

Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu  
Studium Kształcenia Podyplomowego

mgr farm. Wojciech Dziadkiewicz

# **Żywność immunomodulująca**

Praca pogładowa w ramach specjalizacji z farmacji aptecznej

Wrocław 2021

# 1. Wprowadzenie

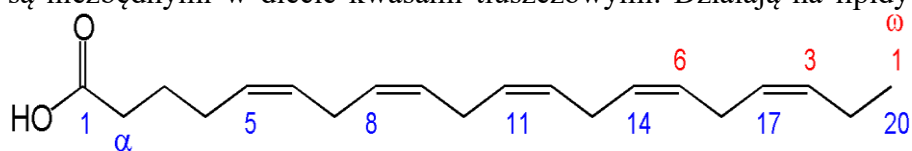
Żywnienie medyczne to integralna część procesu leczenia, mająca na celu wsparcie chorych w szybszym powrocie do zdrowia oraz poprawienie rokowań. Polega ono na dostarczaniu choremu niezbędnych składników odżywczych, których nie jest w stanie przyjąć w sposób naturalny. Przebiega poprzez zastosowanie gotowych, odpowiednio zbilansowanych diet podawanych doustnie lub za pomocą zgłębnika, czy przezskórną endoskopową gastrostomię (PEG). Żywnienie dojelitowe w warunkach domowych prowadzone jest u pacjentów, którzy potrzebują długoterminowej opieki niewymagającej hospitalizacji [1]. Najczęściej stosowane jest ono w przebiegu chorób neurodegeneracyjnych, u pacjentów onkologicznych, czy u osób po ciężkich udarach [2]. Ma ono ogromne znaczenie przy przygotowaniu pacjenta do rozległych zabiegów chirurgicznych oraz w okresie pooperacyjnym.

Coraz większą popularność zdobywa żywnienie immunomodulacyjne, które poprzez dobór odpowiednich składników – dodatek kwasów omega-3, glutaminy, cysteiny, argininy, tauryny i nukleotydów ma za zadanie poprawić odporność organizmu w walce z infekcjami bakteryjnymi i wirusowymi w okresie osłabienia ustroju oraz zredukować ilość powikłań. Ponadto, właściwe działanie układu immunologicznego umożliwia prawidłowe gojenie ran pooperacyjnych oraz odleżyn [3].

## 2. Składniki żywienia immunomodulacyjnego

### (a) kwasy omega-3

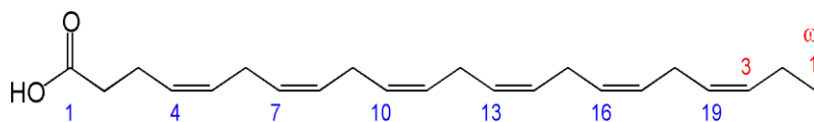
Wielonienasycone kwasy z grupy omega-3 – kwas eikozapentaenowy (EPA) i dokozaheksaenowy (DHA) są niezbędnymi w diecie kwasami tłuszczowymi. Działają na lipidy osocza poprzez obniżanie syntezy triglicerydów w wątrobie. EPA i DHA są słabymi substratami dla



Rysunek 1 Budowa chemiczna EPA

enzymów odpowiedzialnych za syntezę triglicerydów, hamując estryfikację innych kwasów tłuszczowych. Poprzez wzrost zawartości peroksydomów powstających w procesie  $\beta$ -oksydacji

nienasyconych kwasów  
 tłuszczowych w wątrobie  
 przyczynia się do spadku stężenia  
 triglicerydów oraz zmniejszenie  
 ilości wolnych kwasów

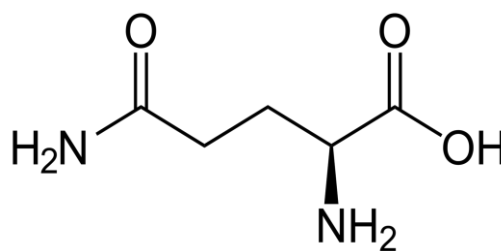


Rysunek 2 Budowa chemiczna DHA

tłuszczowych do ich syntezy. Zahamowanie tego procesu prowadzi także do obniżenia stężenia lipoprotein o bardzo niskiej gęstości (VLDL), co wpływa korzystnie na profil lipidowy pacjenta [4]. Z tego powodu suplementacja kwasami omega-3 jest wskazana dla osób zagrożonych chorobami układu krążenia, w szczególności miażdżycą i chorobami wieńcowymi [5]. Udowodnione jest również działanie przeciwzapalne kwasów EPA i DHA poprzez zmniejszenie syntezy enzymu cyklooksygenazy COX-2, będącej induktorem stanu zapalnego, co wykorzystuje się przy leczeniu wspomagającym chorób degeneracyjnych stawów, czy kręgosłupa [6] oraz chorób autoimmunologicznych. Wytyczne Europejskiego Towarzystwa Żywności i Żywienia Określają podaż kwasów DHA i EPA na 1-3g na dobę.

## b) glutamina

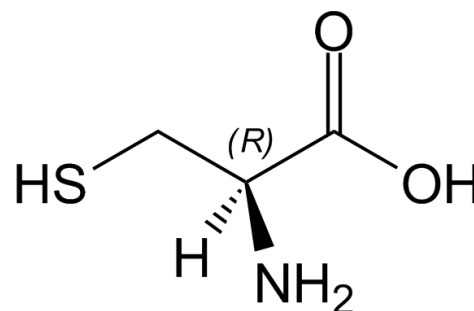
Glutamina jest aminokwasem egzogennym – nie jest syntetyzowana w organizmie i musi być dostarczana wraz z pokarmem. Spełnia ona bardzo wszechstronną rolę w organizmie - poza rolą budulcową białek, pełni także funkcję nośnika amoniaku w celu zachowania odpowiedniego pH, jest substratem dla puryn i pirymidyn, antyoksydantów oraz uczestniczy w wielu szlakach biochemicznych. Ponadto, katabolizm glutaminy wzmacnia działanie komórek układu odpornościowego – limfocytów, neutrofilów i makrofagów podczas walki organizmu z sepsą, rekonwalescencji po oparzeniach, zabiegach chirurgicznych, w stanach niedożywienia oraz podczas ćwiczeń o dużej intensywności [7]. Glutamina, jako składnik aktywujący glukoneogenezę i glikogenogenezę przyczynia się do opóźnienia wystąpienia zmęczenia, tłumi możliwość wystąpienia uszkodzeń mięśni oraz działa przeciwutleniająco, jako bezpośredni substrat w syntezie glutationu [8]. Korzystne efekty działania glutaminy obserwuje się przy dziennej podaży 10-14g [9].



Rysunek 3 Budowa chemiczna glutaminy

### c) cysteina

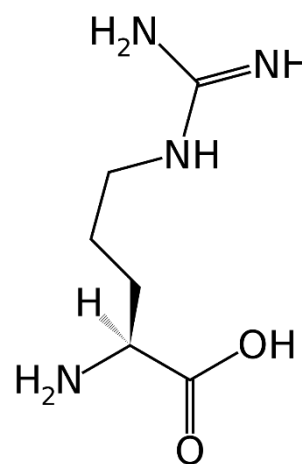
Będąc aminokwasem endogennym, wytwarzanym w organizmie, cysteina stanowi składnik budulcowy wielu białek, między innymi kolagenu. Stanowi również ważny element układu redoks wewnątrz komórek, dzięki zawartości grupy tiolowej w swojej cząsteczce, co chroni je przed stresem oksydacyjnym. Cysteina jest składnikiem glutationu, będącego jednym z najistotniejszych składników przeciwutleniających organizmu. Działanie ochronne przed wolnymi rodnikami wykorzystuje się coraz częściej jako element uzupełniający chorób neurodegeneracyjnych takich jak choroba Huntingtona, Alzheimerera, Parkinsona, czy ataksji rdzeniowo - mózdkowej [10]. Badania wykazują, że podawanie białka serwatkowego bogatego w cysteinę obniża poziom peroksydacji lipidów, demielinizacji neuronów, zmniejsza zmiany zwyrodnieniowe w obrębie mózgu i wykazuje znaczną poprawę deficytów motorycznych i poznawczych [11].



Rysunek 4 Budowa chemiczna cysteiny

### d) arginina

Arginina to aminokwas względnie egzogeny. Jest syntetyzowany w organizmie z proliny i kwasu glutaminowego, jednak przy niewystarczającej podaży tych składników odżywczych, poziom wytwarzania argininy jest niewielki i niezbędne jest jej dostarczenie wraz z pokarmem. Odgrywa ona rolę budulcową białek, uczestniczy w przebiegu cyklu mocznikowego utrzymując homeostazę kwasowo - zasadową, wspomaga działanie układu odpornościowego poprzez uczestnictwo w produkcji limfocytów T oraz pośredniczy w produkcji tlenku azotu NO, co wykorzystuje się w leczeniu uzupełniającym nadciśnienia tętniczego, miażdżycy oraz w przebiegu choroby niedokrwiennej serca. [12]. Rozregulowanie metabolizmu argininy i wyczerpanie jej kluczowych metabolitów stanowi jedną z przyczyn chorób takich jak otyłość, zespół metaboliczny, czy astma [13]. Podawanie tego aminokwasu w dawkach 3-4g na dobę wraz z zastosowaniem zmian w stylu życia u pacjentów lekkim nadciśnieniem skutecznie przywracało wartości ciśnienia krwi do prawidłowego poziomu. Praktyczny brak działań niepożądanych sprawia, że arginina może stać się lekiem pierwszego rzutu w leczeniu łagodnego nadciśnienia [14]. Dodatkowo, arginina stymuluje translację białek i syntezę poliamin – funkcji anabolicznych i proliferacyjnych komórek, które mogą

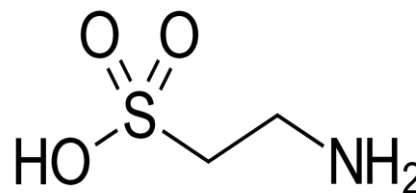


Rysunek 5 Budowa chemiczna argininy

ulec uszkodzeniu po transformacji nowotworowej, dlatego też bada się właściwości tego aminokwasu pod kątem leczenia onkologicznego [15]. Suplementacja argininy wspomaga gojenie się ran, zwiększa ich odporność na rozciąganie i ułatwia wbudowywanie kolagenu. Korzystny efekt leczenia zauważono przy podaży 14g argininy na dobę. [16]

#### e) tauryna

Tauryna to  $\beta$ -aminokwas endogeny, będący końcowym produktem degradacji cysteiny. W pożywieniu występuje w dużych ilościach w owocach morza. Posiada właściwości przeciwutleniające i przeciwzapalne. Wzmaga ekspresję genów odpowiedzialnych za regulację metabolizmu, w szczególności gospodarki lipidowej. Sprzęga kwasy żółciowe, co poprawia ich zdolności emulgacji tłuszczów z pożywienia. Tauryna uczestniczy również w transporcie kreatyny do mięśni przyspieszając ich regenerację i rozrost [17]. Stosowanie dużych dawek tauryny (9-12g na dobę) u osób z zespołem MELAS (choroba mitochondrialna objawiająca się częstym występowaniem udarów, encefalopatii i miopatii) jest bezpieczne i skutecznie zapobiega występowaniu części objawów choroby [18]. Ponadto, wykazano, że dwutygodniowa suplementacja tauryny u pacjentów z miażdżycą jest w stanie spowolnić tempo zmian arteriosklerotycznych i obniżyć wskaźniki stanu zapalnego (białka CRP) [19].

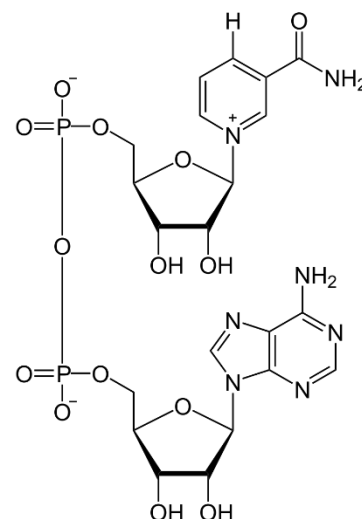


Rysunek 6 Budowa chemiczna tauryny

#### f) nukleotydy

Nukleotydy uczestniczą w większości procesów biochemicznych zachodzących w organizmie. Są prekursorami RNA i DNA, regulują przemianę materii, stanowią źródło energii oraz pośredniczą w wielu szlakach metabolicznych. W komórkach szybko dzielących się, podczas przebiegu sepsy, wystąpienia urazów, czy wykonanej operacji, występuje zwiększone zapotrzebowanie na te składniki, któremu bez dodatkowej suplementacji, organizm sam nie potrafi sprostać [20]. Dodatkowo, wraz z wiekiem następuje spadek dinukleotydu nikotynoamidoadeninowego (NAD) w mózgu, trzustce, tkance tłuszczowej i skórze, co prowadzi do chorób związanych z wiekiem starszym [21]. Wykazano, iż podawanie rybozydu nikotynamidu NR skutecznie stymuluje metabolizm NAD u dorosłych

pacjentów, nieznacznie obniża ciśnienie skurczowe oraz w niewielkim stopniu zmniejsza sztywność naczyń krwionośnych w przebiegu miażdżycy [22]. Suplementacja nukleotydów przyspiesza regenerację kosmków jelitowych i poprawia funkcje układu odpornościowego. Stosowanie diety wzbogaconej o nukleotydy powoduje przyspieszenie dojrzewania limfocytów T, co ułatwia walkę z infekcjami bakteryjnymi oraz skraca czas hospitalizacji pacjenta i redukuje liczbę powikłań pooperacyjnych [23].



Rysunek 7 Budowa chemiczna NAD<sup>+</sup>

### 3. Żywnienie medyczne

Wybór metody leczenia żywieniowego wynika z analizy stanu klinicznego chorego, stopnia i rodzaju ewentualnego niedożywienia oraz czasu przez jaki planuje się ten sposób odżywiania. Metodą pierwszego wyboru jest bez wątpienia wykorzystanie układu pokarmowego poprzez:

- podaż diety drogą doustną – wzbogacenie klasycznej diety
- stosowanie diet przemysłowych
- żywienie do żołądka (zgłębnik lub gastrostomia)
- żywienie do jelita cienkiego (zgłębnik lub jejunostomia)

U pacjentów, u których istnieją przeciwwskazania do wyżej wymienionych metod, bądź nie jest możliwe dostarczenie wystarczającej ilości kalorii (mniej niż 60% zapotrzebowania), powinno się rozważyć wprowadzenie żywienia pozajelitowego [24].

Opieka dietetyczna powinna być rutynowo włączana w przypadku pacjentów onkologicznych, jako element całościowej opieki, a także w przypadku osób zagrożonych niedożywieniem, leczonych w domu, czy pacjentów w okresie okołoperacyjnym [24, 25].

Preparaty doustnych diet przemysłowych ONS wskazane są u wszystkich chorych, którzy nie są w stanie za pomocą zwykłej diety pokryć indywidualnego zapotrzebowania na wszystkie składniki pokarmowe. Można je stosować u osób, które dobrze kontrolują akt połykania i u których wykluczono niedrożność przewodu pokarmowego, zapalenie lub niewydolność jelit, przetoki przewodu pokarmowego, czy nieopanowane wymioty.

Wyróżnia się diety:

- hipokaloryczne – stosowane rzadko i zazwyczaj u pacjentów w okresie przedoperacyjnym

- izokaloryczne – podawane w przypadku diabetyków, osób długo głodzonych, u których występuje ryzyko wystąpienia zespołu ponownego odżywienia oraz osób po operacjach przewodu pokarmowego; z czasem zastępowane są dietami hiperkalorycznymi
- hiperkaloryczne – stosowane u osób zagrożonych niedożywieniem, krótko niedożywionych oraz u pacjentów ze słabym apetytem

Istotne jest odpowiednie dobranie rodzaju żywienia, gdyż niewłaściwie dopasowana dieta nie tylko spowoduje dolegliwości, ale może wręcz nasilić istniejące niedożywienie i zniechęcić pacjenta do stosowania tej metody leczenia.

Żywnienie drogą sztuczną – przez zgłębnik, gastrostomię i jejunostomię prowadzi się u pacjentów, u których nie można stosować żywienia doustnego. Wynika to najczęściej z zaburzeń połykania, odczynów śluzówkowych i innych powikłań po radioterapii i chemioterapii głowy i szyi, czy zabiegów w obrębie górnego odcinka przewodu pokarmowego. Stosowanie zgłębnika wymaga użycia preparatów ONS, natomiast w przypadku gastrostomii można stosować zarówno ONS, jak i zmiksowaną dietę kuchenną, jednak jej użycie nie pozwala na dokładne obliczenie kaloryczności posiłku i obciążone jest ryzykiem błędu. W przypadku jejunostomii możliwe jest podawanie tylko i wyłącznie jałowych preparatów diet przemysłowych [24, 26].

#### **4. Znaczenie żywienia immunomodulującego**

Badania nad immunożywieniem prowadzi się od początku lat 90' XX wieku. Większość z nich wykazuje wyraźne korzyści z zastosowania tej metody odżywiania poprzez mniejszą ilość infekcji, mniejsze zużycie antybiotyków, skrócenie pobytu w szpitalu i mniejszą ilość powikłań. Uzupełnienie diet o składniki immunomodulujące daje również lepsze rezultaty leczenia ran oparzeniowych. Badania wykazały również skrócenie czasu przebywania pacjenta pod respiratorem i skrócenie pobytu na oddziale intensywnej terapii. Obserwuje się również większą zdolność fagocytozy u monocytów oraz zmniejszenie stężenia interleukiny 6, będącej wskaźnikiem reakcji zapalnej [27]. Podawanie immunonutraceutyków daje bardzo dobre efekty u osób dobrze odżywionych, przygotowywanych do zabiegów chirurgicznych w obrębie jamy brzusznej. Jednak żywienie musi obejmować kilkudniowy okres przedoperacyjny i podaż odpowiedniej ilości składników. Prawidłowo prowadzona procedura poprawia mikroperfuzję jelitową, metabolizm tlenu w obrębie śluzówki jelita i obniża poziom białka C-reaktywnego skracając tym samym czas hospitalizacji i zmniejszając ilość powikłań po wykonanym zabiegu [28].

Pozytywne skutki żywienia immunomodulacyjnego obserwuje się również w początkowym przebiegu chorób neurodegeneracyjnych takich jak choroba Alzheimera i choroba Parkinsona. Dostarczanie większej ilości kwasów omega-3 i cysteiny spowalnia progresję choroby i łagodzi jej objawy [29]. Korzyści ze stosowania immunonutraceutyków obserwuje się również u pacjentów po przebytym udarze, bądź urazach w obrębie głowy [30].

Jednym z głównych czynników prowadzących do powikłań u pacjentów po zabiegach i urazach jest stres oksydacyjny, któremu można przeciwdziałać poprzez żywienie immunomodulacyjne, dostarczające substratów do syntezy przeciwutleniaczy wewnątrz organizmu. Zwiększenie zawartości antyoksydantów może być jedną ze strategii terapeutycznych u tych pacjentów [31].

## 5. Dostępne preparaty

Na rynku aptecznym dostępnych jest niewiele preparatów zawierających składniki immunomodulujące, jednak jest to aktualnie bardzo intensywnie rozrastająca się grupa nutraceutyków. Poniżej przedstawiono przegląd produktów dostępnych w aptekach.

### Oral Impact

- wskazany w sytuacjach stresu metabolicznego (urazy) oraz u pacjentów z odleżynami i trudno gojącymi się ranami
- preparat doustny, wzbogacony o 500mg EPA i DHA, argininę 1,8g, nukleotydy 0,18g w 100ml produktu

### Frebini Energy

- dieta dojelitowa do stosowania przez zgłębnik
- preparat dla dzieci zagrożonych niedożywieniem
- wzbogacony o EPA i DHA 0,12g oraz taurynę 12mg w 100ml produktu

### Intestamin

- niekompletna dieta specjalistyczna do podawania przez zgłębnik
- wskazany u osób niedożywionych z ograniczoną tolerancją żywienia dojelitowego oraz w przebiegu biegunek
- wzbogacony o glutaminę 6g w 100ml produktu





### **Nutrison Advanced Cubison**

- żywność do postępowania dietetycznego u pacjentów z odleżynami i trudno gojącymi się ranami lub po udarach, do stosowania przez zgłębnik lub stomię
- wzbogacony o argininę 0,85g oraz glutaminę 0,96g w 100ml produktu



### **Souvenaid**

- żywność doustna, specjalnego przeznaczenia medycznego do postępowania we wczesnym stadium choroby Alzheimera
- wzbogacona o DHA 0,96g i EPA 0,24g oraz nukleotydy 0,5g w 100ml produktu



### **Peptimax**

- peptydowa dieta w proszku do stosowania doustnego
- wskazana u pacjentów z upośledzeniem trawienia i wchłaniania, w nieswoistym zapaleniu jelit, resekcji jelit, ostrym zapaleniu trzustki
- wzbogacony o glutaminę 1,2g i kwasy omega-3 0,1g w 100ml produktu

## **6. Podsumowanie**

Żywnienie immunomodulujące stanowi obiecującą gałąź terapii wspomagających wielu schorzeń, jak i odgrywa istotną rolę w przygotowaniu pacjentów do zabiegów chirurgicznych oraz w opiece nad osobami przewlekle chorymi, zagrożonymi niedożywieniem. Liczne badania wskazują zarówno na korzyści z zastosowania diet wzbogaconych o składniki immunomodulujące, lecz nieliczne ukazują zagrożenia z nieprawidłowego ich stosowania. Niektóre z badań nie wykazywały statystycznych różnic w stanie zdrowia pacjentów, bądź wręcz ukazywały wydłużony czas hospitalizacji, czy większą liczbę zgonów u pacjentów w ciężkim stanie [32, 33]. Wyniki te pokazują jednak złożoność problemu żywienia u pacjentów poddawanych intensywnej opiece medycznej i powinny być motywatem do prowadzenia kolejnych badań. Rynek preparatów do żywienia medycznego podlega intensywnemu rozwojowi, a stosowanie diet immunomodulujących może być szansą na poprawienie stanu zdrowia wielu pacjentów.

## Literatura

- [1] Gramlich L, Hurt RT, Jin J, Mundi MS. Home Enteral Nutrition: Towards a Standard of Care. *Nutrients*. 2018 Aug 4;10(8):1020.
- [2] Dietrich CG, Schoppmeyer K. Percutaneous endoscopic gastrostomy - Too often? Too late? Who are the right patients for gastrostomy? *World J Gastroenterol*. 2020 May 28;26(20):2464-2471.
- [3] Kim SY, Nair MG. Macrophages in wound healing: activation and plasticity. *Immunol Cell Biol*. 2019 Mar;97(3):258-267.
- [4] Charakterystyka produktu leczniczego Omacor 1000mg kapsułki miękkie, BASF AS.
- [5] Siscovick DS, Barringer TA, Fretts AM, Wu JH, Lichtenstein AH, Costello RB, Kris-Etherton PM, Jacobson TA, Engler MB, Alger HM, Appel LJ, Mozaffarian D; American Heart Association Nutrition Committee of the Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Epidemiology and Prevention; Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; and Council on Clinical Cardiology. Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acid (Fish Oil) Supplementation and the Prevention of Clinical Cardiovascular Disease: A Science Advisory From the American Heart Association. *Circulation*. 2017 Apr 11;135(15):e867-e884.
- [6] NaPier Z, Kanim LEA, Arabi Y, Salehi K, Sears B, Perry M, Kim S, Sheyn D, Bae HW, Glaeser JD. Omega-3 Fatty Acid Supplementation Reduces Intervertebral Disc Degeneration. *Med Sci Monit*. 2019 Dec 14;25:9531-9537.
- [7] Cruzat V, Macedo Rogero M, Noel Keane K, Curi R, Newsholme P. Glutamine: Metabolism and Immune Function, Supplementation and Clinical Translation. *Nutrients*. 2018 Oct 23;10(11):1564.
- [8] Coqueiro AY, Rogero MM, Tirapegui J. Glutamine as an Anti-Fatigue Amino Acid in Sports Nutrition. *Nutrients*. 2019 Apr 17;11(4):863.
- [9] Ziegler T T.R., Benfell K., Smith R.J., et al.: Safety and metabolic effects of L-glutamine administration in humans. *JPEN*, 1990; 14 (suppl.): 137S–146S.
- [10] Paul BD, Sbodio JI, Snyder SH. Cysteine Metabolism in Neuronal Redox Homeostasis. *Trends Pharmacol Sci*. 2018 May;39(5):513-524.
- [11] Ignowski E, Winter AN, Duval N, Fleming H, Wallace T, Manning E, Koza L, Huber K, Serkova NJ, Linseman DA. The cysteine-rich whey protein supplement, Immunocal®, preserves brain glutathione and improves cognitive, motor, and histopathological indices of traumatic brain injury in a mouse model of controlled cortical impact. *Free Radic Biol Med*. 2018 Aug 20;124:328-341.
- [12] Gambardella J, Khondkar W, Morelli MB, Wang X, Santulli G, Trimarco V. Arginine and Endothelial Function. *Biomedicines*. 2020 Aug 6;8(8):277.
- [13] Liao SY, Showalter MR, Linderholm AL, Franz L, Kivler C, Li Y, Sa MR, Kons ZA, Fiehn O, Qi L, Zeki AA, Kenyon NJ. l-Arginine supplementation in severe asthma. *JCI Insight*. 2020 Jul 9;5(13):e137777.
- [14] Khalaf D, Krüger M, Wehland M, Infanger M, Grimm D. The Effects of Oral l-Arginine and l-Citrulline Supplementation on Blood Pressure. *Nutrients*. 2019 Jul 22;11(7):1679.
- [15] Albaugh VL, Pinzon-Guzman C, Barbul A. Arginine-Dual roles as an onconutrient and immunonutrient. *J Surg Oncol*. 2017 Mar;115(3):273-280.
- [16] Heyland D.K., Novak F., Drover J.W. i wsp.: Should immunonutrition become routine in critically ill patients? A systematic review of the evidence. *JAMA*, 2001; 286: 944–953.
- [17] Carvalho MB, Brandao CFC, Fassini PG, Bianco TM, Batitucci G, Galan BSM, De Carvalho FG, Vieira TS, Ferriolli E, Marchini JS, Silva ASRD, de Freitas EC. Taurine Supplementation

Increases Post-Exercise Lipid Oxidation at Moderate Intensity in Fasted Healthy Males. *Nutrients*. 2020 May 25;12(5):1540.

[18] Ohsawa Y, Hagiwara H, Nishimatsu SI, Hirakawa A, Kamimura N, Ohtsubo H, Fukai Y, Murakami T, Koga Y, Goto YI, Ohta S, Sunada Y; KN01 Study Group. Taurine supplementation for prevention of stroke-like episodes in MELAS: a multicentre, open-label, 52-week phase III trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2019 May;90(5):529-536.

[19] Ahmadian M, Roshan VD, Aslani E, Stannard SR. Taurine supplementation has anti-atherogenic and anti-inflammatory effects before and after incremental exercise in heart failure. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2017 Jul;11(7):185-194.

[20] Toshimasa T T.: Role of supplementation of a nucleic acid solution on the intestinal mucos under total parenteral nutrition. *Nutrition*, 1997; 4: 16–23.

[21] Miao Y, Cui Z, Gao Q, Rui R, Xiong B. Nicotinamide Mononucleotide Supplementation Reverses the Declining Quality of Maternally Aged Oocytes. *Cell Rep*. 2020 Aug 4;32(5):107987.

[22] Martens CR, Denman BA, Mazzo MR, Armstrong ML, Reisdorph N, McQueen MB, Chonchol M, Seals DR. Chronic nicotinamide riboside supplementation is well-tolerated and elevates NAD<sup>+</sup> in healthy middle-aged and older adults. *Nat Commun*. 2018 Mar 29;9(1):1286.

[23] Van Buren C.T., Rudolph F.: Dietary nucleotides: a conditional requirements. *Nutrition*, 1997; 5: 470–476

[24] Kłęk S, Jankowski M, Kruszewski WJ et al. Clinical nutrition in oncology: Polish recommendations. *Oncol Clin Pract* 2015; 11: 172–188.

[25] Andrade AM, Silva KL, Seixas CT, Braga PP. Nursing practice in home care: an integrative literature review. *Rev Bras Enferm*. 2017 Jan-Feb;70(1):210-219.

[26] Gramlich L, Hurt RT, Jin J, Mundi MS. Home Enteral Nutrition: Towards a Standard of Care. *Nutrients*. 2018 Aug 4;10(8):1020. doi: 10.3390/nu10081020.

[27] Schmidt H, Martindale R. Nutraceuticals in critical care nutrition. *Nestle Nutr Workshop Ser Clin Perform Programme*. 2003;8:245-56; discussion 256-64.

[28] Gianotti L, Braga M, Nespoli L, Radaelli G, Beneduce A, Di Carlo V. A randomized controlled trial of preoperative oral supplementation with a specialized diet in patients with gastrointestinal cancer. *Gastroenterology*. 2002 Jun;122(7):1763-70.

[29] Avallone R, Vitale G, Bertolotti M. Omega-3 Fatty Acids and Neurodegenerative Diseases: New Evidence in Clinical Trials. *Int J Mol Sci*. 2019 Aug 30;20(17):4256.

[30] Tardiolo G, Bramanti P, Mazzon E. Overview on the Effects of *N*-Acetylcysteine in Neurodegenerative Diseases. *Molecules*. 2018 Dec 13;23(12):3305.

[31] Gómez-Gómez ME, Zapico SC. Frailty, Cognitive Decline, Neurodegenerative Diseases and Nutrition Interventions. *Int J Mol Sci*. 2019 Jun 11;20(11):2842.

[32] Lobo D.N., Williams R.N., Welch N.T. i wsp.: Early postoperative jejunostomy feeding with an immune modulating diet in patients undergoing resectional surgery for upper gastrointestinal cancer: a prospective, randomized, controlled, double-blind study. *Clin. Nutr.*, 2006; 25: 716–726

[33] Ross Products Division of Abbott Laboratories.: Comparison of option one and a polymeric enteral feeding: effect on length of stay and clinical and immune parameters, study protocol. 1996