

Zánět a možnosti ovlivnění výživou

doc. MUDr. Jan Kábrt, CSc.

Interní oddělení, Clinicum, Praha

Imunitní systém pacientů ve stavech akutní zátěže může být příznivě ovlivněn stravou obohacenou o glutamin, arginin, nukleotidy, polynenasycené mastné kyseliny a některé antioxidanty. Příjem těchto nutrientů může pomoci pacientům s akutním zánětlivým onemocněním, po těžkých úrazech nebo komplikovaných operacích, kde může redukovat pooperační komplikace a zkrátit délku hospitalizace včetně počtu dnů na ventilátoru. Lze očekávat, že v následujících klinických studiích se potvrdí význam dalších složek potravin podporujících imunitní reakce.

Klíčová slova: imunonutrice, imunonutrienty, akutní zánětlivá odpověď.

Inflammation and its modification by diet

Nutrition enriched with glutamine, arginine, nucleotides, polyunsaturated fatty acids and some antioxidants can improve the immune system of patients in stress conditions. Such a nutrition strategy can reduce late postoperative infections, wound complications, days on ventilator, hospital length of stay and treatment cost in patients with severe injury, inflammation or major surgery. It is likely that other studies will uncover important roles for other nutrients for use in clinical practice.

Key words: imunonutrition, immunonutrients, acute inflammatory response.

Interní Med. 2009; 11(9): 427–428

Úvod

Systémová zánětlivá odpověď je reakce na infekční onemocnění, ale třeba i operaci či traumatu, za tvorby prozánětlivých cytokinů. Uvedené změny jsou předpokladem normálně fungující imunitní reakce. Při akutním zánětu dochází současně ke zvýšení energetických nároků organismu, který čerpá energii převážně z vlastních energetických zdrojů. Může to navodit depleci některých esenciálních nutrientů. V některých případech může být zánětlivá reakce až přehnaná a z hlediska potlačení následků zánětu neúčinná, kdy imunitní reakce nejsou posíleny, ale spíše oslabeny. Pacient v energetické a proteinové malnutrici stejně jako nemocný, u kterého se projevuje karence některých esenciálních nutrientů, se může dostat do imunosuprese, třebaže hormonální a cytokinové mechanismy se snaží zánět překonat. V posledních desetiletích se v oboru klinické výživy vyčlenila specializace označovaná jako imunonutrice. Jedná se o obor zabývající se podáním specializované výživy s cílem ovlivnit imunitní reakce nebo modulovat následky aktivace imunitního systému. V praxi to znamená, že se strava obohacuje o některé nutrienty, jejichž množství následně přesahuje běžné dávky užívaných živin. Jako imunonutrienty lze označit součásti potravin, které ovlivňují aktivitu imunitní odpovědi nebo modulují následky někdy nežádoucí aktivace imunitního systému (1). Existuje více látek, které lze zařadit mezi imunonutrienty. Jejich účinek není jednotný a často se svým efektem doplňují. Mezi imunonutrienty patří některé aminokyseliny obsahující síru (methionin, cystein), dále arginin a glutamin. Dobře

definovanou roli v imunonutrici mají omega 3 mastné kyseliny a dále nukleotidy. Protože zánětlivá reakce organismu vede k oxidačnímu stresu s nadměrnou tvorbou volných kyslíkových radikálů, které mimo jiné alterují imunitní funkce, lze k imunonutrientům rovněž zařadit antioxidanty. Existuje mnoho pokusů analyzovat efektivitu imunonutrientů u různých definovaných klinických stavů. Výsledky nejsou jednotné. Záleží na dávce, způsobu a času podání a individuálních genetických faktorech jednotlivých osob. Z toho vyplývá, že obliba imunonutrice kolísá a její význam je různorodě interpretován.

Glutamin

Glutamin je v organismu bohatě přítomná neesenciální aminokyselina, která má význam v transaminačních dějích. Je prekurzorem při tvorbě nukleotidů a substrátem pro jaterní glukoneogenezi. Glutamin je významným energetickým zdrojem pro rychle se dělící buňky, jako je kostní dřeň, střevní epitelie a lymfocyty. Mnoho experimentálních prací a klinických studií potvrdilo význam glutaminu pro imunitní funkce. Glutamin společně s alaninem představuje více než 50% aminokyselin, které se uvolňují ze svalu. Metabolismus glutaminu úzce souvisí s glutamatem, který se liší ztrátou amonného iontu. Glutamát se používá k ochucení pokrmů zvláště čínské kuchyně. Příjem vyšší než 15 g/denně by mohl mít toxický účinek, vzhledem k tomu, že glutamát je jeden z neurotransmiterů na synapsích CNS. Příjem glutamátu však neznamená, že stoupnou zásoby glutaminu v organismu. Glutamin vzniká ve svalech z větvených amino-

kyselin. V zátěžových stavech při akutním zánětu je glutamin nepostradatelnou (semiesenciální) aminokyselinou, protože umožňuje proliferaci buněk poškozených tkání a je nepostradatelný k udržení střevní bariéry.

Novou roli má glutamin podle posledních studií jako regulátor HSP (heat shock protein). Jedná se o skupinu vysoce stabilních proteinů, které mají podíl na buněčné ochraně. Tvorba těchto proteinů stoupá u subletálních poškození a indikuje tzv. stresovou toleranci. Specificky hrají roli při sepsi, u akutního plicního distress syndromu, u těžkých nekrotických poškození orgánů, hluboké ischemii a v dalších život ohrožujících stavech. „Heat shock“ proteiny potlačují nežádoucí účinek „přestřelené“ zánětlivé reakce s neúčelně vysokým vyplavením prozánětlivých cytokinů (2). U starších lidí se tvorba HSP zmenšuje a jejich tvorba ve tkáních nestoupá tak rychle jako u mladších jedinců. S tím patrně souvisí i větší zranitelnost tkání ve stáří.

Arginin

Metabolismus argininu je spojován s cyklem tvorby močoviny, ve kterém vzniká z ornitinu. Produkce argininu v těle však více souvisí s metabolismem glutaminu. Tato aminokyselina je ve střevě rychle měněna na citrulin, který se uvolňuje do krevního oběhu a je vychytáván v ledvinách. Ledviny pak produkují arginin. Opačně arginin je vychytáván ve střevě za tvorby citrulinu. Arginin je silný stimulator vylučování somatotropního hormonu a inzulinu a tím vede k aktivaci anabolických procesů. Byl prokázán jeho stimulační efekt na imunitní sys-

tém, který je zvláště příznivý v období po úrazu a v postagresivních stavech. Po jeho aplikaci je možno sledovat zvýšení počtu lymfocytů v krvi a zlepšení transformace lymfocytů po mitogenech. Při přeměně argininu na citrulin vzniká oxid dusnatý, který je důležitým vazomotorickým působkem, jenž zvyšuje průtok krve v poškozené oblasti. NO v nižších koncentracích má protizánětlivý efekt. Při nekontrolovaném zánětu však NO následkem excesivní nadprodukce průběh zánětu dále zhoršuje, patrně pro přílišnou vazodilataci a vzniklou poruchu permeability střevní stěny. V klinických studiích arginin společně s dalšími imunonutrienty snižoval infekční komplikace, délku hospitalizace či počet dnů na ventilátoru, a to zvláště u pacientů s plánovanými chirurgickými výkony. Avšak u jiných pacientů, zvláště s perakutně probíhající m zánětem, je třeba obezřetnost v podání vysokých dávek argininu, patrně vzhledem k možné nadprodukci NO a potenciaci tvorby volných kyslíkových radikálů.

Nenasycené mastné kyseliny

Nenasycené mastné kyseliny z oleje mořských ryb řady omega 3 jsou esenciální substráty, které nedokáže lidský organismus vytvářet. Na rozdíl od mastných kyselin omega 6, které jsou rovněž esenciální, mají odlišný metabolický efekt v organismu. Z omega 3 NEMK se dále vytváří kyselina eicosapentenová (EPA) a kyselina docasahexenová (DHA), které se dostávají do fosfolipidů buněčných membrán. Pokud se EPA a DHA uvolní z membrán, soutěží s omega 6 NEMK o rozklad cyklooxygenázou a lipooxygenázou a dávají vznik eikosanoidům, které tlumí nežádoucí prozánětlivé účinky a podporují imunitní reakce. Mají protektivní účinek na kardiovaskulární systém, brání vazokonstrikci v cévním řečišti a mají antiagregační efekt. V experimentálních pracích byl popsán rovněž antitumorózní efekt omega 3. Příjem omega 3 a omega 6 by měl být vyvážený. Protože ve stravě v našem regionu spíše převažuje konzumace rostlinných olejů obsahujících jenom omega 6 NEMK, může docházet k nepoměru s vysokým obsahem omega 6 a nízké koncentraci omega 3 NEMK v buněčných membránách. Při akutním zánětu může pak dojít k nežádoucí akceleraci zánětlivé odpovědi s „přestřelením“ do fáze vymykající se kontrolním imunitním mechanismům. Suplementace stravy omega 3 NEMK může dosáhnout stabilizace zánětlivé odpovědi do poloh, kdy imunitní reakce jsou maximálně efektivní z hlediska obnovení narušené integrity metabolických dějů (3).

Nukleotidy

Základem nukleotidů je purinová nebo pyrimidinová báze, ke které je připojena molekula cukru (nukleosid), která je následně fosforylována. Nukleotidy a nukleosidy jsou velmi důležité intracelulární molekuly, které mají význam pro proteosyntézu. Nejlépe je známo jejich uplatnění jako prekurzorů ribonukleové kyseliny (RNA) a deoxyribonukleové kyseliny (DNA). Jejich význam je širší, protože jako součást ATP jsou zcela elementární z hlediska tvorby okamžitě využitelné „pohotovostní“ energie, zasahují do metabolických regulačních dějů participací na tvorbě cAMP a jsou rovněž součástí koenzymů, jako je NAD, FAD a CoA s vyplývajícím významem pro intermediární metabolismus (4). Během akutní zánětlivé reakce jsou nukleotidy nepostradatelné pro udržení a obnovení normálních imunitních funkcí. Protože syntéza nukleotidů je v organismu energeticky dependentní a za stavů převažujícího katabolismu jejich tvorba může být ohrožena, připadá suplementace těmito látkami jako velmi prospěšná především z hlediska zachování či obnovení tkání s vysokou energetickou závislostí (imunitní systém, kostní dřev, střevní sliznice).

Antioxidanty

Systémová zánětlivá odpověď vede ke zvýšené tvorbě oxidačních produktů, z nichž zvláště škodlivé jsou volné kyslíkové radikály. Organismus disponuje širokým spektrem antioxidačních mechanismů, které tyto nežádoucí děje tlumí. Některé kyslíkové scavengery si organismus sám tvoří. Jedná se o enzymové systémy jako superoxid dismutáza a glutathion peroxidáza, které přeměňují oxidační změněné molekuly na méně škodlivé produkty. Aktivita těchto enzymů je podporována katalickým účinkem některých stopových prvků (selen, mangan, měď a zinek), bez kterých by tento systém nefungoval. V tomto směru je příjem těchto stopových prvků nezastupitelný. Antioxidační účinek mají některé vitaminy, zvláště askorbová kyselina, tokoferol a karotenoidy. Ve svém účinku se podporují a někdy zastupují. Rozdílnost je v tom, že askorbová kyselina je rozpustná ve vodném prostředí a nelze se tímto vitamínem předávkovat. Vitaminy A a E jsou rozpustné v tucích a mají větší zásoby v organismu a teoretické riziko předávkování při neúčelně vysokém příjmu.

Klinické studie

Moderní medicína vyžaduje léčbu ověřenou důkazy a tyto důkazy přinášejí především klinické studie. Nedávno publikované metaanalýzy se shodují v tom, že strava suplementovaná glutaminem snižovala výskyt infekcí, zkracovala délku hospi-

talizace a náklady vynaložené na léčbu. Arginin v kombinaci s dalšími imunonutrienty omezoval výskyt infekčních komplikací a snižoval počet dnů, kdy pacienti vyžadovali umělou ventilaci. Tyto nálezy byly zvláště zřetelné u pacientů, kteří měli elektivní chirurgické výkony. Opatrnost v suplementaci stravy argininem je třeba u pacientů s aktivními nespecifickými střevními záněty (idiopatická proktokolitis, Crohnova choroba), protože v nadprodukcí vznikající NO může průběh zánětu dále zhoršovat s následným poškozením integrity střevní bariéry, její vyšší propustností a rizikem endotoxinové septicemie. Rovněž suplementace nukleotidy má především projektivní význam u pacientů po elektivních chirurgických výkonech, kdy podobně jako u glutaminu či argininu bylo pozorováno zkrácení délky hospitalizace, snížila se frekvence infekčních komplikací a omezil počet dnů umělé ventilace. Omega 3 NEMK mají ještě širší protektivní účinek, kromě ovlivnění imunity. Byla pozorována snížená incidence kardiovaskulárních onemocnění a rovněž byl popsán protektivní účinek u nemocných s nádorovým onemocněním. Např. bylo pozorováno delší přežívání nemocných s pokročilou rakovinou a metastatickým rozvojem, pokud se navýšila konzumace omega 3 NEMK ve stravě.

Závěr

Experimentální práce na zvířatech a klinické studie potvrzují, že některé nutrienty jsou schopny ovlivnit průběh imunitních funkcí včetně modulace průběhu akutního zánětu. Třebaže výsledky experimentálních prací nelze jednoduše extrapolovat do humánní medicíny, klinické práce se shodují v tom, že především obohacení stravy o glutamin, arginin, omega 3 NEMK, nukleotidy a některé antioxidanty má protektivní význam z hlediska průběhu stresové odpovědi organismu na zátěž včetně příznivého ovlivnění průběhu akutního zánětu.

Literatura

1. Dupertuis M, et al. Nutrients which influence immunity – clinical and experimental data. In: Sobotka L. Basic in Clinical Nutrition, Third edition, Galén Praha 2004: 185–191.
2. Zadák Z. Výživa v intenzivní péči, 2. rozšířené a aktualizované vydání, Grada Publishing Praha 2008: 97.
3. Alexander JW. Immunonutriti on the role of w-3 fatty acids. Nutrition 1998, 14 (7–8): 627.
4. Grimble GK, Westwood OM. Nucleotides as immunomodulators in clinical nutrition. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2001; 4 (1): 57.

doc. MUDr. Jan Kábrt, CSc.

Interní oddělení Clinicum
Sokolská 304, 190 61 Praha 9
kabrt@clinicum.cz