

# Peroksydacja lipidów w mieszaninach do żywienia pozajelitowego – czynniki pro- i antyoksydacyjne oraz ich znaczenie kliniczne

Witold Brniak, Renata Jachowicz

ORCID: (Witold Brniak ORCID iD: 0000-0002-9141-4190)

(Renata Jachowicz ORCID iD: 0000-0001-7623-2578)

Katedra Technologii Postaci Leku i Biofarmacji. Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum

Autor do korespondencji: Witold Brniak, Katedra Technologii Postaci Leku i Biofarmacji, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, ul. Medyczna 9, 30-688 Kraków, e-mail: w.brniak@uj.edu.pl

## Wstęp

Leczenie żywieniowe jest ugruntowaną od wielu lat formą terapii, obejmującą żywienie dojelitowe przez zgłębnik nosowo-żołądkowy, nosowo-jelitowy lub przetokę odżywczą oraz żywienie pozajelitowe, czyli podaż dożylną wszystkich niezbędnych do życia składników. Żywienie pozajelitowe zastępuje żywienie drogą doustną zarówno w przypadku krótkotrwałej niewydolności jelit spowodowanej zabiegami operacyjnymi w obrębie jamy brzusznej lub krytycznym stanem pacjenta, jak i przewlekłej, często wieloletniej, będącej następstwem resekcji znacznej części jelit, czyli tzw. zespołu krótkiego jelita, chorób nowotworowych, przetok jelitowych, zaburzeń motoryki przewodu pokarmowego, chorób zapalnych jelit i innych [1].

Współczesnym standardem w sporządzaniu mieszanin do żywienia pozajelitowego jest system jednego pojemnika (ang. *AIO* – *all in one*), czyli łączenie wszystkich jego składników w jednym worku oraz stosowany czasami w neonatologii system dwóch pojemników (ang. *TIO* – *two in one*), umożliwiający oddzielenie emulsji tłuszczowej od pozostałych składników [2]. Mieszaniny do żywienia pozajelitowego są jałową postacią leku do wlewu w formie emulsji o/w zawierającą do kilkudziesięciu różnych substancji odżywczych i substancji pomocniczych w jednym pojemniku (tabela 1). Układ taki ma ograniczoną trwałość fizykochemiczną, a poszczególne jego składniki mogą wchodzić ze sobą w liczne interakcje chemiczne, przez co przyczynić się zarówno do braku skuteczności

terapii, jak i stanowić zagrożenie dla pacjenta [3]. Efektem interakcji może być wytrącenie osadu wodorofosforanu wapnia, inaktywacja witamin, śmietankowanie emulsji tłuszczowej, flokulacja jej kropeł prowadząca do koalescencji i rozdzielenia faz emulsji. Coraz większą uwagę zwraca się również na zmiany chemiczne w mieszaninie zachodzące pod wpływem światła i tlenu, dotyczące zarówno wielonienasyconych kwasów tłuszczowych, jak i witamin, czyli na procesy peroksydacji oraz na toksyczny efekt wywierany na organizm przez produkty tych reakcji.

Pierwsze doniesienia na temat znaczenia produktów peroksydacji mieszanin do żywienia pozajelitowego pojawiały się już w latach 70. XX w. i dotyczyły przede wszystkim stosowania u wcześniaków [4, 5]. Mimo długoletnich badań i powszechnej wiedzy, że w mieszaninach do żywienia może zachodzić proces peroksydacji, nie udało się do tej pory jednoznacznie określić, jaki jest wpływ poszczególnych składników mieszaniny na jego intensywność oraz jaki wpływ wywierają produkty peroksydacji na terapię pacjentów. Do 2018 r. nie było również wytycznych popartych mocnymi dowodami naukowymi dotyczących ochrony mieszanin żywieniowych przed światłem, nie tylko podczas przechowywania, lecz także podczas ich podawania.

Peroksydacja lipidów jest złożoną reakcją wolnorodnikową inicjowaną przez reaktywne formy tlenu, w wyniku której powstają wodoronadtlenki lipidowe oraz wtórne produkty ich rozkładu, w tym toksyczne aldehydy, np. hydroksypentalal,

hydroksynonenal, nonadial, dekadial, dialdehyd malonowy, ketony, alkohole, epoksydy i węglowodory [4]. Szczególnie podatne na peroksydację są wielonienasycone kwasy tłuszczowe (PUFA), gdyż każde podwójne wiązanie w cząsteczce lipidu zwiększa szansę oderwania od niej atomu wodoru (**rycina 1**).

Główne czynniki stymulujące reakcje peroksydacji to promieniowanie świetlne, tlen, temperatura, a także obecność w mieszaninie ryboflawiny indukowanej światłem. Podobne działanie wykazują pierwiastki śladowe będące katalizatorami reakcji utleniania, głównie jony miedzi i żelaza. Procesy utleniania hamowane są natomiast przez antyoksydanty, zwłaszcza kwas askorbowy, tokoferole, jony selenu i cynku (**tabela 2**).

Powstawanie produktów peroksydacji zazwyczaj nie powoduje przebarwienia emulsji, nie prowadzi do rozdziału faz ani do żadnych widocznych gołym okiem. Produkty peroksydacji stanowią dużą i niejednorodną grupę substancji chemicznych, a ich dokładna analiza jest procesem skomplikowanym. Jako wskaźnik procesu peroksydacji oznaczane bywają zarówno pierwszorzędowe produkty reakcji, czyli wodoronadtlenki lipidowe, jak i produkty ich rozkładu, tj. ketony i aldehydy, zwłaszcza dialdehyd malonowy (MDA) [8]. Prowadzi się również oznaczenia pośrednie produktów sprzężania z kwasem tiobarbiturowym (ang. *thiobarbituric acid reactive species*, TBARS) oraz produktów utleniających żelazo w kompleksie z oranżem ksylolowym [9]. Wartością pośrednią wskazującą na stopień peroksydacji może być też liczba jodowa oraz anizydynowa, które nie są jednak specyficzne dla samych produktów peroksydacji lipidów [8]. Ze względu na duże zróżnicowanie produktów peroksydacji i duże różnice w specyficzności stosowanych metod, oznaczenia wykonywane są często kilkoma metodami [8–10]. Wyniki przedstawiane są w postaci ilości konkretnej substancji chemicznej, np. dialdehydu malonowego (MDA), 4-hydroksynonenalu, nadtlenków lipidów, jako ilość równoważników MDA lub równoważników nadtlenku wodoru, a w przypadku niespecyficznych metod jako sumaryczna ilość produktów peroksydacji wyrażana w mikro- lub nanomolach (**tabela 3**). W związku z tym, porównywanie wyników badań jest utrudnione i z tego też względu trudne jest formułowanie ogólnych zaleceń dotyczących sposobów sporządzania mieszanin do żywienia pozajelitowego, zapewniających ochronę składników przed peroksydacją [8, 10].

### Czynniki stymulujące peroksydację

Jednym z głównych czynników wpływających na peroksydację w mieszaninie jest obecność tlenu.

### Lipid peroxidation in parenteral nutrition admixtures – prooxidative and antioxidative factors, as well as their clinical significance

Parenteral nutrition (PN) is a therapy used for over 50 years in a wide variety of clinical conditions in which oral or enteral feeding is impossible, insufficient or contraindicated. Due to the complex nature of the admixtures composition, they should always be prepared under the supervision of a trained pharmacist in a properly equipped parenteral nutrition unit of hospital pharmacy. PN is a high-alert medication, which means that it can place patients at risk for significant harm when used in error, and even small errors can cause serious outcomes, including death. Parenteral nutrition admixtures contain dozens of active substances and excipients, and their preparation is associated with a high risk of interactions and instabilities. Despite many years of research, the role of individual factors affecting the stability of the mixture is still not fully understood. The major risk includes precipitation of calcium phosphate, aggregation of lipid emulsion droplets, and separation of its phases. Also many chemical reactions can take place during storage and administration. They can be affected by the storage temperature and time, composition of the admixture, particularly the type of lipid emulsion, addition of trace elements, and vitamins. What is more, the exposure to oxygen and light can cause formation of peroxides and other degradation products that can be harmful for the patients, particularly neonates, because their limited antioxidant reserves. Numerous *in vitro* and *in vivo* studies described many different methods of limiting peroxidation process in parenteral nutrition admixtures, including protection from light by covering admixture bag or syringe with polymer foil, as well as using dark color tubing to deliver PN. It was showed that peroxidation process can be also limited by using multilayer bags, impermeable to oxygen. In most studies, addition of multivitamins to admixture has protective effect on lipids, due to antioxidative properties of ascorbic acid and tocopherols, but in some studies the effect was opposite. It was caused by the reaction of light-induced riboflavin with ascorbates, thus the light protection seems to have the major importance. The aim of this review is to present available data on factors stimulating and inhibiting the process of peroxidation in parenteral nutrition admixtures, their importance for the health of nutritionally treated patients, as well as to describe the current guidelines on proper methods of protection of admixtures from peroxidation process.

**Keywords:** lipid peroxidation, total parenteral nutrition, parenteral lipid emulsion, multilayer bags, all in one (AIO), light protection.

© Farm Pol, 2019, 75(11): 638–647

Produkcja emulsji tłuszczowej w przemyśle farmaceutycznym odbywa się w atmosferze azotu, co zapewnia trwałość gotowego preparatu przechowywanego w temperaturze pokojowej w okresie od 1,5 do 2 lat. Jednak podczas sporządzania w aptece szpitalnej mieszaniny do żywienia pozajelitowego, emulsja tłuszczowa ma kontakt z tlenem z powietrza, który stopniowo ulega w niej rozpuszczeniu i aktywuje reakcje utleniania. Z tego względu ważne jest usunięcie powietrza z worka bezpośrednio po sporządzeniu. Potwierdzeniem są wyniki badań Laborie i wsp. [11] dotyczących

**Tabela 1.** Skład jakościowy przykładowej mieszanki *All in one*.

**Table 1.** Qualitative composition of an exemplary All-in-one admixture.

Rodzaj preparatu	Substancje aktywne	Substancje pomocnicze	
<b>Makroskładniki</b>			
Roztwór aminokwasów	<ul style="list-style-type: none"> <li>• izoleucyna</li> <li>• leucyna</li> <li>• lizyny octan</li> <li>• lizyna jednowodna</li> <li>• metionina</li> <li>• fenyloalanina</li> <li>• treonina</li> <li>• tryptofan</li> <li>• walina</li> <li>• arginina</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• histydyna</li> <li>• alanina</li> <li>• glicyna</li> <li>• kwas asparaginowy</li> <li>• kwas glutaminowy</li> <li>• prolina</li> <li>• seryna</li> <li>• tyrozyna</li> <li>• acetylocysteina</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• kwas cytrynowy</li> <li>• woda do wstrzykiwań</li> </ul>
Roztwór węglowodanów	<ul style="list-style-type: none"> <li>• glukoza</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• kwas solny</li> <li>• woda do wstrzykiwań</li> </ul>
Emulsja tłuszczowa	<ul style="list-style-type: none"> <li>• triglicerydy nasyconych kwasów tłuszczowych o średniej długości łańcucha</li> <li>• olej sojowy oczyszczony</li> <li>• ω-3-kwasów triglicerydy</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• sodu wodorotlenek</li> <li>• sodu oleinian</li> <li>• lecytyna z jaja kurzego glicerol</li> <li>• askorbylu palmitynian</li> <li>• α-tokoferol</li> <li>• woda do wstrzykiwań</li> </ul>
<b>Elektrolity</b>			
Roztwory pojedynczych soli	<ul style="list-style-type: none"> <li>• sodu chlorek</li> <li>• potasu chlorek</li> <li>• wapnia glukonian</li> <li>• magnezu siarczan</li> <li>• sodu glicerolofosforan</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• kwas solny</li> <li>• woda do wstrzykiwań</li> </ul>
<b>Inne</b>			
Pierwiastki śladowe	<ul style="list-style-type: none"> <li>• żelaza (II) chlorek czterowodny</li> <li>• cynku chlorek</li> <li>• manganu (II) chlorek czterowodny</li> <li>• miedzi (II) chlorek dwuwodny</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• chromu (III) chlorek sześciowodny</li> <li>• sodu selenin pięciowodny</li> <li>• sodu molibdenian (VI) dwuwodny</li> <li>• potasu jodek</li> <li>• sodu fluorek</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• kwas solny</li> <li>• woda do wstrzyknięć</li> </ul>
Witaminy	<ul style="list-style-type: none"> <li>• retynolu palmitynian</li> <li>• cholekalcyferol</li> <li>• DL-α-tokoferol</li> <li>• kwas askorbowy</li> <li>• kokarboksylaza czterowodna</li> <li>• ryboflawiny sodu fosforan</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• pirydoksyny chlorowodorek</li> <li>• cyjanokobalamina</li> <li>• kwas foliowy</li> <li>• dekspantenol</li> <li>• biotylna</li> <li>• nikotynamid</li> <li>• glicyna</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• fosfolipidy sojowe</li> <li>• kwas glikocholowy</li> <li>• sodu wodorotlenek</li> <li>• kwas solny</li> </ul>
Injectio acidi ascorbici	<ul style="list-style-type: none"> <li>• kwas askorbowy</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• sodu wodorotlenek</li> <li>• sodu formaldehydosulfoksylan</li> <li>• woda do wstrzykiwań</li> </ul>
Ranic	<ul style="list-style-type: none"> <li>• chlorowodorek ranitydyny</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• sodu wodorotlenek</li> <li>• woda do wstrzykiwań</li> </ul>

porównania ilości produktów peroksydacji w mieszankach do żywienia pozajelitowego przeznaczonych dla wcześniaków. Sporządzano je w standardowych warunkach, tj. przy dostępie powietrza oraz w atmosferze azotu. Po 24 h okresie przechowywania sumaryczna ilość produktów peroksydacji w mieszankach bez dostępu tlenu wynosiła ok. 50 μmol/L, natomiast w mieszankach sporządzanych standardowo, zwiększyła się od ok. 90 μmol/L po 1 h do ok. 190 μmol/L po 24 h. Lee i wsp. [12] stwierdzili, że obecność tlenu w nieodpowietrzonych mieszankach może przyczynić się również do powstawania zmian fizycznych, jak np. przebarwień, flokulacji, koalescencji, a nawet rozdziału faz,

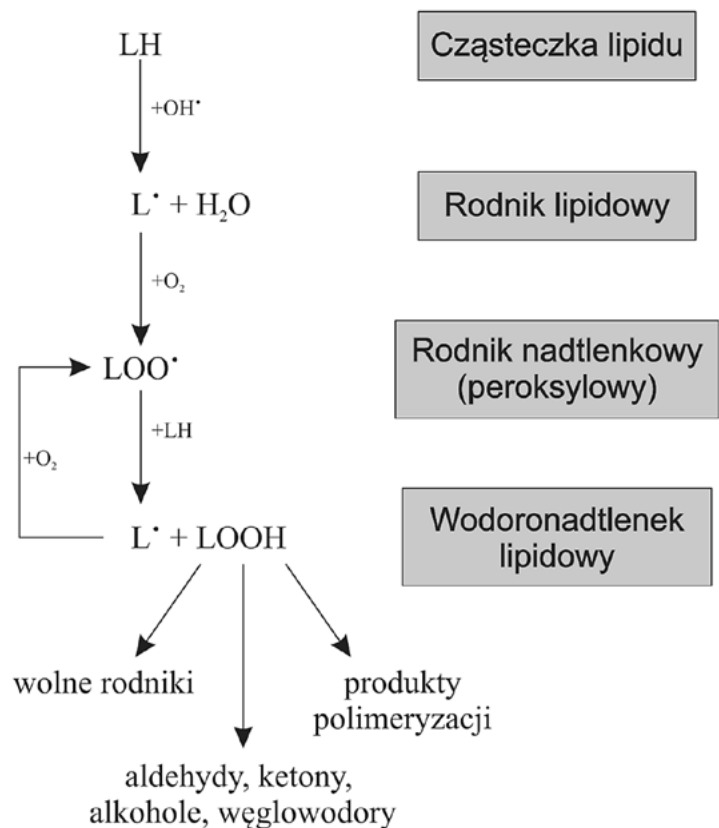
czego nie obserwowano w mieszankach sporządzanych w atmosferze azotu. Można to tłumaczyć tym, że produkty peroksydacji obniżają pH mieszanki, a tym samym powodują rozkład emulsji tłuszczowej i wydzielanie fazy olejowej [13].

Materiały stosowane do produkcji worków na mieszanki do żywienia pozajelitowego różnią się przepuszczalnością dla tlenu. W badaniach stopnia peroksydacji w mieszankach do żywienia pozajelitowego stosuje się różne rodzaje worków. Etylowinylooctan (EVA), powszechnie stosowany i najtańszy materiał, nie stanowi wystarczającej bariery dla tlenu i nie chroni odpowiednio mieszanki przed utlenianiem podczas przechowywania, transportu

i podawania choremu. Z tego względu, worki wielowarstwowe, składające się z 3 lub 6 warstw, charakteryzujące się znacznie większą barierowością, znajdują coraz częściej zastosowanie jako standardowe opakowanie na mieszanki. Według danych z piśmiennictwa, ilość tlenu przenikającego przez worek wielowarstwowy pod ciśnieniem 1 atmosfery wynosi 10 mL/24 h, podczas gdy w przypadku worka z EVA wartość ta jest ok. 100-krotnie większa, tj. 1000 mL/24 h [14]. Ma to bezpośredni wpływ na stopień peroksydacji w mieszaninie. Według Balet i wsp. [15] sumaryczna ilość produktów peroksydacji w workach wielowarstwowych przechowywanych przez 7 lub 14 dni w lodówce, a następnie przez 48 h w temp. 37°C pozostawała zbliżona do wartości początkowej, natomiast w przypadku worków EVA była 15-krotnie większa.

Tlen przenikający przez worki wykonane z EVA stanowi źródło inicjowania nie tylko procesów peroksydacji lipidów, lecz również degradacji witamin, zwłaszcza kwasu askorbowego [14]. Stwierdzono całkowity jego rozpad po 4-7 dniach w mieszaninach przechowywanych w workach EVA [15]. Natomiast w przypadku użycia worków wielowarstwowych, zawartość kwasu askorbowego w mieszaninach przechowywanych przez 7 lub 14 dni w lodówce, a następnie przez 2 dni w temp. 37°C była zbliżona do wartości początkowej i nawet po 3 miesiącach pozostawała nadal na poziomie ok. 80%.

Drugim, równie ważnym czynnikiem indukującym peroksydację składników mieszanki jest promieniowanie świetlne. Wyniki badań dotyczących wpływu tego czynnika jednoznacznie potwierdzają, że naświetlanie mieszanin nasila procesy peroksydacji tłuszczu i witamin. Nie jest jednak wyjaśnione, jaki rodzaj promieniowania ma największy wpływ na procesy peroksydacji i w jaki sposób należy chronić mieszaninę do żywienia pozajelitowego. W związku z tym, przeprowadzono badania mające na celu ocenę wpływu oddziaływania



**Rycina 1.** Schemat reakcji peroksydacji lipidów w mieszaninach do żywienia pozajelitowego [6, 7].

**Figure 1.** Diagram of lipid peroxidation reaction in parenteral nutrition admixtures [6, 7].

naturalnego promieniowania światła dziennego oraz sztucznego oświetlenia na procesy peroksydacji. Prowadzono również badania wpływu na peroksydację promieniowania w zakresie długości fali  $\lambda = 400-520$  nm, gdyż tego rodzaju promieniowanie wykorzystuje się m.in. do naświetlania skóry wcześniaków i noworodków po porodzie, gdy występują objawy żółtaczki. Brak jest jednoznacznych zaleceń odnośnie ochrony mieszanin

**Tabela 2.** Czynniki wpływające na peroksydację.

**Table 2.** Factors affecting peroxidation.

Rodzaj czynnika	Sposoby ograniczenia wpływu na mieszaninę
Światło	<ul style="list-style-type: none"> <li>– stosowanie opakowania ochronnego na worki z mieszaniną</li> <li>– stosowanie zaciemnionych zestawów infuzyjnych i strzykawek (bursztynowe, czarne, żółte)</li> <li>– podawanie mieszaniny w nocy</li> <li>– stosowanie mobilnych pomp do żywienia pozajelitowego, w których mieszanina umieszczona jest w plecaku</li> </ul>
Tlen	<ul style="list-style-type: none"> <li>– dokładne odpowietrzenie mieszaniny po sporządzeniu</li> <li>– stosowanie worków wielowarstwowych (barierowych) nieprzepuszczalnych dla tlenu</li> </ul>
Temperatura	<ul style="list-style-type: none"> <li>– przechowywanie worków w lodówce</li> <li>– w lecie: podaż mieszaniny w klimatyzowanym pomieszczeniu lub w nocy, kiedy temperatura otoczenia ulega obniżeniu</li> </ul>
Pierwiastki śladowe	<ul style="list-style-type: none"> <li>– dodatek bezpośrednio przed podaniem</li> <li>– dodatek witamin działających przeciwutleniająco do mieszaniny</li> </ul>
Ryboflawina	Ryboflawina działa prooksydacyjnie po wzbudzeniu światłem. Jej negatywne działanie ograniczone jest w przypadku podawania razem z antyoksydantami, np. witaminą C, selenem i cynkiem, a także poprzez ochronę przed światłem.

**Tabela 3.** Metody oznaczania produktów peroksydacji opisane w piśmiennictwie.

**Table 3.** Methods for the determination of peroxidation products described in the literature.

Rodzaj oznaczanych produktów peroksydacji	Metoda oznaczenia	Piśmiennictwo
Sumaryczna ilość produktów peroksydacji [mmol/L]	Miareczkowanie jodometryczne	[6] [23]
Sumaryczna ilość produktów peroksydacji [mEq/L]	Miareczkowanie (brak dokładniejszych informacji)	[12]
Sumaryczna ilość produktów peroksydacji [μmol/L równoważników nadtlenu wodoru]	Spektrofotometryczna metoda oznaczenia barwnego kompleksu jonów żelaza (III) z oranżem ksylenyowym (test FOX)	[18][21][22][28]
Sumaryczna ilość produktów peroksydacji [μmol/L równoważników wodoronadtlenku tert-butylu (TBH)]	Spektrofotometryczna metoda oznaczenia barwnego kompleksu jonów żelaza (III) z oranżem ksylenyowym (test FOX)	[11][15] [16] [24] [25] [30] [31]
Sumaryczna ilość produktów peroksydacji [μmol/L równoważników dialdehydu malonowego (MDA)]	Spektrofotometryczna metoda oznaczenia produktów sprzęgania z kwasem tiobarbiturowym (TBARS)	[15] [34]
Dialdehyd malonowy (MDA) [nmol/L]	Wysokosprawna chromatografia cieczowa (HPLC)	[19] [29] [34]
Dialdehyd malonowy (MDA) [nmol/L]	Chromatografia cieczowa połączona ze spektrometrią mas (LC-MS)	[17] [26]
Ilość nadtlenków lipidów [μmol/L]	Wysokosprawna chromatografia cieczowa (HPLC)	[18] [20]

do żywienia pozajelitowego przed promieniowaniem. Z tego względu zabezpiecza się je przed światłem poprzez stosowanie zarówno foliowej osłony zakładanej na worek z mieszaniną, jak i podaż przez zestaw infuzyjny w ciemnym kolorze lub stosowanie tylko zabezpieczenia worka. Ocenie poddawano również wpływ barwy drenów i strzykawkę z mieszaniną na proces peroksydacji, w celu określenia najkorzystniejszego zabezpieczenia przed promieniowaniem.

Steger i Mühlebach [6] oceniali wpływ warunków przechowywania na stopień peroksydacji, pH i zmiany w profilu lipidowym emulsji tłuszczowych zawierających olej sojowy (preparat Intralipid® 20%) lub jego mieszaninę 1:1 z triglicerydami średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych (preparat Lipofundin® 20%). Ilość produktów peroksydacji w emulsjach przechowywanych w szczelnie zamkniętych butelkach szklanych w atmosferze azotu w temperaturze pokojowej wynosiła 0,02 mmol/L w przypadku emulsji Intralipid® oraz ok. 0,1 mmol/L w przypadku emulsji Lipofundin®. Wartości te nie uległy zmianie po miesiącu przechowywania, nawet pomimo braku ochrony emulsji przed światłem słonecznym. Szkło bezbarwne przepuszcza promieniowanie w zakresie widzialnym, natomiast jest praktycznie nieprzepuszczalne dla promieniowania UV. Wyniki przeprowadzonych badań wskazują, że proces peroksydacji jest stymulowany głównie przez promieniowanie ultrafioletowe. Ilość produktów peroksydacji w badanych mieszaninach umieszczonych w dwóch różnych workach z EVA wystawionych na działanie promieniowania słonecznego wynosiła po 5 dniach od 0,47 do 0,64 mmol/L i zwiększyła się do wartości 2,48–3,38 mmol/L po miesiącu, w zależności od rodzaju emulsji

i producenta worka. Natomiast przechowywanie worków z mieszaninami do żywienia pozajelitowego w szafce okazało się korzystne, gdyż identyfikowano mniejszą ilość produktów peroksydacji, w granicach od 0,06 do 0,19 mmol/L po 5 dniach i od 0,52 do 0,99 mmol/L po miesiącu [6].

Z kolei Laborie i wsp. [16] oceniali wpływ rodzaju ochrony przed promieniowaniem na ilość produktów peroksydacji w mieszaninach do żywienia pozajelitowego przeznaczonych dla noworodków. Badano mieszaniny umieszczone w worku osłoniętym przed światłem czarną folią i podawane przez zestaw infuzyjny bezbarwny, pomarańczowy, żółty albo czarny. Ilość produktów peroksydacji w mieszaninach umieszczonych w workach zabezpieczonych przed światłem, ale podawanych przez bezbarwne zestawy infuzyjne, była zbliżona do wartości uzyskanych dla mieszanin eksponowanych na promieniowanie świetlne. Świadczy to o tym, że nawet krótki czas przepływu mieszaniny przez zestaw infuzyjny ma wpływ na wytworzenie się znacznej ilości produktów peroksydacji. W przypadku użycia czarnych i żółtych drenów, ilość produktów peroksydacji była odpowiednio 2-krotnie i 3,5-krotnie mniejsza. Natomiast dreny pomarańczowe nie stanowiły dobrego zabezpieczenia, gdyż ilość produktów peroksydacji była tylko o ok. 30% mniejsza.

Wyniki te nie znalazły potwierdzenia w badaniach prowadzonych przez Jalabert i wsp. [17]. Zarówno częściowa, jak i całkowita ochrona przed promieniowaniem świetlnym przyniosła zbliżone korzyści w postaci zmniejszonego po 24 h w mieszaninie stężenia dialdehydu malonowego (MDA) o ok. 50% w stosunku do mieszaniny bez osłony.

W kolejnych badaniach wykazano, że ochrona drenów przed światłem zmniejsza intensywność



procesu peroksydacji, ale nie hamuje go całkowicie [18]. Jedynym skutecznym rozwiązaniem było owinięcie drenów folią aluminiową. Zastosowanie drenów w kolorze ciemnobrązowym, bursztynowym i białym nieprzezroczystym skutkowało zmniejszeniem powstawania produktów peroksydacji odpowiednio o ok. 75%, 55% i 22%, w stosunku do mieszaniny kontrolnej ekspozycji na działanie światła. Dreny przezroczyste nie stanowiły natomiast żadnej ochrony przed promieniowaniem.

Picaud i wsp. [19] prowadzili również badania dotyczące powstawania produktów peroksydacji w kompletnych mieszaninach przeznaczonych do żywienia pozajelitowego wcześniaków. Oceny dokonano w oparciu o wyniki badań dla 9 mieszanin zabezpieczonych przed działaniem światła i 9 mieszanin niezabezpieczonych, przechowywanych w workach EVA w temperaturze pokojowej. Ilość dialdehydu malonowego (MDA) w próbkach pobranych bezpośrednio po sporządzeniu wynosiła średnio 152–179 nmol/L. Po 24 h, w mieszaninach zabezpieczonych przed działaniem światła, zwiększyła się do wartości 335 nmol/L, natomiast w workach bez ochrony wzrosła ok. 80-krotnie, gdyż średnia wartość stężenia MDA wynosiła 13880 nmol/L. Wartości te znacznie przewyższały stężenia MDA wykrywane w surowicy dzieci przed wdrożeniem żywienia pozajelitowego, tj. od 98 nmol/L do 315 nmol/L. Tak więc mieszaniny do żywienia pozajelitowego niezabezpieczone przed działaniem światła mogą stać się źródłem znacznego zwiększenia stężenia produktów peroksydacji w surowicy krwi, a tym samym wywołać toksyczny efekt.

Potwierdzono również szczególnie istotny wpływ na proces peroksydacji światła stosowanego do fototerapii noworodków. Według Silvers i wsp. [18] światło takie powoduje powstanie ok. 2-krotnie większej ilości produktów peroksydacji niż światło dzienne i nawet w przypadku podawania emulsji tłuszczowej przez ciemnobrązowe dreny odnotowano znaczący ich wzrost do wartości ok. 500  $\mu\text{mol/L}$ . Stwierdzono również niekorzystny wpływ światła fototerapii na trwałość witamin obecnych w mieszaninach. Ilość ryboflawiny w emulsji tłuszczowej z preparatami Soluvit® i Vitlipid® po naświetlaniu w drenach przezroczystych zmniejszyła się o 60%, a w przypadku drenów brązowych o ok. 10%. Kwas askorbowy z kolei ulegał w tych samych warunkach degradacji odpowiednio o ok. 60% i 50%.

Również Laborie i wsp. [16] oraz Neuzil i wsp. [20] na podstawie własnych badań stwierdzili 2- do 6,5-krotne zwiększenie stężenia produktów peroksydacji w mieszaninach ekspozycyjnych na światło fototerapii w porównaniu z ekspozycjami na światło dzienne.

Z danych z piśmiennictwa wynika, że sumaryczna ilość produktów peroksydacji w mieszaninach dla dzieci jest wielokrotnie większa niż w mieszaninach dla dorosłych. W stosunku do objętości krwi pacjenta, wartości podawane podczas 24 h wlewu wynosiły odpowiednio 400–500  $\mu\text{mol/L}$  i 5–10  $\mu\text{mol/L}$ . Jest to o tyle istotne, że w modelach komórkowych i tkankowych odnotowywano działanie toksyczne produktów peroksydacji w stężeniach poniżej 100  $\mu\text{mol/L}$  [11].

Wpływ promieniowania na powstawanie produktów peroksydacji lipidów zależy nie tylko od sposobu zabezpieczenia mieszaniny od światła, lecz również od rodzaju kwasów tłuszczowych występujących w emulsji tłuszczowej. Kwasy tłuszczowe  $\omega$ -3 zawarte w olejach rybich mają w strukturze więcej wiązań podwójnych niż kwasy tłuszczowe występujące w olejach roślinnych, są więc teoretycznie bardziej podatne na proces peroksydacji. Jednak w badaniach porównawczych dotyczących ilości drugorzędowych produktów peroksydacji powstających w mieszaninach zawierających emulsję z olejem sojowym (preparat Intralipid® 20%) lub emulsję z olejem rybim (preparat Omegaven® 10%) stwierdzono, że sumaryczne stężenia produktów peroksydacji były podobne w obydwu rodzajach emulsji. Po zastosowaniu ochrony przed światłem identyfikowano podobny poziom zmniejszenia stężenia produktów peroksydacji. Ze względu na różną strukturę chemiczną olejów w badanych emulsjach i stosunek ilościowy kwasów  $\omega$ -3/ $\omega$ -6, w wyniku peroksydacji powstawały w nich inne substancje. W przypadku emulsji Intralipid® stwierdzono ok. 5-krotnie większą ilość 4-hydroksynonenalu niż w przypadku emulsji Omegaven®, co jest istotne ze względu na jego działanie hepatotoksyczne. Przy długotrwałej podaży może doprowadzić do niewydolności wątroby związanej z niewydolnością jelit (ang. *Intestinal Failure Associated Liver Disease*, IFALD), stanowiącej jedno z najcięższych powikłań przewlekłego żywienia pozajelitowego. Emulsje z olejami rybimi mogą być w takim przypadku korzystniejsze, nawet pomimo większej podatności na peroksydację niż emulsje z olejem sojowym. Znajduje to potwierdzenie w wynikach badań markerów stanu zapalnego i stresu oksydacyjnego po podaniu ww. mieszanin świnkom morskim. Pomimo podobnych ilości sumarycznych produktów peroksydacji w obu mieszaninach, markery te w przypadku emulsji z olejem rybim były na poziomie zbliżonym do próby kontrolnej, zaś w przypadku emulsji z olejem sojowym uległy istotnemu zwiększeniu [21].

W badaniach Jalabert i wsp. [17] stwierdzono także różnice w ilości produktów peroksydacji w mieszaninach zawierających inne emulsje

tłuszczowe, jednak wyniki nie były istotne statystycznie.

Dane z piśmiennictwa wskazują, że obecność emulsji tłuszczowej w mieszaninie może hamować proces peroksydacji i rozkładu witamin, ponieważ jej mleczny kolor i brak przezroczystości stanowi barierę dla promieni świetlnych [22]. Ilość nadtlenku wodoru powstała pod wpływem światła w mieszaninach witamin z emulsją tłuszczową była o ok. 40% mniejsza niż w przypadku beztłuszczowej mieszaniny witamin z roztworem glukozy.

Kompletna mieszanina do żywienia pozajelitowego, poza makroskładnikami, elektrolitami i witaminami, powinna zawierać również odpowiednią ilość pierwiastków śladowych. Pomimo stosowania ich w małych dawkach, wyrażanych w mikromolach, mogą mieć istotny wpływ na stabilność preparatu, ze względu na to, że są katalizatorami reakcji utleniania. Działanie takie przypisuje się głównie jonom żelaza i miedzi. Steger i Mühlebach [23] dodawali zestaw pierwiastków śladowych do emulsji tłuszczowej Intralipid® umieszczonej w worku z EVA i przechowywali ją w różnych warunkach temperatury i promieniowania. W emulsjach zawierających pierwiastki śladowe ilość produktów peroksydacji była nawet 6,5-krotnie większa niż w emulsjach bez ich dodatku. Jednak głównym czynnikiem odpowiedzialnym za wzrost ilości produktów peroksydacji była temperatura i ekspozycja emulsji na światło dzienne. W mieszaninach zawierających pierwiastki śladowe, przechowywanych w lodówce w folii ochronnej, ilość produktów peroksydacji była niewielka przez co najmniej 8 dni. Stanowiła wartość ok. 6-krotnie mniejszą niż w mieszaninie bez pierwiastków śladowych, poddanej działaniu światła słonecznego i przechowywanej w temp. pokojowej przez taki sam czas.

### Czynniki hamujące proces peroksydacji

Minimalizowanie narażenia mieszaniny żywieniowej na czynniki prooksydacyjne można uzyskać stosując wielowarstwowe worki, zaciemnione drewno, folie ochronne na worek z mieszaniną oraz przechowywanie w lodówce. W piśmiennictwie wskazuje się także na antyoksydacyjne działanie witamin dodawanych do mieszanin żywieniowych. Według Neuzil i wsp. [20] dodatek witaminy C do emulsji tłuszczowej zmniejsza ilość produktów peroksydacji w podobnym stopniu jak całkowite zabezpieczenie przed promieniowaniem świetlnym. Po 24 h ekspozycji emulsji na światło stosowane do fototerapii, ilość nadtlenków triglicerydów zwiększyła się od wartości 7,8  $\mu\text{mol/L}$  do wartości 633,9  $\mu\text{mol/L}$ . Dodatek witaminy C do emulsji w ilości 1 mmol/L (198 mg/L) spowodował

zmniejszenie ilości powstających nadtlenków o ok. 95%. Nie stwierdzono natomiast korzystnego wpływu witaminy E na stopień peroksydacji w badanych emulsjach tłuszczowych.

Połączenie preparatu Vitalipid® zawierającego witaminy rozpuszczalne w tłuszczach, tj. A, D, E i K z emulsją Intralipid®, nie spowodowało znaczącego zmniejszenia stężenia nadtlenków lipidów [18]. Natomiast jednoczesny dodatek preparatu Vitalipid® i Soluvit® lub preparatu wielowitaminowego, a więc zarówno witamin rozpuszczalnych w tłuszczach, jak i w wodzie, spowodował, że ilość nadtlenków po 24 h była bliska zeru. Wyniki badań wskazują na znaczącą rolę antyoksydacyjną kwasu askorbowego i jego aktywnych pochodnych w mieszaninach do żywienia pozajelitowego. Mniejsze znaczenie ma natomiast witamina E.

Tokoferole w stężeniu od kilkudziesięciu do kilkuset mg/L zawarte są we wszystkich emulsjach tłuszczowych stosowanych do żywienia pozajelitowego. Substancje te są naturalnymi składnikami olejów używanych do produkcji emulsji. Dodawane są do nich również w procesie produkcji w celu zabezpieczenia przed utlenieniem w trakcie przechowywania. Steger i Mühlebach [23] w badaniach wpływu tokoferoli na stopień peroksydacji w emulsjach tłuszczowych stwierdzili brak liniowej zależności pomiędzy stężeniem tokoferoli a ilością produktów peroksydacji. W badaniach emulsji Intralipid® 20%, Lipidem® 20%, Lipovenos® 20% i Lipofundin® MCT/LCT 20% prowadzonych w temp. 40°C, ilość produktów peroksydacji zwiększała się liniowo w czasie, zaś ilość tokoferoli zmniejszała się w sposób nieproporcjonalny. Stwierdzono również, że nie ma związku pomiędzy początkową zawartością tokoferoli a odpornością emulsji na peroksydację. Mimo że emulsja Lipidem® 20% zawierała najwięcej tokoferoli, była najbardziej podatna na peroksydację. Autorzy sugerują, że  $\alpha$ -tokoferol działa antyoksydacyjnie tylko, jeżeli jego zawartość w emulsji wynosi poniżej 100 mg/kg oleju (~20 mg/kg emulsji o stężeniu 20%), zaś przy wyższych wartościach może wykazywać działanie prooksydacyjne.

Skouroliakou i wsp. [24] sugerują, że tokoferole mają działanie antyoksydacyjne, ale tylko do pewnego czasu. W badaniach kompletnych mieszanin do żywienia pozajelitowego, umieszczonych w workach EVA, oznaczano produkty peroksydacji po 24 h, 48 h i 7 dniach przechowywania zarówno w temperaturze pokojowej, jak i w lodówce. Ich ilość po 24 h była 1,5-1,7-krotnie mniejsza w mieszaninach zawierających kompletny zestaw witamin niż w mieszaninach bez dodatku witamin rozpuszczalnych w tłuszczach. Różnice te po 7 dniach były natomiast nieznaczące. Zawartość  $\alpha$ -tokoferolu po 24 h zmniejszyła się w zależności od warunków

przechowywania o 3,0–10,5%, natomiast po 7 dniach o ok. 25%.

Pomimo że dodatek witamin do mieszanin jest zalecany przez wszystkie wytyczne dotyczące leczenia żywieniowego, niektóre wyniki badań wskazują na niekorzystny ich wpływ na proces peroksydacji w mieszaninach do żywienia pozajelitowego. Tłumaczone jest to przede wszystkim interakcją kwasu askorbowego z ryboflawiną po jej indukcji promieniowaniem, podczas ekspozycji mieszaniny na promieniowanie słoneczne lub światło fototerapii.

Lavoie i wsp. [25] w badaniach wpływu różnych czynników na stopień peroksydacji w mieszaninach stwierdzili, że witaminy są głównym składnikiem prooksydacyjnym, a ich dodatek do worka w przypadku mieszaniny beztłuszczowej zwiększa ilość produktów peroksydacji 10-krotnie, zaś w przypadku mieszaniny z emulsją tłuszczową 4-krotnie. Efekt ten tłumaczono raczej obecnością w preparacie wielowitaminowej substancji pomocniczych, tj. polisorbatu 80 i 20 o potwierdzonej podatności na peroksydację. Do preparatów wielowitaminowych stosowanych obecnie w żywieniu pozajelitowym nie dodaje się syntetycznych solubilizatorów, a jedynie fosfolipidy sojowe. Z tego względu negatywny wpływ polisorbatów nie ma obecnie znaczenia klinicznego.

Grand i wsp. [26] oceniali wpływ dodatku preparatu witaminowego, pierwiastków śladowych i jonów żelaza (III) oraz ekspozycji na światło na stopień peroksydacji w mieszaninach do żywienia pozajelitowego stosowanych na oddziale intensywnej terapii noworodka. Stwierdzono, że w mieszaninach ekspozycyjnych na promieniowanie słoneczne, dodatek witamin generował 4-krotnie większe ilości dialdehydu malonowego (MDA) niż dodatek samych pierwiastków śladowych. W przypadku zastosowania ochrony przed światłem obserwowano odwrotną zależność, gdyż w mieszaninie z pierwiastkami śladowymi ilość MDA była 1,5-krotnie większa niż w mieszaninie z samymi witaminami. Stwierdzono, że głównym czynnikiem odpowiedzialnym za powstawanie produktów peroksydacji jest promieniowanie świetlne, zaś dodatek witamin działa antyoksydacyjnie tylko pod warunkiem ochrony mieszaniny przed jego wpływem.

### **Efekt biologiczny**

Stopień szkodliwości produktów peroksydacji zależy m.in. od wieku pacjenta, ogólnego stanu zdrowia, występowania chorób towarzyszących, długości terapii żywieniowej, czynników jatrogennych, takich jak: fototerapia, wentylacja mechaniczna i zabiegi operacyjne. Negatywny wpływ produktów peroksydacji został potwierdzony wieloma

badaniami, zarówno na izolowanych komórkach [27], zwierzętach laboratoryjnych [28], jak i w randomizowanych badaniach klinicznych [29, 30]. Podaż mieszanin zawierających produkty peroksydacji wiązano m.in. ze wzrostem ryzyka wystąpienia niealkoholowego stłuszczenia wątroby [28], przewlekłej choroby płucnej u wcześniaków [30], retinopatii wcześniaczej, wydłużeniem czasu hospitalizacji, a także z istotnym wzrostem śmiertelności [29, 30].

W badaniach prowadzonych na świnkach morskich obserwowano znaczny wzrost częstości występowania stłuszczenia wątroby po podaniu mieszaniny do żywienia pozajelitowego z witaminami, poddanej działaniu promieniowania świetlnego [28]. Wykazano, że przyczyną generowania reaktywnych form tlenu była przede wszystkim ryboflawina (witamina B<sub>2</sub>), która po indukcji światłem działała katalitycznie w reakcjach oksydacji aminokwasów, lipidów i kwasu askorbowego. W przypadku zastosowania mieszaniny z preparatem wielowitaminowym bez ryboflawiny stwierdzono poziom produktów peroksydacji i stopień stłuszczenia wątroby podobny do próby kontrolnej. Preparat wielowitaminowy z ryboflawiną dodawany do mieszaniny do żywienia pozajelitowego miał istotne działanie antyoksydacyjne, jednak tylko pod warunkiem, że mieszanina nie była ekspozycyjna na działanie światła.

Produkty peroksydacji mają także wpływ na funkcję układu oddechowego. Lavoie i wsp. [31] stwierdzili postępujące włóknienie płuc i zmniejszenie rozwoju nowych pęcherzyków płucnych u świnek morskich po podaniu mieszaniny do żywienia pozajelitowego zawierającej preparat wielowitaminowy i ekspozycyjnej na działanie światła.

Wyniki badań na modelach zwierzęcych zostały potwierdzone w badaniach noworodków żywno-nych pozajelitowo w odniesieniu do toksycznego wpływu produktów peroksydacji na funkcję płuc i w pewnych przypadkach także na zwiększoną śmiertelność [29, 30, 32, 33]. Uzyskane wyniki nie były jednak istotne statystycznie z uwagi na liczebność analizowanych grup lub ich dużą heterogeniczność.

Natomiast nie potwierdzono wpływu zabezpieczenia mieszanin przed działaniem światła na częstotliwość występowania infekcji, krwawienia dokomorowego, uszkodzeń mózgu, martwiczego zapalenia jelit ani stłuszczenia wątroby [29, 34].

Z kolei w przypadku wcześniaków i noworodków zanotowano podwyższony poziom glukozy i triglicerydów we krwi w grupie, której podawano mieszaniny niezabezpieczone przed światłem [4]. Stwierdzono również, że produkty peroksydacji mogą działać wazokonstrykcyjnie na naczynia krwionośne jelit, a przez to zmniejszać tolerancję



na dietę podawaną enteralnie i utrudniać wdrażanie żywienia dojelitowego u wcześniaków, u których mieszanina narażona była na działanie promieniowania świetlnego [35]. Badania te prowadzono krótkoterminowo i na niewielkich grupach, dlatego dla sformułowania ogólnych wniosków konieczne jest ich potwierdzenie w dużych randomizowanych badaniach klinicznych.

### Wytyczne dotyczące ochrony mieszanin przed peroksydacją

Mimo braku jednoznacznego potwierdzenia w warunkach klinicznych znaczenia dla zdrowia pacjentów ochrony mieszaniny przed światłem, w wielu aktualnych wytycznych dotyczących metod sporządzania, przechowywania i podawania mieszanin do żywienia pozajelitowego znajdują się zalecenia ich ochrony przed światłem.

Amerykańskie Towarzystwo Żywienia Pozajelitowego i Dojelitowego (ASPEN) w opracowanych w 2013 r. wytycznych zawarło zalecenie ochrony przed działaniem światła mieszanin do żywienia pozajelitowego, szczególnie stosowanych w neonatologii. Wskazano by zabezpieczyć worki przed działaniem światła i stosować czarne lub bursztynowe zestawy infuzyjne. Zwrócono jednak uwagę na brak wiarygodnych danych określających wpływ produktów peroksydacji na zdrowie i podkreślono konieczność prowadzenia dalszych badań w tym zakresie [36].

W wydana w 2018 r. wspólnych wytycznych Europejskiego Towarzystwa Gastroenterologii, Hepatologii i Żywienia Pediatricznego (ESPGHAN), Europejskiego Towarzystwa Żywienia Klinicznego i Metabolizmu (ESPEN), Europejskiego Towarzystwa Badań Pediatricznych (ESPR) i Chińskiego Towarzystwa Żywienia Pozajelitowego i Dojelitowego (CSPEN) zwrócono uwagę na problem peroksydacji w aspekcie doboru emulsji tłuszczowej, ochrony przed światłem i wyboru worków wielowarstwowych jako opakowania [37–41]. Emulsje pierwszej generacji, tj. zawierające wyłącznie olej sojowy, powinny być zastępowane złożonymi emulsjami zawierającymi oliwę z oliwek, lipidy ze średnio łańcuchowymi kwasami tłuszczowymi (MCT) lub oleje rybne, szczególnie w przypadku żywienia pozajelitowego trwającego dłużej niż kilka dni. Ponadto, zaleca się pełną ochronę przed światłem mieszaniny, tj. zarówno w worku lub strzykawce, jak i podczas jej przepływu przez dreny zestawu infuzyjnego oraz sporządzanie mieszanin pediatrycznych w workach wielowarstwowych, pozwalających na minimalizowanie wpływu tlenu na stopień peroksydacji składników mieszaniny [40, 41].

W „Farmaceutycznych Standardach Sporządzania Mieszanin do Żywienia Pozajelitowego Polskiego

Towarzystwa Farmaceutycznego” [2] w rozdziale poświęconym sposobom sporządzania mieszanin podkreśla się, że po ich przygotowaniu, bez względu na zastosowaną metodę, powinno się zawsze odwieźć worek, a następnie nałożyć na niego folię chroniącą przed światłem. Natomiast w rozdziale poświęconym kontroli procesu sporządzania umieszczono zalecenie ochrony przed nadmiernym naświetleniem mieszanin podczas transportu oraz konieczności przechowywania w temperaturze od +2°C do +8°C. Zabiegi takie mają na celu m.in. zmniejszenie ryzyka rozkładu witamin i tłuszczów oraz powstania toksycznych produktów w mieszaninie, w tym głównie produktów peroksydacji [2].

### Podsumowanie

Rola, jaką wywierają produkty peroksydacji *in vivo* nie została w pełni poznana. Wyniki licznych badań wskazują jednak na ich potencjalnie niekorzystny wpływ na organizm ludzki. Uzasadnione jest więc stosowanie osłony przed światłem, podczas przechowywania i infuzji mieszaniny do żywienia pozajelitowego, w celu zmniejszenia intensywności procesu peroksydacji. Kluczowy dla ochrony lipidów i witamin zawartych w mieszaninie do żywienia pozajelitowego przed utlenianiem jest nie tylko ich skład, lecz w znacznej mierze również proces ich sporządzania, przechowywania, transportu i podawania chorym. Ochrona przed światłem powinna być zatem stosowana na każdym etapie od sporządzenia mieszaniny, aż do zakończenia wlewu u chorego, zwłaszcza że jej koszty w stosunku do całego procesu leczenia są znikome.

Otrzymano: 2019.11.13 · Zaakceptowano: 2019.11.19

### Piśmiennictwo

1. Pironi L, Arends J, Bozzetti F, Cuerda C, Gillanders L, Jeppesen PB, Jeppesen PB, Joly F, Kelly D, Lal S, Staun M, Szczepanek K, Van Gossum A, Wanten G, Schneider SM. The Home Artificial Nutrition & Chronic Intestinal Failure Special Interest Group of ESPEN: ESPEN guidelines on chronic intestinal failure in adults. *Clin Nutr*. 2016; 35(2): 247–307.
2. Balcerzak E, Chmal-Jagiello K, Ciszewska-Jędrasik M, Górecka A, Halicki K, Jankowiak-Gracz H, Łohynowicz A, Malinger K, Piętko M, Tobolska-Klimek E, Sot R, Stawny M, Zamarska J, Anisimowicz I. Farmaceutyczne standardy sporządzania mieszanin do żywienia pozajelitowego Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego. Kraków: Krakowskie Wydawnictwo Scientifica Sp. z o.o., 2017, ISBN: 978-83-936527-5-4.
3. Stawny M, Olijarczyk R, Jaroszkiewicz E, Jelińska A. Pharmaceutical point of view on parenteral nutrition. *Sci World J. Volume 2013*. Article ID 415310 <http://dx.doi.org/10.1155/2013/415310>.
4. Hoff DS, Michaelson AS. Effects of light exposure on total parenteral nutrition and its implications in the neonatal population. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2009; 14(3): 132–143.
5. Lavoie JC, Chessex P. Parenteral nutrition and oxidant stress in the newborn: A narrative review. *Free Radic Biol Med* 2019; 142:155–167.
6. Steger PJK, Mühlebach SF. In Vitro Oxidation of IV Lipid Emulsions in Different All-in-One Admixture Bags Assessed by an Iodometric Assay and Gas-Liquid Chromatography. *Nutrition* 1997; 13(2):133–140.

7. Nowak I, Dąbrowska M, Zielińska A. Produkty utleniania lipidów jako potencjalny problem zdrowotny oraz analityczny. *Chemik*. 2015; 69(2):89–94.
8. Khanum R, Thevanayagam H. Lipid peroxidation: Its effects on the formulation and use of pharmaceutical emulsions. *Asian J Pharm Sci* 2017; 12(5): 401–411.
9. Hardy G, Puzovic M. Formulation, stability, and administration of parenteral nutrition with new lipid emulsions. *Nutr Clin Pract*. 2009; 24(5): 616–625.
10. Halliwell B, Chirico S. Lipid peroxidation: its mechanism, measurement, and significance. *Am J Clin Nutr*. 1993; 57(S): 715S–725S.
11. Laborie S, Lavoie J-C, Pineault M, Chessex P. Contribution of Multivitamins, Air, and Light in the Generation of Peroxides in Adult and Neonatal Parenteral Nutrition Solutions. *Ann Pharmacother*. 2000; 34: 440–445.
12. Lee MD, Yoon JE, Kim SI, Kim IC. Stability of total nutrient admixtures in reference to ambient temperatures. *Nutrition* 2003; 19(10): 886–890.
13. Hardy G, Allwood MC. Oxidation of intravenous lipid emulsions. *Nutrition* 1997; 13(3): 230.
14. Allwood MC, Kearney MCJ. Compatibility and stability of additives in parenteral nutrition admixtures. *Nutrition* 1998; 14(9): 697–706.
15. Balet A, Cardona D, Jané S, Molins-Pujol AM, Sánchez Quesada JL, Gich I, Manges A. Effects of Multilayered Bags vs Ethylvinyl-acetate Bags on Oxidation of Parenteral Nutrition. *J Parenter Enter Nutr*. 2004;28(2):85–91.
16. Laborie S, Lavoie J-C, Pineault M, Chessex P. Protecting solutions of parenteral nutrition from peroxidation. *J Parenter Enter Nutr*. 1999; 23(2): 104–108.
17. Jalabert A, Grand A, Steghens JP, Barbotte E, Pigue C, Picaud JC. Lipid peroxidation in all-in-one admixtures for preterm neonates: Impact of amount of lipid, type of lipid emulsion and delivery condition. *Acta Paediatr Int J Paediatr*. 2011; 100(9): 1200–1205.
18. Silvers KM, Sluis KB, Darlow BA, McGill F, Stocker R, Winterbourn CC. Limiting light-induced lipid peroxidation and vitamin loss in infant parenteral nutrition by adding multivitamin preparations to Intralipid. *Acta Paediatr* 2001; 90: 242–249.
19. Picaud JC, Steghens JP, Auxenfans C, Barbieux A, Laborie S, Claris O. Lipid peroxidation assessment by malondialdehyde measurement in parenteral nutrition solutions for newborn infants: a pilot study. *Acta Paediatr* 2004; 93: 241–245.
20. Neuzil J, Darlow BA, Inder TE, Sluis KB, Winterbourn CC, Stocker R. Oxidation of parenteral lipid emulsion by ambient and phototherapy lights: Potential toxicity of routine parenteral feeding. *J Pediatr*. 1995; 126(5): 785–790.
21. Miloudi K, Comte B, Rouleau T, Montoudis A, Levy E, Lavoie J. The mode of administration of total parenteral nutrition and nature of lipid content influence the generation of peroxides and aldehydes. *Clin. Nutr*. 2012; 31: 526–534.
22. Silvers KM, Darlow BA, Winterbourn CC. Lipid peroxide and hydrogen peroxide formation in parenteral nutrition solutions containing multivitamins. *J Parenter Enter Nutr*. 2001; 25(1): 14–17.
23. Steger PJK, Mühlebach SF. Lipid peroxidation of IV lipid emulsions in TPN bags: The influence of tocopherols. *Nutrition* 1998; 14(2): 179–185.
24. Skouroliakou M, Matthaiou C, Chiou A, Panagiotakos D, Gounaris A, Nunn T, Andrikopoulos N. Physicochemical stability of parenteral nutrition supplied as all-in-one for neonates. *J Parenter Enter Nutr*. 2008; 32(2): 201–209.
25. Lavoie JC, Bélanger S, Spalinger M, Chessex P. Admixture of a multivitamin preparation to parenteral nutrition: the major contributor to in vitro generation of peroxides. *Pediatrics* 1997; 99(3): e6. DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.99.3.e6>.
26. Grand A, Jalabert A, Mercier G, Florent M, Hansel-Esteller S, Cambonie G, Steghens JP, Picaud JC. Influence of vitamins, trace elements, and iron on lipid peroxidation reactions in all-in-one admixtures for neonatal parenteral nutrition. *J Parenter Enter Nutr*. 2011; 35(4): 505–510.
27. Lavoie J-C, Chessex P. Gender related response to a tert-butyl hydroperoxide-induced oxidation in human neonatal tissue. *Free Radic Biol Med*. 1994; 16(3): 307–313.
28. Chessex P, Lavoie JC, Rouleau T, Brochu P, St-Louis P, Lévy E, et al. Photooxidation of parenteral multivitamins induces hepatic steatosis in a neonatal guinea pig model of intravenous nutrition. *Pediatr Res*. 2002; 52(6): 958–963.
29. Laborie S, Denis A, Dassieu G, Bedu A, Tourneux P, Pinquier D, Ker-morvant E, Millet V, Klosowski S, Patural H, Clamadieu C, Brunhes A, Walther M, Jaisson-Hot I, Mandy B, Claris O. Shielding Parenteral Nutrition Solutions from Light: A randomized Controlled Trial. *J Parenter Enter Nutr*. 2015; 39(6): 729–737.
30. Bassiouny MR, Almarsafawy H, Abdel-Hady H, Nasef N, Hammad TA, Aly H. A randomized controlled trial on parenteral nutrition, oxidative stress, and chronic lung diseases in preterm infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009; 48(3): 363–369.
31. Lavoie JC, Rouleau T, Chessex P. Interaction between ascorbate and light-exposed riboflavin induces lung remodeling. *J Pharmacol Exp Ther*. 2004; 311(2): 634–639.
32. Chessex P, Harrison A, Khashu M, Lavoie JC. In Preterm Neonates, is the Risk of Developing Bronchopulmonary Dysplasia Influenced by the Failure to Protect Total Parenteral Nutrition from Exposure to Ambient Light? *J Pediatr*. 2007; 151(2): 213–214.
33. Sherlock R, Chessex P. Shielding parenteral nutrition from light: Does the available evidence support a randomized, controlled trial? *Pediatrics*. 2009; 123(6): 1529–1533.
34. Weinberger B, Watorek K, Strauss R, Witz G, Hiatt M, Hegyi T. Association of lipid peroxidation with hepatocellular injury in preterm infants. *Crit Care*. 2002; 6(6): 521–525.
35. Khashu M, Harrison A, Lalari V, Gow A, Lavoie JC, Chessex P. Photoprotection of Parenteral Nutrition Enhances Advancement of Minimal Enteral Nutrition in Preterm Infants. *Semin Perinatol*. 2006; 30(3): 139–145.
36. Ayers P, Adams S, Boullata J, Gervasio J, Holcombe B, Kraft MD, Marshall N, Neal A, Sacks G, Seres D, Worthington P. A.S.P.E.N. Parenteral nutrition safety consensus recommendations. *J Parenter Enter Nutr*. 2014; 38(3): 296–333.
37. Lapillonne A, Fidler Mis N, Goulet O, van den Akker CHP, Wu J, Koletzko B. The ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN working group on pediatric parenteral nutrition. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition. *Lipids. Clin Nutr*. 2018; 37(6): 2324–2336.
38. Hill S, Ksiazek J, Prell C, Tabbers M, Braegger C, Bronsky J. The ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN working group on pediatric parenteral nutrition. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Home parenteral nutrition. *Clin Nutr*. 2018; 37(6): 2401–2408.
39. Bronsky J, Campoy C, Braegger C, Braegger C, Bronsky J, Cai W. The ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN working group on pediatric parenteral nutrition. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Vitamins. *Clin Nutr*. 2018; 37(6): 2366–2378.
40. Hartman C, Shamir R, Simchowicz V, Lohner S, Cai W, Decsi T. The ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN working group on pediatric parenteral nutrition. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Complications. *Clin Nutr*. 2018; 37(6): 2418–2429.
41. Puntis JWL, Hojsak I, Ksiazek J, Braegger C, Bronsky J, Cai W. The ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN working group on pediatric parenteral nutrition. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Organisational aspects. *Clin Nutr*. 2018; 37(6): 2392–2400.