

Visolie bij langdurige parenterale voeding bij kinderen

OMEGA-3-VETZUREN HEBBEN GUNSTIG EFFECT OP LEVER

Robbert A.M. Strijbosch, Thelma L. van den Hoonaard, Joanne F. Olieman, Johanna C. Escher, Ian P. Alwayn en Hanneke Meijers-IJsselstijn

Gerelateerd artikel: Ned Tijdschr Geneesk. 2010;154:A2316

Dames en heren,

Sinds de jaren 60 van de vorige eeuw wordt totale parenterale voeding (TPV) toegepast bij patiënten met een zogenaamd korte-darmsyndroom. Bij dit syndroom is sprake van onvoldoende capaciteit van de darm om voedingsstoffen op te nemen, hetzij door onvoldoende darm lengte (anatomisch korte-darmsyndroom) of door afwijkende functie (functioneel korte-darmsyndroom). Het komt voor zowel bij kinderen als volwassenen. In Nederland is de inschatting dat het korte-darmsyndroom bij kinderen ontstaat bij ongeveer 14 per 100.000 levendgeborenen.

Langdurig gebruik van TPV is gerelateerd aan verschillende complicaties. Onderbreking van de enterohepatische kringloop kan leiden tot het ontstaan van metabole stoornissen, cholestase, leversteatose, steatohepatitis, leverfibrose met uiteindelijk cirrose en terminaal leverfalen.^{1,2} In de laatste gevallen spreekt men van TPV-gerelateerde leverziekte. De prevalentie hiervan bij chronische gebruikers kan, afhankelijk van de gehanteerde definitie, oplopen tot 65%.³ De prevalentie van deze leverziekte is bij kinderen hoger dan bij volwassenen, en het ziektebeloop is sneller progressief. De redenen hiervoor zijn leverimmaturiteit, het ondergaan van relatief grote darmresecties en grotere ontvankelijkheid voor (lijn) infecties.

Normaliter wordt de galafvloed gestimuleerd door galzuren die in de dunne darm worden geresorbeerd bij voedselpassage. Naast het stimuleren van de galafvloed, spelen deze galzuren een rol bij de regulatie van het vetmetabolisme in de lever. Voldoende enterale inname van voeding zou TPV-gerelateerde leverziekte derhalve kunnen voorkómen, dan wel verbeteren. Dit laatste blijkt echter moeilijk haalbaar bij patiënten met het korte-darmsyndroom, waardoor soms lever- of darmtransplantatie als enige therapeutische optie resteert.

De onderbreking van de enterohepatische kringloop blijkt echter niet de enige oorzaak van TPV-gerelateerde leverziekte. Recent is gebleken dat de vetzuursamenstelling in het dieet van invloed is op verschillende metabolische processen in de lever die betrokken zijn bij het ontstaan van leverfalen.^{4,5} Experimenteel gebruik van een vetemulsie rijk aan omega-3-vetzuren (visolie) in plaats

*Erasmus MC-Sophia Kinderziekenhuis,
Rotterdam.*

*Afd. Kinderchirurgie: drs. R.A.M. Strijbosch, arts;
drs. T.L. van den Hoonaard, kinderchirurg;*

*dr. J.F. Olieman, diëtist (tevens afd. Diëtetiek),
dr. H. Meijers-IJsselstijn, kinderarts.*

*Afd. Kindergeneeskunde, maagdarmlieverziekten:
dr. J.C. Escher, kinderarts MDL.*

*Dalhousie University, Department of Surgery,
Halifax, Nova Scotia, Canada.*

Dr. I.P. Alwayn, chirurg.

*Contactpersoon: dr. H. Meijers-IJsselstijn
(h.meijers-ijsselstijn@erasmusmc.nl).*

van conventionele vetemulsie rijk aan omega-6-vetzuren in TPV, leidde tot veelbelovende resultaten.^{6,7} Uit een recent gepubliceerd, prospectief, gerandomiseerd onderzoek bij volwassenen blijkt dat het gebruik van een visolie-emulsie in TPV veilig en effectief is bij de preventie en behandeling van TPV-gerelateerde leverziekte.⁸

In deze klinische les presenteren wij onze ervaring bij 3 TPV-afhankelijke zuigelingen met het korte-darmsyndroom en progressieve leverfunctiestoornissen, behandeld met omega-3-vetzuuremulsie (visolie met langeketen-omega-3-vetzuren) (tabel).⁹ De volgende gegevens werden geregistreerd: diagnose, ingrepen, voeding, biometrie, infecties en complicaties. Aan deze gegevens werden de uitslagen van de volgende laboratoriumbepalingen in het bloed chronologisch gekoppeld: totaal en geconjugeerd ('direct') bilirubine, levertransaminasen, alkalische fosfatase, γ -GT en C-reactieve proteïne (CRP). In de figuren zijn de waarden van het geconjugeerde bilirubine en van de enterale intake afgezet tegen de tijd in weken vanaf het moment dat TPV werd gestart.

Patiënt A, een jongen, werd geboren na een amenorroeëduur van 35 weken, met een geboortegewicht van 3000 g en met een antenataal vastgestelde jejunumatriesie. Bij laparotomie werden multipale intestinale atresieën aangetroffen zonder ileocaecale overgang. De aanvoerende wijde jejunumilis (16 cm lang) werd als stoma ingehecht. De resterende 5 cm ileum werd met het colon geanastomoseerd en als slijmfistel ingehecht. Er was sprake van een anatomisch korte-darmsyndroom. Continuïteitsherstel van de darm vond plaats in week 5. Vanwege persistente passageproblemen werd in week 11 de lengte van de dunne darm verdubbeld tot 30 cm door middel van een Bianchi-procedure. Hierbij wordt de verwijde darm

TABEL Gemeenschappelijke eigenschappen van 3 TPV-afhankelijke zuigelingen met het korte-darmsyndroom en progressieve leverfunctiestoornissen, behandeld met omega-3-vetzuuremulsie

kenmerken

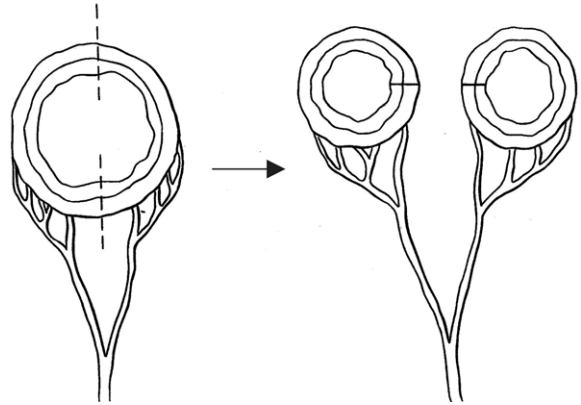
gedurende > 6 weken afhankelijk van totale parenterale voeding, als gevolg van darmfalen*

anatomische korte darm na resectie voor onderliggende pathologie (bijvoorbeeld necrotiserende enterocolitis of aangeboren afwijkingen): de maximale lengte van de resterende dunne darm bedroeg 30% van het totaal, en/of:

resterende dunne darmlengte vanaf het ligament van Treitz bedroeg < 50 cm bij prematuren; < 75 cm bij atermen neonaten of < 100 cm bij kinderen ouder dan 1 jaar.*

na het ontwikkelen van progressieve leverfunctiestoornissen tenminste 6 weken behandeld met omega-3-vetzuuremulsie

* Criteria volgens de 'Landelijke werkgroep korte-darmsyndroom bij kinderen'.⁹



FIGUUR 1 Verlenging van de darm door middel van de Bianchi-procedure.

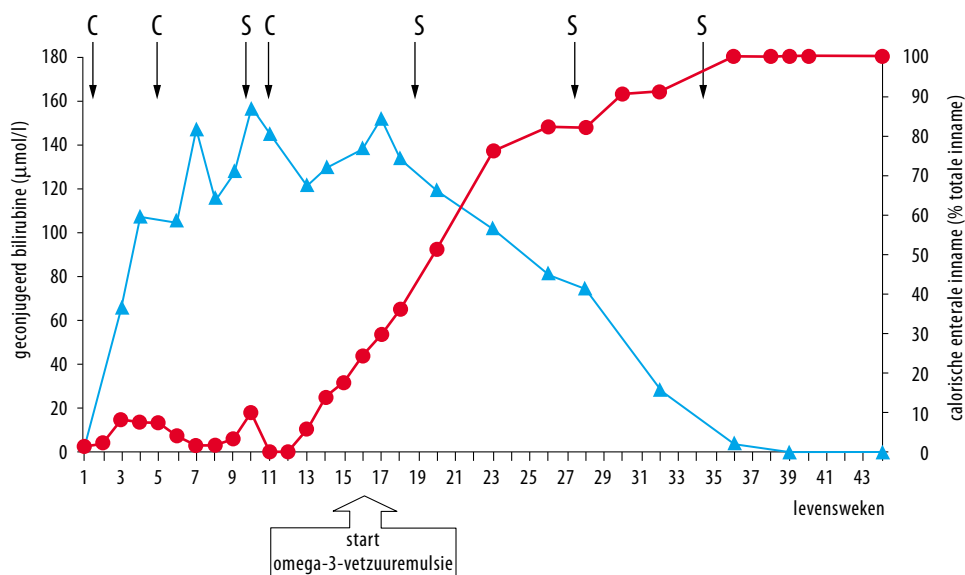
Hierbij wordt de verwijde darm longitudinaal gesplitst en gereconstrueerd tot twee nieuwe darmdelen, die vervolgens achter elkaar geanastomoseerd worden.

longitudinaal gesplitst en gereconstrueerd tot 2 nieuwe darmdelen, die vervolgens achter elkaar geanastomoseerd worden (figuur 1).

Direct na de laparotomie werd gestart met TPV, met een vetemulsie rijk aan omega-6-vetzuren (gezuiverde sojaolie) als vetbron (in een dosering tot 3,8 g/kg), gecombineerd met minimale hoeveelheden borstvoeding (< 24 ml/kg/dag) (figuur 2). Tot en met week 9 groeide de jongen goed met TPV tot 5160 g, maar het was niet mogelijk de enterale voeding uit te breiden door persistente passageproblemen door de verwijde dunne darmlis. Na de Bianchi-procedure in week 11 werd de enterale voeding goed verdragen en kon deze worden verdubbeld tussen week 11 en week 16. Vanwege persistente cholestase werden in week 16 de conventionele omega-6-vetzuren in de TPV vervangen door omega-3-vetzuuremulsie (1 g vet/kg per dag). In week 22 volgde ontslag naar huis met thuis-TPV.

Ondanks een infectie in week 19, een koortsepisode in week 28 en een lijnsepsis in week 35, kon zijn enterale voeding na de start van omega-3-vetzuuremulsie over een periode van 19 weken onafgebroken opgebouwd worden en werd TPV gestaakt op de leeftijd van 36 weken. Gedurende de gehele periode vertoonde de patiënt een stabiele groei waarbij zowel het gewicht als de lengte 0,2 standaarddeviatie(SD)-score boven de referentielijn bleven. Tot de leeftijd van 3,5 jaar deden zich geen cholestase of gezondheidsproblemen meer voor en was sprake van normale groei en ontwikkeling met volledige orale voeding. Er was wel sprake van een verhoogde voedselintake (hyperfagie).

In figuur 2 is het effect van omega-3-vetzuuremulsie op



FIGUUR 2 Klinisch beloop van patiënt A met totale parenterale voeding (TPV) wegens korte-darmsyndroom. In de grafiek zijn de waarden van het geconjugeerd bilirubine in $\mu\text{mol/l}$ (\blacktriangle ; linker y-as) en het calorische percentage enterale voeding ten opzichte van de totale calorische inname (\bullet ; rechter y-as) weergegeven, afgezet tegen de leeftijd in weken (x-as). De tijdslijn begint bij start van TPV. De tekstpijl geeft het moment aan waarop de omega-6-vetzuren in de TPV door omega-3-vetzuremulsie vervangen werden. Verticale pijlen (C) duiden op chirurgische (laparotomische) interventie en (S) op perioden van sepsis. Rond week 9 ontwikkelde patiënt TPV-gerelateerde cholestase met

aanhoudend verhoogde bloedwaarden van het geconjugeerde bilirubine (circa $140 \mu\text{mol/l}$; referentiewaarde: < 5). Bij verdubbeling van enterale inname in week 12-16 persisteerde de cholestase (geconjugeerd bilirubine: $139 \mu\text{mol/l}$) en ook de waarden van ASAT (468 U/l) en ALAT (372 U/l) bleven verhoogd (referentiewaarden: < 89 respectievelijk < 60). Na introductie van omega-3-vetzuremulsie (1 g vet/kg per dag) in week 16 daalde vanaf week 17 de waarden van het geconjugeerd bilirubine geleidelijk tot $5 \mu\text{mol/l}$ in week 36 met een genormaliseerde waarde van ASAT (82 U/l) en een dalende ALAT-waarde (156 U/l).

de waarden van het geconjugeerde bilirubine en op de enterale inname weergegeven, in relatie tot het vóórkomen van sepsis en chirurgische interventie.

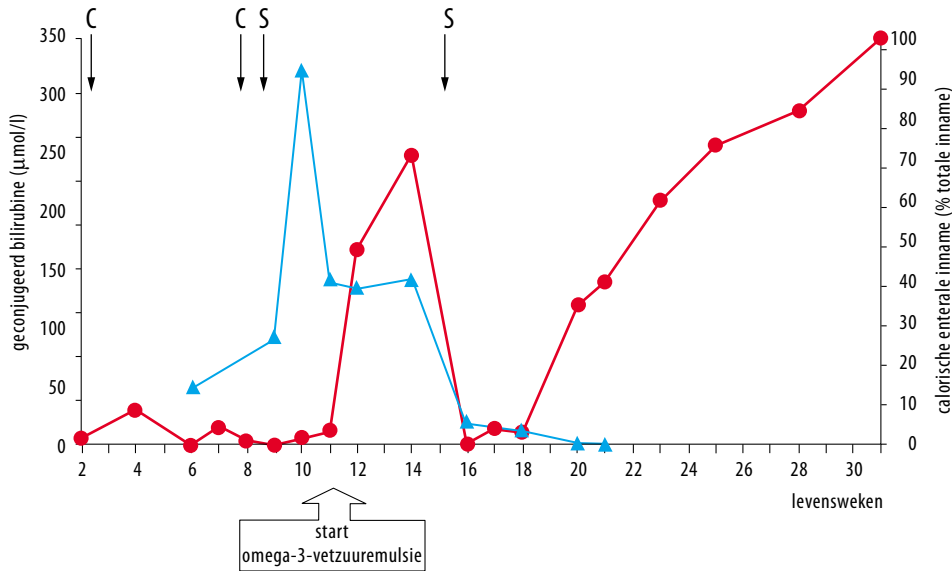
Patiënt B, een meisje, werd na 34 weken amenorroeduur spontaan geboren, met een geboortegewicht van 2320 g . In de eerste week ontwikkelde zij een necrotiserende enterocolitis, waarvoor een laparotomie met resectie van multiële necrotische dunne darmdelen verricht werd. Het colon was niet aangetast. Na een 'second'- en 'third look'-operatie, resteerde na 4 dagen 30 cm jejunum, dat als stoma werd ingehecht. De afvoerende lis, bestaande uit 6 geanastomoseerde dunnedarmdelen (totaal 30 cm), werd uitgeleid als muceuze fistel. In week 8 werd besloten tot continuïteitsherstel, waarbij ook nog enkele stenosen werden verwijderd.

Na de eerste darmresectie, in levensweek 2, werd TPV gestart met omega-6-vetzuren als vetbron (dosering: tot $3,8 \text{ g/kg}$), aangevuld met minimale hoeveelheden enterale borstvoeding. Hierdoor bestond de calorische inname voor 98% uit parenterale, en voor 2% uit enterale voeding. Dit beleid werd voortgezet na het herstel van

continuïteit van de darm. Echter, kort hierna ontwikkelde patiënte een ernstige *Klebsiella*-sepsis, waarbij het gebruik van omega-6-vetzuren werd gestaakt in verband met verhoogde waarden van geconjugeerd bilirubine ($93 \mu\text{mol/l}$; referentiewaarde: < 5). In week 11 werd bij persisterende cholestase met verhoogde transaminasen in het bloed gestart met toediening van omega-3-vetzuremulsie (1 g vet/kg per dag). Ondanks een mild verloopende *Enterobacter*-sepsis in week 16, kon haar enterale inname opgebouwd worden en vanaf week 30 bestond haar inname uit volledig enterale voeding.

Gedurende de gehele periode was er sprake van een stabiele gewichtstoename met een groeicurve van circa 2 SD-scores onder de referentielijn; de lengtegroei verliep ongeveer -1 SD -score onder de referentielijn (beide gecorrigeerd voor prematuriteit). Op de leeftijd van 1 jaar en 9 maanden vertoonde zij een niet-afwijkende groei (gewicht naar lengte $-1,5 \text{ SD}$ onder de referentiewaarde) en ontwikkeling, met volledige orale voeding. Ook bij haar was er sprake van hyperfagie.

Figuur 3 illustreert de invloed van de vetemulsiewijziging, sepsis en chirurgische ingrepen op de waarden van



FIGUUR 3 Klinisch beloop van patiënt B met totale parenterale voeding (TPV) wegens korte-darmsyndroom. In de grafiek zijn de waarden van het geconjugeerd bilirubine in µmol/l (▲; linker y-as) en het calorische percentage enterale voeding ten opzichte van de totale calorische inname (●; rechter y-as) weergegeven, afgezet tegen de leeftijd in weken (x-as). De tijdslijn begint bij start van TPV. De tekstpijl geeft het moment aan waarop de omega-6-vetzuren in de TPV door omega-3-vetzuuremulsie vervangen werden. Verticale pijlen (C) duiden op chirurgische (laparotomische) interventie en (S) op perioden van

sepsis. In levensweek 6 steeg de bloedwaarde van het geconjugeerde bilirubine tot een maximum van 324 µmol/l (referentiewaarde: < 5), ten tijde van een ernstig verloopende Klebsiella-sepsis. In de herstelfase (week 11) daalde de waarde van geconjugeerd bilirubine tot 142 µmol/l, maar bleven ASAT- en ALAT-waarden (375 respectievelijk 262 U/l; referentiewaarden: < 89 respectievelijk < 60) verhoogd. Na introductie van omega-3-vetzuuremulsie verbeterde de cholestase en kon de hoeveelheid enterale voeding, behoudens tijdens een sepsis in week 16, verhoogd worden.

het geconjugeerde bilirubine en op de enterale inname.

Patiënt C, een meisje, werd als eerste van een tweeling na een amenorroeduur van 37 weken geboren met ernstige dysmaturiteit; het geboortegewicht bedroeg 1350 g. Enkele dagen postnataal ontstond een acuut buikbeeld op basis van een 'midgut'-volvulus. Na laparotomie met dunne darmresectie resteerde 45 cm jejunum en 2 cm ileum. Beide darmdelen werden als stoma, respectievelijk als muceuze fistel uitgeleid. Na 6 weken vond continuïteitsherstel van de darm plaats, met resectie van het distale ileum en de ileocaecaalklep.

Initieel kon na de darmresectie de enterale voeding snel uitgebreid worden tot volledige voeding. Echter, vanwege stagnerende groei werd na 4 weken besloten tot aanvulling van de enterale inname met TPV met omega-6-vetzuren (dosering: 3 g/kg). Na 4 weken toediening van TPV werden in week 8 vanwege cholestase deze vetzuren vervangen door omega-3-vetzuuremulsie (1 g vet/kg per dag). In de weken daaropvolgend werd de enterale inname wekelijks opgehoogd, tot week 15. Door het optreden van sepsis-episoden in week 15 en 21 kon de enterale voeding slechts in beperkte mate worden uitgebreid. Wegens

onvoldoende groei werd de omega-3-vetzuuremulsie in week 20 tot week 23 opgehoogd tot 2 g vet/kg per dag. Hierna werd de enterale voeding stapsgewijs uitgebreid. Figuur 4 illustreert het beloop in de eerste 36 weken. Gedurende de gehele bovenbeschreven periode volgde patiënt C niet de referentielijn van de groeicurve en bleef zij ruim 2,5 SD onder deze lijn; er was geen sprake van inhaalgroei voor gewicht noch lengte. Echter, op de leeftijd van 1,5 jaar was er sprake van sterke inhaalgroei voor gewicht naar leeftijd, tot 0,5 SD onder de referentiewaarde. Haar lengte was minder sterk toegenomen, tot -3 SD, zodat er sprake was van overgewicht voor gewicht naar lengte (+2 SD). Daarbij was patiënte nog afhankelijk van TPV voor 30% van de calorische inname.

BESCHOUWING

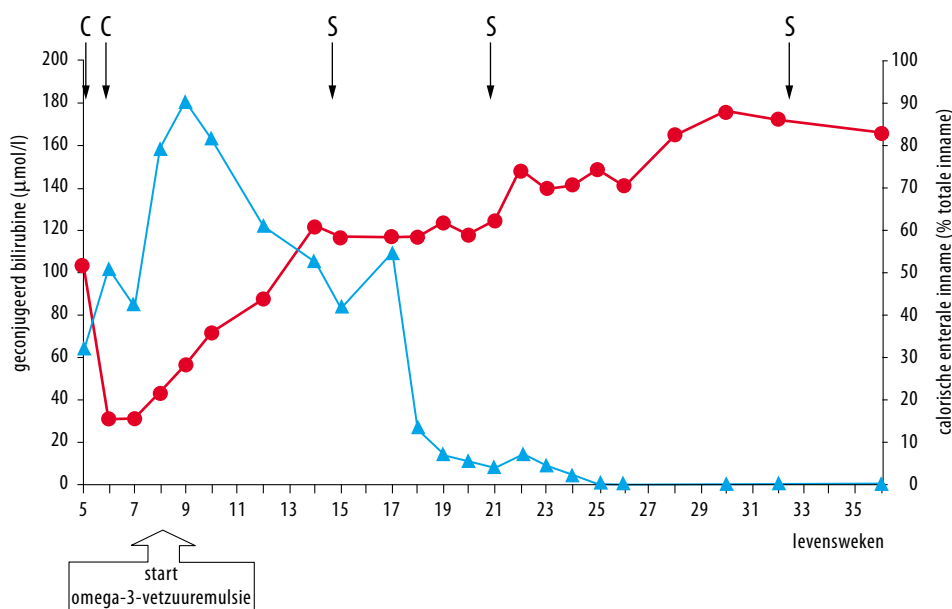
Het gebruik van omega-3-vetzuren is een zeer actueel onderwerp van onderzoek in een grote verscheidenheid aan vakgebieden. Positieve effecten van omega-3-vetzuurtoediening zijn beschreven in onder meer de neurologie, immunologie en de cardiovasculaire geneeskunde. De recente bevindingen over de invloed van omega-3-

vetzuren als vetbron op hepatotoxiciteit heeft een nieuw licht geworpen op het ontstaan van TPV-gerelateerde leverziekte en de behandelmogelijkheden daarvan.^{4,5} Wij presenteren 3 kinderen met korte-darmsyndroom bij respectievelijk jejunumatriesie, necrotiserende enterocolitis en 'midgut'-volvulus. Patiënt A ontwikkelde vanaf zijn derde levensweek persisterende cholestase. Na het begin van toediening van omega-3-vetzuuremulsie in week 16 verbeterden de waarden van het directe bilirubine geleidelijk totdat TPV gestaakt kon worden. Bij patiënt B was toediening van omega-3-vetzuuremulsie geïndiceerd vanwege een onvoldoende daling van de concentratie geconjugeerd bilirubine na een sepsis in levensweek 9. Naast afname van de bloedwaarden van het geconjugeerd bilirubine als gevolg van herstel van de ernstige infectie, lijkt ook het vervangen van omega-6-vetzuren door omega-3-vetzuuremulsie een gunstig effect op de cholestase te hebben gehad. (zie figuur 2). Opmerkelijk is dat de cholestase tijdens omega-3-vetzuuremulsietoediening binnen 2 maanden volledig nor-

maliseerde, terwijl de verhoogde bilirubinewaarden al in een eerder stadium – voor de sepsis – aanwezig waren. Bij patiënt C werden de omega-6-vetzuren in de TPV na 8 levensweken vervangen door omega-3-vetzuuremulsie bij progressieve cholestase. Hierna trad vanaf week 10 verbetering op van de leverfunctiestoornissen met volledige normalisering van de bloedwaarden vanaf 20 levensweken. Verhoging van de dosering van de omega-3-vetzuuremulsie tot 2 g/kg leidde niet tot recidiveren van cholestase.

Alle 3 patiënten vertoonden stabiele groei zonder afbuiging van de curven tijdens behandeling met omega-3-vetzuuremulsie; echter, patiënt C vertoonde geen inhaal-groei bij ernstige dysmaturiteit.

De aantoonbare klinische verbetering van onze patiënten kan echter niet alleen aan het gebruik van omega-3-vetzuuremulsie toegeschreven worden. Mede door verbetering van de voedselpassage door chirurgische interventie en door adaptatie van de resterende korte darm kon de enterale voeding worden opgehoogd. Verder werd aan-



FIGUUR 4 Klinisch beloop van patiënt C met totale parenterale voeding (TPV) wegens korte-darmsyndroom. In de grafiek zijn de waarden van het geconjugeerd bilirubine in µmol/l (▲, linker y-as) en het calorische percentage enterale voeding ten opzichte van de totale calorische inname (●; rechter y-as) weergegeven, afgezet tegen de leeftijd in weken (x-as). De tijdslijn begint bij start van TPV. De tekstpijl geeft het moment aan waarop de omega-6-vetzuren in de TPV door omega-3-vetzuuremulsie vervangen werden. Verticale pijlen (C) duiden op chirurgische (laparotomische) interventie en (S) op perioden van sepsis. Bij het begin van TPV in levensweek 5 bedroeg de bloedwaarde van het geconjugeerde bilirubine 64 µmol/l (referentiewaarde: < 5), met een verhoogde

waarde van het alkalisch fosfatase (745 U/l; referentiewaarde: < 500) en niet-afwijkende transaminasewaarden. Vanaf week 10 (2 weken na het begin van omega-3-vetzuuremulsietoediening) begonnen de bloedwaarden van het tussentijds doorgestegen geconjugeerd bilirubine en alkalische fosfatase te dalen. In week 15 steeg de waarde van het geconjugeerde bilirubine tot 110 µmol/l bij een sepsis (CRP-waarde: 148 mg/l). Na herstel verbeterde de cholestase. Vanaf week 24 werden, behalve een licht verhoogd alkalisch fosfatase (646 U/l), geen verhoogde leverenzymwaarden in het bloed meer geconstateerd.

LEERPUNTEN

- Kinderen met het korte-darmsyndroom zijn vaak langdurig afhankelijk van totale parenterale voeding (TPV).
- Het ontstaan van TPV-gerelateerde leverziekte is bij deze patiëntengroep een potentieel levensbedreigende situatie.
- Vooralsnog is alleen het verhogen van de enterale voeding bekend als effectieve behandeling hiervoor.
- Nieuwe inzichten suggereren dat de vetzuursamenstelling in TPV een rol speelt in de pathofysiologie van TPV-gerelateerde leverziekte.
- De eerste resultaten van het gebruik van omega-3-vetzuren (visolie) als vetbron in TPV, in plaats van de conventionele vetemulsie met omega-6-vetzuren, zijn veelbelovend.
- Bij 3 pasgeborenen met korte-darmsyndroom was het gebruik van de omega-3-vetzuuremulsie veilig en effectief in de behandeling van TPV-gerelateerde leverziekte.

vankelijk bij alle patiënten naast vervanging van omega-6-vetzuren door omega-3-vetzuuremulsie, ook de hoeveelheid toegediend vet teruggebracht naar 1 g/kg lichaamsgewicht. Er is eerder beschreven dat toediening van ≥ 1 g/kg omega-6-vetzuren in verband staat met het optreden van gecompliceerde TPV-gerelateerde leverziekte.³ Het verminderde aanbod van vetten aan de lever heeft dus waarschijnlijk ook een positief effect op de cholestase gehad. Het is echter aannemelijk dat ook de introductie van omega-3-vetzuuremulsie van belang is geweest, omdat bij alle hier beschreven patiënten verbetering van de leverziekte optrad, zonder achteruitgang bij toediening tot 2 g/kg per dag bij patiënt C. Doorgaans verdwijnt cholestase bij patiënten met het korte-darmsyndroom pas na volledige overgang op enterale voeding en het staken van TPV. Onze patiënten vertoonden al klinische verbetering in de adaptatiefase van de darm,

terwijl de enterale voeding nog opgebouwd werd. Dit suggereert een direct positief effect van omega-3 vetzuren op de leverfunctie. Nader onderzoek moet uitwijzen of visolie ook in grotere hoeveelheden effectief is.

Het mechanisme van de positieve werking van omega-3-vetzuren blijft nog grotendeels onbekend. Deze vetzuren hebben anti-inflammatoire eigenschappen, in tegenstelling tot omega-6-vetzuren, en zijn bekende remmers van hepatische lipogenese. Ook induceert visolie een effectiever triglyceridenmetabolisme en verhoogde biliare secretie, waardoor cholestase en leversteatose voorkomen worden.⁶

Een potentieel en veel besproken risico van het gebruik van een op visolie gebaseerde vetemulsie is het ontstaan van vetzuurdeficiëntie door een gebrek aan essentiële omega-6-vetzuren. Recent dierexperimenteel en klinisch onderzoek toonde echter dat de kleine hoeveelheden omega-6-vetzuren in visolie voldoende zijn om essentiële vetzuurdeficiëntie te voorkomen.^{10,11}

Dames en heren, uit deze klinische les blijkt dat uit visolie afkomstige omega-3-vetzuren als enige vetbron in totale parenterale voeding (TPV) een positief effect hebben op cholestatische leverfunctiestoornissen bij kinderen met korte-darmsyndroom. Deze ervaringen met omega-3-vetzuuremulsie bij 3 pasgeborenen in Nederland bevestigen de eerder gesuggereerde potentie in de behandeling van TPV-gerelateerde leverziekte.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 9 juni 2010

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2010;154:A2003

 [Meer op www.ntvg.nl/klinischepraktijk](http://www.ntvg.nl/klinischepraktijk)

LITERATUUR

- Colomb V, Jobert-Giraud A, Lacaillie F, Goulet O, Fournet JC, Ricour C. Role of lipid emulsions in cholestasis associated with long-term parenteral nutrition in children. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2000;24:345-50.
- Kumpf VJ. Parenteral nutrition-associated liver disease in adult and pediatric patients. *Nutr Clin Pract.* 2006;21:279-90.
- Cavicchi M, Beau P, Crenn P, Degott C, Messing B. Prevalence of liver disease and contributing factors in patients receiving home parenteral nutrition for permanent intestinal failure. *Ann Intern Med.* 2000;132:525-32.
- Alwayn IP, Gura K, Nose V, et al. Omega-3 fatty acid supplementation prevents hepatic steatosis in a murine model of nonalcoholic fatty liver disease. *Pediatr Res.* 2005;57:445-52.
- El-Badry AM, Graf R, Clavien PA. Omega 3 - Omega 6: What is right for the liver? *J Hepatol.* 2007;47:718-25.
- Gura KM, Duggan CP, Collier SB, et al. Reversal of parenteral nutrition-associated liver disease in two infants with short bowel syndrome using parenteral fish oil: implications for future management. *Pediatrics.* 2006;118:e197-e201.
- Gura KM, Parsons SK, Bechard LJ, et al. Use of a fish oil-based lipid emulsion to treat essential fatty acid deficiency in a soy allergic patient receiving parenteral nutrition. *Clin Nutr.* 2005;24:839-47.
- Puder M, Valim C, Meisel JA, et al. Parenteral Fish Oil Improves Outcomes in Patients With Parenteral Nutrition-Associated Liver Injury. *Ann Surg.* 2009;250:395-402.
- Olieman JF, Poleij M, Gischler SJ et al. Interdisciplinary management of infantile short bowel syndrome; resource consumption, growth and nutrition. *J Ped Surg.* 2010; 45:490-8.

- 10 Strijbosch RA, Lee S, Arsenuault DA, et al. Fish oil prevents essential fatty acid deficiency and enhances growth: clinical and biochemical implications. *Metabolism*. 2008;57:698-707.
- 11 Le HD, Meisel JA, de Meijer VE, Gura KM, Puder M. The essentiality of arachidonic acid and docosahexaenoic acid. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2009;81:165-70.