

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Wydział Farmaceutyczny

Dział Kształcenia

ul. Fredry 10, 61-701 Poznań

MAGDALENA GANSZER

mgr farmacji

Praca pogładowa w ramach specjalizacji Farmacji szpitalnej

ŻYWIENIE IMMUNOMODULUJĄCE U CHORYCH ONKOLOGICZNYCH

KIEROWNIK SPECJALIZACJI

MGR FARM KALINA ŁONGIEWSKA-MICHALSKA

KALISZ 2022

Spis treści

1. Wykaz skrótów	3
2. Wstęp	5
3. Patomechanizm kacheksji u pacjentów z chorobą nowotworową	6
4. Żywnienie immunomodulujące w chorobach nowotworowych	8
5. Substancje immunomodulujące	9
5.1. Omega-3 nienasycone kwasy tłuszczowe	9
5.2. Arginina	11
5.3. Glutamina	13
5.4. Nukleotydy	14
6. Podsumowanie	15
7. Bibliografia	16

1. Wykaz skrótów

ESPEN - Europejskie Towarzystwo Żywienia Klinicznego i Metabolizmu (European Society for Clinical Nutrition and Metabolism)

CACS – kacheksja nowotworowa, wyniszczenie nowotworowe (cancer anorexia / cachexia syndrome)

TNF- α – czynnik martwicy nowotworów

IL-1 - interleukina 1

IL-6 - interleukina 6

LIF - czynnik hamujący białaczkę (leukemia inhibitory factor)

CNTF - rzęskowy czynnik neurotropowy (ciliary neurotrophic factor)

INF- γ – interferon gamma

BDNF - neurotroficzny czynnik pochodzenia mózgowego (brain derived neurotrophic factor)

LMF - czynnik mobilizujący lipidy (lipid mobilizing factor)

PMF – (protein mobilizing factor)

PIF - czynnik indukujący proteolizę (proteolysis inducing factor)

SIRS - uogólniona reakcja zapalna (systemic inflammatory reaction syndrome)

ONS - doustne suplementy pokarmowe (oral nutritional supplements)

MALT - tkanka limfatyczna związana z błonami śluzowymi (mucosa associated lymphoid tissue)

GALT - tkanka limfatyczna związana z jelitami (gut-associated lymphoid tissue)

PUFA - wielonienasycone kwasy tłuszczowe (Polyunsaturated Fatty Acids)

ALA - kwas α -linolenowy

LA - kwas linolowy

GLA - kwas γ -linolenowy

NNKT - niezbędne nienasycone kwasy tłuszczowe

EPA - kwas eikozapentaenowy

DHA - kwas dokozaheksaenowy

ARA - kwas arachidonowy

PG – prostaglandyny

TX – tromboksany

COX1 – cyklooksygenaza 1

COX2 - cyklooksygenaza 2

LOX - lipooksygenaza

LT - leukotrieny

PPAR - proliferatory peroksysomów

NF- κ B - jądrowy czynnik kappa

NO – tlenek azotu

NOS – syntaza tlenku azotu

NK – komórki NK tzw. naturalni zabójcy (Natural Killers)

DNA - kwas deoksyrybonukleinowy

RNA - kwas rybonukleinowy

ATP - adenzyno-5'-trifosforan

GTP - guanozyno-5'-trifosforan

UTP - urydyno-5'-trifosforan

NAD - dinukleotyd nikotynoamidoadeninowy, forma utleniona

NADP - fosforan dinukleotydu nikotynoamidoadeninowego, forma utleniona

FAD - dinukleotyd flawinoadeninowy, forma utleniona

CoA – koenzym A

cAMP - cykliczny adenzyno-3',5'-monofosforan

2. Wstęp

W 2019 roku Krajowy Rejestr Nowotworów odnotował niemal 171,2 tys. nowych zachorowań na nowotwory i 100,3 tys. zgonów z ich powodu. Stanowią one drugą najczęstszą przyczynę śmierci, tuż po chorobach układu sercowo-naczyniowego [1, 2].

W populacji mężczyzn najczęstszym nowotworem jest nowotwór gruczołu krokowego. Drugie miejsce pod względem zachorowalności mężczyzn zajmują nowotwory złośliwe płuca, stanowiące jednak dominującą przyczynę zgonów w tej populacji. Na trzecim miejscu znajduje się rak jelita grubego (okrężnica i odbytnica). W populacji kobiet najczęstsze w kolejności występowania są nowotwory piersi, płuc oraz jelita grubego (kątnica, okrężnica i odbytnica), choć podobnie jak u mężczyzn główną przyczyną zgonów jest nowotwór płuca [2].

Jednym z problemów u pacjentów z chorobą nowotworową, już w chwili rozpoznania, jest nieprawidłowy stan odżywienia, wiążący się zaburzeniami na poziomie biochemicznym, funkcjonalnym oraz morfologicznym [5]. Niedożywienie pogłębia się na skutek podjętych terapii oraz wpływa na pogorszenie ich wyników - zarówno leczenia chirurgicznego jak i radio- czy chemioterapii. Tym samym prowadzi do wydłużenia lub niejednokrotnie przerwania leczenia, co bezpośrednio koreluje z gorszym stanem sprawności chorego, pogorszeniem jego jakości życia oraz krótszym przeżyciem [3, 4].

Według danych Europejskiego Towarzystwa Żywienia Klinicznego i Metabolizmu (ang. European Society for Clinical Nutrition and Metabolism, ESPEN) to wyniszczenie nowotworowe, a nie sama choroba nowotworowa jest przyczyną zgonów 10-20% chorych na nowotwory złośliwe [1, 6, 7]. Niedożywienie w tej grupie pacjentów występuje u 30-85% w zależności od rodzaju i umiejscowienia nowotworu [1, 3].

Kacheksja nowotworowa (wyniszczenie nowotworowe, zespół kacheksja/anoreksja, ang. Cachexia anorexia cancer related syndrome CACS) stwierdzana jest u około 50% pacjentów onkologicznych już w momencie diagnozy, a więc jej rozwój niejednokrotnie wyprzedza rozpoznanie i nie jest tylko efektem podjętego leczenia [8].

W skali naszego kraju pomoc w zakresie poradnictwa i leczenia żywieniowego uzyskuje nie więcej niż 10% chorych onkologicznie [1, 7]. Tymczasem wsparciem żywieniowym powinni być oni objęci na każdym etapie leczenia przeciwnowotworowego, a spora grupa chorych wymaga także kontynuacji opieki żywieniowej po zakończonym cyklu leczenia.

Leczenie żywieniowe wzbogacone o określone substancje immunomodulujące poprawia kliniczny przebieg choroby nowotworowej, zmniejsza częstość ciężkich zakażeń (szczególnie u pacjentów poddanych leczeniu chirurgicznemu) poprzez uzupełnianie niedoborów substancji optymalizujących aktywność układu odpornościowego oraz poprzez ingerencję w czynnościowy zakres aktywności układu immunologicznego [9, 10].

3. Patomechanizm kacheksji u pacjentów z chorobą nowotworową

Za kacheksję nowotworową zgodnie z wytycznymi ESPEN uważa się zespół objawów charakteryzujący się niezamierzoną, długotrwałą i postępującą utratą masy ciała, w niewielkim stopniu odpowiadającą na konwencjonalne leczenie żywieniowe [8, 12].

Kacheksja jest to utrata beztłuszczowej masy ciała (głównie mięśni szkieletowych) oraz systematyczne zużywanie rezerw energetycznych z tkanki tłuszczowej, co w konsekwencji prowadzi do jej ubytku [13]. Objawom niedożywienia towarzyszy jadłowstręt (anoreksja) o różnym stopniu nasilenia, u wielu chorych jednak nieadekwatnie małym w porównaniu z szybkością narastania wykładników wyniszczenia [8, 15]. Chorzy odczuwają szybko pojawiające się uczucie sytości po posiłku, mdłości, utratę siły mięśniowej, są znużeni, cierpią na obrzęki na dystalnych częściach kończyn oraz mają problemy ze skupieniem uwagi. Pojawiają się także przewlekłe zmęczenie, ospałość czy depresja [7].

W momencie rozpoznania choroby u pacjentów zaobserwować można ujemny bilans energetyczny oraz białkowy będące efektem zaburzenia między podażą, a wykorzystaniem substratów zarówno energetycznych jak i budulcowych. Uogólniony stan zapalny, prowadzący do zwiększonego spoczynkowego zużycia energii, upośledzenia łąknienia, nasilenia procesów katabolicznych, hamowania anabolizmu, zaburzeń metabolicznych powoduje nieustanne wykorzystywanie zapasów ustrojowych organizmu przy jednoczesnym braku możliwości ich odbudowy [5, 13].

Powyższe zaburzenia są wypadkową działania wielu aktywnych biologicznie substancji produkowanych zarówno przez komórki nowotworowe, jak i przez komórki gospodarza w odpowiedzi na toczący się proces nowotworowy. Do najważniejszych mediatorów biorących udział w tych procesach należą:

- prozapalne cytokiny: TNF- α , IL-1, IL-6, czynnik hamujący białaczkę (leukemia inhibitory factor – LIF), rzęskowy czynnik neurotropowy (ciliary neurotrophic factor – CNTF), INF- γ , neurotroficzny czynnik pochodzenia mózgowego (brain derived neurotrophic factor, BDNF)
- czynniki kataboliczne wytwarzane przez guz (lipid mobilizing factor – LMF, protein mobilizing factor – PMF),
- hormony (np. leptyna, oreksyna),
- neurotransmitery i neuropeptydy (np. neuropeptyd Y) [5, 17, 18].

Rozwijający się nowotwór czerpie energię potrzebną do swojego wzrostu głównie z glukozy. Słabe unaczynienie guzów sprawia, że proces glikolizy przebiega w warunkach beztlenowych, z wytworzeniem mleczanów. Prawdopodobnie ich zwiększony poziom odpowiada za utratę łąknienia, nudności, wymioty oraz objawy lękowe u chorych. Wobec zwiększonego zapotrzebowania energetycznego, ilość dostarczanej z pożywieniem glukozy jest niewystarczająca. Uruchomiony zostaje mechanizm kompensacyjny - glukoneogeneza z mleczanów zwana cyklem Corich. Glukoza wytwarzana jest z uwalnianych w procesie

rozpadu tkanki mięśniowej aminokwasów oraz mleczanów występujących w wysokim stężeniu. Cykl Corich jest procesem kosztownym energetycznie w związku z czym u chorego rozwija się ujemny bilans energetyczny. Następuje sukcesywne zużywanie tkanek – tłuszczowej oraz mięśniowej [14, 19]. W miarę postępującego niedożywienia u chorych stwierdzana jest zwiększona ilość glukozy pochodzącej z rozpadu glikogenu oraz obniżone stężenie insuliny i zmniejszoną wrażliwość tkanek obwodowych na jej działanie.

Nadmierny katabolizm białek mięśniowych u chorych onkologicznych wynika z aktywacji czynnika indukującego proteolizę (proteolysis inducing factor, PIF). Glikoproteina PIF produkowana przez komórki nowotworowe powoduje przejściowy spadek intensywności syntezy białek oraz wzrost ich degradacji. Czynniki PIF stwierdzano w moczu pacjentów, u których obserwowano objawy kacheksji [19]. Obniżenie stężenia albumin jest złym czynnikiem rokowniczym i koreluje ze zwiększoną śmiertelnością chorych. U pacjentów, u których poziom albumin wynosił 2,0 g/dl i mniej, śmiertelność wzrastała do 62% [19].

Utrata tkanki tłuszczowej oraz wzrost stężenia wolnych kwasów tłuszczowych i glicerolu, wynikiem czego jest redukcja energetycznych rezerw, spowodowane są działaniem czynnika mobilizującego lipidy (lipid mobilizing factor, LMF) wytwarzanego przez komórki nowotworowe. W dalszym etapie zmniejsza się stężenie cholesterolu oraz triglicerydów we krwi [19]. Powiązana z metabolizmem lipidów jest także leptyna uwalniana z adipocytów. Zadaniem jej jest normalizacja gospodarki energetycznej poprzez hamowanie ośrodka łaknienia w podwzgórzu, przyspieszenie metabolizmu, umożliwienie prawidłowego przebiegu procesów energochłonnych [20]. Aktywacja receptorów w wyniku ich połączenia z leptyną skutkuje odczuwaniem sytości [19]. Wydzielane w dużej ilości przez organizm objęte procesem nowotworowym TNF- α , IL-1 i IL-6, naśladujące działanie leptyny, prowadzą do hamowania uczucia łaknienia oraz pobudzania wzrostu zużycia energii [14].

Czynniki sygnałizującymi proces wyniszczenia nowotworowego są cytokiny uwalniane przez komórki nowotworowe oraz komórki gospodarza odpowiadające na istniejący proces nowotworzenia. Z uwagi na synergistyczne działanie cytokin prozapalnych m.in. TNF-, IL-1, IL-6 ich działanie potęguje się. Wzrost stężenia cytokin we krwi powoduje wzrost spoczynkowego zużycia energii. IL-1, IL-6 i TNF przyczyniają się do nasilania rozpadu białek mięśni, ich zużycia w procesie glukoneogenezy oraz do zmiany rodzaju białek produkowanych w wątrobie z albumin na rzecz białek ostrej fazy m.in. fibrynogenu i białka C-reaktywnego.

W celu zahamowania kacheksji nowotworowej należy dążyć do usunięcia uogólnionej reakcji zapalnej (systemic inflammatory reaction syndrome – SIRS) i jej niekorzystnych ogólnoustrojowych efektów, uzupełnić niedobory substancji niezbędnych do prawidłowego funkcjonowania układu odpornościowego, tak aby mógł on skutecznie zwalczać przyczyny stanu zapalnego [9,19].

4. Żywnienie immunomodulujące w onkologii

Podczas gdy rzetelna i dostosowana do potrzeb pacjenta, w szczególności z chorobą nowotworową, porada dietetyczna i leczenie żywieniowe powinno stanowić nieodłączny element terapii, w skali naszego kraju tego typu pomoc otrzymuje nie więcej niż 10% chorych [7].

Celem leczenia żywieniowego w chorobach nowotworowych są:

- zapobieganie i leczenie niedożywienia lub wyniszczenia;
- intensyfikacja skuteczności leczenia przeciwnowotworowego;
- zmniejszenie niepożądanych objawów leczenia przeciwnowotworowego;
- poprawa jakości życia chorych [7, 11]

Wybór interwencji żywieniowej zależy jest od stanu klinicznego, stopnia i rodzaju niedożywienia, planowanego okresu żywienia, typu i celu terapii: leczenie chirurgiczne, chemioterapia, radioterapia, leki celowane z zamiarem radykalnym lub paliatywnym.

Rodzaj metody żywienia powinien zostać wybrany zgodnie z algorytmem:

1) dieta doustna:

- poradnictwo dietetyczne — w pierwszej kolejności
- ONS - doustne suplementy pokarmowe (oral nutritional supplements) - jako element poradnictwa albo osobna interwencja

2) żywnienie sztuczne:

- dojelitowe (drogą przewodu pokarmowego przy użyciu zgłębnika/przetoki odżywczej)
- pozajelitowe (dożylne)
- łączone (do- i pozajelitowe) [3, 8]

Wprowadzenie do mieszanin odżywczych odpowiednich składników pozwala poprawić efekt leczenia żywieniowego dzięki ich wpływowi na układ odpornościowy chorego. Zadaniem tzw. substancji immunomodulujących jest:

- poprawa funkcjonalności bariery odpornościowej,
- zwalczanie stanu zapalnego poprzez wpływ na układ immunologiczny
- zmniejszenie niekorzystnego efektu uogólnionej reakcji zapalnej (SIRS) towarzyszącej chorobie nowotworowej [3, 9, 21].

W praktyce klinicznej żywnienie immunomodulujące może być stosowane drogą doustną, dojelitową lub pozajelitową [23].

Hiperkatabolizm i hipermetabolizm towarzyszące przebiegowi nowotworów złośliwych prowadzą do zaburzeń równowagi w układzie immunologicznym. Dochodzi do spadku liczby limfocytów oraz pogorszenia skuteczności ich działania.

Immunożywnienie ma na celu:

- poprawę odporności komórkowej

- ograniczenie zarówno miejscowej jak i uogólnionej reakcji zapalnej
- wzmocnienie aktywności immunologicznej śluzówkowego układu limfatycznego MALT (mucosa associated lymphoid tissue) [9, 10].

Zgodnie z wytycznymi ESPEN żywienie immunomodulujące należy stosować u chorych ze średnim i wysokim ryzykiem niedożywienia (w szczególności pacjenci z planowaną operacją górnego odcinka przewodu pokarmowego) w okresie okołoperacyjnym drogą doustną / dojelitową. Polskie wytyczne podkreślają konieczność zastosowania takiego żywienia bez względu na stan odżywienia u chorych poddanych rozległym zabiegom z powodu nowotworów w obrębie szyi (laryngektomia, faryngektomia) i nowotworów jamy brzusznej (resekcja przełyku, żołądka i pankreatoduodenektomia) [21]. Z kolei u wszystkich chorych na nowotwory poddawanych rozległym operacjom w obrębie jamy brzusznej oraz głowy i szyi ESPEN zaleca przedoperacyjne immunożywienie dojelitowe przez 5–7 dni, niezależnie od ich stanu odżywienia [22]. W przypadku chorych wyniszczonych ESPEN rekomenduje odroczenie operacji o 10–14 dni w celu poprawy stanu odżywienia gdyż wiąże się to z mniejszą liczbą infekcji i powikłań chirurgicznych po zabiegu [15].

5. Substancje immunomodulujące

Składnikami odżywczymi najczęściej stosowanymi w immunożywieniu są niezbędne nienasycone kwasy tłuszczowe z rodziny omega-3, arginina, glutamina oraz nukleotydy. Wszystkie one poprawiają odpowiedź immunologiczną na drodze różnych mechanizmów.

5.1. Omega-3 nienasycone kwasy tłuszczowe

Stosowane w leczeniu żywieniowym tłuszcze pod względem budowy dzielą się na 3 rodzaje: nasycone, jednonienasycone i wielonienasycone (PUFA). Immunomodulacyjna aktywność lipidów związana jest głównie z grupą wielonienasyconych kwasów tłuszczowych, szczególnie podtypu omega-3 i omega-6 (n-3, n-6) [24, 25]. Do grupy kwasów omega-3 należy kwas α -linolenowy (ALA), natomiast przedstawicielami szeregu omega-6 są kwas linolowy (LA) i kwas γ -linolenowy (GLA).

Organizmy zwierzęce (w tym ludzkie) nie mają możliwości syntezy kwasów omega-3 i omega-6, muszą więc być one dostarczane razem z pokarmem z zewnątrz. Ich deficyt prowadzi do patologicznych zjawisk ujawniających się klinicznie, stąd wspólna dla nich nazwa: niezbędne nienasycone kwasy tłuszczowe (NNKT). Należą do nich LA z grupy n-6, ALA z grupy n-3 oraz ich metabolity - kwas eikozapentaenowy (EPA), kwas dokozaheksaenowy (DHA) oraz kwas arachidonowy (ARA).

Dzięki mechanizmom elongacji (wydłużania łańcucha) oraz desaturacji (wprowadzania podwójnych wiązań) ALA i LA mogą ulegać przemianom, w wyniku których z ALA powstają EPA i DHA, natomiast z LA powstaje ARA. Ponieważ szlaki metaboliczne kwasów omega-3 i omega-6 są takie same – biorą w nich udział takie same enzymy,

dochodzi do konkurencji substratów o enzymy. Stąd też istotne jest zachowanie odpowiednich proporcji tych kwasów w diecie. Wysoki poziom LA i ARA hamuje konwersję ALA [12, 26, 27]. Wysoka podaż wraz z dietą kwasów z rodziny omega-6 skutkuje zmniejszeniem syntezy EPA i DHA. Proces konwersji dostarczonego z pożywieniem ALA do EPA i DHA w organizmie ludzkim zachodzi jedynie na poziomie 5-15% [29, 30].

Mechanizmy działania omega-3 PUFA:

- modyfikacja syntezy mediatorów zapalnych

Powstający w cyklu przemian kwasów omega-6 kwas ARA, jest substratem dla syntezy eikozanoidów – prostaglandyn serii 2 (PGs) i tromboksanu serii 2 (TXs) za pośrednictwem cyklooksygenazy (COX1 i COX2) oraz leukotrienów 4 serii (LTs) za pośrednictwem lipooksygenaz (LOX). Są one mediatorami stanu zapalnego mogącymi wpływać na czynność układu odpornościowego. Ich nadmierna synteza oraz nagromadzenie są związane ze stanami patologicznymi. Kwas EPA, powstający w przemianach omega-3, będąc także substratem dla COX i LOX stanowi prekursor prostaglandyn serii 3, tromboksanu serii 3 oraz leukotrienów serii 5, wypierających kilkakrotnie aktywniejsze produkty przemian ARA [12, 23, 27]. Kompetycyjne działanie kwasów omega-3 w stosunku do ARA, zmniejsza produkcję LTs, PGs, TXs w błonach komórek uczestniczących w procesach zapalnych i odpornościowych.

Oprócz biernego wygaszania reakcji zapalnej, czyli niwelowania aktywności czynników prozapalnych istnieje mechanizm czynny polegający na aktywacji przeciwzapalnych czynników „prowygaszeniowych”. Są one syntetyzowane z obecnych w błonie komórkowej, dostarczanych w diecie lub suplementowanych wielonienasyconych kwasów tłuszczowych: ARA, EPA, DHA. Pochodnymi EPA i DHA są rezolwiny. Ich działanie przeciwzapalne polega na stymulacji procesu wygaszania ostrej reakcji zapalnej.

Przeciwzapalne działanie kwasów omega-3 ma kluczowe znaczenie dla procesu przerwania hipoksji w mikrośrodowisku nowotworu. Hipoksja jako czynnik pobudzający neoangiogenezę i blokujący apoptozę otwiera drogę do unaczyniania guza, brak zaprogramowanej śmierci komórkowej oraz możliwość tworzenia przerzutów [23].

- zmiana płynności i przepuszczalności błon komórkowych

W pośredni i bezpośredni sposób proces ten wpływa na przekazywanie sygnałów w komórkach, syntezę błon komórkowych, modulację odpowiedzi immunologicznej, sygnalizację międzykomórkową (m.in. przez kanały sodowo-potasowe), stabilizację potencjału elektrycznego błon, tworzenie ligandów dla receptorów znajdujących się na powierzchni błon oraz na zakotwiczenie białek związanych z błonami [12, 29]

Fosfolipidy zawierające PUFA charakteryzują się słabym powinowactwem do cząsteczek cholesterolu, co utrudnia powstawanie tzw. „tratw lipidowych”. Struktury te pełnią funkcję w sygnalizacji komórkowej poprzez wiązanie białek regulatorowych i

receptorów czynników wzrostu. Ich zwiększoną zawartość stwierdzono w błonach komórek nowotworowych m.in. raka piersi i stercza. Zakłócenie ich tworzenia stymuluje apoptozę komórek nowotworowych [28].

- modulacja aktywności czynników transkrypcyjnych

Kwasy omega-3 są ligandami receptorów aktywowanych przez proliferatory peroksosomów (PPAR). Są to białka spełniające funkcje czynników transkrypcyjnych. Działanie kwasów omega-3 powoduje aktywację czynnika PPAR, co doprowadza do zahamowania namnażania komórek i indukcję apoptozy [28].

Czynnikiem transkrypcyjnym regulującym ekspresję genów związanych z procesami zapalnymi jest jądrowy czynnik kappa NF-κB. W wyniku jego stałego pobudzenia dochodzi do nieprzerwanej produkcji cytokin prozapalnych (np. w kacheksji nowotworowej), co doprowadza do mechanizmu błędnego koła, w którym białka przeznaczone są na procesy zapalne, zamiast na procesy metaboliczne np. odbudowę tkanek. Kwasy omega-3 obniżając aktywność NF-κB zmniejszają intensywność procesu zapalnego [12, 23].

Dowiedziano pozytywny wpływ NNKT omega-3 na wyniszczenie. W wyniku ich podaży zaobserwowano poprawę apetytu, a wraz z nim przyrost masy ciała w tym także beztłuszczowej, zmniejszenie parametrów zapalnych, zwiększenie aktywności fizycznej i poprawę jakości życia chorych oraz łagodzenie skutków ubocznych chemioterapii. Dawka NNKT omega-3 stosowana z zamiarem leczenia kacheksji powinna wynosić 1,5-2,0 g/dobę łącznie EPA+DHA [23, 29].

Kwasy omega-6 dostarczane w trakcie leczenia żywieniowego w postaci np. oleju sojowego mogą jednoznacznie przyczynić się do efektu prozapalnego i immunosupresyjnego w wyniku działania eikozanoidów. Ma to przełożenie m.in. na długość pobytu chorego w szpitalu [12].

Z uwagi na zdecydowanie lepszy profil działania, w żywieniu immunomodulacyjnym stosowane są głównie emulsje tłuszczowe zawierające olej rybi bogaty w kwasy EPA i DHA [12].

5.2. Arginina

Arginina jest aminokwasem warunkowo niezbędnym (względnie egzogennym), który powstaje w nerkach oraz enterocytach. W pewnych sytuacjach klinicznych przebiegających z nasilonym katabolizmem jak np. kacheksja, oparzenia, stany stresu metabolicznego, zapotrzebowanie na ten aminokwas wielokrotnie wzrasta [9, 12, 21, 23].

Arginina wpływa na układ odpornościowy za pośrednictwem dwóch szlaków metabolicznych. Pierwszy z nich odbywa się m.in. w śródbłonku naczyń krwionośnych, makrofagach i komórkach nabłonkowych jelita cienkiego. Pod wpływem syntazy tlenu

azotu (NOS) z argininy powstaje tlenku azotu (NO) i cytrulina. NO jest istotnym mediatorem odpowiedzi zapalnej oraz substancją o silnym działaniu wazodilatacyjnym. W drugim szlaku metabolicznym arginina ulega hydrolizie do ornityny i mocznika pod wpływem enzymu arginazy, a następnie jest przekształcana do glutaminianu, proliny i glutaminy.

Szlaki metaboliczne argininy i glutaminy są ze sobą ściśle powiązane, więc efekty ich działania na układ odpornościowy w wielu aspektach są do siebie podobne. Glutamina bierze udział w syntezie de novo argininy przez ścieżkę jelitowo-nerkową. Arginina powstaje w nerkach dzięki cytrulinie krążącej we krwi, która powstaje z glutaminy wchłoniętej z pokarmu w jelitach [12, 30, 31, 32]. Dlatego m.in. dodatek glutaminy do diety automatycznie powoduje zwiększenie produkcji argininy [31].

Arginina stymuluje aktywację makrofagów, aktywację komórek NK (zwiększając ich cytotoksyczność) oraz innych szybko dzielących się komórek np. enterocytów, w wyniku stymulacji hormonu wzrostu i syntezy poliamin z ornityny. Zwiększa ona również wydzielanie hormonów jak insulina, glukagon oraz prolaktyna. W kontekście wpływu L-argininy na funkcję układu odpornościowego, jest ona niezbędna do proliferacji limfocytów T, a tym samym do zainicjowania efektywnej odpowiedzi przeciwnowotworowej. Ograniczenie namnażania limfocytów cytotoksycznych powoduje słabsze niszczenie komórek nowotworowych i przyczynia się do wzrostu nowotworu. Limfocyty T pozbawione L-argininy wytwarzają mniejsze ilości interferonu gamma (IFN- γ), który jest kluczowym mediatorem odpowiedzi przeciwnowotworowej [9, 12, 31, 32, 33].

Arginina jest też prekursorem hydroksyproliny będącej składową kolagenu, co w sposób znaczący przyczynia się do wpływu suplementacji argininy na przyspieszenie gojenia się ran pooperacyjnych. W połączeniu z innymi immunoskładnikami wpływa na zmniejszenie odsetka powikłań infekcyjnych, co pozwala skrócić pobyt chorych w szpitalu. [12, 31].

Obecność argininy w standardowych roztworach aminokwasowych powoduje, że nie ma potrzeby jej dodatkowej suplementacji u pacjentów w OIT, szczególnie jeśli otrzymują oni preparaty glutaminy, zwiększające endogenną syntezę argininy [12].

Brak argininy w diecie wywołuje hiperammonemię, upośledza syntezę białek oraz przedłuża proces gojenia ran. Tradycyjna dieta dostarcza około 5,5 g argininy na dobę. Podobne ilości dostarczają również diety dojelitowe. Poprawa czynności układu odpornościowego w ciągu np. 4 dni wymaga podaży 3-4-krotnie wyższych ilości argininy, gdyż standardowe ilości nie dają klinicznych efektów u pacjentów chorych krytycznie. W badaniach udowodniono bezpieczeństwo podaży argininy do 30g na dobę, a korzyści płynące z suplementacji wystąpiły u chorych, którym podawano około 12g/l w objętości nie mniejszej niż 1000ml na dobę, w preparatach typu Impact (Nestle) [24].

Pacjentom poddawanych rozległym zabiegom chirurgicznym w obrębie przewodu pokarmowego (GI) zaleca się podawanie żywienia immunomodulującego w okresie okołoperacyjnym, niezależnie od stanu odżywienia. W ten sposób zmniejsza się ryzyko infekcji pooperacyjnych oraz skraca się pobyt pacjenta w szpitalu. Dodatek argininy

przyspiesza gojenie ran oraz poprawia odpowiedź układu odpornościowego na uraz [12,24].

5.3. Glutamina

Podobnie jak arginina glutamina jest aminokwasem warunkowo niezbędnym. Występuje w organizmie w największej ilości stanowiąc 50-60% puli wolnych aminokwasów [34]. W 60% dostarczana jest w ramach endogennej syntezy, natomiast 40% jest dostarczane z pokarmem oraz pochodzi z degradacji białek [35]. Zwykła dieta dostarcza organizmowi od 5 do 9g glutaminy na dobę [36].

Glutamina wykorzystywana jest przez wiele narządów i tkanek m.in. wątrobę, nerki oraz jelito cienkie, gdzie pełni istotne funkcje. W wątrobie uczestniczy w syntezie glukozy, mocznika, glutationu oraz bierze udział w syntezie aminokwasów [5]. W jelicie cienkim i nerkach stanowi ona źródło energii. Dodatkowo w nerkach uczestniczy w syntezie glukozy i utrzymaniu równowagi kwasowo-zasadowej. We wszystkich tkankach glutamina bierze udział w syntezie białek, puryn i pirymidyn niezbędnych do powstania kwasów nukleinowych [37]. Wraz z glutaminianem są głównymi związkami odpowiedzialnymi za transport azotu pomiędzy poszczególnymi organami (z mięśni do nerek, wątroby, jelit) oraz za detoksykację amoniaku. Dzięki możliwości odwracalnej reakcji przemiany glutaminy w glutaminian stanowi ona łatwo dostępną rezerwar azotu [9].

Ponadto jest ona prekursorem syntezy nukleotydów i substratem glukoneogenezy wątrobowej, stanowiąc tym samym źródło energii dla komórek o wysokim tempie proliferacji takich jak limfocyty, enterocyty, fibroblasty [24]. W sytuacjach niedoboru tego aminokwasu np. stresu katabolicznego, jej uwalnianie z magazynów w mięśniach szkieletowych jest niewystarczające co negatywnie wpływa na pracę przewodu pokarmowego, nerek oraz wątroby [24, 36].

Glutamina jest odpowiedzialna za prawidłowe funkcjonowanie układu immunologicznego. Limfocyty jako komórki szybko dzielące się, użytkują glutaminę jako priorytetowe paliwo. Limfocyty NK (Natural Killers), są limfocytami cytotoksycznymi mającymi zdolności do zabijania komórek nowotworowych. Produkują one także cytokiny niezbędne w walce organizmu z chorobą nowotworową. Guzy nie wykazują prawidłowego wzrostu u chorych z wysoką aktywnością limfocytów NK. U pacjentów suplementowanych glutaminą wykazano w badaniach wzrost aktywności limfocytów NK [38, 39]. Ponadto glutamina wpływa na układ odpornościowy poprzez proliferację limfocytów T, zwiększenie szybkości różnicowania się limfocytów B, wspomaganie funkcjonowania neutrofilów, monocytów i makrofagów oraz zwiększenie produkcji cytokin [12, 37].

Aminokwas ten odgrywa istotną rolę w prawidłowym funkcjonowaniu układu GALT (gut- associated lymphoid tissue), czyli tkanki limfatycznej jelit, zapewniając prawidłowe funkcjonowanie komórek odpornościowym i nabłonka jelitowego oraz zapobiegając atrofii kosmków jelitowych [3, 37]. Prawdopodobnie jest to wynikiem utrzymywania

wewnątrzkomórkowego stężenia glutationu, a także stymulacji proliferacji komórek i syntezy białka [12].

U chorych z kacheksją obserwuje się niedobór glutaminy, gdyż w znacznym stopniu jest ona zużywana przez tkanki nowotworowe [9]. Poprzez pozytywny wpływ glutaminy na zahamowanie rozpadu białek, a tym samym utratę masy mięśniowej wykazano pozytywny wpływ tego aminokwasu u chorych onkologicznych [30].

Uważa się, że aby sprostać zapotrzebowaniu komórek układu odpornościowego oraz komórek nabłonka jelitowego na glutaminę w chorobach nowotworowych, należy podawać glutaminę pacjentom. We wczesnym okresie pooperacyjnym substytucja glutaminy wpływa na zwiększenie liczby limfocytów, zmniejszenie częstości powikłań pooperacyjnych i krótszy czas hospitalizacji [9].

Podaż glutaminy u krytycznie chorych powinna zostać rozważona w każdym przypadku, w którym przemysłowe mieszanki żywniowe nie są wzbogacane w ten aminokwas. Z uwagi na niestabilność glutaminy w roztworach wodnych i podczas długiego przechowywania oraz niską rozpuszczalność w roztworach, występuje ona w postaci dipeptydu [40]. Rekomendowana dobową dawką powinna wynosić 0,2-0,4 g / kg idealnej m.c./dobę L-glutaminy (czyli 0,3-0,6 g / kg idealnej m.c./dobę dwupeptydu L-alanino L-glutaminy). Jest to dawka zalecana także przez producenta preparatu glutaminowego Dipeptiven [36].

5.4. Nukleotydy

Jako prekursorzy kwasów nukleinowych DNA i RNA, składniki wysokoenergetycznych trifosforanów (ATP, GTP, UTP), składniki koenzymów (NAD, NADP, FAD, CoA), regulatory metaboliczne (cAMP) oraz aktywowane mediatory biosyntezy (UDP-glukoza), nukleotydy biorą udział w praktycznie wszystkich procesach biochemicznych [9, 12]. Odgrywają istotną rolę zarówno w procesach energetycznych jak i metabolicznych, pośrednio służąc do wykorzystywania energii zmagazynowanej w wysokoenergetycznych związkach [9].

Ich synteza zachodzi zazwyczaj *de novo* z substratów (m.in. glutaminy, glicyny, asparagianu, tetrahydrofolianów i dwutlenku węgla) [12, 30]. Poza tym dostarczane są z dietą. W warunkach zwiększonego metabolizmu synteza *de novo* okazuje się niewystarczająca. Wówczas najbardziej potrzebujące tkanki zużywają nukleotydy, które powstają w szlaku rezerwowym [9, 12]. Sytuacja niedostatecznej podaży nukleotydów szczególnie dotyczy układu limfatycznego przewodu pokarmowego (GALT) [12].

W badaniach eksperymentalnych dowiedziono, że podaż nukleotydów wpływała na układ odpornościowy poprzez zwiększenie liczby limfocytów T pomocniczych, aktywację makrofagów oraz ekspresję IL-2 w śledzionie. Obserwowano także poprawę procesu regeneracji śluzówki jelit, kosmków jelitowych oraz funkcji układu GALT. Suplementacja nukleotydów zmniejszała również translokację bakteryjną. [9, 12, 30].

W badaniach klinicznych w których stosowano nukleotydy u dorosłych w żywieniu dojelitowym wykazano poprawę czynności układu odpornościowego. Dzięki podaży dojelitowej diet zawierających nukleotydy zmniejszono częstość powikłań infekcyjnych oraz skrócono czas hospitalizacji pacjentów po rozległych zabiegach operacyjnych. Niemniej jednak trudno oddzielić efekt działania nukleotydów od pozostałych składników immunomodulujących diet [12].

6. Podsumowanie

Istotnym problemem dotyczącym większości pacjentów z chorobą nowotworową jest nieprawidłowy stan odżywienia już w chwili rozpoznania. Niedożywienie i jego skrajna postać – kacheksja – stanowi częsty problem w tej grupie pacjentów i wiąże się z zaburzeniami morfologicznymi, funkcjonalnymi i/lub biochemicznymi organizmu. Zaburzenia w stanie odżywienia są jedną z przyczyn słabszej odpowiedzi na zastosowane leczenie przeciwnowotworowe, częstszego występowanie jego skutków niepożądanych, poważnych powikłań, a także gorszej jakości życia chorych.

Chorzy na nowotwory złośliwe powinni zostać objęci intensywnym poradnictwem żywieniowym jako grupa szczególnego ryzyka wystąpienia zaburzeń odżywienia wraz ze wszystkimi jego negatywnymi konsekwencjami. Wsparcie żywieniowe należy włączać na każdym etapie leczenia: od momentu rozpoznania, przez okres leczenia (niezależnie od zastosowanej terapii), rekonwalescencję, a skończywszy na opiece paliatywnej.

Leczenie żywieniowe może być prowadzone przez przewód pokarmowy lub drogą pozajelitową, a także obiema tymi drogami jednocześnie. Najbardziej fizjologicznym oraz najbezpieczniejszym sposobem jest podawanie składników odżywczych drogą przewodu pokarmowego.

Zastosowanie substancji immunomodulujących takich jak: glutamina, arginina, kwasy tłuszczowe omega-3 czy nukleotydy ma na celu poprawę efektu leczenia żywieniowego poprzez wpływ na układ odpornościowy. Wynikiem postępowania immunomodulującego jest uzupełnienie niezbędnych substancji odpowiedzialnych za prawidłowe funkcjonowanie bariery odpornościowej i zmniejszenie efektu uogólnionej reakcji zapalnej towarzyszącej chorobom nowotworowym.

Obecnie dostępne leczenie żywieniowe (w ramach kompleksowej terapii przeciwnowotworowej) stanowi najprostszy, najbezpieczniejszy i najtańszy sposób poprawy komfortu pacjenta z chorobą nowotworową, zwłaszcza poddawanego chemio- lub radioterapii.

7. Bibliografia

1. Janion K., Copija A., Walkiewicz K., Nowakowska-Zajdel E. *Zalecenia żywieniowe w trakcie radioterapii u chorych na nowotwory złośliwe*. Postępy Żywienia Klinicznego. Nr.1/2019 (50), tom 15, 25-33.
2. Didkowska J., Wojciechowska U., Olasek P., Caetano dos Santos F., Michałek I. *Nowotwory złośliwe w Polsce w 2019 roku*. Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie, Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa 2021
3. Kłęk S., Jankowski M., Kruszewski WJ., Fijuth J., Kapała A., Kabata P., Wysocki P., Krzakowski M., Rutkowski P. *Clinical nutrition in oncology: Polish recommendations*. *Oncology in Clinical Practice* 2015; 11: 172-188.
4. Solecka M., Głuszek S. *Nutritional intervention during radiotherapy of head and neck cancers*. *Medical Studies* 2018; 34(2): 153-159
5. Krawczyk J., Świeboda-Sadlej A. *Interwencje żywieniowe u chorych na nowotwory złośliwe*. *Współczesna Onkologia* (2010) vol. 14; 6 (397–402)
6. Arends, J., Baracos, V., Bertz, H., Bozzetti, F., Calder, P.C., Deutz, N.E.P., Erickson, N., Laviano, A., Lisanti, M., Lobo, D.N., McMillan, D., Muscaritoli, M., Ockenga, J., Pirlich, M., Strasser, F., de van der Schueren, M., Van Gossum, A., Vaupel, P. and Weimann, A. *ESPEN expert group recommendations for action against cancer-related malnutrition*. *Clinical Nutrition*, 36 (5), 1187-1196.
7. Jarosz J, Kapała A, Kłęk S, Misiak M, Bakinowska B, Czaplińska M, Czarnecki M, Czarnuszewicz M, Doboszyński T, Dziura R, Hetman K, Kalinowska B, Karwowska K, Krawczyk J, Kruczyk I, Lange E, Oczkowski P, Ornat M, Pałamarz-Żarczyńska A, Piesoczyński R, Smoliński P, Stańczyk M, Stryjowska A, Tolińska M, Wikłacz R, Wollak-Lewandowska M, Wyleżał I, Zmarzły A, Jassem J, Krzakowski M. *Konferencja uzgodnieniowa: problemy żywieniowe w polskiej onkologii*. *Onkologia w Praktyce Klinicznej*. 2012; 8(3): 91–99
8. Kłęk S., Kapała A. *Leczenie żywieniowe*. *Onkologia w Praktyce Klinicznej — Edukacja* 2018; 4 (4): 257–267
9. Szefel J., Kruszewski W.J., Ciesielski M. *Żywnienie immunomodulujące w onkologii*. *Współczesna Onkologia*, 2009 vol. 1; 9–15
10. Calder PC. *Immunonutrition*. *BMJ* 2003; 327: 117-8
11. F. Bozzetti, J. Arends, K. Lundholm, A. Micklewright, G. Zurcher, M. Muscaritoli. *ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: Non-surgical oncology*. *Clinical Nutrition* 2009, 28, 445–454
12. Sobotka L. *Podstawy żywienia klinicznego*. Krakowskie Wydawnictwo Scientifica, Kraków 2013.

13. Laviano A, Meguid MM, Rossi-Fanelli F. *Cancer anorexia: clinical implications, pathogenesis and therapeutic strategies*. Lancet Oncology 2003, vol.4, no.11, 686–694
14. Misiak M. *Wyniszczenie nowotworowe*. Współczesna Onkologia 2003, vol.7; 5 (381-388)
15. Bączyk M. , Gorzelińska L. , Łuczak J. , Sowiński J. *Zespół wyniszczenia nowotworowego. Wpływ leczenia na wybrane parametry kliniczne i biochemiczne. Doniesienie wstępne*. Polska Medycyna Paliatywna 2005, tom 4, nr 1; 11-16
16. Fearon K., Strasser F., Anker S.D. i wsp. *Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus*. Lancet Oncology 2011; 12: 489–95.
17. Morley J.E., Thomas D.R., Wilson M-M.G. *Cachexia: pathophysiology and clinical relevance*. The American Journal of Clinical Nutrition 2006;83:735– 43.
18. Plata-Salamán CR. *Central nervous system mechanisms contributing to the cachexia-anorexia syndrome*. Nutrition 2000; 16: 1009-12
19. Zabłocka K., Biernat J. *Wskaźniki biochemiczne zaburzeń stanu odżywienia w chorobach nowotworowych*. Medycyna Paliatywna w Praktyce 2008; 2: 20–25
20. Nowak A., Kobierzycki Ch., Dziegiel P. *Rola leptyny w patogenezie nowotworów związanych z otyłością*. Postępy biologii komórki. 2015, tom 42, nr 2 (309–328).
21. Kaźmierczak-Siedlecka K., Daca A., Folwarski M., Makarewicz W., Lebedzińska A. *Immunonutritional support as an important part of multidisciplinary anti-cancer therapy* Central European Journal of Immunology, 2020; 45 (4): 454-460
22. Weimann A., Braga M., Harsanyi L. i wsp. *ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Surgery including Organ Transplantation*. Clinical Nutrition 2006; 25: 224–244
23. Kapała A. *Nutritional therapy during the treatment of head and neck cancer*. Oncology in Clinical Practice 2018, Vol. 14, No. 2, 79–85
24. Kłęk S. *Dojelitowe żywienie immunomodulujące: stan wiedzy w 2013 roku*. Postępy Żywienia Klinicznego. nr 4/5.2013.
25. Dymarska E., Grochowalska A., Krauss H. *Wpływ sposobu odżywiania na układ odpornościowy. Immunomodulacyjne działanie kwasów tłuszczowych, witamin i składników mineralnych oraz przeciwutleniaczy*. Nowiny Lekarskie 2013, 82, 3, 222–231
26. Hardman WE. *(n-3) fatty acids and cancer therapy*. The Journal of Nutrition. 2004; 134: 3427S-3430S.
27. Stołyhwo-Szpajer M., Piękosz K. , Bellwon J., Stołyhwo A., Rynkiewicz A. *Wielonienasycone kwasy tłuszczowe i ich wpływ na czynniki ryzyka miażdżycy ze szczególnym uwzględnieniem ciśnienia tętniczego*. Arterial Hypertension 2001, vol. 5, no 3, 211–219.
28. Parchem K., Bartoszek A. *Fosfolipidy oraz produkty ich hydrolizy jako żywieniowe czynniki prewencyjne w chorobach cywilizacyjnych*. Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej (online), 2016; 70: 1343-1361

29. Mess E. , Ornat M. , Sławomirska R. *Rola tłuszczów w chorobach onkologicznych*. Medycyna Paliatywna 2017; 9(4): 191–203
30. Kapała A. *Praktyczny przewodnik po ONS – oral nutrition support*. Krakowskie Wydawnictwo Scientifica Sp. z o.o. Kraków 2015
31. Dupertuisa Y.M., Meguidb M.M., Pichard C. *Advancing from immunonutrition to a pharmaconutrition: a gigantic challenge*. Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care 2009, 12:398–403
32. Rosenthal M.D., Carrott P.W., Patel J., Kiraly L., Martindale R.G. *Parenteral or Enteral Arginine Supplementation Safety and Efficacy*, The Journal of Nutrition. December 2016, Volume 146 (12); 2594S–2600S.
33. Gabrilovich D.I., Ostrand-Rosenberg S., Bronte V. *Coordinated regulation of myeloid cells by tumours*. Nature Reviews Immunology. 2012 Mar 22;12(4):253-68.
34. Lund P, Williamson DH. *Inter-tissue nitrogen fluxes*. Br Med Bull 1985; 41: 251-6.
35. Hankard RG, Darmaun D, Sager BK, et al. *Response of glutamine metabolism to exogenous glutamine in humans*. Am J Physiol 1995; 32: E663-70.
36. Kłęk S. *Miejsce glutaminy w leczeniu żywieniowym: spojrzenie krytyczne w świetle medycyny opartej na faktach*. Postępy Żywienia Klinicznego. nr 3.2013.
37. Kędziora S., Słotwiński R., Dąbrowska A. *Leczenie żywieniowe zawierające glutaminę według zaleceń Europejskiego Towarzystwa Żywienia Klinicznego i Metabolizmu (ESPEN)*. Przegląd Gastroenterologiczny 2010; 5 (5): 258–265
38. Juretic A et al, *Glutamine requirements in the generation of LAK cells*. Clin Nutr 13:42, 1994
39. Liang C, Et al, *Glutathione regulates IL-2 activity on cytotoxic T-cells*. J Biol Chem. 264(23):13579, 1989
40. van Acker B.A., Hulsewé K.W., Wagenmakers A.J., von Meyenfeldt M.F., Soeters P.B. *Response of glutamine metabolism to glutamine-supplemented parenteral nutrition*. The American Journal of Clinical Nutrition 2000 Sep;72(3):790-5