

Leczenie żywieniowe doprowadziło do poprawy wyników leczenia chorych niedożywionych i pacjentów narażonych na niedożywienie. Poszukując sposobów na bardziej efektywne oddziaływanie leczenia żywieniowego na organizm pacjenta, wprowadzono elementy oddziałujące na układ odpornościowy chorego. Odbywa się to poprzez uzupełnianie niedoborów substancji niezbędnych do optymalnej aktywności układu odpornościowego oraz poprzez ingerencję w czynnościowy zakres aktywności układu immunologicznego. W założeniu działania te mają na celu przywrócenie w tkankach prawidłowych stężeń substancji odpowiedzialnych za sprawne funkcjonowanie układu odpornościowego, sprzyjanie optymalnemu zwalczaniu przyczyny stanu zapalnego oraz zminimalizowanie niekorzystnych efektów ogólnoustrojowej uogólnionej reakcji zapalnej (SIRS). W pracy przedstawiono teoretyczne podstawy oddziaływania żywieniowego na układ odpornościowy. Wyjaśniono istotę kacheksji towarzyszącej chorobom nowotworowym i przedstawiono sposoby jej zwalczania poprzez wzbogacanie diety o określone substancje immunomodulujące. Omówiono te substancje, szczególną uwagę poświęcając: argininie, glutaminie, wielonienasyconym kwasom tłuszczowym, nukleotydom, probiotykom i prebiotykom. Zawarto rozważania o kontrowersjach związanych z leczeniem żywieniowym. Podkreślono również pilną potrzebę stworzenia standardów w żywieniowym leczeniu immunomodulującym.

**Słowa kluczowe:** żywienie immunomodulujące, żywienie pozajelitowe, żywienie dojelitowe.

# Żywienie immunomodulujące w onkologii

## *Immunonutrition in oncology*

Jarosław Szefel<sup>1</sup>, Wiesław Janusz Kruszewski<sup>1,2</sup>, Maciej Ciesielski<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Oddział Chirurgii Onkologicznej, Gdyńskie Centrum Onkologii, Szpital Morski im. PCK w Gdyni

<sup>2</sup>Zakład Propedeutyki Onkologii, Akademia Medyczna w Gdańsku

### Wstęp

Leczenie żywieniowe wprowadzono do praktyki klinicznej pod koniec ubiegłego wieku [1, 2]. Doprowadziło ono do poprawy wyników leczenia zarówno wśród chorych niedożywionych, jak i pacjentów narażonych na niedożywienie. Zauważono istotną poprawę jakości życia różnych grup pacjentów poddawanych leczeniu żywieniowemu niezależnie od przyczyny stanu niedożywienia [3]. Rozwinęto metody wpływu na układ odpornościowy pacjenta poprzez zastosowanie odpowiednich składników w mieszaninach odżywczych [4, 5]. W zależności od stopnia niewydolności układu odpornościowego u danego pacjenta i od efektu, który chce się uzyskać, rozważa się różne aspekty związane z leczeniem żywieniowym o oddziaływaniu na układ odpornościowy. Z jednej strony rozpoznaje się jakościowe i ilościowe niedobory składników niezbędnych do odzyskania sprawności układu odpornościowego, z drugiej – planuje ingerencję w czynnościowy zakres aktywności układu immunologicznego. Działania mają służyć trzem celom. Są to:

- uzupełnienie niedoborów substancji niezbędnych do sprawnego funkcjonowania układu odpornościowego i przywrócenie ich prawidłowych stężeń w tkankach organizmu,
- wpływ na układ immunologiczny w sposób optymalnie służący zwalczaniu przyczyny stanu zapalnego,
- zminimalizowanie niekorzystnych efektów ogólnoustrojowych uogólnionej reakcji zapalnej (*systemic inflammatory reaction syndrome* – SIRS) [6].

### Podstawy teoretyczne oddziaływania żywieniowego na układ odpornościowy

W przebiegu niektórych chorób dochodzi do reakcji obronnej ze strony układu odpornościowego [7]. Jest ona pożądaną odpowiedzią organizmu i w efekcie sprzyja wyzdrowieniu. W wielu sytuacjach klinicznych dochodzi do zaburzenia równowagi w układzie immunologicznym. Dotyczy to szczególnie stanów przebiegających z hiperkatabolizmem i hipermetabolizmem. Zaburzają one podstawowe funkcje układu odpornościowego w zakresie obronnym, czynnej tolerancji oraz wspomagania procesów regeneracyjnych [8, 9]. Za realizację tych zadań są odpowiedzialne komórki immunokompetentne. Prawidłowy stan układu immunologicznego zależy od wszystkich jego składowych oraz od ich sprawnego czynnościowo podporządkowania komórce wykazującej najwyższy stopień kompetencji immunologicznej, czyli limfocytowi T-pomocniczemu. Niedożywienie upośledza funkcjonowanie układu immunologicznego proporcjonalnie do stopnia jego nasilenia. Objawem tego stanu jest zmniejszenie liczby limfocytów oraz pogorszenie efektywności ich działania [10, 15]. Cele terapii żywieniowej to:

- poprawa odporności komórkowej,
- wzmocnienie aktywności immunologicznej śluzówkowego układu limfoidalnego MALT (*mucosa associated lymphoid tissue*),
- ograniczenie miejscowej i ogólnoustrojowej reakcji zapalnej [6].

Nutritional support improved the treatment results of cachectic patients and patients at risk of malnutrition in the course of scheduled treatment. Searching for a more effective impact of nutritional treatment, components influencing immunological activity have been found. Immunonutrition is executed by the supplementation of substances indispensable for optimal activity of the immunological system and direct interference in immune functions. It is assumed that the procedure helps to restore normal levels of substances responsible for efficient functioning of the immunological system and optimal overcoming of the cause of the inflammatory state, and minimizes the unfavourable effects of SIRS. The paper explains the essence of cancerous cachexia and the ways of coping with this phenomenon by adding immunonutritional substances to the diet. These substances are introduced, especially arginine, glutamine, polyunsaturated fatty acids, nucleotides, probiotics and prebiotics. Considerations about controversies related to nutritional treatment are included. The urgent need to establish standards of immunonutrition is emphasized.

**Key words:** immunonutrition, parental nutrition, enteral nutrition.

Substancje immunomodulujące (SIM), w zależności od stanu komórek immunokompetentnych, mogą pobudzać lub hamować działanie układu odpornościowego. Efekt działania SIM zależy m.in. od stanu pacjenta, rodzaju substancji, dawki, częstotliwości i drogi podania. Dożylnie podawanie niektórych SIM przekłada się na poziom w tkankach o wiele szybciej niż podanie ich drogą przewodu pokarmowego [16–18].

Na początku immunomodulującego leczenia żywieniowego powinno się uzupełnić niedobór substancji niezbędnych do prawidłowego funkcjonowania układu odpornościowego, dzięki czemu stwarza się warunki do harmonijnego, postępującego stopniowo przywracania pełnej sprawności komórek immunokompetentnych. Wyrównanie niedoboru poziomu tych substancji w tkankach dokonuje się stosunkowo wolno, toteż wymierne korzyści leczenia immunomodulującego następują po upływie niezbędnego czasu. Manipulowanie układem odpornościowym z pominięciem tego etapu może doprowadzić do nagłego, nieoczekiwanego pogorszenia stanu pacjenta [19–22].

### Choroba nowotworowa a żywienie immunomodulujące

Cechą kacheksji nowotworowej jest utrata masy mięśni szkieletowych, m.in. jako efekt hiperkatabolizmu i hipermetabolizmu. Należy podkreślić, że kacheksja nie jest wynikiem prostego niedożywienia [23–25]. Do niedożywienia w zdrowym organizmie dochodzi zazwyczaj wskutek niedostatecznej podaży substancji odżywczych, przy prawidłowym na nie zapotrzebowaniu. Skutki niedożywienia można odwrócić przez podaż pokarmu. Mechanizmy rozwoju kacheksji są bardziej złożone. Podłożem tego stanu są zaburzenia na poziomie molekularnym, wtórnie skutkujące utratą masy ciała zauważalną dopiero po pewnym czasie. Postępowanie diagnostyczne i terapeutyczne zazwyczaj pogłębia te zaburzenia [7, 26, 27]. Kacheksji nowotworowej nie można zahamować samą tylko interwencją zwiększającą dowóz składników pokarmowych. Działania terapeutyczne należy skierować także w kierunku SIRS, która towarzyszy chorobie nowotworowej. Nasila się ona proporcjonalnie do stopnia uogólnienia choroby i upływu czasu jej trwania [28, 29]. Należy dążyć do usunięcia czynnika sprawczego SIRS poprzez skuteczne leczenie choroby podstawowej oraz wdrożyć terapię żywieniową uzupełnioną o odpowiednio dobrane SIM [30–33].

Wiedza na temat patofizjologii kacheksji rozwija się dynamicznie. Ostatnio zdefiniowano ją jako złożony zespół objawów metabolicznych związanych z chorobą podstawową charakteryzujący się utratą masy mięśniowej z utratą masy tłuszczowej bądź nie [34]. Pierwotnie uważano, że za kacheksję odpowiadają głównie cytokiny [35, 36]. W kolejnych badaniach rozpoznano inne czynniki angażujące się w proces kacheksji, takie jak hormony, neuropeptydy, neurotransmitery i czynniki guzopochodne [25, 37].

Badania nad molekularnymi mechanizmami kacheksji pozwalają na opracowanie nowych leków i tworzą perspektywę skuteczniejszej niż dotychczas interwencji terapeutycznej. Operacja chirurgiczna, chemioterapia i radioterapia zaburzają sprawne działanie wielu układów, w tym odpornościowego, nerwowego i hormonalnego. W efekcie, zazwyczaj po krótkotrwałej fazie stymulacji, dochodzi do obniżenia sprawności układu odpornościowego wyrażonej osłabieniem odpowiedzi typu komórkowego. Pogłębiają się również wcześniej istniejące zaburzenia funkcjonowania układu odpornościowego. U chorych na chorobę nowotworową nie jest to zjawisko korzystne, a wzbogacenie diety o substancje immunomodulujące wydaje się u nich wysoce pożądane.

### Substancje o właściwościach immunomodulujących

Niektóre z substancji o właściwościach oddziaływania na układ odpornościowy są naturalnym składnikiem diety, inne otrzymano w wyniku badań eksperymentalnych [3, 38, 39]. Efekt immunomodulujący może zostać osiągnięty przez zastosowanie substancji pochodzenia naturalnego, takich jak:

arginina, glutamina, wielonienasycone kwasy tłuszczowe z grupy  $\omega$ -3 i  $\omega$ -6, nukleotydy, karnityna, kurkumina, resweratrol, witaminy, antyoksydanty, insulinopodobny czynnik wzrostu IGF-1, mikroelementy i inne [40, 41]. Istnieje wiele leków zmieniających przebieg SIRS, np. talidomid,  $\beta_2$ -mimetyki, analogi IL-15, przeciwciała anty-TNF- $\alpha$ , anty-NF- $\kappa$ B, glikokortykoidy i inne [25, 38, 42–43].

### Arginina

Arginina jest aminokwasem, którego dostępność w niektórych sytuacjach może być niewystarczająca. Niedobory argininy mogą wystąpić po rozległych urazach, wskutek zaburzenia czynności nerek oraz w przebiegu kacheksji [44]. Źródłem argininy jest pokarm i białka ulegające degradacji wewnątrzkomórkowej. Organizm ma możliwość syntezy endogennej argininy głównie w enterocytach i w nerkach [45–47]. W wątrobie w warunkach zdrowia szybkość syntezy argininy jest zrównoważona przez jej rozkład w cyklu mocznikowym. Tempo tych procesów ma zasadniczy wpływ na usuwanie z ustroju toksycznego amoniaku. Wykazano, że cykl mocznikowy zachodzi również w jelicie [48]. Jednym z czynników odpowiedzialnych za utrzymanie optymalnego stężenia argininy w komórkach jest arginaza uczestnicząca w hydrolizie argininy do ornityny i mocznika. Aktywność arginazy ma tym samym wpływ na regulację stężenia mocznika w surowicy [49]. Elementem wpływającym na stężenie argininy w tkankach jest tempo jej transportu przez błony komórkowe [50, 51]. Arginina jest zużywana w syntezie białek oraz warunkuje sprawność wielu ważnych szlaków metabolicznych [52–56]. Endogenna arginina może stymulować wydzielanie insuliny, glukagonu, prolaktyny i hormonu wzrostu. Pełni wiele funkcji w układzie odpornościowym [57, 58]. Doustna lub dożylna suplementacja argininy stymuluje grasicę do produkcji limfocytów T, poprawia ich sprawność, pobudza czynność makrofagów, komórek NK i LAK, umożliwia granulocytom fagocytozę, pobudza cytotoksyczność przeciwnowotworową i działa protekcyjnie w chemioterapii [59, 60].

Podaż argininy wiąże się z pewnymi zagrożeniami, zwłaszcza u krytycznie chorych z posocznica oraz we wczesnym okresie po rozległych zabiegach operacyjnych. Pomimo wielu hipotez, nie wytłumaczono jednoznacznie przyczyny negatywnego oddziaływania argininy na pacjentów w tych stanach [40, 61]. Znaczenie NO powstałego z argininy w warunkach SIRS nie jest dostatecznie poznane. Wpływ NO na organizm jest różny w zależności od dawki. W niewielkich ilościach stymuluje on układ odpornościowy, natomiast w nadmiarze prowadzi do immunosupresji [62, 63].

Istnieją kontrowersje co do podawania argininy chorym na chorobę nowotworową, ponieważ wykazano doświadczalnie jej stymulujące oddziaływanie na proliferację komórek nowotworowych [64, 65]. Obecnie przeważa opinia, że podaż argininy nie ma wpływu na progresję nowotworu [66, 67].

### Glutamina

Glutamina jest aminokwasem niezbędnym do syntezy białka i innych aminokwasów czy też aminocukrów i ich pochodnych, nukleotydów, glukozy, neuroprzebieżnika GABA

i glutationu. W warunkach prawidłowych glutamina stanowi 20% puli aminokwasów w surowicy oraz 60% w mięśniach poprzecznie prążkowanych [68]. Uczestniczy ona w wielu szlakach metabolicznych. Jest najważniejszym źródłem azotu. Glutamina wraz z glutaminianem są głównymi związkami odpowiedzialnymi za międzyzardkowy transport azotu i detoksykację amoniaku. Odwracalność reakcji przemiany glutaminy w kwas glutaminowy sprawia, że stanowi ona łatwo dostępny rezerwuaz azotu [69, 70]. Pomimo że syntetaza glutaminy występuje w prawie wszystkich tkankach, to głównym miejscem syntezy tego aminokwasu są mięśnie szkieletowe.

Glutamina odgrywa kluczową rolę we wzroście wielu typów komórek, a w szczególności komórek o wysokim tempie proliferacji. Stanowi zasadnicze źródło energii dla komórek układu odpornościowego oraz dla enterocytów, kolonocytów i fibroblastów [71, 72].

Wykazano, że zdrowy organizm dysponuje dużymi zasobami glutaminy, jednak w warunkach stresu dość szybko stwierdza się niedobór tego aminokwasu. Główną przyczyną wyczerpania zasobów glutaminy jest jej zwiększone zużycie przy utrzymującej się na określonym stałym poziomie zdolności do jej syntezy [73]. Uzasadnia to podaż glutaminy w stanach z katabolizmem [74]. U chorych z wyniszczeniem nowotworowym obserwuje się niedobór glutaminy, ponieważ w znacznym stopniu jest ona zużywana przez tkanki nowotworowe.

Istnieją obawy, że suplementacja glutaminy będzie dodatkowo stymulowała progresję nowotworu. Wykazano doświadczalnie, że niedobory glutaminy sprzyjają apoptozie komórek nowotworowych. Zrodziło to obawy, czy jej podaż nie odwróci tej tendencji [75]. Powszechnie uważa się, że należy podawać glutaminę pacjentom z chorobą nowotworową, żeby sprostać zapotrzebowaniu m.in. komórek układu odpornościowego i nabłonka jelitowego na ten aminokwas. Substytucja glutaminy w terapii żywieniowej we wczesnym okresie pooperacyjnym wpływa na względne zwiększenie liczby limfocytów, zmniejszenie częstości powikłań pooperacyjnych i krótszy czas hospitalizacji. Nie dowiedziono jednoznacznie korzystnego wpływu suplementacji glutaminy na czas przeżycia chorych [76, 77].

### Wielonienasycone kwasy tłuszczowe

Organizm człowieka nie jest w stanie syntetyzować wielonienasyconych kwasów tłuszczowych (WKT), dlatego muszą one być dostarczone z pożywieniem. Wysokie stężenie tych substancji stwierdza się w olejach roślinnych i w tkance mięśniowej żywiących się algami ryb dalekomorskich. Wielonienasycone kwasy tłuszczowe są wartościowym źródłem energii oraz pełnią wiele innych ważnych funkcji. Wchodzą w skład fosfolipidów błon komórkowych, wpływając na ich właściwości, biorą udział we wzroście i różnicowaniu się komórek, oddziałują na przebieg procesów zapalnych i immunologicznych [10, 78]. Prawidłowe ilości WKT są różne dla różnych tkanek. Najmniejsze stężenia stwierdza się w tkance tłuszczowej, natomiast kora mózgu, siatkówka i sperma mają ich ok. 30 razy więcej. Niedożywieniu organizmu towarzyszy istotne zmniejszenie stężenia WKT w tkankach. Uzupelnianie niedoborów wybranych WKT prze-

kląda się na oddziaływanie na reakcję zapalną organizmu, jak w przypadku eikozanoidów, które są pochodnymi kwasów  $\omega$ -3 i  $\omega$ -6. Kwasy tłuszczowe z grupy  $\omega$ -3 ograniczają reakcję zapalną, a pochodne kwasów tłuszczowych z grupy  $\omega$ -6 mają silne działanie prozapalne [88]. Efekt immunomodulacyjny uzyskuje się, podając w określonych proporcjach kwasy:  $\alpha$ -linolenowy z grupy  $\omega$ -3 i  $\gamma$ -linolenowy z grupy  $\omega$ -6. Podając w zaplanowanych z góry proporcjach pośrednie metabolity przemiany kwasów tłuszczowych  $\omega$ -6 i  $\omega$ -3, można znacznie przyspieszyć efekt w postaci nasilenia lub osłabienia odpowiedzi zapalnej. W warunkach fizjologicznych stosunek kwasów tłuszczowych  $\omega$ -6 do  $\omega$ -3 w zależności od typu komórki wynosi średnio od 2–5 do 1 [79–81]. Do eikozanoidów zwanych także hormonami tkankowymi należą również prostaglandyny, tromboksany i leukotrieny [82, 83].

W żywieniu immunomodulującym wykorzystuje się wolne tempo przemiany kwasów tłuszczowych w aktywne eikozanoidy. Wiadomo, że średnio tylko 5% kwasu  $\alpha$ -linolenowego przechodzi biotransformację w kierunku ich powstania, natomiast reszta jest zużywana na cele energetyczne. Taki stan rzeczy wynika m.in. z konkurencji kwasów szeregu  $\omega$ -6 do  $\omega$ -3 o enzymy, głównie  $\Delta_6$ -desaturazę, która jest odpowiedzialna za reakcje przejścia kwasu linolenowego do  $\gamma$ -linolenowego i  $\alpha$ -linolenowego do EPA i DHA [84]. Wiele czynników, takich jak reakcja obronna organizmu na uraz, niedobór wybranych witamin i substancji mineralnych obniża aktywność  $\Delta_6$ -desaturazy, co nie sprzyja syntezie tak ważnych eikozanoidów. Rodzi to potrzebę suplementacji WKT w postaci już przetworzonej przez ten enzym [85]. Warto zauważyć, że doustna podaż pochodnych kwasu  $\alpha$ -linolenowego w postaci kwasów DHA i EPA przyczynia się do następującego bardzo powoli wzrostu ich stężenia w surowicy i w tkankach. Wymierne rezultaty czynnościowe zachodzą po ok. miesiącu po ich doustnej podaży w dawce 2 g/dobę [16].

Eikozanoidy wpływają na transkrypcję genów proliferacji poprzez oddziaływanie z receptorami jądrowymi PPAR (*peroxisome proliferator-activated receptors*), dla których są agonistami. Pobudzenie receptorów PPAR wzmacnia różnicowanie się komórek i przyspiesza ich podział [86–88]. Potwierdzono przeciwnowotworowe działanie WKT [31, 32, 89, 90].

## Nukleotydy

Występują zarówno w formie wolnej, jak i związanej – w postaci kwasów nukleinowych DNA i RNA. Są niezbędnym składnikiem wysokoenergetycznych trifosforanów (ATP, GTP, CTP, UTP) i wielu koenzymów (NAD, NADP, FAD). Odgrywają zasadniczą rolę w procesach energetycznych i metabolicznych, służąc pośrednio do wykorzystywania energii zmagazynowanej w związkach wysokoenergetycznych [91]. Do pokrycia zapotrzebowania organizmu na DNA i RNA niezbędne jest dostarczenie nukleotydów z dietą, choć częściowo są one syntetyzowane w organizmie. Niedobór ujawnia się szczególnie w stanach zwiększonego metabolizmu [92, 93]. Dowiedziono, że niedobór nukleotydów w diecie u zwierząt obniża odporność komórkową, co zwiększa ryzyko zakażenia, ale też zmniejsza ryzyko np. odrzucenia prze-

szczepu. Uzupelnienie diety o nukleotydy sprzyja mniejszej liczbie powikłań i szybszemu powrotowi do zdrowia [94–96]. Nukleotydy wywierają wpływ na aktywność limfocytów T, przyczyniając się do lepszej prezentacji antygenów na powierzchni komórek [97, 98]. Wykazano, że suplementacja nukleotydów przyspiesza regenerację kosmków jelitowych i poprawia funkcje układu immunologicznego przewodu pokarmowego [99, 100].

## Probiotyki i prebiotyki

W obrębie jelit znajduje się ok. 70% komórek całego układu odpornościowego. Suma czynników immunologicznych i mechanicznych izolujących zawartość światła jelita od jego ściany jest nazywana *blokiem śluzówkowym*. Jest on selektywnym filtrem wybiórczo regulującym transport cząsteczek w obydwie strony. Fizjologiczna flora bakteryjna jelita ma wpływ na sprawne działanie układu trawienno- i układu odpornościowego. Bakterie są m.in. odpowiedzialne za dezaktywację mutagenów, biorą udział w produkcji witaminy K i niektórych witamin z grupy B, wspomagają wchłanianie elektrolitów, ograniczają wchłanianie cholesterolu, umożliwiają fermentację błonnika pokarmowego [101–103]. Wiele stanów chorobowych oraz następstwa i powikłania wielu metod leczenia zaburzają fizjologiczną stabilność bloku śluzówkowego i sprawność układu odpornościowego. Probiotyki i prebiotyki służą przywróceniu prawidłowych proporcji w obrębie flory drobnoustrojów jelitowych. Probiotyki to drobnoustroje podawane w różnej formie rozwojowej do pokarmów, natomiast prebiotyki to substancje pobudzające rozwój prawidłowej flory jelit [104, 105]. Do najczęściej stosowanych probiotyków należą *Lactobacillus*, *Escherichia coli* i *Bifidobacterium*. Probiotyki konkurują z patogenami o receptory błony śluzowej jelita. Przywracają fizjologiczny charakter kolonizacji wnętrza jelit, wytwarzają substancje bakteriobójcze i bakteriostatyczne. Konkurują z patogenami o składniki odżywcze, witaminy i czynniki wzrostu. Obniżają pH, uwalniając takie metabolity, jak kwas mlekowy i octowy. Wpływają na stan pamięci immunologicznej układu odpornościowego, uczestnicząc w rozpoznawaniu na powierzchni patogenów struktur PAMP (*pathogen associated molecular pattern*) i w przekazywaniu tej informacji komórkom immunokompetentnym. Niezbędne do działania probiotyków prebiotyki to fermentujące w przewodzie pokarmowym i odporne na trawienie białka, tłuszcze, błonnik, inulina oraz fruktooligosacharydy. Dzięki podaży probiotyków wraz z prebiotykami łatwiej utrzymywana jest prawidłowa flora jelitowa, zmniejsza się ryzyko zakażeń w przewodzie pokarmowym i zaburzeń w zakresie motoryki jelit. Zapobiega to translokacji bakterii przez ścianę jelita oraz pobudza prawidłową odpowiedź immunologiczną [106–108]. Efekt immunomodulujący po podaży probiotyków i prebiotyków przejawia się m.in. poprzez wzrost produkcji IgA, substancji antybakteryjnych, a także indukcją mechanizmów tolerancji, ustaleniem równowagi pomiędzy cytokinami prozapalnymi i przeciwzapalnymi [109, 110]. Wykazano, że dzięki probiotykom skrócono czas hospitalizacji na oddziałach intensywnej terapii oraz zmniejszono liczbę powikłań zakaźnych [111–113].

## Podsumowanie

Pomimo że pierwsze próby stosowania żywienia immunomodulującego podjęto ponad 15 lat temu, nie opracowano do chwili obecnej wiążących standardów w tej dziedzinie. Opublikowane rezultaty wielu badań i obserwacji klinicznych bywają sprzeczne i są mało wiarygodne. Jedyne nieliczne publikacje zawierają wyniki spełniające zasady EBM [101, 114]. Stwierdzany przez różnych autorów brak pozytywnych efektów immunomodulującego leczenia żywieniowego może wynikać z nieuwzględnienia przez nich złożoności mechanizmów sterujących układem odpornościowym. Obecnie stosowane formuły żywieniowe zakładają podawanie jednej lub kilku SIM jednocześnie [5, 6, 105]. Ich dawki podawane są w podobnych, zazwyczaj stałych proporcjach i ilościach niezależnie od sytuacji klinicznej. Wiadomo, że dana substancja może w określonych warunkach wywoływać skrajnie różne efekty – od immunostymulacji po immunosupresję. Należy sądzić, że skład i proporcje ilościowe substancji immunomodulujących powinny być dobierane indywidualnie, tak aby osiągnąć ich określony poziom w różnych tkankach organizmu, a nie tylko w surowicy. Ponieważ takie oznaczenia nie zawsze będą możliwe u pacjenta, należy prowadzić intensywne badania nad metodami określającymi pośrednio wysycenie tkanek potrzebnymi immunomodulatorami i pozwalającymi na dokładne ustalenie wskazań i przeciwwskazań do określonej immunomodulacji. Spośród składników diety potencjalnie służących immunomodulacji zachęcające dotychczas obserwacje dotyczą wielonienasyconych kwasów tłuszczowych z grupy  $\omega$ -3, argininy, glutaminy i nukleotydów [5, 6, 115]. Podkreśla się potrzebę uzupełniania mieszanin odżywczych o związki, takie jak antyoksydanty, witaminy B<sub>1</sub>, C, E, K, mikroelementy, w tym selen, cynk oraz symbiotyki, i inne.

## Piśmiennictwo

- Wretling A, Szczygieł B. Total parenteral nutrition. History. Present time. Future. *Pol Merkur Lekarski* 1998; 4: 181-5.
- Vinnars E, Wilmore D. Jonathan Roads Symposium Papers. History of parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2003; 27: 225-31.
- Albers R, Antoine JM, Bourdet-Sicard R, et al. Markers to measure immunomodulation in human nutrition intervention studies. *Br J Nutr* 2005; 94: 452-81.
- Scrimshaw NS. Prologue: historical introduction. *Immunonutrition in health and disease*. *Br J Nutr* 2007; 98 Suppl 1: 3-4.
- Suchner U, Kuhn KS, Fürst P. The scientific basis of immunonutrition. *Proc Nutr Soc* 2000; 59: 553-63.
- Calder PC. Immunonutrition. *BMJ* 2003; 327: 117-8.
- Gryglewski A, Majcher P, Szczepanik M. Immunological aspects of trauma. *Postepy Hig Med Dosw* 2006; 60: 192-200.
- Baracos VE. Hypercatabolism and hypermetabolism in wasting states. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2002; 5: 237-9.
- Bosaeus I. Nutritional support in multimodal therapy for cancer cachexia. *Support Care Cancer* 2008; 16: 447-51.
- Calder PC. Dietary modification of inflammation with lipids. *Proc Nutr Soc* 2002; 61: 345-58.
- Decker D, Schondorf M, Bidlingmaier F, Hirner A, von Ruecker AA. Surgical stress induces a shift in the type-1/type-2 T-helper cell balance, suggesting down-regulation of cell-mediated and up-regulation of antibody-mediated immunity commensurate to the trauma. *Surgery* 1996; 119: 316-25.
- Allen JE, Maizels RM. Th1-Th2: reliable paradigm or dangerous dogma? *Immunol Today* 1997; 18: 387-92.
- Fiorentino DF, Zlotnik A, Vieira P, Mosmann TR, Howard M, Moore KW, O'Garra A. IL-10 acts on the antigen-presenting cell to inhibit cytokine production by Th1 cells. *J Immunol* 1991; 146: 3444-51.
- Mosmann TR, Sad S. The expanding universe of T-cell subsets: Th1, Th2 and more. *Immunol Today* 1996; 17: 138-46.
- O'Sullivan ST, Lederer JA, Horgan AF, Chin DH, Mannick JA, Rodrick ML. Major injury leads to predominance of the T helper-2 lymphocyte phenotype and diminished interleukin-12 production associated with decreased resistance to infection. *Ann Surg* 1995; 222: 482-90.
- Arterburn LM, Hall EB, Oken H. Distribution, interconversion, and dose response of n-3 fatty acids in humans. *Am J Clin Nutr* 2006; 83 Suppl 6: 1467-76.
- Tsekos E, Reuter C, Stehle P, Boeden G. Perioperative administration of parenteral fish oil supplements in a routine clinical setting improves patient outcome after major abdominal surgery. *Clin Nutr* 2004; 23: 325-30.
- Calder PC. Use of fish oil in parenteral nutrition: Rationale and reality. *Proc Nutr Soc* 2006; 65: 264-77.
- Stechmiller JK, Childress B, Porter T. Arginine immunonutrition in critically ill patients: a clinical dilemma. *Am J Crit Care* 2004; 13: 17-23.
- Daly JM, Lieberman MD, Goldfine J, Shou J, Weintraub F, Rosato EF, Lavin P. Enteral nutrition with supplemental arginine, RNA, and omega-3 fatty acids in patients after operation: immunologic, metabolic, and clinical outcome. *Surgery* 1992; 112: 56-67.
- 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.
- Heyland DK, Samis A. Does immunonutrition in patients with sepsis do more harm than good? *Intensive Care Med* 2003; 29: 669-71.
- Grimble RF. Nutritional therapy for cancer cachexia. *Gut* 2003; 52: 1391-2.
- Inui A. Cancer anorexia-cachexia syndrome: current issues in research and management. *CA Cancer J Clin* 2002; 52: 72-91.
- Morley JE, Thomas DR, Wilson MM. Cachexia: pathophysiology and clinical relevance. *Am J Clin Nutr* 2006; 83: 735-43.
- Esposito S. Immune system and surgical site infection. *J Chemother* 2001; 13: 12-6.
- Reikerås O, Helle A, Krohn CD, Brox JJ. Systemic and local cytokine kinetics in musculoskeletal injury: a prospective study in patients with ankylosing spondylitis. *Scand J Clin Lab Invest* 2008 [Epub ahead of print].
- Matsuda A, Furukawa K, Takasaki H, Suzuki H, Kan H, Tsuruta H, Shinji S, Tajiri T. Preoperative oral immune-enhancing nutritional supplementation corrects TH1/TH2 imbalance in patients undergoing elective surgery for colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2006; 49: 507-16.
- Miki C, Kusunoki M, Inoue Y, Uchida K, Mohri Y, Buckels JA, McMaster P. Remodeling of the immunoinflammatory network system in elderly cancer patients: implications of inflamm-aging and tumor-specific hyperinflammation. *Surg Today* 2008; 38: 873-8.
- Medina MA. Glutamine metabolism: nutritional and clinical significance. *Glutamine and cancer*. *J Nutr* 2001; 131: 2539-42.
- Dewey A, Baughan C, Dean T, Higgins B, Johnson I. Eicosapentaenoic acid (EPA, an omega-3 fatty acid from fish oils) for the treatment of cancer cachexia. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; CD004597.
- Kunnumakkara AB, Anand P, Aggarwal BB. Curcumin inhibits proliferation, invasion, angiogenesis and metastasis of different cancers through interaction with multiple cell signaling proteins. *Cancer Lett* 2008; 269: 199-225.
- Shekelle P, Hardy ML, Coulter I, et al. Effect of the supplemental use of antioxidants vitamin C, vitamin E, and coenzyme Q10 for the prevention and treatment of cancer. *Evid Rep Technol Assess* 2003; 75: 1-3.
- Evans WJ, Morley JE, Argilés J, et al. Cachexia: a new definition. *Clin Nutr* 2008; 27: 793-9.
- Tisdale MJ. Biology of cachexia. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 1763-73.

36. Sherry BA, Gelin J, Fong Y, et al. Anticachectin/tumor necrosis factor-alpha antibodies attenuate development of cachexia in tumor models. *FASEB J* 1989; 3: 1956-62.
37. Argilés JM, Busquets S, García-Martínez C, López-Soriano FJ. Mediators involved in the cancer anorexia-cachexia syndrome: past, present, and future. *Nutrition* 2005; 21: 977-85.
38. Weiss G, Meyer F, Matthies B, Pross M, Koenig W, Lippert H. Immunomodulation by perioperative administration of n-3 fatty acids. *Br J Nutr* 2002; 87 Suppl 1: S89-94.
39. O'Flaherty L, Bouchier-Hayes DJ. Immunonutrition and surgical practice. *Proc Nutr Soc* 1999; 58: 831-7.
40. Suchner U, Heyland DK, Peter K. Immune-modulatory actions of arginine in the critically ill. *Br J Nutr* 2002; 87 Suppl 1: S121-32.
41. Bistrrian BR. Dietary treatment in secondary wasting and cachexia. *J Nutr* 1999; 129 (1S Suppl): 290S-4S.
42. Stroud M. Thalidomide and cancer cachexia: old problem, new hope? *Gut* 2005; 54: 447-8.
43. Dubois S, Mariner J, Waldmann TA, Tagaya Y. IL-15/alpha recycles and presents IL-15 in trans to neighboring cells. *Immunity* 2002; 17: 537-47.
44. Wu G, Meininger CJ, Knabe DA, Bazer FW, Rhoads JM. Arginine nutrition in development, health and disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2000; 3: 59-66.
45. Reeds PJ, Burrin DG, Stoll B, Jahoor F. Intestinal glutamate metabolism. *J Nutr* 2000; 130 (4S Suppl): 978S-82S.
46. Tapiero H, Mathe G, Couvreur P, Tew KD. II. Glutamine and glutamate. *Biomed Pharmacother* 2002; 56: 446-57.
47. van de Poll MC, Soeters PB, Deutz NE, Fearon KC, Dejong CH. Renal metabolism of amino acids: its role in interorgan amino acid exchange. *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 185-97.
48. Wu G. Urea synthesis in enterocytes of developing pigs. *Biochem J* 1995; 312: 717-23.
49. Morris SM Jr. Regulation of enzymes of the urea cycle and arginine metabolism. *Annu Rev Nutr* 2002; 22: 87-105.
50. Closs EI, Boissel JP, Habermeyer A, Rotmann A. Structure and function of cationic amino acid transporters (CATs). *J Membr Biol* 2006; 213: 67-77.
51. Devés R, Boyd CA. Transporters for cationic amino acids in animal cells: discovery, structure, and function. *Physiol Rev* 1998; 78: 487-545.
52. Evoy D, Lieberman MD, Fahey TJ 3<sup>rd</sup>, Daly JM. Immunonutrition: the role of arginine. *Nutrition* 1998; 14: 611-7.
53. Blantz RC, Satriano J, Gabbai F, Kelly C. Biological effects of arginine metabolites. *Acta Physiol Scand* 2000; 168: 21-5.
54. Salvemini D, Ischiropoulos H, Cuzzocrea S. Roles of nitric oxide and superoxide in inflammation. *Methods Mol Biol* 2003; 225: 291-303.
55. Vallance P. Nitric oxide and arginine. *Growth Horm IGF Res* 1999; 9: 31-5.
56. Arginine metabolism: enzymology, nutrition, and clinical significance. *Proceedings of a symposium dedicated to the memory of Vernon R. Young*. April 5-6, 2004. Bermuda. *J Nutr* 2004; 134 (10 Suppl): 2741S-897S.
57. Flynn NE, Meininger CJ, Haynes TE, Wu G. The metabolic basis of arginine nutrition and pharmacotherapy. *Biomed Pharmacother* 2002; 56: 427-38.
58. Li P, Yin YL, Li D, Kim SW, Wu G. Amino acids and immune function. *Br J Nutr* 2007; 98: 237-52.
59. Potenza MA, Nacci C, Mitolo-Chieppa D. Immunoregulatory effects of L-arginine and therapeutic implications. *Curr Drug Targets Immune Endocr Metabol Disord* 2001; 1: 67-77.
60. Joseph CK. Nutritional supplements: amino acids and their derivatives. *Am J Pharm Educ* 2003; 66: 157-64.
61. Bertolini G, Luciani D, Biolo G. Immunonutrition in septic patients: a philosophical view of the current situation. *Clin Nutr* 2007; 26: 25-9.
62. Rodriguez PC, Quiceno DG, Ochoa AC. L-arginine availability regulates T-lymphocyte cell-cycle progression. *Blood* 2007; 109: 1568-73.
63. You Q, Cheng L, Kedl RM, Ju C. Mechanism of T cell tolerance induction by murine hepatic Kupffer cells. *Hepatology* 2008; 48: 978-90.
64. Nanthakumaran S, Brown I, Heys SD, Schofield AC. Inhibition of gastric cancer cell growth by arginine: molecular mechanisms of action. *Clin Nutr* 2009; 28: 65-70.
65. Vissers YL, Dejong CH, Luiking YC, Fearon KC, von Meyenfeldt MF, Deutz NE. Plasma arginine concentrations are reduced in cancer patients: evidence for arginine deficiency? *Am J Clin Nutr* 2005; 81: 1142-6.
66. van Bokhorst-De Van Der Schueren MA, Quak JJ, von Blomberg-van der Flier BM, Kuik DJ, Langendoen SI, Snow GB, Green CJ, van Leeuwen PA. Effect of perioperative nutrition, with and without arginine supplementation, on nutritional status, immune function, postoperative morbidity, and survival in severely malnourished head and neck cancer patients. *Am J Clin Nutr* 2001; 73: 323-32.
67. Wheatley DN. Arginine deprivation and metabolomics: important aspects of intermediary metabolism in relation to the differential sensitivity of normal and tumour cells. *Semin Cancer Biol* 2005; 15: 247-53.
68. Grimm H, Kraus A. Immunonutrition – supplementary amino acids. *Langenbeck's Arch Surg* 2001; 386: 369-76.
69. Stumvoll M, Perriello G, Meyer C, Gerich J. Role of glutamine in human carbohydrate metabolism in kidney and other tissues. *Kidney Int* 1999; 55: 778-92.
70. Meininger CJ, Wu G. L-glutamine inhibits nitric oxide synthesis in bovine venular endothelial cells. *J Pharmacol Exp Ther* 1997; 281: 448-53.
71. Chang WK, Yang KD, Shiao MF. Lymphocyte proliferation modulated by glutamine: involved in the endogenous redox reaction. *Clin Exp Immunol* 1999; 117: 482-8.
72. Peng X, Yan H, You Z, Wang P, Wang S. Glutamine granule-supplemented enteral nutrition maintains immunological function in severely burned patients. *Burns* 2006; 32: 589-93.
73. Mittendorfer B, Gore DC, Herndon DN, Wolfe RR. Accelerated glutamine synthesis in critically ill patients cannot maintain normal intramuscular free glutamine concentration. *JPEN J* 1999; 23: 243-50.
74. Biolo G, Fleming RY, Maggi SP, Nguyen TT, Herndon DN, Wolfe RR. Inhibition of muscle glutamine formation in hypercatabolic patients. *Clin Sci (Lond)* 2000; 99: 189-94.
75. Yuneva M, Zamboni N, Oefner P, Sachidanandam R, Lazebnik Y. Deficiency in glutamine but not glucose induces MYC-dependent apoptosis in human cells. *J Cell Biol* 2007; 178: 93-105.
76. Culkun A, Gabe SM, Bjarnason I, Grimble G, Madden AM, Forbes A. A double-blind, randomized, controlled crossover trial of glutamine supplementation in home parenteral nutrition. *Eur J Clin Nutr* 2008; 62: 575-83.
77. Juang P, Fish DN, Jung R, MacLaren R. Enteral glutamine supplementation in critically ill patients with burn injuries: a retrospective case-control evaluation. *Pharmacotherapy* 2007; 27: 11-9.
78. James MJ, Gibson RA, Cleland LG. Dietary polyunsaturated fatty acids and inflammatory mediator production. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 343-8.
79. Wanten GJ, Calder PC. Immune modulation by parenteral lipid emulsions. *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 1171-84.
80. Yaqoob P. Fatty acids and the immune system: from basic science to clinical applications. *Proc Nutr Soc* 2004; 63: 89-104.
81. Thies F, Nebe-von-Caron G, Powell JR, Yaqoob P, Newsholme EA, Calder PC. Dietary supplementation with gamma-linolenic acid or fish oil decreases T lymphocyte proliferation in healthy older humans. *J Nutr* 2001; 131: 1918-27.
82. Grimm H, Mayer K, Mayer P, Eigenbrodt E. Regulatory potential of n-3 fatty acids in immunological and inflammatory processes. *Br J Nutr* 2002; 87: 59-67.
83. Biernat J, Krzysik M. The influence of deficient and excessive dietary energy supply on immune system functioning. *Przegl Lek* 2005; 62: 818-20.
84. Brenner RR, Peluffo RO. Regulation of unsaturated fatty acids biosynthesis. I. Effect of unsaturated fatty acid of 18 carbons on the microsomal desaturation of linoleic acid into gamma-linolenic acid. *Biochim Biophys Acta* 1969; 176: 471-9.

85. Adam O, Tesche A, Wolfram G. Impact of linoleic acid intake on arachidonic acid formation and eicosanoid biosynthesis in humans. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2008; 79: 177-81.
86. Edwards IJ, O'Flaherty JT. Omega-3 Fatty Acids and PPARgamma in Cancer. *PPAR Res* 2008; 2008: 358052.
87. Jump DB. The biochemistry of n-3 polyunsaturated fatty acids. *J Biol Chem* 2002; 277: 8755-8.
88. Wanten GJ, Calder PC. Immune modulation by parenteral lipid emulsions. *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 1171-84.
89. Fritsche KL. Are omega-3 fatty acids effective in enhancing tumoricidal cell activity? *J Nutr* 2005; 135: 2916-17.
90. Berquin IM, Edwards IJ, Chen YQ. Multi-targeted therapy of cancer by omega-3 fatty acids. *Cancer Lett* 2008; 269: 363-77.
91. Grimble GK. Dietary nucleotides and gut mucosal defence. *Gut* 1994; 35: 46-51.
92. Rudolph FB. Symposium: dietary nucleotides: a recently demonstrated requirement for cellular development and immune function. *J Nutr* 1994; 124: 1431-32.
93. Parrish CR. Immunonutrition Fact, Fancy or Folly? *Practical Gastroenterology* 2006; 38: 47-68.
94. Carver JD, Sosa R, Saste M, Kuchan M. Dietary nucleotides and intestinal blood flow velocity in term infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 39: 38-42.
95. Kulkarni AD, Rudolph FB, Van Buren CT. The role of dietary sources of nucleotides in immune function: a review. *J Nutr* 1994; 124: 1442-6.
96. Rudolph FB, Kulkarni AD, Fanslow WC, Pizzini RP, Kumar S, Van Buren CT. Role of RNA as a dietary source of pyrimidines and purines in immune function. *Nutrition* 1990; 6: 45-52.
97. Jyonouchi H, Sun S, Winship T, Kuchan MJ. Dietary ribonucleotides modulate type 1 and type 2 T-helper cell responses against ovalbumin in young BALB/cj mice. *J Nutr* 2000; 131: 1165-70.
98. Yamauchi K, Hales NW, Robinson SM, Niehoff ML, Ramesh V, Pellis NR, Kulkarni AD. Dietary nucleotides prevent decrease in cellular immunity in ground-based microgravity analog. *J Appl Physiol* 2002; 93: 161-6.
99. Nagafuchi S, Totsuka M, Hachimura S, Goto M, Takahashi T, Yajima T, Kuwata T, Kaminogawa S. Dietary nucleotides increase the mucosal IgA response and the secretion of transforming growth factor beta from intestinal epithelial cells in mice. *Cytotechnology* 2002; 40: 49-58.
100. Leleiko NS, Walsh MJ. Dietary purine nucleotides and the gastrointestinal tract. *Nutrition* 1995; 11: 725-30.
101. Shaikh SR, Edidin M. Polyunsaturated fatty acids, membrane organization, T cells, and antigen presentation. *Am J Clin Nutr* 2006; 84: 1277-89.
102. Yamauchi K, Hales NW, Robinson SM, Niehoff ML, Ramesh V, Pellis NR, Kulkarni AD. Dietary nucleotides prevent decrease in cellular immunity in ground-based microgravity analog. *J Appl Physiol* 2002; 93: 161-6.
103. Nova E, Wärnberg J, Gómez-Martínez S, Díaz LE, Romeo J, Marcos A. Immunomodulatory effects of probiotics in different stages of life. *Br J Nutr* 2007; 98: 90-5.
104. Fuller R. Probiotics in human medicine. *Gut* 1991; 32: 439-42.
105. Schrezenmeier J, de Vrese M. Probiotics, prebiotics, and synbiotics – approaching a definition. *Am J Clin Nutr* 2001; 73: 361-4.
106. Januszewicz P, Stolarczyk A, Socha J. Żywność funkcjonalna w diecie dziecka zdrowego i chorego. *Pediatr Pol* 1999; 74: 7-11.
107. Roberfroid MB. Prebiotics and probiotics: are they functional foods. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 1682-7.
108. Derveniz C. Enteral nutrition in severe acute pancreatitis: future development. *JOP J Pancreas* 2004; 5: 60-3.
109. Hord N. How are dietary signals (probiotics and prebiotics) processed by gi cells to effect measurable changes in immune parameters systemically? *Nutr* 2005; 135: 2914-5.
110. Kopp-Hoolihan L. Prophylactic and therapeutic uses of probiotics: a review. *J Am Diet Assoc* 2001; 101: 229-38.
111. McNaught CE, Woodcock NP, Anderson AD, MacFie J. A prospective randomised trial of probiotics in critically ill patients. *Clin Nutr* 2005; 24: 211-9.
112. Brown AC, Shovic A, Ibrahim SA, Holck P, Huang A. A non-dairy probiotic's (poi) influence on changing the gastrointestinal tract's microflora environment. *Altern Ther Health Med* 2005; 11: 58-64.
113. Falcão de Arruda IS, de Aguilar-Nascimento JE. Benefits of early enteral nutrition with glutamine and probiotics in brain injury patients. *Clin Sci* 2004; 106: 287-92.
114. Elia M, Van Bokhorst-de van der Schueren MA, Garvey J, Goedhart A, Lundholm K, Nitenberg G, Stratton RJ. Enteral (oral or tube administration) nutritional support and eicosapentaenoic acid in patients with cancer: a systematic review. *Int J Oncol* 2006; 28: 5-23.
115. Heys SD, Schofield AC, Wahle KW. Immunonutrition in clinical practice: what is the current evidence? *Nutr Hosp* 2004; 19: 325-32.

#### Adres do korespondencji

lek. **Jarosław Szefel**  
Oddział Chirurgii Onkologicznej  
Gdyńskie Centrum Onkologii  
Szpital Morski im. PCK w Gdyni  
ul. Powstania Styczniowego 1  
81-519 Gdynia  
tel. +48 58 699 82 51  
faks +48 58 699 81 47  
e-mail: jaszefel@mp.pl