




Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
 EM|consulte
www.em-consulte.com



MISE AU POINT

Supplémentation en L-arginine en réanimation

L-arginine supplementation in Intensive Care Unit

J.-M. Tadié^{a,*}, E. Guerot^a, C. Delclaux^b

^a Service de réanimation médicale, hôpital européen Georges-Pompidou, Assistance publique–Hôpitaux de Paris, 20–40, rue Leblanc, 75908 Paris cedex 15, France

^b Département de physiologie–radio-isotopes, hôpital européen Georges-Pompidou, Assistance publique–Hôpitaux de Paris, 20–40, rue Leblanc, 75908 Paris cedex 15, France

Reçu le 16 avril 2009 ; accepté le 19 mai 2009

Disponible sur Internet le 12 juin 2009

MOTS CLÉS

Immunonutrition ;
L-arginine ;
NO ;
Immunodépression
acquise ;
Réanimation

KEYWORDS

Immunonutrition;
L-arginine;
NO;
Impairment of
immune response;
Critical illness

Résumé Une méta-analyse sur l'immunonutrition montre son bénéfice en période péri-opératoire avec une diminution de 50% de l'incidence infectieuse nosocomiale ainsi qu'une action bénéfique sur les processus de cicatrisation. Ces bénéfices semblent être dus aux formules d'immunonutrition enrichies en L-arginine. La L-arginine, acide aminé semi-essentiel, est indispensable à la synthèse, d'une part, de monoxyde d'azote (NO), molécule régulatrice de la réponse immunitaire et d'activité microbicide et, d'autre part, à la formation de polyamines et des précurseurs de la matrice extracellulaire. En réanimation non chirurgicale, ce bénéfice n'est pas retrouvé et l'administration de L-arginine pourrait être délétère. Le caractère potentiellement délétère de l'administration de L-arginine chez les patients présentant un sepsis sévère pourrait être lié au fait que cette situation clinique (choc septique) exprime déjà en elle-même une surproduction potentielle de NO aux propriétés vasodilatatrices. Le bénéfice de l'immunonutrition en réanimation non chirurgicale devrait cependant pouvoir s'observer, à condition que l'on puisse identifier un sous-groupe de patients pouvant en bénéficier.

© 2009 Publié par Elsevier Masson SAS pour la Société de réanimation de langue française.

Summary A meta-analysis has demonstrated the beneficial effect of immunonutrition in surgical patients, leading to half reduction of incidence of nosocomial infections and promoting wound healing. This beneficial effect seems to be related to L-arginine content of formula. L-arginine is a semi-essential amino acid that is the precursor of nitric oxide (NO) synthesis. NO is involved in immune response regulation and has antimicrobial properties. In medical intensive care, such an improvement has not been shown, in spite of similar impairment of immune response, which could be due to a more heterogeneous population. However, arginine supplementation is capable of promoting an increase in NO production which may have an adverse effect in septic patients. Nevertheless, beneficial effect of

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : jean-marc.tadie@egp.aphp.fr (J.-M. Tadié).

arginine supplementation could be observed in selected patients of medical intensive care units.

© 2009 Published by Elsevier Masson SAS on behalf of Société de réanimation de langue française.

Introduction

L'incidence des complications infectieuses (infections nosocomiales) des patients hospitalisés en réanimation est majeure. Cette importante incidence est liée à la fois à l'utilisation de procédures vulnérantes (cathéters, intubation, sondage urinaire...) inhérentes aux mesures de réanimation mais aussi à un véritable état d'immunodépression acquise et transitoire. Le lien entre immunodépression acquise et risque infectieux nosocomial est clairement étayé à la fois par des études épidémiologiques (lien entre scores de gravité et risque infectieux [1]) et par des études physiopathologiques [2,3]. Cet état d'immunodépression est identifié depuis les années 1970, mais n'a fait l'objet de tentatives thérapeutiques que de façon plus récente. L'immunonutrition peut entrer dans le cadre de cet abord thérapeutique physiopathologique et fait appel à des nutriments qui ont des effets sur l'immunité, la cicatrisation et la réponse inflammatoire. La L-arginine est l'un de ces nutriments. Cet acide aminé semi-essentiel est le précurseur de deux grandes voies enzymatiques (NO synthases et arginases), expliquant les multiples effets potentiels liés à son apport. La complexité de l'interprétation des effets de l'apport de L-arginine chez des patients de réanimation vient des multiples cibles biologiques potentiellement impliquées, de l'hétérogénéité clinique des patients chez qui l'administration a été réalisée et enfin de l'hétérogénéité des solutions d'immunonutriments utilisées [4–8]. En effet, les solutions administrées sont constituées de différents pharmanutriments : arginine, glutamine, nucléotides, acides gras n-3, mais aussi des antioxydants (vitamine C, E, bêta carotène, précurseur de la vitamine A et de sélénium). Les principaux produits utilisés et retrouvés dans la littérature sont : AlitraQ®, Crucial®, Impact®, Perative®, Immun-Aid®. Ces produits de nutrition apportent généralement de 4 à 14 g/l de L-arginine (pour 1000 à 1500 kcal).

L'objectif de cette revue n'est pas l'exhaustivité biologique ou clinique (plusieurs méta-analyses récentes font le point sur ce dernier sujet) mais de tenter d'expliquer au réanimateur le rationnel de cette administration et l'évidente complexité des effets potentiellement attendus, qu'ils soient bénéfiques ou délétères.

Principales propriétés liées à l'administration d'arginine

La L-arginine (arginine dans la suite de l'exposé) est un acide aminé semi-essentiel : indispensable en période de croissance, elle peut prendre les caractéristiques d'acide aminé essentiel dans certaines situations. Elle est synthétisée essentiellement au niveau rénal à partir de la citrulline [9]. La citrulline étant essentiellement issue du métabo-

lisme intestinal de la glutamine, il a été démontré une relation directe entre la biodisponibilité de la glutamine, la capacité de l'intestin à produire de la citrulline et la synthèse rénale d'arginine [9–11]. Chez l'adulte sain, les apports journaliers d'arginine sont de l'ordre de 5 à 6 g/j et la production endogène supérieure à 15 g. L'organisme tire l'arginine des aliments tels que les légumineuses, certaines céréales comme le riz brun, l'avoine et le sarrasin, ainsi que de la viande rouge, la volaille, le poisson, les produits laitiers, les noix.

L'arginine est le substrat des synthases (NOS1, 2 et 3) du monoxyde d'azote (NO) mais aussi des arginases I et II (Fig. 1). Ces deux voies métaboliques conduisent, d'une part, à la formation de NO et, d'autre part, à la formation de polyamines et de précurseurs de la matrice extracellulaire (proline) [12]. Le NO est un médiateur totalement ubiquitaire, aux actions aussi bien intra- qu'extracellulaires. Les trois NO synthases (NOS1 et 3 constitutives, formation continue de NO et NOS2 inductible, stimulée notamment en condition d'agression) sont donc impliquées dans une multitude de fonctions biologiques débordant largement la seule vasodilatation endothéliale dépendante. Le NO est ainsi impliqué dans de nombreuses fonctions immunes et le lecteur intéressé pourra se référer à l'excellente revue générale de Bogdan [12]. Il possède notamment une activité microbicide propre à large spectre. Il est donc utile à la phase initiale de la réponse immunitaire innée pour l'élimination des agents infectieux. Les arginases vont aussi être impliquées dans la réponse à l'agression du fait de la production de polyamines (spermine, spermidine, putrescine, agmatine : les polyamines jouent un rôle important dans l'expression des gènes, la progression du cycle cellulaire, la prolifération cellulaire, la réponse immunitaire, le maintien de la trophicité intestinale et la cicatrisation) et de proline (précurseur de composés de la matrice extracellulaire : réparation tissulaire). Ces deux voies métaboliques sont logiquement « activées » lors de tout stress, infectieux ou non. Elles peuvent paradoxalement entrer en compétition et expliquer ainsi qu'à la phase secondaire de l'agression il existe un déficit de formation de NO participant à une immunodépression du patient de réanimation.

On peut conclure que l'arginine sert de substrat à de très nombreuses voies métaboliques, impliquées dans de très nombreuses fonctions, expliquant que son administration a été aussi bien proposée pour traiter la dysfonction érectile, la dysfonction sexuelle féminine, améliorer les performances sportives, améliorer la fonction vasculaire périphérique (claudication intermittente), prévenir les infarctus du myocarde et enfin stimuler le système immunitaire (en réanimation et hors réanimation).

Il existe toutefois un aspect spécifique à la situation d'agression. En effet, dans cette circonstance, les besoins

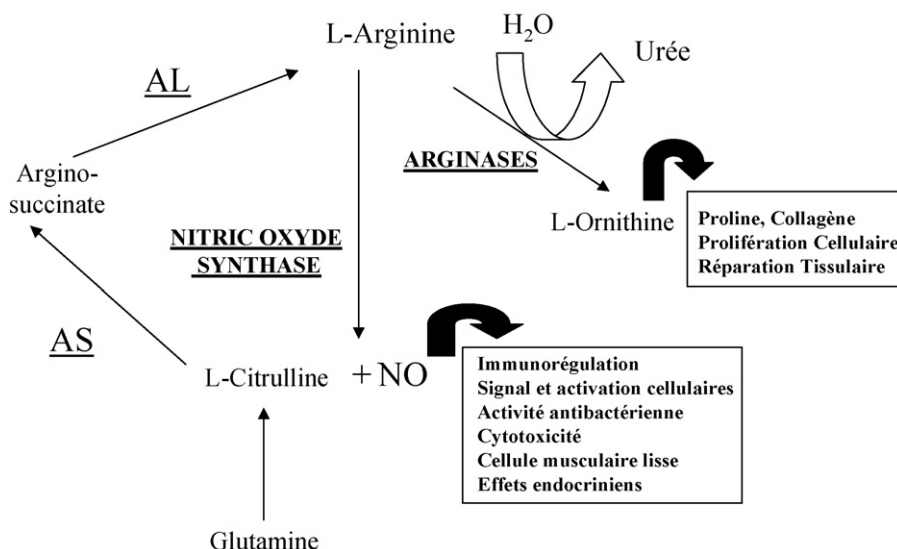


Figure 1 Voie métabolique de la L-arginine. AS : argininosuccinate synthetase ; AL : argininosuccinate lyase.

de l'organisme en arginine sont clairement augmentés et la synthèse endogène ne peut suffire aux besoins, expliquant la nécessité absolue d'un apport exogène pour éviter une situation de carence dans des situations hypercataboliques [13,14].

Est-il logique d'apporter de la L-arginine aux patients de réanimation ?

Déficit plasmatique en L-arginine après agression

Dans certains états hypercataboliques comme lors d'une agression chirurgicale ou lors d'un sepsis sévère, la demande en L-arginine peut être supérieure aux quantités disponibles [13,14]. Plusieurs études ont démontré que la concentration plasmatique d'arginine était diminuée chez le patient de réanimation. Cette diminution peut être la conséquence d'une diminution de production endogène d'arginine [15,16], mais aussi d'une augmentation de sa clairance [13]. De plus, il a été démontré récemment qu'au cours d'un sepsis, le métabolisme de la citrulline et de l'arginine était profondément modifié résultant en une diminution de production de citrulline, une diminution de production de novo d'arginine, une diminution de synthèse de NO avec activité des arginases augmentées [14]. Ainsi, la biodisponibilité de l'arginine est diminuée après une agression aiguë. Chez l'animal, l'apport de L-arginine entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques d'arginine ainsi qu'une augmentation de production de NO par l'organisme (foie, rein, muscle...) [17]. Enfin, l'apport exogène de L-arginine chez des patients de réanimation, entraîne une augmentation de l'arginine plasmatique et des produits de son métabolisme comme le NO et ses dérivés, mais aussi de la glutamine [18]. L'administration chez le volontaire sain d'une dose par voie orale de 30 g d'arginine permet une augmentation de l'arginine plasmatique et des effets sur la fonction lymphocytaire comme chez les patients de réanimation. Plusieurs études ont démontré que l'apport

d'arginine par voie entérale était absorbé chez le patient de réanimation, métabolisé et avait bien un effet pharmacologique (production de collagène, effet sur les cellules du système immunitaire) [19–21].

Déficit cellulaire en L-arginine après agression : effets sur la réponse immune innée

Les apports de L-arginine peuvent être limitant dans certaines circonstances mais aussi dans certains compartiments de l'organisme (notamment sites inflammatoires). La L-arginine est utilisée par deux systèmes enzymatiques ubiquitaires en compétition : les NO synthases et les arginases. Dans les suites d'une agression (chirurgicale, infectieuse), du fait de la réponse au stress, on observe une hypoargininémie (la synthèse de NO est dépendante de l'arginine circulante et non de son pool intracellulaire) et des modifications profondes de l'état immunitaire des patients, affectant notamment les cellules de la défense innée, à savoir monocyte/macrophage et polynucléaires neutrophiles [2]. Ainsi, les monocytes/macrophages et neutrophiles ont une diminution de leur capacité à reconnaître et tuer les agents infectieux [2,3]. Le NO intervient dans la régulation de la synthèse de cytokines pro-inflammatoires par le monocyte/macrophage, mais aussi la régulation de la migration des polynucléaires neutrophiles (cette diminution de capacité migratoire est une des caractéristiques de l'immunodépression acquise). Le NO a, par ailleurs, une activité microbicide majeure, ainsi sa diminution de production par l'épithélium des voies aériennes au cours de la mucoviscidose est impliquée dans la colonisation bactérienne chronique à *P. aeruginosa* de ces patients [22]. De plus, lors d'une agression, les cellules de l'immunité non spécifique semblent privilégier l'utilisation de L-arginine par les arginases, probablement pour favoriser le processus de réparation/cicatrisation tissulaire. La conséquence est un phénomène dénommé « vol de substrat » aboutissant à un déficit en L-arginine pour la voie des NO synthases et donc un déficit de production de NO. La conséquence de ce déficit

Tableau 1 Études ayant retrouvé un effet bénéfique de la L-arginine en réanimation.

Étude	Caractéristiques	Patients	Immunonutriments	Effet bénéfique
Tepaske et al. [4]	Monocentrique Aveugle Préopératoire de chirurgie cardiaque avec circulation extracorporelle	50	Arginine Nucléotides O3AG	↗ HLA-DR ↘ concentration plasmatique d'IL6 Hypersensibilité retardée
Daly et al. [24]	Monocentrique Administration postopératoire Chirurgie majeure	60	Arginine Nucléotides O3AG	↗ Cicatrisation Anastomoses ↘ Infections postopératoires
Braga et al. [25]	Monocentrique Administration préopératoire Chirurgie majeure	305	Arginine O3AG	↗ Cicatrisation ↘ Infections postopératoires ↘ Coûts
Moore et al. [26]	Multicentrique Réanimation chirurgicale	98	Arginine Glutamine Nucléotides O3AG	↗ Fonctions lymphocytaires ↘ Abscès intra-abdominaux ↘ Défaillance multiviscérales
Kudsk et al. [27]	Monocentrique Randomisée Aveugle Réanimation chirurgicale	35	Arginine Glutamine Nucléotides O3AG	↘ DDS ↘ Infections postopératoires ↘ Prescription d'antibiotiques
Brown et al. [28]	Monocentrique Randomisée Aveugle Réanimation chirurgicale	37	Arginine Acide linoléique Bêta-carotène	↘ Infections nosocomiales
Bower et al. [29]	Multicentrique Aveugle Réanimations médicale et chirurgicale	296	Arginine Nucléotides O3AG	↘ DDS ↘ Infections
Galbán et al. [30]	Multicentrique Aveugle Choc septique	181	Arginine Nucléotides O3AG (huile de poisson)	↘ Mortalité ↘ Infections
Atkinson et al. [31]	Monocentrique Randomisée Aveugle	390	Arginine Nucléotides O3AG	↘ DDV ↘ DDS
Caparrós et al. [32]	Multicentrique Aveugle Réanimation médicale et chirurgicale	220	Arginine Fibres Anti-oxydants	↘ Bactériémie sur cathéter
Weiman et al. [33]	Monocentrique Aveugle Réanimation chirurgicale	32	Arginine Nucléotides O3AG	↗ HLA-DR ↘ CRP ↘ Fibrinogène

O3AG : omega-3 acide gras ; DDS : durée de séjour ; DDV : durée de ventilation.

général de production de NO pourrait donc être une augmentation importante du risque infectieux des patients de réanimation.

Études portant sur l'administration d'arginine en réanimations chirurgicale et médicale

Principales données cliniques

Le lecteur intéressé pourra se référer à plusieurs méta-analyses parues sur le sujet [5–7]. On peut toutefois identifier les principaux éléments suivants :

- l'immunonutrition en réanimation semble avoir des effets principalement lorsqu'elle est réellement enrichie en L-arginine [5] ;
- l'immunonutrition enrichie en L-arginine a une efficacité démontrée sur la prévention des infections nosocomiales dans le contexte spécifique péri-opératoire (homogénéité de la situation physiopathologique) [5–7] ;
- l'apport de L-arginine en période péri-opératoire (surtout préopératoire mais aussi postopératoire) a un effet bénéfique sur les processus de cicatrisation [21,23] ;
- l'administration de L-arginine est délétère chez les patients les plus sévères, notamment en choc septique ;

Tableau 2 Études n'ayant pas retrouvé d'effet bénéfique à l'administration de L-arginine.

Étude	Caractéristiques	Patients	Immunonutriment	Effet délétère
Heyland et al. [5]	Multicentrique Aveugle Réanimation médicale et chirurgicale	170	Très peu d'arginine O3AG Bêta carotène	↗ Mortalité
Mendez et al. [34]	Monocentrique Aveugle Réanimation chirurgicale	43	Arginine O3AG	↗ SDRA (incidence et gravité) ↗ DDV
Bertolini et al. [35]	Multicentrique Réanimation médicale et chirurgicale	237	Arginine Vitamine E Selenium Bêta-carotène O3AG	↗ Mortalité chez les patients septiques
Saffle et al. [36]	Monocentrique Brûlés	49	Arginine Nucléotides O3AG	Aucune différence ↗ Coûts
Kieft et al. [37]	Deux centres Aveugle Réanimation médicale et chirurgicale	597	Arginine Glutamine O3AG Antioxydants	Aucune différence

O3AG : omega-3 acide gras ; DDS : durée de séjour ; DDV : durée de ventilation.

- l'administration de L-arginine a peu d'effet en réanimation médicale (hétérogénéité des situations physiopathologiques).

Les principales études retrouvant un effet bénéfique de l'administration d'arginine sont regroupées dans le [Tableau 1](#). Les principales études ne retrouvant pas d'effets bénéfiques mais aucun effet, voire des effets délétères sont regroupées dans le [Tableau 2](#).

Plausibilité biologique des effets observés

L'effet préventif sur les infections nosocomiales est donc concordant avec une éventuelle stimulation ou restauration de la voie NO et les effets sur les processus de cicatrisation sont concordants avec une éventuelle stimulation de la voie des arginases.

Le caractère potentiellement délétère de l'administration de L-arginine chez les patients présentant un sepsis sévère pourrait être lié au fait que cette situation clinique (choc septique) exprime déjà en elle-même sur surproduction potentielle de NO aux propriétés vasodilatatrices. L'administration du substrat de la voie des NOS dans cette circonstance aggraverait « logiquement » la situation.

Limites des études de la littérature et tentative d'explications aux effets paradoxaux observés lors de l'administration de solutions riches en L-arginine

Effets cliniques de mélanges d'immunonutriments

La principale limite réside dans le fait qu'il n'y a aucune étude qui évalue chez l'homme les effets d'un apport isolé de L-arginine. Les études évaluent l'apport d'une immu-

nonnutrition (véritable « soupe » contenant généralement au moins trois sortes d'immunonutriments dont les proportions sont variables). Dès lors, il est impossible de définir l'effet de chacun des composés. Cela pourrait expliquer que deux méta-analyses portant sur le même sujet aboutissent à des conclusions assez différentes [5,6].

Hétérogénéité des populations évaluées

Les effets bénéfiques potentiels de l'immunonutrition sont trouvés dans des situations où une déplétion en L-arginine va survenir (période postopératoire), sur des groupes homogènes de patients (un type de chirurgie bien souvent). Dans ces circonstances, le moment de « l'agression » est déterminé (geste chirurgical) et la réponse pro/anti-inflammatoire consécutive est « standardisée ». Toute manipulation de cette réponse inflammatoire se fera donc dans un contexte bien précis, permettant ainsi de minimiser la variabilité des effets observés. Par ailleurs, il s'agit en règle générale d'une agression le plus souvent non infectieuse et assez limitée (compartimentalisation de la réponse inflammatoire). L'immunodépression acquise est de même nature chez les patients en postopératoire que chez les patients de réanimation non chirurgicale [2,3]. Toutefois, la cinétique d'acquisition est probablement différente selon que l'agression initiale a été localisée ou généralisée (choc septique) [38]. Ainsi, le catabolisme azoté est très variable d'un malade de réanimation à l'autre et la perte azotée dépend essentiellement de l'uréogénèse dont l'arginine est un substrat majeur. Le bénéfice de l'immunonutrition en réanimation non chirurgicale devrait donc pouvoir s'observer, à condition que l'on puisse identifier un sous-groupe de patients de réanimation pouvant bénéficier de l'intervention.

Conclusion et perspectives

Alors que l'administration de L-arginine a des effets bien établis sur la fonction immunitaire et la fonction réparatrice des tissus lésés, son administration chez le patient de réanimation est encore controversée. Son bénéfice pour certains auteurs ou son innocuité pour d'autres semble bien établi chez les patients de réanimation chirurgicale. Son caractère potentiellement délétère chez le patient en sepsis sévère constitue une réelle limitation.

Idéalement, il faudrait pouvoir avoir un/des biomarqueurs signant la présence d'un déficit en L-arginine, c'est-à-dire donnant accès à la cinétique de la réponse pro/anti-inflammatoire des patients de réanimation médicale (mesure non invasive d'un des produits dérivant de la L-arginine, NO des voies aériennes par exemple [38]). Enfin, des études évaluant les effets biologiques et/ou cliniques de chacun des immunonutriments sont bien sûr indispensables.

Conflits d'intérêts

Aucun

Références

- [1] Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, Bruining HA, White J, Nicolas-Chanoin MH, et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care [EPIC] Study. EPIC International Advisory Committee. *JAMA* 1995;274: 639–44.
- [2] Stephan F, Yang K, Tankovic J, Soussy CJ, Dhonneur G, Duvaldestin P, et al. Impairment of polymorphonuclear neutrophil functions precedes nosocomial infections in critically ill patients. *Crit Care Med* 2002;30:315–22.
- [3] Mekontso-Dessap A, Honore S, Kirsch M, Plonquet A, Fernandez E, Touqui L, et al. Blood neutrophil bactericidal activity against methicillin-resistant and methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* during cardiac surgery. *Shock* 2005;24:109–13.
- [4] Tepaske R, Velthuis H, Oudemans-van Straaten HM, Heisterkamp SH, van Deventer SJ, Ince C, et al. Effect of preoperative oral immune-enhancing nutritional supplement on patients at high risk of infection after cardiac surgery: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2001;358:696–701.
- [5] Heyland DK, Novak F, Drover JW, Jain M, Su X, Suchner U. Should immunonutrition become routine in critically ill patients? A systematic review of the evidence. *JAMA* 2001;286:944–53.
- [6] Marik PE, Zaloga GP. Immunonutrition in critically ill patients: a systematic review and analysis of the literature. *Intensive Care Med* 2008;34:1980–90.
- [7] Kudsk KA. Immunonutrition in surgery and critical care. *Annu Rev Nutr* 2006;26:463–79.
- [8] Zaloga GP, Siddiqui R, Terry C, Marik PE. Arginine: mediator or modulator of sepsis? *Nutr Clin Pract* 2004;19:201–15.
- [9] Houdijk AP, van Leeuwen PA, Teerlink T, Flinkerbusch EL, Boermeester MA, Sauerwein HP, et al. Glutamine-enriched enteral diet increases renal arginine production. *JPEN* 1994;18:422–6.
- [10] Wakabayashi Y, Yamada E, Yoshida T, Takahashi N. Effect of intestinal resection and arginine-free diet on rat physiology. *Am J Physiol* 1995;269:G313–8.
- [11] Wakabayashi Y, Yamada E, Yoshida T, Takahashi N. Arginine becomes an essential amino acid after massive resection of rat small intestine. *J Biol Chem* 1994;269:32667–71.
- [12] Bogdan C. Nitric oxide and the immune response. *Nat Immunol* 2001;2:907–16.
- [13] Druml W, Heinzel G, Kleinberger G. Amino acid kinetics in patients with sepsis. *Am J Clin Nutr* 2001;73:908–13.
- [14] Luiking YC, Poeze M, Ramsay G, Deutz NE. Reduced citrulline production in sepsis is related to diminished de novo arginine and nitric oxide production. *Am J Clin Nutr* 2009;89:142–52.
- [15] Chiarla C, Giovannini I, Siegel JH. Plasma arginine correlations in trauma and sepsis. *Amino Acids* 2006;30:81–6.
- [16] Villalpando S, Gopal J, Balasubramanyam A, Bandi VP, Guntupalli K, Jahoor F. In vivo arginine production and intravascular nitric oxide synthesis in hypotensive sepsis. *Am J Clin Nutr* 2006;84:197–203.
- [17] Bruins MJ, Soeters PB, Lamers WH, Meijer AJ, Deutz NE. L-arginine supplementation in hyperdynamic endotoxemic pigs: effect on nitric oxide synthesis by the different organs. *Crit Care Med* 2002;30:508–17.
- [18] Loi C, Zazzo JF, Delpierre E, Niddam C, Neveux N, Curis E. Increasing plasma glutamine in postoperative patients fed an arginine-rich immune-enhancing diet—a pharmacokinetic randomized controlled study. *Crit Care Med* 2009;37:501–9.
- [19] Barbul A, Sisto DA, Wasserkrug HL, Efron G. Arginine stimulates lymphocyte immune response in healthy human beings. *Surgery* 1981;90:244–51.
- [20] Tsuei BJ, Bernard AC, Barksdale AR, Rockich AK, Meier CF, Kearney PA. Supplemental enteral arginine is metabolized to ornithine in injured patients. *J Surg Res* 2005;123:17–24.
- [21] Barbul A, Lazarou SA, Efron DT, Wasserkrug HL, Efron G. Arginine enhances wound healing and lymphocyte immune responses in humans. *Surgery* 1990;108:331–6.
- [22] Kelley TJ, Drumm ML. Inducible nitric oxide synthase expression is reduced in cystic fibrosis murine and human airway epithelial cells. *J Clin Invest* 1998;102:1200–7.
- [23] Senkal M, Mumme A, Eickhoff U, Geier B, Späth G, Wulfert D, et al. Early postoperative enteral immunonutrition: clinical outcome and cost-comparison analysis in surgical patients. *Crit Care Med* 1997;25:1489–96.
- [24] Daly JM, Weintraub FN, Shou J, Rosato EF, Lucia M. Enteral nutrition during multimodality therapy in upper gastrointestinal cancer patients. *Ann Surg* 1995;221:327–38.
- [25] Braga M, Gianotti L, Vignali A, Schmid A, Nespoli L, Di Carlo V. Hospital resources consumed for surgical morbidity: effects of preoperative arginine and omega-3 fatty acid supplementation on costs. *Nutrition* 2005;21:1078–86.
- [26] Moore FA, Moore EE, Kudsk KA, Brown RO, Bower RH, Koruda MJ. Clinical benefits of an immune-enhancing diet for early postinjury enteral feeding. *J Trauma* 1994;37:607–15.
- [27] Kudsk KA, Minard G, Croce MA, Brown RO, Lowrey TS, Pritchard FE et al. A randomized trial of isonitrogenous enteral diets after severe trauma. An immune-enhancing diet reduces septic complications. *Ann Surg* 1996;224:531–40.
- [28] Brown RO, Hunt H, Mowatt-Larsen CA, Wojtysiak SL, Henningfield MF, Kudsk KA. Comparison of specialized and standard enteral formulas in trauma patients. *Pharmacotherapy* 1994;14:314–20.
- [29] Bower RH, Cerra FB, Bershady B, Licari JJ, Hoyt DB, Jensen GL, et al. Early enteral administration of a formula [Impact] supplemented with arginine, nucleotides, and fish oil in intensive care unit patients: results of a multicenter, prospective, randomized, clinical trial. *Crit Care Med* 1995;23:436–49.
- [30] Galbán C, Montejo JC, Mesejo A, Marco P, Celaya S, Sánchez-Segura JM, et al. An immune-enhancing enteral diet reduces mortality rate and episodes of bacteremia in septic intensive care unit patients. *Crit Care Med* 2000;28:643–8.
- [31] Atkinson S, Sieffert E, Bihari D. An immune-enhancing enteral diet reduces mortality rate and episodes of bacteremia in septic intensive care unit patients. *Crit Care Med* 2000;28: 643–8.

- [32] Caparrós T, Lopez J, Grau T. Early enteral nutrition in critically ill patients with a high-protein diet enriched with arginine, fiber, and antioxidants compared with a standard high-protein diet. The effect on nosocomial infections and outcome. *JPEN* 2001;25:299–308.
- [33] Weimann A, Bastian L, Bischoff WE, Grotz M, Hansel M, Lotz J, et al. Influence of arginine, omega-3 fatty acids and nucleotide-supplemented enteral support on systemic inflammatory response syndrome and multiple organ failure in patients after severe trauma. *Nutrition* 1998;14:165–72.
- [34] Mendez C, Jurkovich GJ, Garcia I, Davis D, Parker A, Maier RV. Effects of an immune-enhancing diet in critically injured patients. *J Trauma* 1997;42:933–40.
- [35] Bertoli G, Iapichino G, Radrizzani D, Facchini R, Simini B, Bruzzone P. Early enteral immunonutrition vs. parenteral nutrition in critically ill patients without severe sepsis: a randomized clinical trial. *Intensive Care Med* 2006;32:1191–8.
- [36] Saffle JR, Wiebke G, Jennings K, Morris SE, Barton RG. Randomized trial of immune-enhancing enteral nutrition in burn patients. *J Trauma* 1997;42:793–800.
- [37] Kieft H, Roos AN, van Drunen JD, Bindels AJ, Bindels JG, Hofman Z. Clinical outcome of immunonutrition in a heterogeneous intensive care population. *Intensive Care Med* 2005;31:524–32.
- [38] Attalah HL, Honoré S, Eddahibi S, Marcos E, Soussy CJ, Adnot S, et al. Decreased exhaled nitric oxide as a marker of postinsult immune paralysis. *J Appl Physiol* 2004;97:1188–94.