

ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΑΠΙΣΤΗΜΙΟ

ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ-ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΜΕΛΕΤΗ

«ΑΝΟΣΟΕΝΙΣΧΥΤΙΚΑ ΑΜΙΝΟΞΕΑ»

ΙΣΑΡΗ ΓΕΩΡΓΙΑ

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΕΡΓΑΣΙΑΣ: ΣΚΟΠΟΥΛΗ Φ. ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ

**ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ: ΔΕΛΟΥΣΗΣ Γ. ΛΕΚΤΟΡΑΣ
ΣΚΟΥΡΟΛΙΑΚΟΥ Μ.**

ΚΑΛΛΙΘΕΑ 2001

ΠΤΥ
ΙΣΑ

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Στο σημείο αυτό θα ήθελα να εκφράσω τις ευχαριστίες μου στην κ. Σκοπούλη Φ. για την πολύτιμη βοήθειά της στην πραγματοποίηση αυτής της μελέτης. Οι επισημάνσεις ήταν απαραίτητες για την ολοκλήρωση της παρούσας πτυχιακής.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Σκοπός	1
Εισαγωγή	2
Ανοσοδιατροφή.....	2
Κόστος ανοσοδιεγερτικής δίαιτας	3
Υποψήφιοι ασθενείς για ανοσοενισχυτικές δίαιτες.....	4
Κεφάλαιο 1 ^ο	5
Ανοσοποιητικό Σύστημα.....	5
Κεφάλαιο 2 ^ο	20
Βαρέως Πάσχοντες	20
Κλινική διατροφική θεραπεία στο μεταβολικό στρες:	
Σήψη, τραύμα, εγκαύματα και εγχείρηση.	20
Θρεπτική υποστήριξη στους βαρέως πάσχοντες	23
Κεφάλαιο 3 ^ο	25
Τι είναι η ανοσοδιατροφή;.....	25
Νουκλεοτίδια.....	26
Ω-3 Λιπαρά Οξέα.....	27
Βιταμίνες A, E, C.....	31
1. Βιταμίνη A και καροτενοειδή.....	31
2. Βιταμίνες E και C.....	32
Ιχνοστοιχεία (Zn και Se).....	33
1. Ψευδάργυρος (Zn).....	33
2. Σελήνιο (Se).....	34
Κεφάλαιο 4 ^ο	35
Γλουταμίνη.....	35
Μεταβολισμός της γλουταμίνης	35
Μεταβολισμός της γλουταμίνης κατά τη σήψη.....	38
Μεταβολισμός της γλουταμίνης στο τραύμα.....	40

Ο ρόλος της γλουταμίνης στο βλεννογόνο εντερικό φραγμό.....	42
Γλουταμίνη και κύτταρα του ανοσοποιητικού.....	47
Έρευνες σε ζώα.....	50
Έρευνες σε ανθρώπους.....	51
Πόσο ασφαλής είναι η χορήγηση της γλουταμίνης;.....	57
Οδός, δόση και χρόνος χορήγησης.....	57
Η επίδραση της γλουταμίνης στα επίπεδα της αργινίνης	59
Ασθενείς στους οποίους χορηγείται γλουταμίνη.....	60
Κεφάλαιο 5 ^ο	61
Αργινίνη.....	61
Μεταβολισμός της αργινίνης	61
Αργινίνη και η λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος.....	64
Αργινίνη και πολυαμίνες	65
Αργινίνη και σύνθεση νιτρικού οξειδίου.....	67
Η εκκριτογόνος δράση της αργινίνης.....	68
Η αργινίνη και ο μεταβολισμός του αζώτου.....	69
Αργινίνη και σύνθεση κολλαγόνου.....	70
Αργινίνη και ανοσοποιητικό σύστημα.....	72
Παρενέργειες από τη χορήγηση αργινίνης.....	75
Αργινίνη, ω-3 λιπαρά οξέα και RNA.....	76
Αργινίνη και ω-3 λιπαρά οξέα.....	79
Αργινίνη, γλουταμίνη,ω-3 λιπαρά οξέα και νουκλεοτίδια.....	79
Αργινίνη και γλουταμίνη.....	80
Συμπεράσματα.....	81
Βιβλιογραφία.....	82

Σκοπός

ΠΡΟΤΙΘΑΣΕΙΣ

Η πτυχιακή αυτή μελέτη εκπονήθηκε κατά το ακαδημαϊκό έτος 2000-2001. Σκοπός της είναι ο προσδιορισμός του ρόλου δύο θρεπτικών συστατικών, στο ανοσοποιητικό σύστημα των βαρέως πασχόντων. Πρόκειται για την αργινίνη και τη γλουταμίνη, δύο αμινοξέα που έχουν μελετηθεί ως ανοσοδιεγερτικές ουσίες. Στη μελέτη αυτή θα εξεταστεί ο ρόλος αυτών των θρεπτικών συστατικών και θα αναφερθούν έρευνες που αποδεικνύουν τη λειτουργία τους σε καταστάσεις ανοσοκαταστολής. Παράλληλα θα γίνει αναφορά και στα άλλα συστατικά της διατροφής που χρησιμοποιούνται για την ενίσχυση του ανοσοποιητικού συστήματος ασθενών.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

ΑΝΟΣΟΔΙΑΤΡΟΦΗ

Τις τελευταίες δεκαετίες έχει εκτιμηθεί η σημασία της θεραπευτικής υποστήριξης ασθενών που δεν μπορούν να προσλάβουν τις απαραίτητες θερμίδες για τις μεταβολικές τους ανάγκες. Καλύτερες τεχνικές για τη χορήγηση θρεπτικών συστατικών ενδοφλέβια έχουν βελτιώσει το ποσοστό επιβίωσης ασθενών με παρατεταμένη ή μόνιμη απώλεια της λειτουργίας του γαστρεντερικού συστήματος. Η θρέψη σοβαρά υποσιτισμένων χειρουργημένων ασθενών με ολική παρεντερική διατροφή για 7 με 10 ημέρες έχει μειώσει σημαντικά τις μετεγχειρητικές λοιμώξεις και επιπλοκές. Ωστόσο η ολική παρεντερική διατροφή δεν έχει τα ίδια ευεργετικά αποτελέσματα σε όλους τους βαρέως πάσχοντες. Έχει γίνει αντιληπτό μέσα από διάφορες κλινικές έρευνες ότι η εντερική χορήγηση θρεπτικών συστατικών προσφέρει σημαντική υποστήριξη στην άμυνα του οργανισμού και μειώνει το ρυθμό σοβαρών επιπλοκών, όπως πνευμονία σε σύγκριση με την ολική παρεντερική διατροφή ή την ασιτία. Πρόσφατα, η ανακάλυψη ότι συγκεκριμένα θρεπτικά συστατικά, όταν χορηγούνται σε αυξημένες δόσεις βελτιώνουν την ανοσολογική λειτουργία των βαρέως πασχόντων, οδήγησε στην ανάπτυξη ενός καινούριου κλάδου της φαρμακολογίας της διατροφής που ονομάζεται ανοσοδιατροφή. Η ανοσοδιατροφή περιλαμβάνει μια σειρά από ανοσοδιεγερτικά διαλύματα και συμπληρώματα διατροφής, τα οποία περιέχουν ένα ή περισσότερα θρεπτικά συστατικά, τα οποία φαίνεται κλινικά να βελτιώνουν την ανοσολογική απάντηση των βαρέως πασχόντων. (Zarzaur 2001)

Η ανοσοδιατροφή γενικά αναφέρεται στη δράση συγκεκριμένων θρεπτικών συστατικών στο ανοσοποιητικό σύστημα. Αυτά τα θρεπτικά συστατικά έχουν ανοσοενισχυτικές ιδιότητες και διάφορες κλινικές έρευνες πραγματοποιούνται προκειμένου να ανακαλυφθεί ο ακριβής μηχανισμός της δράσης τους. Ο όρος ανοσοδιατροφή αναφέρεται στη μελέτη της δράσης των ουσιών αυτών στο ανοσοποιητικό σύστημα. Παρολαυτά, στην πράξη ο όρος παραπέμπει σε έρευνες που δεν εξετάζουν μόνο τη λειτουργία τους στα λεμφοκύτταρα και λευκοκύτταρα, αλλά

εξετάζουν ακόμη το ρόλο των ουσιών αυτών στην απάντηση οξείας φάσης, στη φλεγμονώδη απάντηση και στη γαστρεντερική δομή και λειτουργία. Επομένως, το ενδιαφέρον βρίσκεται στη δράση της ανοσοδιατροφής σε όλους τους μηχανισμούς άμυνας του οργανισμού ως απάντηση στο καταβολικό στρες. (O'Flaherty 1999)

Τα θρεπτικά αυτά συστατικά, που έχουν ανοσοδιεγερτική δράση είναι τα αμινοξέα αργινίνη και γλουταμίνη, τα νουκλεοτίδια, τα ω-3 λιπαρά οξέα, οι βιταμίνες Α, C και Ε και ορισμένα ιχνοστοχεία (Zn, Se). Οι δόσεις στις οποίες παρατηρήθηκαν τα ευεργετικά αποτελέσματα αυτών των ουσιών είναι κατά πολύ μεγαλύτερες από τις συνιστώμενες ημερήσιες απαιτήσεις σε αυτές. (Heys 2001)

Κόστος ανοσοδιεγερτικής διαίτας

Είναι φανερό ότι η προσθήκη ειδικών θρεπτικών συστατικών σε εντερικές φόρμουλες αυξάνει το κόστος παρασκευής και χορήγησης τους στους ασθενείς. Από την άλλη πλευρά όμως, η χρήση των ανοσοδιεγερτικών διαλυμάτων σε συγκεκριμένους πληθυσμούς ασθενών μειώνει το ποσοστό των επιπλοκών και επομένως τη χρησιμοποίηση φαρμακευτικών ουσιών και το συνολικό κόστος. Σε διάφορες κλινικές μελέτες υπολογίστηκε το συνολικό κόστος της χορήγησης ανοσοδιεγερτικών διαλυμάτων και παρατηρήθηκε είτε καμία αύξηση του κόστους (Saffle 1997), είτε μείωση του κόστους ανά ασθενή, στον οποίο χορηγήθηκε ανοσοενισχυτική διαίτα (Kudsk 1996, Jones 1999, Senkal 1997).

Υποψήφιοι ασθενείς για ανοσοενισχυτικές δίαιτες

Διάφορες κλινικές μελέτες έχουν προσδιορίσει τις ομάδες ασθενών, που θα μπορούσαν να επωφεληθούν από τις ανοσοδιεγερτικές δίαιτες. Οι ασθενείς αυτοί είναι :

- Ασθενείς με σοβαρά τραύματα (Kudsk 1992, Moore 1994, Kudsk 1996, Weimann 1998, Houdijk 1998, Mendez 1997)
- Ασθενείς της μονάδας εντατικής θεραπείας (Bower 1995, Atkinson 1998, Galban 2000, Jones 1999, Beale 1999, Cerra 1997)
- Ασθενείς με γενικές χειρουργικές επεμβάσεις (Daly 1992, Senkal 1997, Braga 1998)
- Εγκαυματίες (Saffle 1997, Gottschlich 1990)

Στη μελέτη αυτή θα αναλύσουμε τις επιδράσεις των δυο αμινοξέων αργινίνης και γλουταμίνης στην άμυνα του οργανισμού στα πλαίσια της ανοσοδιατροφής. Στο πρώτο κεφάλαιο θα αναφερθούμε συνοπτικά στη δομή και τη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος. Στη συνέχεια, στο δεύτερο κεφάλαιο, θα ασχοληθούμε με τους ασθενείς στους οποίους είναι απαραίτητη η θρεπτική υποστήριξη με ανοσοδιεγερτικά διαλύματα και στο τρίτο κεφάλαιο θα αναφερθούμε στην ανοσοδιατροφή και στις ουσίες που χρησιμοποιούνται για αυτό το σκοπό. Στα κεφάλαια τέσσερα και πέντε θα μελετήσουμε διεξοδικά τη γλουταμίνη και την αργινίνη αντίστοιχα και τη δράση τους στο ανοσολογικό σύστημα κατά τη χορήγησή τους σε φαρμακολογικές δόσεις σε βαρέως πάσχοντες.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1^ο

ΑΝΟΣΟΠΟΙΗΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

Τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος παράγονται στο μυελό των οστών. Κάποια από αυτά ωριμάζουν εκεί και κάποια στο θύμο αδένα, όπου μεταναστεύουν από το μυελό των οστών. Μετά όλα τα κύτταρα μεταναστεύουν στους ιστούς. Άλλα εγκαθίστανται εκεί και διαφοροποιούνται και άλλα αποικίζουν παροδικά στους λεμφαδένες και επανακυκλοφορούν στο αίμα και τη λέμφο.

Όλα τα έμμορφα συστατικά του αίματος προέρχονται από τα ίδια πρόδρομα ή προγονικά κύτταρα, τα αιμοποιητικά αρχέγονα ή μητρικά κύτταρα στο μυελό των οστών, τα οποία αναφέρονται και ως πολυδύναμα μητρικά. (Janeway 1999) Τα κύτταρα αυτά παράγουν τα πρόδρομα κύτταρα της ερυθράς, της μυελικής και της λεμφικής σειράς. (McPhee 2000)

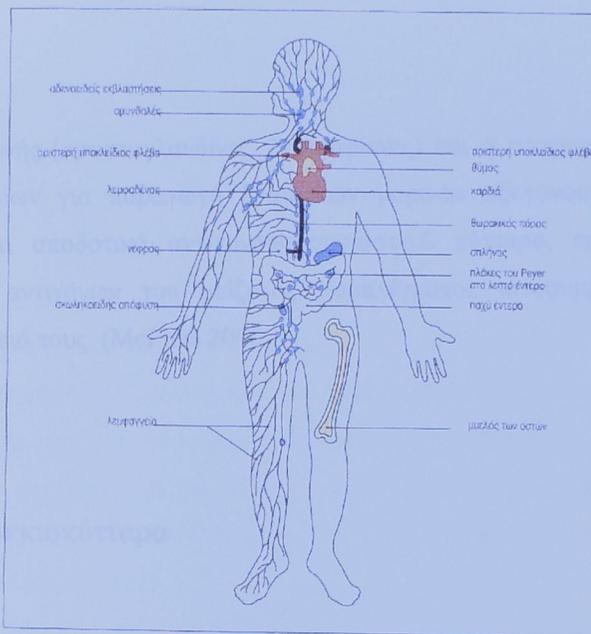
Το προγονικό κύτταρο της μυελικής σειράς είναι ο πρόδρομος των κοκκιοκυττάρων και μακροφάγων του ανοσοποιητικού συστήματος. Τα μακροφάγα αποτελούν ένα από τα δυο είδη φαγοκυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος και βρίσκονται σε πολλούς ιστούς του σώματος, συμμετέχοντας στη φυσική ανοσία. Αποτελούν τις ώριμες μορφές των μονοκυττάρων, τα οποία βρίσκονται στην κυκλοφορία και μετατρέπονται συνεχώς σε μακροφάγα, όταν μεταναστεύουν στους ιστούς.

Τα κοκκιοκύτταρα ονομάζονται έτσι γιατί στο πρωτόπλασμα τους βρίσκονται ειδικά κοκκία, που προσλαμβάνουν χρωστικές. Ονομάζονται επίσης και πολυμορφοπύρρηνα, εξαιτίας των περιέργων σχημάτων των πυρήνων τους. Υπάρχουν τρία είδη πολυμορφοπύρρηνών: τα ουδετερόφιλα, τα ηωσινόφιλα και τα βασεόφιλα. Τα ουδετερόφιλα, τα οποία περιλαμβάνονται στα φαγοκύτταρα, είναι τα πλέον πολυάριθμα και τα πιο σημαντικά κύτταρα της φυσικής ανοσίας. Τα ηωσινόφιλα

πιστεύεται ότι συμμετέχουν κυρίως στους μηχανισμούς άμυνας έναντι των παρασιτικών λοιμώξεων. Τα βασεόφιλα έχουν πιθανότατα παρόμοιες λειτουργίες με αυτές των σιτευτικών κυττάρων, τα οποία συμμετέχουν στην προστασία των βλεννογόνων, ενώ εκκρίνουν ισταμίνη σε αλλεργικές αντιδράσεις. (Janeway 1999)

Από τον κοινό πρόγονο της λεμφικής σειράς προέρχονται τα λεμφοκύτταρα. Τα T-λεμφοκύτταρα είναι κύτταρα, που από το μυελό των οστών μεταναστεύουν στο θύμο αδένι και ωριμάζουν εκεί. Τα Β-λεμφοκύτταρα ωριμάζουν στο μυελό των οστών και όταν διεγερθούν μετατρέπονται σε πλασματοκύτταρα που παράγουν αντισώματα (ανοσοσφαιρίνες). (McPhee 2000)

Τα όργανα του λεμφικού συστήματος είναι ιστοί με ιδιαίτερη σημασία για την ωρίμανση των λεμφοκυττάρων και την ειδική ανοσία. Διακρίνονται σε πρωτογενή ή κεντρικά λεμφικά όργανα, όπου γίνεται η παραγωγή των λεμφοκυττάρων και στα δευτερογενή ή περιφερικά λεμφικά όργανα, όπου διεγείρεται η ειδική ανοσία. Στα κεντρικά λεμφικά όργανα περιλαμβάνεται ο μυελός των οστών και ο θύμος αδένι. Μόλις ωριμάσουν τα λεμφοκύτταρα, εγκαταλείπουν τα πρωτογενή λεμφικά όργανα και είναι ικανά να απαντήσουν σε αντιγονικά ερεθίσματα. Η συνάντηση των λεμφοκυττάρων με τα αντιγόνα πραγματοποιείται στα περιφερικά λεμφικά όργανα, δηλαδή τους λεμφαδένες, το σπλήνα και τους διάφορους λεμφικούς ιστούς που σχετίζονται με βλεννογόνους, όπως το λεμφοκυτταρικό σύστημα του γαστρεντερικού συστήματος (GALT), το λεμφοκυτταρικό σύστημα των βρόγχων (BALT) (Εικόνα 1). (Janeway 1999)



Τα λεμφοκύτταρα προέρχονται από τα αρχέγονα μητρικά κύτταρα του μυελού και διαφοροποιούνται στα κεντρικά λεμφικά όργανα (κίτρινο): τα Β-κύτταρα στο μυελό και τα Τ-κύτταρα στο θύμο. Ακολούθως, μεταναστεύουν από αυτά τα όργανα μέσω της αιματικής κυκλοφορίας στους περιφερικούς λεμφικούς ιστούς (μπλε) δηλαδή στους λεμφαδένες, σπλήνα, λεμφικό σύστημα των βλεννογόνων όπως το λεμφικό σύστημα του γαστρεντερικού, οι αμυγδαλές, οι πλάκες του Peyer και η σκωληκοειδής αϊκμή. Αυτές είναι περιοχές ενεργοποίησης λεμφοκυττάρων από αντιγόνα. Τα λεμφαγγεία συλλέγουν το εξωκυττάριο υγρό με τη μορφή λέμφου, δια μέσου των λεμφοαδένων, μέσα στο θωρακικό πόρο, ο οποίος επιστρέφει τη λέμφο στην αιματική κυκλοφορία, αδειάζοντας την στην αριστερή υποκλειδιά φλέβα. Τα λεμφοκύτταρα που κυκλοφορούν στο αίμα εισέρχονται στα περιφερικά λεμφικά όργανα, και στην ουσία μεταφέρονται από τη λέμφο στον θωρακικό πόρο, από όπου εισέρχονται στην αιματική κυκλοφορία. Λεμφικός ιστός επίσης υπάρχει σε ανατομική σχέση και με άλλους βλεννογόνους όπως ο βλεννογόνος των βρόγχων (δεν δείχνεται).

Εικόνα 1 Η κατανομή των λεμφικών ιστών του σώματος (Janeway 1999)

□ Μακροφάγα

Τα μακροφάγα εκφράζουν στην επιφάνειά τους διάφορους υποδοχείς, όπως CD14 για τη βακτηριακή λιποπολυσακχαρίδη (LPS). Φαγοκυτταρώνουν κύτταρα που προσκολλώνται σε αυτά και τα καταστρέφουν. Παράγουν κυτταροκίνες που ευοδώνουν τη φυσική ανοσία, όπως την IL-1 και την IL-6. (Calder 1994) Επεξεργάζονται και παρουσιάζουν τα θραύσματα του αντιγόνου (μικρά πεπτιδία) στα Τ- λεμφοκύτταρα, για να τα διεγείρουν με ειδικό τρόπο. Δηλαδή δε διεγείρονται όλα τα Τ- λεμφοκύτταρα, αλλά μόνο όσα έχουν ειδικό υποδοχέα γι' αυτό το πεπτιδίο.

Το μακροφάγο είναι μια εξελικτική μορφή φαγοκυττάρου. Οι λειτουργίες του συνεπάγονται ποσοτικές αλλαγές στην έκφραση ποικίλων πρωτεϊνών ή άλλων μορίων, που συνήθως δεν παράγονται σε συνθήκες ηρεμίας. Αυτές είναι: η έκφραση μεγαλύτερων ποσοτήτων υποδοχέα για το Fc τμήμα της ανοσοσφαιρίνης, υπό την επίδραση της ιντερφερόνης γ (IFN- γ), η έκκριση μορίων-μεταβιβαστών της

φλεγμονής (προσταγλανδίνες, λευκοτρίνες) και η ενεργοποίηση από ολιγοπεπίδια βακτηρίων για παραγωγή δραστικών μορφών οξυγόνου. Ακόμη τα μακροφάγα γίνονται αποδοτικά αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα, εκφράζοντας περισσότερα μόρια αντιγόνων του μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας (MHC) στην επιφάνειά τους. (McPhee 2000)

□ Κοκκιοκύτταρα

α) Ουδετερόφιλα: αποτελούν το 55-70% των λευκών κυττάρων του περιφερικού αίματος και έχουν υποδοχείς για το Fc τμήμα των ανοσοσφαιρινών. Αποκρίνονται στη χημειοταξία και αποτελούν τον κύριο πληθυσμό της οξείας φλεγμονώδους απάντησης. Ενεργοποιούνται από κυτταροκίνες, που παράγουν τα μακροφάγα και έχουν φαγοκυτταρικές ιδιότητες. Συνήθως φαγοκυτταρώνουν συστατικά, που προηγουμένως οψωνοποιούνται μέσω ανοσοσφαιρινών.

β) Ηωσινόφιλα: έχουν παρόμοιες δράσεις με τα ουδετερόφιλα. Φέρουν υποδοχέα για την IgE ανοσοσφαιρίνη. Καταστρέφουν τα παράσιτα, που είναι ανθεκτικά στα ένζυμα των ουδετερόφιλων και των μακροφάγων και συμμετέχουν στην αλλεργία. Η ανάπτυξη τους προάγεται από μια T-εξαρτώμενη κυτταροκίνη, την IL-5.

γ) Βασεόφιλα: είναι τα αντίστοιχα των σιτευτικών κυττάρων στους ιστούς. Εκφράζουν υποδοχείς για την IgE ανοσοσφαιρίνη και μέσω των υποδοχέων αυτών διεγείρονται για απελευθέρωση μεταβιβαστών της φλεγμονής, που είναι οι ακόλουθοι: βιογενείς αμίνες (ισταμίνη) πρωτεΐνες και πρωτεογλυκάνες των κοκκίων, προσταγλανδίνες, λευκοτρίνες, παράγοντας ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων (PAF), κυτταροκίνες (IL-1, IL -3, IL-4, IL-5, IL-6, TNF). (McPhee 2000)

□ Φυσικά Φονικά Κύτταρα (NK)

Είναι μεγάλα λεμφοκύτταρα με διακριτά κυτταροπλασματικά κοκκία, που προέρχονται από το μυελό των οστών και αποικίζουν στο σπλήνα και στους λεμφαδένες, ενώ βρίσκονται και στο περιφερικό αίμα. Δεν έχουν T-κυτταρικό υποδοχέα για την αναγνώριση αντιγόνου. Φονεύουν τα κύτταρα μολυσμένα από ορισμένους ιούς και τα κύτταρα-στόχους με τοξίνες, που εκκρίνονται μέσα σε κοκκία. Παράγουν την IFN- γ και τον TNF. Ενεργοποιούνται από την IFN- α , IFN- γ , τον TNF και την IL-2.

Σχετίζονται με την αντίδραση μοσχεύματος κατά ξενιστή. Συγκεκριμένα τα μεταμοσχευμένα CD4⁺ T-λεμφοκύτταρα του δότη, αναγνωρίζουν στο δέκτη διάφορα ιστικά αντιγόνα και ενεργοποιούνται παράγοντας IL-2. Η IL-2 ενεργοποιεί τα NK-κύτταρα και τα μετατρέπει σε ισχυρά κυτταρολυτικά, που ονομάζονται «μέσω λεμφοκινών ενεργοποιηθέντα κυτταρολυτικά κύτταρα» ή «Lymphokine Activated Killer Cells» (LAK). (McPhee 2000) Τα LAK κύτταρα φαίνεται να είναι ετερογενής πληθυσμός κυτταροτοξικών κυττάρων και παρουσιάζουν κυρίως τα φαινοτυπικά χαρακτηριστικά των ενεργοποιημένων NK-κυττάρων (φαινότυπος CD3⁻CD16⁺CD56⁺ ή CD3⁻CD16⁻CD56⁺). Τα LAK κύτταρα είναι αποτελεσματικά σε ευαίσθητα στα NK κύτταρα-στόχους και σε αντιστεκόμενα στα NK κύτταρα-στόχους. (Juretic 1994)

□ B-Λεμφοκύτταρα

Τα ώριμα B-λεμφοκύτταρα προέρχονται από προγονικά κύτταρα του μυελού των οστών και η κύρια δράση τους είναι η παραγωγή ανοσοσφαιρινών. Διαφέρουν από τα άλλα κύτταρα, γιατί έχουν δυο φάσεις ωρίμανσης. Η μια ανεξάρτητη από την παρουσία αντιγόνου και η άλλη αντιγονοεξαρτώμενη. Τα πρόδρομα B-λεμφοκύτταρα χαρακτηρίζονται από την παρουσία της κυτταροπλασματικής IgM. Σε επόμενο στάδιο εκφράζουν στην επιφάνειά τους την IgM, ενώ το ώριμο B-λεμφοκύτταρο

εκφράζει στην επιφάνειά του την IgD. Η έκθεση των Β-λεμφοκυττάρων στα αντιγόνα τα διαφοροποιεί σε πλασματοκύτταρα, που παράγουν αντισώματα (ανοσοσφαιρίνες) κατά των αντιγόνων. Ένας μικρός αριθμός Β-λεμφοκυττάρων, που κυρίως εκφράζουν την IgM, παραμένει μακροχρόνια στο λεμφικό ιστό και αποτελεί τα Β-κύτταρα μνήμης. (McPhee 2000, Shils 1994)

□ T- Λεμφοκύτταρα

Τα T- λεμφοκύτταρα παράγονται στο μυελό των οστών και μεταναστεύουν στο θύμο αδένα κατά τη νεογνική και την εμβρυϊκή ζωή του ατόμου. Στο θύμο αδένα πραγματοποιείται η ωρίμανση και η διαφοροποίηση τους. Διακρίνονται στα κυτταροτοξικά T κύτταρα, που εξοντώνουν κύτταρα μολυσμένα από ιούς ή κύτταρα όγκων, στα βοηθητικά και στα φλεγμονώδη. Η κυριότερη δράση τους είναι η ρύθμιση της λειτουργίας τους, αλλά και των Β-λεμφοκυττάρων και μακροφάγων μέσω των κυτταροκινών. (McPhee 2000) Τα T-κύτταρα που εκφράζουν το μόριο CD8 είναι τα κυτταροτοξικά. Εκείνα που εκφράζουν το μόριο CD4 χωρίζονται στα βοηθητικά ή T_{H2}, που ενεργοποιούν τα Β-λεμφοκύτταρα και στα φλεγμονώδη ή T_{H1}, που διεγείρουν τα μακροφάγα. (Janeway 1999) Τα T-κύτταρα συμμετέχουν και στην ωρίμανση των ερυθροκυττάρων. (McPhee 2000)

□ ΦΥΣΙΚΗ ΚΑΙ ΕΙΔΙΚΗ ΑΝΟΣΙΑ

Η ανοσία διακρίνεται σε φυσική και ειδική. Η φυσική υπάρχει εκ γενετής και δεν εξελίσσεται. Χαρακτηρίζεται από άμεση και μη ειδική αντιμετώπιση. Η ειδική εξαρτάται από το αντιγόνο και αναπτύσσεται μετά την επαφή με αυτό. Παράλληλα αναπτύσσει κύτταρα μνήμης, τα οποία είναι σε θέση να ζουν για πολλά χρόνια και να αναγνωρίζουν το ίδιο ερέθισμα, οπότε δημιουργούν κλώνους και δρουν γρηγορότερα.

Τα δυο αυτά είδη ανοσίας αλληλεπιδρούν μεταξύ τους. Συνήθως οι μηχανισμοί της φυσικής ανοσίας προετοιμάζουν τις συνθήκες για την ανάπτυξη της ειδικής. Η φυσική ανοσία περιλαμβάνει τους φυσικούς φραγμούς, όπως δέρμα, βλεννογόνο, τα κοκκιοκύτταρα, τα μονοκύτταρα φαγοκύτταρα, τα φυσικά φονικά κύτταρα, τα προϊόντα τους (TNF, IL-1β, IL-6, IL-8, IFN-α, IFN-β) και το συμπλήρωμα.

Η ειδική ανοσία διακρίνεται σε χυμική, που αφορά την παραγωγή αντισωμάτων και σε κυτταρική, που αφορά τα Τ-λεμφοκύτταρα. Η ειδική ανοσολογική απόκριση δημιουργείται φυσιολογικά, όταν ο οργανισμός εκτεθεί σε ξένα αντιγόνα (ενεργός ανοσία). Περιλαμβάνει τα Τ-λεμφοκύτταρα, Β-λεμφοκύτταρα, μακροφάγα και τα προϊόντα τους (IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10, IL-13, TNF-α και τα αντισώματα). Ειδική ανοσολογική απάντηση επιτυγχάνεται επίσης μεταφέροντας κύτταρα ή ορό ενός ατόμου με ενεργό ανοσία σε άλλο άτομο, το οποίο και ανοσοποιείται. Η μορφή αυτή ανοσίας λέγεται παθητική. (McPhee 2000)

2. Αντιγόνα του μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας

□ Αντιγόνα του μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας

Το ανοσολογικό σύστημα λειτουργεί μοναδικά σε κάθε άτομο. Η εξατομίκευση της ανοσολογικής απόκρισης καθορίζεται από τη γενετική ποικιλομορφία ορισμένων μορίων, τα οποία εκφράζονται στις επιφάνειες των εμπύρηνων κυττάρων του οργανισμού. Τα μόρια αυτά χαρακτηρίζουν κάθε ιστικό μόσχευμα, μεταμοσχευμένο από «δότη» σε «λήπτη» και αναγνωρίζονται ως «ξένα» αντιγόνα από τα λεμφοκύτταρα του λήπτη. Τα αντιγόνα αυτά του μοσχεύματος ονομάστηκαν αντιγόνα ιστοσυμβατότητας, γιατί έδιναν το μέτρο ιστοσυμβατότητας των ιστών του δότη και του λήπτη. Σήμερα ονομάζονται αντιγόνα των ανθρώπινων λευκοκυττάρων (human leukocyte antigens, HLA). Τα HLA ανήκουν σε δυο διαφορετικές ομάδες: την I και II. Τα γονίδια από τα οποία προέρχονται αποτελούν το μείζον σύμπλεγμα ιστοσυμβατότητας (Major Histocompatibility Complex, MHC)

Τα μόρια της τάξης I εκφράζονται από όλα τα εμπύρηννα κύτταρα του οργανισμού και ενώνονται με το μόριο CD8 των κατασταλτικών/κυτταροτοξικών κυττάρων. Τα CD8+ T-λεμφοκυττάρων έχουν υποδοχείς που αναγνωρίζουν τα μόρια MHC I. Τα μόρια της τάξης I συνδέονται με θραύσματα ικών αντιγόνων, που βρίσκονται στο εσωτερικό των κυττάρων και ενεργοποιούν τα CD8 T-λεμφοκύτταρα. Επομένως με το μηχανισμό αυτό καταστρέφονται κύτταρα, στα οποία αναδιπλασιάζονται ιοί.

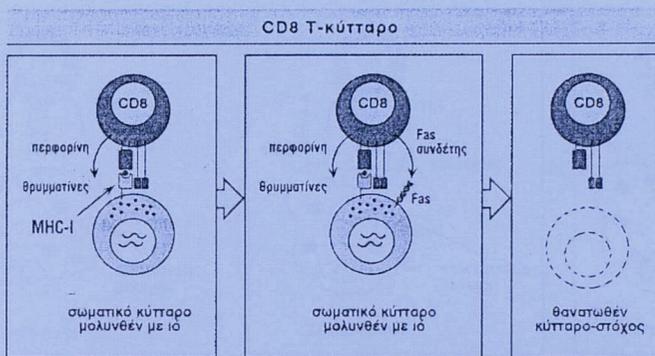
Τα μόρια της τάξης II συνδέονται με πεπτιδικά αντιγόνα, που αποτελούν κομμάτια μεγαλύτερων αντιγόνων, τα οποία εισέρχονται στο αντιγονοπαρουσιαστικό κύτταρο και επεξεργάζονται στα λυσοσώματα. Πρόκειται συνήθως για βακτηριακά αντιγόνα. Τα μόρια της τάξης II εκφράζονται κυρίως στα Β-λεμφοκύτταρα, στα μακροφάγα και στα ενεργοποιημένα T-λεμφοκύτταρα. Κάτω όμως από την επίδραση της IFN- γ ή του TNF- α μπορούν να εκφραστούν και σε άλλα κύτταρα. (McPhee 2000)

□ Ενεργοποίηση των λεμφοκυττάρων

Ο υποδοχέας των T-κυττάρων (TCR) αντιδρά με πεπτίδια του μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας, που εκφράζονται στην επιφάνεια των αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων. Το αποτέλεσμα από τη σύνδεση αυτή είναι η ενεργοποίηση των T-κυττάρων μέσα από την παραγωγή της IL-2. (McPhee 2000) Τα T-λεμφοκύτταρα πριν την αναγνώριση του αντιγόνου ονομάζονται αθώα και εκφράζουν το μόριο CD45RA. Μετά την αναγνώριση μετατρέπονται σε T-λεμφοκύτταρα μνήμης και εκφράζουν το μόριο CD45RO. (Janeway 1999)

Οι λοιμώδεις παράγοντες μπορούν να αναδιπλασιαστούν σε οποιοδήποτε διαμέρισμα του κυττάρου. Οι ιοί και ορισμένα βακτήρια στο κυτταρόπλασμα ή στους παρακείμενους πυρηνικούς χώρους, ενώ ορισμένα παθογόνα βακτήρια και ευκαρυωτικά παράσιτα στα λυσοσώματα και ενδοσώματα. (Janeway 1999) Τα κύτταρα που έχουν προσβληθεί από ιούς ή βακτήρια που βρίσκονται στο κυτταρόπλασμα εξοντώνονται μέσω των CD8+ T-λεμφοκυττάρων, τα οποία είναι

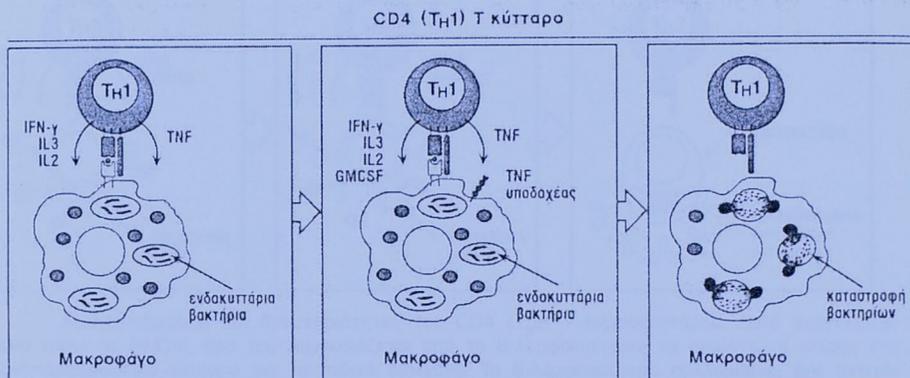
άμεσα κυτταροτοξικά. Τα αντιγόνα αυτά είναι συνδεδεμένα με τα αντιγόνα ιστοσυμβατότητας I και αναγνωρίζονται από ειδικό υποδοχέα των CD8+ T-λεμφοκυττάρων, τα οποία καταστρέφουν τα μολυσμένα κύτταρα. (McPhee 2000)



Αλληλεπιδράσεις και δραστηριότητα του CD8 T-λεμφοκυττάρου. Όπως είναι φανερό, αναγνωρίζει αντιγόνο πάνω σε αντιγόνα ιστοσυμβατότητας τύπου I, τα οποία ευρίσκονται σε όλα τα εμπύρνα κύτταρα του οργανισμού. Αυτά τα κύτταρα (τα εμπύρνα κύτταρα του οργανισμού), γίνονται αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα όταν μολυνθούν από ιό ή υποστούν κακοήγη εξαλλαγή. Τότε αναγνωρίζονται από τα CD8 T-κύτταρα και καταστρέφονται με απόπτωση. (Από την ελληνική έκδοση του βιβλίου Immunobiology των Janeway και Travers

Εικόνα 2 CD8+ T-λεμφοκύτταρα (Janeway 1999)

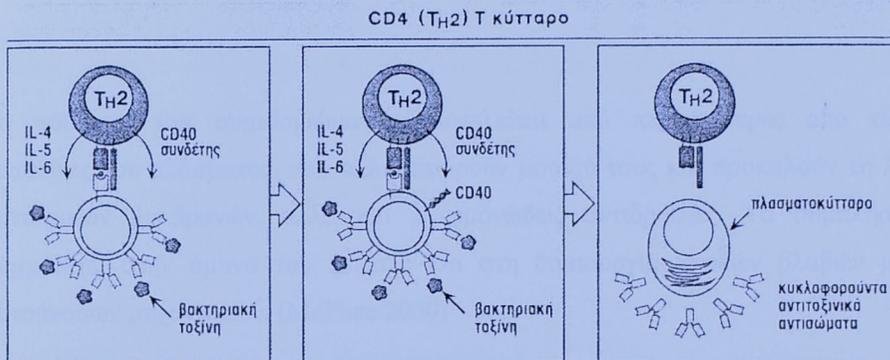
Τα φλεγμονώδη CD4+ T-λεμφοκύτταρα αναγνωρίζουν αντιγόνα πάνω σε MHC II από τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα, μακροφάγα και δενδριτικά. Με την αναγνώριση του αντιγόνου τα κύτταρα παράγουν κυτταροκίνες (IFN- γ , TNF) και διεγείρουν τα μακροφάγα, ώστε να εξοντώσουν το λοιμογόνο παράγοντα. Ακόμη τα T_{H1} λεμφοκύτταρα παράγουν τις κυτταροκίνες IL-2 και IL-3, που τα διεγείρουν και συντηρούν τη φλεγμονώδη αντίδραση.



Αλληλεπιδράσεις και δραστηριότητα του CD4 (T_{H1}) T-κυττάρου κατά την ανοσολογική απόκριση. Το CD4 (T_{H1}) T-κύτταρο αναγνωρίζει αντιγόνο πάνω σε MHC τάξης II. Συνεπώς, το CD4 (T_{H1}) T-λεμφοκύτταρο αναγνωρίζει αντιγόνο που του παρουσιάζεται από τα «επαγγελματικά» αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα, που είναι τα μακροφάγα και τα δενδριτικά κύτταρα. Αυτή η αναγνώριση διεγείρει το T-κύτταρο να εκκρίνει κυτταροκίνες που μεταδίδουν μήνυμα στο μακροφάγο να πέψει καλύτερα (αποδοτικότερα) τα φαγοκυτταρωμένα βακτήρια. (Από την ελληνική έκδοση του βιβλίου *Immunobiology των Janeway και Travers*

Εικόνα 3 Τα φλεγμονώδη CD4+ T-λεμφοκύτταρα (Janeway 1999)

Τα CD4+ T-βοηθητικά αναγνωρίζουν ξένο αντιγόνο συνδεδεμένο με αντιγόνα MHC II, το οποίο έχει αναγνωρισθεί και ενδοκυτταρωθεί από τα Β-λεμφοκύτταρα. Τα αντιγόνα αυτά είναι παθογόνοι μικροοργανισμοί που κυκλοφορούν στον εξωκυττάριο χώρο και προσλαμβάνονται από τα Β-λεμφοκύτταρα. Έτσι, τα T_{H2} διεγείρονται και παράγουν κυτταροκίνες, που βοηθούν το Β-κύτταρο να εκπτυχθεί σε κλώνο και να παράγει αντισώματα κατά του αντιγόνου. Τα αντιγόνα, εναντίον των οποίων αναπτύσσονται αντισώματα με τη βοήθεια των Τ-λεμφοκυττάρων ονομάζονται θυμοεξαρτώμενα αντιγόνα. (Janeway 1999)



Αλληλεπιδράσεις και δραστηριότητες του CD4 (T_{H2}) Τ-λεμφοκυττάρου. Αυτό αναγνωρίζει αντιγόνο πάνω σε MHC-II, που του παρουσιάζεται από το Β-λεμφοκύτταρο, το οποίο είναι επίσης ένα αντιγονοπαρουσιαστικό κύτταρο για πεπτιδικά αντιγόνα. Το Β-λεμφοκύτταρο συλλαμβάνει ένα αντιγόνο (Β-επίτοπος του αντιγόνου) μέσω της ανοσοσφαιρίνης επιφανείας του, το φαγοκυτταρώνει και εκφράζει μέσω MHC-II άλλη περιοχή του αντιγόνου (Τ-επίτοπος) στο Τ-λεμφοκύτταρο. Αυτό διεγείρει και παράγει κυτταροκίνες και άλλα μόρια (CD40 συνδέτης) που βοηθούν το Β-κύτταρο να παράγει αντισώματα (δηλαδή να γίνει πλασματοκύτταρο). (Από την ελληνική έκδοση του βιβλίου *Immunobiology των Janeway και Travers*.)

Εικόνα 4 Τα CD4+ T-βοηθητικά λεμφοκύτταρα (Janeway 1999)

Τα Β-λεμφοκύτταρα αναγνωρίζουν το αντιγόνο μέσω της επιφανειακής τους ανοσοσφαιρίνης. Οι ανοσοσφαιρίνες ανάλογα με το είδος της βαριάς αλυσίδας διακρίνονται σε IgA, IgD, IgM, IgE, IgG. Όταν τα αντιγόνα είναι μεγάλα σε μέγεθος και φέρουν πολλές όμοιες ομάδες, τότε αναγνωρίζονται από τις επιφανειακές ανοσοσφαιρίνες των Β-κυττάρων και διεγείρουν την έκπτυξη του αντίστοιχου Β-λεμφοκυτταρικού κλώνου. Αυτά τα αντιγόνα λέγονται θυμοανεξάρτητα, επειδή τα Β-λεμφοκύτταρα ενεργοποιούνται, χωρίς τη μεσολάβηση των Τ-λεμφοκυττάρων. Τέτοια αντιγόνα είναι πρωτεΐνες, πολυσακχαρίτες και λιπίδια σε διαλυτή μορφή.

Τα περισσότερα όμως αντιγόνα είναι μικρές πρωτεΐνες, που αν και αναγνωρίζονται από τις ανοσοσφαιρίνες δε διεγείρουν τα Β-λεμφοκύτταρα. Για να δημιουργηθούν αντισώματα πρέπει να μεσολαβήσουν τα Τ-λεμφοκύτταρα (θυμοεξαρτώμενα αντιγόνα) (McPhee 2000)

□ Το σύστημα του συμπληρώματος

Το σύστημα του συμπληρώματος αποτελείται από περισσότερες από είκοσι πρωτεΐνες του πλάσματος, που αλληλεπιδρούν μεταξύ τους και προκαλούν τη λύση κυτταρικών μεμβρανών, αλλά και φλεγμονώδεις αντιδράσεις. Το συμπλήρωμα συμμετέχει στην άμυνα του ξενιστή και στη δημιουργία ιστικών βλαβών μέσω αυτοάνοσων μηχανισμών. (McPhee 2000)

□ ΚΥΤΤΑΡΟΚΙΝΕΣ

Οι κυτταροκίνες είναι διαλυτές ενώσεις, που μοιάζουν με τις ορμόνες και παράγονται από τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος. Μέσω των κυτταροκινών επιτυγχάνεται η επικοινωνία των κυττάρων. Έχουν πολλές λειτουργίες και δρουν σε διαφορετικά όργανα, ιστούς και κύτταρα, είτε ενδοκρινικά, είτε παρακρινικά, είτε αυτοκρινικά. Ακόμη παίζουν σημαντικό ρόλο σε παθολογικές καταστάσεις όπως νεοπλάσματα και φλεγμονώδεις νόσους. (Munoz 1995)

- IL-1 (Ιντερλευκίνη 1): Υπεύθυνη για πυρετό, ανορεξία, αναερόβιο μεταβολισμό και αυξημένη διαπερατότητα του ενδοθηλίου. (Grant 1994) Παράγεται από τα ενεργοποιημένα μακροφάγα και ερεθίσματα για την παραγωγή της είναι η ίδια η IL-1, ο TNF και η LPS. (McPhee 2000) Έχει παρόμοιες δράσεις με τον TNF στο

μεταβολισμό των λιπών και των υδατανθράκων. Προάγει τη σύνθεση των ηπατικών πρωτεϊνών οξείας φάσης και μεσολαβεί στον καταβολισμό των σκελετικών πρωτεϊνών. Από έρευνες σε ζώα φαίνεται να διεγείρει τη γλυκονογένεση. Επίσης διεγείρει την απελευθέρωση γλυκοκορτικοειδών, επιδρώντας στον άξονα υπόφυση-επινεφρίδια. Πιστεύεται ότι συμμετέχει στο σηπτικό σοκ, γιατί προάγει την ταχυκαρδία και την υπόταση και δρα συνεργιστικά με τον TNF προκαλώντας καταστροφή των ιστών και θάνατο. (Rombeau 1993) Έχει δυο μορφές, την α και την β. Προκαλεί τη σύνθεση υποδοχέων των λεμφοκινών και τον πολλαπλασιασμό των λεμφοκυττάρων. Διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη φλεγμονή, διεγείροντας το μεταβολισμό του αραχιδονικού οξέος, την έκκριση του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου και ουδέτερων πρωτεασών. (Shils 1994) Ακόμη ενισχύει τη δράση των T και B-κυττάρων, των φυσικών φονικών και των ουδετερόφιλων. (Wells 1999) Αποτελεί μαζί με τον TNF και την IL-6 τις προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες. (Grimble 1998)

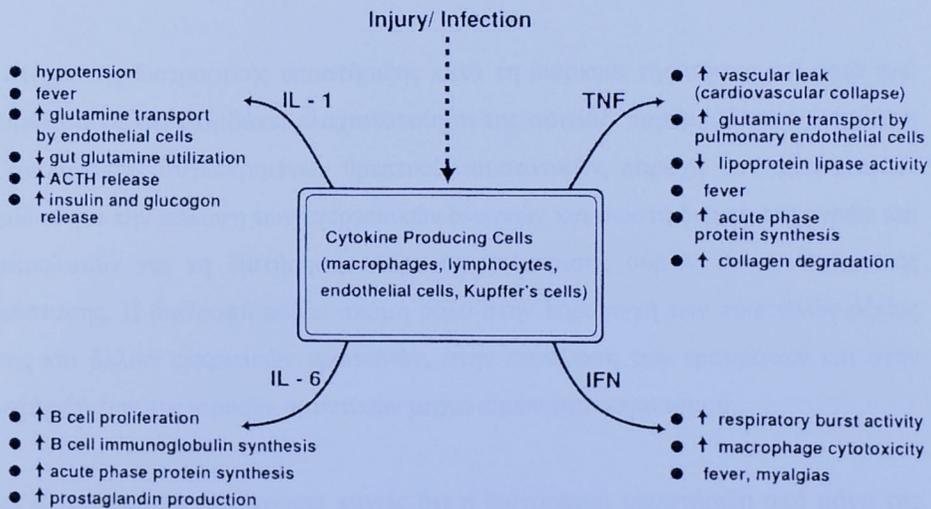
- IL-2: Παράγεται από τα ενεργοποιημένα T-κύτταρα μετά από αναγνώριση αντιγόνων. Διεγείρει την ανάπτυξη των B-κυττάρων, των φυσικών φονικών κυττάρων και των LAK κυττάρων, καθώς και τον πολλαπλασιασμό των T-κυττάρων. (Shils 1994)
- IL-3: Παράγεται από τα T-λεμφοκύτταρα. Προάγει την ανάπτυξη των πολυμορφοπύρηνων, των μακροφάγων, των μεγακαρυοκυττάρων και των T και B-κυττάρων. (McPhee 2000)
- IL-6: Παράγεται από μακροφάγα, ενδοθηλιακά κύτταρα, ινοβλάστες και T-λεμφοκύτταρα, υπό την επίδραση της IL-1 και του TNF. (McPhee 2000) Δρα στα ηπατοκύτταρα και προκαλεί την παραγωγή πρωτεϊνών οξείας φάσης, δρώντας συνεργιστικά με την IL-1. Επίσης μπορεί να προάγει την παραγωγή ανοσοσφαιρινών και των υποδοχέων της IL-2 στα T-λεμφοκύτταρα. Προκαλεί και πυρετό. (Shils 1994) Θεωρείται μεσολαβητής της φυσιολογικής απάντησης στους τραυματισμούς, αλλά η υψηλή συγκέντρωσή της σχετίζεται με αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα. (Jeevanandam 1999)

- IL-8: Παράγεται από T-λεμφοκύτταρα, που έχουν ενεργοποιηθεί από αναγνώριση αντιγόνου, από μακροφάγα μετά από διέγερση από LPS και/ή TNF και από αιμοπετάλια, μετά από συγκόλληση. Διαχέεται στο σημείο παραγωγής της και προσελκύει λευκοκύτταρα στην περιοχή της βλάβης (χημειοταξία) και γι'αυτό συγκαταλέγεται στην ομάδα των χυμοκινών. (McPhee 2000)
- TNF (Tumor Necrosis Factor, Παράγοντας νέκρωσης όγκων): Ονομάζεται και καχεκτίνη. Παράγεται από μακροφάγα και από διεγερμένα T-λεμφοκύτταρα. Είναι σημαντικός μεσολαβητής στη μεταβολική απάντηση στο στρες και στη σήψη. Επιταχύνει τον καταβολισμό του σκελετικού μυ και αυξάνει τη μεταφορά των αμινοξέων στο ήπαρ για την παραγωγή πρωτεϊνών οξείας φάσης. Στα μυϊκά κύτταρα αυξάνει τη μεταφορά γλυκόζης και τη συγκέντρωση γαλακτικού οξέος και εξαντλεί το γλυκογόνο. Τα επίπεδά του αυξάνονται κατά την ενδοτοξαιμία και στους σοβαρά εγκαυματίες έχει συσχετισθεί με αυξημένα ποσοστά μόλυνσεων και θνησιμότητας. (Rombeau 1993) Συνοδεύεται από πυρετό, καταστολή μυελού των οστών, καχεξία, ανορεξία, ελάττωση της συσταλτικότητας του μυοκαρδίου, ελάττωση της ικανότητας συστολής των λείων μυϊκών ινών των αγγείων, υπογλυκαιμία. (McPhee 2000) Ο TNF είναι η κυτταροκίνη που παράγεται μετά από βακτηριδιακή μόλυνση. (Grunfeld 1996)
- IFN (Ιντερφερόνες): Η IFN-α παράγεται από τα μακροφάγα, τα NK και άλλα κύτταρα. Η IFN-β παράγεται από ινοβλάστες και άλλα κύτταρα. Το RNA των ιών και γενικά το RNA διπλής έλικας αποτελούν ερέθισμα για την έκκριση της IFN-α. Αυτή ενεργοποιεί τη σύνθεση ενζύμου, που αναστέλλει τον αναδιπλασιασμό του RNA του ιού στο κύτταρο. Τόσο η IFN-α όσο και η IFN-β δρουν σε όλα τα κύτταρα. (McPhee 2000) Ακόμα διεγείρουν τη δραστηριότητα των μακροφάγων, την παραγωγή κυτταροκινών και την έκφραση του υποδοχέα Fc για τα αντιγόνα των τάξεων I και II του MHC. Η IFN-γ, όπως όλες οι ιντερφερόνες εμποδίζει τον αναδιπλασιασμό των ιών. Παράλληλα φαίνεται να ενεργοποιεί τα μακροφάγα να ασκήσουν ισχυρή αντιβακτηριδιακή δράση, καθώς και τα NK κύτταρα. (Shils 1994) Παράγεται από τα φλεγμονώδη T-λεμφοκύτταρα και τα κυτταροτοξικά. (Janeway 1999)

□ Παρουσία κυτταροκινών στη σηψαιμία

Μετά από ενδοφλέβια έγχυση LPS σε πειραματόζωα σε λιγότερο από μία ώρα παρατηρείται δραματική αύξηση των τιμών του TNF στο πλάσμα. Μετά από δυο ώρες αυξάνονται οι τιμές της IL-1 και μετά από τρεις ώρες της IL-6. (McPhee 2000)

Οι κυτταροκίνες αυτές οδηγούν στο σχηματισμό πρωτεϊνών οξείας φάσης στο κύτταρο. Οι πιο γνωστές από αυτές είναι η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη και το ινωδογόνο. Οι πρωτεΐνες αυτές αυξάνονται σε οξεία και χρόνια φλεγμονώδη νοσήματα. Η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη συνδέεται με βακτήρια και είτε ενεργοποιεί το μηχανισμό του συμπληρώματος είτε τα οψωνοποιεί, οπότε διευκολύνει τη φαγοκυττάρωσή τους. (Janeway 1999)



Εικόνα 5 Μεταβολικές δραστηριότητες κυτταροκινών στο τραύμα και στη λοίμωξη. (Shils 1994)

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2^ο

ΒΑΡΕΩΣ ΠΑΣΧΟΝΤΕΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ

Κλινική διατροφική θεραπεία στο μεταβολικό στρες: Σήψη, τραύμα, εγκαύματα και εγχείρηση.

Η μεταβολική απάντηση σε σοβαρές ασθένειες, τραυματισμούς, σήψη, εγκαύματα ή σοβαρή εγχείρηση είναι πολύπλοκη και περιλαμβάνει πολλά μεταβολικά μονοπάτια. Αυτή η κατάσταση χαρακτηρίζεται από αυξημένο καταβολισμό του μυϊκού ιστού, το οποίο κλινικά καταλήγει σε αρνητικό ισοζύγιο αζώτου και απώλεια μυϊκού ιστού.

Οι στόχοι της διατροφικής υποστήριξης κατά τη διάρκεια της σήψης και μετά από τραυματισμούς περιλαμβάνει ελαχιστοποίηση της ασιτίας, παρεμπόδιση ή διόρθωση της ανεπάρκειας συγκεκριμένων θρεπτικών συστατικών, παροχή των απαραίτητων θερμίδων για την κάλυψη των ενεργειακών αναγκών και σωστή διαχείριση υγρών και ηλεκτρολυτών για τη διατήρηση επαρκούς απέκκρισης ούρων και φυσιολογικής ομοιόστασης. Η διατροφή παίζει ακόμη ρόλο στην παραγωγή των πρωτεϊνών οξείας φάσης και άλλων εκκριτικών πρωτεϊνών, στην επούλωση των τραυμάτων και στην υποστήριξη των κυτταρικών αμυντικών μηχανισμών του οργανισμού.

Είναι σημαντικό να κατανοήσει κανείς ότι η διατροφική υποστήριξη από μόνη της δεν μπορεί να διορθώσει την υπερμεταβολική απάντηση και τον καταβολισμό του μυϊκού ιστού, που παρατηρείται σε σοβαρές παθήσεις. Οι βαρέως πάσχοντες δεν μπορούν να αυξήσουν τη λεία μυϊκή τους μάζα, το βάρος τους και τη δύναμή τους, αν προηγουμένως δε διορθωθεί και θεραπευθεί η αιτία του υπερμεταβολισμού.

Η απάντηση του οργανισμού σε σοβαρές ασθένειες και στη σηψαιμία περιλαμβάνει τις φάσεις ebb και flow. Η φάση ebb περιλαμβάνει υποογκαιμία, σοκ και υποξία. Αυτή η φάση χαρακτηρίζεται από μειωμένη καρδιακή παροχή, κατανάλωση

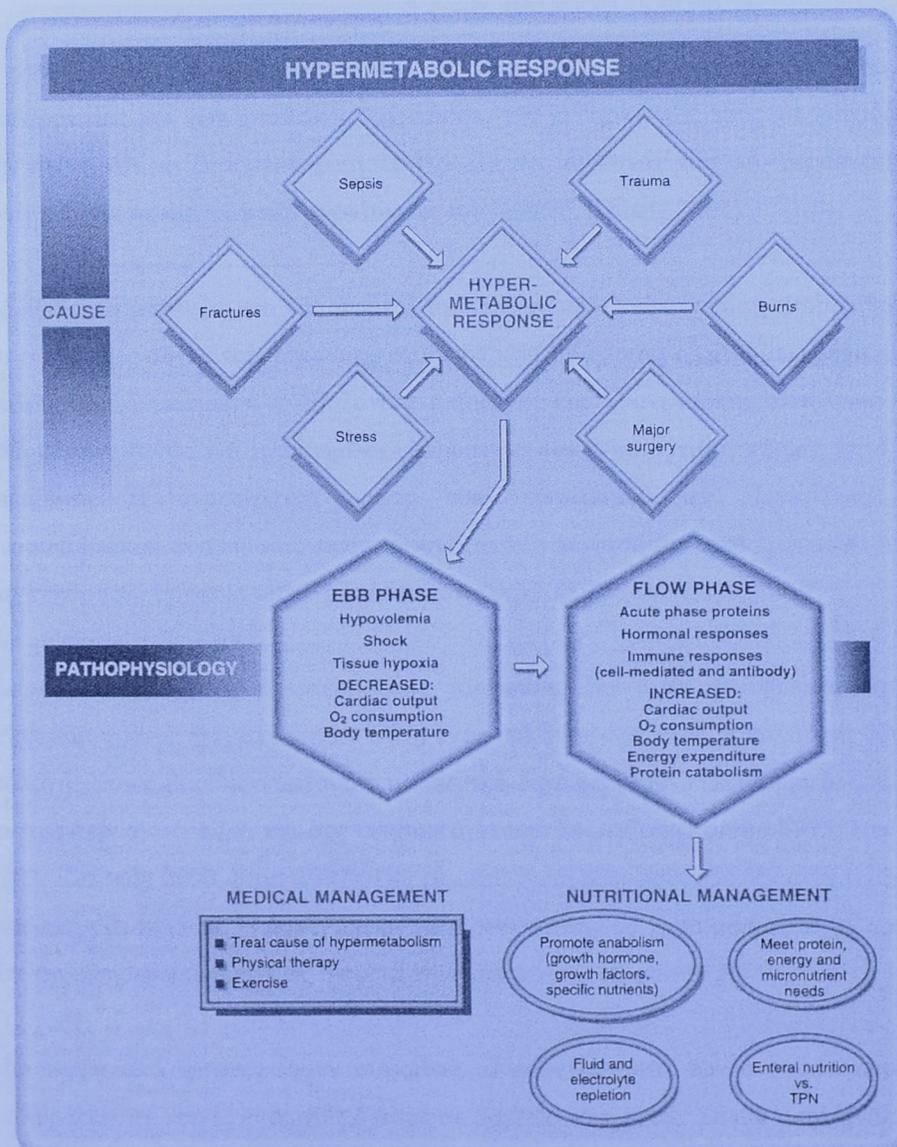
οξυγόνου και θερμοκρασία σώματος. Τα επίπεδα ινσουλίνης πέφτουν σε απευθείας απάντηση στην αύξηση γλυκαγόνης, πιθανότατα ως σήμα για την αύξηση της παραγωγής ηπατικής γλυκόζης. Η φάση flow, η οποία ακολουθεί την αποκατάσταση των υγρών και της μεταφοράς του οξυγόνου, χαρακτηρίζεται από αυξημένη καρδιακή παροχή, κατανάλωση οξυγόνου, θερμοκρασία σώματος, κατανάλωση ενέργειας και συνολικού πρωτεϊνικού καταβολισμού. Παρατηρείται μια αυξημένη παραγωγή γλυκόζης, απελευθέρωση λιπαρών οξέων, επιπέδων ινσουλίνης, κατεχολαμινών, γλυκαγόνης και κορτιζόλης στην κυκλοφορία. (Maham 2000, Rombeau 1993, Chiolero 1997)

Η γλυκαγόνη προωθεί τη γλυκονογένεση, την πρόσληψη αμινοξέων από τους ιστούς, την παραγωγή ουρίας και τον πρωτεϊνικό καταβολισμό. Η κορτιζόλη, που απελευθερώνεται από τα επινεφρίδια ως απάντηση στην αδρενοκορτικοτρόπο ορμόνη (ACTH), ενισχύει το σκελετικό μυϊκό καταβολισμό και προάγει την ηπατική χρησιμοποίηση των αμινοξέων για γλυκονογένεση, γλυκογονόλυση και σύνθεση πρωτεϊνών οξείας φάσης.

Μετά από τραυματισμό ή σήψη, η παραγωγή ενέργειας εξαρτάται από τις πρωτεΐνες. Τα διακλαδισμένα αμινοξέα (λευκίνη, ισολευκίνη και βαλίνη) οξειδώνονται στους σκελετικούς μυς για την παραγωγή αζώτου, ενέργειας για τους μυς και τον κύκλο αλανίνης-γλυκόζης και τη σύνθεση γλουταμίνης. Η κινητοποίηση των πρωτεϊνών οξείας φάσης καταλήγει σε ραγδαία απώλεια λείου μυϊκού ιστού και σε αρνητικό ισοζύγιο αζώτου, το οποίο συνεχίζεται μέχρι να αντιμετωπιστεί το στρες. Ακόμη, ο μυϊκός καταβολισμός αυξάνει την απώλεια καλίου, φωσφόρου και μαγνησίου από τα ούρα. (Maham 2000, Rombeau 1993, Chiolero 1997, Biolo 1997)

Ο μεταβολισμός των λιπών επηρεάζεται επίσης σε καταστάσεις στρες και σήψης. Υπάρχει μια αύξηση των ελεύθερων λιπαρών οξέων στην κυκλοφορία, λόγω αυξημένης λιπόλυσης εξαιτίας των αυξημένων συγκεντρώσεων των κατεχολαμινών, της κορτιζόλης και του πηλίκου γλυκαγόνης προς ινσουλίνη. Τα ελεύθερα λιπαρά οξέα μπορούν να οξειδωθούν και να σχηματίσουν κετόνες, οι οποίες παρέχουν ενέργεια σε μη εξαρτώμενους από γλυκόζη ιστούς ή ανασχηματίζουν τριγλυκερίδια.

Η απάντηση του οργανισμού στον τραυματισμό ρυθμίζεται και από τις μεταβολικά ενεργείς κυτταροκίνες, όπως η IL-1, η IL-6 και ο TNF, οι οποίες απελευθερώνονται από φαγοκύτταρα σε απάντηση στην ιστική καταστροφή, στη μόλυνση, στη φλεγμονή και στην παρουσία φαρμακευτικών ουσιών. Οι κυτταροκίνες πιστεύεται ότι διεγείρουν την πρόσληψη αμινοξέων από τους ιστούς, την πρωτεϊνική σύνθεση, τον αυξημένο μυϊκό καταβολισμό και τη γλυκονεογένεση. (Maham 2000, Rombeau 1993, Chioloro 1997)



Εικόνα 6 Παθοφυσιολογία του υπερμεταβολισμού (Maham 2000)

Θρεπτική υποστήριξη στους βαρέως πάσχοντες

Για ένα μικρό αριθμό ασθενών απαιτείται για μεγάλο χρονικό διάστημα νοσηλεία στη μονάδα εντατικής θεραπείας, εξαιτίας κυρίως δυσλειτουργίας ή πολυοργανικής ανεπάρκειας. Παρά το μικρό τους αριθμό, αυτοί οι ασθενείς καταναλώνουν το 60% περίπου των συνολικών φαρμακευτικών αποθεμάτων της μονάδας εντατικής θεραπείας. Σε αυτούς τους ασθενείς η διατροφική υποστήριξη αποτελεί απαραίτητο παράγοντα της θεραπείας, που στοχεύει στην υποστήριξη ζωτικών λειτουργιών. (Takala 1997)

Η κακή σίτιση στους βαρέως πάσχοντες είναι πολύ συχνό φαινόμενο, λόγω της σοβαρότητας και των επιπλοκών της νόσου, της ανικανότητας τους να εκφράσουν την πείνα και να σιτιστούν φυσιολογικά και της ανικανότητας του θεραπευτή να αναγνωρίσει τις διατροφικές ανεπάρκειες του ασθενή. (Huang 2001)

Το 40% των ασθενών στα νοσοκομεία της νέας χιλιετίας είναι ακόμη υποσιτισμένοι. Οι επιπτώσεις αυτού του γεγονότος στους βαρέως πάσχοντες είναι η μειωμένη μυϊκή λειτουργία, η μειωμένη ανοσολογική απάντηση και η ανεπαρκής επούλωση των τραυμάτων, καθώς και η αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα, κυρίως μετά από επέμβαση. Η ανασταλτική δράση του υποσιτισμού στη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος επιδεινώνεται ακόμη περισσότερο από τραύματα, σήψη και εγχείρηση, τα οποία έχουν ανοσοκατασταλτική επίδραση. (Heys 2001)

Για αρκετά χρόνια η καλύτερη οδός χορήγησης δεν ήταν προσδιορισμένη. Τα τελευταία χρόνια έχει αποδειχθεί ότι η εντερική διατροφή είναι η καλύτερη δυνατή επιλογή. Στους βαρέως πάσχοντες η εντερική διατροφή έχει ευεργετική δράση στο γαστρεντερικό σύστημα και στη θνησιμότητα από λοιμώξεις (Romito 1995, Heyland 1993, Kennedy 2000, Frost 1997). Παρολαυτά ορισμένοι ασθενείς δεν ανέχονται την εντερική σίτιση καλά. Η παρεντερική διατροφή μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε αυτούς είτε συμπληρωματικά είτε ως η κύρια πηγή διατροφής. (Kennedy 2000)

Μια σειρά από έρευνες έχουν συγκρίνει τα αποτελέσματα των ανοσοδιεγερτικών διαλυμάτων με κοινές εντερικές δίαιτες σε βαρέως πάσχοντες. Σε μια μετά-ανάλυση, μελετήθηκαν τα αποτελέσματα 11 ερευνών, που αφορούσαν 1009 ασθενείς με σήψη,

σοβαρή εγχείρηση για καρκίνο του γαστρεντερικού ή με σοβαρά τραύματα. Όταν όλοι οι ασθενείς, που είχαν προσλάβει ανοσοδιεγερτικά διαλύματα, συγκρίθηκαν μεταξύ τους παρατηρήθηκε μια σημαντική μείωση του κινδύνου εμφάνισης σηπτικών επιπλοκών και παραμονής στο νοσοκομείο στους βαρέως πάσχοντες και στους ασθενείς με καρκίνο στο γαστρεντερικό. Παρολαυτά δεν παρατηρήθηκε καμία επίδραση στη θνησιμότητα. (Heys 1999)

Σε μια δεύτερη μετά-ανάλυση εξετάστηκαν 12 έρευνες και 1482 ασθενείς. Οι ασθενείς, στους οποίους χορηγήθηκε ανοσοενισχυτικό διάλυμα είχαν χαμηλότερα ποσοστά μολύνσεων, μειωμένο χρόνο παραμονής στο νοσοκομείο και για μικρότερο χρόνο δέχτηκαν μηχανική αναπνευστική υποστήριξη. Τα αποτελέσματα αυτά ήταν παρόντα σε όλους τους βαρέως πάσχοντες, αλλά ήταν πιο εμφανή στους χειρουργημένους (Beale 1999). Αλλά και άλλες έρευνες υποστηρίζουν τα ευρήματα αυτών των ερευνητών, για τα ανοσοενισχυτικά διαλύματα. (Schneider 2000, Gentilini 2000)

Σε μια πρόσφατη μετά-ανάλυση φαίνεται ότι τα διαλύματα ενισχυμένα σε αργινίνη έχουν σημαντική μείωση των σηπτικών επιπλοκών και μια τάση μείωσης του ποσοστού θνησιμότητας σε σύγκριση με άλλες ανοσοδιεγερτικές δίαιτες. (Heyland 2001)

Παρολαυτά και πριν ακόμα οι ανοσοδιεγερτικές δίαιτες καθιερωθούν στη θεραπεία των βαρέως πασχόντων πρέπει να απαντηθούν κάποια ερωτήματα, όπως ποια κατηγορία ασθενών επωφελείται περισσότερο; Και το πιο σημαντικό, αν υπάρχουν ασθενείς στους οποίους οι δίαιτες αυτές δεν πρέπει να χορηγούνται. Γι' αυτό το λόγο, αν και η ανοσοδιεγερτική διατροφική υποστήριξη έχει ευεργετικά αποτελέσματα στους βαρέως πάσχοντες, εντούτοις χρειάζονται κλινικές μελέτες που να προσδιορίζουν την κατηγορία των ασθενών, στους οποίους πρέπει να χορηγούνται. (Heys 2001)

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3^ο

Τι είναι η ανοσοδιατροφή;

Με τον όρο ανοσοδιατροφή εννοούμε τη χρήση συγκεκριμένων θρεπτικών συστατικών για την ενίσχυση του ανοσοποιητικού συστήματος βαρέως πασχόντων ασθενών. Τα συστατικά αυτά χρησιμοποιούνται σε φαρμακολογικές δόσεις, δηλαδή σε πολύ υψηλότερες από τις συνιστώμενες ημερήσιες απαιτήσεις σε αυτά. Όπως αναφέραμε οι ουσίες αυτές είναι τα αμινοξέα γλουταμίνη και αργινίνη, οι βιταμίνες A, E, C, τα ω-3 λιπαρά οξέα και τα ιχνοστοιχεία σελήνιο και ψευδάργυρος.

Τα διαλύματα που χρησιμοποιούνται σήμερα, προκειμένου να ενισχύσουν το ανοσοποιητικό σύστημα ασθενών εμπλουτίζονται με ένα ή περισσότερα από αυτά τα θρεπτικά συστατικά και δίνονται στους ασθενείς είτε εντερικά είτε παρεντερικά ανάλογα με την κατάσταση του ασθενή. Τα διαλύματα αυτά διαφέρουν από τις κοινές εντερικές ή παρεντερικές δίαιτες στην περιεκτικότητά τους σε αυτές τις ουσίες. Ο σκοπός της χορήγησης αυτών των θρεπτικών ουσιών είναι η ενίσχυση του ανοσολογικού συστήματος και η βελτίωση της κλινικής εικόνας ασθενών με ανοσοκαταστολή. (O’Flaherty 1999, Heys 2001)

ΝΟΥΚΛΕΟΤΙΔΙΑ

Τα νουκλεοτίδια είναι απαραίτητα για τη σύνθεση των πουρινών και πυριμιδινών στα ταχέως πολλαπλασιαζόμενα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος (Zarzaur 2001). Οι πουρίνες και οι πυριμιδίνες δε θεωρούνται απαραίτητα θρεπτικά συστατικά και η επιπλέον χορήγησή τους αποβάλλεται. Το ήπαρ θεωρείται η κύρια πηγή της ενδογενούς παραγωγής πουρινών και πυριμιδινών (Cerra 1991). Τα νουκλεοτίδια αποτελούνται από μια αζωτούχο βάση, η οποία μπορεί να είναι πουρίνη ή πυριμιδίνη και από έναν υδατάνθρακα του τύπου της φωσφορικής ριβόζης. Στην πολυμερή μορφή τους σχηματίζουν είτε DNA είτε RNA, ενώ τα μονομερή τους χρησιμεύουν ως αποθήκες ενέργειας (ATP), ή αποτελούν συστατικά διαφόρων συνενζύμων και συμμετέχουν σε θεμελιώδεις μεταβολικές αντιδράσεις. (Karlson 1993)

Τα νουκλεοτίδια φαίνεται να αυξάνουν τη σύνθεση των πρωτεϊνών στους ιστούς και να εμπλέκονται στη ρύθμιση της ανοσολογικής απάντησης διαφόρων T-κυττάρων (Kemen 1995). Τα νουκλεοτίδια που προέρχονται από τη διατροφή και συγκεκριμένα η πυριμιδινική ουρακίλη, φαίνεται να είναι απαραίτητη για τη φυσιολογική ωρίμανση των λεμφοκυττάρων. Ζώα που σιτίστηκαν με δίαιτα ελεύθερη σε ουρακίλη για έξι εβδομάδες, παρουσίασαν σημαντική ανοσοκαταστολή, που γίνεται εμφανής από την ενισχυμένη επιβίωση καρδιακών αλλομοσχευμάτων και από τη μειωμένη επιβίωση μετά από λοίμωξη από το βακτήριο *Candida albicans* (Rudolph 1984, Fanslow 1988). Επιπρόσθετα, παρατηρήθηκε πιο γρήγορη επάνοδος της ανοσολογικής λειτουργίας στα κακοσιτισμένα ζώα, στα οποία δόθηκε RNA κατά τη διάρκεια πρωτεϊνικής αποκατάστασης (Fanslow 1988). Τα ποντίκια που τράφηκαν με δίαιτες εμπλουτισμένες σε νουκλεοτίδια είχαν αυξημένη δραστηριότητα των φυσικών φονικών κυττάρων (NK) και καλύτερη επιβίωση από σηψαιμία που προκλήθηκε από *Candida* ή *Staphylococcus* (Fanslow 1988).

Ακόμη το RNA βελτιώνει την ανοσολογική απάντηση και την αντίσταση από λοιμώξεις σε ζώα που προσλαμβάνουν δίαιτες χαμηλές σε πρωτεΐνη (Alexander 1993). Τα νουκλεοτίδια που προέρχονται από τη διατροφή είναι απαραίτητα για την κυτταρική ανοσία και για τη λειτουργία των T-βοηθητικών λεμφοκυττάρων. Δίαιτες

ελεύθερες σε νουκλεοτίδια μειώνουν τη λειτουργία της κυτταρικής ανοσίας και την αντίσταση στις μολύνσεις (Grant 1994). Η χορήγηση ουρακίλης μπορεί να αποκαταστήσει την καθυστερημένου τύπου απάντηση υπερευαισθησίας σε διάφορα αντιγόνα στα ποντίκια. Μπορεί ακόμη να διεγείρει τον πολλαπλασιασμό των T-λεμφοκυττάρων παρουσία αντιγόνων και να μειώσει τη δημιουργία φλεγμονής από Gram θετικά βακτήρια στα ποντίκια. Τα νουκλεοτίδια φαίνεται να είναι αποτελεσματικά στην ενεργοποίηση των μακροφάγων από τα T-φλεγμονώδη κύτταρα. Αυτές οι παρατηρήσεις ενισχύουν την απαίτηση ουρακίλης (RNA) ως συμπλήρωμα στη διατροφή στη διάρκεια μεταβολικού στρες. (Cerra 1991)

Ω-3 ΛΙΠΑΡΑ ΟΞΕΑ

Τα ω-3 λιπαρά οξέα ανήκουν στη μεγάλη κατηγορία των ακόρεστων λιπαρών οξέων, τα οποία είναι ευρέως διαδεδομένα στη φύση και διακρίνονται σε δυο τάξεις: τα ω-3 και τα ω-6 λιπαρά οξέα. Η σημαντικότερη διαφορά μεταξύ των δυο ομάδων είναι δομική. Στα ω-6 λιπαρά οξέα ο πρώτος διπλός δεσμός βρίσκεται στο έκτο άτομο άνθρακα από το μεθυλικό άκρο, ενώ στα ω-3 λιπαρά οξέα βρίσκεται στο τρίτο άτομο άνθρακα από το μεθυλικό άκρο. Αυτή η μικρή δομική διαφορά τους έχει σημαντικές επιπτώσεις στις μεταβολικές τους πορείες. Τα ω-3 λιπαρά οξέα αντιπροσωπεύονται κυρίως από το α-λινολενικό οξύ (18:3,ω-3). Στην οικογένεια αυτή ανήκουν το εικοσαπεντανοϊκό οξύ (EPA,20:5,ω-3), το δοκοσαεξανοϊκό (DHA,22:6,ω-3) και το δοκοσαπεντανοϊκό (DPA,22:5,ω-3) (Alexander 1998). Τα ω-3 λιπαρά οξέα δεν παράγονται στον ανθρώπινο οργανισμό και κατατάσσονται στα απαραίτητα θρεπτικά συστατικά. Το α-λινολενικό οξύ βρίσκεται στα πράσινα φυλλώδη λαχανικά και σε φυτικά έλαια, όπως σόγια. Τα EPA και DHA βρίσκονται σε μεγάλες ποσότητες στα ιχθυέλαια. (Groff 1995)

Η μεγάλη σημασία των πολυακόρεστων οξέων έγκειται στο γεγονός ότι αποτελούν το κυριότερο συστατικό των κυτταρικών μεμβρανών και απαραίτητο στοιχείο στην παραγωγή των εικοσανοειδών. Τα εικοσανοειδή είναι μεταβολικά προϊόντα των ω -3 και ω -6 λιπαρών οξέων και αποτελούνται από είκοσι άτομα άνθρακα. Συμπεριλαμβάνουν τις ομάδες των προσταγλανδινών, των θρομβοξανών και των λευκοτριενών. Τα ω -3 λιπαρά οξέα ανταγωνίζονται τα ω -6 για τη σύνθεση των εικοσανοειδών. Φυσιολογικές και παθολογικές αντιδράσεις, όπως η αντοχή των αγγείων, η επούλωση των τραυμάτων, η φλεγμονή και οι αλλεργίες ρυθμίζονται από το μεταβολισμό των εικοσανοειδών. (Groff 1995)

Το αραχιδονικό οξύ (20:4, ω -6) είναι η κύρια πρόδρομη ουσία για το σχηματισμό των εικοσανοειδών. Το α -λινολενικό οξύ μειώνει τα επίπεδα του αραχιδονικού και των εικοσανοειδών που προέρχονται από αυτό, αλλά δεν οδηγεί στη σύνθεση λευκοτριενών. Τόσο το EPA όσο και το DHA οδηγούν στο σχηματισμό εικοσανοειδών. Τα εικοσανοειδή φαίνεται να ευθύνονται για πολλές από τις αντιδράσεις που συναντώνται στην οξεία φλεγμονώδη απάντηση. Αξίζει να σημειωθεί ότι τα εικοσανοειδή που προέρχονται από τα ω -3 Λ.Ο., έχουν 10 με 100 φορές μικρότερη βιολογική δράση στην πρόκληση κυτταρικών απαντήσεων, από εκείνα που προέρχονται από το αραχιδονικό οξύ και γι'αυτό σχετίζονται με μειωμένη φλεγμονώδη απάντηση.(Alexander 1998)

Τα εικοσανοειδή μεταβάλλουν ακόμη την παραγωγή κυτταροκινών και ενδοκυτταρικών μηνυμάτων. Έτσι η προσταγλανδίνη E_2 (PGE_2), που παράγεται στα μονοκύτταρα και μακροφάγα κυρίως από το αραχιδονικό οξύ, αυξάνει σημαντικά τα ενδοκυττάρια επίπεδα του cAMP και εμποδίζει την αύξηση του ενδοκυττάριου Ca, που αποτελεί πρώιμο στάδιο για την ενεργοποίηση των T-λεμφοκυττάρων. Τόσο η PGE_1 όσο και η PGE_2 είναι ισχυροί αναστολείς της παραγωγής της IL-2 και του υποδοχέα της (IL-2R) και ρυθμίζουν την ενεργοποίηση της πρωτεϊνικής κινάσης. Αντίθετα η λευκοτριέννη LTB_4 ενισχύει την παραγωγή της IFN- γ και της IL-2. (Alexander 1998)

Τα ω -3 λιπαρά οξέα καταλήγουν στο σχηματισμό προσταγλανδινών και λευκοτριενών των σειρών 3 και 5, τα οποία είναι λιγότερο ανοσοκατασταλτικά ή

ανοσοποιητικού συστήματος (Grant 1994). Από άλλη έρευνα σε ποντίκια φαίνεται ότι τα ω-3 Λ.Ο. ενισχύουν την ικανότητα των μακροφάγων να σκοτώνουν όγκους. (Erickson 1996)

Από την άλλη πλευρά όμως, τα ω-3 Λ.Ο. μειώνουν την παραγωγή της IL-2, που είναι απαραίτητη για τη σωστή λειτουργία του ανοσοποιητικού. Εξάλλου σε αυξημένες δόσεις μπορεί να οδηγήσουν και σε ανοσοκαταστολή και επομένως απαιτείται προσοχή στη χρήση τους. (Meydani 1996)

Η βιταμίνη D έχει σημαντικό ρόλο στην ανοσοποιητική άμυνα. Σε ποντίκια ενισχύει τις παρεμβάσεις που γίνονται στη λειτουργία των ενδοκυτταρίων, μειώνει τον αριθμό και της άμυνας και φυσικών φονικών κυττάρων και των μακροφάγων. Η χορήγηση υψηλών δόσεων βιταμίνης D φαίνεται να αυξάνει τον αριθμό των ενδοκυτταρίων κυττάρων σε ποντίκια με AIDS. Άλλη έρευνα έδειξε ότι η βιταμίνη D και η βιταμίνη E αυξάνει τη λειτουργία των μακροφάγων. Παράλληλα οι αλλαγές ορμονικό από άξονα τη υποθαλάσσια έρευνα των μακροφάγων και φυσικά κύτταρα δει φαίνεται να αυξάνει της IL-1 από μονοκύτταρο του περιφερικού αίματος του ανθρώπου και από τα μακροφάγα των ποντικών. Τα λειτουργία των ενδοκυτταρίων είναι μειωμένα και μειωμένο από και η ενεργοποίηση των T-κύτταρων είναι μειωμένη. Το ορμονικό από άξονα ενισχύει τη δράση των ενδοκυτταρίων T-κύτταρων και των φυσικών φονικών κυττάρων έναντι των καρκινικών κυττάρων. Στη B λειτουργία των αλληλεπιδράσεων ορμονικό από άξονα φαίνεται να αυξάνει την IL-6 ανοσοποιητική (Sinha 1998). Υψηλές δόσεις βιταμίνης A μειώνει τη λειτουργία και τη διαφοροποίηση σε όλο. (Sinha 1998, Levy 1998)

ΒΙΤΑΜΙΝΕΣ Α, Ε, C

1. Βιταμίνη Α και καροτενοειδή

Η βιταμίνη Α έχει σημαντικού βαθμού ανοσοενισχυτική δράση. Σε καταστάσεις ανεπάρκειας της παρατηρούνται προβλήματα στη λειτουργία των ουδετερόφιλων, μείωση του αριθμού και της δράσης των φυσικών φονικών κυττάρων και των μακροφάγων. Η χορήγηση υψηλών δόσεων βιταμίνης Α φαίνεται να αυξάνει τον αριθμό των φυσικών φονικών κυττάρων σε παιδιά με AIDS. Ακόμη η βιταμίνη Α και οι πρόδρομες ουσίες της, τα καροτενοειδή επηρεάζουν τη διαφοροποίηση των μονοπύρηνων κυττάρων και τη λειτουργία τους. Παράλληλα το all-trans ρετινοϊκό οξύ αύξησε τη φαγοκυτταρική δράση των μακροφάγων στα ποντίκια κατά δύο φορές και την παραγωγή της IL-1 από μονοπύρηννα του περιφερικού αίματος του ανθρώπου και από τα μακροφάγα των ποντικίων. Τα λεμφοκύτταρα του ανθρώπου περιέχουν τόσο ρετινόλη όσο και ρετινοϊκό οξύ και η ενεργοποίηση των T-κυττάρων απαιτεί ρετινόλη. Το ρετινοϊκό οξύ ενισχύει τη δράση των κυτταροτοξικών T-κυττάρων και των φυσικών φονικών κυττάρων έναντι των καρκινικών κυττάρων. Στα B λεμφοκύτταρα το all-trans ρετινοϊκό οξύ έχει βρεθεί να αυξάνει την IgG ανοσοσφαιρίνη (Semba 1998). Υψηλές δόσεις βιταμίνης Α μείωσαν τη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα σε ιλαρά. (Semba 1998, Levy 1998)

2. Βιταμίνες E και C

Είναι γενικά αποδεκτό ότι τα αντιοξειδωτικά παίζουν σημαντικό ρόλο στην ανοσολογική απάντηση και συγκεκριμένα στην παραγωγή κυτταροκινών, στη φαγοκυτταρική λειτουργία, στην κυτταρική ανοσία και στην παραγωγή ανοσοσφαιρινών.

Η βιταμίνη E (α-τοκοφερόλη) είναι το κύριο αντιοξειδωτικό της κυτταρικής μεμβράνης και κατέχει ρόλο καθαριστή ελευθέρων ριζών, εμποδίζοντας τη βλάβη από την υπεροξειδωση των λιπών. Στη συνέχεια η βιταμίνη E με τη βοήθεια της βιταμίνης C ξαναγίνεται λειτουργική. Συνίσταται η χορήγηση 50-60 IU βιταμίνης E και 500mg βιταμίνης C την ημέρα σε σοβαρές καταστάσεις στρες. (Levy 1998)

Οι ενεργείς ενώσεις οξυγόνου παράγονται συνεχώς κάτω από φυσιολογικές συνθήκες στον άνθρωπο. Τα αντιοξειδωτικά συστήματα βοηθούν τον οργανισμό να αντιμετωπίσει αυτές τις ενώσεις, όμως κατά τη διάρκεια οξειδωτικού στρες το σύστημα των αντιοξειδωτικών αδυνατεί να βοηθήσει, με αποτέλεσμα την υπεροξειδωση των λιπών, τη βλάβη στο DNA και τον κυτταρικό θάνατο. Στους βαρέως πάσχοντες, που αντιμετωπίζουν προβλήματα σπληνίτιδας ή συνδρόμου αναπνευστικής δυσχέρειας των ενηλίκων (ARDS), μπορεί να αυξηθεί δραστικά η παραγωγή των ενεργών ενώσεων του οξυγόνου και να οδηγήσει σε οξειδωτικό στρες. Η κατάσταση αυτή οφείλεται στην ενεργοποίηση των φαγοκυτταρικών κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος, στην παραγωγή νιτρικού οξειδίου από το ενδοθήλιο των αγγείων, στην απελευθέρωση ιόντων σιδήρου και χαλκού και μεταλλοπρωτεϊνών και στην αγγειακή καταστροφή από εξίδρωση λόγω ισχαιμίας.

Από την άλλη τα επίπεδα των αντιοξειδωτικών βιταμινών στον ορό μειώνονται, ενώ το οξειδωτικό στρες αυξάνεται στους βαρέως πάσχοντες. Το οξειδωτικό στρες έχει συσχετισθεί με σήψη, σοκ, ανάγκη για μηχανική υποστήριξη, οργανική δυσλειτουργία, οξύ σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας και απάντηση οξείας φάσης. Η χορήγηση διατροφικών συμπληρωμάτων, πλούσιων σε αντιοξειδωτικές βιταμίνες E και C φαίνεται να βοηθά στην αντιμετώπιση αυτού του προβλήματος. (Oldham 1998)

ΙΧΝΟΣΤΟΙΧΕΙΑ (Zn και Se)

1. Ψευδάργυρος (Zn)

Ο Ψευδάργυρος (Zn) είναι ένα ιχνοστοιχείο που βρίσκεται παντού και αποτελεί συμπράγοντα σε πάρα πολλές μεταλλοπρωτεΐνες, που εμπλέκονται στη σύνθεση και διόρθωση του DNA, στην ακεραιότητα των ερυθροκυττάρων και στην πρωτεϊνοσύνθεση. Η δράση του στο DNA το καθιστά απαραίτητο σε ταχέως πολλαπλασιαζόμενους ιστούς, όπως ο μυελός των οστών και ο θύμος αδένας. (Levy 1998) Η ανεπάρκεια σε Zn οδηγεί σε μειωμένο αριθμό T-λεμφοκυττάρων, μειωμένη απάντηση σε μιτογόνα, ελαττωμένη δραστηριότητα των φυσικών φονικών κυττάρων και μειωμένη παραγωγή αντισωμάτων εξαρτώμενη από τα T-κύτταρα. (Shenkin 1997)

Σε πειραματόζωα η ανεπάρκεια Zn προκαλεί ατροφία του λεμφικού ιστού, μείωση του αριθμού των T-λεμφοκυττάρων, αυξημένη ευαισθησία στις λοιμώξεις, μείωση της δερματικής υπερευαισθησίας, ανωμαλίες στη δράση των T-κατασταλτικών λεμφοκυττάρων και των φυσικών φονικών κυττάρων και διαταραχές του μηχανισμού επούλωσης. (Chandra 1994)

Στους ανθρώπους η ανεπάρκεια του προκαλεί ατροφία του θύμου αδένος, ελαττωμένη απάντηση των λεμφοκυττάρων σε διάφορα μιτογόνα ερεθίσματα, εκλεκτική μείωση του αριθμού των T βοηθητικών κυττάρων, ενώ οι διαταραχές αυτές είναι αναστρέψιμες, εφόσον αποκατασταθούν οι συγκεντρώσεις του ψευδαργύρου. (Chandra 1982)

Μελέτες σε ασθενείς με εγκαύματα έδειξαν ότι η χορήγηση μεγάλων ποσοτήτων ψευδαργύρου, χαλκού και σεληνίου συνοδεύτηκε από μειωμένη επίπτωση σηπτικών επιπλοκών και μικρότερη παραμονή στο νοσοκομείο σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. (Shenkin 1997)

2. Σελήνιο (Se)

Το ιχνοστοιχείο σελήνιο είναι σημαντικό για τον ανθρώπινο μεταβολισμό. Αποτελεί συμπράγοντα πολλών πρωτεϊνών με σημαντικές ενζυμικές λειτουργίες. Συμπεριφέρεται τόσο ως αντιοξειδωτικό όσο και ως αντιφλεγμονώδες. Η δράση του αυτή οφείλεται στη συμμετοχή στις υπεροξειδάσες της γλουταθειόνης και μπορεί έτσι να μειώνει τα υπεροξειδία του υδρογόνου και να εξουδετερώνει τις ελεύθερες ρίζες και τις ενεργείς ενώσεις του οξυγόνου.

Επιπρόσθετα, το σελήνιο έχει σημαντική δράση στο ανοσοποιητικό σύστημα. Διάφορες μελέτες υποστηρίζουν ότι η ανεπάρκεια σεληνίου συνοδεύεται από απώλεια της ανοσοποιητικής λειτουργίας, πιθανότατα λόγω παρουσίας του στο ήπαρ, στο σπλήνα και στα λεμφοζίδια. Σε περίπτωση ανεπάρκειας βλάπτονται τόσο η κυτταρική όσο και η χυμική ανοσία. Η συμπληρωματική χορήγηση σεληνίου σε ανθρώπους έχει ανοσοδιεγερτική δράση και συγκεκριμένα ενισχύει τον πολλαπλασιασμό των ενεργοποιημένων Τ-κυττάρων. Λεμφοκύτταρα από εθελοντές στους οποίους χορηγήθηκαν 200μg Se την ημέρα, έδειξαν μια ενισχυμένη απάντηση μετά από διέγερση με αντιγόνα και μια αυξημένη ικανότητα ανάπτυξης κυτταροτοξικών λεμφοκυττάρων, τα οποία καταστρέφουν νεοπλασματικά κύτταρα. Ακόμη αυξήθηκε και η δραστηριότητα των φυσικών φονικών κυττάρων κατά 82%.

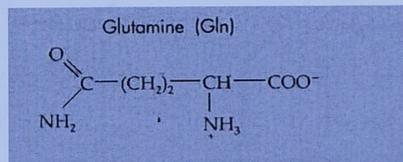
Ο μηχανισμός δράσης του Se σχετίζεται στενά με την ικανότητα του να αυξάνει την έκφραση των υποδοχέων για την IL-2 στην επιφάνεια των διεγερμένων λεμφοκυττάρων και των φυσικών φονικών κυττάρων, με αποτέλεσμα να ρυθμίζει την αλληλεπίδραση τους με την IL-2. Αυτή η αλληλεπίδραση είναι πολύ σημαντική για την παραγωγή και διαφοροποίηση των κυτταροτοξικών Τ-κυττάρων. Επιπλέον, τα κύτταρα του ανοσοποιητικού μπορεί να έχουν λειτουργική ανάγκη για σελήνιο. Τα διεγερμένα Τ-κύτταρα δείχνουν αυξημένη δραστηριότητα της σεληνιο-φωσφορικής συνθετάσης, που οδηγεί στη σύνθεση σεληνιο-κυστεΐνης, η οποία βρίσκεται στο ενεργό κέντρο των σεληνιο-πρωτεϊνών. Αυτό αποδεικνύει τη σημασία των σεληνιο-πρωτεϊνών στη λειτουργία των ενεργοποιημένων Τ-κυττάρων και στον έλεγχο της ανοσολογικής απάντησης. (Rayman 2000)

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4^ο

ΓΛΟΥΤΑΜΙΝΗ

❖ Μεταβολισμός της γλουταμίνης

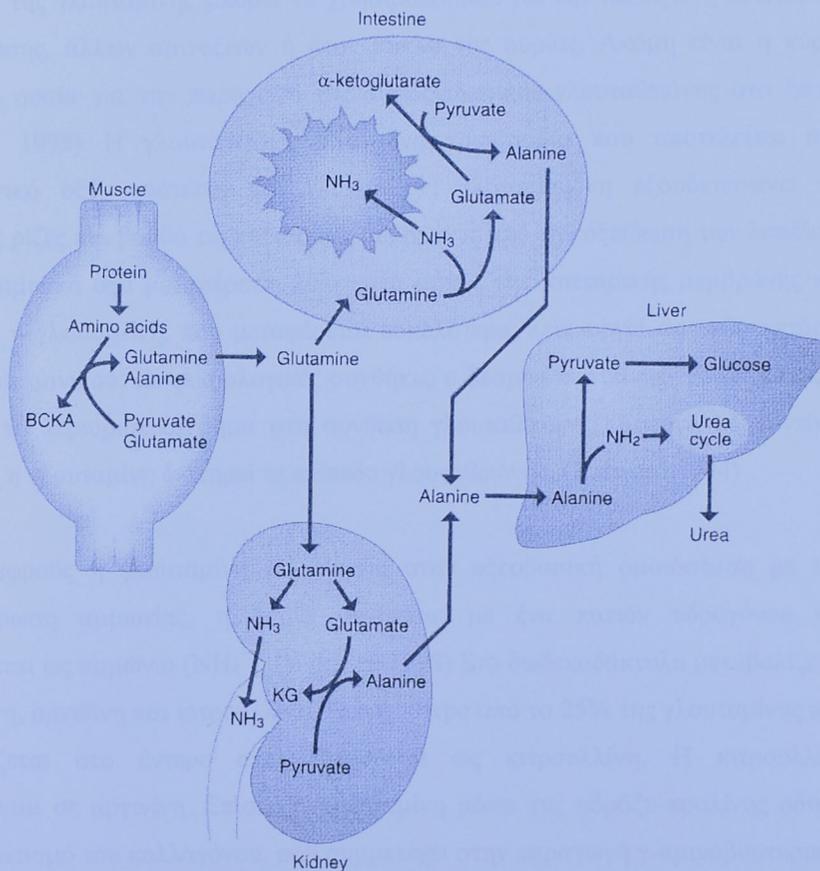
Η γλουταμίνη είναι ένα από τα πιο άφθονα αμινοξέα στο ανθρώπινο σώμα. Ανήκει στην κατηγορία των μη απαραίτητων αμινοξέων και συντίθεται σε όλους σχεδόν τους ιστούς. Από τη χημική της δομή ανήκει στα αμινοξέα που περιέχουν αμίνες στις πλάγιες ομάδες τους.



Παράγεται από το γλουταμινικό οξύ και την αμμωνία, υπό την επίδραση του ενζύμου συνθετάση της γλουταμίνης, ενώ απαιτείται ATP και μαγνήσιο ή μαγγάνιο. Η σύνθεση της πραγματοποιείται σε πολλούς ιστούς, κυρίως όμως στους μύς, στους πνεύμονες, στο ήπαρ και στο λιπώδη ιστό. (Groff 1995) Στο λιπώδη ιστό μάλιστα παράγεται το 50% της ποσότητας της γλουταμίνης που παράγεται στο μυ. (Rombeau 1993)

Η γλουταμίνη χρησιμοποιείται ως πηγή ενέργειας από τα εντεροκύτταρα και ο γαστρεντερικός σωλήνας θεωρείται το κύριο όργανο, που καταναλώνει μεγάλες ποσότητες γλουταμίνης. Ακόμη η γλουταμίνη αποτελεί πηγή ενέργειας και για τα κύτταρα του βλεννογόνου. Στο ήπαρ χρησιμεύει ως δότης αζώτου, για την παραγωγή πουρινών και πυριμιδινών. Μεταφέρει έξω από τα κύτταρα την παραγόμενη αμμωνία. Με τη δράση του ενζύμου γλουταμινάση διασπάται σε γλουταμινικό και αμμωνία στους νεφρούς και στο ήπαρ. Το γλουταμινικό οξύ μπορεί περαιτέρω να μετατραπεί σε α-κετογλουταρικό, το οποίο αποτελεί ενδιάμεσο προϊόν του κύκλου του Krebs.

Κατά το απορροφητικό στάδιο ή κατά περιόδους αλκάλωσης, η δράση της ηπατικής γλουταμινάσης αυξάνεται σχηματίζοντας αμμωνία για τον κύκλο της ουρίας. Σε οξειδωτικό στάδιο η χρήση της, για την παραγωγή ουρίας μειώνεται και το ήπαρ απελευθερώνει γλουταμίνη, η οποία μεταφέρεται και προσλαμβάνεται από τους νεφρούς. Η δράση της νεφρικής γλουταμινάσης αυξάνεται κατά την οξείδωση και μειώνεται κατά την αλκάλωση. (Groff 1995)



Εικόνα 7 Μεταβολισμός της γλουταμίνης (Maham 2000)

Η μεγαλύτερη δραστηριότητα της γλουταμινικής συνθετάσης βρίσκεται στους σκελετικούς μύες και στους πνεύμονες. Το ήπαρ ρυθμίζει τη συγκέντρωση της γλουταμίνης, έχοντας υψηλή δραστηριότητα τόσο της γλουταμινικής συνθετάσης, όσο και της γλουταμινάσης. Το έντερο και οι νεφροί έχουν υψηλή δραστηριότητα της γλουταμινάσης και αποτελούν τους κύριους καταναλωτές γλουταμίνης. (Hall 1996) Στο έντερο η γλουταμίνη αποτελεί απαραίτητο παράγοντα για τον πολλαπλασιασμό

των κυττάρων, αφού είναι η κύρια πηγή ενέργειάς τους. (Wilmore 1998) Εκεί η αμινομάδα της χρησιμοποιείται για τη σύνθεση αλανίνης, η οποία μέσω της πυλαίας φλέβας φτάνει στο ήπαρ, όπου και σχηματίζεται γλυκόζη (γλυκονεογένεση). Στη συνέχεια η γλυκόζη επιστρέφει στους μύες, για παραγωγή ενέργειας (κύκλος αλανίνης-γλυκόζης). (Shils 1994)

Το άζωτο της γλουταμίνης μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την παραγωγή πρωτεϊνών οξείας φάσης, άλλων αμινοξέων ή στον κύκλο της ουρίας. Ακόμη είναι η κύρια πρόδρομη ουσία για την παραγωγή της αντιοξειδωτικής γλουταθειόνης στο ήπαρ. (Wilmore 1998) Η γλουταθειόνη είναι ένα τριπεπτίδιο που αποτελείται από γλουταμινικό οξύ, κυστεΐνη και γλυκίνη. Η γλουταθειόνη εξουδετερώνει τις ελεύθερες ρίζες και βοηθά τις κυτταρικές μεμβράνες από την οξειδωση των λιπιδίων. Το γλουταμινικό οξύ μεταφέρεται λίγο κατά μήκος της κυτταρικής μεμβράνης και επομένως η γλουταμίνη, που μεταφέρεται ευκολότερα, λειτουργεί ως ενδοκυττάρια πηγή γλουταμινικού. Σε φυσιολογικές συνθήκες ο δεσμός κυστεΐνης- γλουταμινικού αποτελεί το περιοριστικό βήμα στη σύνθεση γλουταθειόνης. Έρευνα σε ποντίκια έδειξε ότι η γλουταμίνη διατηρεί τα επίπεδα γλουταθειόνης. (Harward 1994)

Στους νεφρούς η γλουταμίνη συμμετέχει στην οξεοβασική ομοίωση με την απελευθέρωση αμμωνίας, η οποία συνδέεται με ένα κατιόν υδρογόνου και αποβάλλεται ως αμμώνιο (NH_4^+). (Wilmore 1998) Στο δωδεκαδάκτυλο μεταβολίζεται σε προλίνη, ορνιθίνη και κιτρουλλίνη. Περισσότερο από το 25% της γλουταμίνης που μεταβολίζεται στο έντερο απελευθερώνεται ως κιτρουλλίνη. Η κιτρουλλίνη μετατρέπεται σε αργινίνη. Επίσης η γλουταμίνη μέσω της υδρόξυ-προλίνης οδηγεί στο σχηματισμό του κολλαγόνου, ενώ συμμετέχει στην παραγωγή γ-αμινοβουτυρικού οξέος. (Hall 1996) Στον εγκέφαλο, μέσω της γλουταμινικής συνθετάσης συντίθεται γλουταμίνη, η οποία απομακρύνει την τοξική αμμωνία με την κυκλοφορία του αίματος. (Groff 1995)

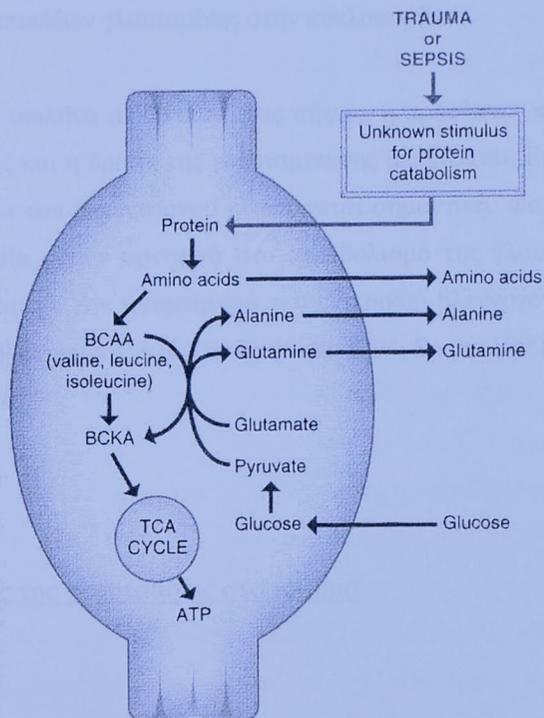
Η συγκέντρωση της γλουταμίνης στο πλάσμα ενός υγιή ενήλικα είναι περίπου 0.6mmol/l. (Calder 1994,van Acker 1999) Στο σκελετικό μυ αποτελεί το 50% των ελεύθερων αμινοξέων. (Hall 1996) Τα λεμφοκύτταρα, τα μακροφάγα, τα ενδοθηλιακά κύτταρα και οι ινοβλάστες χρησιμοποιούν τη γλουταμίνη για παραγωγή ενέργειας. Συγκεκριμένα οι ινοβλάστες χρησιμοποιούν τη γλουταμίνη για ενέργεια, για

παραγωγή πρωτεϊνών και νουκλεϊκών οξέων, δηλαδή διαδικασίες που επιταχύνουν τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, όπως στην επούλωση των τραυμάτων. Η οξειδωση της γλουταμίνης από τους ινοβλάστες αντιστοιχεί στο 30% της ενέργειας που καταναλώνουν και το ποσοστό αυτό αυξάνεται, καθώς η γλυκόζη μειώνεται. (Rombeau 1993)

❖ Μεταβολισμός της γλουταμίνης κατά τη σήψη

Σε ασθενείς με σηψαιμία συχνά εμφανίζεται οξείδωση, η οποία οδηγεί σε αύξηση της πρόσληψης γλουταμίνης από τα νεφρά. Η γλουταμίνη απελευθερώνει αμμωνία, η οποία συνδέεται με ένα κατιόν υδρογόνου και αποβάλλεται με τα ούρα. Για κάθε κατιόν αμμωνίου που χάνεται με τα ούρα, εκκρίνεται ένα διττανθρακικό στην κυκλοφορία του αίματος. Αυτός ο μηχανισμός συνιστά τον κυριότερο τρόπο διατήρησης του pH σε φυσιολογικά επίπεδα κατά τη διάρκεια μεταβολικού στρες. Ένας παρόμοιος μηχανισμός πιστεύεται ότι διατηρεί την οξεοβασική ισορροπία στα εντεροκύτταρα και πιθανόν στο ήπαρ. (Wilmore 1998) Επομένως η γλουταμίνη είναι απαραίτητη για την οξεοβασική ισορροπία και σε καταστάσεις σήψης προέρχεται από την πρωτεόλυση των σκελετικών μυών, που αποτελούν την κύρια πηγή της και σε περιόδους μεταβολικού στρες.

Αν και κατά το εγχειρητικό στρες παρατηρείται διαταραχή στο μεταβολισμό της γλουταμίνης, αυτές οι διαταραχές είναι συνήθως ασυμπτωματικές, επειδή οι ασθενείς αναρρώνουν και ο μεταβολισμός της επιστρέφει στα φυσιολογικά επίπεδα. Κατά τη διάρκεια σήψης ή ενδοτοξιναιμίας η επίδραση στο μεταβολισμό της είναι πιο σημαντική. Σοβαρές μολύνσεις συχνά σχετίζονται με υπερκαταβολικές καταστάσεις, ενεργοποίηση των μακροφάγων και απελευθέρωση κυττοκινών που ενεργοποιούν τον άξονα υπόφυση-επινεφρίδια. Η έκκριση κορτιζόλης επιταχύνει την πρωτεόλυση των μυών και την απελευθέρωση γλουταμίνης από τους σκελετικούς μύες. Επίσης οι πνεύμονες φαίνεται να απελευθερώνουν μεγάλα ποσά γλουταμίνης στη συστηματική



Εικόνα 8 Πρωτεόλυση στο σκελετικό μυ (Maham 2000)

κυκλοφορία κατά τη σήψη. Πιστεύεται ότι τα γλυκοκορτικοειδή επιταχύνουν αυτή τη διαδικασία. Επομένως οι πνεύμονες δρουν παράλληλα με τους σκελετικούς μυς για τη διατήρηση των επιπέδων γλουταμίνης στην κυκλοφορία.

Στο γαστρεντερικό σωλήνα σε καταστάσεις σήψης, η πρόσληψη και η εξαγωγή της γλουταμίνης, καθώς και η δράση της γλουταμινάσης μειώνονται. Επίσης η μεταφορά της από τα κύτταρα του βλεννογόνου ελαττώνεται σημαντικά. Φαίνεται ότι η σήψη και η ενδοτοξαιμία δρουν αρνητικά στο μεταβολισμό της γλουταμίνης και αυτό μπορεί να σχετίζεται με την καταστροφή του εντερικού βλεννογόνιου φραγμού και την ανάπτυξη της βακτηριακής αλλόθεσης. (Shils 1994, Souba 1990)

❖ Μεταβολισμός της γλουταμίνης στο τραύμα

Σε καταστάσεις, όπως το τραύμα παρατηρείται μεγάλη απώλεια αζώτου, η οποία οφείλεται σε αυξημένο μυϊκό καταβολισμό. Η γλουταμίνη, εξαιτίας του ρόλου της ως μεταφορέας αμινομάδας έξω από τα κύτταρα, ενέχει σημαντικό ρόλο στο μεταβολισμό αμινοξέων και πρωτεϊνών σε καταστάσεις που χαρακτηρίζονται από αρνητικό ισοζύγιο αζώτου. Έτσι μετά από τραύμα, σήψη, έγκλημα τα αποθέματα γλουταμίνης στους μυς μειώνονται κατά 50%, ενώ στο πλάσμα κατά 30%. (Shils 1994, van Acker 1999)

Η αλανίνη και η γλουταμίνη αποτελούν το 50-60% των αμινοξέων που απελευθερώνονται από τους μυς, ενώ το καθένα αντιστοιχεί στο 6% της μυϊκής πρωτεΐνης. Από την άλλη τα διακλαδισμένα αμινοξέα (βαλίνη, λευκίνη, ισολευκίνη) αποτελούν το 6% των αμινοξέων που απελευθερώνονται από τους μυς, αλλά αντιστοιχούν κοντά στο 15% της μυϊκής πρωτεΐνης. Πιστεύεται ότι τα διακλαδισμένα αμινοξέα είναι οι δότες της αμινομάδας στο α-κετογλουταρικό για το σχηματισμό του γλουταμινικού οξέος, το οποίο είτε οδηγεί στη σύνθεση γλουταμίνης είτε στη

σύνθεση αλανίνης και στην αυξημένη απελευθέρωση τους από τα μυϊκά κύτταρα. (Shils 1994)

Είναι πολύ πιθανό η μείωση των επιπέδων γλουταμίνης κατά τη διάρκεια καταβολικού στρες να οφείλεται στο συνδυασμό των: α) αύξηση της χρήσης της γλουταμίνης, β) έλλειψη παροχής της γλουταμίνης, και γ) ανικανότητα μεταφοράς της κατά μήκος της κυτταρικής μεμβράνης των μυών. (van Acker 1999)

Σε εγχειρητικό στρες η κατανάλωση γλουταμίνης από το έντερο και τους νεφρούς αυξάνεται και η αντίδραση αυτή οφείλεται στη δράση των γλυκοκορτικοειδών. Στους νεφρούς ειδικά μπορεί να αυξηθεί και 10 φορές σε οξειδωτική κατάσταση, προκειμένου να παραχθεί αμμωνία. (Shils 1994, Souba 1990) Ακόμη και το ήπαρ αυξάνει την πρόσληψη γλουταμίνης, με αποτέλεσμα η κατανάλωσή της να ξεπερνά την παραγωγή και απελευθέρωση της από τους μυς. Σε τέτοιες συνθήκες καταβολισμού η γλουταμίνη γίνεται «κατά συνθήκη απαραίτητο αμινοξύ». (Jebb 1995) Ο TNF θεωρείται ότι αποτελεί το 'πρώτο σήμα' για τις πολλές μεταβολικές αντιδράσεις του οργανισμού στο τραύμα και τη μόλυνση. Ο TNF και η IL-1 διεγείρουν την πρόσληψη γλουταμίνης από το ήπαρ και τα επιθηλιακά κύτταρα και μειώνουν την αφαίρεση της από το αίμα, ενώ η IL-1 ελαττώνει τη δράση της γλουταμινάσης στα κύτταρα του βλεννογόνου. (Shils 1994)

Τις τελευταίες δεκαετίες, η γλουταμίνη αποτελεί επίσημα ένα κύτταρο και το ενδιαφέρον έλκεται στην κλινική αλλαγή στην προσφορά της και τη δυνατότητα προσαρμογών που είναι η απελευθέρωση και πρόσληψη αυτής της αμίνης. Το κύτταρο αποτελεί πρόκληση στην κλινική διαπραμάτευση με το ήπαρ. Η προσφορά της γίνεται εξαρτώμενη από το μεταβολισμό του κρεατίνιου και κυρίως από την κατάσταση της σφαιρίνης. Κατά τη διάρκεια του στρες με γλυκοκορτικοειδή τα ήπαρ αυξάνει την απελευθέρωση αμινών, όπως και προσλαμβάνει από αυτά την απαιτούμενη αμίνη γλουταμίνη. Η απελευθέρωση και πρόσληψη της γλουταμίνης από το ήπαρ εξαρτώνται κυρίως από την κατάσταση του αίματος στην κλινική κατάσταση και θα εξαρτηθεί και από την κατάσταση (Souba 1999)

Σε ένα θραύση κλινικής, που είναι κλινική, η γλουταμίνη αποτελεί στην κλινική κατάσταση απαραίτητο κρεατίνιου για την ανάπτυξη πολλών άλλων οργάνων βλεφών.

❖ Ο ρόλος της γλουταμίνης στο βλεννογόνιο εντερικό φραγμό

Το λεπτό έντερο αποτελεί το κύριο όργανο που καταναλώνει γλουταμίνη. Το 20-30% της γλουταμίνης που κυκλοφορεί στο μεταπορροφητικό στάδιο προσλαμβάνεται από το λεπτό έντερο. Αυτή η πρόσληψη αυξάνεται μετά από εγχειρητικό στρες και οδηγεί στη μείωση των επιπέδων γλουταμίνης. Πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι αυτό το αμινοξύ αποτελεί έναν απαραίτητο διατροφικό παράγοντα για τη διατήρηση του μεταβολισμού του εντέρου, της δομής και της λειτουργίας του, ιδιαίτερα σε βαρέως πάσχοντες, όταν ο βλεννογόνιος εντερικός φραγμός διαταράσσεται.

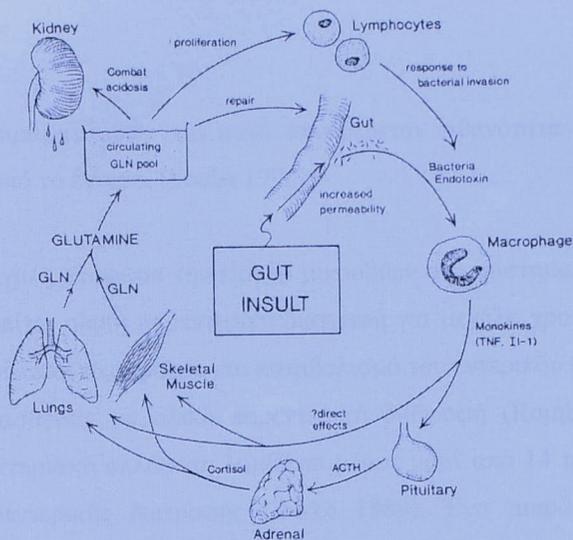
Είναι γνωστό ότι το έντερο υπολειτουργεί μετά από κοιλιακές επεμβάσεις και το ήπαρ συνιστά το κύριο όργανο μεταβολικής δραστηριότητας. Σύγχρονες έρευνες αποδεικνύουν ότι το λεπτό έντερο έχει αυξημένη μεταβολική δραστηριότητα και είναι το κύριο όργανο προσφοράς αμινοξέων για το ήπαρ και τα άλλα όργανα. Σε διάφορα ζώα βρέθηκε ότι η πρόσληψη γλουταμίνης από τον εντερικό σωλήνα ξεπερνά την πρόσληψη οποιουδήποτε άλλου αμινοξέος. Ο μεταβολισμός της από τα κύτταρα του εντέρου, προσδίδει στο έντερο σημαντικό ρόλο ρυθμιστή του μεταβολισμού του αζώτου σε φυσιολογικές και καταβολικές καταστάσεις.

Όπως αναφέρθηκε, η γλουταμίνη αποδίδει ενέργεια στα κύτταρα του εντέρου, ενώ το άζωτο και ο άνθρακας άλλων ιστών, χρησιμοποιείται για τη δημιουργία πρόδρομων ουσιών για τη γλυκονεογένεση και κύκλο της ουρίας στο ήπαρ. Τα γλυκοκορτικοειδή αυξάνουν την πρόσληψη γλουταμίνης από το έντερο. Η δεξαμεθαζόνη αυξάνει τη δραστηριότητα της γλουταμινάσης στα εντεροκύτταρα, πιθανόν διεγείροντας τη σύνθεσή της. Κατά τη διάρκεια θεραπείας με γλυκοκορτικοειδή, το έντερο αυξάνει την απελευθέρωση γλυκόζης, ώστε να χρησιμοποιηθεί από ιστούς που καταναλώνουν μόνο γλυκόζη. Με τον τρόπο αυτό, ο αυξημένος καταβολισμός της γλουταμίνης από το έντερο εξοικονομεί γλυκόζη για άλλα όργανα, ενώ οδηγεί στην παραγωγή αλανίνης, που θα χρησιμοποιηθεί για γλυκονεογένεση. (Souba 1990)

Στους βαρέως πάσχοντες, που έχουν εγχειριστεί, η εντερικής προέλευσης σήψη είναι ο κύριος αιτιολογικός παράγοντας για την ανάπτυξη πολλαπλών οργανικών βλαβών.

Φυσιολογικά ο εντερικός σωλήνας δεν επιτρέπει την είσοδο μικροοργανισμών στα υπόλοιπα όργανα. Η άμυνα αυτή προέρχεται από ένα μηχανικό και χημικό φραγμό, που αποτελείται από το όξινο pH του στομάχου, τους στενούς επιθηλιακούς δεσμούς, τη βλέννα που καλύπτει το επιθήλιο και τη φυσιολογική μικροβιακή χλωρίδα του εντέρου. Ακόμη ο αμυντικός μηχανισμός του εντέρου συνοδεύεται από το λεμφοκυτταρικό σύστημα του γαστρεντερικού συστήματος (Gut Associated Lymphoid Tissue, GALT), την παραγωγή της IgA, τη λειτουργία των μακροφάγων και των λεμφοκυττάρων στις πλάκες του Peyer's και στα μεσεντερικά λεμφοζήδια. (Hall 1996)

Η πρόσληψη τροφής είναι ο κύριος παράγοντας διατήρησης του εντερικού βλεννογόνιου φραγμού. Διεγείρει την παραγωγή της εκκριτικής IgA, την ανάπτυξη και την αντιγραφή των κυττάρων του εντέρου, την έκκριση βλέννας, χολικών αλάτων για την εξουδετέρωση των τοξινών και την αφόδευση για τη μείωση της εισχώρησης βακτηρίων και τοξινών στο κόλον.



Εικόνα 9 Μεταβολισμός της γλουταμίνης κατά τον τραυματισμό του εντέρου (Souba 1990)

Σε καταστάσεις τοπικής ή συστηματικής βλάβης του εντέρου ο βλεννογόνιος εντερικός φραγμός διαταράσσεται. Αποτέλεσμα αυτής της διαταραχής είναι η ατροφία της βλέννας, η αυξημένη διαπερατότητα του εντέρου και η αλλόθεση/μετατόπιση των βακτηρίων και των τοξινών του αυλού. Η απελευθέρωση των βακτηρίων του εντέρου στην κυκλοφορία προκαλεί την άμεση απάντηση του οργανισμού. Αυξάνεται ο καταβολισμός και εμφανίζεται σηψαιμία.

Τα βακτήρια και οι τοξίνες διεγείρουν τα ηπατικά μακροφάγα να απελευθερώσουν κυττοκίνες, όπως τον TNF και την IL-1. Αυτοί οι βιοχημικοί μεσολαβητές ασκούν άμεση και έμμεση δράση στο σκελετικό μυ και στους πνεύμονες για απελευθέρωση γλουταμίνης και στο έντερο για πρόσληψη γλουταμίνης. Η κυριότερη λειτουργία του ενδοοργανικού κύκλου της γλουταμίνης είναι η κινητοποίηση των αποθεμάτων της, για την επιδιόρθωση του τραυματισμένου εντερικού βλεννογόνου, την παραγωγή προϊόντων για τη νεφρική αμμωνιογένεση και των πολλαπλασιασμό των λεμφοκυττάρων. (Souba 1990)

Σε πειραματόζωα στα οποία προκλήθηκε τραυματισμός του εντέρου με ακτινοβολία, παρατηρήθηκε μείωση της βακτηριακής αλλόθεσης, όταν αυτά τρέφονταν με γλουταμίνη. Ακόμη παρατηρήθηκε αύξηση της συγκέντρωσης της γλουταμίνης στις

αρτηρίες των πειραματόζων και αυτό συνοδεύεται πιθανότατα από αύξηση της πρόσληψής της από το έντερο. (Souba 1990)

Ο εντερικός φραγμός επιτρέπει την είσοδο μικροβίων στη συστηματική κυκλοφορία, όταν χρησιμοποιείται ολική παρεντερική διατροφή για μεγάλο χρονικό διάστημα. Η είσοδος αυτή οφείλεται σε ατροφία και καταβολισμό του εντερικού βλεννογόνου, που συναντάται σε ασθενείς με ολική παρεντερική διατροφή (Rombeau 1993). Έχει βρεθεί ότι η βακτηριακή αλλόθεση λαμβάνει μέρος μετά από 14 ημέρες χορήγησης της ολικής παρεντερικής διατροφής (Burke 1989). Ένα μικρό ποσό εντερικής διατροφής φαίνεται να ανατρέπει αυτή την κατάσταση και να βοηθά το έντερο να ξαναγίνει αδιαπέραστο σε μικροοργανισμούς. Επίσης η συμπληρωματική χορήγηση γλουταμίνης στα διαλύματα παρεντερικής επιδρά θετικά στην άμυνα του εντερικού φραγμού στους παθογόνους μικροοργανισμούς. (Kudsk 1992, Burke 1989) Μάλιστα έχει παρατηρηθεί μείωση της αλλόθεσης από 58 σε 8% με τη χορήγηση γλουταμίνης. διατροφής (Burke 1989)

Σε ασθενείς που προσλαμβάνουν Ολική Παρεντερική Διατροφή (ΟΠΔ) ελεύθερη σε γλουταμίνη, παρατηρήθηκε μείωση του εντερικού βλεννογόνου και ατροφία, ενώ παράλληλα μειώθηκε και η εκκριτική ανοσοσφαιρίνη Α (S-IgA), η οποία σχετίζεται με τη βακτηριακή αλλόθεση. Αντίθετα σε πειραματόζωα στα οποία χορηγήθηκε ΟΠΔ εμπλουτισμένη με γλουταμίνη, βρέθηκε αύξηση της S-IgA και μείωση της βακτηριακής αλλόθεσης. (Burke 1989) Η παραγωγή της S-IgA αρχίζει στις πλάκες του Peyer με την παρουσία συγκεκριμένων γι'αυτήν αντιγόνων. Απελευθερώνεται στο μητρικό γάλα, στα δάκρυα, στη χολή και στο εντερικό έκκριμα. Ο ρόλος της είναι να εμποδίζει την ένωση των παθογόνων μικροβίων του εντέρου με τα κύτταρα του εντερικού βλεννογόνου. Επομένως η γλουταμίνη διατηρεί τα επίπεδα της S-IgA και αποτελεί κύρια πηγή ενέργειας για τα λεμφοκύτταρα των λεμφοξιδίων του μεσεντερίου και επομένως είναι απαραίτητη για τη σωστή λειτουργία τους. (Burke 1989, Shils 1994)

Η αντικατάσταση των αποθεμάτων γλουταμίνης με εξωγενή γλουταμίνη δεν προωθεί μόνο την επιβίωση του εντέρου, αλλά βοηθά στη διατήρηση των συγκεντρώσεων στο αίμα και στους ιστούς. Έτσι, αν και η γλουταμίνη έχει άμεση δράση στο βλεννογόνο του εντέρου, υποστηρίζει το μεταβολισμό των εντεροκυττάρων, όχι μόνο μέσω του

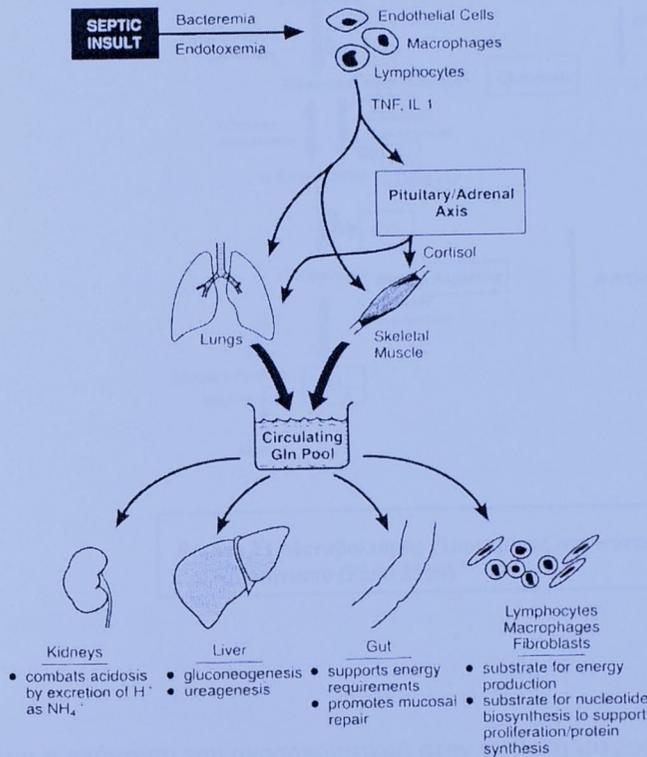
εντερικού αυλού, αλλά και μέσω της κυκλοφορίας, με την αύξηση της γλουταμίνης στο αίμα. Επιπρόσθετα βοηθά στην αντικατάσταση των μυϊκών αποθεμάτων γλουταμίνης, τα οποία μειώνονται σε καταστάσεις σήψης και μεταβολικού στρες, προκειμένου να ικανοποιήσουν τις αυξημένες ανάγκες για γλουταμίνη. (Souba 1990)

Έρευνες έχουν δείξει τα ευεργετικά αποτελέσματα της στην αύξηση του ύψους του βλεννογόνου του εντέρου και τη διατήρηση της ισορροπίας του αζώτου. (Souba 1990, Grant 1988) Σε ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε σοβαρές χειρουργικές επεμβάσεις χορηγήθηκε ΟΠΔ με το διπεπτίδιο αλανίνη-γλουταμίνη (280mg/Kg την ημέρα) και παρατηρήθηκε μείωση της απώλειας αζώτου. Συγκεκριμένα, οι ασθενείς που δεν πήραν το διάλυμα έχασαν περίπου 4g αζώτου ή 23g πρωτεΐνης την ημέρα, ενώ σε εκείνους που πήραν το διπεπτίδιο παρατηρήθηκε απώλεια 9g την ημέρα. Δηλαδή σε διάστημα 5 ημερών μετεγχειρητικά η συμπληρωματική χορήγηση γλουταμίνης μπορεί να διατηρήσει περίπου 300g μυϊκής μάζας. Από την έρευνα διαπιστώθηκε ότι 12g γλουταμίνης την ημέρα καταργούν την εξάντληση των αποθεμάτων της, που προκλήθηκαν από το τραύμα και βελτιώνουν την ισορροπία αζώτου. Συστήνεται από τους ερευνητές παροχή 12-14g γλουταμίνης (20-24g αλανίνης-γλουταμίνης) μετά από σοβαρό εγχειρητικό τραύμα. (Stehle 1989)

Επιπλέον σε πειραματόζωα φάνηκε ότι μετά από χορήγηση κυττοτοξικού φαρμάκου, στοιχειακή διαίτα με γλουταμίνη βελτιώνει την απορροφητική ικανότητα του εντέρου, που καταστρέφεται με το φάρμακο και προκαλεί μικρότερη μείωση του ξηρού βάρους του εντέρου (Earl 1995). Ακόμη η παρεντερική χορήγησή της σε ζώα φαίνεται να διατηρεί τη μορφολογία του εντερικού βλεννογόνου και τη λειτουργία του εντερικού φραγμού. (Bai 1996)

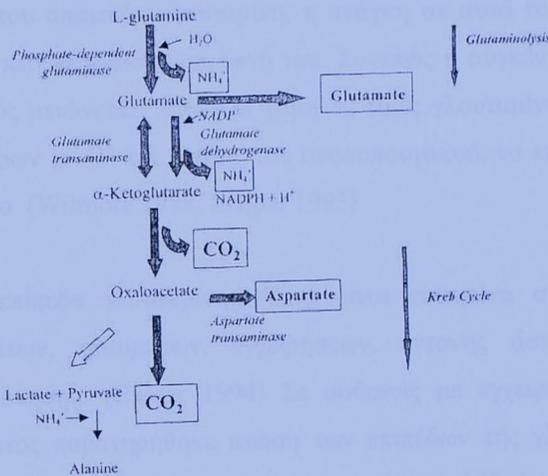
Από την άλλη η εντερική χορήγηση γλουταμίνης με τη μορφή υδρολυμένης πρωτεΐνης σταριού, δεν κατάφερε να ελαττώσει τη μείωση της γλουταμίνης στους μυς και στο πλάσμα ποντικών, που ανάρρωναν μετά από σοβαρή ασθένεια. Επίσης δεν παρατηρήθηκε καμιά επίδραση στη σοβαρότητα της ασθένειας, στην απώλεια μυϊκής και μιτοχονδριακής πρωτεΐνης. Είναι πιθανό η επιπλέον ποσότητα της γλουταμίνης, που δόθηκε εντερικά να χρησιμοποιήθηκε από το ήπαρ, το λεπτό έντερο και το ανοσοποιητικό σύστημα και γι' αυτό δεν ήταν διαθέσιμη στους περιφερειακούς ιστούς. (Rooyackers 1995)

❖ Γλουταμίνη και κύτταρα του ανοσοποιητικού



Εικόνα 10 Κατανάλωση της γλουταμίνης σε βαρέως πάσχοντες (Rombeau 1993)

Τα λεμφοκύτταρα και τα μακροφάγα χρησιμοποιούν τόσο τη γλυκόζη όσο και τη γλουταμίνη για παραγωγή ενέργειας. Πιστεύεται ότι η γλουταμίνη χρησιμοποιείται σε αυξημένο ρυθμό από τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος και όταν δεν είναι ενεργοποιημένα, ώστε να λειτουργούν επαρκώς όταν χρειάζεται. Αυτός ο αυξημένος ρυθμός κατανάλωσης γλουταμίνης είναι απαραίτητος για τη σύνθεση πουρινικών και πυριμιδικών νουκλεοτιδίων, κατά τη διάρκεια του πολλαπλασιασμού των λεμφοκυττάρων, για την παραγωγή του mRNA στα μακροφάγα και λεμφοκύτταρα και την επιδιόρθωση του DNA και RNA, που καταστρέφονται από το ενεργό οξυγόνο, το οποίο παράγεται από αυτά, προκειμένου να σκοτωθούν οι φαγοκυτταρωμένοι μικροοργανισμοί.



Εικόνα 11 Μεταβολισμός γλουταμίνης στα κύτταρα του ανοσοποιητικού (Field 2000)

Εξάλλου η απάντηση του ανοσοποιητικού στην εισβολή μικροοργανισμών πρέπει να είναι γρήγορη, γι'αυτό και η χρησιμοποίηση της γλουταμίνης, πρέπει να βρίσκεται πάντα σε υψηλά επίπεδα. Η απελευθέρωσή της από τους μυς είναι το πρωταρχικό βήμα για να μπορέσει να χρησιμοποιηθεί από το ανοσοποιητικό. Σε καταστάσεις στρες, σήψης και εγκαύματος το ανοσοποιητικό σύστημα καταστέλλεται και η συγκέντρωσή της στο πλάσμα μειώνεται. Σε αυτή τη μείωση των συγκεντρώσεων της γλουταμίνης οφείλεται κατά ένα μέρος η ανοσοκαταστολή που παρατηρείται. (Newsholme 1997, Parry-Billings 1990)

Σε έρευνα που πραγματοποιήθηκε σε ασθενείς με σοβαρά εγκαύματα, μείωση της συγκέντρωσης της γλουταμίνης από 0.6mmol/l στο πλάσμα σε 0.1-0.2mmol/l ελάττωσε κατά 50% το ρυθμό πολλαπλασιασμού των λεμφοκυττάρων, ενώ μειώθηκε και η φαγοκυτταρική λειτουργία των μακροφάγων. (Parry-Billings 1990)

Κατά τη διάρκεια φλεγμονωδών καταστάσεων, όπως σήψη και τραύμα η κατανάλωση γλουταμίνης από τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος αυξάνεται. Με τις πρόσθετες απαιτήσεις του προσβεβλημένου ιστού και των άλλων μεταβολικών οδών, που απαιτούν γλουταμίνη, η ανάγκη σε αυτό το αμινοξύ είναι μεγαλύτερη από την περιφερειακή παραγωγή του. Συνεπώς η συγκέντρωση της στο αίμα και στους ιστούς μειώνεται. Αυτές οι χαμηλές τιμές γλουταμίνης περιορίζουν την ικανότητα διαφόρων ιστών και κυρίως του ανοσοποιητικού, να επιτυγχάνουν το λειτουργικό τους ρόλο. (Wilmore 1998, Ziegler 1993)

Στον άνθρωπο τα επίπεδα γλουταμίνης (Gln) είναι μειωμένα σε καταστάσεις σηψαιμίας, εγκαυμάτων, τραυμάτων, εγχειρήσεων, έντονης άσκησης και σε σύνδρομο υπερπροπόνησης. (Calder 1994) Σε ασθενείς με εγχείρηση κοιλιακού αορτικού ανευρύσματος παρατηρήθηκε πτώση των επιπέδων της γλουταμίνης 2.5 ώρες μετά την επέμβαση και παρέμεινε έτσι και μετά από 168 ώρες. Παράλληλα παρατηρήθηκε αρνητική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της γλουταμίνης και της IL-6 στο πλάσμα. Αντίθετα δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων γλουταμίνης και των IL-1, TNF και IFN- γ . Η μείωση αυτή της γλουταμίνης οφείλεται στην αυξημένη χρησιμοποίηση της από τα κύτταρα του ανοσοποιητικού και του γαστρεντερικού. Η αρνητική συσχέτιση με την IL-6, μπορεί να οφείλεται σε κάποιο κοινό παράγοντα που ελέγχει τη χρησιμοποίηση της γλουταμίνης και την παραγωγή της IL-6 κατά τη διάρκεια επεμβάσεων. Εναλλακτικά, η IL-6 μπορεί να εμπλέκεται στη ρύθμιση της χρησιμοποίησης της γλουταμίνης από τα κύτταρα του εντέρου, του ανοσοποιητικού ή από εκείνα που συμμετέχουν στην επιδιόρθωση των ιστών. (Patty-Billings 1992)

Έχει βρεθεί ότι η δράση του ενζύμου γλουταμινάση είναι αυξημένη στα λεμφοζίδια,, στο σπλήνα, στο θύμο αδέν, στις πλάκες του Peyer, στο μυελό των οστών, σε λεμφοκύτταρα απομονωμένα από σπλήνα, λεμφοζίδια, θύμο αδέν και από περιφερικό αίμα ανθρώπου και σε μακροφάγα απομονωμένα από περιτόναιο ποντικών. Υψηλός ρυθμός χρήσης της γλουταμίνης παρατηρείται σε σειρές T και B-λεμφοβλαστών. Ο ρυθμός αυτός αυξάνεται όταν τα λεμφοκύτταρα είναι ενεργοποιημένα.

Η σύνθεση τόσο του RNA όσο και των πρωτεϊνών των λεμφοκυττάρων, εξαρτάται από τη συγκέντρωση της γλουταμίνης, όπως και η σύνθεση του DNA. Ακόμη και η

διαφοροποίηση των Β-λεμφοκυττάρων σε πλασματοκύτταρα, εξαρτάται από αυτή και αυξάνεται όσο αυξάνεται η συγκέντρωσή της. Σε πειραματόζωα βρέθηκε ότι η ικανότητα των μακροφάγων του περιτόνιου να παράγουν IL-1, καθώς και η σύνθεση του RNA εξαρτάται από τη συγκέντρωση της γλουταμίνης.

Εξαιτίας του σημαντικού ρόλου της γλουταμίνης στα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος, πολλοί ερευνητές οδηγήθηκαν στην προσθήκη της στη διατροφή των ασθενών, που έχουν υποστεί εγχείρηση, ακτινοθεραπεία, μεταμόσχευση μυελού των οστών ή υποφέρουν από εγκαύματα, τραυματισμούς ή σηψαιμία. Ακόμη μια σειρά από μελέτες έχουν ερευνήσει τη δράση της σε σηπτικά πειραματόζωα. (Calder 1994)

▪ Έρευνες σε ζώα

Σε υγιή ποντίκια χορηγήθηκε δίαιτα υψηλή σε γλουταμίνη, προκειμένου να εξεταστεί η επίδρασή της στη λειτουργία των λεμφοκυττάρων. Παρατηρήθηκε ότι αυξάνοντας τη δίαιτα των ποντικών από 19.6 σε 54.8g γλουταμίνης/Kg ο πολλαπλασιασμός των λεμφοκυττάρων ήταν μεγαλύτερος, καθώς επίσης και η παραγωγή της IL-2 και η έκφραση του υποδοχέα της (IL-2R), όταν τα κύτταρα διεγείρονταν από Concanavalin A (Con A), που αποτελεί αντιγόνο. (Kew 1999) Παράλληλα έχει παρατηρηθεί αυξημένη παραγωγή TNF- α , IL-1 και IL-6 από τα μακροφάγα. (Wells 1999, Yassad 2000)

Όσο αφορά την έκφραση του IL-2R σε μια μελέτη αυξήθηκε από 30 σε 45%, ενώ φαίνεται η συγκέντρωση της γλουταμίνης να αυξάνει και την έκφραση του υποδοχέα της τρανσφερίνης από 34 σε 45%. Στην ίδια μελέτη παρατηρήθηκε μια τάση αύξησης των CD4+ T-λεμφοκυττάρων και μια τάση μείωσης των CD8+ T-λεμφοκυττάρων, που όμως δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Πρέπει να σημειωθεί ότι ο πολλαπλασιασμός των λεμφοκυττάρων στηρίζεται στην παρουσία της IL-2 και των υποδοχέων της IL-2 και της τρανσφερίνης. Επομένως η διαθέσιμη γλουταμίνη για τα

λεμφοκύτταρα, επηρεάζει την ικανότητα τους για σύνθεση και απάντηση στην IL-2 και πολλαπλασιασμό. (Yaqoob 1997)

Η παρεντερική χορήγηση της γλουταμίνης σε ποντίκια με τη μορφή πεπτιδίου Ala-Gln αύξησε την παραγωγή IFN από μη διεγερμένα κύτταρα του σπλήνα, σε σύγκριση με διαίτα ελεύθερη σε γλουταμίνη και βελτίωσε την άμυνα του οργανισμού. (Mig-Tsan Lin 2000)

▪ Έρευνες σε ανθρώπους

Η πρώτη μελέτη σε ανθρώπους που απέδειξε τα ευεργετικά αποτελέσματα της χορήγησης γλουταμίνης στη βελτίωση της κλινικής εικόνας των ασθενών πραγματοποιήθηκε από τον Ziegler και τους συνεργάτες του. Στην έρευνα αυτή χορηγήθηκαν 0.57g γλουταμίνης/Kg την ημέρα σε άτομα που είχαν υποβληθεί σε μεταμόσχευση των οστών και παρατηρήθηκε σημαντική βελτίωση της κατακράτησης του αζώτου, λιγότερες μολύνσεις, σημαντικά χαμηλότερα ποσοστά μικροβιακών αποικισμών και μικρότερη παραμονή στο νοσοκομείο, σε σύγκριση με τους ασθενείς που προσλάμβαναν παρεντερική διατροφή ελεύθερη σε γλουταμίνη. Συγκεκριμένα παρατηρήθηκε ανάπτυξη μολύνσεων σε ποσοστό 43% στην ομάδα ελέγχου σε αντίθεση με 12% στην ομάδα της γλουταμίνης, ενώ ο μέσος όρος παραμονής στο νοσοκομείο ήταν 36+/-2 ημέρες για την ομάδα ελέγχου και 29+/-1 ημέρες για την ομάδα της γλουταμίνης. (Ziegler 1992)

Σε ασθενείς που είχαν εκλεκτική κοιλιακή επέμβαση, η χορήγηση του διπεπτιδίου Ala-Gln 0.3g την ημέρα οδήγησε σε καλύτερη διατήρηση της ισορροπίας του αζώτου, διατήρηση των επιπέδων γλουταμίνης στο πλάσμα, ενώ αύξησε τον αριθμό των λεμφοκυττάρων και μείωσε τη διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο κατά 6.2 ημέρες. Η χορήγηση του διπεπτιδίου δεν έφερε παρενέργειες και η μετεγχειρητική ανάρρωση των ασθενών ήταν ομαλή. Παρολαυτά υπάρχει ο φόβος της αύξησης του

γλουταμινικού οξέος, που μπορεί να οδηγήσει σε νευρολογική τοξικότητα, κάτι που δεν παρατηρήθηκε στην έρευνα (Morlion 1998). Παρόμοια ήταν τα αποτελέσματα και μιας ακόμα μελέτης. (Jiang 1999)

Αξίζει να σημειωθεί ότι η ομάδα ελέγχου έχασε 6g αζώτου ή περίπου 36g πρωτεΐνης την ημέρα, ενώ η ομάδα της γλουταμίνης έχασε μόνο 14g την ημέρα. Αυτό σημαίνει εξοικονόμηση περίπου 600g μυϊκής μάζας σε διάστημα 4 ημερών μετεγχειρητικά. Ακόμη παρατηρήθηκε μια γενική βελτίωση στη διάθεση των ασθενών που έπαιρναν γλουταμίνη. Παράλληλα βελτιώθηκε και η παραγωγή των κυστεΐνυλ-λευκοτριενών από τα πολυμορφοπύρρηνα ουδετερόφιλα. Οι κυστεΐνυλ-λευκοτριένες περιέχουν το μόριο της αντιοξειδωτικής γλουταθειόνης και είναι ισχυροί λιπιδικοί μεσολαβητές. Έχει βρεθεί ότι η μείωση τους συνοδεύεται από αποδυνάμωση της ενδογενούς άμυνας του οργανισμού. (Morlion 1998)

Από την άλλη η χρησιμοποίηση του διπεπτιδίου γλυκυλ-γλουταμίνης (DP-Gln 20) δεν είχε θετικά αποτελέσματα για την ισορροπία αζώτου. Πιστεύεται ότι το διπεπτίδιο Ala-Gln απορροφάται γρηγορότερα και οδηγεί σε υψηλότερα επίπεδα γλουταμίνης στο πλάσμα από το DP-Gln 20. Εξάλλου η δόση που χρησιμοποιήθηκε ήταν πολύ μικρότερη (0.16g/Kg/24h) σε σύγκριση με άλλες έρευνες (0.19-0.57g/Kg/24h). (Wiren 1995)

Η γλουταμίνη φαίνεται να αποτελεί απαραίτητο αμινοξύ για τους βαρέως πάσχοντες ασθενείς, μια και η τιμή της πέφτει κατά 50% στο πλάσμα και 75% στους σκελετικούς μύς και η αυξημένη ανάγκη είναι μεγαλύτερη από την ενδογενή παραγωγή. Σε 84 βαρέως πάσχοντες με υψηλό βαθμό σηψαιμίας παρατηρήθηκε το κλινικό αποτέλεσμα της παρεντερικής χορήγησης γλουταμίνης για 6 μήνες. Στους ασθενείς που πήραν γλουταμίνη παρατηρήθηκε καλύτερη επιβίωση, ενώ δεν αυξήθηκε το συνολικό κόστος του νοσοκομείου. Αντιθέτως, η χρήση της γλουταμίνης επέφερε μείωση κατά 50% του συνολικού κόστους της μονάδας εντατικής θεραπείας και του νοσοκομείου και αυτό γιατί τα άτομα στην ομάδα ελέγχου παρέμειναν περισσότερο στο νοσοκομείο. (Griffiths 1997) Αλλά και η εντερική χορήγηση της είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση του κόστους και μάλιστα κατά 30% για κάθε ασθενή που επιβίωσε από την ομάδα της γλουταμίνης. (Jones 1999)

Τα νεογνά με πολύ χαμηλό βάρος γέννησης βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για καταβολισμό και σήψη, εξαιτίας των χαμηλών αποθεμάτων σε θρεπτικά συστατικά και της ανωριμότητας του γαστρεντερικού και του ανοσοποιητικού συστήματος. Η γλουταμίνη όταν χορηγήθηκε παρεντερικά σε αυτά μείωσε την πιθανότητα εμφάνισης σήψης κατά 3.8 φορές σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. (Neu 1997)

Οι καταβολικοί ασθενείς που προσλαμβάνουν παρεντερική διατροφή ελεύθερη σε γλουταμίνη μετά από χημειοθεραπεία και ολική ακτινοθεραπεία, παρουσιάζουν αυξημένο όγκο εξωκυττάριου υγρού και χαμηλές τιμές αντίστασης. Παράλληλα παρουσιάζουν τα μεγαλύτερα ποσοστά εμφάνισης θετικών μικροβιακών καλλιιεργειών και κλινικών μολύνσεων. Αντίθετα ασθενείς με τα ίδια χαρακτηριστικά, που προσλαμβάνουν ενδοφλέβια διατροφή συμπληρωμένη με γλουταμίνη, παρουσιάζουν αδιαφοροποίητα επίπεδα εξωκυτταρικού υγρού και σταθερή σωματική αντίσταση. Ταυτόχρονα έχουν μειωμένο αριθμό θετικών μικροβιακών καλλιιεργειών και δεν εμφανίζουν κλινικές μολύνσεις. Πιθανόν η παρεντερική διατροφή ενισχυμένη με γλουταμίνη βοηθά στη διατήρηση φυσιολογικής κατανομής των υγρών του σώματος σε βαρέως πάσχοντες, μέσω της αποδυνάμωσης της μικροβιακής εισβολής και της λοίμωξης του οργανισμού. (Scheltinga 1991)

Σε ασθενείς με πολλαπλά τραύματα η γλουταμίνη μειώνει τον αριθμό των σηπτικών επεισοδίων, των βακτηριαιμιών και της πνευμονίας. Παράλληλα φαίνεται ότι η εντερική της μορφή αυξάνει τη συγκέντρωση της στο πλάσμα σε βαρέως πάσχοντες. (Houdijk 1998) Αντίθετα, σε άλλη μελέτη το ίδιο συμπλήρωμα γλουταμίνης σε τραυματίες δεν κατάφερε να αυξήσει τη συγκέντρωσή της. Αυτό ίσως να οφείλεται στο μικρότερο αριθμό ασθενών και στη μικρότερη χρονική διάρκεια του πειράματος (Long 1996). Αλλά και χορηγούμενη παρεντερικά δεν αύξησε τα επίπεδα της ούτε στο πλάσμα ούτε στους μυς. (Palmer 1996, Van Acker 2000)

Φαίνεται ακόμη ότι η από του στόματος πρόσληψη γλουταμίνης, σε ασθενείς με παρεντερική διατροφή, αποδεικνύεται αποτελεσματική στην παρεμπόδιση της ενεργοποίησης των μονοκυττάρων του μεσεντερίου και την παραγωγή φλεγμονωδών μεσολαβητών. (Aosasa 1999) Διατηρεί επίσης το GULT, καθώς και αυξάνει σημαντικά την IgA στο έντερο και το αναπνευστικό σύστημα. (Kudsk 2000)

Οι υποδοχείς p55 και p75 του TNF βρέθηκαν μειωμένοι σε πολυτραυματίες με εντερική χορήγηση γλουταμίνης. Η παραγωγή των υποδοχέων αυτών σχετίζεται με τη φλεγμονώδη απάντηση του οργανισμού μετά από σοβαρό τραυματισμό. Επομένως η μείωση αυτή υποδηλώνει μικρότερη συστηματική φλεγμονώδη απάντηση, η οποία συνοδεύεται με τα χαμηλότερα ποσοστά βακτηραιμίας σε αυτούς τους ασθενείς. Αξίζει να σημειωθεί ότι δε βρέθηκε μόλυνση από Gram αρνητικά βακτήρια στην ομάδα της γλουταμίνης, ενώ στην ομάδα ελέγχου παρατηρήθηκε 54% μόλυνση από Gram αρνητικά βακτήρια. (Houdijk 1997, Houdijk 1999, Houdijk 2000)

Μετά από μεταμόσχευση μυελού των οστών η παρεντερική χορήγηση γλουταμίνης έχει οδηγήσει σε υψηλότερες τιμές λεμφοκυττάρων κατά τη διάρκεια της νοσηλείας. Συγκεκριμένα παρατηρήθηκε μεγαλύτερο ποσοστό συνολικών λεμφοκυττάρων (332+/-50 στην ομάδα ελέγχου και 590+/-71 κύτταρα/μL στην ομάδα της γλουταμίνης, P=0.010), μεγαλύτερος αριθμός T-λεμφοκυττάρων (54+/-19 σε αντίθεση με 229+/-70 κύτταρα/μL, P=0.030) και υψηλότερα επίπεδα CD4+ και CD8+ T-λεμφοκυττάρων στο περιφερικό αίμα. (Ziegler 1998) Αλλά και μετά από επέμβαση 0.18g/Kg γλουταμίνης την ημέρα παρεντερικά ενισχύουν τη λειτουργία των T-λεμφοκυττάρων μέσα από την αύξηση της σύνθεσης του DNA. (O'Riordain 1994)

Σε βαρέως πάσχοντες εντερική διατροφή με γλουταμίνη αύξησε το ποσοστό CD4+/CD8+ στο περιφερικό αίμα μετά από 5 μέρες, συγκριτικά με εκείνους που έλαβαν διατροφή χαμηλή σε γλουταμίνη. (Jensen 1996)

Μια ακόμα επίδραση της γλουταμίνης είναι και η αύξηση της φαγοκυττάρωσης και της βακτηριδιακής δράσης των ουδετερόφιλων σε υγιείς και εγκαυματίες ασθενείς (Ogle 1994, Ziegler 2000). Παράλληλα ενισχύει την παραγωγή ενεργών ενώσεων οξυγόνου από τα ουδετερόφιλα για την εξόντωση των μικροβίων. Η μεγαλύτερη ευεργετική της δράση παρατηρείται στους σοβαρά τραυματισμένους, όταν η χορήγηση της ξεκινήσει νωρίς. (Saito 1999, Furukawa 2000) Αλλά και στους ασθενείς μετά από επέμβαση, που η λειτουργία των ουδετερόφιλων πέφτει, η γλουταμίνη έχει ενισχυτική δράση. Μάλιστα η βακτηριοκτόνος λειτουργία των ουδετερόφιλων αυξάνεται όσο αυξάνεται η συγκέντρωση της. (Furukawa 1997, Furukawa 2000)

Σε in-vitro μελέτες φάνηκε ότι η έκφραση διαφόρων αντιγόνων, όπως του HLA-DR, στην επιφάνεια των μονοκυττάρων από υγιείς εθελοντές, εξαρτάται από τη συγκέντρωση της γλουταμίνης. Αυτό έχει μεγάλη σημασία για τους βαρέως πάσχοντες, οι οποίοι παρουσιάζουν χαμηλά επίπεδα γλουταμίνης και HLA-DR. Επομένως η έλλειψη γλουταμίνης επηρεάζει αρνητικά τη φαγοκυτταρική ιδιότητα των μονοκυττάρων και την έκφραση διαφόρων αντιγόνων στην επιφάνειά τους. Η έλλειψή της συσχετίστηκε με σημαντική μείωση στο κυτταρικό ATP, το οποίο μπορεί να επηρέασε την έκφραση των αντιγόνων στην επιφάνεια των μονοκυττάρων και τη φαγοκυττάρωση. (Spittler 1995)

Πιστεύεται ότι η γλουταμίνη χρησιμοποιείται ως ενεργειακή πηγή από τα ουδετερόφιλα, μέσω του κύκλου του κιτρικού οξέος. Η γλουταμίνη, μέσω του γλουταμινικού οξέος μεταβολίζεται σε α-κετογλουταρικό, το οποίο εισέρχεται στον κύκλο του Krebs. Επιπλέον ένζυμα του κύκλου του Krebs βρίσκονται στα λευκοκύτταρα. Επομένως η γλουταμίνη μπορεί να ενισχύει τη δράση της οξειδάσης του NADPH, αυξάνοντας την παραγωγή υπεροξειδίων από τα ουδετερόφιλα. Συνακόλουθα αυξάνεται και η παραγωγή ενεργών ενώσεων οξυγόνου από τα ουδετερόφιλα. (Furukawa 2000)

Σε ασθενείς με οξεία παγκρεατίτιδα η γλουταμίνη μείωσε τα επίπεδα της IL-8 (de Beaux 1998). Σε καλλιέργειες ανθρώπινων περιφερειακών μονοπύρηνων κυττάρων παρουσία γλουταμίνης, παρατηρήθηκε αύξηση της παραγωγής IL-2, IL-10 και της IFN- γ . Μικρότερη ήταν η αύξηση για τις IL-1 α , IL-1 β , IL-6 και TNF- α . (Yaqoob 1998) Σε συγκέντρωση 0.6mM ενισχύει την παραγωγή των Th₁ κυττοκινών (IFN- γ και IL-2) και των Th₂ κυττοκινών (IL-4 και IL-10). Παρουσία του μικροοργανισμού bacillus Calmete Guerin η γλουταμίνη προάγει την απάντηση των Th₁, μέσω της αύξησης της έκκρισης της IFN- γ , ενώ παρουσία του ιού της ιλαράς καταστέλλει την απάντηση των Th₂, μειώνοντας την παραγωγή της IL-10. (Chang 1999)

Μια επιπρόσθετη δράση της γλουταμίνης είναι η αύξηση της παραγωγής των φονικών κυττάρων που ενεργοποιούνται από την IL-2 (LAK κύτταρα). Η έλλειψή της επιδρά στη φονική δράση των LAK κυττάρων, μειώνοντας τον αριθμό των αποτελεσματικών κυττάρων. (Juretic 1994)

Επομένως η έλλειψη γλουταμίνης καταλήγει σε ανοσοκαταστολή και πολλές καταστάσεις στρες στον άνθρωπο οδηγούν σε χαμηλά επίπεδα γλουταμίνης. Η γλουταμίνη χρησιμοποιείται σε υψηλό ρυθμό από τα κύτταρα του ανοσοποιητικού και οδηγεί σε αύξηση του πολλαπλασιασμού των λεμφοκυττάρων, στη διαφοροποίηση των Β-λεμφοκυττάρων, στην παραγωγή της IL-2, στη φαγοκυτταρική δράση των μακροφάγων και στην παραγωγή IL-1 από αυτά. Η συμπληρωματική χορήγηση της σε βαριές καταβολικές και ανοσοκατασταλτικές ασθένειες βοηθά σημαντικά στην καλύτερη επιβίωση των πασχόντων. (Calder 1994)

Συμπερασματικά η γλουταμίνη αποτελεί πηγή ενέργειας για τα ταχέως πολλαπλασιαζόμενα κύτταρα, όπως είναι τα λεμφοκύτταρα και τα εντεροκύτταρα, προωθεί την πρωτεϊνοσύνθεση, ρυθμίζει την οξεοβασική ισορροπία από τους νεφρούς και η έλλειψή της φαίνεται ότι αυξάνει τη βαρύτητα της νόσου και παρατείνει το χρόνο νοσηλείας. Επίσης διατηρεί την ακεραιότητα του εντερικού βλεννογόνου, μειώνει τη βακτηριακή αλλόθεση, ενισχύει τη φαγοκυτταρική ιδιότητα των μακροφάγων και των ουδετερόφιλων και προάγει τον πολλαπλασιασμό των T-λεμφοκυττάρων.

- Πόσο ασφαλής είναι η χορήγηση της γλουταμίνης:

Έρευνες σε υγιείς ενήλικες έδειξε ότι η χρήση της γλουταμίνης είτε εντερικά είτε παρεντερικά γίνεται καλά ανεκτή. Παράλληλα η παρεντερική χορήγηση της σε ασθενείς με σοβαρό καταβολισμό είναι ασφαλής για διάστημα 4 εβδομάδων κατά μέσο όρο. Γνωρίζουμε ότι η γλουταμίνη και οι κύριοι μεταβολίτες της, το γλουταμινικό οξύ και η αμμωνία περνούν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και μπορούν να ενεργοποιήσουν το κεντρικό νευρικό σύστημα. Στα άτομα που δόθηκε γλουταμίνη, μελετήθηκε η διανοητική τους κατάσταση και δεν παρατηρήθηκε κανένα κλινικό σύμπτωμα από αυτή. Επιπρόσθετα οι συγκεντρώσεις στο αίμα της αμμωνίας και του γλουταμινικού δεν αυξήθηκαν από τη χορήγηση γλουταμίνης. Η υψηλότερη δόση ήταν 0.57g/Kg την ημέρα. (Ziegler 1990)

- Οδός, δόση και χρόνος χορήγησης

Η γλουταμίνη είναι ένα δυσδιάλυτο στο νερό αμινοξύ (34.9g/dl στους 20°C). Σε ελεύθερη μορφή είναι θερμοευαίσθητη και σε συνηθισμένες συνθήκες θερμικής αποστείρωσης το 95% της αρχικής ποσότητας διασπάται σε αμμωνία και γλουταμινικό οξύ. Επομένως δεν μπορεί να αποστειρωθεί με θερμότητα. (McElroy 1995)

Στην παραδοσιακή παρεντερική διατροφή η γλουταμίνη δεν περιέχεται εξαιτίας της αστάθειας της. Για το λόγο αυτό χρησιμοποιείται με τη μορφή διπεπτιδίων. Το διπεπτίδιο Ala-Gln είναι σταθερό και μπορεί να υποστεί θερμική αποστείρωση. Ακόμη μπορεί να υδρολυθεί εύκολα σε αλανίνη και γλουταμίνη (Stehle 1989, Bai 1996, Morlion 1998, Lin 2000). Η δεύτερη μορφή με την οποία χρησιμοποιείται είναι το διπεπτίδιο γλυκυλ-γλουταμίνη (O'Riordain 1994, Wiren 1995, de Beaux 1998, Van Acker 2000). Έτοιμα σκευάσματα παρεντερικής σίτισης με γλουταμίνη είναι το Dipectiven και το Glamin.

Στην εντερική μορφή η γλουταμίνη περιέχεται σε διάφορα έτοιμα παρασκευάσματα, όπως το Alitraq, το Perative, το Immune Aid και το Traumacal, Stresson Multifibre.

Στις περισσότερες έρευνες η χορήγηση της γλουταμίνης έγινε ως ποσοστό του συνολικού φορτίου των αμινοξέων. Συνήθως το ποσοστό αυτό κυμαίνεται μεταξύ 15-35% του συνολικού μίγματος των αμινοξέων. Γενικά είναι αποδεκτό ότι ένας μετεγχειρητικός ασθενής απαιτεί 1.5g πρωτεΐνη/Kg την ημέρα. Έτσι η συνήθης δόση της γλουταμίνης πρέπει να είναι 0.3g/Kg την ημέρα και για έναν ασθενή 60-70Kg, η ποσότητα της χορηγούμενης γλουταμίνης είναι 20g την ημέρα (12-35g/ ημέρα). Οι βαρέως πάσχοντες με πολλαπλά τραύματα ή εγκαύματα αντιπροσωπεύουν μια πιο σοβαρή κατάσταση καταβολικού στρες και απαιτούν 2.0-2.5g πρωτεΐνη/Kg την ημέρα. Τέτοιοι ασθενείς χρειάζονται υψηλότερες δόσεις γλουταμίνης, της τάξης των 30g την ημέρα (25-35g/ ημέρα). (Wilmore 1998)

Υπάρχουν κάποιες προτεραιότητες, που αφορούν τη χρήση της γλουταμίνης κατά τη διάρκεια καταβολικού στρες και πρέπει να λαμβάνονται υπόψη. Η πρώτη προτεραιότητα αφορά το ανοσοποιητικό σύστημα και η απαίτηση σε γλουταμίνη ποικίλει ανάμεσα σε 2 με 6g την ημέρα, ανάλογα με τη σοβαρότητα της κατάστασης. Η δεύτερη προτεραιότητα αφορά τις αυξημένες απαιτήσεις του γαστρεντερικού σωλήνα και συστήνεται περίπου 10-20g την ημέρα. Η τρίτη προτεραιότητα πρέπει να αφορά την ενδοκυττάρια δεξαμενή γλουταμίνης. Έτσι σε καταβολικό στρες η κατανάλωση γλουταμίνης από την ενδοκυττάρια δεξαμενή είναι 6-12g. Λαμβάνοντας υπόψη και τη ροή της από τους μύς, που είναι περίπου 8-14g την ημέρα, η καθημερινή επιπρόσθετη ανάγκη φτάνει τα 12g σε χειρουργικό τραύμα και τα 25g σοβαρό τραύμα και μόλυνση (Morlion 1998). Η θεραπευτική δόση που συστήνεται από τον Ziegler και τους συνεργάτες του είναι 0.285-0.57g/Kg την ημέρα. (Ziegler 1990)

Η χορήγηση της γλουταμίνης μέσω της ενδοφλέβιας οδού είναι η πιο αξιόπιστη μέθοδος για την επίτευξη παρατεταμένης και συνεχούς αύξησης της συγκέντρωσης της στο αίμα. Η εντερική χορήγηση είναι ικανοποιητική, αλλά απαιτούνται επαρκείς ποσότητες γλουταμίνης και αμινοξέων αμέσως μετά τον τραυματισμό, για να αυξηθούν άμεσα τα επίπεδα της στο αίμα και στους σκελετικούς μύς. 50-70% της εντερικά χορηγούμενης γλουταμίνης, χρησιμοποιείται από τον εντερικό σωλήνα και

το ήπαρ σε φυσιολογικές συνθήκες. Η απορροφητική ικανότητα αυτών των οργάνων εξαρτάται από τη δόση και ο ρυθμός απορρόφησης μειώνεται όσο αυξάνεται η δόση. (Wilmore 1998)

Διάφορες έρευνες έχουν αποδείξει ότι οι υποθερμιδικές εντερικές διαίτες, εμπλουτισμένες σε γλουταμίνη, δεν παρέχουν την απαραίτητη ποσότητα γλουταμίνης που μπορεί να 'ξεφύγει' από τα σπλάχνα και να αυξήσει τις συγκεντρώσεις στο αίμα και στους μυς (Jensen 1996, Moore 1994, Wilmore 1998). Γι'αυτό το λόγο θα μπορούσε να χορηγηθεί επιπλέον ποσότητα γλουταμίνης είτε εντερικά είτε παρεντερικά. Εξάλλου η οδός χορήγησής της εξαρτάται από το θεραπευτικό στόχο (Wilmore 1998). Μια σειρά από μελέτες έχουν αποδείξει τα ευεργετικά κλινικά αποτελέσματα της εντερικής χορήγησης της γλουταμίνης. (Neu 1997, Jones 1999)

Ο χρόνος χορήγησης της γλουταμίνης διαδραματίζει σπουδαίο ρόλο. Πολλές έρευνες σε ζώα και σε ανθρώπους έχουν ξεκινήσει τη χορήγηση της γλουταμίνης πριν την έναρξη της μόλυνσης. Σε αυτές τις περιπτώσεις η γλουταμίνη έχει εμποδίσει την ανάπτυξη λοιμώξεων. Αυτό κυρίως επιτυγχάνεται από τη διατήρηση των επιπέδων της γλουταμίνης και την αποφυγή ανεπάρκειας σε αυτό. (Wilmore 1998)

▪ Η επίδραση της γλουταμίνης στα επίπεδα της αργινίνης

Ένα επιπρόσθετο όφελος από τη συμπληρωματική χορήγηση γλουταμίνης στη διατροφή είναι η διέγερση της παραγωγής αργινίνης από τους νεφρούς. Η αργινίνη αποτελεί ένα σημαντικό ανοσοενισχυτικό αμινοξύ που θα εξεταστεί στη συνέχεια. Η γλουταμίνη αυξάνει την εντερική παραγωγή της κιτρουλλίνης, η οποία μετατρέπεται σε αργινίνη στους νεφρούς. Στα ποντίκια εντερική διατροφή εμπλουτισμένη σε γλουταμίνη διεγείρει την νεφρική παραγωγή αργινίνης. (Hudijk 2000)

Ακόμη η εντερική χορήγηση της γλουταμίνης αύξησε τις συγκεντρώσεις της αργινίνης και της κιτρουλλίνης σε ασθενείς με πολλαπλά τραύματα. Οι ασθενείς αυτοί προσλάμβαναν την ίδια ποσότητα αργινίνης με την ομάδα ελέγχου και επομένως οι αυξημένες συγκεντρώσεις οφείλονται στην ενεργοποίηση της παραγωγής αργινίνης στους νεφρούς από τη γλουταμίνη. (Hudijk 1998)

✦ Ασθενείς που χορηγείται γλουταμίνη

- Ασθενείς στους οποίους χορηγείται γλουταμίνη

Ασθενείς που φαίνεται να επωφελούνται από την εντερική ή παρεντερική χορήγηση της γλουταμίνης είναι εκείνοι με τραύματα, μεγάλες επεμβάσεις, εγκαύματα, μεταμόσχευση μυελού των οστών, καρκινική καχεξία, δυσλειτουργία του γαστρεντερικού συστήματος, βαρέως πάσχοντες, νεογνά με ανωριμότητα του εντερικού σωλήνα ή νεκρωτική εντεροκολίτις ή πολύ χαμηλό βάρος γέννησης. (Souba 1990, van Acker 1999)

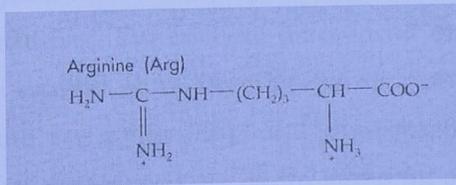
Από την άλλη στις περισσότερες κλινικές μελέτες ασθενείς με νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια και εγκεφαλοπάθεια είχαν αποκλειστεί από αυτές. (Ziegler 1997)

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5^ο

ΑΡΓΙΝΙΝΗ

❖ Μεταβολισμός της αργινίνης

Η αργινίνη θεωρείται ως μη απαραίτητο αμινοξύ τόσο για τα παιδιά όσο και για τους ενήλικες. Παρολαυτά σε διάφορα είδη ζώων έχει παρατηρηθεί περιορισμένη ανάπτυξη, χωρίς τη διατροφική πρόσληψη αργινίνης. Επομένως από πολλούς θεωρείται ως ημιαπαραίτητο αμινοξύ. Η αργινίνη είναι ένα βασικό αμινοξύ που περιέχει μια ομάδα γουανιδίνης στην πλάγια αλυσίδα. Τις τελευταίες δεκαετίες μελέτες έχουν δείξει ότι η αργινίνη είναι απαραίτητος μεσολαβητής για πολλές βιολογικές λειτουργίες. (Evoy 1998, Barbul 2000, Field 2000)



Η βιοχημεία της αργινίνης είναι πολύπλοκη και περιλαμβάνει πολλά μεταβολικά μονοπάτια και οργανικά συστήματα. Μέρος της γλουταμίνης που καταναλώνεται από το έντερο μεταβολίζεται σε κιτρουλλίνη και απελευθερώνεται στην πυλαία κυκλοφορία. Η κιτρουλλίνη προσλαμβάνεται από τους νεφρούς και μετατρέπεται σε αργινίνη. Η παραγωγή της κιτρουλλίνης από το έντερο, της αργινίνης από τους νεφρούς και της γλυκόζης και της ουρίας από το ήπαρ συνδέονται μεταβολικά και αυτός ο κύκλος ρυθμίζεται από τη διαφορετική δραστηριότητα των ενζύμων που είναι παρόντα σε αυτούς τους ιστούς.

Η αργινίνη αποτελεί συστατικό του κύκλου της ουρίας. Το 1932 ο Krebs ανακάλυψε τον κύκλο της ουρίας και παρατήρησε ότι η παραγωγή της ουρίας από το ήπαρ επιταχυνόταν από την προσθήκη ενός εκ των τριών αμινοξέων, της αργινίνης, της κιτρουλλίνης και της ορνιθίνης. Η προσθήκη αμμωνίας στην ορνιθίνη συνθέτει κιτρουλλίνη, η προσθήκη αμμωνίας στην κιτρουλλίνη συνθέτει αργινίνη. Από την αργινίνη σχηματίζεται ορνιθίνη και οι δυο NH-ομάδες που 'χάνονται' από την αργινίνη, σχηματίζουν ουρία. Το ένζυμο που καταλύει την αντίδραση αυτή είναι η αργινάση. Η δραστηριότητα της στο ήπαρ είναι πολύ μεγάλη και γι' αυτό το λόγο τα επίπεδά της ηπατικής αργινίνης είναι πολύ χαμηλά, ενώ η απελευθέρωσή της από το ήπαρ στην κυκλοφορία είναι περιορισμένη. (Cunningham 1993, Enoy 1998)

Το περιεχόμενο των ιστών σε αργινίνη και η δραστηριότητα της αργινάσης αυτών έχουν αντίστροφη σχέση. Οι νεφροί και οι μυς έχουν το 1% της περιεκτικότητας του ήπατος σε αργινάση, αλλά έχουν 10 φορές το περιεχόμενο σε αργινίνη. Το μεγαλύτερο ποσοστό της αργινίνης στο ήπαρ χρησιμοποιείται για το σχηματισμό της ουρίας. Τα επίπεδα νηστείας της αργινίνης στο πλάσμα είναι 75μM/L. (Enoy 1998)

Η αμμωνία μεταφέρεται μέσω της κυκλοφορίας του αίματος στο ήπαρ, με τη μορφή της γλουταμίνης ή της αλανίνης. Στη συνέχεια μεταφέρεται στα μιτοχόνδρια των κυττάρων του ήπατος και ενώνεται με το διττανθρακικό προς φωσφοκαρβαμίδιο. Το ένζυμο που καταλύει αυτή την αντίδραση είναι η φωσφοκαρβαμυλ-συνθετάση I. Αυτή η αντίδραση αποτελεί αντίδραση-κλειδί για τον κύκλο της ουρίας και ελέγχεται από τη συγκέντρωση της αργινίνης. Η αργινίνη μπορεί να θεωρηθεί ως ενδιάμεσο του κύκλου της ουρίας, που συσσωρεύεται, όταν η παραγωγή της ουρίας είναι ανεπαρκής, για να διευθετήσει την αμμωνία που παράγεται από τον καταβολισμό των αμινοξέων. Η συσσώρευση αυτή της αργινίνης ρυθμίζει τον κύκλο της ουρίας. (Enoy 1998)

Η κιτρουλλίνη είναι το κυριότερο τελικό προϊόν του εντερικού μεταβολισμού της γλουταμίνης και απελευθερώνεται από το έντερο στην κυκλοφορία. Υπολογίζεται ότι περισσότερο από το 25% της εντερικής γλουταμίνης απελευθερώνεται ως κιτρουλλίνη. Η πρόσληψή της από τους νεφρούς αντιστοιχεί στο 80% του ποσού που απελευθερώνεται από το έντερο. Στους νεφρούς η κιτρουλλίνη συνθέτει την αργινίνη, η οποία πηγαίνει στο αίμα. Επομένως οι νεφροί αποτελούν το κύριο όργανο,

υπεύθυνο για τη διατήρηση των επιπέδων της αργινίνης στο πλάσμα. (Cunningham 1993, Enoy 1998)

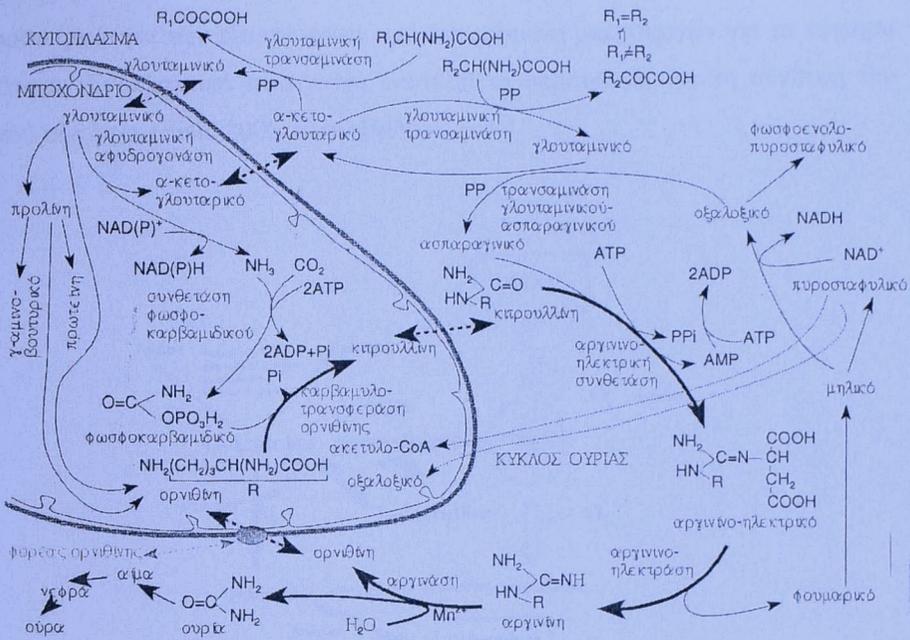
Παρόλο που ο εγκέφαλος διαθέτει ένζυμα του κύκλου της ουρίας και παράγει ουρία από κιτρουλλίνη, δε συμβάλλει σημαντικά στην οικονομία της αργινίνης και της ουρίας του σώματος. Ακόμα, αυτά τα ένζυμα έχουν περιγραφεί και στους ινοβλάστες, στα λευκοκύτταρα και στους ταχέως πολλαπλασιαζόμενους ιστούς. (Cunningham 1993)

Η αργινίνη αποτελεί ακόμη απαραίτητο συστατικό για τη σύνθεση της κρεατίνης. Η κρεατίνη είναι μέρος της φωσφοκρεατίνης, που αποτελεί ενεργειακό συστατικό του οργανισμού και συντίθεται αρχικά στους νεφρούς, όπου η αργινίνη και η γλυκίνη αντιδρούν προς σχηματισμό του γουανιδινοξικού οξέος. Το συστατικό αυτό στη συνέχεια μεθυλιώνεται στο ήπαρ και ο δότης της μεθυλ-ομάδας είναι η μεθειονίνη. Η κρεατίνη έπειτα φωσφορυλιώνεται στους μύς από το ATP προς σχηματισμό φωσφοκρεατίνης (Groff 1995) . Δηλαδή η αργινίνη αποτελεί το μοναδικό αμινοξύ που παρέχει την αμιδινο-ομάδα για τη σύνθεση της κρεατίνης, την κύρια αποθήκη των υψηλών ενεργειακών φωσφορικών, για την αναγέννηση του ATP στους μύς.

Οι πορείες της de novo σύνθεσης των πυριμιδινών και της αργινίνης συνδέονται με ένα κοινό υπόστρωμα: το φωσφοκαρβαμίδιο. Επιπρόσθετα το αργινοηλεκτρικό, που αποτελεί ενδιάμεσο του κύκλου της ουρίας συνδέεται με τον κύκλο του κιτρικού οξέος (Enoy 1998). Μια άλλη δράση της αργινίνης είναι και ο σχηματισμός της προλίνης, ενώ αποτελεί δομικό συστατικό των πρωτεϊνών. (Groff 1995)

2. Διαιτήσια και λειτουργικά ρόλα της αργινίνης στα ζώα

Ονομάζεται 'αμινοξύ' που μεταφέρεται τις ενέργειες των τροφικών υλικών κυρίως για τις πρωτεϊνικές ανάγκες της ζωικής παραγωγής. Τα αμινοξείδια είναι βασικά της ανάπτυξης, στο οποίο η αργινίνη μετατρέπεται σε ουρία και απελευθερώνεται εκκλιμακωτά μέσω της δράσης της αμινοξυδοκλάσας της ουρίας (Enoy 1998). Αυτή η πορεία της σύνθεσης πολυμερών μπορεί να αποτελέσει τη μηχανισμό με τον οποίο η αργινίνη αλληλεπιδρά με την αμινοξυδοκλάση. Η δράση της

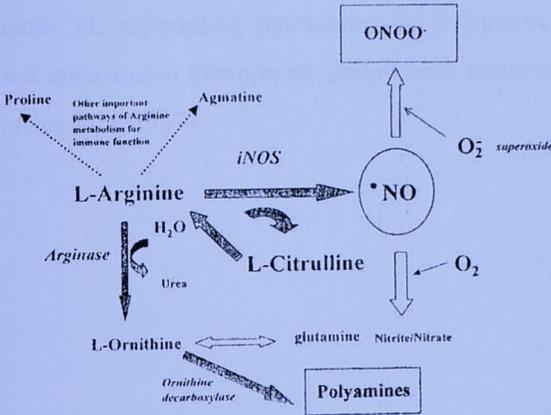


Εικόνα 12 Κύκλος της Ουρίας (Δημόπουλος 1993)

▪ Αργινίνη και η λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος

Δυο ‘μονοπάτια’ του μεταβολισμού της αργινίνης έχουν χαρακτηριστεί σημαντικά για τις ανοσοδιεγερτικές δράσεις της στους οργανισμούς. Το πρώτο είναι το μονοπάτι της αργινάσης, στο οποίο η αργινίνη μετατρέπεται σε ουρία και ορνιθίνη και σχηματίζει πολυαμίνες, μέσω της δράσης της αποκαρβοξυλάσης της ορνιθίνης (Field 2000). Αυτή η πορεία της σύνθεσης πολυαμινών, μπορεί να αποτελεί το μηχανισμό, με τον οποίο η αργινίνη αυξάνει τη μιτογένεση των λεμφοκυττάρων. Η δράση της

αργινάσης επίσης, θεωρείται το αποτελεσματικό μεταβολικό μονοπάτι για την κυτταροτοξικότητα των εξαρτώμενων από την αργινίνη μακροφάγων για τα κύτταρα των όγκων. Εναλλακτικά η αργινίνη αποτελεί το υπόστρωμα για τη σύνθεση του νιτρικού οξειδίου. (Field 2000, Enoy 1998)

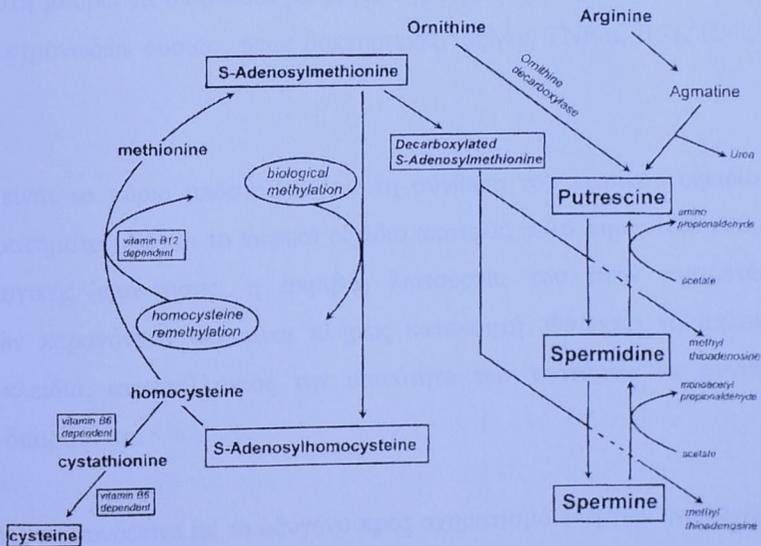


Εικόνα 13 Μεταβολισμός της αργινίνης στα κύτταρα του ανοσοποιητικού (Field 2000)

▪ Αργινίνη και πολυαμίνες

Η αργινίνη είναι η πρωταρχική ουσία για τη σύνθεση των πολυαμινών. Οι πολυαμίνες φαίνεται να κατέχουν ένα ρόλο-κλειδί στην κυτταρική διαίρεση, την αναδίπλωση του DNA και τη ρύθμιση του κυτταρικού κύκλου (Field 2000, Enoy 1998). Είναι σημαντικές για την κυτταρική ανάπτυξη και διαφοροποίηση και η αύξηση στη βιοσύνθεση τους στα ενεργοποιημένα λεμφοκύτταρα αποτελεί γεγονός σημαντικό για τη ρύθμιση της μιτογένεσης. Στις πολυαμίνες ανήκουν η πουτρεσκίνη, η σπερμίνη και η σπερμιδίνη. (Reynolds 1988)

Για την παρασκευή των πολυαμινών η ορνιθίνη μετατρέπεται σε πουτρεσκίνη μέσω της αποκαρβοξυλάσης της ορνιθίνης (Field 2000). Η πουτρεσκίνη μετατρέπεται σε σπερμιδίνη και σπερμίνη με τη διαδοχική προσθήκη αμινοπροπυλ-ομάδων. Ο δότης των ομάδων αυτών είναι η αποκαρβοξυλιωμένη S-αδενοσυλ-μεθειονίνη, η οποία σχηματίζεται από S-αδενοσυλ-μεθειονίνη μέσω του ενζύμου αποκαρβοξυλάσης της S-αδενοσυλ-μεθειονίνης. Η δράση του ενζύμου αυτού αυξάνεται με την ενεργοποίηση των λεμφοκυττάρων. Οι πολυαμίνες βρίσκονται σε αυξημένες συγκεντρώσεις σε αναπτυσσόμενα και αυξανόμενα κύτταρα και ρυθμίζονται ανάλογα με την κατάσταση διαφοροποίησης. (Susskind 1987)



Εικόνα 14 Σύνθεση των Πολυαμινών (Grimble 1998)

▪ Αργινίνη και σύνθεση νιτρικού οξειδίου

Το νιτρικό οξείδιο συντίθεται από αργινίνη, μέσω του ενζύμου συνθετάση του νιτρικού οξειδίου, που καταλήγει στο σχηματισμό νιτρικού οξειδίου και κιτρουλλίνης. Βρίσκεται παντού και κατέχει σημαντικούς ρόλους στη διατήρηση του τόνου των αγγείων, στην πήξη, στο ανοσοποιητικό και στο γαστρεντερικό σύστημα, ενώ εμπλέκεται σε ασθένειες, όπως σηψαιμία, υπέρταση και κίρρωση. (Field 2000, Enoy 1998)

Το ένζυμο συνθετάση του νιτρικού οξειδίου ανήκει σε μια οικογένεια ενζύμων, γνωστές ως συνθάσες του νιτρικού οξειδίου. Μια μορφή αυτών βρίσκεται στα κύτταρα του ανοσοποιητικού. Αυτό το ένζυμο είναι ικανό να παράγει μεγάλες ποσότητες νιτρικού οξειδίου, με ένα μηχανισμό που εξαρτάται από το ασβέστιο. Η παραγωγή αυτή μπορεί να διαρκέσει για μεγάλο χρονικό διάστημα και σε απάντηση διαφόρων φλεγμονωδών ουσιών, όπως βακτηριακές τοξίνες, TNF- α , IL-1, IL-2, IL-6 και IFN- γ .

Η αργινίνη είναι το κύριο υπόστρωμα για τη σύνθεση του νιτρικού οξειδίου σε βιολογικά συστήματα. Αν και το νιτρικό οξείδιο αποτελεί πολύ σημαντικό ρυθμιστή της ανοσολογικής απάντησης, η ακριβής λειτουργία του στην αντιμετώπιση μολυσματικών παραγόντων δεν είναι πλήρως κατανοητή. Φαίνεται να μπλοκάρει αντιδράσεις-κλειδιά, αναστέλλοντας την ικανότητα των κυττάρων να συνθέτουν DNA και να διαιρούνται.

Ακόμη μπορεί να συνδέεται με το οξυγόνο προς σχηματισμό ενεργών ενώσεων, που λειτουργούν ως ενδογενείς αντιμικροβιακοί παράγοντες. Επίσης το νιτρικό οξείδιο έχει αναφερθεί ότι πιθανότατα εμπλέκεται στην κυτταρική απόπτωση και νέκρωση και μπορεί να καταστρέψει τα κύτταρα του ανοσοποιητικού και τα περιβάλλοντα κύτταρα κατά την πορεία της επίθεσης σε ένα μολυσμένο κύτταρο. (Field 2000)

Η κύρια βιοχημική δράση του νιτρικού οξειδίου είναι η διέγερση της ευδιάλυτης γουανυλικής κυκλάσης. Στο ανοσοποιητικό σύστημα αυτή η πορεία είναι υπεύθυνη

για την κυτταροτοξικότητα των ενεργοποιημένων μακροφάγων και για την αναστολή της συσσώρευσης των ουδετερόφιλων. Οι κλώνοι των κυττοτοξικών T-κυττάρων εκφράζουν αυτή την πορεία όταν διεγείρονται από την IL-2. Το νιτρικό οξείδιο μπορεί να είναι απευθείας κυττοτοξικό στα κύτταρα-στόχους, ή μπορεί να αυξάνει την κυκλική μονοφωσφορική γουανοσίνη (cGAMP) των μακροφάγων και έτσι να ρυθμίζει τη δραστηριότητά τους.

Επίσης η παραγωγή νιτρικού οξειδίου από την αργινίνη έχει περιγραφεί και στα ενδοθηλιακά κύτταρα των αγγείων και στον εγκέφαλο των ποντικών. Στον εγκέφαλο προκαλεί αύξηση του cGAMP, διεγείροντας τη γουανυλική κυκλάση και έχει θεωρηθεί ότι η δράση της αργινίνης στο κεντρικό νευρικό σύστημα, όπως οι εκκριτογόνες δράσεις στην υπόφυση, μπορεί να πραγματοποιούνται μέσω αυτού του μηχανισμού. (Kirk 1990)

Από την άλλη η εντερική χορήγηση της αργινίνης σε βαρέως πάσχοντες οδήγησε σε ορνηθίνη και δεν επηρέασε ούτε το μεταβολισμό των πρωτεϊνών ούτε την παραγωγή νιτρικού οξειδίου. (Preiser 2001)

▪ Η εκκριτογόνος δράση της αργινίνης

Η αργινίνη έχει πολλαπλή και ισχυρή εκκριτογόνο δράση σε διάφορους ενδοκρινείς αδένες. Ενδοφλέβια έγχυση της σε υγιείς ενήλικες σε δόσεις των 30g σε 30 λεπτά (ή 0.5g/Kg σε παιδιά) προκαλεί σημαντική αύξηση στην έκκριση της αυξητικής ορμόνης από την υπόφυση. Αυτό συμβαίνει και μετά από του στόματος χορήγηση αργινίνης. Ακόμη η ενδοφλέβια έγχυση της οδηγεί σε απελευθέρωση προλακτίνης από την υπόφυση. Ενδοφλέβια, από του στόματος, ή μέσω δωδεκαδάκτυλου χορήγηση αργινίνης αυξάνει και την ινσουλίνη. Από όλα τα αμινοξέα η αργινίνη έχει την ισχυρότερη δράση στην έκκριση ινσουλίνης και η επίδρασή της είναι ισοδύναμη με την έγχυση και των 10 απαραίτητων αμινοξέων.

Η έγχυση ινσουλίνης στον άνθρωπο ακολουθείται από μια μικρή υπεργλυκαιμία, η οποία οφείλεται στην απελευθέρωση γλυκαγόνης από τα β κύτταρα του παγκρέατος. Ακόμη η αργινίνη αυξάνει την παγκρεατική σωματοστατίνη, το παγκρεατικό πολυπεπίδιο και την κατεχολαμίνη από τα επινεφρίδια και η απελευθέρωση όλων αυτών φαίνεται να συμβάλει στην ινσουλινοεκκριτική απάντηση στην αργινίνη. (Cunningham 1993)

▪ Η αργινίνη και ο μεταβολισμός του αζώτου

Κατά μια άποψη η αργινίνη δεν είναι απαραίτητη για τη διατήρηση της ισορροπίας του αζώτου στους υγιείς ενήλικες. Σε διάφορες όμως καταστάσεις, όπως σοβαρό στρες (σήψη, τραύμα) η αργινίνη γίνεται απαραίτητο αμινοξύ, για την ισορροπία του αζώτου και τη φυσιολογική λειτουργία του οργανισμού. Ο μεταβολισμός των πρωτεϊνών μπορεί ακόμη να επηρεαστεί από μεταβολές στην πρόσληψη αργινίνης. Ζώα που έχουν χάσει το 40% του βάρους τους έδειξαν αυξημένο ρυθμό αναστροφής του αρνητικού ισοζυγίου αζώτου και αύξησαν το σωματικό βάρος τους, όταν η διαίτα περιελάμβανε 0.5% αργινίνη (Kirk 1990). Τα νεαρά ενήλικα ποντίκια, όταν τρέφονται με δίαιτες ελεύθερες σε αργινίνη μεγαλώνουν φυσιολογικά, αλλά χάνουν το βάρος τους και πεθαίνουν όταν υποστούν μικρό τραυματισμό, εκτός και αν προσλάβουν αργινίνη αμέσως μετά (Seifter 1978). Επιπλέον, όταν στα ποντίκια που παίρνουν επαρκή αργινίνη για ανάπτυξη και αναπαραγωγή, χορηγηθεί 24% αργινίνη παρατηρείται μικρότερη απώλεια βάρους μετεγχειρητικά, ενώ μειώνεται η απώλεια αζώτου εξαιτίας του τραύματος. (Chyun 1984)

Σε ασθενείς με χολοκυστεκτομή η πρόσληψη 30g αργινίνης Hcl την ημέρα οδηγεί σε καλύτερη ισορροπία αζώτου, όπως φαίνεται από την απώλεια αζώτου στα ούρα (Kirk 1990). Η προσθήκη 25g αργινίνης στην καθημερινή διατροφή ασθενών με καρκίνο, που είχαν υποβληθεί σε σοβαρή εγχείρηση, είχε ως αποτέλεσμα την πιο γρήγορη επίτευξη θετικού ισοζυγίου αζώτου, σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου, που προσλάμβανε συμπλήρωμα γλυκίνης. (Daly 1988)

▪ Αργινίνη και σύνθεση κολλαγόνου

Μια ακόμα μοναδική δράση της αργινίνης στο μεταβολισμό των πρωτεϊνών είναι η συμμετοχή της στη σύνθεση του κολλαγόνου. Ποντίκια με διάφορα τραύματα αναρρώνουν γρηγορότερα, όταν στην τροφή τους συμπεριληφθεί αργινίνη. Αυτό οφείλεται στη σημαντική αύξηση της σύνθεσης κολλαγόνου στα τραύματα, όπως φαίνεται από το περιεχόμενο σε υδροξυπρολίνη. Η υδροξυπρολίνη βρίσκεται σχεδόν αποκλειστικά στο κολλαγόνο και επομένως αποτελεί καλό δείκτη της σύνθεσής του στα τραύματα (Chyun 1984, Seifter 1978). Φαίνεται ακόμη από την έρευνα ότι η χορήγηση αργινίνης αμέσως μετά την επέμβαση και για 3 ημέρες, είναι το ίδιο αποτελεσματική για την επούλωση των τραυμάτων όσο και η χορήγηση αργινίνης καθόλη τη μετατραυματική περίοδο. (Seifter 1978)

Σε μελέτες που έγιναν σε ποντίκια, βρέθηκε χαμηλή συγκέντρωση αργινίνης και ορνιθίνης στους τραυματισμένους μυς. Παράλληλα βρέθηκε αυξημένη δραστηριότητα του ενζύμου αργινάση. Η αυξημένη διαθεσιμότητα της ορνιθίνης μπορεί να αποτελεί πλεονέκτημα για τη διαδικασία της επούλωσης, αφού αποτελεί πρόδρομη ουσία για τη σύνθεση προλίνης και επομένως για το σχηματισμό κολλαγόνου (Albina 1988). Επιπλέον, φαίνεται ότι διάλυμα 1% αργινίνης HCl σε πειραματόζωα μειώνει την απώλεια βάρους, επιταχύνει την επούλωση και έχει ισχυρή θυμοτροπική δράση, όπως αποδεικνύεται από το βάρος του θύμου αδένος. Απαραίτητη προϋπόθεση είναι η ακέραη λειτουργία του άξονα υποθάλαμος- υπόφυση. (Barbul 1983)

Η επίδραση της αργινίνης στην επούλωση των τραυμάτων στους ανθρώπους έχει επίσης μελετηθεί. Σε υγιείς ενήλικες δόθηκαν φαρμακολογικές δόσεις αργινίνης (25g/ημέρα) και παρατηρήθηκε αύξηση της ποσότητας της υδροξυπρολίνης σε περιοχή που προκλήθηκε τραυματισμός (εμφύτευση καθετήρα από πολυτετραφλουοροαιθυλένιο). (Barbul 1990)

Ο ακριβής μηχανισμός της δράσης της αργινίνης στη σύνθεση του κολλαγόνου είναι άγνωστος. Αποτελεί την πρόδρομη ουσία για την προλίνη και την υδροξυπρολίνη, μέσω της πορείας: αργινίνη → ορνιθίνη → γλουταμινικό οξύ → ημιαλδεΐδη → προλίνη.

Μια άλλη εξήγηση στηρίζεται στην ισχυρή εκκριτογόνο δράση της στην υπόφυση και συγκεκριμένα στην παραγωγή της αυξητικής ορμόνης. Φαίνεται ότι η ορμόνη αυτή ενισχύει την επούλωση των τραυμάτων και συνεπώς η αργινίνη μπορεί να αυξάνει τα επίπεδά της τόσο, ώστε να προκαλείται θετική δράση στην επούλωση (Barbul 1990, Seifter 1978). Από την άλλη 25g αργινίνης σε ασθενείς δεν αύξησαν τα επίπεδα της αυξητικής ορμόνης, παρόλο που παρατηρήθηκε σημαντική άνοδος στο πλάσμα του IGF-1. (Daly 1988)

Επιπλέον, η αργινίνη μπορεί να επηρεάζει την επουλωτική διαδικασία μέσω της επίδρασης της στην ινσουλινική αντίσταση (Daly 1987)

Όσον αφορά συγκεκριμένα μαζί με την β -2 ουσία την αντιφλεγμονώδη δράση της IL-2. Συγκεκριμένα είναι οι κυτταροτοξικοί Τ-κλιμακίτες που παράγουν την IL-2 και η επίδραση των αμινοξέων ιδιαίτερα της αργίνης. Αυτά τα αμινοξέα προκαλούνται στα Τ-κλιμακίτες με την IL-2 και προκαλούνται σε υψηλότερες δόσεις IL-2, γι' αυτό και υποδεικνύεται ότι η άνοδος των αμινοξέων αυξάνει την ανοσοαποκρισική δράση της IL-2 για μέρη, τόσο από τα υδατικά επιμέρη των κυτταροτοξικών Τ-κλιμακίων που αυξάνει στην ανοσοαπόκριση των Τ-κλιμακίων και αυξάνει την παραγωγή της IL-2, καθώς επίσης και να αυξάνει την ανοσοαπόκριση της.

Παράλληλα στην άνοδο αυτή αυξάνεται και η καταβολιστική των IAA, αυξάνει τον ενεργειακό τους υπό την IL-2, ενώ φαίνεται ότι η αργινίνη είναι απαραίτητη για τη άνοδο της IL-2. Η επίδραση της Ισολευκίνης των IAA αυξάνει σημαντικά μαζί με την άνοδο κυτταροτοξικών Τ-κλιμακίων η προέγερση της ανοσοαπόκρισης της αργίνης, και από τα άμεσο αποτέλεσμα της άνοδος κυτταροτοξικών Τ-κλιμακίων που αυξάνει την παραγωγή της IL-2 (Daly 1987).

Σε μια άλλη άποψη οι παρατηρήσεις η αργινίνη είναι να αυξάνει οι αντιφλεγμονώδη των Τ-κλιμακίων και να αυξάνει την άνοδο των κυτταροτοξικών Τ-κλιμακίων και αυξάνει την παραγωγή της IL-2. Η αργινίνη αυξάνει οι αντιφλεγμονώδη των Τ-κλιμακίων και αυξάνει την άνοδο των κυτταροτοξικών Τ-κλιμακίων και αυξάνει την παραγωγή της IL-2. Η αργινίνη αυξάνει οι αντιφλεγμονώδη των Τ-κλιμακίων και αυξάνει την άνοδο των κυτταροτοξικών Τ-κλιμακίων και αυξάνει την παραγωγή της IL-2.

▪ Αργινίνη και ανοσοποιητικό σύστημα

Η αργινίνη παίζει σημαντικό ρόλο και στο ανοσοποιητικό σύστημα και η συμπληρωματική χορήγησή της αποτελεί χρήσιμο θεραπευτικό μέσο για την πρόληψη της σήψης μετά από σοβαρό τραυματισμό. Σε πειραματόζωα οδήγησε σε βελτίωση του μεταβολισμού και σε ενίσχυση του ανοσοποιητικού συστήματος. Συγκεκριμένα αύξησε σημαντικά τη μεταβολική κατανάλωση ενέργειας κατά την ανάπαυση και την *in vivo* κυτταρική ανοσία. (Saito 1987)

Όταν δοθεί συμπληρωματικά μαζί με την IL-2 ενισχύει την αντιογκογονική δράση της IL-2. Συγκεκριμένα όλοι οι παράμετροι, όπως η εμφάνιση όγκων, η ανάπτυξη τους και η επιβίωση των οργανισμών βελτιώθηκαν αρκετά. Αυτά τα ευεργετικά αποτελέσματα της αργινίνης με την IL-2 δεν παρατηρήθηκαν σε υψηλότερες δόσεις IL-2, γεγονός που υποδηλώνει ότι η εντερική χορήγηση αργινίνης βελτιώνει την ανοσοθεραπευτική δράση της IL-2 στο μέγιστο, πέρα από το οποίο επιπλέον ενίσχυση δεν παρατηρείται. Αυτό μπορεί να οφείλεται στην ικανότητα της αργινίνης να αυξάνει την παραγωγή της IL-2, καθώς επίσης και να μεταβάλλει το μεταβολισμό της.

Παράλληλα στην έρευνα αυτή αυξήθηκε και η κυττοτοξικότητα των LAK κυττάρων που ενεργοποιούνται από την IL-2, ενώ φαίνεται ότι η αργινίνη είναι απαραίτητη για τη γένεσή τους *in vitro*. Η αύξηση της δραστηριότητας των LAK κυττάρων συσχετίστηκε με τη σύνθεση πολυαμινών. Εξάλλου η προσθήκη ενός αναστολέα της αποκαρβοξυλάσης της ορνιθίνης, που είναι το ένζυμο περιορισμού για τη σύνθεση πολυαμινών, ανέστειλε την κυττοτοξικότητα των λεμφοκυττάρων. (Lieberman 1992)

Σε μια άλλη έρευνα σε πειραματόζωα, η αργινίνη έδειξε να ρυθμίζει τη δραστηριότητα των T-λεμφοκυττάρων και να ενισχύει την ανάπτυξη των κυτταροτοξικών T-λεμφοκυττάρων. *In vitro* η προεπάωση με φαρμακολογικές δόσεις αργινίνης οδήγησε σε ενίσχυση των κυτταροτοξικών T-λεμφοκυττάρων, των φυσικών φονικών κυττάρων και της μιτογένεσης των T-κυττάρων μετά από 72 ώρες. *In vivo* ενίσχυσε τη δράση των NK μόνο όταν τα πειραματόζωα είχαν προσλάβει poly-IC για

την ενδογενή αύξηση της ιντερφερόνης. Συνάμα παρατηρήθηκε αύξηση του υποδοχέα της IL-2. (Reynolds 1988)

Η αργινίνη ενισχύει την ανοσολογική απάντηση του οργανισμού για την αντιμετώπιση των όγκων, τόσο με την αύξηση της IL-2, όσο και με την ενίσχυση των κυτταροτοξικών T-λεμφοκυττάρων. Ακόμη οι δράσεις της είναι πιο έντονες στα κύτταρα του ανοσοποιητικού που έχουν διεγερθεί από κάποιο αντιγόνο (κυττοτοξικά T-λεμφοκύτταρα) ή έχουν προκληθεί *in vivo* (NK κύτταρα) ή *in vitro* (μακροφάγα) από εκείνες στα βασικά κύτταρα, υποδηλώνοντας ίσως μια αυξημένη ικανότητα να παράγει ή να χρησιμοποιεί ανοσορυθμιστικές λεμφοκίνες, όπως η IL-2 ή η ιντερφερόνη. (Daly 1990)

Σε υγιή πειραματόζωα η χορήγηση 1% αργινίνης Hcl αύξησε το βάρος του θύμου αδένα και τον αριθμό των θυμικών T-λεμφοκυττάρων. Ακόμη μειώνει ή και καταργεί τη μετατραυματική καταστολή των T-λεμφοκυττάρων. (Barbul 2000) Επίσης είναι απαραίτητη για τα ενεργοποιημένα κυττοτοξικά μακροφάγα, τα οποία μέσω ενός αποτελεσματικού μηχανισμού, αναστέλλουν την αναπνοή των μιτοχονδρίων, τη δράση της ακονιτάσης και τη σύνθεση του DNA σε ογκογονικά κύτταρα-στόχους. Από την έρευνα φάνηκε ότι, για να δράσουν τα ενεργοποιημένα μακροφάγα, πρέπει να εκτεθούν σε ένα δεύτερο σήμα, όπως η LPS. Κατά την απουσία της αργινίνης τα μακροφάγα δεν αντέδρασαν στην LPS και επομένως κρίνεται απαραίτητη και σε αυτή την περίπτωση. (Hibbs 1987)

Μια ακόμη έρευνα σε ποντίκια έδειξε ότι 2% αργινίνη βελτιώνει το ποσοστό επιβίωσης μετά από μολύνσεις, καθώς και την ικανότητα εξόντωσης των βακτηρίων, που έχουν εισέλθει στον οργανισμό, μετά από καταστροφή του εντερικού βλεννογόνου. Ο μηχανισμός δράσης είναι η παραγωγή νιτρικού οξειδίου από τα μακροφάγα κύτταρα του οργανισμού. Και αυτό γιατί η χρήση αναστολέα του νιτρικού οξειδίου (NNA) ανέστρεψε ολοκληρωτικά την ευεργετική δράση της αργινίνης στην απομάκρυνση των βακτηρίων. (Gianotti 1993)

Σε καλλιέργειες λεμφοκυττάρων από ποντίκια διαπιστώθηκε πως η συμπληρωματική χορήγηση αργινίνης είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση του πολλαπλασιασμού των CD3 T-λεμφοκυττάρων, μετά από ενεργοποίησή τους με anti-CD3. Η ορνιθίνη δεν είχε το

ίδιο αποτέλεσμα, πράγμα που σημαίνει ότι η δράση της αργινίνης δεν οφείλεται στην σύνθεση ορνιθίνης και πολυαμινών. Από την άλλη η κιτρουλλίνη επέφερε το ίδιο αποτέλεσμα, αλλά σε πολύ υψηλότερες τιμές. Ακόμα η αργινίνη σε συγκέντρωση 100μmol/L αύξησε τα CD8+ T-κύτταρα, αλλά όχι και τα CD4+. Επιπλέον αυξήθηκαν τα αθώα T-λεμφοκύτταρα. Οι ερευνητές υποθέτουν πως η αργινίνη απαιτείται για τη μετατροπή των αθώνων T-κυττάρων σε κύτταρα μνήμης, ενώ έχει σημαντικό ρόλο στην ωρίμανση των CD8+ T-κυττάρων. Τέλος παρατηρήθηκε αύξηση της παραγωγής και της χρησιμοποίησης της IL-2. (Ochoa 2001)

Όταν χορηγηθεί σε ανθρώπους ενισχύει τη μιτογένεση των περιφερειακών λεμφοκυττάρων, όταν αυτά διεγείρονται από φυτοαιμοσυγκολλητίνη και ConA. (Barbul 1990, Cunningham 1993, Brittenden 1994, Efron 1991) Σε 30 ασθενείς με καρκίνο στο γαστρεντερικό, χορηγήθηκαν 25g αργινίνης την ημέρα εντερικά και για 7 μέρες μετά την εγχείρηση. Η συμπληρωματική χορήγησή της ενίσχυσε την απάντηση των λεμφοκυττάρων σε μιτογόνα, αύξησε τα CD4+ T-λεμφοκύτταρα και τα επίπεδα της αργινίνης από 75μM/L σε 200μM/L. (Daly 1988)

Σε υγιείς εθελοντές η κατανάλωση 30g την ημέρα για 7 μέρες αύξησε τη βλαστογένεση περιφερειακών λεμφοκυττάρων, μετά από διέγερση με φυτοαιμοσυγκολλητίνη και ConA. Η δράση της ήταν ραγδαία μια και η αύξηση παρατηρήθηκε 3 μέρες μετά την έναρξη της χορήγησης. Αν και κανείς από τους εθελοντές δεν ήταν ανοσοκατεσταλμένος, το συμπλήρωμα αύξησε τη βλαστογένεση των λεμφοκυττάρων κατά 200%. (Barbul 1981) Η διατήρηση ή ακόμα και η ενίσχυση της βλαστογένεσης των T-λεμφοκυττάρων έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς της μονάδας εντατικής θεραπείας στους οποίους χορηγήθηκαν μεγάλες ποσότητες αργινίνης. (Kirk 1990)

Σε πιο πρόσφατες μελέτες η ίδια ποσότητα αργινίνης βρέθηκε να μειώνει την ποσότητα των T-κατασταλτικών και να αυξάνει σημαντικά το ποσοστό των T-βοηθητικών προς τα T-κατασταλτικά κύτταρα. (Cunningham 1993) Η ενδοφλέβια χορήγηση μίγματος αργινίνης-γλυκίνης αύξησε τα αυτόνομα ερεθίσματα στο θύμο αδένι, ενώ παράλληλα μείωσε τη συμπαθητική δράση στο σπλήνα. Η παρασυμπαθητική διέγερση του θύμου αδένι οδηγεί σε απελευθέρωση T-

λεμφοκυττάρων, ενώ η μειωμένη φυγόκεντρος δραστηριότητα του σπλήνα πιθανότατα διευκολύνει τη δράση των φυσικών φονικών κυττάρων. (Barbul 2000)

Σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού 30g αργινίνης αύξησαν τη διέγερση των λεμφοκυττάρων από μιτογόνα, την κυττοτοξικότητα των φυσικών φονικών κυττάρων και των LAK κυττάρων. Επομένως και σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού η αργινίνη ενισχύει σημαντικά την άμυνα του οργανισμού και πρέπει να έχει κάποιο ρόλο στη θεραπεία του. (Brittenden 1994)

Συμπερασματικά η αργινίνη βελτιώνει το ισοζύγιο αζώτου, επιταχύνει την επούλωση των τραυμάτων, ενισχύει το ανοσολογικό σύστημα αυξάνοντας τη δραστηριότητα των T-λεμφοκυττάρων, των μακροφάγων και των φυσικών φονικών κυττάρων. Ακόμη αυξάνει την παραγωγή της IL-2, έχει εκκριτογόνο και θυμοτροπική δράση. Σκευάσματα εντερικής διατροφής που κυκλοφορούν εμπλουτισμένα με αργινίνη είναι το Impact, το Perative και το Immune Aid.

▪ Παρενέργειες από τη χορήγηση αργινίνης

Η χορήγηση αργινίνης σε φαρμακολογικές δόσεις (25-30g) έχει συνοδευτεί από ήπια ανορεξία (Barbul 1990), διάρροια (Barbul 1990, Barbul 1981, Daly1988), φούσκωμα (Barbul 1990, Daly1988), κοιλιακές κράμπες (Daly1988) και ναυτία (Daly1988, Barbul 1981). Οι παρενέργειες αυτές οφείλονται πιθανότατα στο υψηλό ωσμωτικό φορτίο και η αφαίρεση από τα διαλύματα βιταμινών και ηλεκτρολυτών μείωσε την ωσμωτικότητα και εξαφάνισε τα συμπτώματα. (Daly1988)

▪ Αργινίνη, ω-3 λιπαρά οξέα και RNA

Μετά την ανακάλυψη ότι διάφορα θρεπτικά συστατικά ενισχύουν την άμυνα του οργανισμού σε καταβολικές καταστάσεις, όπως σήψη, τραύματα και εγκαύματα, δημιουργήθηκαν εντερικές δίαιτες που περιέχουν συνδυασμούς αυτών, προκειμένου να διαπιστωθεί αν τα αποτελέσματα τους στους ασθενείς είναι πιο ευεργετικά από τη μεμονωμένη χορήγησή τους. Μια σειρά από έρευνες σε ανθρώπους έχει μελετήσει τη δράση του συνδυασμού της αργινίνης με τα ω-3 λιπαρά οξέα και το RNA. (Enoy 1998)

Σε μια πολυκεντρική, προοπτική, τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη χρησιμοποιήθηκε εντερική διαίτα εμπλουτισμένη με αργινίνη, ω-3 λιπαρά οξέα και νουκλεοτίδια σε 296 ασθενείς με τραύμα, εγχείρηση ή σηψαιμία. Οι ασθενείς στους οποίους δόθηκε η διαίτα είχαν στατιστικά σημαντική αύξηση ($P=0.0001$) της αργινίνης και της ορνιθίνης στο πλάσμα μέχρι την έβδομη ημέρα που πραγματοποιήθηκε η έρευνα. Ο ρυθμός θνησιμότητας δεν ήταν διαφορετικός στις δυο ομάδες. Παρολαυτά, οι ασθενείς που είχαν ταξινομηθεί ως σηπτικοί είχαν μείωση του χρόνου παραμονής στο νοσοκομείο κατά 10 μέρες ($p=0.05$). Σε αυτούς παρατηρήθηκε ακόμη σημαντική μείωση της συχνότητας εμφάνισης μολύνσεων και βακτηριαιμιών. (Bower 1995)

Το ίδιο συμπλήρωμα (Impact) χορηγήθηκε σε άτομα που υποβλήθηκαν σε χειρουργικές επεμβάσεις από καρκίνο στο ανώτερο τμήμα του γαστρεντερικού συστήματος. Παρατηρήθηκε μείωση των σηπτικών επιπλοκών και του συνολικού κόστους θεραπείας σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. (Senkal 1997)

Ο Daly και οι συνεργάτες του έδειξαν ότι εντερική διαίτα με το συνδυασμό αυτών των θρεπτικών συστατικών μείωσε το χρόνο παραμονής στο νοσοκομείο κατά 22%, την εμφάνιση μολύνσεων και τραυμάτων (11% σε αντίθεση με 37% στην ομάδα ελέγχου) και ανέβασε στα φυσιολογικά επίπεδα τη μιτογένεση των T-λεμφοκυττάρων σε σύγκριση με μια απλή εντερική διατροφή, σε ασθενείς με καρκίνο στο γαστρεντερικό. (Daly 1992)

Εκτός όμως από τη μείωση των επιπλοκών μετά από επέμβαση στο γαστρεντερικό, ο συνδυασμός αυτών των συστατικών βελτιώνει την ανοσολογική απάντηση του οργανισμού μετεγχειρητικά και αποκαθιστά την ανοσοκαταστολή που εμφανίζεται. Έχει παρατηρηθεί αύξηση των συγκεντρώσεων των T-λεμφοκυττάρων, των T-βοηθητικών κυττάρων και των ενεργοποιημένων T-λεμφοκυττάρων. Επίσης τη 16^η μέρα χορήγησης του διαλύματος αυξήθηκε η IFN- γ , η οποία είχε μειωθεί, ενώ τη δεύτερη εβδομάδα η απάντηση των B-λεμφοκυττάρων ήταν υψηλότερη και οι συγκεντρώσεις των IgM και IgG ήταν αυξημένες. (Kemen 1995)

Η μονάδα εντατικής θεραπείας περιλαμβάνει μια μεγάλη κατηγορία παθήσεων, κάτι που δυσκολεύει τη μελέτη των αποτελεσμάτων της χρήσης ενός εντερικού διαλύματος, όπως το Impact. Παρολαυτά φαίνεται ότι οι ασθενείς που έλαβαν αυτό το διάλυμα είχαν σημαντική μείωση της νοσηρότητας της πάθησής τους. (Atkinson 1998) Και άλλες μελέτες καταλήγουν στο γεγονός ότι το Impact οδηγεί σε μείωση των βακτηριαιμιών, των νοσοκομειακών λοιμώξεων (Schilling 1996) καθώς και του χρόνου παραμονής στο νοσοκομείο μετά από εγχειρήσεις στο γαστρεντερικό. (Braga 1998, Braga 1999)

Επιπρόσθετα η χορήγηση του Impact σε ασθενείς με καρκίνο εμπόδισε τη μείωση τόσο της φαγοκυττάρωσης όσο και την αναπνευστική λειτουργία των πολυμορφοπύρηνων. Ακόμη αύξησε το νιτρικό οξείδιο σημαντικά στο πλάσμα και το πηλίκο CD4/CD8 αμέσως μετά την επέμβαση, ενώ μείωσε τη σύνθεση της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης και της IL-6. Παράλληλα αύξησε τη σύνθεση της προαλβουμίνης και της πρωτεΐνης δεσμεύουσα τη ρετινόλη (RBP), κάτι που υποδηλώνει μια αλλαγή από τη σύνθεση των πρωτεϊνών οξείας φάσης σε σύνθεση σπλαχνικών πρωτεϊνών, πιθανόν ως αποτέλεσμα των ω -3 λιπαρών οξέων στην ισορροπία των εικοσανοειδών. (Braga 1999)

Σε πολυτραυματίες το Impact μειώνει το σύνδρομο της συστηματικής φλεγμονώδους απάντησης (SIRS), του ινωδογόνου και της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης. (Weimann 1998) Σε καρκινοπαθείς αύξησε τον υποδοχέα α της IL-2 (IL-2Ra) και μείωσε την IL-6 και τους υποδοχείς της IL-1 (IL-1RII). Έτσι η ομάδα των ασθενών που πήρε το Impact είχε πιο αποτελεσματική απάντηση του ανοσοποιητικού συστήματος. (Gianotti 1999)

Η από του στόματος πρόσληψη του διαλύματος αυτού για 5 ημέρες πριν από κάποια καρδιακή εγχείρηση βελτιώνει προεγχειρητικά την άμυνα του οργανισμού, όπως αποδεικνύει η βελτιωμένη απάντηση υπερευαισθησίας καθυστερημένου τύπου (delayed hypersensitivity response), ο αυξημένος αριθμός των HLA-DR επιτόπων, η μειωμένη IL-6, ο μειωμένος αριθμός των μετεγχειρητικών λοιμώξεων και η καλύτερη νεφρική λειτουργία. Επομένως αυτά τα ευεργετικά αποτελέσματα υποστηρίζουν τη χρήση των ανοσοενισχυτικών διαλυμάτων διατροφής σε ασθενείς που υποβάλλονται σε καρδιακή επέμβαση και βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο για λοιμώξεις. Η χορήγηση συνίσταται να γίνεται 5 με 10 μέρες πριν την εγχείρηση. (Tepaske 2001)

Αντίθετα υπάρχουν και κάποιες έρευνες που αμφισβητούν την αποτελεσματικότητα του διαλύματος Impact. Σε εγκαυματίες ασθενείς δε βελτίωσε το κλινικό αποτέλεσμα σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Όμως το διάλυμα της ομάδας ελέγχου ήταν και αυτό ενισχυμένο σε ω-3 λιπαρά οξέα και περιείχε σημαντικές ποσότητες γλουταμίνης, η οποία αποτελεί ανοσοενισχυτικό αμινοξύ. Επομένως αυτή η έλλειψη θετικών αποτελεσμάτων από τη χορήγηση του Impact, μπορεί να οφείλεται στα ευεργετικά αποτελέσματα του διαλύματος της ομάδας ελέγχου (Replete). (Saffle 1997)

Παρόμοια φαίνεται να είναι τα αποτελέσματα και για μια ομάδα πολυτραυματιών στη μονάδα εντατικής θεραπείας, οι οποίοι προσέλαβαν είτε το Impact, είτε διάλυμα πλούσιο σε ω-6 και ω-3 λιπαρά οξέα και πρωτεΐνη. Και σε αυτή την περίπτωση το Impact δε φάνηκε να αποτελεί καλύτερη επιλογή από εκείνο της ομάδας ελέγχου. (Jeevanandam 1999)

- Αργινίνη και ω-3 λιπαρά οξέα

Σε μελέτη η εντερική διατροφή με αργινίνη και ω-3 λιπαρά οξέα ήταν ευεργετική για τους εγκαυματίες ασθενείς, αφού φαίνεται να μειώνει τα επεισόδια μολύνσεων και τη διάρκεια της νοσοκομειακής περίθαλψης. (Gottschlich 1990) Ακόμη ενισχύει την απάντηση των μονοκυττάρων, την έκκριση του TNF και την οξειδωτική δράση των ουδετερόφιλων σε βαρέως πάσχοντες. (Mendez 1997)

- Αργινίνη, γλουταμίνη, ω-3 λιπαρά οξέα και νουκλεοτίδια

Σε μια έρευνα που διεξήγαγαν ο Kudsk και οι συνεργάτες του, δόθηκε διαίτα εμπλουτισμένη σε αργινίνη, γλουταμίνη, ω-3 λιπαρά οξέα και νουκλεοτίδια ή μια ισοθερμιδική και ισοαζωτούχα διαίτα σε σοβαρά τραυματισμένους ασθενείς. Παράλληλα υπήρχε και μια ομάδα ασθενών που δεν μπορούσε να προσλάβει εντερική διατροφή. Παρατηρήθηκαν σημαντικά λιγότερες επιπλοκές από λοίμωξη (6%) στους ασθενείς που προσέλαβαν την εμπλουτισμένη διαίτα σε σύγκριση με την ομάδα της ισοθερμιδικής (41%, $P=0.02$) ή με την ομάδα που δε σιτίστηκε εντερικά (58%, $P=0.002$). Επίσης η παραμονή στο νοσοκομείο και στη μονάδα εντατικής θεραπείας ήταν σημαντικά χαμηλότερη στους ασθενείς που πήραν την ενισχυμένη διαίτα, ενώ οι ασθενείς που δε σιτίστηκαν είχαν το μεγαλύτερο ποσοστό επιπλοκών και το μεγαλύτερο νοσοκομειακό κόστος. (Kudsk 1996)

Ακόμη ο συνδυασμός αργινίνης, γλουταμίνης, ω-3 λιπαρών οξέων και νουκλεοτιδίων (Immunaid) έχει ως αποτέλεσμα τη σημαντική αύξηση των συνολικών λεμφοκυττάρων, των T-λεμφοκυττάρων και των T-βοηθητικών κυττάρων σε ασθενείς που έχουν υποστεί εγχείρηση σε σύγκριση με μια απλή εντερική διαίτα (Vivonex). (Moore 1994)

- Αργινίνη και γλουταμίνη

Η αργινίνη πιστεύεται ότι μπορεί να αποτελεί πρόδρομη ουσία για τη σύνθεση γλουταμίνης. Συγκεκριμένα, μέσω της αργινάσης μετατρέπεται σε ορνιθίνη, η οποία στα ηπατικά κύτταρα και μέσω της αμινοτρανσφεράσης της ορνιθίνης μετατρέπεται σε γλουταμινική ημιαλδεύδη. Η τελευταία ένωση οδηγεί στο γλουταμινικό οξύ, το οποίο με τη συνθετάση της γλουταμίνης οδηγεί σε γλουταμίνη. Τη θεωρία αυτή υποστηρίζει έρευνα σε ασθενείς της μονάδας εντατικής θεραπείας, στους οποίους δόθηκε παρεντερικά διάλυμα με αργινίνη και γλουταμινικό οξύ, ενώ δεν περιείχε ορνιθίνη και γλουταμίνη. Μετά τη χορήγηση παρατηρήθηκε αύξηση των συγκεντρώσεων στο πλάσμα της γλουταμίνης και της ορνιθίνης. Η αύξηση της γλουταμίνης δε συσχετίστηκε με την αύξηση του γλουταμινικού οξέος και πιθανόν οφείλεται στην αργινίνη που υπήρχε στο διάλυμα. (Berard 2000)

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Τα τελευταία χρόνια η χρήση ανοσοδιεγερτικών διαλυμάτων που περιέχουν αργινίνη, γλουταμίνη, ω-3 λιπαρά οξέα, νουκλεοτίδια και ιχνοστοιχεία, όπως ψευδάργυρο και σελήνιο, έχει εδραιωθεί στην ενίσχυση του ανοσοποιητικού βαρέως πασχόντων ασθενών. Τα ειδικά διαλύματα με ανοσοδιεγερτική δράση που κυκλοφορούν σήμερα, είναι εμπλουτισμένα με δυο ή περισσότερες από τις παραπάνω ουσίες.

Οι έρευνες που έχουν πραγματοποιηθεί μέχρι τώρα αποδεικνύουν ότι η χορήγηση αυτών των διαλυμάτων αποτελεί ένα αποτελεσματικό και ασφαλή θεραπευτικό μέσο. Η νοσοκομειακή λοίμωξη μπορεί να μειωθεί κατά 75% και η διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο κατά 20%, όπως φαίνεται από μελέτες (Alexander 1993). Από την άλλη δε θα πρέπει να γίνεται χρήση αυτών σε όλους τους πληθυσμούς των ασθενών μια και στοιχίζουν περισσότερο από τις απλές φόρμουλες. Μόνο κάποιες κατηγορίες ασθενών φαίνεται να επωφελούνται από τις ανοσοενισχυτικές δίαιτες, όπως οι πολυτραυματίες, οι βαρέως πάσχοντες και οι ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε σοβαρές χειρουργικές επεμβάσεις.

Παρολαυτά χρειάζεται περαιτέρω έρευνα προκειμένου να επιβεβαιωθούν αυτά τα δεδομένα και να προσδιοριστεί ο καλύτερος συνδυασμός αυτών των διατροφικών στοιχείων. Ακόμη δεν έχουν επαρκώς μελετηθεί και άλλοι διατροφικοί παράγοντες, που ενδεχομένως παίζουν σημαντικό ρόλο στην ακεραιότητα και ενίσχυση του ανοσοποιητικού συστήματος. Η συνεχιζόμενη έρευνα σε αυτόν τον τομέα αποτελεί ευχή και ελπίδα όλων για την καλύτερη αντιμετώπιση των βαρέως πασχόντων.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Albina J E, Mills C D, Barbul A. Arginine and metabolism in wounds. *Am. J. Physiol.* 1988; 254:E459-E467
- Alexander W J. Immunoenhancement via Enteral Nutrition. *Arch Surg* 1993; 128:1242-1245
- Alexander W J. Immunonutrition: The role of ω -3 Fatty Acids. *Nutrition* 1998; 14:627-633
- Aosasa S, Mochizuki H, Yamamoto T, et al. A clinical study of the effectiveness of oral glutamine supplementation during Total Parenteral Nutrition: influence of mesenteric mononuclear cells. *JPEN* 1999; 23(5):S41-S44
- Atkinson S, Sieffert R N, Bihari D. A prospective, randomized, double-blind, controlled clinical trial of enteral immunonutrition in the critically ill. *Crit Care Med* 1998; 26(7):1164-1172
- Bai M, Jiang Z, Liu Y, et al. Effects of Alanyl-Glutamine on Gut Barrier Function. *Nutrition* 1996; 12:793-796
- Barbul A, Sisto D A, Efron G, et al. Arginine stimulates lymphocyte immune response in healthy human beings. *Surgery* 1981; 90(2):244-251
- Barbul A, Rettura G, Levenson S M, et al. Wound healing and thymotropic effects of arginine: a pituitary mechanism of action. *Am J Clin Nutr* 1983; 37:786-794
- Barbul A, Lazarou S A, Efron D T, et al. Arginine enhances wound healing and lymphocyte immune responses in humans. *Surgery* 1990; 108:331-337

Bastian L, Weimann A, et al. Clinical effects of supplemental enteral nutrition solution in severe polytrauma. *Unfallchirurg* 1998; 101(2):105-114

Beale R J, Bryg D J, Bihari D J. Immunonutrition in the critically ill: A systematic review of clinical outcome. *Crit Care Med* 1999; 27(12):2799-2805

Berard M P, Zazzo J F, Condat P, et al. Total Parenteral Nutrition enriched with arginine and glutamate generates glutamine and limits protein catbolism in surgical patients hospitalized in intensive care units. *Crit Care Med* 2000; 28:3637-3644

Biolo G, Toigo G, Ciocchi B, et al. Metabolic response to Injury and Sepsis: Changes in Protein Metabolism. *Nutrition* 1997; 13S:52S-57S

Braga M, Gianotti L, Vignali A, et al. Artificial nutrition after major abdominal surgery: Impact of route of administration and composition of the diet. *Crit Care Med* 1998; 26(1):24-30

Braga M, Gianotti L, Vignali A, et al. Perioperative Immunonutrition in patients Undergoing Cancer Surgery. *Arch Surg* 1999; 134:428-433

Brittenden J, Park K G M, Heys S D, et al. L-arginine stimulates host defenses in patients with breast cancer. *Surgery* 1994; 115:205-212

Bower R H, Cerra F B, 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; 23:436-449

Burke D J, Alverdy J C, Aoye E, et al. Glutamine-Supplemented Total Parenteral Nutrition Improves Gut Immune Function. *Arch Surg* 1989; 124:1396-1399

Calder P C. Glutamine and the immune system. *Clin Nutr* 1994; 13:2-8

- Cerra F B. Nutrient Modulation of Inflammatory and Immune function. *Am J Surg* 1991; 161:230-234
- Cerra F B, Benitez M R, Blackburn G L, et al. Applied Nutrition in ICU Patients. A consensus statement of the American College of Chest Physicians. *Chest* 1997; 111:769-778
- Chandra R K, Dayton D H. Trace element regulation of immunity and infection. *Nutr Res* 1982; 2:721-724
- Chandra R K, Mc Bean L D. Zinc and immunity. *Nutrition* 1994; 10(1):79-80
- Chang W K, Yang K D, Shaio M F. Effect of glutamine on Th₁ and Th₂ Cytokine Responses of Human Peripheral Blood Mononuclear Cells. *Clin Immun* 1999; 93(3):294-301
- Chiolero R, Revelly J P, Tappy L. Energy metabolism in Sepsis and Injury. *Nutrition* 1997; 13S:45S-51S
- Chyun J H, Griminger P. Improvement of Nitrogen Retention by Arginine and Glycine Supplementation and its relation to Collagen Synthesis in Traumatized Mature and aged Rats. *J Nutr* 1984;114:1697-1704
- Cunningham-Rundles S. Nutrient Modulation of the Immune Response. Marcel Dekker Inc. USA 1993
- Daly J M, Reynolds J, Thom A, et al. Immune and Metabolic Effects of Arginine in the Surgical Patient. *Ann Surg* 1988; 208(4):512-523
- Daly J M, Reynolds J, Sigal R, et al. Effect of dietary protein and amino acids on immune function. *Crit Care Med* 1990; 18(2): S86-S93

Daly J M, Lieberman M D, Goldfine J, et al. Enteral nutrition with arginine, RNA and omega-3 fatty acids in patients after operation: Immunologic, metabolic, and clinical outcome. *Surgery* 1992; 112:56-67

De Beaux A C, O'Riordain M G, Ross J A, et al. Glutamine-Supplemented Total Parenteral Nutrition Reduces Blood Mononuclear Cell Interleukin-8 Release in Severe Acute Pancreatitis. *Nutrition* 1998; 14:261-265

Δημόπουλος Κ Α. Μαθήματα Βιοχημείας. Αθήνα 1993

Earl S, Gardner M L G. The effects of elemental diets and glutamine supplementation on Intestinal absorptive function. *Clin Nutr* 1995; 14:134

Efron D T, Kirk S J, Regan M C, et al. Nitric oxide generation from L-arginine is required for optimal human peripheral blood lymphocyte DNA synthesis. *Surgery* 1991; 110:327-334

Efron D T, Barbul A. Arginine and Immunonutrition: A Reevaluation. *Nutrition* 2000; 16:73-74

Erickson K L, Hubbard N E. Dietary Fish Oil Modulation of Macrophage Tumoricidal Activity. *Nutrition* 1996; 12S:S34-S38

Evoy D, Lieberman M D, Daly JM, et al. Immunonutrition: The Role of Arginine. *Nutrition* 1998; 14:611-617

Fanslow W C, Kulkarni A D, Van Buren CT, et al. Effect of nucleotide restriction and supplementation on resistance to experimental murine candidiasis. *JPEN* 1988; 12:49-52

Field C J, Johnson I, Prat V C. Glutamine and arginine: immunonutrients for improved health. *Med Sci Sports Exerc* 2000; 32(7S):S377-S388

Frost P, Bihari D. The Route of Nutritional Support in the Critically Ill: Physiological and Economical Considerations. *Nutrition* 1997; 13S:58S-63S

Furukawa S, Saito H, Fukatsu K, et al. Glutamine-Enhanced Bacterial Killing by Neutrophils From Postoperative Patients. *Nutrition* 1997; 13:863-869

Furukawa S, Saito H, Inoue T, et al. Supplemental Glutamine Augments Phagocytosis and Reactive Oxygen Intermediate Production by Neutrophils and Monocytes from Postoperative Patients In Vitro. *Nutrition* 2000; 16:323-329

Galban C, Montejo J C, 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; 28:643-648

Gentilini O, Braga M, Gianotti L. Rational base and clinical results of immunonutrition. *Minerva Anestesiol* 2000; 66(5):362-366

Gianotti L, Alexander W J, Pyles T, et al. Arginine-Supplemented Diets Improve Survival in Gut-Derived Sepsis and Peritonitis by Modulating Bacterial Clearance. The Role of Nitric Oxide. *Ann Surg* 1993; 217(6):644-654

Gianotti L, Braga M, Fortis C, et al. A Prospective Randomized Clinical Trial on Perioperative Feeding with an Arginine-, Omega-3 Fatty Acid-, and RNA-Enriched Enteral Diet: Effect on Host Response and Nutritional Status. *JPEN* 1999; 23(6):314-320

Gottschlich M M, Jenkins M, Warden G D, et al. Differential effects of three enteral dietary regimens on selected outcome variables in burn patients. *JPEN* 1990; 14:225-236

Grant J P, Snyder P J. Use of L-Glutamine in Total Parenteral Nutrition. *J Surg Res* 1988; 44:506-513

- Grant J P. Nutritional support in Critically Ill Patients. *Ann Surg* 1994; 220(5):610-616
- Griffiths R D, Jones C, Palmer T E A. Six-Month Outcome of Critically Ill Patients Given Glutamine-Supplemented Parenteral Nutrition. *Nutrition* 1997;13(4):295-302
- Griffiths R D. Outcome of Critically Ill Patients after Supplementation with Glutamine. *Nutrition* 1997;13(7/8):752-754
- Grimble R F, Grimble G K. Immunonutrition: Role of Sulfur Amino Acids, Related Amino Acids and Polyamines. *Nutrition* 1998; 14:605-610
- Grimble R F. Nutritional Modulation of Cytokine Biology. *Nutrition* 1998; 14:634-640
- Groff J L, Gropper S S, Hunt S M. *Advanced Nutrition and Human Metabolism* (2nd ed). West Publishing Company USA 1995
- Grunfeld C, Feingold K. Regulation of Lipid Metabolism by Cytokines During Host Defense. *Nutrition* 1996;12(1S):S24-S26
- Hall J C, Heel K, McCauley R. Glutamine. *Br J Surg* 1996; 83:305-312
- Harward T R S, Coe D, Souba W W, et al. Glutamine Preserves Gut Glutathione Levels during Intestinal Ischaimia/Reperfusion. *J Surg Res* 1994; 56:351-355
- Heyland D K, Cook D J, Guyatt G H. Enteral nutrition in the critically ill patient: a critical review of the evidence. *Intensive Care Med* 1993;19(8):435-442
- Heyland D K, Novak F, Drover J W, et al. Should immunonutrition become routine in critically ill patients? A systematic review of evidence. *JAMA* 2001; 286(8):944-953

Heys S D, Walker L G, Smith I, et al. Enteral Nutritional Supplementation with Key Nutrients in Patients with Critical Illness and Cancer. A Meta-Analysis of Randomized Controlled Clinical Trials. *Ann Surg* 1999;229(4):467-477

Heys S D, Ashkanani F. Glutamine. *Br J Surg* 1999; 86:289-290

Heys SD, Wahle KW. Targeted Nutrition in the Critically Ill: A therapeutic Modality for the New Millennium? *Nutrition* 2001; 17(1):57-58

Hibbs J B, Vavrin Z, Taintor R R, L-Arginine is required for expression of the activated macrophage effector mechanism causing selective metabolic inhibition in target cells. *J Immunol* 1987; 138:550-565

Houdijk A P J, Rijnsburger E R, Jansen J, et al. Randomized Trial of glutamine-enriched enteral nutrition on infectious morbidity in patients with multiple trauma. *Lancet* 1998; 352:772-776

Houdijk A P J, Nijveldt R J, van Leeuwen P A M. Glutamine-enriched enteral feeding in trauma patients: Reduced infectious morbidity is not related to changes in endocrine and metabolic responses. *JPEN* 1999; 23(5):S52-S58

Houdijk A P J, van Leeuwen P A M. Glutamine-Enriched Enteral Nutrition in Multiple Trauma Patients. *Nutrition* 2000; 16:70-71

Huang Y C. Malnutrition in the Critically Ill. *Nutrition* 2001; 17:263-264

Janeway-Travers, Βλαχογιαννόπουλος Π Γ. Κλινική Ανοσοβιολογία. Ιατρικές Εκδόσεις Πασχαλίδης Π Χ. Αθήνα 1999

Jebb S A. Glutamine and the Gastrointestinal tract. *Clin Nutr* 1995;14:130-131

Jeevanandam M, Shahbazian L M, et al. Proinflammatory Cytokine Production by Mitogen-Stimulated Peripheral Blood Mononuclear Cells (PBMCs) in Trauma Patients Fed Immune-Enhancing Enteral Diets. *Nutrition* 1999; 15:842-847

Jensen G L, Miller R H, et al. A double-blind, prospective, randomized study of glutamine-enriched compared with standard peptide-based feeding in critically ill patients. *Am J Clin Nutr* 1996; 64:615-621

Jiang Z M, Cao J D, Zhu X G, et al. The Impact of Alanyl-Glutamine on Clinical Safety, Nitrogen Balance, Intestinal Permeability, and Clinical Outcome in Postoperative Patients: A Randomized, Double-Blind, Controlled Study of 120 Patients. *JPEN* 1999; 23(5):S62-S66

Jones C, Palmer T E A, Griffiths R D. Randomized Clinical Outcome Study of Critically Ill Patients Given Glutamine-Supplemented Enteral Nutrition. *Nutrition* 1999; 15(2):108-115

Juretic A, Spagnoli G C, Horig H, et al. Glutamine requirements in the generation of lymphokine-activated killer cells. *Clin Nutr* 1994; 13:42-49

Karlson P, Gerok W, Grob W, Σέκερης Κ Ε. Κλινική Παθολογική Βιοχημεία. Ιατρικές Εκδόσεις Λίτσας. Αθήνα 1993

Kemen M, Senkal M, Homann H H, et al. Early postoperative enteral nutrition with arginine- ω -3 fatty acids and ribonucleic acid-supplemented diet versus placebo in cancer patients: An immunologic evaluation of Impact. *Crit Care Med* 1995; 23(4):652-659

Kennedy B C, Hall G M. Metabolic support of critically ill patients: parenteral nutrition to immunonutrition. *Br J Anaesth* 2000; 85:85-88

Kew S, Wells S M, Yaqoob P, et al. Dietary Glutamine Enhances Murine T-lymphocyte Responsiveness. *J Nutr* 1999; 129:1524-1531

Kirk S G, Barbul A. Role of Arginine in Trauma, Sepsis, and Immunity. *JPEN* 1990; 14(5):226S-229S

Kudsk K A, Croce M A, Fabian T S, et al. Enteral Versus Parenteral Feeding. Effects on Septic Morbidity After Blunt and Penetrating Abdominal Trauma. *Ann Surg* 1992; 215(5):503-513

Kudsk K A, Minard G, Croce M A, et al. A Randomized Trial of Isonitrogenous Enteral Diets After Severe Trauma. An Immune-Enhancing Diet Reduces Septic Complications. *Ann Surg* 1996;224(4):531-543

Kudsk K A, Wu H, Fukatsu K, et al. Glutamine-Enriched Total Parenteral Nutrition Maintains Intestinal Interleukin-4 and Mucosal Immunoglobulin A Levels. *JPEN* 2000; 24(5):270-275

Levy J. Immunonutrition: The Pediatric Experience. *Nutrition* 1998; 14:641-647

Lieberman M D, Nishioka K, Redmond P, et al. Enhancement of Interleukin-2 Immunotherapy with L-Arginine. *Ann Surg* 1992; 215(2):157-165

Lin M T, Saito H, Chang K J, et al. Glutamine Enriched Total Parenteral Nutrition Improves Splenocyte Interferon- γ Production. *Nutr Res* 2000; 20(6):805-813

Long C L, Borghesi L, Stahl R, et al. Impact of Enteral Feeding of a Glutamine-Supplemented Formula on the Hypoaminoacidemic Response in Trauma Patients. *J Trauma* 1996; 40(1):97-102

Maham K L, Escott-Stump S. Krause's Food, Nutrition and Diet Therapy (10th ed). W B Saunders Company. USA 2000

McElroy B. The pharmaceutical production and stability of L-glutamine. *Clin Nutr* 1995; 14:137

McPhee S, Μουτσόπουλος Χ Μ. Παθολογική Φυσιολογία. Ιατρικές Εκδόσεις Λίτσας. Αθήνα 2000. 43-93

Mendez S, Jurkovich G J, Garcia I, et al. Effects of an Immune-Enhancing Diet in Critically Injured Patients. JPEN 1997; 42(5):933-941

Meydani S N. Effect of (n-3) Polyunsaturated Fatty Acids on Cytokine Production and Their Biologic Function. Nutrition 1996; 12S:S8-S14

Moore F A, Moore E E, Kudsk K A, et al. Clinical Benefits Of An Immune-Enhancing Diet For Early Postinjury Enteral Feeding. J Trauma 1994; 37(4):607-615

Morlion B J, Stehle P, Wachtler P, et al. Total Parenteral Nutrition With Glutamine Dipeptide After Major Abdominal Surgery. Ann Surg 1998; 227(2):302-308

Munoz C, Schlesinger L, Cavaillon J M. Interaction Between Cytokines, Nutrition And Infection. Nutr Res 1995; 15(12):1815-1844

Neu J, Roig J C, Meetze W H, et al. Enteral Glutamine supplementation for very low birth weight infants decreases morbidity. J Pediatr 1997; 131:691-699

Newsholme E A, Calder P C. The Proposed Role of Glutamine in Some Cells of the Immune System and Speculative Consequences for the Whole Animal. Nutrition 1997; 13(7/8):728-730

Ochoa J B, Strange J, Kearney P, et al. Effects of L-Arginine on the Proliferation of T Lymphocyte Subpopulations. JPEN 2001; 25(1):23-29

Ogle C K, Ogle J D, Mao J X, et al. Effect of Glutamine on Phagocytosis and Bacterial Killing by Normal and Pediatric Burn Patient Neutrophils. JPEN 1994; 18:128-133

Oldham K M, Bower P E. Oxidative stress in critical care: is antioxidant supplementation beneficial? J Am Diet Assoc 1998; 98(9):1001-1008

O'Flaherty L Bouchier-Hayes D J. Immunonutrition and surgical practice. Proc Nutr Soc 1999; 58(4):831-837

O'Riordain M G, Fearon K C H, Ross JA, et al. Glutamine-Supplemented Total Parenteral Nutrition Enhances T-Lymphocyte Response in Surgical Patients Undergoing Colorectal Resection. *Ann Surg* 1994; 220(2):212-221

Palmer T E A, Griffiths R D, Jones C. Effect of Parenteral L-Glutamine on Muscle in the Very Severely Ill. *Nutrition* 1996; 12(5):316-320

Parry-Billings M, Evans J, Calder P C, et al. Does Glutamine contribute to immunosuppression after major burns? *Lancet* 1990; 336:523-525

Parry-Billings M, Baigrie R J, Lamont PM, et al. Effects of Major and Minor Surgery on Plasma Glutamine and Cytokine Levels. *Arch Surg* 1992; 127:1237-1240

Preiser J C, Berre J, Van Gossum A, et al. Metabolic Effects of Arginine Addition to the Enteral Feeding of Critically Ill Patients. *JPEN* 2001; 25(4):182-187

Rayman M P. The importance of selenium to human health. *Lancet* 2000; 356:233-241

Reynolds J V, Daly J M, Zhang S, et al. Immunomodulatory mechanisms of arginine. *Surgery* 1988;104:142-151

Rombeau, Caldwell. *Clinical Nutrition. Parenteral Nutrition* (2nd ed). W. B. Saunders company. USA 1993

Romito R A. Early administration of enteral nutrients in critically ill patients. *AACN Clin Issues* 1995; 6(2):242-256

Rooyackers O E, Soeters P B, Saris W H M, et al. Effect of an enterally administered glutamine-rich protein on the catabolic response to a zymosan challenge in rats. *Clin Nutr* 1995;14:105-115

Roth E. Oral Glutamine: Does it Make Sense? *Nutrition* 2001; 17:52-53

Rudolph F B, Kulkarni A D, Schandle V B, et al. Involvement of dietary nucleotides in T lymphocyte function. *Adv Exp Med Biol* 1984; 165B:175-178

Saffle J R, Wiebke G, Jennings K, et al. Randomized Trial of Immune-Enhancing Enteral Nutrition in Burn Patients. *J Trauma*; 42(5):793-802

Saito H, Trocki O, Wang S L, et al. Metabolic and Immune Effects of Dietary Arginine Supplementation After Burn. *Arch Surg* 1987; 122:784-789

Saito H, Furukawa S, Matsuda T. Glutamine as an Immunoenhancing Nutrient. *JPEN* 1999; 23(5):S59-S61

Shears G J, Deutschman C S. Common nutritional issues in pediatric and adult clinical care medicine. *Crit Care Clin* 1997;13(3):669-690

Scheltinga M R, Young L S, Benfell K, et al. Glutamine-Enriched Intravenous Feedings Attenuate Extracellular Fluid Expansion After a Standard Stress. *Ann Surg* 1991; 214(4):385-395

Schilling J, Vranjes N, Fierz W, et al. Clinical Outcome and Immunology of Postoperative Arginine, ω -3 Fatty Acids, and Nucleotide-Enriched Enteral Feeding: a Randomized Prospective Comparison With Standard Enteral and Low Calorie/Low Fat IV Solutions. *Nutrition* 1996;12:423-429

Schneider H, Atkinson S W. Immunonutrition-fact or fad. *J Nutr Health Aging* 2000; 4(2):120-123

Seifter E, Rettura G, Barbul A, et al. Arginine: An essential amino acid for injured rats. *Surgery* 1978; 84(2):224-230

Semba R D. The Role of Vitamin A and Related Retinoids In Immune Function. *Nutr Rev* 1998; 56(1):S38-S48

Senkal M, Mumme A, Eickhoff U. Early postoperative enteral immunonutition: Clinical outcome and cost-comparison analysis in surgical patients. Crit Care Med 1997; 25(9):1489-1496

Shenkin A. Micronutrients and Outcome. Nutrition 1997; 13(9):825-828

Shils M E, Olson J A, Shike M. Modern Nutrition in Health and Disease (8th ed). Williams and Wilkins. USA 1994

Souba W W, Klimberg S, Hautamaki R D, et al. Oral Glutamine Reduces Bacterial Translocation following Abdominal Radiation. J Surg Res 1990; 48:1-5

Souba W W, Klimberg S, Plumleh D A, et al. The Role of Glutamine in Maintaining a Healthy Gut and Supporting the Metabolic Response to Injury and Infection. J Surg Res 1990; 48:383-391

Spittler A, Winkler S, et al. Influence of Glutamine on the Phenotype and Function of Human Monocytes. Blood 1995; 86(4):1564-1569

Stehle P, Mertes N, Puchstein C, et al. Effect of parenteral glutamine peptide supplements on muscle glutamine loss and nitrogen balance after major surgery. Lancet 1989; 1:231-233

Susskind B M, Chandrasekaran J. Inhibition of cytolytic T lymphocyte maturation with ornithine, arginine, and putrescine. J Immunol 1987; 139:905-912

Takala J. Nutritional Support in the Critically Ill: Introduction. Nutrition 1997; 13S: 43S-44S

Tepaske R, Velthuis H, et al. Effect of preoperative oral immune-enhancing nutritional supplement on patients at high risk of infection after cardiac surgery: a randomized placebo-controlled trial. Lancet 2001; 358:696-701

Van Acker B A C, Von Meyenfeldt M F, Van der Hulst RRWJ, et al. Glutamine: The Pivot of our Nitrogen Economy? JPEN 1999; 23(5):45-S48

Van Acker B A C, Hulsewe K W E, Von Meyenfeldt MF, et al. Response of glutamine metabolism to glutamine-supplemented parenteral nutrition. Am J Clin Nutr 2000; 72:790-795

Weimann A, Bastian L, Bischoff W E, et al. Influence of Arginine, Omega-3 Fatty Acid and Nucleotide-Supplemented Enteral Support on Systemic Inflammatory Response Syndrome and Multiple Organ Failure in Patients After Severe Trauma. Nutrition 1998; 14:165-172

Wells S M, Kew S, Yaqoob P, et al. Dietary Glutamine Enhances Cytokine Production by Murine Macrophages. Nutrition 1999; 15:881-884

Wilmore D W, Shabert J K. Role of Glutamine in Immunologic Responses. Nutrition 1998; 14:618-626

Wiren M, Hammarqvist A F, Johansson KE, et al. The effects of a new amino-acid dipeptide solution on nitrogen balance and humoral growth factors in the postoperative state in man. Clin Nutr 1995; 14:97-104

Yaqoob P, Calder P C. Cytokine production by human peripheral blood mononuclear cells: differential sensitivity to glutamine availability. Cytokine 1998; 10(10):790-794

Yaqoob P, Calder P C. Glutamine Requirement of Proliferating T Lymphocytes. Nutrition 1997; 13:646-651

Yaqoob P, Husson A, Bion A, et al. Synthesis of Interleukin 1beta and Interleukin 6 by stimulated rat peritoneal macrophages: modulation by glutamine. Cytokine 2000; 12(8):1288-1291

Zaloga G P. Immune-enhancing enteral diets: Where's the beef? Crit Care Med 1998; 26(7):1143-1146

Zarzaur B L. Immune-enhancing diets: How far have we come? J Crit Illness 2001

Ziegler T R, Benfell K, Smith R J, et al. Safety and Metabolic Effects of L-Glutamine Administration in Humans. JPEN 1990; 14(4s):137S-146S

Ziegler T R, Young L S, Benfell K, et al. Clinical and metabolic efficacy of Glutamine-Supplemented Parenteral Nutrition after Bone Marrow Transplantation. A Randomized, Double-Blind, Controlled Study. Ann Int Med 1992; 116:821-828

Ziegler T R, Smith R J, Wilmore D W, et al. Potential role of glutamine supplementation in nutrition support. Clin Nutr 1993; 12:82-90

Ziegler T R, Leader L M, Jonas C R, et al. Adjunctive Therapies in Nutritional Support. Nutrition 1997; 13S:64S-72S

Ziegler T R, Bye R L, Persinger R L, et al. Effects of Glutamine Supplementation on Circulating Lymphocytes After Bone Marrow Transplantation: A Pilot Study. Am J Med Sci 1998; 315(1):4-10

Ziegler T R, Daignault N M. Glutamine regulation of human Immune Cell Function. Nutrition 2000; 16:458-461

ΑΝΟΣΟΔΕΝΙΣΧΥΤΙΚΑ
ΑΜΙΝΟΞΕΑ

ΠΤΥ ΙΣΑ
613.282

Γ. Ισαρη

9445

5624

**ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ**

ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ

Υπερ.Βιβ/κης Χαροκόπειου Παν/μίου.954916

* 9 4 4 5 *



HU

