκβαση της νοσηλείας τους στη μονάδα εντατικής θεραπείας, αλλά επειδή η νόσος είναι πολυπαραγοντική και η έκβασή της δεν είναι δυνατό να σχετίζεται με ένα μόνο παράγοντα όπως η σίτιση πρέπει να αναλυθούν συγκεκριμένα επιμέρους θέματα όπως είναι η ευεργετική αντι-φλεγμονώδης επίδραση των ω-3 λιπαρών οξέων και η χρήση τους στη ΜΕΘ. Παράλληλα συγκεκριμένα θέματα που πρέπει να ληφθούν υπόψη σε αυτόν τον πληθυσμό είναι αυτά που περιλαμβάνουν τη τροποποίηση/καταστολή της φλεγμονώδους αντίδρασης. Επίσης ένα σημαντικό σημείο αντιπαράθεσης είναι και η οδός χορήγησης της τροφής. Η εντερική με την παρεντερική οδός έχουν αμφοτέρως φανατικούς οπαδούς και εχθρούς αλλά ίσως ο συνδυασμός έχει ευεργετική επίδραση στον ασθενή. Ο υποσιτισμός σε ασθενείς με κρίσιμη νόσο συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο μόλυνσης, μειωμένη ανοσοαπόκριση, καθυστέρηση της επούλωσης και αυξημένο ποσοστό θνησιμότητας..

Με την παρούσα βιβλιογραφική ανασκόπηση στοχεύουμε να αναδείξουμε το πρόβλημα του υποσιτισμού στους πάσχοντες από ARDS αλλά και την αλλαγή που επέφεραν οι τροφές που είναι πλούσιες σε Ω3 λιπαρά οξέα. Επίσης ,η χρήση αντιοξειδωτικών και οι αλλαγές που επιφέρουν. Ακόμη θα προσπαθήσουμε να φέρουμε καινούργια ερωτήματα με τη χρήση ουσιών που μπορούν να ανακόψουν τον καταρράκτη των αλλαγών των λιπαρών οξέων σε προσταγλανδίνες, όπως και την ανάγκη θέσπισης δέσμης μέτρων (branch) για την σωστή σίτιση για την κάλυψη των ενεργειακών αναγκών των ασθενών με ARDS.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

Ανασκόπηση Βιβλιογραφίας

Φυσιολογία του αναπνευστικού

1.1 Ο Πνεύμονας

Ο πνεύμονας είναι το όργανο του αναπνευστικού συστήματος στο οποίο ανταλλάσσεται το διοξείδιο του άνθρακα του αίματος με το οξυγόνο του εισπνεόμενου αέρα.

Οι πνεύμονες συνδέονται με την τραχεία μέσω των βρόγχων. Βρίσκονται αμφοτερόπλευρα της καρδιάς μέσα στο θώρακα. Κάθε πνεύμονας καταλαμβάνει το δικό του ημιθώρακιο. Διαιρείται σε λοβούς και παρουσιάζουν μεγάλη ελαστικότητα. Έχει σχήμα κωνικό. Ο αριστερός πνεύμονας χωρίζεται σε 2 λοβούς ενώ ο δεξιός σε 3. Κάθε λοβός χωρίζεται σε τμήματα. Ο δεξιός πνεύμονας έχει 10 τμήματα και ο αριστερός 8 συνήθως. Οι πνεύμονες συνδέονται με τα υπόλοιπα μορφώματα του θώρακα μέσω της ρίζας. Έχει σφηνοειδές σχήμα. Τα διάφορα μορφώματα, δηλαδή ο αντίστοιχος βρόγχος, ο κλάδος της πνευμονικής αρτηρίας, οι πνευμονικές φλέβες, βρογχικές αρτηρίες και φλέβες και λεμφαγγεία και νεύρα εισέρχονται στον πνεύμονα μέσω της πύλης. Η ρίζα περιβάλλεται από ένα σωληνοειδές τμήμα του υπεζωκότα, ο οποίος σε αυτό το σημείο αναδιπλώνεται. Κάτω από τη ρίζα προβάλλει μια λεπτή διπέταλη πτυχή του υπεζωκότα, ο πνευμονικός σύνδεσμος. Ο σύνδεσμος φαίνεται να σταθεροποιεί τη θέση του κάτω λοβού του πνεύμονα και να μπορεί να διευκολύνει την μετατόπιση των μορφωμάτων της ρίζας και την αναπνοή. Ο κάθε πνεύμονας έχει σχήμα κωνικό και βρίσκεται εντός του δικού του υπεζωκοτικού σάκου, που βρίσκεται μεταξύ πνεύμονα και θώρακα και σχηματίζει την κοιλότητα του υπεζωκότα όπου υπάρχει μικρή ποσότητα υγρού που ονομάζεται πλευρικό υγρό. Τα στοιχεία του πνεύμονα παρουσιάζονται στην εικόνα 1.

Εικόνα 1. Ανατομία του πνεύμονα



Η φυσιολογική λειτουργία των πνευμόνων είναι πολύ σημαντική. Λειτουργεί κυρίως για την οξυγόνωση. Η οξυγόνωση είναι ζωτικής σημασίας για την επιβίωση του σώματος. Οι πνεύμονες ρυθμίζουν το ισοζύγιο του διοξειδίου του άνθρακα που σαν ασθενές οξύ με τη διάλυσή του στο υδάτινο υπόστρωμα του οργανισμού ρυθμίζει το PH του οργανισμού. Στο στρώμα (διάμεσο χώρο) του πνεύμονα γίνεται η μετατροπή της αγγειοτενσίνης από το μετατρεπτικό ένζυμο, και έτσι μαζί με τους νεφρούς ρυθμίζεται ο τόνος των αγγείων και κατ' επέκταση η αρτηριακή πίεση. Επίσης, απεκκρίνουν στην εκπνοή ενδογενείς και εξωγενείς χημικές ουσίες όπως είναι τα μεταβολικά παραπροϊόντα, τα φάρμακα, τα συντηρητικά, αλκοόλη και άλλες τοξίνες,.

1.2 Αναπνευστικά νοσήματα

Οι αναπνευστικές νόσοι είναι μια κατηγορία νοσημάτων που έχουν κοινή καταγωγή από τον πνεύμονα αλλά τεράστια ανομοιογένεια. Χωρίς λοιπόν να συνυπολογίσουμε τις διαταραχές από το θωρακικό τοίχωμα που αποτελούν σημαντικό στοιχείο περιορισμού της έκπτυξης του πνεύμονα, αλλά και της ισορροπίας του συστήματος όπως γίνεται εμφανές σε τραυματικές

κακώσεις πνευμοθώρακα και ασταθή θώρακα αλλά και τις παθήσεις της καρδιάς και κυρίως της μικρής ή πνευμονικής κυκλοφορίας που έχουν άμεσο αντίκτυπο στους πνεύμονες, η κατάταξη όπως έχει κατηγοριοποιηθεί από την ERS μέσω του European Lung Foundation.

Acute lower respiratory infections Λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού

Acute respiratory distress syndrome ARDS οξεία αναπνευστική δυσχέρεια των ενηλίκων

Άσθμα ενηλίκων	Καρκίνος του πνεύμονα
Βρογχεκτασίες	Πνευμονικές αγγειακές παθήσεις
Παιδικό άσθμα	Υπνική άπνοια
Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια	Φυματίωση
Κυστική ίνωση	Σπάνιες και ορφανές πνευμονοπάθειες
Διάμεσες πνευμονοπάθειες	Επαγγελματικά νοσήματα των πνευμόνων
Παιδικές πνευμονοπάθειες	

Οι παθήσεις των πνευμόνων αντανακλούν και σε άλλα όργανα και συστήματα μέσω της παραγωγής ορμονών που δρουν παντού στο σώμα. Η λειτουργία των πνευμόνων μπορεί να επηρεασθεί από διάφορους παράγοντες όπως ασθένειες, τοξίνες, τραύματα, μολύνσεις και κληρονομικά νοσήματα. Η βλάβη μπορεί να είναι οξεία ή χρόνια με τις ανάλογες επιπτώσεις στα όργανα και συστήματα του οργανισμού.

2. Παθολογία του αναπνευστικού

2.1 Οξεία Αναπνευστική Ανεπάρκεια

Ως αναπνευστική ανεπάρκεια ορίζεται η απώλεια της ικανότητας του ασθενούς να αναπνεύσει επαρκώς ώστε να παράσχει επαρκές οξυγόνο στους ιστούς. Η ανάγκη για ανάνηψη είναι άμεση και περιλαμβάνει (ABC) έλεγχο του αεραγωγού, χρήση αναπνευστήρα,

σταθεροποίηση του κυκλοφορικού, καθώς γίνονται εξετάσεις, καθορίζεται η διαφορική διάγνωση και το θεραπευτικό πλάνο. Οι ασθενείς με αναπνευστική ανεπάρκεια ρέπουν προς τον αναερόβιο μεταβολισμό, (wood 1992), είτε λόγω ανεπάρκειας οξυγόνου είτε από αδυναμία πρόσληψης του από τους ιστούς. Η μερική πίεση οξυγόνου για το αίμα που φτάνει στην αριστερή κοιλία είναι περίπου 100mmHg, και αν η συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης είναι 15gr%, τότε για κάθε 100ml αίματος αντιστοιχούν 20ml οξυγόνου στην αιμοσφαιρίνη, και μόνο 0,3 ml διαλυμένα στο πλάσμα. Με μια καρδιακή παροχή 5-6 λίτρα το λεπτό μεταφέρεται πάνω από 1 λίτρο οξυγόνο. Ο μεταβολισμός των ιστών χρησιμοποιεί 250ml περίπου και τα 750 ml επιστρέφουν με τη φλεβική κυκλοφορία. Άρα το φυσιολογικό κλάσμα απορρόφησης είναι 25%. Αν η κλίση πίεσης του οξυγόνου δεν είναι μεγάλη δεν διαχέεται αρκετό οξυγόνο στους ιστούς και αρχίζει η αναερόβια οδός και η παραγωγή γαλακτικού οξέος. Ειδικά όταν η παροχή οξυγόνου πέσει κάτω από 6ml/kg.(Hall 1992). Αρά στην εξίσωση υπάρχουν πέρα από τους πνεύμονες ,η καρδιά και η αιμοσφαιρίνη, γι αυτό και ο [2]Rivers et al τα έλαβε υπόψην του στην μελέτη για την πρόωμη αναζωογόνηση στην καταπληξία. Βεβαίως η βελτιστοποίηση δεν σημαίνει πάντα την μεγιστοποίηση, ειδικά στις αναπνευστικές βλάβες η υπέρμετρη χορήγηση υγρών μάλλον βλάπτει, εκτός αν υπάρχει ένας συνδυασμός χορήγησης συμπυκνωμένων ερυθρών, διούρησης ,περιορισμού των υγρών και χρήσης αγγειοδραστικών φαρμάκων για να βελτιωθεί η ιστική οξυγόνωση. Η διασωλήνωση της τραχείας και ο μηχανικός αερισμός μπορούν να βοηθήσουν στην αύξηση της παροχής οξυγόνου και στη μείωση του έργου της αναπνοής που απαιτεί πολύ (μέχρι 100ml/min) από το οξυγόνο των ιστών. (manthus 1995). Με τη χρήση θετικής τελοεισπνευστικής πίεσης πετυχαίνουμε την απομάκρυνση από τις κυψελίδες υγρού που είτε από διαρροή τριχοειδών είτε από υπερφόρτωση με υγρά είτε τέλος από την μείωση της καρδιακής παροχής, βρίσκεται εκεί.

Μια σημαντική παρατήρηση είναι ότι το γαλακτικό οξύ αν και πετυχαίνουμε ικανή παροχή οξυγόνου στους ιστούς δεν μειώνεται, και αυτό οφείλεται στην αναερόβια γλυκόλυση που μεταβάλει το λόγο γαλακτικού / πυρουβικού, όμως αυτός ο λόγος μπορεί και να μένει φυσιολογικός ή και υπερ πυρουβικού παρά την γαλακτική οξέωση γιατί σε σηπτικές καταστάσεις ενοείται η πρωτεόλυση στους ιστούς οπότε υπερπαράγεται πυρουβικό που δεν μπορεί να μπει στον κύκλο του Krebs και τμήμα του μετατρέπεται σε γαλακτικό το οποίο επιτείνει την οξέωση και την αδυναμία χρήσης του οξυγόνου τοπικά. (Ronco, Manthus 1995). Με βάση την παθοφυσιολογία διακρίνονται 4 τύποι οξείας αναπνευστικής ανεπάρκειας .(hall book)

Τύπος 1. Οξεία υποξαιμική αναπνευστική ανεπάρκεια. Προκαλείται από ενδοπνευμονική διαταραχή αερισμού αιμάτωσης (shunt) που προκαλεί υποξυγοναιμία ανθεκτική στη χορήγηση

οξυγόνου. Κύριο γνώρισμα είναι η πλήρωση των αεροφόρων χώρων με υγρό, κύριος εκφραστής αυτού του τύπου είναι το ARDS.

Τύπος 2. Ανεπάρκεια του κυψελιδικού αερισμού. Προκαλείται εκτός της κεντρικής αιτιολογίας (βλάβη ΚΝΣ), από νευρομυική διαταραχή λόγω φαρμάκων ή νόσου, από υπερβολικό έργο αναπνευστικών μυών και από διαταραχή αερισμού αιμάτωσης (νεκρός χώρος), προκαλείται υποξυγοναιμία αναστρέψιμη στη χορήγηση οξυγόνου. Τυπική εικόνα βλέπουμε στην παρόξυνσης ΧΑΠ.

Τύπος 3. Μετεγχειρητική. Προκαλείται λόγω ατελεκτασιών και διαταραχής αερισμού αιμάτωσης. Συνήθως συμμετέχουν παχυσαρκία, εκκρίσεις, βρογχόσπασμος και πόνος. Προκαλεί υποξυγοναιμία αναστρέψιμη στη χορήγηση οξυγόνου.

Τύπος 4. Οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια της καταπληξίας. Προκαλείται με κύριο μηχανισμό την υποάρδευση. Καρδιογενείς, υποογκαιμικοί ή αμιγώς σηπτικής αιτιολογίας προσβολή του αναπνευστικού που προκαλεί υποξυγοναιμία ανθεκτική στη χορήγηση οξυγόνου όπως στο ARDS.

Με την παρουσία σημαντικής αδυναμίας αναπνευστικών μυών λόγω ταχύπνοιας, οξέωσης, υποξαιμίας, και λόγω της ανάγκης να υπερνικήσει με την δύναμή τους την αυξημένη αντίσταση και την πολύ μειωμένη ελαστικότητα του παρεγχύματος στην οξεία υποξαιμική αναπνευστική ανεπάρκεια και / ή όταν ο αναπνευστήρας αποδεικνύεται δύσκολος, η προστιθέμενη αναπνευστική απαίτηση μπορεί να επιδεινώσει την κόπωση των αναπνευστικών μυών και να θέσει σε κίνδυνο τον ασθενή. Γενικά χρήζει σταθεροποίησης του ασθενή στον αναπνευστήρα για μείωση αναπνευστικού έργου, κατά λεπτό αερισμό με τον δυνατό μικρότερο εισπνεόμενο όγκο (tidal volume) ώστε να πετύχουμε απομάκρυνση CO₂, προσθήκη ικανής τελοεισπνευστικής πίεσης (PEEP) ώστε να πετύχουμε κορεσμό SaO₂ περίπου 90%. Τέλος, χρειάζεται προσοχή στη χορήγηση υγρών και την διαχείριση του καρδιαγγειακού ώστε να έχουμε χαμηλές πνευμονικές αγγειακές αντιστάσεις και να επιτυγχάνεται ανταλλαγή αερίων.

Γενικά, οι θερμιδικές ανάγκες των ασθενών σε στρες είναι πολύ μεγάλες και οφείλουμε να καλύψουμε το σύνολό τους ή έστω επειδή είναι πολύ δύσκολο να γνωρίζουμε επακριβώς το μεγαλύτερο τμήμα τους με βάση τους υπολογισμούς μας. Επειδή, η υπέρβαση του συνολικού θερμιδικού φορτίου και φορτίου υγρών και ο ρυθμός χορήγησης, αντί της αναλογίας γλυκόζης και λιπιδίων, ευθύνονται για τις ανεπιθύμητες ενέργειες υπερφόρτωσης των πνευμόνων στην οξεία υποξαιμική αναπνευστική ανεπάρκεια. Συνεπώς, δεν συνιστάται η χρήση τροποποιημένων

τροφών που περιέχουν αυξημένες αναλογίες λιπιδίων και λιγότερων υδατανθράκων για τη μείωση της παραγωγής διοξειδίου του άνθρακα. [3][4]. Όταν όμως με την πάροδο των ετών συγκεντρώθηκαν πολλές δημοσιεύσεις έγινε γνωστό από πολλές έρευνες[5] αλλά και από μελέτες που αφορούσαν την οδό χορήγησης (εντερική ή παρεντερική) πως η χορήγηση Ω-3 λιπαρών οξέων και μάλιστα ενδοφλέβια [6] είναι ενισχυτικό της υγείας,

2.2 Σύνδρομο Οξείας Αναπνευστικής Ανεπάρκειας (ARDS)

Πρώτη περιγραφή William Osler 1800

Πρώτη αναφορά το 1967 Ashbaugh

1988 Murray πρώτος ορισμός

Αναγνώριση – **ορισμός σύμφωνα με το ARDS net**

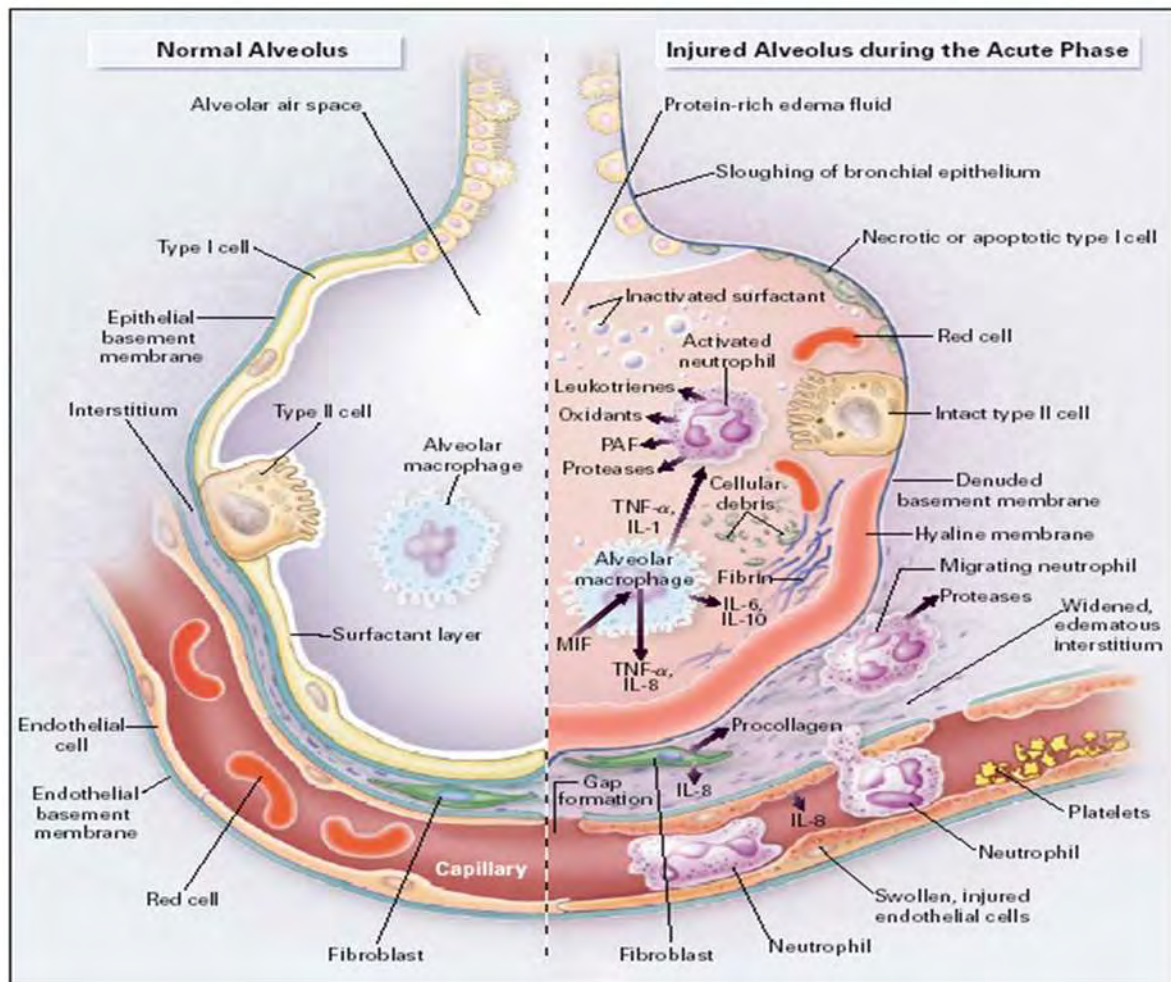
Το ARDS, ή αλλιώς Acute Respiratory Distress Syndrome, είναι μια φλεγμονώδης διεργασία στον πνεύμονα που είναι αμιγές προϊόν μιας πνευμονικής λοίμωξης (μικροβιακής ή/και ιογενούς) ή και μιας εξωπνευμονικής φλεγμονής σηπτικής ή/και άσηπτης (πχ παγκρεατίτιδα) που επεκτείνεται άλλως γενικεύεται στον οργανισμό και προσβάλλει τους πνεύμονες. Άλλες φορές εκκινεί από τους πνεύμονες και προσβάλλει άλλα όργανα και συστήματα καθώς γενικεύεται (νεφρούς, ήπαρ, καρδιά, κ.α). Μερικές από τις συνήθεις αιτίες είναι το τραύμα, η εισρόφηση γαστρικού περιεχομένου (το γαστρικό υγρό προκαλεί άσηπτη φλεγμονή συνήθως), και η σήψη . Η φλεγμονή οδηγεί σε τραυματισμό του παρεγχύματος του πνεύμονα όπως είχε χαρακτηριστεί VILI , με αποτελέσματα και στις κυψελίδες και στο αγγειακό δίκτυο των τριχοειδών της πνευμονικής κυκλοφορίας. Ως απώτερο αποτέλεσμα αυτής της διεργασίας είναι η υποξυγοναιμία μια που οι κατελιημμένες κυψελίδες δεν μετέχουν στην ανταλλαγή αερίων.

Ο μηχανικός αερισμός επιστρατεύεται για να δώσει υψηλότερες συγκεντρώσεις οξυγόνου και μεγαλύτερες πιέσεις για την επιστράτευση κυψελίδων για την ανταλλαγή αερίων και την απομάκρυνση του διοξειδίου.

Δεν υπάρχει αποδεδειγμένη και ευρέως αποδεκτή θεραπεία για το ARDS χρησιμοποιώντας κάποιο φαρμακευτικό παράγοντα αν και έχουν γίνει προσπάθειες στο παρελθόν. (ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C). Η παρούσα θεραπεία για το ARDS που αντιμετωπίζεται με ή χωρίς ECMO βασίζεται στη θεραπεία και τη σταθεροποίηση της υποκείμενης νόσου που το προκάλεσε, όπως η έγκαιρη και αποτελεσματική θεραπεία με αντιβιοτικά για αιτίες όπως η πνευμονία ή σηπτικό επεισόδιο. Οι πάσχοντες πνεύμονες πρέπει να αντιμετωπίζονται με ιδιαίτερη προσοχή. Δεν πρέπει ο αναπνευστήρας να δίνει μεγάλους όγκους και πιέσεις προσαρμόζοντας τον αερισμό στις ανάγκες του πνεύμονα με την μικρότερη δυνατή πίεση και συγκεκριμένο όγκο ανά κιλό ιδανικού σωματικού βάρους, δηλαδή εφαρμόζοντας προστατευτικό αερισμό.

Επιπροσθέτως η στρατηγική περιορισμού της ενυδάτωσης πολλές φορές συνδυασμένη και με εξαναγκασμένη απομάκρυνση υγρών (είτε με διουρητικά αγκύλης είτε με αιμοδιαδιήθηση) μειώνει την αντίσταση στο μηχανικό αερισμό που επιτυγχάνει πιο εύκολα τους στόχους του. Με τα μέτρα αυτά η επούλωση στον πνεύμονα επιταχύνεται και ο ασθενής μπορεί γρηγορότερα να επανέλθει σε αυτόματη αναπνοή και να απογαλακτιστεί από την ανάγκη μηχανικού αερισμού. Σε περίπτωση βαρέως ARDS η φάση του απογαλακτισμού μπορεί να κρατήσει πολλές εβδομάδες γιατί η διαδικασία επούλωσης κινείται βραδύτερα. Σε ακόμη βαρύτερα ARDS η καταστροφή στον πνεύμονα είναι ανήκεστος και δεν μπορεί να υποστηριχθεί η αναπνοή αφ' εαυτού.

Παρά την πρόοδο της επιστήμης όταν η πνευμονική βλάβη είναι σοβαρή και συνοδεύεται από ανεπάρκεια και άλλων οργάνων ή συστημάτων (νεφροί, κυκλοφορικό, καρδιά, ήπαρ, κλπ) η πιθανότητα να μην επιβιώσει ο ασθενής ανέρχεται στο 40%.



Διαταραχές ARDS και ποιες από αυτές σχετίζονται με την σίτιση

Η παθοφυσιολογία του συνδρόμου αφορά κυρίως τις κυψελίδες και τα υποκείμενα πνευμονικά τριχοειδή. Το ενδοθήλιο των αγγείων είναι συνεχές με χαλαρές συνδέσεις μεταξύ των κυττάρων και περιβάλλεται από βασική μεμβράνη, ενώ υπάρχει και ο διάμεσος χώρος μέχρι τη βασική μεμβράνη που περιβάλλει τα πνευμονοκύτταρα τύπου 1, που δημιουργούν φραγμό αδιαπέραστο στο νερό, για να προφυλάξουν τα πνευμονοκύτταρα τύπου 2 που παράγουν τον επιφανειοδραστικό παράγοντα. (Εικόνα 2). Ο βλαπτικός παράγοντας επιδρά στο ενδοθήλιο και ενεργοποιούνται οι P και E σελεκτίνες και οδηγούν στην προσκόλληση λευκοκυττάρων στη βασική μεμβράνη όπου αρχίζουν να εκκρίνουν χυμοκίνες. Στη συνέχεια μεταναστεύουν στο διάμεσο χώρο, μετατρέπόμενα σε μακροφάγα. Ενεργοποίηση φλεγμονωδών μεσολαβητών και κυτταρικών συστατικών που καταλήγουν σε βλάβη σε τριχοειδή ενδοθηλιακά και κυψελιδικά

επιθηλιακά κύτταρα με αύξηση της διαπερατότητάς του ενδοθηλίου με αποτέλεσμα μεγαλομοριακές ενώσεις να πλημμυρίζουν το διάμεσο χώρο και στη συνέχεια τις κυψελίδες. Επέρχεται εισροή πλούσιου σε πρωτεΐνες υγρού (οίδημα) και φλεγμονωδών κυττάρων σε χώρους αέρα και δυσλειτουργία του επιφανειοδραστικού παράγοντα. Το κυψελιδικό και διάμεσο οίδημα οδηγεί σε σχηματισμό υαλίνης μεμβράνης και ίνωση αντίστοιχα με την πήξη των πρωτεϊνών.

Η οξεία έναρξης νόσος είναι υπεύθυνη για τις μεταβολικές προσαρμογές, οι οποίες τελικά θέλουν να επιτύχουν την επούλωση και, μεταξύ άλλων, την εξάλειψη των παθογόνων αν το ARDS προκλήθηκε με μηχανισμό λοίμωξης. Η προσαρμογή της ομοιόστασης χαρακτηρίζεται από αυξημένη κατανάλωση αμινοξέων, υδατανθράκων και λιπαρών οξέων συνήθως μεγάλης αλύσου και εξαρτάται από πολλούς κυτταρικούς και νευρο-ορμονικούς παράγοντες, αρκετοί από τους οποίους παραμένουν προς αναγνώριση. Για την οξεία φλεγμονή, Interleukin(IL)-6, IL-8, ινσουλίνη κ.α.. Για τον τραυματισμό του ενδοθηλίου, von Willebrand factor antigen και το μονοξειδίο του αζώτου (NO). Για την καταστροφή των πνευμονοκυττάρων τύπου 2, Surfactant και protein-D. Για την προσκόλληση των λευκών αιμοσφαιρίων και τη χημειοταξία, Intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) καθώς και, Soluble tumor necrosis factor receptors I and II (sTNFR1/II). Για την αντιπηκτική της δραστηριότητα παλαιότερα χρησιμοποιήθηκε και σαν φαρμακο όχι μόνο σαν δείκτης η Protein C. Για την ινοδολυτική δραστηριότητα, Plasminogen activator inhibitor-1 και άλλοι πολλοί. [7]

Τρεις φάσεις περιγράφουν κλασικά αυτές τις μεταβολικές προσαρμογές. Οι διαφορετικές φάσεις της κρίσιμης ασθένειας περιγράφονται γενικά ως φάση "ebb" και "flow". Η φάση "ebb" περιλαμβάνει την υπερκινητική πρόιμη φάση της αιμοδυναμικής αστάθειας η οποία είναι ένας λόγος για την εισαγωγή στην ΜΕΘ, ενώ η φάση «ροής» περιλαμβάνει μια μεταγενέστερη περίοδο μεταβολικής αστάθειας και καταβολισμού που μπορεί να είναι περισσότερο ή λιγότερο παρατεταμένος και μια μεταγενέστερη περίοδο αναβολισμού. Η πρώτη φάση ονομάζεται πρόιμη φάση (αρχική φάση "ebb") και διαρκεί περίπου 36-48 ώρες. Χαρακτηρίζεται από έναν μειωμένο μεταβολισμό και μια υπεργλυκαιμία που προκαλείται από την κινητοποίηση ενδογενούς ενέργειας που αποθηκεύεται στους μυς και το συκώτι. Αυτή η φάση ακολουθείται από την υπερκαταβολική φάση (αρχική φάση ροής), η οποία μπορεί να ποικίλει σε ένταση και διάρκεια, χαρακτηρίζεται από σημαντική απώλεια μυών και σταθεροποίηση των μεταβολικών διαταραχών (βλέπε σχήμα 1) ανάλογα με τη φύση και τη σοβαρότητα του αρχικού στρες και τις επακόλουθες επιπλοκές [8]. Η μεταβολική ανταπόκριση στο στρες περιλαμβάνει κυρίως τον μεταβολισμό του ήπατος, τους μυς και τα αποθηκευμένα λιπαρά οξέα μαζί με τον σημαντικότερο καταβολισμό

των πρωτεϊνών, τη γλυκονεογένεση, την αντίσταση στην ινσουλίνη και τη λιπόλυση. Αυτή η φάση συνήθως διαρκεί λίγες μέρες, μειώνεται μετά την απομάκρυνση των παθογόνων αν το ARDS οφειλόταν σε λοιμώδη παράγοντα και την ομαλοποίηση της στάθμης των κυτοκινών. Εάν δεν εξαλειφθεί η αιτία ή το παθογόνο, μπορεί να συνεχιστεί η φλεγμονώδης απόκριση και οι προσαρμοστικοί μηχανισμοί, με αποτέλεσμα τραυματισμό των ιστών και μείωση των αποθεμάτων πρωτεϊνών και ενέργειας. Η τελευταία φάση ή μετά-οξεία φάση ακολουθεί με βελτίωση και αποκατάσταση ή επίμονη φλεγμονώδη και καταβολική κατάσταση και παρατεταμένη νοσηλεία. Αποτελεί τη φάση αναβολικής ανάκαμψης.

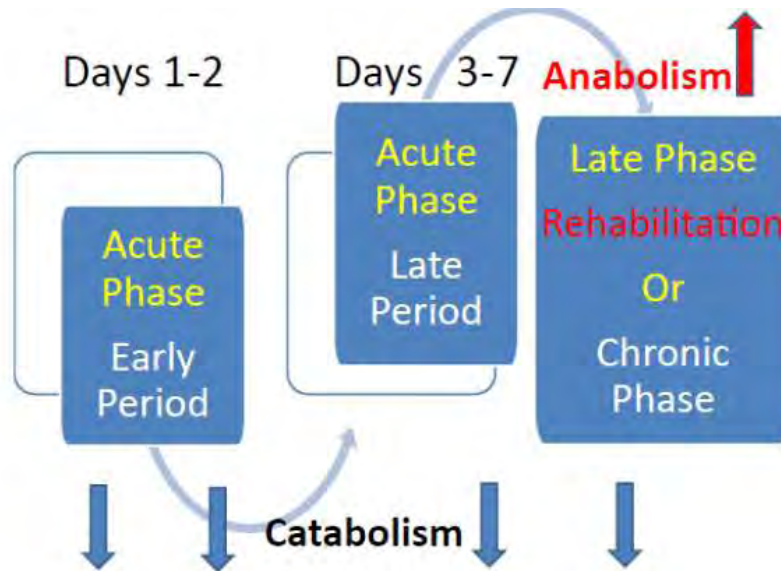
Το ζητούμενο λοιπόν είναι μια διατροφή με ενεργειακή χορήγηση ανάλογη με τις ημερήσιες ανάγκες όπως αυτές μετρούνται με βάση το βασικό ρυθμό μεταβολισμού (BMR): η κατανάλωση ενέργειας (BEE) ανά μονάδα χρόνου κάτω από σταθερές συνθήκες χωρίς stress, και χωρίς φυσική δραστηριότητα, συνυπολογίζοντας και τις αποκλίσεις, πυρετός 10 % /1oC, για τη λειτουργία της πέψης 10-20 % και για την αντιμετώπιση της υποκείμενης νόσου από 5% έως και 210 % ανάλογα τη μεταβολική ένταση. Η εκτίμηση γίνεται έμμεσα με τις εξισώσεις Harris-Benedict

$$\text{Γυναίκες : } BEE = 655 + (9.6 \times \text{kg } \Sigma B) + (1.7 \times \text{cm } \acute{\upsilon}\psi\omicron\varsigma) - (4.7 \times \acute{\epsilon}\tau\eta \text{ ηλ.})$$

$$\text{Άνδρες : } BEE = 66 + (13.7 \times \text{kg } \Sigma B) + (5 \times \text{cm } \acute{\upsilon}\psi\omicron\varsigma) - (6.8 \times \acute{\epsilon}\tau\eta \text{ ηλ.})$$

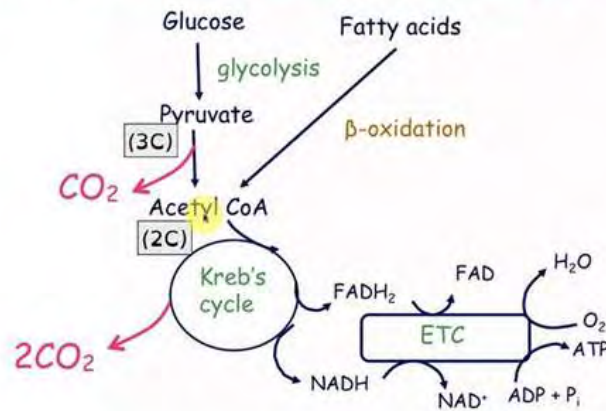
ή άμεσα με έμεση θερμιδομετρία και τον υπολογισμό των θερμίδων ανάλογα με την παραγωγή CO₂, και το αναπνευστικό πηλίκιο (RQ) κάθε τροφής.

Σχήμα 1



Περιγραφή των οξείας και όψιμης φάσης μετά από λοίμωξη / στρες / τραυματισμό. Μετά από τραυματισμό, η οξεία φάση αποτελείται από μια πρόιμη και μια καθυστερημένη περίοδο. Στη συνέχεια, η μετα-οξεία φάση μπορεί να προχωρήσει στην ανάρρωση και στην αποκατάσταση ή στη χρόνια και το παρατεταμένο φλεγμονώδες και καταβολικό σύνδρομο.

What metabolic reactions produce CO_2 ?



Περιγραφή του κύκλου του **Kreb's**.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3.1

Διαταραχές σίτισης σε ασθενείς με ARDS

3.1 Η ενεργειακή ανάγκη του βαρέως πάσχοντα - Πότε και πόσο σιτίζουμε

Έναρξη διατροφής θα πρέπει να γίνεται σε όλους τους ασθενείς που μένουν στη ΜΕΘ για περισσότερο από 48 ώρες. Οι ασθενείς που πάσχουν από ARDS δεν εξαιρούνται από τον κανόνα αυτόν. Συνολικά, ο στόχος του *χρόνου* έναρξης, της *οδού* χορήγησης και των *θερμιδικών / πρωτεϊνικών αναγκών* δεν θα πρέπει να θεωρείται πλέον *ως τρία διαφορετικά ζητήματα*, αλλά πρέπει να ενσωματωθεί σε μια ολοκληρωμένη προσέγγιση λαμβάνοντας υπόψη όλες τις πτυχές. Ο στόχος πρέπει να επιτευχθεί προοδευτικά και όχι πριν από τις πρώτες 48 ώρες για να αποφευχθεί η υπερβολική διατροφή. Αυτή η διαδικασία θα πρέπει να ακολουθεί κάποιο πρωτόκολλο, ώστε να αποφεύγονται αιφνίδιες και πολύ γρήγορες αυξήσεις.

Δεν υπάρχουν μελέτες που να εξετάζουν άμεσα την επίδραση της διάρκειας της στέρσης τροφής στην έκβαση των ασθενών με ARDS. Τέτοιες μελέτες θα μπορούσαν να θεωρηθούν ανήθικες, καθώς η πρόσληψη ενέργειας αποτελεί τον κύριο άξονα της επιβίωσης. Από τις προηγούμενες συστάσεις[4] [ESPEN], έχει αποδειχθεί ότι είναι καλύτερα να παρέχεται μια περίοδος 48 ωρών για την έναρξη της διατροφής και αντενδείκνυται η πρώιμη εντερική σίτιση[9]. Κυρίως βασισόμενη στην άποψη της παθοφυσιολογίας ότι σε κάθε βλαπτική δράση στον οργανισμό η άμυνα του είναι μείωση λειτουργικότητας όπως στην πρώιμη καταβολική

φάση ebb που διαρκεί έως 48 ώρες και έχουμε μειωμένο μεταβολισμό και κατανάλωση ενδογενούς ενέργειας. (γλυκογονόλυση)

Επιπλέον, φάνηκε σε μελέτες πιθανό όφελος από μια περαιτέρω καθυστέρηση στην έναρξη παρεντερικής διατροφής εάν δεν είναι δυνατή ή ανεκτή η πλήρης σίτιση με εντερική διατροφή σε μη υποσιτισμένους ασθενείς της ΜΕΘ [6]. Οι ασθενείς εκτός αν υπάρχει απόλυτη αντένδειξη οφείλουν να λαμβάνουν την ονομαζόμενη **Trophic feeding**. Η «τροφική διατροφή» είναι μια διεντερικώς ελάχιστη χορήγηση θρεπτικών ουσιών που έχουν όμως ευεργετικές επιδράσεις, όπως η διατήρηση εντερικού επιθηλίου, η διέγερση της έκκρισης των ενζύμων των λαχών, η ενίσχυση της ανοσολογικής λειτουργίας, η διατήρηση των ισχυρών συνδέσεων επιθηλιακών κυττάρων και η πρόληψη της βακτηριακής αλόθεσης.

Μια προσεκτική και προοδευτική επανεισαγωγή της διατροφής μπορεί να περιορίσει τον κίνδυνο του συνδρόμου επανασίτισης, κυρίως σε ασθενείς που είναι σοβαρά υποσιτιζόμενοι ή έχουν χάσει βάρος (>10% Σ.Β.) πριν από την εισαγωγή (ο κίνδυνος είναι υψηλότερος σε ασθενείς με μειωμένη πρόσληψη τροφής πριν ή κατά την εισαγωγή, παρά στους χρονίως υποσιτιζόμενους. [10], [11]. Ο υποσιτισμός και η σπατάλη των μυών γενικά συμβαίνουν κατά τη διάρκεια της παραμονής στη ΜΕΘ λόγω της επίδρασης των καταβολικών ορμονών, της ανισορροπίας μεταξύ της πρόσληψης και των απαιτήσεων αλλά και ως αποτέλεσμα της φυσικής ακινητοποίησης. Μεγάλες ποσότητες άλιπης μάζας σώματος καθώς και μάζας λίπους μπορεί να χαθούν σε σχετικά σύντομο χρονικό διάστημα. Δεν υπάρχει διαθέσιμο έγκυρο εργαλείο εκτίμησης, αλλά μπορεί να γίνει εκτίμηση της απώλειας άλιπης μάζας σώματος με υπερήχους παρά την κλίση όπως έδειξαν οι [12] δυστυχώς όμως υπάρχει bias στον εξεταστή, καθώς και με σάρωση με ηλεκτρονική τομογραφία χαμηλής ακτινοβολίας που χρησιμοποιείται και σε άλλους ασθενείς για μέτρηση της άλιπης σωματικής μάζας με μεγάλη ακρίβεια. Έχουν χρησιμοποιηθεί ακόμη η βιοηλεκτρική αντίσταση ή ακόμα και σταθερά ισότοπα με αμφιλεγόμενα αποτελέσματα. Αυτή η απώλεια μυών συνδέεται με παρατεταμένη νοσηλεία και παρεμβαίνει στην ποιότητα ζωής και τη λειτουργική ικανότητα [11]. Η σαρκοπενία ορίζεται ως μείωση της απώλειας μυών και / ή της λειτουργίας και είναι συχνή στους υποσιτιζόμενους ασθενείς που γίνονται δεκτοί στη ΜΕΘ [13]. Η μυϊκή λειτουργία μπορεί επίσης να αξιολογηθεί με διάφορα εργαλεία, όπως μια δυναμομετρική χειρολαβή [14], (εάν ο ασθενής έχει συνείδηση), και είναι ένας ιδιαίτερα καλός προγνωστικός παράγοντας σε ασθενείς με ARDS.

Οι αντενδείξεις για έναρξη σίτισης όπως ορίζονται στις κατευθυντήριες οδηγίες του ESICM [9] προτείνουν την παρακράτηση της εντερικής διατροφής σε όλους τους ασθενείς στη ΜΕΘ με ανεξέλεγκτο σοκ, ανεξέλεγκτη υποξαιμία και οξέωση (δεν περιλαμβάνεται σε όλες τις περιπτώσεις η permissive hypercarbia), ανεξέλεγκτη αιμορραγία του ανώτερου γαστρεντερικού

σωλήνα (πάνω από τον σύνδεσμο του Trige) , σε υπόλειμμα στομάχου > 500 ml / με 6 h σίτισης, ισχαιμία εντέρου, απόφραξη εντέρου, σύνδρομο κοιλιακού διαμερίσματος και σε εντερικό συρίγγιο υψηλής παροχής αν δεν υπάρχει απομακρυσμένη μετά το κώλυμα οδό σίτισης (ρινονηστιδικός).

Η πλήρης στοχοθετημένη θεραπεία ιατρικής διατροφής θεωρείται ότι επιτυγχάνει περισσότερο από το 70% των ημερήσιων αναγκών, αλλά όχι περισσότερο από 100%. [9][[ΕΣΠΕΝ ΑΣΠΕΝ](#)] [15]. Βασικά σημεία θα πρέπει να είναι

1) Διατροφή από του στόματος όσο είναι δυνατόν λαμβάνοντας υπόψη τους κινδύνους επιπλοκών (π.χ. εισρόφηση).

2) Πρώιμη έναρξη εντερικής σίτισης με χαμηλό ρυθμό και προοδευτική αύξηση εντός 48 ωρών, αυτή η προοδευτική αύξηση πρέπει να διέπεται από κατά τόπους πρωτόκολλα .

3) Προσδιορισμός του βέλτιστου σημείου εκκίνησης και δόσης της (συμπληρωματικής) παρεντερικής διατροφής με βάση την κατάσταση της οξείας ασθένειας και την ύπαρξη προηγούμενου υποσιτισμού. Δεν υπάρχουν ακόμη μελέτες που να ενσωματώνουν όλες αυτές τις παραμέτρους, αποτρέποντας την παροχή σαφούς συνταγής. Πρέπει να αποφύγουμε την παροχή υπερβολικών ποσοτήτων θρεπτικών ουσιών με οποιαδήποτε οδό στην πρώιμη φάση της κρίσιμης ασθένειας, η οποία συνδέεται με τη σχετική ενδογενή παραγωγή ενέργειας. Το θέμα του εσκεμμένου υποσιτισμού είναι ένα θέμα έντονης συζήτησης και αυτή τη στιγμή διερευνάται σε προοπτικές μελέτες που συγκρίνουν χαμηλές και υψηλές ποσότητες θερμίδων και / ή πρωτεϊνών, μένει λοιπόν να απαντηθεί ως ερώτηση στο μέλλον.

Συγκρινόμενες η διαλείπουσα χορήγηση τροφής είναι σημαντικά διαφορετική από τη συνεχή χορήγηση. Αυξάνει σημαντικά τον όγκο του γαστρικού σωλήνα και τον κυκλοφορούντα όγκο της μεσεντερικής αρτηρίας σε ασθενείς με ARDS [16] αλλά αυτές οι διαφορές δεν μεταφράζονται πάντοτε σε κλινικά πλεονεκτήματα και ούτε βρεθήκαν διαφορές στη νοσηρότητα ή θνησιμότητα σε πληθυσμούς ασθενών ΜΕΘ ή τραυματιών.[17] Επίσης η διαλείπουσα χορήγηση συσχετίστηκε με χαμηλότερο ποσοστό εισρόφησης και καλύτερη επίτευξη θερμίδων. Τέλος, η χορήγηση βλωμού (διαλείπουσα) θα μπορούσε να αποτελέσει ένα μεγαλύτερο ερέθισμα για τη σύνθεση πρωτεϊνών[18] . Η [15][aspen 2016](#) συνηγορεί υπέρ της διαλείπουσας χορήγησης της τροφής όπου αυτό είναι δυνατόν.

Ακόμη ένα μέσο που μπορεί να χρησιμοποιηθεί στους ασθενείς με ARDS είναι η τοποθέτηση ρινονηστιδικού σωλήνα αντί για ρινογαστρικό. Με το νευρομυϊκό μπλοκ και την ελλιπή κένωση του στομάχου να παρακάμπτονται. Βρέθηκαν μέτρια αποδεικτικά στοιχεία για χαμηλότερο ποσοστό πνευμονίας από εισρόφηση κατά 30% σε μη ARDS ασθενείς, που συνδέονται με τη μετά-πυλωρική σίτιση και χαμηλής ποιότητας στοιχεία που υποδηλώνουν

αύξηση της ποσότητας τροφής που παρέχεται σε αυτούς τους ασθενείς.[19]. Υπάρχουν λίγα αποδεικτικά στοιχεία για να δείξουμε ότι άλλα σημεία κλινικής σημασίας όπως η διάρκεια του μηχανικού αερισμού, η θνησιμότητα και η διάρκεια παραμονής επηρεάστηκαν από τη θέση της τροφοδοσίας. Συνιστάται η χρήση ενός post-pyloric σωλήνα σίτισης και προτιμάται για ασθενείς με ΜΕΘ για τους οποίους είναι εφικτή η τοποθέτηση του post-pyloric feeding tube. [20]. Η [15] **ΑΣΠΕΝ** στις οδηγίες της θεωρεί την τοποθέτηση ρινονηστιδικού σωλήνα απαραίτητη σε όλους τους ασθενείς της ΜΕΘ με αυξημένη πιθανότητα εισρόφησης.

Επίσης η ΑΣΠΕΝ για την υποβοήθηση της έγκαιρης επίτευξης του στόχου της σίτισης εντός 48 ωρών, στις οδηγίες της μιμείται τις οδηγίες του Surviving Sepsis και προτείνει κένωση του στομάχου με την βοήθεια γαστροπροκινητικών. Χορηγείται μετοκλοπραμίδη (10 mg,χ 3) και ερυθρομυκίνη (3-7 mg/kg/day) και αυτό αν ο υπολειπόμενος όγκος στο στόμαχο είναι >500 mL/6 h. [15]aspen. [21]. Αυτό είναι σημαντικό για την ενδοφλέβια ερυθρομυκίνη (συνήθως σε δόσεις των 100 ως 250 mg 3 φορές την ημέρα) για δύο έως τέσσερις ημέρες αλλά όχι για άλλα προκινητικά όπως η μετοκλοπραμίδη (στις συνήθεις δόσεις των 10 mg δύο έως τρεις φορές την ημέρα). Η επίπτωση της πνευμονίας δεν επηρεάστηκε από τη χρήση προκινητικών, αλλά μόνο μία μελέτη με ενδοφλέβια ερυθρομυκίνη ανέφερε αυτό το αποτέλεσμα. Η αποτελεσματικότητα της ερυθρομυκίνης ή άλλων προκινητικών μειώνεται στο ένα τρίτο μετά από 72 ώρες [22] και θα πρέπει να διακόπτεται μετά από τρεις ημέρες. Το πιο σημαντικό όμως για την ερυθρομυκίνη που φαίνεται ότι έχει αποδεδειγμένη δράση με βελτίωση του γαστρικού υπολείμματος αλλά και μείωση της επίπτωσης των εισρροφήσεων, είναι ότι η αντιβιοτική της δράση προκαλεί αλλαγή στο μικροβίωμα του εντέρου με πολυανθεκτικά στελέχη. Βέβαια οι ασθενείς που ελέγχθηκαν στη μελέτη BLESS [23] ελάμβαναν για μήνες μικρές δόσεις ερυθρομυκίνης. Δεν αναφέρθηκε τέτοια δράση στον πεπτικό σωλήνα για 48ώρες λήψης σε όσες μελέτες ελέγχθηκε.

Αρχικά χρησιμοποιήθηκαν όπως προείπαμε διάφοροι τύποι με τις ανάλογες προσθαφαιρέσεις, με βάση το ιδανικό σωματικό βάρος, για την επίτευξη της κάλυψης των ημερησίων αναγκών. Τα τελευταία χρόνια έχει εδραιωθεί η χρήση της έμμεσης θερμοδομετρίας που έχει καθιερωθεί ως βέλτιστος τρόπος προσέγγισης των πραγματικών αναγκών. Η ανάλυση για την έμμεση θερμοδομετρία και έδειξε μια τάση ($p = 0,07$) επίτευξης του στόχου θερμίδων, αλλά δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές στη μακροχρόνια θνησιμότητα, μόλυνση ή διάρκεια παραμονής στη μονάδα εντατικής θεραπείας. Ειδικά στη μελέτη TICACOS [24] έδειξε ότι η έμμεση θερμοδομετρία για επίτευξη στόχου θερμίδων συνδέεται με τη βελτίωση της επιβίωσης, αλλά αύξηση του χρόνου μηχανικού αερισμού, των μολύνσεων και της διάρκειας παραμονής στη ΜΕΘ που όμως σχετίζονται με την υπερφόρτωση θερμίδων (>110% των αναγκών). Οι Petros et al. [25] έδειξαν μείωση του ποσοστού μόλυνσης στην ομάδα μελέτης. Οι Heidegger et al.

μέτρησαν τις ανάγκες την 3η ημέρα και προσάρμοσαν από την επομένη την παρεντερική ανάλογα με την πρόσληψη θερμίδων. Η ομάδα παρέμβασης είχε λιγότερες ενδο-νοσοκομειακές λοιμώξεις μετά την 9η ημέρα. Η μελέτη EAT-ICU συνέκρινε έμμεση θερμοδομετρία με θερμοδικό στόχο εντός 24 ωρών σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς. Η ομάδα μελέτης έλαβε επίσης πρωτεΐνη, σύμφωνα με την απώλεια αζώτου (μετρούμενη στα ούρα). Δεν παρατηρήθηκαν αλλαγές στην έκβαση. [26].

Μια μεγαλύτερη ανάλυση της βάσης δεδομένων υποδεικνύει ότι η πρόσληψη θερμίδων όταν είναι πλησίον των μετρούμενων αναγκών συνδέεται με βελτιωμένη επιβίωση [27] ή μεταξύ 70 και 100% της μετρηθείσας δαπάνης ανάπαυσης [28]. Η υπο ή η υπερ-θρέψη είναι επιβλαβής για την έκβαση σύμφωνα με αυτές τις μελέτες παρατήρησης. Οι Marik PE, [29] αποκάλυψε ότι η επίπτωση των διαφορετικών επιπέδων πρόσληψης ενέργειας στην κλινική έκβαση, είναι κατά πάσα πιθανότητα υπερτιμημένη. Βεβαίως υπάρχει συναίνεση να αποφεύγεται η υπερ σίτιση, παραμένει όμως δύσκολο να προσδιοριστεί ο στόχος θερμίδων που πρέπει να προταθούν στις διάφορες φάσεις της νοσηλείας, κυρίως στη φάση ebb. [30].

Από την άλλη πλευρά, μια πολύ χαμηλή πρόσληψη, κάτω από το 50%, μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρό έλλειμμα θερμίδων και να αδειάσει τα αποθέματα ενέργειας, να μειώσει την άλιπη σωματική μάζα και να αυξήσει τις μολυσματικές επιπλοκές [31].

Πρόσφατα, η ανάλυση μιας μεγάλης βάσης δεδομένων που περιελάμβανε 1171 ασθενείς με έμμεση θερμοδομετρία [28] επιβεβαίωσε ότι η υπογλυκαιμία και η υπερκατανάλωση ήταν τόσο επιβλαβείς και ότι η βέλτιστη ποσότητα φάνηκε να είναι μεταξύ 70 και 100% της μετρούμενης ΕΕ. Προοπτικές τυχαιοποιημένες μελέτες που συγκρίνουν την παροχή του 70% του 80% της μετρούμενης ΕΕ σε ένα άλλο σχήμα μπορούν να βελτιώσουν τις γνώσεις μας.

Δεν υπάρχει συμφωνία για το αν μετράμε CRP και αλβουμίνη και χρησιμοποιούμε τα τρία ακόλουθα σκορ (NRS 2002) (NUTRIC) για USA, SGA για Ευρώπη ώστε να κατατάξουμε τον ασθενή μας στους υποσιτισμένους. Αυτός είναι ο λόγος για τον οποίο η διατροφική παρέμβαση πρέπει να προγραμματιστεί προσεκτικά και να εξεταστεί στο ίδιο επίπεδο με οποιαδήποτε άλλη λειτουργία που υποστηρίζει τη λειτουργία των οργάνων στη ΜΕΘ. Ακόμη και αν στοιχεία με όφελος από έγκαιρη και προσαρμοσμένη διατροφική παρέμβαση [32] δεν είναι σαφή, ο στόχος για κάθε ασθενή στη ΜΕΘ πρέπει να είναι η ελαχιστοποίηση υποσιτισμού καθώς και η αποφυγή υπερ σίτισης και επιπλοκών της διατροφής (εισρόφηση) κατά τη διάρκεια της νοσηλείας [31].

ARDS Ποια οδό σίτισης χρησιμοποιούμε

. Η ποσότητα τροφής που μπορείς να χορηγηθεί σε έναν μηχανικά αεριζόμενο ασθενή, με τη χρήση πολύ υψηλής τελοεισπνευστικής πίεσης (PEEP) που πιέζει και επιπεδώνει το διάφραγμα και αυτό με τη σειρά του τον υποκείμενο στόμαχο, είναι εκ προοιμίου περιορισμένη. Με τον περιορισμό και της γαστρικής κινητικότητας λόγω σήψης ή φαρμάκων η επιστημονική κοινότητα επικεντρώθηκε μόνο σε μελέτες για την επίτευξη ικανής παροχής των σωστών θερμίδων.

Η σίτιση του ARDS όπως και όλων των βαρέως πασχόντων στη ΜΕΘ μπορεί να γίνει από δύο οδούς. Πολλές μελέτες παρατήρησης έχουν επισημάνει τις αρνητικές επιπτώσεις του αρνητικού ενεργειακού ισοζυγίου[33] [31] και δεν υπάρχει συζήτηση σχετικά με την ανάγκη συμπλήρωσης παρεντερικής σε εντερική σίτιση σε περίπτωση παρατεταμένου διατροφικού ελλείμματος. Ωστόσο, το ποιος είναι ο καλύτερος χρόνος για να χορηγηθεί συμπληρωματική παρεντερική διατροφή παραμένει υπό συζήτηση.

Έχει προταθεί ότι, όταν το επίπεδο ενεργειακών αναγκών που παρέχεται από την εντερική σίτιση είναι κάτω από το 60% ,την τρίτη ημέρα μετά την εισαγωγή στην ΜΕΘ, θα πρέπει να καλυφθεί το ενεργειακό έλλειμμα με συμπληρωματική παρεντερική διατροφή ώστε να καλύψει το 100% των ενεργειακών αναγκών. (με έμμεση θερμιδομετρία, όπου είναι δυνατόν)[4]. Παρόλο που στις περισσότερες περιπτώσεις συνιστάται η πρόιμη εντερική σίτιση [9], οι στόχοι θερμίδων και πρωτεϊνών είναι δύσκολο να επιτευχθούν σε πολλές περιπτώσεις. Πολλές μελέτες παρατήρησης έχουν επισημάνει τις αρνητικές επιπτώσεις του αρνητικού ενεργειακού ισοζυγίου[34] [31] και δεν υπάρχει συζήτηση σχετικά με την ανάγκη συμπλήρωσης παρεντερικής σε εντερική σίτιση σε περίπτωση παρατεταμένου διατροφικού ελλείμματος. Ωστόσο, όπως αναφέρθηκε το ποιος είναι ο καλύτερος χρόνος για να χορηγηθεί συμπληρωματική παρεντερική παραμένει υπό συζήτηση.

Οι κατευθυντήριες οδηγίες του ESPEN για το 2009 ανέφεραν ότι όλοι οι ασθενείς που λαμβάνουν λιγότερο από την στοχευμένη εντερική σίτιση τους μετά από δύο ημέρες θα πρέπει να υποβάλλονται σε χορήγηση συμπληρωματικής παρεντερικής διατροφής. Οι Casaer et al. [6] παρατήρησαν ότι η πρόιμη χορήγηση (συμπληρωματικής ή πλήρους) παρεντερικής διατροφής σχετίζεται με αυξημένη νοσηρότητα, περιλαμβανομένης της παρατεταμένης εξάρτησης από το μηχανικό αερισμό και την αυξημένη παραμονή στη ΜΕΘ, καθώς και αυξημένου ποσοστού λοιμώξεων και ανάγκη για θεραπεία νεφρικής ανεπάρκειας. Τα αποτελέσματα μικρότερων μελετών που συγκρίνουν την πρόιμη παρεντερική σίτιση με άλλες μορφές σίτισης δεν διέφεραν μεταξύ των συγκρινόμενων ομάδων [35]. Αυτά τα αρνητικά ευρήματα προτάθηκε να έχουν

σχέση με το φορτίο θερμίδων (υπερφόρτωση) περισσότερο από ότι είναι συνέπεια της χορήγησης συμπληρωματικής παρεντερικής διατροφής[6, 36] . Η ποσότητα θερμίδων χορηγούνταν στην EPaNIC με βάση εξισώσεις αντί για έμμεση θερμιδομετρία.

Ωστόσο, υπάρχει δυνητική βλάβη της διατροφικής παρέμβασης η οποία στοχεύει συνήθως σε υπερκάλυψη θερμίδων κατά τη διάρκεια της οξείας φάσης της κρίσιμης ασθένειας.

Το βέλτιστο χρονικό σημείο για συμπληρωματική παρεντερική διατροφή με στόχο την επίτευξη πλήρους θερμιδικής κάλυψης δεν είναι σαφές, αλλά προτείνεται να είναι μεταξύ των τεσσάρων και επτά ημερών[37] [].

Ως αποτέλεσμα, η ASPEN / SCCM [15] συνιστά ότι σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο υποθρεψίας ,αλλά και σε αυτούς με χαμηλότερο, όταν παρατείνεται η περίοδος υποθρεψίας, τη χρήση συμπληρωματικής παρεντερικής σίτισης. Η συμπλήρωση θα πρέπει να εξετάζεται μόνο μετά από επτά έως δέκα ημέρες εάν εν τω μεταξύ δεν είναι σε θέση να καλύψουν > 60% της ενέργειας και των πρωτεϊνικών αναγκών μόνο από την εντερική οδό. Αυτή η δήλωση βασίζεται στην εκτίμηση ότι η έναρξη συμπληρωματικής παρεντερικής σίτισης πέρα από την εντερική πριν από την 7^η ή τη 10^η ημέρα μετά την είσοδο στην ΜΕΘ δεν βελτιώνει το κλινικό αποτέλεσμα και μπορεί ακόμη και να έχει επιζήμιες συνέπειες, κυρίως λόγω της υπερσίτισης. Συγκεκριμένα, δεν γνωρίζουμε τυχόν μελέτες που να ξεκινούν αργά την παρεντερική σίτιση μετά την 8η ημέρα ή να συγκρίνουν τις επιδράσεις της νωρίτερης έναρξης παρεντερικής μεταξύ της 4ης και 7ης ημέρας έναντι των οκτώ έως δέκα ημερών.

Ορισμένες από τις άλλες μελέτες που ασχολούνται με το συμπληρωματική παρεντερική διατροφή [38] δεν έδειξαν παρόμοια ευρήματα στη μελέτη EPaNIC. Επιπλέον, η μελέτη των θερμίδων [39] και NUTRIREA-2 [40], αν και δεν μελέτησαν συμπληρωματική παρεντερική αλλά σύγκρινε την πρόωρη έναρξη παρεντερικής με πρόωρη έναρξη εντερικής σίτισης, κατέδειξαν ότι η οδός χορήγησης της διατροφικής υποστήριξης δεν συσχετίστηκε με την εμφάνιση λοιμώξεων. (Στη μελέτη NUTRIREA-2[40] , παρατηρήθηκε αύξηση της ισχαιμίας του εντέρου στην ομάδα εντερικής σίτισης).

Τέλος, η μελέτη EAT-ICU [26] που συσχετίζει συμπληρωματική παρεντερική σίτιση με εντερική σίτιση από το πρώιμο στάδιο της εισαγωγής προκειμένου να επιτευχθεί ο στόχος που ορίζεται από την έμμεση θερμιδομετρία, δεν βρήκε καμιά αρνητική έκβαση, αλλά ούτε πλεονέκτημα όσον αφορά τη νοσηρότητα, τη μακρά παραμονή στη ΜΕΘ,τη λειτουργικότητα ή

τη θνησιμότητα. Ο ρόλος της συμπληρωματικής διατροφής παραμένει να καθοριστεί από άποψη χρόνου, ποσότητας και σύνθεσης.

ARDS Θεραπεία επιλογής και διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες

Η εντερική διατροφή θα πρέπει να καθυστερήσει να φτάσει σε επίπεδα κάλυψης των θερμιδικών αναγκών, όταν ο ασθενής βρίσκεται σε καταπληξία και δεν έχει ικανοποιητική ιστική οξυγόνωση, όπως επίσης στην περίπτωση που το ARDS είναι σοβαρό και δεν ελέγχεται η υποξαιμία ή είναι απειλητική για τη ζωή ή συνυπάρχει υπερκαπνία ή οξέωση. Η σίτιση με χαμηλή δόση εντερικής σίτισης μπορεί να ξεκινήσει μόλις ελεγχθεί η καταπληξία με υγρά και αγγειοσυσπαστικά / ινóτροπα φάρμακα, παραμένοντας παράλληλα σε εγρήγορση για σημάδια ισχαιμίας του εντέρου. , ενώ επίσης έναρξη της εντερικής σίτισης μπορεί να γίνει σε ασθενείς με σταθερή υποξαιμία και αντισταθμιστική ή επιτρεπόμενη (permissive) υπερκαπνία και οξέωση.

Δεν πρέπει να σιτίζονται διεντερικά όσοι ασθενείς πάσχουν από ενεργή αιμορραγία ανώτερου γαστρεντερικού σωλήνα. Ούτε ασθενείς με εμφανή ισχαιμία εντέρου. Οι ασθενείς με εντερικό συρίγγιο υψηλής παροχής, οι ασθενείς με σύνδρομο κοιλιακού διαμερίσματος, και οι ασθενείς που δεν προωθούν εάν ο όγκος του γαστρικού υπολείμματος είναι πάνω από 500 ml / 6 ώρες.

Πρέπει να χορηγείται χαμηλή δόση εντερικής σίτισης σε ασθενείς που βρίσκονται σε θεραπευτική υποθερμία, σε ασθενείς με ενδοκοιλιακή υπέρταση χωρίς τεκμηριωμένο σύνδρομο κοιλιακού διαμερίσματος και σε ασθενείς με οξεία ηπατική ανεπάρκεια, ανεξάρτητα από την ποιότητα της εγκεφαλοπάθειας.

Πρέπει να χορηγείται πρώιμα διεντερική σίτιση στους ασθενείς

που λαμβάνουν ECMO	με σοβαρή οξεία παγκρεατίτιδα
με τραυματική εγκεφαλική βλάβη	μετά από χειρουργική επέμβαση κοιλίας
με εγκεφαλικό επεισόδιο (ισχαιμικό ή αιμορραγικό)	μετά από χειρουργική επέμβαση κοιλιακής αορτής

με βλάβη του νωτιαίου μυελού	με κοιλιακό τραύμα όταν αποκαθίσταται η συνέχεια της γαστρεντερικής οδού
που βρίσκονται σε πρηνή θέση	με ανοικτή κοιλία
που λαμβάνουν νευρομυϊκούς παράγοντες	με διάρροια

Πώς όμως σιτίζεις έναν ασθενή που μπορεί να παρουσιάζει πολλά από τα προβλήματα που προαναφέραμε αλλά πρωτίστως παρουσιάζει και ένα μεγάλο ανοσιακό έλλειμμα γιατί η φυσική ανοσία κατευθύνεται με χημειοταξία προς τον πνεύμονα ? Η λύση είναι η ανοσοδιατροφή.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3.2

Ανοσο- Διατροφή στο ARDS

Επιδράσεις των λιπαρών οξέων στη φλεγμονή και την ανοσία

Επιδράσεις των λιπαρών οξέων στη φλεγμονή και την ανοσία

Τα λιπαρά οξέα έχει τεκμηριωθεί σε μεγάλο βαθμό ότι έχουν διαφορετικά αποτελέσματα στη φλεγμονή και την ανοσία των κυττάρων, ανάλογα με το μήκος της αλυσίδας υδρογονανθράκων, τον βαθμό κορεσμού τους, τον αριθμό, τη θέση και τον προσανατολισμό των διπλών δεσμών [41]. Οι μηχανισμοί που εμπλέκονται σε αυτές τις διαφορετικές επιδράσεις, τόσο in vitro όσο και in vivo, είναι πολλαπλοί και πολύπλοκοι, και πιθανώς ακόμα μόνο εν μέρει κατανοητοί.

Λιπαρά οξέα και παραγόμενοι δραστικοί μεταβολίτες.

Το γ-λινολενικό οξύ δίνει το διομο-γ-λινολενικό οξύ (DGLA) απ' όπου προέρχεται το αραχιδονικό οξύ (AA), αυτό με τη σειρά του μετατρέπεται σε σειρά 1- προσταγλανδίνες (PG1) μέσω της οδού 15-λιποξυγενάσης (LOX). Το ένζυμο υπεροξειδωσης λιπιδίων κυκλοοξυγενάση (COX) μπορεί να μεταβολίζει αμφότερα τα DGLA και AA σε βιοδραστικές προσταγλανδίνες. Το αραχιδονικό οξύ μεταβολίζεται σε 2 σειρές προσταγλανδινών (PGs) και 4 σειρών λευκοτριενίων (LTs) μέσω μονοπατιών COX και LOX, αντίστοιχα. Αυτοί οι μεταβολίτες είναι προ-φλεγμονώδεις μεσολαβητές.

Η αύξηση του DGLA σε σχέση με το αραχιδονικό επιφέρει ισορροπία στην αντίδραση και είναι ικανή να εξασθενήσει τη βιοσύνθεση των μεταβολιτών του αραχιδονικού, μειώνοντας τις προφλεγμονώδεις προσταγλανδίνες και έτσι πιθανώς τις φλεγμονώδεις διεργασίες. [42]

Η βιοσύνθεση α-λινολενικού οξέος οδηγεί στην παραγωγή στεαριδονικού οξέος, εικοσατετρανοϊκού οξέος, **εικοσαπεντανοϊκού οξέος (EPA)**, **εικοσιπεντανοϊκού οξέου (DPA)**, μέσω αποκορεσμών, επιμηκύνσεων και οξειδωσης[43]. Τα N-3 PUFA, όπως η EPA, ανταγωνίζονται το αραχιδονικό οξύ για τον μεταβολισμό τους, μειώνοντας έτσι την παραγωγή προϊόντων από COX και LOX οξειδωση του αραχιδονικού οξέως και οδηγούν στην παραγωγή λιγότερων προ-φλεγμονωδών κυτοκινών. Τα N-3 PUFA εκτός από έμμεσα μειώνουν επίσης και άμεσα την παραγωγή προφλεγμονωδών κυτοκινών καθώς αυξάνουν τη σύνθεση των αντιφλεγμονωδών

κυτοκινών και μειώνουν την παραγωγή λευκοκυττάρων. Από την ενεργοποίηση από τις ελεύθερες ρίζες οξυγόνου τα N-3 PUFA EPA και DHA οδηγούν τελικά στην απελευθέρωση των resolvins και των protectins, οι οποίες συμμετέχουν στον έλεγχο της ενδογενούς φλεγμονής και των ανοσολογικών αποκρίσεων[44] [[45] [46]].

Μεταβολές λιπαρών οξέων και κυτταρικών μεμβρανών

Γνωρίζουμε ότι τα λιπαρά οξέα αποτελούν τα κύρια συστατικά των κυτταρικών μεμβρανών, εμπλέκονται στη σύνθεση των ορμονών, στην κυτταρική σηματοδότηση, στη μεταφορά λιποδιαλυτών βιταμινών και παίζουν σημαντικό ρόλο στις ανοσολογικές και φλεγμονώδεις διεργασίες [47]. Η κυτταρική μεμβράνη είναι μία ασύμμετρη διπλοστιβάδα φωσφολιπιδίων πάχους περίπου 5 nm, που αποτελείται κυρίως από γλυκεροφωσφολιπίδια και σφιγγοσίνη σε μικρότερες ποσότητες. Η μεμβράνη περιέχει επίσης πρωτεΐνες και χοληστερόλη, εξασφαλίζοντας τη μηχανική σταθερότητα της διπλής στιβάδας [48] [49]. Συνολικά, η κυτταρική μεμβράνη περιέχει περίπου 50% πρωτεΐνη, με μέσο μοριακό βάρος 100 kDa, που συγχωνεύεται 50% λιπίδια, με πολύ χαμηλότερο μέσο μοριακό βάρος περίπου 0,7 kDa [50]. Η ρευστότητα της μεμβράνης εξαρτάται από τη σύνθεση των λιπαρών οξέων. Έτσι, αλλαγές στη σύνθεση των λιπαρών οξέων της μεμβράνης, μπορεί να μεταβάλλει τις πρωτεϊνικές δραστηριότητες και τις κυτταρικές λειτουργίες [[51]-[52]].

Η μεμβράνη των λευκών αιμοσφαιρίων που είναι τα κύρια κύτταρα που προκαλούν τη χημειοταξία στα ARDS έχει πολλά και διαφορετικά κλάσματα μονοακόρεστων, πολυακόρεστων ή κορεσμένων φωσφολιπιδίων. Η σύνθεσή τους σε n-6 και η-3 PUFA μπορεί να διαμορφώνεται με την εξωγενή πρόσληψη EPA και DHA. Πράγματι, ρυθμίζεται η ποιότητα και η ποσότητα των απελευθερωμένων προσταγλανδινών, λευκοτριενίων και άλλων μεσολαβητών της φλεγμονής που προέρχονται από λιπίδια, προσδιορίζοντας έτσι το μέγεθος της φλεγμονώδους απόκρισης.

Κατά τα πειραματικά δεδομένα σε πειραματόζωα των Hagi et al. [53] χορήγηση παρεντερικά γαλακτώματων με διάφορες αναλογίες η-6 / η-3 PUFA έδειξε ότι ο λόγος απελευθέρωσης των λευκοτριενίων σειράς 5 (LTB5 -EPA) προς λευκοτριένια σειράς 4 (LTB4-AA) από διεγερμένα λευκοκύτταρα που προκαλούν την παραγωγή υπεροξειδίου και αποκοκκίωση λευκών συσχετίστηκε με την αναλογία EPA / αραχιδονικό στις κυτταρικές μεμβράνες των λευκών αιμοσφαιρίων και στον ορό των πειραματόζωων. Αυτά τα ευρήματα υποδηλώνουν ότι ο λόγος

EPA /αραχιδονικό στις κυτταρικές μεμβράνες μπορεί να αντικατοπτρίζει τα αντιφλεγμονώδη αποτελέσματα των n-3 PUFAs από ιχθυέλαια. Δεν έχουν όλα τα πολυακόρεστα την ίδια επίδραση στην κυτταρική μεμβράνη και στα T λεμφοκύτταρα. [[54]].

Η διαμόρφωση της σύνθεσης των μεμβρανικών φωσφολιπιδίων μπορεί επίσης να μεταβάλει τη δραστικότητα των βασικών πρωτεϊνών και των ανοσολογικών λειτουργιών [[55]]. Οι λιπιδικές σχεδίες Lipid rafts είναι περιοχές με μεμβράνες με ειδικές δομικές συνθέσεις[[56] και παίζουν σημαντικό ρόλο στην κυτταρική σηματοδότηση και ανοσοαποκρίσεις, συμπεριλαμβανομένης της ενεργοποίησης των T-κυττάρων, της μεταγωγής σήματος και της διακίνησης πρωτεϊνών και λιπιδίων [[56, 57]-[58]]. Η ενσωμάτωση PUFA επηρεάζει πράγματι τη σύνθεση των κυτταρικών μεμβρανών και στις δύο πλευρές της διπλοστοιβάδας [[59]]. [[60],[54]]. Μια τέτοια μεταβολή στη μοριακή οργάνωση των σχεδίων οδηγεί σε μείωση της ρύθμισης της κυτταρικής σηματοδότησης [[58]].

Οι Zeyda et al. μας έχουν επισημάνει το ρόλο των λιπιδικών σχεδίων στη διαμεσολάβηση της ανοσοκαταστολής που επάγεται από n-3 PUFA προερχόμενα από ιχθυέλαια, μετά την ενσωμάτωση τους στις μεμβράνες των ανοσιακών κύτταρων [[55]]. Συνεπώς, σε αρκετές πειραματικές μελέτες το ιχθυέλαιο μετατοπίζει σημαντικές πρωτεΐνες σηματοδότησης από τη θέση τους πάνω στην κυτταρική μεμβράνη, αυξάνει τη συσσώρευση πρωτεϊνών σε εξαρτώμενα από τη χοληστερόλη τμήματα της μεμβράνης και μειώνει τις οδούς σηματοδότησης.

Εκτός από τις αλλοιώσεις σηματοδότησης κυττάρων μέσω αλλαγών της μεμβράνης, έχουν δειχθεί ότι τα λιπαρά οξέα επηρεάζουν τη βιωσιμότητα των κυττάρων.

Για παράδειγμα, η συμπλήρωση λιπαρών οξέων μέσης αλύσου (MCTs) μειώνει την επιβίωση μονοκυττάρων που διεγείρονται από λιποπολυσακχαρίτες με τρόπο εξαρτώμενο από το χρόνο κυκλοφορίας και τη συγκέντρωση των λιπαρών οξέων, λειτουργώντας έτσι τα MCTs ως προ-αποπτωτικό παράγοντα.

Διάφορα γαλακτώματα λιπιδίων MCT (που περιέχουν έλαια σόγιας και καρύδας και άλλα, που περιέχουν σόγια, καρύδα, ελαιόλαδο και ιχθυέλαια) οδηγούν σε αυξημένη απελευθέρωση μικροσωματιδίων μονοκυττάρων και τροποποιημένη σύνθεση τους [[61]], οδηγώντας σε αυξημένη ρευστότητα της μεμβράνης φωσφολιπιδίων σε αιμοπετάλια και μονοκύτταρα [61] [-[62]]. Τα απελευθερούμενα προπηκτικά μικροσωματίδια συμπεριφέρονται ως παθογόνοι δείκτες σε πειραματικό σηπτικό σοκ [[63, 64]]. Όπως, έχει πρόσφατα δειχθεί ότι σε υγιή άτομα που διατρέφονται με γεύματα πλούσια σε n-6 πολυακόρεστα φυτικά έλαια, μπορεί να μειώσουν την

ενδοθηλιακή λειτουργία, προκαλώντας αύξηση στην παραγωγή κυκλοφορούντων ενδοθηλιακών προπηκτικών μικροσωματίδιων (MPs) [[65]].

Λιπαρά οξέα και λειτουργία ανοσοκυττάρων

Η άμυνα του ξενιστή κατά της εισβολής παθογόνων απαιτεί αναγνώριση μοριακών μοτίβων στην επιφάνεια του παθογόνου, για παράδειγμα λιποπολυσακχαρίτες στην κυτταρική μεμβράνη gram αρνητικών βακίλλων, από υποδοχείς του ξενιστή στην επιφάνεια πολλών αμυντικών κυττάρων. Αυτοί οι υποδοχείς μεσολαβούν σε πολύπλοκες διαδικασίες, που χαρακτηρίζουν την επαγωγή της ανοσίας [Annane D, 2005]. Οι αλληλεπιδράσεις ξενιστή-παθογόνου που προκαλούνται από τους LPS οδηγούν στην έκκριση προ-φλεγμονωδών κυτοκινών και στην απόπτωση των κυττάρων [[66]].

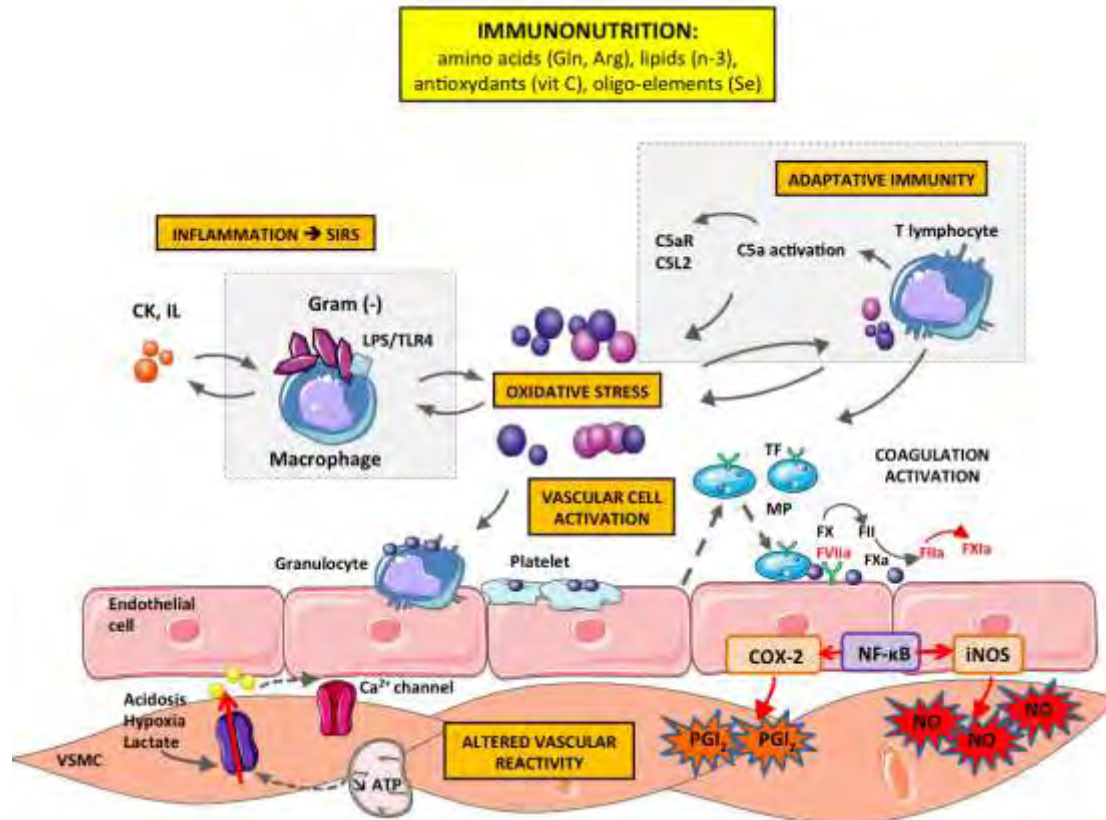
Τα λιπαρά οξέα μεταβάλλουν τις οδούς σηματοδότησης TLR4 μέσω διαμόρφωσης λιπιδικών περιοχών στην επιφάνεια της κυτταρικής μεμβράνης. Σε πειραματικό μοντέλο ηπατικής ισχαιμίας / επαναιμάτωσης, οι **Kim et al.** [67] έχουν πρόσφατα αποδείξει ότι η συμπλήρωση διατροφικού ιχθυελαίου (n-3 PUFA), οδηγεί στην μειωμένη σηματοδότηση με τη μεσολάβηση TLR4 και στη μετέπειτα μειωμένη βλάβη ισχαιμίας / επαναιμάτωσης του ήπατος.

Οι αντιφλεγμονώδεις δράσεις των η-3 λιπαρών οξέων από ιχθυέλαια περιλαμβάνουν πιθανώς τη διαμόρφωση της σύνθεσης της κυτταρικής μεμβράνης, την αναστολή της μεταγραφής του πυρηνικού παράγοντα κάπα Β (NF-κΒ) με επακόλουθη μείωση στην γονιδιακή έκφραση της φλεγμονής και την ενεργοποίηση αντιφλεγμονωδών παραγόντων μεταγραφής [[68]].

. Οι **Rockett et al.** [[69]] έδειξαν σε πείραμα ότι η τροφοδοσία με ιχθυέλαια n-3 PUFAs για 3 εβδομάδες μείωσε τη συσσώματωση των λιπιδικών περιοχών της μεμβράνης Β-κυττάρων,. Επίσης το ιχθυέλαιο (κυρίως DHA) μεταβάλλει την έμφυτη και προσαρμοζόμενη λειτουργία των Β λέμφο- κυττάρων, αυξάνοντας τον αριθμό και το μέγεθος των λιπιδικών περιοχών που μεταβάλλονται, προκαλώντας τις λειτουργικές αλλαγές [[70],[71]].

Επιπλέον, πειραματικά ουδετερόφιλα υγιών εθελοντών επωάστηκαν με γαλακτώματα που περιέχουν LCTs, MCTs ή MCTs και LCTs. Τα μακράς αλύσου φαίνεται πως μεταβάλλουν τις λειτουργίες των ουδετερόφιλων, αναστέλλοντας τη χημειοταξία, τη φαγοκυττάρωση και τη θανάτωση βακτηρίων *in vitro* [[72]]. Τα μέσης αλύσου προκαλούν οξειδωση και παραγωγή

υπεροξειδίου του υδρογόνου σε διεγερμένα ουδετερόφιλα, ενώ τα LCTs δεν μεταβάλλουν το Ph [73]. Η φαγοκυτταρική ικανότητα αυτών των κυττάρων επηρεάζεται όπως ξέρουμε μέσω αλλαγής της σύνθεσης της μεμβράνης. Πράγματι, ο εμπλουτισμός της σύνθεσης των μακροφάγων με PUFAs, κυρίως n-3 PUFA, έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της φαγοκυτταρικής ικανότητας [[74]]. Εκτός αυτού, η συμπλήρωση των AA, EPA και DHA μειώνει in vitro τον πολλαπλασιασμό των T λεμφοκυττάρων και την απελευθέρωση της IL-2 [[75]], γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε διαταραχές της απόκρισης των T-λεμφοκυττάρων. Πράγματι, οι **Yaqoob et al.** [[76]] έδειξαν σε πειραματόζωα ότι τα ελαιόλαδα και τα ιχθυέλαια παρουσιάζουν ανοσοκατασταλτικές ιδιότητες καταστέλλοντας τον πολλαπλασιασμό λεμφοκυττάρων σε μεσεντέριους λεμφαδένες, διατηρεί την αναλογία CD4 + / CD8 + σε σπλήνα, θύμο ή λεμφαδένες αυξάνει μόνο τη δραστηριότητα των λεμφοκυττάρων φυσικών φονιάδων (NK cells) [[77]]. Αυτά τα ευρήματα υποστηρίζονται in vivo σε πειραματόζωα με αναστολή της έκκρισης IL-2 [[78]]. Αρκετές ακόμη πειραματικές μελέτες κατέδειξαν επίσης τον ρυθμιστικό ρόλο των μεμβρανών μέσω της ενσωμάτωσης της λειτουργικής n-3 PUFA, η οποία περιορίζει την ενεργοποίηση των T κυττάρων και την ανοσοαπόκριση [[79]]. Επομένως, το οξειδωτικό στρες μπορεί να προκαλέσει αύξηση τόσο της κυτταρικής βλάβης όσο και της κυτταρικής θνησιμότητας. Σε μια άλλη μελέτη η χορήγηση παρεντερικής διατροφής γαλακτώματος λιπιδίων με βάση το ιχθυέλαιο κατά τη διάρκεια 3 ημερών οδήγησε σε μείωση φλεγμονωδών δεικτών, δεν είχε όμως καμία επίδραση στη διάρκεια της παραμονής στη ΜΕΘ, τη θνησιμότητα και άλλους δείκτες σε σύγκριση με μια ομάδα ελέγχου [[80]].



Η αμφιλεγόμενη θέση των ιχθυοειδών στην κρίσιμη ασθένεια

Το οξειδωτικό στρες, ορίζεται ως μια ανισορροπία μεταξύ αυξημένων ελευθέρων ριζών οξυγόνου και αζώτου και ενδογενών αντιοξειδωτικών μηχανισμών, παρατηρείται στην κρίσιμη νόσο που απαιτεί μηχανικό αερισμό [[81]], όπως σηπτικό σοκ, σοβαρή παγκρεατίτιδα, ARDS, μεγάλα εγκαύματα και τραύμα, και σχετίζεται με οξειδωτική βλάβη σε πρωτεΐνες και λιπίδια [[82]]. Τα αντιοξειδωτικά μικροθρεπτικά συστατικά και ειδικότερα ο χαλκός, το σελήνιο, ο ψευδάργυρος και οι βιταμίνες E και C ανήκουν στις πρωταρχικές αντιοξειδωτικές άμυνες: τα επίπεδα κυκλοφορίας τους μειώνονται κάτω από τις περιοχές αναφοράς σε αυτές τις καταστάσεις [[83], -[84],-[85]] σε συνδυασμό με έντονη φλεγμονή. Πολλά μικροθρεπτικά συστατικά εξαντλούνται κατά τη διάρκεια της φλεγμονώδους αντίδρασης. Πρόσφατα στοιχεία δείχνουν ότι οι επίμονα χαμηλές συγκεντρώσεις ψευδαργύρου μπορεί να αποτελέσουν σημαντικό βιοδείκτη στη σήψη [[86]]. Η συνεχής αιμοκάθαρση για πάνω από δύο εβδομάδες είναι μια αιτία οξείας

ανεπάρκειας μικροθρεπτικών συστατικών και ιδιαίτερα σοβαρής ανεπάρκειας χαλκού που μπορεί να εξηγήσει τις απειλητικές για τη ζωή επιπλοκές σε ασθενείς που χρειάζονται αιμοκάθαρση [[87]]. Καθώς το νεφρό εκκρίνει το Se, πρέπει να αποφεύγονται δόσεις που υπερβαίνουν το DRI σε περίπτωση νεφρικής ανεπάρκειας.

Βάσει της ανάλυσης των 15 μελετών για τη χρήση βιταμινών και ιχνοστοιχείων [[88]], που δείχνουν σημαντική μείωση των μολυσματικών επιπλοκών και της θνησιμότητας, οι κατευθυντήριες γραμμές 2016 ASPEN [[15]] συνιστούν την παροχή ενός συνδυασμού αντιοξειδωτικών μικροθρεπτικών συστατικών "σε ασφαλείς δόσεις" (5 με 10 φορές τις συνιστώμενες ημερήσιες δόσεις DRI). Οι δόσεις που υπερβαίνουν το δεκαπλάσιο του DRI δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται χωρίς αποδεδειγμένη σοβαρή ανεπάρκεια. Οι Howe et al. έδειξαν σε 72 ασθενείς με μηχανικό αερισμό ότι η χορήγηση διεντερικά ενός συνδυασμού 1 g βιταμίνης C και 1000 μονάδων (IU) βιταμίνης E είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση του μηχανικού αερισμού χωρίς να επηρεάζεται η διάρκεια παραμονής ή η θνησιμότητα. [[89]] .

Όσον αφορά την παρέμβαση σε υψηλές δόσεις, το σελήνιο και η βιταμίνη C θα σχολιαστούν ξεχωριστά, καθώς οι μηχανισμοί δράσης τους διαφέρουν: Υποστηρίζει τη δραστηριότητα της οικογένειας αντιοξειδωτικών γλουταθειόνης υπεροξειδάσης, ενώ η βιταμίνη C δρα κυρίως στο ενδοθήλιο και τη μικροκυκλοφορία [[90]].

Σελήνιο: χαμηλές τιμές Se στον ορό συνδέονται με έντονη φλεγμονή, ανεπάρκεια οργάνων και κακή έκβαση σε παιδιά και ενήλικες [[91]]. Η θεραπεία με υψηλή δόση Se (1000 ως 4000 mg) έχει διερευνηθεί σε συνθήκες σηπτικού σοκ, για την ασφάλεια της και παρατηρήθηκε σημαντική ετερογένεια [[92]]: με συμπέρασμα ότι στη σήψη, οι υψηλότερες δόσεις Se προάγουν μείωση της θνησιμότητας. Η απουσία επίδρασης της συμπλήρωσης Se στη μελέτη REDOXS [[93, 94]] μπορεί να οφείλεται στην επάρκεια του Se στον πληθυσμό της Βορείου Αμερικής σε σύγκριση με τον ευρωπαϊκό πληθυσμό. Οι Manzanares et al. [[95]], σε μεταανάλυση, δεν βρήκαν καμία διαφορά. Η μονοθεραπεία με υψηλή δόση Se έχει πρόσφατα αποδειχθεί ότι είναι ανεπαρκής στη μείωση της θνησιμότητας ([96]).

Ασκορβικό οξύ (βιταμίνη C): Οι ασθενείς με κρίσιμη νόσο εμφανίζουν χαμηλές συγκεντρώσεις ασκορβικού οξέος [[88]]. Προκλινικές μελέτες δείχνουν ότι η υψηλή δόση βιταμίνης C μπορεί να αποτρέψει ή να αποκαταστήσει την εξασθένιση της ροής της μικροκυκλοφορίας με αναστολή της ενεργοποίησης της συνθάσης νιτρικού οξειδίου (NO) [[90]]. Το ασκορβικό επίσης αποτρέπει την επαγόμενη από θρομβίνη συσσωμάτωση αιμοπεταλίων, εμποδίζοντας έτσι τον σχηματισμό μικρο θρόμβων [[90]]. Επιπρόσθετα αποκαθιστά την αγγειακή ανταπόκριση σε αγγειοσυσπαστικά,

διατηρεί το ενδοθηλιακό φράγμα προλαμβάνοντας την απόπτωση [[97]]. Τέλος, η υψηλή δόση βιταμίνης C μπορεί να αυξήσει τις αντιβακτηριακές άμυνες [[83]]. Περαιτέρω δοκιμές σε ασθενείς που χορηγήθηκαν μεγάλες δόσεις βιταμίνης C, δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητα συμβάντα. Αυτοί οι ασθενείς εμφάνισαν μείωση στις βαθμολογίες SOFA, μαζί με σημαντική μείωση των δεικτών φλεγμονής (CRP και προκαλιτονίνη) [[98]]. Πρόσφατα, οι Marik et al. πρότειναν τη χορήγηση υψηλών δόσεων βιταμίνης C, θειαμίνης και υδροκορτιζόνης για τη μείωση της θνησιμότητας και της πολυοργανικής ανεπάρκειας σε σοβαρή σήψη και σηπτικό σοκ [[99]]. Πράγματι, κάτω από όξινες συνθήκες στη σηψαιμία, το ασκορβικό προάγει τη διάλυση των μικροθρομβίων σε τριχοειδή αγγεία, συμβάλλοντας έτσι στην επίλυση των μικροκυκλοφορικών αλλοιώσεων.

Σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας νέες επιλογές στη σίτιση με βάση την ανοσοδιατροφή.

Ομοίως με σηπτικό σοκ, η οξεία φάση του συνδρόμου οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS) χαρακτηρίζεται από υπερβολική φλεγμονώδη απόκριση με την απελευθέρωση προφλεγμονωδών κυτοκινών και εικοσανοειδών. Επιπλέον, ο φλοιός των κυψελίδων μεταβάλλεται, οδηγώντας σε αγγειακή διαπερατότητα και διαρροή ουδετερόφιλων στον διάμεσο και κυψελιδικό χώρο [[100],[101]]. Ενώ τα λιπιδικά γαλακτώματα φαίνεται να είναι ασφαλή σε ασθενείς με φυσιολογική πνευμονική λειτουργία ή χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, τα γαλακτώματα με βάση σόγια έχουν αποδειχθεί ότι προκαλούν αρκετές τροποποιήσεις στην ανταλλαγή αερίων και πνευμονική φλεγμονή σε ασθενείς με οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια [[102],[103]]. Αυτά τα επιβλαβή αποτελέσματα φαίνεται να οφείλονται κατά κύριο λόγο στην υψηλή τους αναλογία λινελαϊκού οξέος και στην υπερβολική ή ταχεία έγχυση LCT [[104]]. Αυτό με τη σειρά του προκαλεί αύξηση της ενδοπνευμονικό shunt, με μείωση της αναλογίας PaO₂ / FiO₂, της πνευμονικής αρτηριακής πίεσης και των αγγειακών αντιστάσεων [[105, 106]], μέσω μιας ανισορροπίας στην παραγωγή αγγειοδιασταλτικών και αγγειοσυσταλτικών εικοσανοειδών. Γαλακτώματα με μείγματα λιπαρών οξέων, ειδικά MCTs ή μονοακόρεστα λιπαρά οξέα (ελαιόλαδο), έχουν χορηγηθεί για να μειώσουν τις βλαβερές επιδράσεις των υψηλών δόσεων n-6 λιπαρών οξέων, αντικαθιστώντας μερικώς την πηγή ενέργειας των υδατανθράκων με λιπίδια. Επιπλέον, ο λόγος n-6 / n-3 μειώνεται σημαντικά στην τελευταία γενιά λιπιδικών γαλακτωμάτων.

Ένας αριθμός πειραματικών δεδομένων δημοσιεύθηκε πρόσφατα. Από προηγούμενες και πρόσφατες συστάσεις [[4],[107]], είναι σαφές ότι η χρήση ενδοφλέβιων λιπιδίων γαλακτωμάτων που βασίζονται αποκλειστικά σε έλαιο σόγιας πλούσια σε n-6 PUFA πρέπει να αποφεύγεται λόγω των πιθανών προ-φλεγμονωδών τους επιδράσεων. Συγκριτικές μελέτες καθημερινής ή καθόλου χορήγησης γαλακτωμάτων λιπιδίων δεν παρουσίασαν επιβλαβείς επιδράσεις και όπως στις προηγούμενες κατευθυντήριες οδηγίες ESPEN [4], συνιστάται να μην καθυστερεί η χορήγηση τους και να παρέχονται ημερησίως ενδοφλέβια [[108]]. Εναλλακτικά γαλακτώματα λιπιδίων έχουν καταστεί διαθέσιμα, συμπεριλαμβανομένων πηγών που ενσωματώνουν ελαιόλαδο, ιχθυέλαιο και έλαιο καρύδας (MCTs) σε διάφορους συνδυασμούς. Οι μετα-αναλύσεις έχουν δείξει πλεονέκτημα στα γαλακτώματα λιπιδίων εμπλουτισμένα σε ιχθυέλαιο ή ελαιόλαδο [[109]].

Έτσι, από πειραματόζωα με ARDS, οι Hecker κ.ά. [[110]] διερεύνησαν την επίδραση τριών παρεντερικών λιπιδικών γαλακτωμάτων στη μορφολογία των πνευμόνων, την εισβολή των λευκοκυττάρων, τη διαρροή πρωτεϊνών και την παραγωγή κυτοκίνης. Συγκριτικά με τα γαλακτώματα LCT ή MCT / LCT, το ιχθυέλαιο βρέθηκε να ασκεί αντιφλεγμονώδη και αποτελέσματα ύφεσης στον τραυματισμό των πνευμόνων, υποδηλώνοντας το ενδιαφέρον για μερική αντικατάσταση των η-6 λιπαρών οξέων με n-3 λιπαρά οξέα από ιχθυέλαια για τη σίτιση του ARDS. Σε μοντέλο οξείας πνευμονικής βλάβης σε πειραματόζωα επίσης, οι Kohama et al.[111] έδειξαν ότι, σε σύγκριση με το σογιέλαιο, η χορήγηση παρεντερικής διατροφής συμπληρωμένης με ιχθυέλαιο πριν από την προσβολή του πνεύμονα βελτίωσε την ανταλλαγή αερίων και ανέστειλε τόσο την χημειοταξία των ουδετερόφιλων όσο και την αυξητική ρύθμιση των mRNAs για φλεγμονώδεις μεσολαβητές, μαζί με αυξημένη αντιφλεγμονώδη παραγωγή εικοσανοειδών LTB5. Επιπλέον, ο συνδυασμός λιπιδίων αύξησε σημαντικά την επιβίωση μετά από οξεία πνευμονική βλάβη, σε σύγκριση με την ομάδα LCT.

Ορισμένες κλινικές μελέτες έδειξαν ότι μικτά γαλακτώματα που περιέχουν MCTs και LCTs δεν μεταβάλλουν την ανταλλαγή αερίων [[112]]. Σε μια προοπτική μελέτη ασθενών με ARDS προσφάτου ενάρξεως (3 ± 2 ημέρες μετά την εμφάνιση του ARDS, μετά από τουλάχιστον 12 ώρες σταθερότητας PaO₂ / FiO₂ χωρίς μεταβολή των ρυθμίσεων του αναπνευστήρα), οι Faucher et al. [113] έδειξαν ότι μια υψηλή ποσότητα γαλακτώματος LCT (σογιέλαιο) με το μέγιστο ρυθμό έγχυσης δεν επηρέασε την οξυγόνωση ή την πνευμονική αιμοδυναμική. Σε αυτή την ομάδα, το μικτό γαλακτώμα MCT / LCT βελτίωσε σημαντικά τις παραμέτρους οξυγόνωσης την πρώτη ώρα μετά την έναρξη της έγχυσης, με αυξημένη παροχή και κατανάλωση οξυγόνου,

πιθανώς σε σχέση με την αύξηση της καρδιακής παροχής. Τα γαλακτώματα LCT έχουν επίσης αναφερθεί ότι αυξάνουν την καρδιακή παροχή και την παροχή οξυγόνου [[114]].

Ωστόσο, τέτοια αποτελέσματα δεν υποστηρίχθηκαν στη μελέτη του Lekka [115], όπου η έγχυση MCT / LCT σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (φυσιολογικό ορό) έδειξε ότι προκαλεί μεταβολές στις παραμέτρους οξυγόνωσης, συμμόρφωση αναπνευστικού συστήματος και πνευμονική αγγειακή αντίσταση σε 13 ασθενείς με ARDS. Επιπλέον, η φωσφολιπάση A2 αυξήθηκε σε βρογχοκυψελιδική έκπλυση και πιθανώς υπεύθυνη για την αυξημένη διαπερατότητα του κυψελιδικού-τριχοειδούς φραγμού μαζί με αυξημένο σχηματισμό οίδημα, φλεγμονή και αλλοιώσεις επιφανειοδραστικών ουσιών.

Οι εντερικές δίαιτες που περιέχουν EPA ή EPA και GLA έχουν δοκιμαστεί σε πολλές μελέτες σε ζώα. Για παράδειγμα, σε ενδοτοξινικά μοντέλα οξείας πνευμονικής βλάβης, τα GLA και DHA φαίνεται να έχουν ευεργετικές επιδράσεις στις αναπνευστικές εκδηλώσεις [[116]], με μειωμένες αναλογίες λευκοτριενίου B4 / λευκοτριενίου B5 και προσταγλανδίνης E2 / E3 χωρίς να εξασθενεί βακτηριοκτόνο δραστηριότητα μακροφάγων ή επιφανειοδραστικό πνεύμονα χαρακτηριστικά [116]. Σε προοπτικές τυχαιοποιημένες μελέτες σε ασθενείς με ARDS, έχει διαπιστωθεί ότι η **εντερική διατροφή** εμπλουτισμένη με EPA / GLA, σε σύγκριση με την συνήθη τυποποιημένη διατροφή, βελτιώνει τις παραμέτρους οξυγόνωσης και μειώνει τη διάρκεια του μηχανικού αερισμού και της MEΘ καθώς και τον αριθμό οργάνων και θνησιμότητα 28 ημερών [[117]]. Επιπλέον, τα πολυμορφοπύρηνα κύτταρα, καθώς και οι συγκεντρώσεις ιντερλευκίνης-8 και λευκοτριενίου B4 βρέθηκαν μειωμένα σε βρογχοκυψελιδικά εκπλύση (BAL) από αυτούς τους ασθενείς [[118]].

Πιο πρόσφατα, η μελέτη Omega [[119]] αξιολόγησε τα αποτελέσματα της εντερικής χορήγησης από θαλάσσια n-3 λιπαρά οξέα υπό μορφή bolus, GLA και αντιοξειδωτικά, δύο φορές την ημέρα, σε ασθενείς με ARDS. Η μελέτη αυτή **σταμάτησε πρόωρα** μετά την πρώτη ενδιάμεση ανάλυση 272 ασθενών. Η ανάλυση αποκάλυψε **μείωση της επιβίωσης**, αυξημένο αριθμό ημερών χωρίς μηχανικό αερισμό αλλά και αυξημένη ενδονοσοκομειακή θνησιμότητα στις 60 ημέρες σε ασθενείς που έλαβαν bolus n-3 λιπαρών οξέων σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου.

Ωστόσο, η μελέτη έχει επικριθεί για τη δόση χορήγησης των ανοσοδιαμορφωτών, προκαλώντας ερωτήσεις σχετικά με την ενσωμάτωση λιπαρών οξέων σε κυτταρικές μεμβράνες, όπως προείπαμε. Επιπλέον, η θνησιμότητα των ασθενών στην ομάδα ελέγχου ήταν ιδιαίτερα χαμηλή.

Μια άλλη τυχαιοποιημένη πολυκεντρική προοπτική μελέτη που διεξήχθη σε ασθενείς με οξεία πνευμονική βλάβη και διαλείπουσα χορήγηση διεντερικά ιχθυελαίου (EPA και DHA) σε αντίθεση με φυσιολογικό αλατούχο διάλυμα κατά τη διάρκεια 14 ημερών, δεν έδειξε καμία αλλαγή στους φλεγμονώδεις βιοδείκτες του βρογχοκυψελικού εκπλύματος (BAL) ούτε στο πλάσμα ούτε βελτίωση βαθμολογίας στο SOFA score των οργάνων, στις ημέρες χωρίς αναπνευστήρα, και τις ημέρες παραμονής στην εντατική θεραπεία και κυρίως στη θνησιμότητα των 60 ημερών [[120]].

Τέλος, αναμειγμένα παρεντερικά γαλακτώματα που περιέχουν ιχθυέλαιο έχουν αναφερθεί ότι μειώνουν φλεγμονώδη εικοσανοειδή σε ασθενείς με ARDS, χωρίς επιβλαβείς επιδράσεις σε αιμοδυναμικές τιμές και ανταλλαγές αερίων [[121],[122]].

Οι Dai et al. [[123]] έδειξαν καλύτερη επιβίωση και μικρότερη διάρκεια παραμονής στη μονάδα εντατικής θεραπείας. Το ελαιόλαδο είχε επίσης ένα πλεονέκτημα έναντι του σογιέλαιου σε ότι αφορά την διάρκεια παραμονής στη ΜΕΘ [[124]]. Ωστόσο, οι Umpierrez et al. [[125]] δεν βρήκαν καμία διαφορά όσον αφορά τη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα μεταξύ ελαιολάδου και σογιέλαιου.

Οι μελέτες, συμπεριλαμβανομένων των ασθενών που γίνονται δεκτοί στη ΜΕΘ, έχουν δείξει μικρότερη νοσηρότητα στην ομάδα ιχθυελαίου σε σύγκριση με άλλα λιπιδικά γαλακτώματα [[126]-[127]]. Οι Grau et al. απέδειξαν σημαντική μείωση του ποσοστού μόλυνσης χρησιμοποιώντας λιπιδικό γαλάκτωμα με τριγλυκερίδια μακριάς αλυσίδας (LCT), μέσης αλύσου MCT και ιχθυέλαιο σε σύγκριση με ένα γαλάκτωμα μόνο με LCT / MCT [[128]].

Μια επισκόπηση πολλών μετα-αναλύσεων [[129]] που συγκρίνουν αυτά τα νέα λιπιδικά γαλακτώματα με το ένα με το άλλο και με λιπιδικά γαλακτώματα με βάση το σογιέλαιο είναι διαθέσιμη, συνοψίζοντας πολλές μελλοντικές συγκριτικές μελέτες. Αυτές των Palmer et al., Chen et.al., Pradelli et al., Manzanares et al. και Zhu et al. έδειξαν μείωση στη διάρκεια της παραμονής στη μονάδα εντατικής θεραπείας, ενώ οι Manzanares et al. και Zhu et al. έδειξαν επίσης μείωση των ενδονοσοκομειακών λοιμώξεων.

Το ιχθυέλαιο έχει χορηγηθεί σε σηπτικούς ασθενείς που εμφανίζουν βελτίωση στη νοσηρότητα. Οι Tao et.al. βρήκαν μείωση των ημερών μηχανικού αερισμού σε σηπτικούς ασθενείς που έλαβαν ενδοφλέβιο λιπιδικό γαλάκτωμα εμπλουτισμένο με ιχθυέλαιο. Οι Lu et al. και Manzanares et al. ανέφεραν παρόμοια ευρήματα σε άλλες μετα-αναλύσεις. Kreymann et al.

ανέλυσε πρόσφατα τα αποτελέσματα πρόσθετων EPA / DHA σε σύγκριση με τα LCT και LCT / MCT σε ασθενείς με κρίσιμη νόσο και διαπίστωσε σημαντική βελτίωση του ποσοστού μόλυνσης.

Οι συστάσεις ASPEN και Survive Sepsis δεν αναγνωρίζουν κανένα πλεονέκτημα στα νέα λιπιδικά γαλακτώματα, γιατί πολλές από τις μελέτες είχαν χαμηλό επίπεδο αποδεικτικών στοιχείων.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

Τελικά συμπεράσματα

Προτάσεις για μελλοντική

Αντιμετώπιση στη σίτιση

του ARDS

Μια σημαντική διατροφική παρέμβαση για τους ασθενείς που πάσχουν από ARDS αλλά και τους άλλους βαρέως πάσχοντες στη μονάδα εντατικής θεραπείας περιγράφεται ακολούθως. Δεδομένου ότι τα αποτελέσματα των μελετών παραμένουν αντικρουόμενα, μπορεί να εξεταστεί μια ρεαλιστική προσέγγιση σε ασθενείς με ARDS:

α) Ένα κλάσμα τροφικής διατροφής (20 έως 30% μιας πλήρους διατροφικής υποστήριξης) πρέπει να ξεκινήσει όσο το δυνατόν νωρίτερα για να "ανοίξει" η εντερική οδός, και να έχουμε όλα τα οφέλη από την εντερική σίτιση. Προϋποθέτει η έναρξη να γίνει στις 48 ώρες δηλαδή στο τέλος της πρώιμης φάσης, να υπάρχει αιμοδυναμική σταθερότητα η μικρή υποστήριξη, ο ασθενής να μην λαμβάνει μυοχάλαση και να σιτίζεται με νησιδικό καθετήρα για αποφυγή της πάρεσης του στομάχου.

β) Το υπόλοιπο 70% θα καλύπτεται με παρεντερική σίτιση. Η κάλυψη των αναγκών οφείλει να γίνει βάσει έμμεσης θερμιδομετρίας και το ύψος που θα φτάνει ο συνδυασμός τροφικής διατροφής και παρεντερικής σίτισης θα είναι **μικρότερο ή ίσο** με το 100% των αναγκών. Σε περίπτωση που δεν είναι διαθέσιμη έμμεση θερμιδομετρία στην εξίσωση των Harris-Benedict ο στόχος πρέπει να είναι λίγο πάνω από 70% από την πρόβλεψη, όπως έχει αποδειχθεί με την υπάρχουσα βιβλιογραφία. [38]

Στα άμεσα ζητούμενα σε μια τέτοια μελέτη οφείλουν να είναι οι αλλαγές στην επιβίωση και στα επίπεδα αποκατάστασης της μυϊκής λειτουργίας των ατόμων με διεντερική σίτιση στη ΜΕΘ σε σχέση με το αποτέλεσμα της διαφορετικής χορήγησης συνδυασμού τροφής που προτείνουμε. Ακόμη ένα αντικείμενο προς μελέτη είναι αν πράγματι ασκεί προφυλακτική δράση η χορήγηση μελιού ως τροφική διατροφή και αν επηρεάζει την λειτουργικότητα του γαστρεντερικού.

Σκοπός: Η ενεργειακή κάλυψη με το συνδυασμό της τροφικής διατροφής και της παρεντερικής σίτισης θα παραμείνει στον ασθενή για όσο είναι υπό καταστολή ή ήπια αιμοδυναμική υποστήριξη ή μέχρι το γαστρεντερικό του να είναι ικανό να απορροφήσει, με την ανοχή της πάρεσης του στομάχου μιας και θα υπάρχει τοποθέτηση νησιδικού [19] καθετήρα η ποσότητα των τροφών από το γαστρεντερικό θα αυξάνεται σταδιακά ενώ θα μειώνεται η παρεντερική σίτιση προκειμένου να επιτευχθεί η βέλτιστη διατροφική υποστήριξη μόλις οι ασθενείς ξεπεράσουν τις αιμοδυναμικές διαταραχές που σχετίζονται με τη σήψη. Για παρατεταμένες περιόδους (π.χ. μετά τη 14^η ημέρα νοσηλείας, διακοπή της συνέχειας εντέρου, κ.λπ.), θα πρέπει να χορηγείται παρεντερική σίτιση μέχρι περίπου το ήμισυ των προβλεπόμενων

ή μετρημένων ενεργειακών αναγκών μαζί με τροφική διατροφή που θα συνταγογραφηθεί μόλις η κλινική κατάσταση το επιτρέπει.

Ένας δευτερεύον στόχος της έρευνας μπορεί να είναι η εξέλιξη της αναπνευστικής βλάβης και αν συνοδεύετε από αλλαγές στις παραμέτρους της καρδιακής – νεφρικής- ηπατικής λειτουργικότητας; Είναι δεδομένο ότι το διάλυμα παρεντερικής οφείλει να περιέχει ιχθυέλαια και ελαιόλαδο (αν υπάρχει τέτοιο εμπορικό σκεύασμα) ενώ καθ’ όλη τη διάρκεια της μελέτης και οι δύο ομάδες που θα τυχαιοποιηθούν θα πρέπει να λαμβάνουν ίδια αγωγή με ιχνοστοιχεία ή άλλα αντιοξειδωτικά, και πρέπει να ελέγχονται για τη λειτουργία της καρδιάς των νεφρών και του ήπατος, που θα αποτελούν παράλληλα και δευτερογενή στόχο η εξέλιξη της ανεπάρκειας αυτών των οργάνων μαζί με την αναπνευστική λειτουργία ως στόχο της μελέτης. Το ερώτημα είναι να προσδιοριστεί το μέγεθος και η ταχύτητα που μπορεί να ανασχεθεί με την σίτιση και η προσβολή της αναπνευστικής λειτουργίας στους ασθενείς με ARDS:. Η γνώση ότι η καρδιακή λειτουργία παραβλάπεται κατά την σήψη και το ARDS η σηπτική μυοκαρδιοπάθεια αποτελεί ξεχωριστή νοσολογική οντότητα που συνήθως υποδιαγιγνώσκεται μας οδηγεί σε ένα πρώτο βήμα να συσχετίσουμε τις δύο εκφάνσεις της σήψης και της καταπληξίας λόγω σήψης.

Όπως περιγράψαμε πρωτεύον στόχος είναι η εκτίμηση της επιβίωσης και της ταχύτητας αποκατάστασης της αναπνευστικής λειτουργίας των ατόμων με ARDS στη ΜΕΘ, όταν σιτίζονται με διάλυμα ιχθυελαίων και ελαιολάδου παρεντερικά.

Ένας ακόμη στόχος μπορεί να είναι η διερεύνηση συσχέτισης μεταξύ μυϊκής αποκατάστασης των ατόμων με ARDS των δύο ομάδων. Η διατήρηση της σίτισης σε υψηλά ποσοστά πάνω του 70% των αναγκών θα περισώσει αρκετή άλιπη μυϊκή μάζα που μπορεί να ελεγχθεί με αξονική τομογραφία χαμηλής ενέργειας στην κοιλιά και τους μηρούς που είναι ένας τεκμηριωμένος τρόπος ή μέσω υπερηχογραφικών παραμέτρων. Προϋποθέτει ίδιο βαθμό κινητοποίησης των ασθενών.

Μια πολύ σημαντική μελέτη για την διατήρηση του μικροβιώματος του εντέρου και για την αποφυγή βακτηριακής αλόθεσης, μπορεί να αποτελέσει και δευτερεύοντα στόχο στη μελέτη. Πόσο συχνή είναι η μικροβιαμιά στους ασθενείς με ARDS και παρεντερική διατροφή στην ΜΕΘ, ποιος είναι ο ρόλος του μελιού ως τροφική διατροφή στη διατήρηση του μικροβιώματος και στην αποφυγή της βακτηριακής αλλόθεσης; Το έντερο πιστεύεται ότι δρα ως «κινητήρας» δυσλειτουργίας οργάνων και αναδυόμενα δεδομένα σχετικά με το ρόλο των λειτουργιών του εντερικού φραγμού και του εντερικού μικροβιώματος σχετικά με τη

δυσλειτουργία οργάνων και τα αποτελέσματα της κρίσιμης ασθένειας παρουσιάζουν ευκαιρίες για τη βελτίωση των ασθενών. Η αντιμικροβιακή δράση του μελιού *in vitro* και *in vivo* έχει αποδειχθεί με πλήθος μελετών κυρίως σε χειρουργικά τραύματα και εγκαύματα αλλά και σε πολλά εργαστηριακά παρασκευάσματα. Η δράση του στο μικροβίωμα του εντέρου είναι υπό διερεύνηση αλλά σίγουρα το προφίλ του στον έλεγχο της υπεργλυκαιμίας θα βοηθήσει μιας και η ινσουλίνη είναι από τις κύριες ορμόνες του στρες και ο γλυκαιμικός έλεγχος που επιτυγχάνει η χορήγηση μελιού μειώνει τις απαιτήσεις μιας παρεντερικής σίτισης.

Ποια είναι η σχέση της παρεντερικής σίτισης με την επιβίωση των ατόμων με ARDS; Σημαντικότητα της ερευνητικής μελέτης – Κύριος Σκοπός.

Απαντώντας σε αυτά τα ερωτήματα μιας τέτοιας μελέτης θα είμαστε πολύ κοντά να επιτύχουμε μια βέλτιστη δέσμη μέτρων για την σίτιση ενός αρρώστου με ARDS είτε βρίσκεται σε μια συμβατική μονάδα και σε συμβατικό μηχανικό αερισμό είτε βρίσκεται σε ECMO όπου είναι αυτό δυνατό. Η διατροφή πρέπει να θεωρείται πρωταρχική και όχι υποστηρικτική θεραπεία για το ARDS. Οι ακριβείς θρεπτικές ουσίες, οι οποίες χορηγούνται και στοχεύουν στη διατήρηση της λειτουργίας των εντερικών φραγμών, στην πρόληψη της εντερικής αλλόθεσης, στη διατήρηση της άλιπης σωματικής μάζας και στην άμβλυνση της συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης, προσφέρουν μεγάλες δυνατότητες βελτίωσης του ARDS.

Βιβλιογραφία

1. Tappy, L. and K. Acheson, *Role of substrate competition in the pathogenesis of insulin resistance in man*. Eur J Endocrinol, 1998. 138(1): p. 10-5.
2. Rivers, E.P., D.S. Ander, and D. Powell, *Central venous oxygen saturation monitoring in the critically ill patient*. Curr Opin Crit Care, 2001. 7(3): p. 204-11.
3. Singer, P., et al., *Comparison of metabolic monitors in critically ill, ventilated patients*. Nutrition, 2006. 22(11-12): p. 1077-86.
4. Singer, P., et al., *ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: intensive care*. Clin Nutr, 2009. 28(4): p. 387-400.
5. Heller, T., et al., *Use of snacks in insulin-treated people with diabetes mellitus and association with HbA1c , weight and quality of life: a cross sectional study*. Diabet Med, 2015. 32(3): p. 353-8.
6. Casaer, M.P., et al., *Early versus late parenteral nutrition in critically ill adults*. N Engl J Med, 2011. 365(6): p. 506-17.
7. Pierrakos, C., et al., *Acute respiratory distress syndrome: pathophysiology and therapeutic options*. J Clin Med Res, 2012. 4(1): p. 7-16.
8. Cuthbertson, D.P., M.A. Angeles Valero Zanuy, and M.L. Leon Sanz, *Post-shock metabolic response*. 1942. Nutr Hosp, 2001. 16(5): p. 176-82; discussion 175-6.
9. Reintam Blaser, A., et al., *Early enteral nutrition in critically ill patients: ESICM clinical practice guidelines*. Intensive Care Med, 2017. 43(3): p. 380-398.
10. Cederholm, T. and J.E. Morley, *Sarcopenia: the new definitions*. Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 2015. 18(1): p. 1-4.
11. Mogensen, K.M., et al., *Nutritional Status and Mortality in the Critically Ill*. Crit Care Med, 2015. 43(12): p. 2605-15.
12. Wischmeyer, P.E. and I. San-Millan, *Winning the war against ICU-acquired weakness: new innovations in nutrition and exercise physiology*. Crit Care, 2015. 19 Suppl 3: p. S6.
13. Studenski, S.A., et al., *The FNHIH sarcopenia project: rationale, study description, conference recommendations, and final estimates*. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2014. 69(5): p. 547-58.

14. Fan, E., et al., *Inter-rater reliability of manual muscle strength testing in ICU survivors and simulated patients*. *Intensive Care Med*, 2010. 36(6): p. 1038-43.
15. Taylor, B.E., et al., *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.)*. *Crit Care Med*, 2016. 44(2): p. 390-438.
16. Chowdhury, A.H., et al., *Effects of Bolus and Continuous Nasogastric Feeding on Gastric Emptying, Small Bowel Water Content, Superior Mesenteric Artery Blood Flow, and Plasma Hormone Concentrations in Healthy Adults: A Randomized Crossover Study*. *Ann Surg*, 2016. 263(3): p. 450-7.
17. Rhoney, D.H., et al., *Tolerability of bolus versus continuous gastric feeding in brain-injured patients*. *Neurol Res*, 2002. 24(6): p. 613-20.
18. Patel, J.J., M.D. Rosenthal, and D.K. Heyland, *Intermittent versus continuous feeding in critically ill adults*. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2018. 21(2): p. 116-120.
19. Alkhwaja, S., et al., *Post-pyloric versus gastric tube feeding for preventing pneumonia and improving nutritional outcomes in critically ill adults*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015(8): p. CD008875.
20. Deane, A.M., et al., *Comparisons between intragastric and small intestinal delivery of enteral nutrition in the critically ill: a systematic review and meta-analysis*. *Crit Care*, 2013. 17(3): p. R125.
21. Rhodes, A., et al., *Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016*. *Intensive Care Med*, 2017. 43(3): p. 304-377.
22. Ridley, E.J. and A.R. Davies, *Practicalities of nutrition support in the intensive care unit: the usefulness of gastric residual volume and prokinetic agents with enteral nutrition*. *Nutrition*, 2011. 27(5): p. 509-12.
23. Rogers, G.B., et al., *The effect of long-term macrolide treatment on respiratory microbiota composition in non-cystic fibrosis bronchiectasis: an analysis from the randomised, double-blind, placebo-controlled BLESS trial*. *Lancet Respir Med*, 2014. 2(12): p. 988-96.
24. Singer, P., et al., *The tight calorie control study (TICACOS): a prospective, randomized, controlled pilot study of nutritional support in critically ill patients*. *Intensive Care Med*, 2011. 37(4): p. 601-9.

25. Petros, S., et al., *Hypocaloric vs Normocaloric Nutrition in Critically Ill Patients: A Prospective Randomized Pilot Trial*. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2016. 40(2): p. 242-9.
26. Allingstrup, M.J., et al., *Early goal-directed nutrition versus standard of care in adult intensive care patients: the single-centre, randomised, outcome assessor-blinded EAT-ICU trial*. Intensive Care Med, 2017. 43(11): p. 1637-1647.
27. Weijs, P.J., et al., *Early high protein intake is associated with low mortality and energy overfeeding with high mortality in non-septic mechanically ventilated critically ill patients*. Crit Care, 2014. 18(6): p. 701.
28. Zusman, O., et al., *Resting energy expenditure, calorie and protein consumption in critically ill patients: a retrospective cohort study*. Crit Care, 2016. 20(1): p. 367.
29. Marik, P.E. and M.H. Hooper, *Normocaloric versus hypocaloric feeding in ICU patients: response to comments by Bitzani*. Intensive Care Med, 2016. 42(4): p. 630.
30. Tappy, L., et al., *Effects of isoenergetic glucose-based or lipid-based parenteral nutrition on glucose metabolism, de novo lipogenesis, and respiratory gas exchanges in critically ill patients*. Crit Care Med, 1998. 26(5): p. 860-7.
31. Villet, S., et al., *Negative impact of hypocaloric feeding and energy balance on clinical outcome in ICU patients*. Clin Nutr, 2005. 24(4): p. 502-9.
32. Arabi, Y.M. and J.C. Preiser, *A critical view on primary and secondary outcome measures in nutrition trials*. Intensive Care Med, 2017. 43(12): p. 1875-1877.
33. Villet, S., et al., *Open-label observational study of the homeopathic medicine Passiflora Compose for anxiety and sleep disorders*. Homeopathy, 2016. 105(1): p. 84-91.
34. Dvir, D., et al., *Three-dimensional coronary reconstruction from routine single-plane coronary angiograms: in vivo quantitative validation*. Int J Cardiovasc Intervent, 2005. 7(3): p. 141-5.
35. Kutsogiannis, J., et al., *Early use of supplemental parenteral nutrition in critically ill patients: results of an international multicenter observational study*. Crit Care Med, 2011. 39(12): p. 2691-9.
36. Casaer, M.P., et al., *Impact of early parenteral nutrition completing enteral nutrition in adult critically ill patients (EPaNIC trial): a study protocol and statistical analysis plan for a randomized controlled trial*. Trials, 2011. 12: p. 21.

37. Doig, G.S., et al., *Early parenteral nutrition in critically ill patients with short-term relative contraindications to early enteral nutrition: a randomized controlled trial.* JAMA, 2013. 309(20): p. 2130-8.
38. Vincent, J.L. and J.C. Preiser, *When should we add parenteral to enteral nutrition?* Lancet, 2013. 381(9864): p. 354-5.
39. Harvey, S.E., et al., *The CALORIES trial: statistical analysis plan.* Crit Care Resusc, 2014. 16(4): p. 248-54.
40. Reignier, J., et al., *Enteral versus parenteral early nutrition in ventilated adults with shock: a randomised, controlled, multicentre, open-label, parallel-group study (NUTRIREA-2).* Lancet, 2018. 391(10116): p. 133-143.
41. Gurr, W., et al., *A Reg family protein is overexpressed in islets from a patient with new-onset type 1 diabetes and acts as T-cell autoantigen in NOD mice.* Diabetes, 2002. 51(2): p. 339-46.
42. Wang, X., et al., *Exogenous carbon monoxide attenuates inflammatory responses in the small intestine of septic mice.* World J Gastroenterol, 2012. 18(40): p. 5719-28.
43. Calder, P.C., *Functional Roles of Fatty Acids and Their Effects on Human Health.* JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2015. 39(1 Suppl): p. 18S-32S.
44. Calder, P.C., *Marine omega-3 fatty acids and inflammatory processes: Effects, mechanisms and clinical relevance.* Biochim Biophys Acta, 2015. 1851(4): p. 469-84.
45. Bannenberg, G. and C.N. Serhan, *Specialized pro-resolving lipid mediators in the inflammatory response: An update.* Biochim Biophys Acta, 2010. 1801(12): p. 1260-73.
46. Barbosa, V.M., et al., *Effects of a fish oil containing lipid emulsion on plasma phospholipid fatty acids, inflammatory markers, and clinical outcomes in septic patients: a randomized, controlled clinical trial.* Crit Care, 2010. 14(1): p. R5.
47. Stubbs, C.D. and A.D. Smith, *The modification of mammalian membrane polyunsaturated fatty acid composition in relation to membrane fluidity and function.* Biochim Biophys Acta, 1984. 779(1): p. 89-137.
48. Janmey, P.A. and P.K. Kinnunen, *Biophysical properties of lipids and dynamic membranes.* Trends Cell Biol, 2006. 16(10): p. 538-46.
49. Janmey, P.A. and R.T. Miller, *Mechanisms of mechanical signaling in development and disease.* J Cell Sci, 2011. 124(Pt 1): p. 9-18.

50. Levental, I., M. Grzybek, and K. Simons, *Greasing their way: lipid modifications determine protein association with membrane rafts*. *Biochemistry*, 2010. 49(30): p. 6305-16.
51. Mitchell, D.C., S.L. Niu, and B.J. Litman, *Enhancement of G protein-coupled signaling by DHA phospholipids*. *Lipids*, 2003. 38(4): p. 437-43.
52. Murphy, M.G., *Dietary fatty acids and membrane protein function*. *J Nutr Biochem*, 1990. 1(2): p. 68-79.
53. Hagi, A., et al., *Effects of the omega-6:omega-3 fatty acid ratio of fat emulsions on the fatty acid composition in cell membranes and the anti-inflammatory action*. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2010. 34(3): p. 263-70.
54. Stulnig, T.M. and M. Zeyda, *Immunomodulation by polyunsaturated fatty acids: impact on T-cell signaling*. *Lipids*, 2004. 39(12): p. 1171-5.
55. Zeyda, M. and T.M. Stulnig, *Lipid Rafts & Co.: an integrated model of membrane organization in T cell activation*. *Prog Lipid Res*, 2006. 45(3): p. 187-202.
56. Simons, K. and J.L. Sampaio, *Membrane organization and lipid rafts*. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2011. 3(10): p. a004697.
57. Kabouridis, P.S. and E.C. Jury, *Lipid rafts and T-lymphocyte function: implications for autoimmunity*. *FEBS Lett*, 2008. 582(27): p. 3711-8.
58. Zeyda, M., et al., *LAT displacement from lipid rafts as a molecular mechanism for the inhibition of T cell signaling by polyunsaturated fatty acids*. *J Biol Chem*, 2002. 277(32): p. 28418-23.
59. Fan, Y.Y., et al., *Dietary (n-3) polyunsaturated fatty acids remodel mouse T-cell lipid rafts*. *J Nutr*, 2003. 133(6): p. 1913-20.
60. Webb, Y., L. Hermida-Matsumoto, and M.D. Resh, *Inhibition of protein palmitoylation, raft localization, and T cell signaling by 2-bromopalmitate and polyunsaturated fatty acids*. *J Biol Chem*, 2000. 275(1): p. 261-70.
61. Boisrame-Helms, J., et al., *Lipid emulsions differentially affect LPS-induced acute monocytes inflammation: in vitro effects on membrane remodeling and cell viability*. *Lipids*, 2014. 49(11): p. 1091-9.
62. Del Turco, S., et al., *Effect of the administration of n-3 polyunsaturated fatty acids on circulating levels of microparticles in patients with a previous myocardial infarction*. *Haematologica*, 2008. 93(6): p. 892-9.

63. Boisrame-Helms, J., et al., *Medium-chain triglyceride supplementation exacerbates peritonitis-induced septic shock in rats: role on cell membrane remodeling*. Shock, 2014. 42(6): p. 548-53.
64. Meziani, F., et al., *Bench-to-bedside review: circulating microparticles--a new player in sepsis?* Crit Care, 2010. 14(5): p. 236.
65. Sutherland, W.H., et al., *Ingestion of native and thermally oxidized polyunsaturated fats acutely increases circulating numbers of endothelial microparticles*. Metabolism, 2010. 59(3): p. 446-53.
66. Kumar, H., et al., *Correlation of insulin resistance, beta cell function and insulin sensitivity with serum sFas and sFasL in newly diagnosed type 2 diabetes*. Acta Diabetol, 2013. 50(4): p. 511-8.
67. Kim, W., et al., *Dietary fish oil and DHA down-regulate antigen-activated CD4+ T-cells while promoting the formation of liquid-ordered mesodomains*. Br J Nutr, 2014. 111(2): p. 254-60.
68. Barros, K.V., et al., *Fatty acids in plasma, white and red blood cells, and tissues after oral or intravenous administration of fish oil in rats*. Clin Nutr, 2013. 32(6): p. 993-8.
69. Rockett, B.D., et al., *Membrane raft organization is more sensitive to disruption by (n-3) PUFA than nonraft organization in EL4 and B cells*. J Nutr, 2011. 141(6): p. 1041-8.
70. Rockett, B.D., et al., *Fish oil increases raft size and membrane order of B cells accompanied by differential effects on function*. J Lipid Res, 2012. 53(4): p. 674-85.
71. Shaikh, S.R., *Biophysical and biochemical mechanisms by which dietary N-3 polyunsaturated fatty acids from fish oil disrupt membrane lipid rafts*. J Nutr Biochem, 2012. 23(2): p. 101-5.
72. Wanten, G.J., D. Roos, and A.H. Naber, *Effects of structurally different lipid emulsions on human neutrophil migration*. Clin Nutr, 2000. 19(5): p. 327-31.
73. Wanten, G.J., et al., *Influence of structurally different lipid emulsions on human neutrophil oxygen radical production*. Eur J Clin Invest, 1999. 29(4): p. 357-63.
74. Kew, S., et al., *Relation between the fatty acid composition of peripheral blood mononuclear cells and measures of immune cell function in healthy, free-living subjects aged 25-72 y*. Am J Clin Nutr, 2003. 77(5): p. 1278-86.
75. Wallace, F.A., et al., *Dietary fatty acids influence the production of Th1- but not Th2-type cytokines*. J Leukoc Biol, 2001. 69(3): p. 449-57.

76. **Yaqoob, P., E.A. Newsholme, and P.C. Calder, *The effect of dietary lipid manipulation on rat lymphocyte subsets and proliferation. Immunology, 1994. 82(4): p. 603-10.***
77. **Gogos, C.A., F.E. Kalfarentzos, and N.C. Zoumbos, *Effect of different types of total parenteral nutrition on T-lymphocyte subpopulations and NK cells. Am J Clin Nutr, 1990. 51(1): p. 119-22.***
78. **Jolly, C.A., et al., *Dietary (n-3) polyunsaturated fatty acids suppress murine lymphoproliferation, interleukin-2 secretion, and the formation of diacylglycerol and ceramide. J Nutr, 1997. 127(1): p. 37-43.***
79. **Siddiqui, R.A., et al., *Modulation of lipid rafts by Omega-3 fatty acids in inflammation and cancer: implications for use of lipids during nutrition support. Nutr Clin Pract, 2007. 22(1): p. 74-88.***
80. **Barros, K.V., et al., *Supplemental intravenous n-3 fatty acids and n-3 fatty acid status and outcome in critically ill elderly patients in the ICU receiving enteral nutrition. Clin Nutr, 2013. 32(4): p. 599-605.***
81. **Preiser, J.C., *Do we need an assessment of the nutrition risk in the critically ill patient? Crit Care, 2012. 16(1): p. 101.***
82. **Mertens, K., et al., *Low zinc and selenium concentrations in sepsis are associated with oxidative damage and inflammation. Br J Anaesth, 2015. 114(6): p. 990-9.***
83. **Berger, M.M. and H.M. Oudemans-van Straaten, *Vitamin C supplementation in the critically ill patient. Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 2015. 18(2): p. 193-201.***
84. **Koekkoek, W.A. and A.R. van Zanten, *Antioxidant Vitamins and Trace Elements in Critical Illness. Nutr Clin Pract, 2016. 31(4): p. 457-74.***
85. **Marik, P.E. and T.W. Rice, *Feeding the Critically Ill: More Questions Than Answers! Am J Respir Crit Care Med, 2017. 195(5): p. 555-556.***
86. **Hoeger, J., et al., *Persistent low serum zinc is associated with recurrent sepsis in critically ill patients - A pilot study. PLoS ONE, 2017. 12(5): p. e0176069.***
87. **Ben-Hamouda, N., et al., *Massive copper and selenium losses cause life-threatening deficiencies during prolonged continuous renal replacement. Nutrition, 2017. 34: p. 71-75.***
88. **Manzanares, W., et al., *Antioxidant micronutrients in the critically ill: a systematic review and meta-analysis. Crit Care, 2012. 16(2): p. R66.***
89. **Howe, K.P., et al., *Mechanical Ventilation Antioxidant Trial. Am J Crit Care, 2015. 24(5): p. 440-5.***

90. Tyml, K., *Vitamin C and Microvascular Dysfunction in Systemic Inflammation*. Antioxidants (Basel), 2017. 6(3).
91. Broman, M., et al., *Low serum selenium is associated with the severity of organ failure in critically ill children*. Clin Nutr, 2018. 37(4): p. 1399-1405.
92. Alhazzani, W., et al., *The effect of selenium therapy on mortality in patients with sepsis syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials*. Crit Care Med, 2013. 41(6): p. 1555-64.
93. Heyland, D.K., et al., *Glutamine and antioxidants in the critically ill patient: a post hoc analysis of a large-scale randomized trial*. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2015. 39(4): p. 401-9.
94. Heyland, D.K., et al., *REducing Deaths due to OXidative Stress (The REDOXS Study): Rationale and study design for a randomized trial of glutamine and antioxidant supplementation in critically-ill patients*. Proc Nutr Soc, 2006. 65(3): p. 250-63.
95. Manzanares, W., et al., *High-dose intravenous selenium does not improve clinical outcomes in the critically ill: a systematic review and meta-analysis*. Crit Care, 2016. 20(1): p. 356.
96. Bloos, F., et al., *Effect of Sodium Selenite Administration and Procalcitonin-Guided Therapy on Mortality in Patients With Severe Sepsis or Septic Shock: A Randomized Clinical Trial*. JAMA Intern Med, 2016. 176(9): p. 1266-76.
97. Tanaka, H., et al., *Reduction of resuscitation fluid volumes in severely burned patients using ascorbic acid administration: a randomized, prospective study*. Arch Surg, 2000. 135(3): p. 326-31.
98. Fowler, A.A., 3rd, et al., *Phase I safety trial of intravenous ascorbic acid in patients with severe sepsis*. J Transl Med, 2014. 12: p. 32.
99. Marik, P.E., et al., *Hydrocortisone, Vitamin C, and Thiamine for the Treatment of Severe Sepsis and Septic Shock: A Retrospective Before-After Study*. Chest, 2017. 151(6): p. 1229-1238.
100. Matthay, M.A., L. Robriquet, and X. Fang, *Alveolar epithelium: role in lung fluid balance and acute lung injury*. Proc Am Thorac Soc, 2005. 2(3): p. 206-13.
101. Hecker, M., et al., *Clinical Aspects of Acute Lung Insufficiency (ALI/TRALI)*. Transfus Med Hemother, 2008. 35(2): p. 80-88.
102. Greene, H.L., D. Hazlett, and R. Demaree, *Relationship between Intralipid-induced hyperlipemia and pulmonary function*. Am J Clin Nutr, 1976. 29(2): p. 127-35.

103. Sundstrom, G., C.W. Zauner, and M. Arborelius, Jr., *Decrease in pulmonary diffusing capacity during lipid infusion in healthy men*. *J Appl Physiol*, 1973. 34(6): p. 816-20.
104. Mathru, M., et al., *Effect of fast vs slow intralipid infusion on gas exchange, pulmonary hemodynamics, and prostaglandin metabolism*. *Chest*, 1991. 99(2): p. 426-9.
105. Venus, B., et al., *Cardiopulmonary effects of Intralipid infusion in critically ill patients*. *Crit Care Med*, 1988. 16(6): p. 587-90.
106. Venus, B., et al., *Hemodynamic and gas exchange alterations during Intralipid infusion in patients with adult respiratory distress syndrome*. *Chest*, 1989. 95(6): p. 1278-81.
107. Looijaard, W.G., et al., *Skeletal muscle quality as assessed by CT-derived skeletal muscle density is associated with 6-month mortality in mechanically ventilated critically ill patients*. *Crit Care*, 2016. 20(1): p. 386.
108. Arrazcaeta, J. and S. Lemon, *Evaluating the significance of delaying intravenous lipid therapy during the first week of hospitalization in the intensive care unit*. *Nutr Clin Pract*, 2014. 29(3): p. 355-9.
109. Manzanares, W. and P.L. Langlois, *[Fish oil containing lipid emulsions in critically ill patients: Critical analysis and future perspectives]*. *Med Intensiva*, 2016. 40(1): p. 39-45.
110. Hecker, M., et al., *Immunomodulation by fish-oil containing lipid emulsions in murine acute respiratory distress syndrome*. *Crit Care*, 2014. 18(2): p. R85.
111. Kohama, K., et al., *Supplementation of parenteral nutrition with fish oil attenuates acute lung injury in a rat model*. *J Clin Biochem Nutr*, 2014. 54(2): p. 116-21.
112. Smyrniotis, V.E., et al., *Long-chain versus medium-chain lipids in acute pancreatitis complicated by acute respiratory distress syndrome: effects on pulmonary hemodynamics and gas exchange*. *Clin Nutr*, 2001. 20(2): p. 139-43.
113. Faucher, M., et al., *Cardiopulmonary effects of lipid emulsions in patients with ARDS*. *Chest*, 2003. 124(1): p. 285-91.
114. Masclans, J.R., et al., *Gas exchange and pulmonary haemodynamic responses to fat emulsions in acute respiratory distress syndrome*. *Intensive Care Med*, 1998. 24(9): p. 918-23.
115. Lekka, M.E., et al., *The impact of intravenous fat emulsion administration in acute lung injury*. *Am J Respir Crit Care Med*, 2004. 169(5): p. 638-44.

116. Murray, M.J., et al., *Effects of eicosapentaenoic and gamma-linolenic acids (dietary lipids) on pulmonary surfactant composition and function during porcine endotoxemia*. *Chest*, 2000. 117(6): p. 1720-7.
117. Singer, P., et al., *Benefit of an enteral diet enriched with eicosapentaenoic acid and gamma-linolenic acid in ventilated patients with acute lung injury*. *Crit Care Med*, 2006. 34(4): p. 1033-8.
118. Pacht, E.R., et al., *Enteral nutrition with eicosapentaenoic acid, gamma-linolenic acid, and antioxidants reduces alveolar inflammatory mediators and protein influx in patients with acute respiratory distress syndrome*. *Crit Care Med*, 2003. 31(2): p. 491-500.
119. Rice, T.W., et al., *Enteral omega-3 fatty acid, gamma-linolenic acid, and antioxidant supplementation in acute lung injury*. *JAMA*, 2011. 306(14): p. 1574-81.
120. Stapleton, R.D., et al., *A phase II randomized placebo-controlled trial of omega-3 fatty acids for the treatment of acute lung injury*. *Crit Care Med*, 2011. 39(7): p. 1655-62.
121. Sabater, J., et al., *Effects on hemodynamics and gas exchange of omega-3 fatty acid-enriched lipid emulsion in acute respiratory distress syndrome (ARDS): a prospective, randomized, double-blind, parallel group study*. *Lipids Health Dis*, 2008. 7: p. 39.
122. Sabater, J., et al., *Effects of an omega-3 fatty acid-enriched lipid emulsion on eicosanoid synthesis in acute respiratory distress syndrome (ARDS): A prospective, randomized, double-blind, parallel group study*. *Nutr Metab (Lond)*, 2011. 8(1): p. 22.
123. Dai, Y.J., et al., *Comparison of Formulas Based on Lipid Emulsions of Olive Oil, Soybean Oil, or Several Oils for Parenteral Nutrition: A Systematic Review and Meta-Analysis*. *Adv Nutr*, 2016. 7(2): p. 279-86.
124. Jia, Z.Y., et al., *Safety and efficacy of an olive oil-based triple-chamber bag for parenteral nutrition: a prospective, randomized, multi-center clinical trial in China*. *Nutr J*, 2015. 14: p. 119.
125. Umpierrez, G.E., et al., *A double-blind, randomized clinical trial comparing soybean oil-based versus olive oil-based lipid emulsions in adult medical-surgical intensive care unit patients requiring parenteral nutrition*. *Crit Care Med*, 2012. 40(6): p. 1792-8.
126. Friesecke, S., et al., *Fish oil supplementation in the parenteral nutrition of critically ill medical patients: a randomised controlled trial*. *Intensive Care Med*, 2008. 34(8): p. 1411-20.

127. Abbasoglu, O., et al., *Fish Oil-Containing Lipid Emulsions in Adult Parenteral Nutrition: A Review of the Evidence*. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2019. 43(4): p. 458-470.
128. Grau-Carmona, T., et al., *Influence of n-3 polyunsaturated fatty acids enriched lipid emulsions on nosocomial infections and clinical outcomes in critically ill patients: ICU lipids study*. Crit Care Med, 2015. 43(1): p. 31-9.
129. Singer, P. and J. Cohen, *Nutrition in the ICU: proof of the pudding is in the tasting*. Intensive Care Med, 2015. 41(1): p. 154-6.