

Zmiany wrodzonej odpowiedzi przeciwbakteryjnej po żywieniu immunomodulującym

Alterations in innate antibacterial response after immunomodulating nutrition

Robert Słotwiński^{1,2}, Sylwia M. Słotwińska³, Sylwia Kędziora¹, Barbara J. Bałań¹

¹Zakład Immunologii i Żywności Wydziału Nauki o Zdrowiu Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

²Zespół Badawczo-Leczniczy Chirurgii Transplantacyjnej Instytutu Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej Polskiej Akademii Nauk

³Zakład Stomatologii Zachowawczej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Przegląd Gastroenterologiczny 2009; 4 (5): 231–237

Słowa kluczowe: wrodzona odporność, immunożywienie, receptory toll-podobne, sepsa.

Key words: innate immunity, immunonutrition, toll-like receptors, sepsis.

Adres do korespondencji: prof. dr hab. n. med. Robert Słotwiński, Zakład Immunologii i Żywności, Wydział Nauki o Zdrowiu, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Pawińskiego 3, 02-106 Warszawa, tel. +48 22 572 02 47, faks +48 22 572 02 46, e-mail: robert.slotwinski@wum.edu.pl

Streszczenie

Zaburzenia odporności towarzyszące urazowi operacyjnemu oraz niedożywieniu nasilają się po rozległej operacji, pogarszając wynik leczenia. Zakażenia septyczne w grupie niedożywionych chorych chirurgicznych obciążone są najwyższym wskaźnikiem chorobowości i śmiertelności. Próba korekcji pooperacyjnych zaburzeń odporności i niedożywienia żywieniem immunomodulującym jest obiecującą drogą uzyskania lepszych wyników leczenia. Nadal jednak niewiele wiadomo o mechanizmach regulacji zwiększonej odpowiedzi zapalnej (*systemic inflammatory reaction syndrome* – SIRS) na masywne zakażenie za pomocą tego typu leczenia. Istotne znaczenie w regulacji wrodzonej odpowiedzi przeciwbakteryjnej i przeciwzapalnej mają receptory TLRs (*Toll-like receptors*), rozpoznające związane z patogenami wzory molekularne (*pathogen-associated molecular pattern* – PAMPs). W prezentowanej pracy szczególną uwagę zwrócono na wyniki badań klinicznych i eksperymentalnych dotyczące regulacji zależnej od TLRs odpowiedzi przeciwbakteryjnej/przeciwzapalnej za pomocą żywienia immunomodulującego zawierającego zwiększone stężenia glutaminy i nienasyconych kwasów tłuszczowych.

Uraz operacyjny zwiększa supresję układu odpornościowego i pogłębia niedożywienie zależne od choroby. Zaburzenia odporności i niedożywienie są najbardziej nasilone we wczesnym okresie pooperacyjnym, co istotnie wpływa na gojenie się rany, funkcje bariery jelitowej i liczbę septycznych powikłań pooperacyjnych. Zakażenia septyczne u niedożywionych chorych chirurgicznych obciążone są największym wskaźnikiem chorobowości i śmiertelności. Mimo postępu w leczeniu, nadal nie

Abstract

The immune disorders occurring together with the surgical injury as well as the malnutrition which worsens after major surgery usually worsens outcome. Septic infections in malnourished surgical patients show the highest morbidity and mortality rate. The attempt to correct the postoperative immune and nutritional disorders by introducing immunomodulating nutrition is a promising way of improving outcome, but as yet little is known about the mechanisms of correcting postoperative extensive inflammatory response (SIRS) to a massive infection using this type of nutrition. A significant role in innate antibacterial and inflammatory response play Toll-like receptors that recognize PAMPs-pathogen-associated molecular patterns. In this paper special emphasis was put on clinical trials and the research result for TLR-dependent immune response, anti-bacterial/anti-inflammatory response applying immunonutrition with increased concentrations of glutamine and unsaturated fatty acids.

dysponujemy terapią skutecznie obniżającą nadmierną odpowiedź zapalną, która zwiększa ryzyko niewydolności wielonarządowej (*multiorgan failure* – MOF) [1]. Obiecujące wyniki badań doświadczalnych, leczenia ciężkich zakażeń inhibitorami LPS, TNF- α , IL-1, PAF, NO, metabolitów kwasu arachidonowego, inhibitorami składników układu dopetniacza lub wolnych rodników nie wpłynęły istotnie na zmniejszenie śmiertelności u chorych na sepsę [2]. Kolejne strategie terapii stanów

septycznych oparte na próbach blokowania receptorów wiążących LPS i blokowania aktywacji białek szlaków sygnałowych odpowiedzi przeciwbakteryjnej (np. przez blokowanie aktywności receptorów TLR4, Fasl-Fas, aktywności kaspaz, NF- κ B lub białka HMGB1 – *high mobility group box 1*) oraz na próbach regulacji apoptozy neutrofilów i limfocytów (np. przez zwiększenie ekspresji białka Bcl-2) są nadal przedmiotem badań eksperymentalnych [2–6]. Ich celem ma być skuteczne ograniczenie nadmiernej reakcji zapalnej, w tym przede wszystkim zmniejszenie aktywacji czynnika jądrowego κ B (*nuclear factor kappa B* – NF- κ B), produkcji cytokin prozapalnych (TNF, IL-1, IL-6), chemokin i cząsteczek adhezyjnych.

Jedną z dróg poszukiwania nowych, skuteczniejszych sposobów leczenia wiąże się z regulacją mechanizmów odpowiedzi zapalnej na masywne zakażenie. U chorych po rozległych operacjach, z ciężkimi zakażeniami na szczególną uwagę zasługują próby modulacji ekspresji białek szlaków sygnałowych komórek biorących udział we wczesnej (wrodzonej) reakcji odpornościowej na zakażenie za pomocą leczenia żywieniowego wspomagającego odporność (*immunonutrition*). Wiadomo, że neutrofile i monocyty/makrofagi biorące udział we wczesnej odpowiedzi odpornościowej (*innate immune response*) na uraz i zakażenie mają istotne znaczenie w eliminacji drobnoustrojów oraz w regulacji miejscowej i ogólnoustrojowej odpowiedzi zapalnej (*systemic inflammatory response syndrome* – SIRS), która u chorych na sepsę zwiększa ryzyko MOF [7]. Zaburzenia fagocytozy i eliminacji drobnoustrojów w miejscu wniknięcia bakterii (rozległa rana chirurgiczna, cewnik w dużej żyły) nasilają odpowiedź prozapalną i przeciwzapalną (*compensatory anti-inflammatory response* – CARS), co pogłębia immunosupresję pooperacyjną i może prowadzić do załamania funkcji immunologicznych [8]. Problemy te nasuwają podstawowe i nadal otwarte pytanie: czy u chorych septycznych zmiany ekspresji białek szlaków sygnałowych w błonie śluzowej jelita i komórkach wrodzonej odpowiedzi odpornościowej po zastosowaniu żywienia immunomodulującego przyczynią się do zmniejszenia miejscowej i ogólnoustrojowej reakcji zapalnej na masywne zakażenie?

Immunomodulacyjne działanie nienasyconych kwasów tłuszczowych powoduje zmniejszenie aktywności neutrofilów, monocytów, limfocytów i produkcji cytokin [9–12]. Immunostymulujące działanie aminokwasów zwiększa aktywność fagocytarną leukocytów, odporność na zakażenia i przyspiesza gojenie rany [13–19]. W badaniach z randomizacją wykazano, że wspomagające odporność żywienie dojelitowe (*immunonutrition*) poprawia kliniczny przebieg choroby, zmniejsza częstość ciężkich zakażeń, skraca czas pobytu chorego

w szpitalu, obniża koszty leczenia i istotnie zmniejsza śmiertelność u ciężko chorych z MOF [20–25]. Korzyści te były najbardziej przekonujące u chorych chirurgicznych. U osób po ciężkich urazach z zakażeniami, otrzymujących immunożywienie, stwierdzono istotne skrócenie czasu trwania SIRS i istotne zmniejszenie częstości MOF [20, 23, 24, 26]. W badaniach klinicznych żywienie immunomodulujące (zawierające argininę nukleotydy i n-3 kwasy tłuszczowe) redukowało liczbę powikłań infekcyjnych u ciężko chorych po urazie i operacjach onkologicznych [22, 23, 25, 27, 28]. Opisane badania wykonywano w różnych populacjach chorych, co utrudniało porównanie wyników. Najczęściej byli to chorzy leczeni na oddziałach intensywnej terapii. W większości tych badań zmiany stanu odżywienia i odporności podczas żywienia immunomodulującego oraz w czasie infekcji nie były monitorowane. Mimo przewagi korzystnego wpływu immunożywienia w leczeniu chorych chirurgicznych, jego działanie na układ odpornościowy jest nadal nieznanne. Lepsze poznanie korzystnego działania żywienia immunomodulującego w leczeniu zakażeń chirurgicznych wymaga oceny zmian ekspresji białek kaskady sygnałowej związanej z ich pobudzeniem odpowiadającym nie tylko za patologiczną reakcją zapalną na uraz lub zakażenie, ale mogącą mieć także działanie ochronne (np. zwiększenia apoptozy wybranych komórek, stymulacja inhibitorów szlaków sygnałowych).

W regulacji mechanizmów miejscowej i ogólnoustrojowej odpowiedzi zapalnej na masywne zakażenie u chorych chirurgicznych istotne znaczenie mają receptory Toll-podobne (TRLs) ekspresjonowane na komórkach błon śluzowych i komórkach biorących udział we wrodzonej odpowiedzi na zakażenie. W nielicznych badaniach wykazano, że uraz zmniejsza, a ciężkie zakażenie zwiększa ekspresję receptorów TLRs na monocytach rozpoznających antygeny bakteryjne (np. LPS, peptydoglikan) [29–32]. W porównaniu ze zdrowymi ludźmi u chorych po urazie ekspresja TLR4 na monocytach była zmniejszona [29]. W badaniach doświadczalnych brak receptorów TLRs zwiększał wrażliwość myszy na infekcje [33] oraz powodował zaburzenia w sekrecji mediatorów zapalenia, zaburzenia fagocytozy i prezentacji antygenów [34–36]. Wyniki badań eksperymentalnych sugerują, że receptory TLR4 odgrywają kluczową rolę w regulacji ekspresji cytokin zapalnych w płucach w czasie wstrząsu septycznego [37]. Sześciogodzinne podawanie LPS powodowało u myszy TLR4+ (kontrola) istotne zwiększenie w płucach stężenia TNF- α , IL-1 β i IL-6 mRNA w porównaniu z myszami niemającymi receptora TLR4.

Dotychczas w klinicznych badaniach z randomizacją oceniano skuteczność argininy, glutaminy, kwasów

tłuszczowych omega 3, nukleotydów, pierwiastków śladowych z antyoksydantami u ciężko chorych z urazem lub zakażeniem, ale podstawowe mechanizmy molekularne, które mogą zmniejszyć nadmierną odpowiedź zapalną w sepsie, są nadal nieznanne. U niedożywionych chorych chirurgicznych z zakażeniami bezpośrednim czynnikiem nasilającym niewydolność miejscowych mechanizmów „pierwszej linii obrony” przeciwbakteryjnej mogą być zaburzenia rozpoznania przez komórki wrodzonej odporności wzorów molekularnych związanych z patogenami (*pathogen-associated molecular patterns* – PAMPs, np. LPS, peptydoglikan, kwasy teichojowe, bakteryjne DNA). Hipoteza, że jedną z przyczyn nieprawidłowego rozpoznania antygenów bakteryjnych przez komórki układu odpornościowego (głównie przez komórki fagocytyczne) jest niedożywienie chorych z maszynymi zakażeniami wydaje się bardzo prawdopodobna. Brak immunologicznie aktywnych substancji odżywczych (np. glutaminy, kwasów) może nasilać zaburzenia ekspresji zewnątrzkomórkowych receptorów oraz wewnątrzkomórkowych białek/receptorów wiążących antygeny bakteryjne. Gromadzące się w nadmiarze fragmenty ścian bakteryjnych oraz namnażające się w tkankach drobnoustroje nasilają miejscową reakcję zapalną i zwiększają uwalnianie cytokin do krwi.

Glutamina jest ważnym źródłem energii dla tkanki limfatycznej. Stwierdzono, że wzbogacone glutaminą żywienie dojelitowe zmniejsza częstość sepsy po urazie, podtrzymując integralność błony śluzowej jelita [38–40]. Małe stężenia glutaminy (< 0,42 mM) przy przyjęciu na oddział intensywnej terapii były związane z cięższym przebiegiem choroby i większą śmiertelnością [41]. Wyniki dotychczasowych badań wskazują na regulacyjny wpływ glutaminy na odpowiedź zapalną w ciężkich zakażeniach i przemawiają za koniecznością podawania dużych dawek (np. przy parenteralnym podawaniu 0,35 g/kg m.c./dzień) w celu uzyskania lepszego efektu terapeutycznego [39, 42, 43]. Najnowsze wyniki badań eksperymentalnych wykazały, że dojelitowe podanie glutaminy zmniejsza zwiększoną ekspresję receptorów TLR4, adaptorowego białka sygnałowego MyD88 (*myeloid differentiation factor 88*) i TRAF6 mRNA (*TNF- α receptor-associated factor 6*) w błonie śluzowej jelita w odpowiedzi na endotoksemię wywołaną u szczurów podaniem LPS (ryc. 1) [5]. W badaniach tych jednocześnie stwierdzono zmniejszone uszkodzenie komórek błony śluzowej jelita cienkiego. Wpływ glutaminy na ekspresję receptorów TLR4 w błonie śluzowej jelita może być brany pod uwagę jako mechanizm pomocny w leczeniu ciężko chorych i pacjentów septycznych. Mechanizm, w jakim glutamina zapobiega występowaniu zakażeń, jest nadal nieznan,

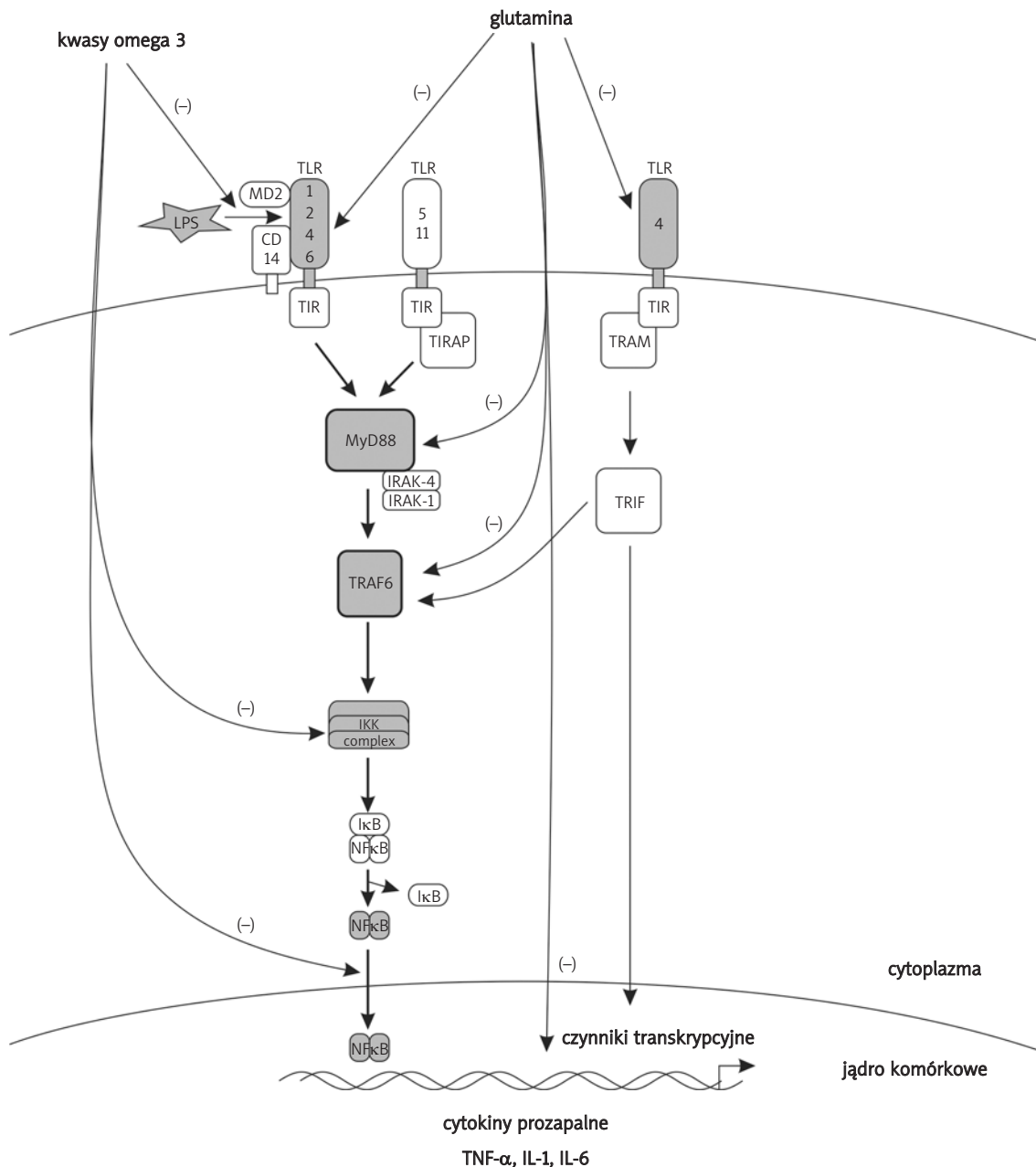
ale wiadomo, że u chorych chirurgicznych lub po operacjach glutamina zmniejsza produkcję cytokin prozapalnych [44, 45] i poprawia bakterioobójczą aktywność neutrofilów [46].

Duże zainteresowanie budzi nadal przeciwzapalne działanie nienasyconych kwasów tłuszczowych (głównie n-3 PUFAs) i ich zastosowanie w leczeniu wczesnej sepsy (w pierwszej fazie zespołu septycznego). U chorych po urazie i zabiegach chirurgicznych dieta dojelitowa zawierająca n-3 kwasy tłuszczowe istotnie zmniejszała częstość powikłań infekcyjnych i sepsy [23, 47, 48]. W eksperymentalnym modelu sepsy po dojelitowym podaniu kwasów n-3 obserwowano zwiększone przeżycie i zmniejszenie niewydolności płuc [49–51]. Interesujące jest to, że przez inkorporację do błon fosfolipidowych n-3 kwasy tłuszczowe wpływają na kaskadę sygnałową różnych typów komórek [52, 53]. Kwasy omega 3 wykazują również zdolność wybiórczego hamowania kaskady sygnałowej związanej z wrodzoną odpowiedzią przeciwbakteryjną (głównie leukocytów i makrofagów), niezależnie na kolejnych etapach:

- a) interakcji endotoksyny z receptorem TLR4,
- b) aktywacji kinaz fosforylujących inhibitor czynnika transkrypcyjnego NF κ B (I κ B) oraz
- c) translokacji do jądra i przyłączenia NF κ B do odpowiedniej sekwencji DNA (hamowanie transkrypcji genów mediatorów reakcji zapalnej) (ryc. 1) [54–61].

Wykazano, że dojelitowe podanie diety wzbogaconej w nienasycone kwasy tłuszczowe (kwas eikozapentaenowy – EPA) i glutaminę u chorych septycznych leczonych na oddziale intensywnej terapii zmniejsza odpowiedź zapalną i śmiertelność spowodowaną ostrym uszkodzeniem płuc (zespołem ARDS) [62, 63]. Pozajelitowe zastosowanie kwasów n-3 u chorych na sepsę modulowało funkcje neutrofilów, zmieniało w surowicy niekorzystną proporcję kwasów n-6 do n-3 w kierunku zwiększonego stężenia kwasów n-3, co wiązało się ze zmniejszonym stężeniem cytokin prozapalnych [64, 65]. Odkrycia te wykazały, że żywienie immunomodulujące może istotnie wpływać na odpowiedź zapalną, szczególnie na szlaki sygnałowe związane z receptorami TLR4.

Wyniki poprzednich badań autorów niniejszego opracowania jednoznacznie wykazały, że mechanizmy przeciwzapalne są wcześniej aktywowane u niedożywionych chorych po wycięciu trzustki otrzymujących dojelitowo immunożywienie [66]. Wczesne dojelitowe żywienie typu *immunonutrition* (z glutaminą, arginina i n-3 kwasami tłuszczowymi) w porównaniu z żywieniem standardowym ma immunomodulacyjny wpływ na zmiany odporności po rozległym urazie operacyjnym. Polega on na selektywnej stymulacji produkcji



TLR – Toll-like receptor, TIR – Toll-IL-1 receptor, TIRAP – TIR-domain-containing adapter protein, TRAM – TRIF-related adapter molecule, TRIF – Toll/IL-1-receptor domain-containing adapter inducing IFN, MyD88 – myeloid differentiation factor 88, TRAF6 – TNF- α receptor-associated factor 6, IKK – inhibitory κ B kinases complex, NF- κ B – nuclear factor κ B

Ryc. 1. Schemat szlaków sygnałowych związanych z wrodzoną odpowiedzią na LPS. Przykład działania glutaminy na receptory TLR4 i białka adaptorowe MyD88, TRAF6 (zmniejszenie ekspresji) w błonie śluzowej jelita szczura po podaniu LPS oraz przykład hamowania sygnałów idących z receptorów TLR4 przez kwasy tłuszczowe omega 3 (DHA) na poszczególnych etapach transdukcji sygnału

Fig. 1. Schematic diagram of innate immunity signaling pathways response to LPS. Example of glutamine action on TLR4 receptors and adaptor proteins MyD88, TRAF6 (down-regulation of expression) in rats intestinal mucosa after LPS administration and example of TLR4 signaling pathways inhibition by n-3 omega fatty acids (DHA) at subsequent stages of signaling cascade

IL-6, IL-8, IL-10 i IL-1ra oraz zmniejszeniu produkcji IL-1 β i TNF- α . Zwiększenie stężenia IL-1ra między 7. a 14. dniem po operacji związany z dojelitowym immunożywieniem redukuje odpowiedź zapalną na rozległy uraz operacyjny i zmniejsza czas jej trwania. Mechanizm ten może mieć istotne znaczenie wspomagające fizjologiczny proces gojenia rany/regeneracji tkanek, co pozwala zmniejszyć liczbę późnych powikłań pooperacyjnych (przetoki, ropnie). Jak wykazały wyniki ostatnich badań przedoperacyjne żywienie dojelitowe, wspomagające funkcje układu odpornościowego, ma modulujący wpływ na szlaki sygnałowe procesu apoptozy u chorych po resekcji raka trzustki i wykazuje działanie antyapoptotyczne [67].

Przedstawione wyniki badań wskazują, że w celu poprawy wyników leczenia w grupie chorych z ciężkimi zakażeniami należy więcej uwagi poświęcić wyjaśnieniu molekularnych mechanizmów regulujących wrodzoną odpowiedź przeciwbakteryjną. Niezbędnym warunkiem postępu w leczeniu najcięższych chorych jest dokładniejsze poznanie wpływu stanu odżywienia, ciężkich zakażeń i leczenia żywieniowego na ekspresję genów wybranych białek szlaków sygnałowych komórek wrodzonej odpowiedzi przeciwbakteryjnej. Próby modulacji wrodzonej odporności przeciwbakteryjnej za pomocą żywienia zawierającego aktywne immunologicznie substancje są obiecujące i wskazują, że może być ono w przyszłości cennym uzupełnieniem terapii wykorzystującej blokowanie wybranych szlaków sygnałowych w celu zmniejszenia groźnych skutków masywnego zakażenia, w tym głównie zwiększonej odpowiedzi zapalnej.

Piśmiennictwo

- Eichacker PQ, Parent C, Kalil A, et al. Risk and the efficacy of antiinflammatory agents: retrospective and confirmatory studies of sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 1197-205.
- Riedemann NC, Guo RF, Ward PA. Novel strategies for the treatment of sepsis. *Nat Med* 2003; 9: 517-24.
- Lee JY, Sohn KH, Rhee SH, Hwang D. Saturated fatty acids, but not unsaturated fatty acids, induce the expression of cyclooxygenase-2 mediated through Toll-like receptor 4. *J Biol Chem* 2001; 276: 16683-9.
- Singer P, Shapiro H, Theilla M, et al. Anti-inflammatory properties of omega-3 fatty acids in critical illness: novel mechanisms and integrative perspective. *Intensive Care Med* 2008; 34: 1580-92.
- Kessel A, Toubi E, Pavlotzky E, et al. Treatment with glutamine is associated with down-regulation of Toll-like receptor-4 and myeloid differentiation factor 88 expression and decrease in intestinal mucosal injury caused by lipopolysaccharide endotoxaemia in a rat. *Clin Exp Immunol* 2008; 151: 341-7.
- Chang WK, Yang KD, Chuang H, et al. Glutamine protects activated human T cells from apoptosis by up-regulating glutathione and Bcl-2 levels. *Clin Immunol* 2008; 104: 151-60.
- Cohen J. The immunopathogenesis of sepsis. *Nature* 2002; 420: 885-91.
- Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med* 2003; 348: 138-50.
- Wachtler P, König W, Senkal M, et al. Influence of total parenteral nutrition enriched with n-3 fatty acids on leucotriene synthesis of peripheral leucocytes and systemic cytokine levels in patients with major surgery. *J Trauma* 1997; 42: 191-8.
- Caughey GE, Mantzioris E, Gibson RA, et al. The effect on human tumor necrosis factor alpha and interleukin 1 beta production of diets enriched in n-3 fatty acids from vegetable oil or fish oil. *Am J Clin Nutrition* 1996; 63: 116-22.
- Sperling RI, Benincaso AI, Knoell CT, et al. Dietary omega-3 polyunsaturated fatty acids inhibit phosphoinositide formation and chemotaxis in neutrophils. *J Clin Invest* 1993; 91: 651-60.
- Fisher M, Levine PH, Weiner BH, et al. Dietary n-3 fatty acid supplementation reduces superoxide production and chemiluminescence in a monocyte-enriched preparation of leucocytes. *Am J Clin Nutrition* 1990; 51: 804-8.
- Gianotti L, Alexander JW, Pyles T, Fukushima R. Arginine-supplemented diets improve survival in gut-derived sepsis and peritonitis by modulating bacterial clearance: the role of nitric oxide. *Ann Surg* 1993; 217: 644-53.
- Reynolds JV, Daly JM, Zhang S, et al. Immunomodulatory effects of arginine. *Surgery* 1988; 104: 142-51.
- Kirk SJ, Hurson M, Regan MC, et al. Arginine stimulates wound healing and immune function in elderly human beings. *Surgery* 1993; 114: 155-9.
- Azzarà A, Carulli G, Sbrana S, et al. Effects of lysine-arginine association on immune functions in patients with recurrent infections. *Drugs Exp Clin Res* 1995; 21: 71-8.
- Moffat FL Jr, Han T, Li ZM, et al. Supplemental L-arginine HCL augments bacterial phagocytosis in human polymorphonuclear leukocytes. *J Cell Physiol* 1996; 168: 26-33.
- Spittler A, Winkler S, Götzinger P, et al. Influence of glutamine on the phenotype and function of human monocytes. *Blood* 1995; 86: 1564-9.
- Wiebke EA, Grieshop NA, Sidner RA, et al. Effects of L-arginine supplementation on human lymphocyte proliferation in response to nonspecific and alloantigenic stimulation. *J Surg Res* 1997; 70: 89-94.
- Atkinson S, Sieffert E, Bihari D. A prospective, randomized, double-blind, controlled clinical trial of enteral immunonutrition in the critically ill. *Guy's Hospital Intensive Care Group. Crit Care Med* 1998; 26: 1164-72.
- Griffiths RD, Jones C, Palmer TE. Six-month outcome of critically ill patients given glutamine-supplemented parenteral nutrition. *Nutrition* 1997; 13: 295-302.
- Marik PE, Zaloga GP. Immunonutrition in critically ill patients: a systemic review and analysis of the literature. *Intensive Care Med* 2008; 34: 1980-90.
- Kudsk KA, Minard G, Croce MA, 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.
- Weimann A, Bastian L, Bischoff WE, 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.
25. Galbán C, Montejo JC, Mesejo A, et al. An immune-enhancing enteral diet reduces mortality and episodes of bacteremia in septic intensive care unit patients. *Crit Care Med* 2000; 28: 643-8.
26. Jolliet P, Pichard C. Immunonutrition in critically ill. *Intensive Care Med* 1999; 25: 631-3.
27. Senkal M, Zumtobel V, Bauer KH, et al. Outcome and cost-effectiveness of perioperative enteral immunonutrition in patients undergoing upper gastrointestinal surgery: a prospective randomized study. *Arch Surg* 1999; 134: 1309-16.
28. Bower RH, Cerra FB, Bershadsky B, 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.
29. Adib-Conquy M, Moine P, Asehounne K, et al. Toll like receptor mediated tumor necrosis factor and interleukin 10 production differ during systemic inflammation. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 158-64.
30. Salgado RA, Comesana RV, Bárcena PJ, et al. La glutamina como compuesto modulador de la respuesta inflamatoria en pacientes críticos con nutrición parenteral: efecto sobre la expresión y funcionalidad de los receptores toll-like. *Datos preliminares. Nutr Hosp* 2006; 21 (Supl. 1): 65.
31. Brandl K, Glück T, Huber C, et al. TLR-4 surface display is increased in septic patients. *Eur J Med Res* 2005; 10: 319-24.
32. Adib-Conquy M, Adrie C, Fitting C, et al. Up-regulation of MyD88 and SIGIRR, molecules inhibiting Toll-like receptor signaling in monocytes from septic patients. *Crit Care Med* 2006; 34: 2377-85.
33. Qureshi ST, Medzhitov R. Toll-like receptors and their role in experimental models of microbial infection. *Genes Immun* 2003; 4: 87-94.
34. Medzhitov R, Janeway C Jr. Innate immune recognition: mechanism and pathways. *Immunol Rev* 2000; 173: 89-97.
35. Akira S. Toll-like receptor signaling. *J Biol Chem* 2003; 278: 38105-8.
36. Blander FM, Medzhitov R. Regulation of phagosome maturation by signals from toll-like receptors. *Science* 2004; 304: 1014-8.
37. Baumgarten G, Knuefermann P, Wrigge H, et al. Role of Toll-like receptor 4 for the pathogenesis of acute lung injury in Gram-negative sepsis. *Eur J Anaesthesiol* 2006; 23: 1041-8.
38. Foitzik T. Pancreatitis and nutrition. Significance of the gastrointestinal tract and nutrition for septic complications. *Zentralbl Chir* 2001; 126: 4-9.
39. Houdijk APJ, Rijsburger ER, Jansen J, et al. Randomised trial of glutamine-enriched enteral nutrition on infectious morbidity in patients with multiple trauma. *Lancet* 1998; 352: 772-6.
40. Novak F, Heyland DK, Avenell A, et al. Glutamine supplementation in serious illness: a systematic review of the evidence. *Crit Care Med* 2002; 30: 2022-9.
41. Oudemans-van Straaten HM, Bosman RJ, Treskes M, et al. Plasma glutamine depletion and patient outcome in acute ICU admissions. *Inten Care Med* 2001; 27: 84-90.
42. Wischmeyer PE, Kahana MD, Wolfson R, et al. Glutamine induces heat shock protein and protects against endotoxin shock in the rat. *J Appl Physiol* 2001; 90: 2403-10.
43. Wischmeyer PE, Riehm J, Singleton KD, et al. Glutamine attenuates tumor necrosis factor-alpha release and enhances heat shock protein 70 in human peripheral blood mononuclear cells. *Nutrition* 2003; 19: 1-6.
44. O'Riordain MG, De Beaux A, Fearon KC. Effect of glutamine on immune function in the surgical patient. *Nutrition* 1996; 12 (11-12 Supl.): S82-84.
45. Aosasa S, Mochizuki H, Yamamoto T, et al. A clinical study of the effectiveness of oral glutamine supplementation during total parenteral nutrition: influence on mesenteric mononuclear cells. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1999; 23 (5 Supl.): S41-44.
46. Ogle CK, Ogle JD, Mao JX, et al. Effect of glutamine on phagocytosis and bacterial killing by normal and pediatric burn patient neutrophils. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1994; 18: 128-33.
47. Braga M, Vignali A, Gianotti L, et al. Immune and nutritional effects of early enteral nutrition after major abdominal operations. *Eur J Surg* 1996; 162: 105-12.
48. Senkal M, Mumme A, Eickhoff U, et al. Early postoperative enteral immunonutrition: clinical outcome and cost-comparison analysis in surgical patients. *Crit Care Med* 1997; 25: 1489-96.
49. Barton RG, Wells CL, Carlson A, et al. Dietary omega-3 fatty acids decrease mortality and kupffer cell prostaglandin E2 production in a rat model of chronic sepsis. *J Trauma* 1991; 31: 768-73.
50. Johnson JA 3rd, Griswold JA, Muakkassa FF. Essential fatty acids influence survival in sepsis. *J Trauma* 1993; 35: 128-31.
51. Grimminger F, Wahn H, Mayer K, et al. Impact of arachidonic versus eicosapentaenoic acid on exotoxin-induced lung vascular leakage. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 513-9.
52. Chakrabati R, Hubbard NE, Lim D, Erickson KL. Alteration of platelet-activating factor-induced signal transduction in macrophages by n-3 fatty acids. *Cell Immunol* 1997; 175: 76-84.
53. Diep QN, Intengan HD, Schiffrin EL. Endothelin-1 attenuates omega 3 fatty acid-induced apoptosis by inhibition of caspase 3. *Hypertension* 2000; 35: 287-91.
54. Calder PC. N-3 polyunsaturated fatty acids, inflammation, and inflammatory diseases. *Am J Clin Nutr* 2006; 83 (6 Supl.): 1505S-19S.
55. Zhao Y, Joshi-Barve S, Barve S, Chen LH. Eicosapentaenoic acid prevents LPS-induced TNF-alpha expression by preventing NF-kappaB activation. *J Am Coll Nutr* 2004; 23: 71-8.
56. Weldon SM, Mullen AC, Loscher CE, et al. Docosahexaenoic acid induces an anti-inflammatory profile in lipopolysaccharide-stimulated human THP-1 macrophages more effectively than eicosapentaenoic acid. *J Nutr Biochem* 2007; 18: 250-8.
57. Novak TE, Babcock TA, Jho DH, et al. NF-kappa B inhibition by omega -3 fatty acids modulates LPS-stimulated macrophage TNF-alpha transcription. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2003; 284: L84-9.
58. Moon DO, Kim KC, Jin CY, et al. Inhibitory effects of eicosapentaenoic acid on lipopolysaccharide-induced

- activation in BV2 microglia. *Int Immunopharmacol* 2007; 7: 222-9.
59. Wendel M, Paul R, Heller AR. Lipoproteins in inflammation and sepsis. II. Clinical aspects. *Inten Care Med* 2007; 33: 25-35.
60. Mishra A, Chaudhary A, Sethi S. Oxidized omega-3 fatty acids inhibit NFkappaB activation via a PPARalpha-dependent pathway. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 1621-7.
61. Li H, Ruan XZ, Powis SH, et al. EPA and DHA reduce LPS-induced inflammation responses in HK-2 cells: evidence for a PPAR-gamma-dependent mechanism. *Kidney Int* 2005; 67: 867-74.
62. Pontes-Arruda A, Aragão AM, Albuquerque JD. Effects of enteral feeding with eicosapentaenoic acid, gamma-linolenic acid, and antioxidants in mechanically ventilated patients with severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2006; 34: 2325-33.
63. Singer P, Theilla M, Fisher H, et al. Benefit of an enteral diet enriched with eicosapentaenoic acid and gamma-linolenic acid in ventilated patients with acute lung injury. *Crit Care Med* 2006; 34: 1033-8.
64. Mayer K, Fegbeutel C, Hattar K, et al. Omega-3 vs. omega-6 lipid emulsions exert differential influence on neutrophils in septic shock patients: impact on plasma fatty acids and lipid mediator generation. *Inten Care Med* 2003; 29: 1472-81.
65. Mayer K, Gokorsch S, Fegbeutel C, et al. Parenteral nutrition with fish oil modulates cytokine response in patients with sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 1321-8.
66. Slotwinski R, Olszewski WL, Slotkowski M, et al. Can the interleukin-1 receptor antagonist (IL-1ra) be a marker of anti-inflammatory response to enteral immunonutrition in malnourished patients after opancreaticoduodenectomy? *JOP* 2007; 8: 759-69.
67. Stotwiński R, Olszewski WL, Lech G, et al. Apoptotic signaling pathways respond to preoperative enteral nutrition. *Br J Surg* 2008; 95 (S6). Abstract A152.