

Rola diety peptydowej w zapobieganiu i leczeniu nietolerancji żywienia enteralnego. Aspekty kliniczne i ekonomiczne

The role of the peptide diet in the prevention and treatment of enteral feeding intolerance. Clinical and economic aspects

Dorota Mańkowska-Wierzbicka

Katedra i Klinika Gastroenterologii, Dietetyki i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Adres do korespondencji:

Dr hab. n. med. Dorota Mańkowska-Wierzbicka
Katedra i Klinika Gastroenterologii,
Dietetyki i Chorób Wewnętrznych
Uniwersytetu Medycznego
im. Karola Marcinkowskiego
w Poznaniu
Postępy Żywienia Klinicznego
2023, tom 18, 40–47
e-mail:
dmankowska.wierzbicka@gmail.
com

DOI: 10.5603/pzk.97214

ISSN 1896–3706

Copyright © 2023 Via Medica

STRESZCZENIE

Nietolerancja żywienia enteralnego (dojelitowego) dotyczy 30,5–75% pacjentów krytycznie chorych i nawet 1/3 pacjentów poza Oddziałem Intensywnej Terapii (OIT), niosąc za sobą negatywne konsekwencje wynikające z rozwoju lub pogłębienia niedożywienia, będącego skutkiem niezaspokojenia potrzeb żywieniowych. Aktywne zapobieganie nietolerancji u pacjentów szczególnie narażonych na jej wystąpienie wydaje się dobrą strategią. Jednym ze sposobów jest podaż diety oligomerycznej (peptydowej). Może być to szczególnie korzystne u pacjentów źle tolerujących diety polimeryczne, z zespołem złego wchłaniania, przechodzących z żywienia pozajelitowego na dojelitowe, żywionych po długim okresie głodzenia. Korzyści z zastosowania diet peptydowych opisano także u pacjentów po resekcji trzustki, z chorobami nowotworowymi, z zapaleniem jelit po zastosowanej radio- i chemioterapii, z mózgowym porażeniem dziecięcym, mukowiscydozą, incydentami naczyniowo-mózgowymi, a także leczonych na OIT i na oddziałach chirurgicznych. Istotnym elementem wspomagającym pokrycie potrzeb żywieniowych tych chorych może być także zastosowanie wysokiej jakości białka, na przykład białek serwatkowych. Białka te opuszczają żołądek szybciej niż kazeinowe czy sojowe, cechują się najwyższą strawnością, najwyższym udziałem aminokwasów niezbędnych i rozgałęzionych, a ponadto korzystnym wpływem na mikrobiotę jelitową, właściwościami insulinotropowymi i działaniem przeciwutleniającym. Diety peptydowe, w których surowcem białkowym są białka serwatkowe, mogą przynieść pacjentom liczne korzyści, a ponadto pośrednio przyczynić się do redukcji kosztów leczenia.

Słowa kluczowe: nietolerancja żywienia enteralnego, niedożywienie, dieta peptydowa, białko serwatkowe, intensywna terapia, mikrobiom jelitowy

ABSTRACT

Enteral nutrition intolerance concerns 30.5–75% of critically ill patients and up to 1/3 of patients outside the ICU, carrying negative consequences resulting from the development or deepening of malnutrition due to unsatisfied nutritional needs. Active prevention of intolerance in patients, particularly at risk of its occurrence, seems to be a beneficial strategy. One of the ways may be the supply of an oligomeric (peptide) diet. This may be particularly beneficial in patients with poorly tolerated polymeric diets, with malabsorption syndrome, changing parenteral to enteral nutrition, fed after a long period of fasting. The benefits of using peptide diets have also been described in patients after pancreatic resection, oncological patients with enteritis after radio- and chemotherapy, with cerebral palsy, cystic fibrosis, cerebrovascular accidents, as well as ICU and surgical patients. An important element supporting the coverage of the nutritional needs of patients with intolerance,

apart from the form, may also be the selection of a high-quality protein source, such as whey protein. Whey proteins leave the stomach faster than casein or soy proteins, they are characterized by the highest digestibility, the highest proportion of essential and branched chain amino acids, and also a beneficial effect on the intestinal microbiota, insulinotropic properties and antioxidant activity. Peptide diets where the protein raw material is whey proteins can bring numerous benefits to patients and also positively affect the reduction of treatment costs.

Key words: enteral nutrition intolerance, malnutrition, peptide diet, whey protein, intensive care, gut microbiome

NIETOLERANCJA ŻYWIENIA ENTERALNEGO — DEFINICJA I OBJAWY

Nietolerancja żywienia dojelitowego (EFI, *enteral feeding intolerance*) to zespół różnorodnych objawów żołądkowo-jelitowych, odpowiedzialnych za brak możliwości zrealizowania celów żywienia enteralnego (EN, *enteral nutrition*). W procesach trawienia i wchłaniania składników odżywczych biorą udział różne szlaki patofizjologiczne, a zakłócenie któregokolwiek z nich może niekorzystnie wpływać na tolerancję żywienia medycznego [1]. Objawy EFI mogą pochodzić z różnych części przewodu pokarmowego i wymagać szerokiego spojrzenia zarówno w jej ocenie, jak i leczeniu [2].

NIETOLERANCJA ŻYWIENIA ENTERALNEGO POCHODZENIA ŻOŁĄDKOWEGO

Nietolerancja żywienia dojelitowego pochodzenia żołądkowego jest stosunkowo łatwa do rozpoznawania i leczenia. Może charakteryzować się gastroparęzą, czyli opóźnionym opróżnianiem żołądka. Termin ten jest często nieprawidłowo używany jako tożsamy z EFI, tymczasem do istotnych objawów EFI pochodzenia żołądkowego zalicza się: zarzucanie pokarmu (regurgitacje), wymioty, aspirację treści żołądkowej do drzewa oskrzelowego oraz wzdęcia brzucha [1, 2].

NIETOLERANCJA ŻYWIENIA ENTERALNEGO POCHODZENIA JELITOWEGO

Nietolerancja ze strony jelita cienkiego jest trudniejsza do zdiagnozowania w praktyce klinicznej. Może objawiać się zmniejszeniem kurczliwości jelita cienkiego i zmniejszoną zdolnością wchłaniania lub nadmierną motoryką, zaparciem, a także niedrożnością. Objawy EFI ze strony jelita grubego obejmują głównie biegunkę [1, 2]. Należy jednak zauważyć, że zaparcie i biegunka u pacjentów żywionych enteralnie są spowodowane także często wieloma przyczynami niezwiązanymi z EN [3, 4].

CZĘSTOŚĆ WYSTĘPOWANIA NIETOLERANCJI ŻYWIENIA ENTERALNEGO

Mimo że termin „nietolerancja żywienia dojelitowego” jest często używany w praktyce klinicznej i literaturze, to nadal brak jest jego ustandaryzowanej definicji [1]. Według autorów metaanalizy opublikowanej w 2022 roku, z nietolerancją mamy do czynienia wtedy, kiedy żywienie enteralne jest niewystarczające (mniej niż 80% wartości docelowej

Tabela 1. Kryteria oceny obecności nietolerancji żywienia dojelitowego (EFI, *enteral feeding intolerance*) u pacjenta. Opracowanie własne na podstawie [1]

Kryterium 1	Niezaspokojenie potrzeb żywieniowych pacjenta < 80% realizacji celu żywieniowego w ciągu 72h od rozpoczęcia żywienia
Kryterium 2	Obecność przynajmniej jednej z poniższych dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego: <ul style="list-style-type: none"> wymioty/zarzucanie treści żołądkowej (wystąpienie każdego widocznego cofania się treści żołądkowej ≥ 2 razy/dobę niezależnie od wielkości), biegunka (3 lub więcej luźnych lub płynnych stolców/ /dobę z masą stolca większą niż 200–250 g/dobę (lub 250 ml/dobę), wzdęcie brzucha (podejrzenie kliniczne lub potwierdzone radiologicznie)
Kryterium 3	Uwzględnienie i optymalizacja wpływu czynników niezwiązanych z żywieniem dojelitowym, związanych z dolegliwościami ze strony przewodu pokarmowego: <ul style="list-style-type: none"> leki (antybiotyki, opioidy, leki hiperosmolarne), zakażenia układu pokarmowego, anatomia przewodu pokarmowego (operacje na przewodzie pokarmowym, przetoki, niedokrwienie jelit, zespół krótkiego jelita)

diety przemysłowej zostało podane w ciągu 72 godzin od rozpoczęcia żywienia) i występuje co najmniej jeden z następujących objawów: wymioty / zarzucanie pokarmu, wzdęcie brzucha lub biegunka. Należy również wziąć pod uwagę czynniki niezwiązane z EN, które mogą wpływać na wystąpienie objawów żołądkowo-jelitowych, chociażby takich jak leki, zakażenia żołądkowo-jelitowe czy nieprawidłowa anatomia przewodu pokarmowego (tab. 1) [1].

Brak konsensusu w definicji uniemożliwia dokładne oszacowanie częstości występowania nietolerancji [1] i powoduje duże rozbieżności w wynikach badań, zależnie od definicji wykorzystanej w konkretnym badaniu. Wskaźniki nietolerancji u krytycznie chorych wahają się od 30,5 do 75% [5–9]. W aktualnym piśmiennictwie jej częstość występowania nie została dobrze scharakteryzowana u pacjentów otrzymujących EN poza OIT. Wang i wsp. [8] w swojej pracy, która stanowi jedną z nielicznych oceniających EFI jednocześnie u pacjentów OIT i poza OIT, wykazali, że EFI dotyczyła 27% pacjentów poza OIT i była niższa niż na OIT (36%).

SKUTKI NIETOLERANCJI ŻYWIENIA ENTERALNEGO DLA PACJENTA

Nietolerancja żywienia dojelitowego niesie za sobą negatywne konsekwencje dla pacjenta. Niezrealizowanie celów żywieniowych i niezaspokojenie potrzeb odżywczych pacjen-

ta, poprzez wynikającą z EFI zbyt niską podaż energii i białka, jest ważnym czynnikiem wpływającym na ryzyko rozwoju lub pogłębienia niedożywienia [10].

Niedożywienie i negatywne konsekwencje dla organizmu

Niedożywienie wpływa na pogorszenie funkcjonowania i regeneracji każdego układu i narządu. Przyczynia się do ubytku beztłuszczowej masy ciała, w tym do zmniejszenia masy mięśnia sercowego, co z kolei powoduje spadek pojemności minutowej serca i obniżenie czynności, a także masy przepony i mięśni międzybrownych, co niekorzystnie wpływa na czynności oddechowe. Niedożywienie powoduje także negatywne zmiany w zewnątrzwydzielniczej funkcji trzustki, przepływie krwi w jelitach, strukturze kosmków i przepuszczalności jelit. Zaburzone są również funkcje odpornościowe, zwiększając ryzyko infekcji, między innymi z powodu upośledzonej odporności komórkowej oraz funkcji cytokin. Dochodzić może także do opóźnionego gojenia się ran [11].

Wydłużenie czasu pobytu w szpitalu i zwiększenie śmiertelności

Niezaspokojenie potrzeb żywieniowych pacjenta powoduje ponadto wydłużenie czasu pobytu w szpitalu, w tym na OIT, wydłużenie trwania sztucznej wentylacji i zwiększenie śmiertelności w porównaniu z pacjentami dobrze tolerującymi żywienie [5, 12–14].

STRATEGIA AKTYWNEGO ZAPOBIEGANIA NIETOLERANCJI ŻYWIENIA ENTERALNEGO

Wiele problemów, które mogą wystąpić przy żywieniu dojelitowym, da się przewidzieć, co może pozwolić na ich uniknięcie lub ewentualnie pomóc we wczesnym wykryciu, a tym samym zminimalizować negatywne konsekwencje dla pacjenta. W związku z powyższym, korzystną strategią w leczeniu żywieniowym wydaje się dołożenie wszelkich starań w celu aktywnego zapobiegania EFI, szczególnie u pacjentów z ryzykiem jej wystąpienia.

DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE ZWIĄZANE Z ŻYWIENIEM ENTERALNYM

Działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego obserwowane u pacjentów żywionych dojelitowo mogą wynikać z choroby podstawowej lub stanowić powikłanie przyjmowanych w tym czasie leków. Jednocześnie mogą być powikłaniami samego żywienia. W przypadku wystąpienia EFI należy wykluczyć zatrucie pokarmowe, rozważyć zmniejszenie prędkości podawania diety, a także zmianę sposobu jej podaży. Konieczne jest upewnienie się, czy podawana mieszanina odżywcza miała odpowiednią temperaturę — zalecana jest temperatura pokojowa. Ponadto sam skład diety przemysłowej może mieć wpływ na tolerancję żywienia pacjenta, a w niektórych przypadkach konieczna jest zmiana rodzaju podawanej diety, na przykład na dietę oligomeryczną (peptydową) [15],

po wystąpieniu EFI. Inna strategia to skorzystanie z takiej diety wyjściowo w grupach ryzyka, by aktywnie zapobiegać EFI.

ROLA DIET PEPTYDOWYCH W ŻYWIENIU PACJENTÓW Z NIETOLERANCJĄ ŻYWIENIA ENTERALNEGO

Charakterystyka diet peptydowych

Diety dojelitowe peptydowe zawierają białko w postaci wstępnie zhydrolizowanej (łańcuchy peptydowe), węglowodany w formie głównie maltodekstryny, a źródłem lipidów są przede wszystkim kwasy tłuszczowe średniołańcuchowe (MCT, *medium-chain triglycerides*) [15]. Białko częściowo zhydrolizowane wymaga krótszego trawienia, co zmniejsza ryzyko jego złego wchłaniania. Ponadto, rodzaj tłuszczu użytego w preparacie może wpływać na opróżnianie żołądka i występowanie biegunek, szczególnie u pacjentów zagrożonych zespołem złego wchłaniania tłuszczów. Wysoki stosunek MCT:LCT (*long-chain triglycerides*) pomaga zwiększyć wchłanianie tłuszczu i jego metabolizm, promując w ten sposób tolerancję diety [16]. Niska osmolarność dodatkowo wspiera tolerancję żywienia. Warto zaznaczyć, że diety częściowo zhydrolizowane różnią się istotnie od monomerycznych (zawierających między innymi wolne aminokwasy), z którymi często są mylone.

Wytyczne i zalecenia dotyczące stosowania diet peptydowych

Według aktualnych „Standardów żywienia dojelitowego i pozajelitowego”, opublikowanych przez Polskie Towarzystwo Żywienia Pozajelitowego, Dojelitowego i Metabolizmu (POLSPEN, *Polish Society for Parenteral and Enteral Nutrition*), zastosowanie diet peptydowych jest wskazane u pacjenta w przypadku: złej tolerancji diety polimerycznej, zespołu złego wchłaniania, w przypadku rozpoczynania żywienia po długim okresie głodzenia oraz w przypadku przechodzenia z całkowitego żywienia pozajelitowego (PN, *parenteral nutrition*) na żywienie dojelitowe (EN) [15]. Również wytyczne Amerykańskiego Towarzystwa Żywienia Pozajelitowego i Dojelitowego (ASPEN, *American Society for Parenteral and Enteral Nutrition*), a także Towarzystwa Intensywnej Terapii (SCCM, *Society of Critical Care Medicine*) z 2016 roku rekomendują diety peptydowe u pacjentów z uporczywą biegunką, z podejrzeniem złego wchłaniania [17]. Europejskie Towarzystwo Żywienia Klinicznego i Metabolizmu (ESPEN, *The European Society for Clinical Nutrition and Metabolism*) także zaleca stosowanie preparatów zawierających peptydy i MCT w celu ułatwienia procesów wchłaniania u pacjentów z zespołem złego wchłaniania lub z zespołem krótkiego jelita [18], a także u pacjentów z ciężkim ostrym zapaleniem trzustki, u których może występować zespół złego wchłaniania. Informację o korzyściach z zastosowania diet peptydowych u pacjentów z ciężkim ostrym zapaleniem trzustki i zespołem złego

wchłaniania znajdziemy także w najnowszych wytycznych ESPEN dla tej grupy pacjentów [19].

Korzyści z zastosowania diet peptydowych

W badaniu obejmującym różnorodną grupę pacjentów autorzy podkreślają, że diety peptydowe, obok wysokoenergetycznych i wysokobiałkowych, mogą przyczynić się do lepszej tolerancji żywienia i do osiągnięcia realizacji celów energetycznych i białkowych [20]. Wyniki tej pracy zwracają uwagę szczególnie na jeden aspekt — dobór diety musi zawsze być odpowiedzią na potrzeby i stan pacjenta, co wymaga niejednokrotnie podjęcia działania innego niż standardowo przyjęte.

Korzyści z zastosowania diet peptydowych z wysokim udziałem MCT opisane zostały w wielu badaniach na różnych grupach pacjentów. Obok wymienionych w rekomendacjach Towarzystw Naukowych, obserwuje się je u pacjentów po resekcji trzustki, a także doświadczających zaburzeń żołądkowo-jelitowych związanych z HIV [20]. Wykorzystanie diet peptydowych daje pozytywne efekty także u pacjentów onkologicznych z zapaleniem jelit po zastosowanej radio- i chemioterapii [21]. W badaniach wskazuje się również, że diety peptydowe mogą przynieść korzyści i być z powodzeniem wykorzystane w żywieniu pacjentów z mózgowym porażeniem dziecięcym, mukowiscydozą czy incydentami naczyniowo-mózgowymi [22].

Znaczne korzyści ze stosowania diet peptydowych mogą odnieść pacjenci na OIT, którzy ze względu na ciężkość choroby są szczególnie wrażliwi na nieodpowiednią podaż składników odżywczych w okresie leczenia i narażeni na szybki rozwój niedożywienia, które niesie długofalowe konsekwencje [23]. Taka sytuacja może wystąpić w przypadku EFI, która utrudnia podaż żywienia w optymalnych ilościach, uniemożliwiając osiągnięcie zaplanowanego celu żywieniowego. Wiele publikacji powołuje się na wytyczne ESPEN opublikowane w 2006 roku, według których w żywieniu pacjentów OIT rekomendowane są diety polimeryczne [24]. Warto jednak zwrócić uwagę, że takiej rekomendacji nie znajdziemy już w najnowszych wytycznych dla tej grupy pacjentów, opublikowanych w latach 2019 i 2023 [25, 26]. Wynika to prawdopodobnie z faktu, że wpływ diet oligomerycznych na EFI nie jest jednoznaczny ze względu na dużą heterogenność pacjentów OIT, a jednocześnie niektóre badania wykazują zmniejszenie objawów ze strony przewodu pokarmowego [23, 27]. Wytyczne ESPEN z 2019 roku koncentrują się na innym aspekcie doboru formuły żywieniowej, a mianowicie niedostatecznej podaży białka u większości pacjentów OIT, związanej między innymi z niewystarczającym wzbogaceniem w ten składnik typowych diet enteralnych w stosunku do ich kaloryczności. Zachęcają tym samym do wyboru nowych preparatów o możliwie najwyższym udziale energii z tego składnika [26]. Warto zaznaczyć, że często błędnie wykorzystywana jako dyskredytująca dojelitowe diety peptydowe w żywieniu pacjentów OIT bywa informacja umieszczona w wyżej przytoczonych wytycznych,

dotycząca produkcji jedynie 83 g aminokwasów ze 100 g hydrolizowanego białka. W istocie, jak podają dane źródłowe przywołane przez ESPEN, informacja ta nie dotyczy żywienia enteralnego, a podawania wolnych aminokwasów w żywieniu pozajelitowym, co wymaga uwzględnienia biochemicznego faktu, że każda mieszanina wolnych aminokwasów z natury ma niższą koncentrację azotu niż białko, które tworzy [28].

Diety polimeryczne są często stosowane w żywieniu pacjentów chirurgicznych; jednak w niedawno opublikowanej ankiecie chirurgów zgodzili się, że formuły oligomeryczne zawierające peptydy i średniołańcuchowe trójglicerydy (MCT) mogą być przydatne u pacjentów z biegunką lub zespołem złego wchłaniania, po zabiegach chirurgicznych górnego odcinka przewodu pokarmowego, u pacjentów z zespołem krótkiego jelita w fazie pooperacyjnej lub gdy zgłębnik jest umieszczony dystalnie od dwunastnicy. Takie postępowanie może ułatwiać wchłanianie składników odżywczych, a tym samym odpowiednią podaż energii i składników odżywczych [29].

W badaniu *Mayo Clinic* wykazano również, że przejście z mieszanek polimerycznych na peptydowe zmniejszyło występowanie objawów żołądkowo-jelitowych i umożliwiło opiekę zdrowotną nad pacjentami wymagającymi domowego żywienia dojelitowego (HEN, *home enteral nutrition*) z nietolerancją EN [30].

WPŁYW RODZAJU BIAŁKA NA TOLERANCJĘ ŻYWIENIA ENTERALNEGO

Obok formy diety (polimeryczna/peptydowa), istotnym elementem wpływającym na pokrycie potrzeb żywieniowych pacjentów z EFI jest także źródło białka zastosowane w żywieniu dojelitowym [16]. Czynnikiem ten może oddziaływać na ilość niezbędnych aminokwasów dostarczonych z żywnością, a także efektywne wykorzystanie białka. Ponadto przekłada się na możliwość i szybkość ich wchłaniania, między innymi ze względu na odmienne zachowanie różnych rodzajów białek w środowisku żołądka, a także czas ich pasażu.

Różnice w strawności różnych źródeł białka

Dane literaturowe opisują znaczne różnice w strawności źródeł białka. Ogólnie rzecz biorąc, większość źródeł białka zwierzęcego charakteryzuje się wyższą strawnością w stosunku do białek roślinnych [31]. Jakość białka jest często wyrażana wskaźnikiem niezbędnego aminokwasu ulegającego strawieniu (DIAAS, *digestible indispensable amino acid score*), który zasadniczo odzwierciedla zdolność białka do wystarczającego dostarczania strawnych aminokwasów, niezbędnych proporcjonalnie do zapotrzebowania [32]. Wśród źródeł białka, które uzyskały wysokie wyniki w DIAAS i innych wskaźnikach jego strawności, znajdują się białka mleka. Białka te różnią się jednak od siebie znacznie pod względem właściwości fizykochemicznych. Frakcja kazeinowa jest podatna na koagulację w żołądku, podczas gdy frakcja białek serwatkowych nie wykazuje takiej

podatności. Powoduje to, że białka serwatkowe ulegają szybszemu pasażowi z żołądka do jelita niż kazeinowe [33]. Białka serwatkowe opuszczają żołądek szybciej także niż sojowe [22, 34, 35]. Zastosowanie białek serwatkowych jako podstawy diet enteralnych może zatem zapobiec zatrzymaniu żywienia dojelitowego w wyniku zalegań żołądkowych [16].

Wpływ białka serwatkowego na mikrobiotę jelitową

Różne rodzaje białka oznaczają także różny wpływ na mikrobiotę jelitową pacjenta. Wydawać by się mogło, że to białka roślinne bądź ich mieszaniny promujące różnorodność białek w żywieniu dojelitowym są tymi, które szczególnie będą wspierać różnorodność mikrobiomu. W przeglądzie literatury poświęconym między innymi wpływowi rodzaju białka na mikrobiom jelitowy znajdujemy jednak kolejne potwierdzenie wyższości białek serwatkowych, co może mieć znaczenie dla pacjentów z EFI. Zarówno izolat białka grochu, jak i białka serwatkowego powoduje wzrost korzystnych, komensalnych bakterii *Bifidobacterium* i *Lactobacillus* w jelitach, jednak tylko białka serwatkowe dodatkowo zmniejszają liczbę patogennych bakterii *Bacteroides fragilis* i *Clostridium perfringens* [36].

Diety peptydowe powstające z białek serwatkowych charakteryzują się nie tylko wysoką strawnością i korzystnym wpływem na mikrobiotę jelitową. Mogą one wspierać pacjentów także poprzez dostarczanie im największej ilości aminokwasów niezbędnych na każdy gram białka obecnego w ich składzie. Innymi słowy, aby dostarczyć taką samą ilość aminokwasów niezbędnych obecnych w 1 g białka serwatkowego, konieczne jest użycie większej masy białek roślinnych czy nawet białka kazeinowego. Również dostępne na rynku mieszaniny białek roślinnych i zwierzęcych zbliżają się pod względem tego parametru jedynie do białek kazeinowych [37].

Korzystne działanie białek serwatkowych w aspekcie syntezy białek mięśniowych i gojenia ran

Białko serwatkowe, na tle innych wykorzystywanych w preparatach do żywienia enteralnego, wyróżnia także wysoka zawartość aminokwasów rozgałęzionych (BCAA, *branched chain amino acids*) — leucyny, izoleucyny i waliny — które wspierają procesy anaboliczne organizmu [38–40], ważne między innymi dla wielu grup pacjentów doświadczających silnego katabolizmu. Mimo że zarówno białka kazeinowe, jak i serwatkowe zawierają wszystkie aminokwasy wymagane do skutecznego stymulowania syntezy białek mięśniowych, to białka serwatkowe generują efektywniejszą syntezę białek mięśniowych po posiłku, przewyższając w tym aspekcie także białko sojowe [41]. Może to wynikać bezpośrednio z wyższego stężenia leucyny w ich składzie, a także działania w organizmie jej metabolitu β -hydroksy- β -metyloasmałanu (HMB, *hydroxymethylbutyrate*) — istotnego regulatora obrotu białek mięśniowych. HMB może silnie indukować syntezę białek mięśniowych poprzez

stymulację kinazy mTOR (*mammalian target of rapamycin kinase*), dodatkowo spowalniając proteolizę w mięśniach szkieletowych poprzez hamowanie proteasomów [42]. Okazuje się, że spożycie białek serwatkowych może powodować wyższy poziom syntezy białka mięśniowego w stosunku do podaży identycznej mieszaniny aminokwasów z innych źródeł, co może świadczyć o roli innych właściwości białek serwatkowych (np. aktywnych biologicznie peptydów) w tym procesie [43]. Białka serwatkowe, ze względu na swój skład aminokwasowy, pozwalają także efektywnie wspierać proces gojenia ran [44].

W pracach różnych autorów opisuje się również możliwe przeciwutleniające działanie białek serwatkowych ze względu na większą zawartość cysteiny w stosunku do białka kazeinowego czy sojowego. To z kolei może przekładać się na zwiększoną syntezę glutationu (GSH), silnego przeciwutleniacza wewnątrzkomórkowego neutralizującego związki powodujące stres oksydacyjny [45–47]. Wyniki badań sugerują, że preparaty peptydowe powstające na podstawie białka serwatkowego mogą mieć korzystne działanie przeciwzapalne u hospitalizowanych pacjentów z ostrym udarem niedokrwinnym [48, 49].

Efekt insulinotropowy białek serwatkowych i jego wpływ na odpowiedź glikemiczną

Białka serwatkowe, bogate w BCAA i zawierające bioaktywne peptydy, mogą pośrednio wpływać na odpowiedź glikemiczną poprzez swoje działanie insulinotropowe, co może być istotne u pacjentów z wahaniami glikemii doświadczających EFI, na przykład na OIT. Dzieje się to prawdopodobnie na drodze trzech współdziałających ze sobą mechanizmów. Poszczególne spośród nich opierają się na następujących założeniach:

- pochodzące z hydrolizowanego białka serwatkowego bioaktywne peptydy aktywują uwalnianie hormonów inkretynowych;
- szybkie trawienie białek serwatkowych powoduje szybki wzrost stężenia aminokwasów (w szczególności BCAA) w osoczu, co przekłada się na zwiększone uwalnianie insuliny;
- hydrolizowane białka serwatkowe hamują działanie enzymu dezaktywującego hormony inkretynowe [50].

Na podstawie powyższych założeń można przypuszczać, że diety peptydowe, w których surowcem białkowym są białka serwatkowe, mogą przynieść pacjentom z EFI dodatkowe korzyści wynikające nie tylko z wysokiej strawności i tolerancji tego rodzaju białka.

KORZYŚCI EKONOMICZNE Z ZASTOSOWANIA DIET PEPTYDOWYCH U PACJENTÓW NARAŻONYCH NA NIETOLERANCJĘ ŻYWIENIA ENTERALNEGO

Stosowanie diet peptydowych u pacjentów zagrożonych EFI może przełożyć się także korzystnie na kondycję ekonomiczną systemu ochrony zdrowia. Curry i wsp. [23] w swoim badaniu wykazali, że wczesne zastosowanie

diety peptydowej może wpływać na skrócenie czasu pobytu w szpitalu (LOS, *length of stay*) dzięki zapobieganiu EFI. Wnioski oparli na porównaniu całościowego kosztu leczenia pacjentów OIT z EFI i bez EFI, uwzględniając w obliczeniach cenę i ilość podanej diety, koszt doby leczenia na OIT i czas pobytu na OIT. Wśród pacjentów żywieniowych dojelitowo ($n = 100$) 31 doświadczyło objawów EFI, a ich średnia długość hospitalizacji była o 3,1 dnia dłuższa (14,4 dni vs. 11,3) niż pacjentów bez EFI. Łącznie wydłużyło to ich pobyt na OIT o 96,1 dnia, co skutkowało wzrostem kosztów leczenia. Korzystając z modelu, autorzy obliczyli, że prewencyjne zastosowanie diety peptydowej przynosi oszczędności w porównaniu ze stosowaniem diety polimerycznej już w przypadku, gdy częstość EFI zostanie zmniejszona o 7,0%. Innymi słowy, optymalizację kosztów leczenia i oszczędność można uzyskać już w momencie, gdy uda się zapobiec 3 przypadkom nietolerancji na 100 pacjentów leczonych na OIT. Skrócenie długości pobytu na OIT dzięki zastosowaniu żywienia dietą peptydową wykazali także inni badacze, którzy jednocześnie podkreślili, że zależność ta powinna być rozważona nie tylko w bilansie jakości, ale także kosztów leczenia [51].

Efektywność kosztową stosowania diet peptydowych zaobserwowano także w żywieniu w warunkach domowych (HEN). LaVallee i wsp. [52] przeanalizowali liczbę EFI u dorosłych pacjentów ($n = 1022$) otrzymujących dietę peptydową w okresie roku jej stosowania i przed zastosowaniem. Odsetek pacjentów, u których nie wystąpiły objawy EFI, wzrósł z 41% (418/1022) do 59% (601/1022) ($p < 0,001$). Odsetek pacjentów wymagających co najmniej jednej wizyty w szpitalu również obniżył się, a średnia liczba wizyt w szpitalu na pacjenta zmniejszyła się z 15,6 do 13,0. Wyniki te sugerują, że włączenie diety peptydowej może zmniejszyć ryzyko EFI, liczbę wizyt w szpitalu, a tym samym zredukować koszty z tym związane.

WNIOSKI I PERSPEKTYWY

Mimo braku ustandaryzowanej definicji EFI nie ulega wątpliwości, że niesie ona negatywne konsekwencje dla pacjenta, ponieważ prowadzi do niespełnienia celów żywienia i niezaspokojenia potrzeb, przyczyniając się do zwiększonego ryzyka rozwoju lub pogłębienia niedożywienia. Korzystną strategią w leczeniu żywieniowym wydaje się zatem dołożenie wszelkich starań w celu aktywnego zapobiegania EFI, szczególnie u pacjentów z wysokim ryzykiem jej wystąpienia. Takim działaniem zmniejszającym ryzyko nietolerancji, a tym samym licznych negatywnych skutków ryzyka lub pogłębienia niedożywienia, może być zastosowanie w żywieniu enteralnym diet peptydowych opartych na najwyższej jakości białkach serwatkowych z wysokim udziałem MCT. Stosowane prewencyjnie takie diety mogą przynieść liczne korzyści u wszystkich chorych z ryzykiem EFI. Ponadto, mogą pomóc osiągnąć cele żywieniowe u pacjentów z zespołem złego wchłaniania, otrzymujących żywienie po długim okresie głodzenia, pacjentów nieprawidłowo tolerujących diety polimeryczne,

w tym szczególnie u chorych z ostrym zapaleniem trzustki, zespołem krótkiego jelita i chorobą Leśniowskiego-Crohna oraz podczas przechodzenia z całkowitego żywienia pozajelitowego (PN) na żywienie dojelitowe (EN). Mogą być rozwiązaniem także u innych chorych, na przykład: przebywających na OIT, po resekcji trzustki, z chorobami nowotworowymi, z zapaleniem jelit po zastosowanej radio- i chemioterapii, z mózgowym porażeniem dziecięcym, mukowiscydozą i w HEN. Redukcja częstości EFI może przełożyć się także na korzyści ekonomiczne dla systemu ochrony zdrowia.

Konflikt interesów: Nie zgłoszono.

Finansowanie: Brak.

PIŚMIENNICTWO

- Jenkins B, Calder PC, Marino LV. A systematic review of the definitions and prevalence of feeding intolerance in critically ill adults. *Clin Nutr ESPEN*. 2022; 49: 92–102, doi: 10.1016/j.clnesp.2022.04.014, indexed in Pubmed: 35623881.
- Reintam Blaser A, Deane AM, Preiser JC, et al. Enteral Feeding Intolerance: Updates in Definitions and Pathophysiology. *Nutr Clin Pract*. 2021; 36(1): 40–49, doi: 10.1002/ncp.10599, indexed in Pubmed: 33242218.
- Mostafa S, Bhandari S, Ritchie G, et al. Constipation and its implications in the critically ill patient. *Br J Anaesth*. 2018; 91(6): 815–819, doi: 10.1093/bja/aeg275, indexed in Pubmed: 14633751.
- Tatsumi H. Enteral tolerance in critically ill patients. *J Intensive Care*. 2019; 7: 30, doi: 10.1186/s40560-019-0378-0, indexed in Pubmed: 31086671.
- Gungabissoon U, Hacquoil K, Bains C, et al. Prevalence, risk factors, clinical consequences, and treatment of enteral feed intolerance during critical illness. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2015; 39(4): 441–448, doi: 10.1177/0148607114526450, indexed in Pubmed: 24637246.
- Blaser AR, Starkopf J, Kirsimägi Ü, et al. Definition, prevalence, and outcome of feeding intolerance in intensive care: a systematic review and meta-analysis. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2014; 58(8): 914–922, doi: 10.1111/aas.12302, indexed in Pubmed: 24611520.
- Atasever AG, Ozcan PE, Kasali K, et al. The frequency, risk factors, and complications of gastrointestinal dysfunction during enteral nutrition in critically ill patients. *Ther Clin Risk Manag*. 2018; 14: 385–391, doi: 10.2147/TCRM.S158492, indexed in Pubmed: 29503558.
- Wang K, McIlroy K, Plank LD, et al. Prevalence, Outcomes, and Management of Enteral Tube Feeding Intolerance: A Retrospective Cohort Study in a Tertiary Center. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2017; 41(6): 959–967, doi: 10.1177/0148607115627142, indexed in Pubmed: 26850741.
- Merchan C, Altschuler D, Aberle C, et al. Tolerability of Enteral Nutrition in Mechanically Ventilated Patients With Septic Shock Who Require Vasopressors. *J Intensive Care Med*. 2017; 32(9): 540–546, doi: 10.1177/0885066616656799, indexed in Pubmed: 27377392.
- Xu L, Wang T, Chen T, et al. Identification of risk factors for enteral feeding intolerance screening in critically ill patients. *Saudi Med J*. 2017; 38(8): 816–825, doi: 10.15537/smj.2017.8.20393, indexed in Pubmed: 28762434.
- Saunders J, Smith T. Malnutrition: causes and consequences. *Clin Med (Lond)*. 2010; 10(6): 624–627, doi: 10.7861/clinmedicine.10-6-624, indexed in Pubmed: 21413492.
- Heyland DK, Ortiz A, Stoppe C, et al. Incidence, Risk Factors, and Clinical Consequence of Enteral Feeding Intolerance in the Mechanically Ventilated Critically Ill: An Analysis of a Multicenter, Multiyear Database. *Crit Care Med*. 2021; 49(1): 49–59, doi: 10.1097/CCM.0000000000004712, indexed in Pubmed: 33148950.
- Oshvandi K, Dehvan F, Falahinia G, et al. The effects of nasogastric feeding at different intervals on feeding intolerance in ICU patients: a single-blind randomized controlled trial. *Family Medicine & Primary Care Review*. 2020; 22(2): 140–145, doi: 10.5114/fmpcr.2020.95322.

14. Arabi Y, Blaser AR, Preiser JC. When and how to manage enteral feeding intolerance? *Intensive Care Medicine*. 2019; 45(7): 1029–1031, doi: [10.1007/s00134-019-05635-9](https://doi.org/10.1007/s00134-019-05635-9).
15. POLSPEN. Praktyczne aspekty żywienia dojelitowego. In: Standardy żywienia dojelitowego i pozajelitowego. Aneks. Scientifica, Kraków 2020: 14–22.
16. Yamamoto S, Allen K, Jones KR, et al. Meeting Calorie and Protein Needs in the Critical Care Unit: A Prospective Observational Pilot Study. *Nutr Metab Insights*. 2020(13): 2020, doi: [10.1177/1178638820905992](https://doi.org/10.1177/1178638820905992).
17. McClave SA, Taylor BE, Martindale RG, et al. Society of Critical Care Medicine, American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. 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.). *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2016; 40(2): 159–211, doi: [10.1177/0148607115621863](https://doi.org/10.1177/0148607115621863), indexed in Pubmed: 26773077.
18. Cederholm T, Barazzoni R, Austin P, et al. ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. *Clin Nutr*. 2017; 36(1): 49–64, doi: [10.1016/j.clnu.2016.09.004](https://doi.org/10.1016/j.clnu.2016.09.004), indexed in Pubmed: 27642056.
19. Arvanitakis M, Ockenga J, Bezmarevic M, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in acute and chronic pancreatitis. *Clin Nutr*. 2020; 39(3): 612–631, doi: [10.1016/j.clnu.2020.01.004](https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.01.004), indexed in Pubmed: 32008871.
20. Green B, Sorensen K, Phillips M, et al. Complex Enterally Tube-Fed Community Patients Display Stable Tolerance, Improved Compliance and Better Achieve Energy and Protein Targets with a High-Energy, High-Protein Peptide-Based Enteral Tube Feed: Results from a Multi-Centre Pilot Study. *Nutrients*. 2020; 12(11), doi: [10.3390/nu12113538](https://doi.org/10.3390/nu12113538), indexed in Pubmed: 33217943.
21. Sanz-Paris A, Martinez-García M, Martinez-Trufero J, et al. Oligomeric Enteral Nutrition in Undernutrition, due to Oncology Treatment-Related Diarrhea. Systematic Review and Proposal of An Algorithm of Action. *Nutrients*. 2019; 11(8): 1888, doi: [10.3390/nu11081888](https://doi.org/10.3390/nu11081888), indexed in Pubmed: 31412681.
22. Alexander DD, Bylsma LC, Elkayam L, et al. Nutritional and health benefits of semi-elemental diets: A comprehensive summary of the literature. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2016; 7(2): 306–319, doi: [10.4292/wjgpt.v7.i2.306](https://doi.org/10.4292/wjgpt.v7.i2.306), indexed in Pubmed: 27158547.
23. Curry AS, Chadda S, Danel A, et al. Early introduction of a semi-elemental formula may be cost saving compared to a polymeric formula among critically ill patients requiring enteral nutrition: a cohort cost-consequence model. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2018; 10: 293–300, doi: [10.2147/CEOR.S155312](https://doi.org/10.2147/CEOR.S155312), indexed in Pubmed: 29892200.
24. Kreymann KG, Berger MM, Deutz NEP, et al. DGEM (German Society for Nutritional Medicine), ESPEN (European Society for Parenteral and Enteral Nutrition). ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Intensive care. *Clin Nutr*. 2006; 25(2): 210–223, doi: [10.1016/j.clnu.2006.01.021](https://doi.org/10.1016/j.clnu.2006.01.021), indexed in Pubmed: 16697087.
25. Singer P, Blaser AR, Berger MM, et al. ESPEN practical and partially revised guideline: Clinical nutrition in the intensive care unit. *Clin Nutr*. 2023; 42(9): 1671–1689, doi: [10.1016/j.clnu.2023.07.011](https://doi.org/10.1016/j.clnu.2023.07.011), indexed in Pubmed: 37517372.
26. Singer P, Blaser AR, Berger MM, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. *Clin Nutr*. 2019; 38(1): 48–79, doi: [10.1016/j.clnu.2018.08.037](https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.08.037), indexed in Pubmed: 30348463.
27. Seres DS, Ippolito PR. Pilot study evaluating the efficacy, tolerance and safety of a peptide-based enteral formula versus a high protein enteral formula in multiple ICU settings (medical, surgical, cardiothoracic). *Clin Nutr*. 2017; 36(3): 706–709, doi: [10.1016/j.clnu.2016.04.016](https://doi.org/10.1016/j.clnu.2016.04.016), indexed in Pubmed: 27161892.
28. Hoffer LJ. Human Protein and Amino Acid Requirements. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2016; 40(4): 460–474, doi: [10.1177/0148607115624084](https://doi.org/10.1177/0148607115624084), indexed in Pubmed: 26796095.
29. De Luis Román D, Domínguez Medina E, Molina Baena B, et al. Oligomeric formulas in surgery: a Delphi and consensus study. *Nutrients*. 2021; 13(6): 1922, doi: [10.3390/nu13061922](https://doi.org/10.3390/nu13061922).
30. Mundi MS, Velapati S, Kuchkuntla AR, et al. Reduction in Healthcare Utilization With Transition to Peptide-Based Diets in Intolerant Home Enteral Nutrition Patients. *Nutr Clin Pract*. 2020; 35(3): 487–494, doi: [10.1002/ncp.10477](https://doi.org/10.1002/ncp.10477), indexed in Pubmed: 32149433.
31. Bailey H, Stein H. Differences in Amino Acid Digestibility and Protein Quality Among Various Protein Isolates and Concentrates Derived from Cereal Grains, Plant and Dairy Proteins. *Current Developments in Nutrition*. 2020; 4: nzaa050_004, doi: [10.1093/cdn/nzaa050_004](https://doi.org/10.1093/cdn/nzaa050_004).
32. Wolfe RR, Rutherfurd SM, Kim IY. Protein quality as determined by the Digestible Indispensable Amino Acid Score: evaluation of factors underlying the calculation. *Nutr Rev*. 2019; 74(9): 584–599, doi: [10.1093/nutr/nwz022](https://doi.org/10.1093/nutr/nwz022), indexed in Pubmed: 27452871.
33. Huppertz T, Chia LW. Milk protein coagulation under gastric conditions: A review. *International Dairy Journal*. 2021; 113, doi: [10.1016/j.idairyj.2020.104882](https://doi.org/10.1016/j.idairyj.2020.104882).
34. Dangin M, Boirie Y, Guillet C, et al. Influence of the protein digestion rate on protein turnover in young and elderly subjects. *J Nutr*. 2002; 132(10): 3228S–33S, doi: [10.1093/jn/131.10.3228S](https://doi.org/10.1093/jn/131.10.3228S), indexed in Pubmed: 12368423.
35. Daniel H. Molecular and Integrative Physiology of Intestinal Peptide Transport. *Annual Review of Physiology*. 2004; 66(1): 361–384, doi: [10.1146/annurev.physiol.66.032102.144149](https://doi.org/10.1146/annurev.physiol.66.032102.144149).
36. Singh RK, Chang HW, Yan Di, et al. Influence of diet on the gut microbiome and implications for human health. *J Transl Med*. 2017; 15(1): 73, doi: [10.1186/s12967-017-1175-y](https://doi.org/10.1186/s12967-017-1175-y), indexed in Pubmed: 28388917.
37. Liu J, Klebach M, Visser M, et al. Amino Acid Availability of a Dairy and Vegetable Protein Blend Compared to Single Casein, Whey, Soy, and Pea Proteins: A Double-Blind, Cross-Over Trial. *Nutrients*. 2019; 11(11): 2613, doi: [10.3390/nu11112613](https://doi.org/10.3390/nu11112613).
38. Anthony JC, Anthony TG, Kimball SR, et al. Signaling pathways involved in translational control of protein synthesis in skeletal muscle by leucine. *J Nutr*. 2001; 131(3): 856S–860S, doi: [10.1093/jn/131.3.856S](https://doi.org/10.1093/jn/131.3.856S), indexed in Pubmed: 11238774.
39. Ha E, Zemel MB. Functional properties of whey, whey components, and essential amino acids: mechanisms underlying health benefits for active people (review). *J Nutr Biochem*. 2003; 14(5): 251–258, doi: [10.1016/s0955-2863\(03\)00030-5](https://doi.org/10.1016/s0955-2863(03)00030-5), indexed in Pubmed: 12832028.
40. Katsanos CS, Kobayashi H, Sheffield-Moore M, et al. A high proportion of leucine is required for optimal stimulation of the rate of muscle protein synthesis by essential amino acids in the elderly. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2006; 291(2): E381–E387, doi: [10.1152/ajpendo.00488.2005](https://doi.org/10.1152/ajpendo.00488.2005), indexed in Pubmed: 16507602.
41. Marik PE. Feeding critically ill patients the right ‘whey’: thinking outside of the box. A personal view. *Ann Intensive Care*. 2015; 5(1): 51, doi: [10.1186/s13613-015-0051-2](https://doi.org/10.1186/s13613-015-0051-2), indexed in Pubmed: 26055186.
42. Nakamura N, Kihata R, Naraba M, et al. β -Hydroxy- β -methylbutyrate, Arginine, and Glutamine Complex on Muscle Volume Loss in Critically Ill Patients: A Randomized Control Trial. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2020; 44(2): 205–212, doi: [10.1002/jpen.1607](https://doi.org/10.1002/jpen.1607), indexed in Pubmed: 31134640.
43. Katsanos CS, Chinkes DL, Paddon-Jones D, et al. Whey protein ingestion in elderly persons results in greater muscle protein accrual than ingestion of its constituent essential amino acid content. *Nutr Res*. 2008; 28(10): 651–658, doi: [10.1016/j.nutres.2008.06.007](https://doi.org/10.1016/j.nutres.2008.06.007), indexed in Pubmed: 19083472.
44. Garraud O, Hozzein WN, Badr G. Wound healing: time to look for intelligent, ‘natural’ immunological approaches? *BMC Immunol*. 2017; 18(Suppl 1): 23, doi: [10.1186/s12865-017-0207-y](https://doi.org/10.1186/s12865-017-0207-y), indexed in Pubmed: 28681702.
45. Wu G, Lupton J, Turner N, et al. Glutathione Metabolism and Its Implications for Health. *The Journal of Nutrition*. 2004; 134(3): 489–492, doi: [10.1093/jn/134.3.489](https://doi.org/10.1093/jn/134.3.489).
46. Marshall K. Therapeutic applications of whey protein. *Altern Med Rev*. 2004; 9(2): 136–156, indexed in Pubmed: 15253675.
47. Kent KD, Harper WJ, Bomser JA. Effect of whey protein isolate on intracellular glutathione and oxidant-induced cell death in human prostate epithelial cells. *Toxicol In Vitro*. 2003; 17(1): 27–33, doi: [10.1016/s0887-2333\(02\)00119-4](https://doi.org/10.1016/s0887-2333(02)00119-4), indexed in Pubmed: 12537959.
48. de Aguiar-Nascimento JE, Prado Silveira BR, Dock-Nascimento DB. Early enteral nutrition with whey protein or casein in elderly patients with acute ischemic stroke: a double-blind randomized trial. *Nutrition*. 2011; 27(4): 440–444, doi: [10.1016/j.nut.2010.02.013](https://doi.org/10.1016/j.nut.2010.02.013), indexed in Pubmed: 21167685.

49. Miyazaki Y, Mori T, Mizokami K, et al. Comparison of Peptamen AF® (High-Protein Enteral Formula) with Mein (Normal-Protein Enteral Formula) in severe acute stroke patients requiring tube feeding. *Clin Nutr.*; 7(1): 211, doi: [10.1016/S1744-1161\(12\)70524-0](https://doi.org/10.1016/S1744-1161(12)70524-0).
50. Adams RL, Broughton KS. Insulinotropic Effects of Whey: Mechanisms of Action, Recent Clinical Trials, and Clinical Applications. *Ann Nutr Metab.* 2016; 69(1): 56–63, doi: [10.1159/000448665](https://doi.org/10.1159/000448665), indexed in Pubmed: [27529642](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27529642/).
51. Liu MY, Tang HC, Hu SH, et al. Peptide-based enteral formula improves tolerance and clinical outcomes in abdominal surgery patients relative to a whole protein enteral formula. *World J Gastrointest Surg.* 2016; 8(10): 700–705, doi: [10.4240/wjgs.v8.i10.700](https://doi.org/10.4240/wjgs.v8.i10.700), indexed in Pubmed: [27830042](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27830042/).
52. LaVallee C, Seelam P, Balakrishnan S, et al. Real-World Evidence of Treatment, Tolerance, Healthcare Utilization, and Costs Among Postacute Care Adult Patients Receiving Enteral Peptide-Based Diets in the United States. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2021; 45(8): 1729–1735, doi: [10.1002/jpen.2074](https://doi.org/10.1002/jpen.2074), indexed in Pubmed: [33734462](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33734462/).