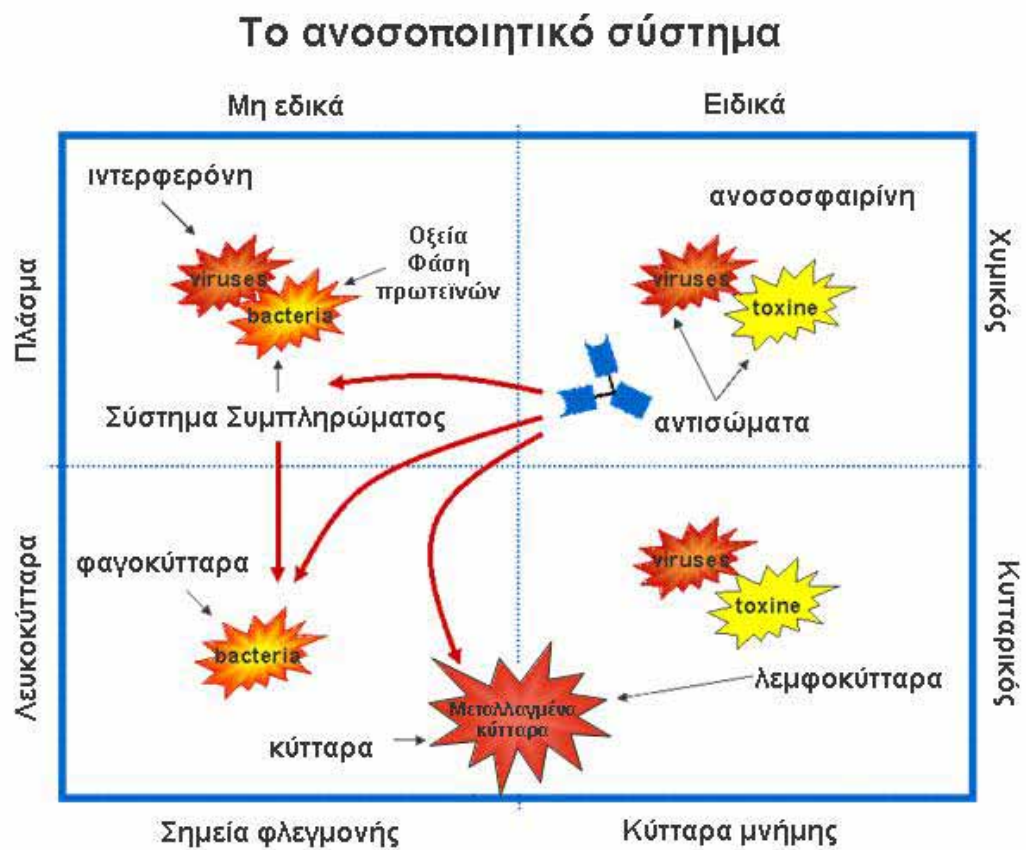




ΤΜΗΜΑ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ-ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ, ΤΕΙ ΚΡΗΤΗΣ, ΣΗΤΕΙΑ

ΤΟ ΑΝΟΣΟΠΟΙΗΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ ΚΑΙ Η ΔΙΑΤΡΟΦΗ



ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΦΟΙΤΗΤΡΙΑ:

ΑΘΑΝΑΣΟΠΟΥΛΟΥ ΜΑΡΙΑ

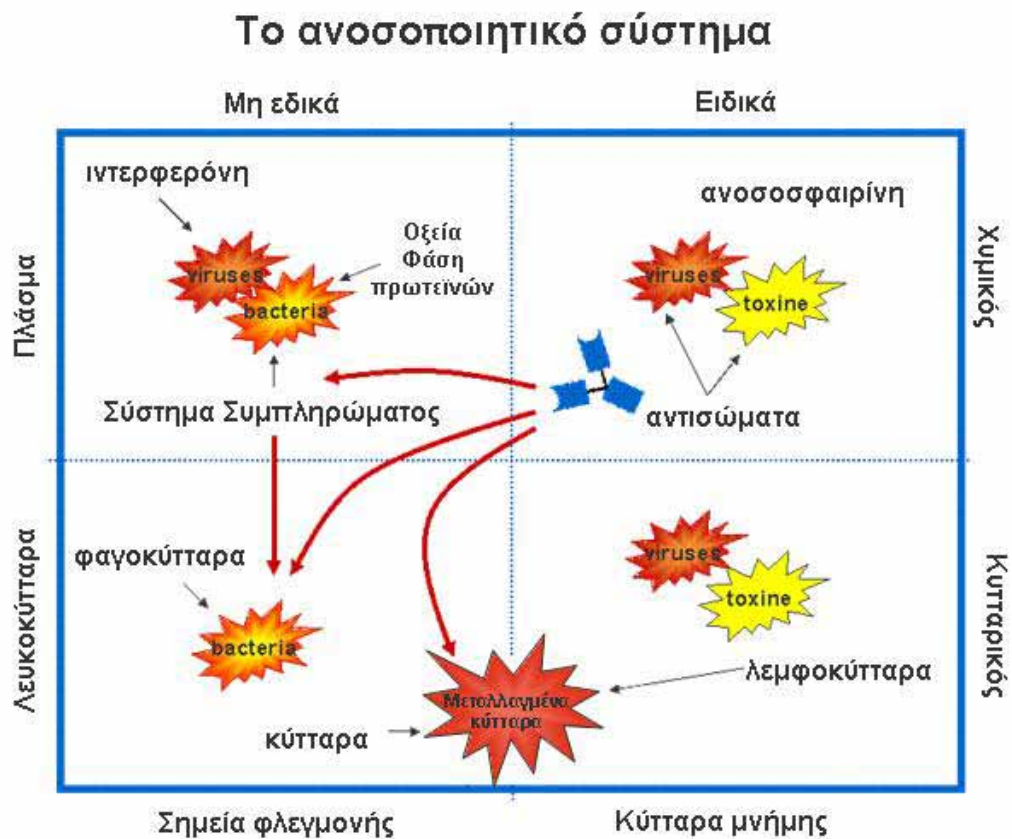
ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ:

ΔΕΔΕΨΙΑΔΗΣ ΕΥΑΓΓΕΛΟΣ



DEPARTMENT OF NUTRITION & DIETETICS, TEI CRETAS, SITIA

IMMUNE SYSTEM AND NUTRITION



ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

STUDENT:

ATHANASOPOULOU MARIA

SUPERVISING PROFESSOR:

DEDEPSIDIS EUAGGELOS

Ευχαριστώ θερμά το υπεύθυνο καθηγητή μου κ. Δεδεψίδα Ευάγγελο, καθώς και όλους όσους στάθηκαν δίπλα μου για την ολοκλήρωση αυτής της πτυχιακής εργασίας.

Με εκτίμηση Αθανασοπούλου Μαρία

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Περίληψη στα ελληνικά.....	5
Περίληψη στα αγγλικά-Abstract.....	6
Εισαγωγή	7
Κεφάλαιο 1: Ο Ρόλος και η Λειτουργία του Ανοσοποιητικού Συστήματος	9
Κεφάλαιο 2: Μακροθρεπτικά Συστατικά και η επίδραση τους στο ανοσοποιητικό σύστημα	22
2.1 Ενέργεια.....	22
2.2 Πρωτεΐνες	25
2.3 Λιπαρά Οξέα.....	38
Κεφάλαιο 3: Μικροθρεπτικά Συστατικά και η επίδραση τους στο ανοσοποιητικό σύστημα	48
3.1 Λιποδιαλυτές Βιταμίνες.....	48
3.2 Υδατοδιαλυτές Βιταμίνες.....	53
3.3 Ιχνοστοιχεία.....	57
Κεφάλαιο 4: Ανοσοδιατροφή	63
Βιβλιογραφία.....	83

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Στην προσπάθεια του, ο ανθρώπινος οργανισμός να προστατευτεί από εξωτερικούς παράγοντες ανέπτυξε διάφορους μηχανισμούς άμυνας όπως την έμφυτη και την επίκτητη ανοσία. Με το πέρασμα των χρόνων, ανακαλύφθηκε ότι διάφορες τροφές λειτουργούν θετικά στην λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος και έτσι απομονώθηκαν τα ευεγερτικά συστατικά. Αυτά περιλαμβάνουν διάφορες βιταμίνες και ιχνοστοιχεία, ακόμα και αμινοξέα και κάποια λιπαρά οξέα. Αφότου, το ανοσοποιητικό σύστημα μπορούσε να ενισχυθεί μέσω διατροφής, άρχισαν να γίνονται ολένα και περισσότερες έρευνες για την ενίσχυση του ανοσοποιητικού συστήματος μέσω της εντερικής ή παρεντερικής οδού. Αυτού του είδους η διατροφή ονομάζεται ανοσοδιατροφή. Με την ανοσοδιατροφή, ακόμα και δύσκολες ομάδες ασθενών, όπως χειρουργημένοι ή με βαριά τραύματα, δείχνουν κάποια βελτίωση στην έκβαση ή στην διάρκεια της ασθένειας τους. Τα βασικά ανοσοθεραπευτικά συστατικά είναι τα ωμέγα-3 λιπαρά οξέα, τα θειούχα αμινοξέα, η γλουταμίνη και η αργινίνη, ενώ οι έρευνες συνεχίζονται για την έρευνα ολοένα και περισσότερων συστατικών ή την χρήση της ανοσοδιατροφής σε μεγαλύτερο εύρος ασθενών.

ABSTRACT

The human organism, in an effort to protect himself from external factors has developed numerous defensive mechanisms such as the innate and the acquired immunity. Over the years, it has been discovered that many foods influence positively in the function of the immune system and so the beneficial ingredients were isolated. These include various vitamins, minerals and even amino acids and some fatty acids. Ever since the immune system could be strengthened through the diet, more and more researches for the reinforcement of the immune system via the enteral or parenteral route started to take place. This kind of diet is called immunonutrition. With the usage of immunonutrition more challenging patient groups, such as surgical patients or heavily wounded show some improvement in the outcome or the course of their disease. The basic immunonutrients are omega-3 fatty acids, sulphurous amino acids, glutamin and arginin, while most researches are still in progress for finding even more components or the usage of immunonutrition in a wider range of patients.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο ανθρώπινος οργανισμός καθημερινώς και αδιαλείπτως από διάφορους παθογόνους οργανισμούς. Ο αμυντικός μηχανισμός του ανθρώπινου οργανισμού χωρίζεται σε δυο μεγάλους τομείς: την έμφυτη και την επίκτητη ανοσία. Αφότου ο παθογόνος οργανισμός περάσει την πρώτη γραμμή άμυνας που είναι η εμπόδιση εισόδου από το δέρμα και τους βλεννογόνους ιστούς, τότε ενεργοποιείται μια σειρά αντιδράσεων της έμφυτης ανοσίας [Erickson KL et al., 2000]. Αυτή περιλαμβάνει επιγραμματατικά, την φαγοκυττάρωση, την φλεγμονώδη αντίδραση, την εμφάνιση πυρετού, καθώς και την δράση κάποιων αντιμικροβιακών ουσιών όπως την ιντερφερόνη, το συμπλήρωμα και την προπερδίνη [Calder PC, 2006]. Εφόσον, ο παθογόνος οργανισμός δεν καταστραφεί με κάποια από τις παραπάνω μεθόδους, ο οργανισμός στρέφεται στην επίκτητη ανοσία. Σε περίπτωση που ο οργανισμός δεν έχει εκτεθεί στον συγκεκριμένο παθογόνο οργανισμό παλιότερα, τότε έχουμε ενεργοποίηση των βοηθητικών T- λεμφοκυττάρων. Τα βοηθητικά T- λεμφοκύτταρα αναγνωρίζουν τα αντιγόνα και στην συνέχεια με την βοήθεια των B- λεμφοκυττάρων δημιουργούνται τα αντισώματα με τους κατάλληλους υποδοχείς για την λύση των αντιγόνων [Calder & Kew, 2002]. Σε περίπτωση που οργανισμός έχει εκτεθεί ξανά στο ίδιο παθογόνο οργανισμό στο παρελθόν, τότε ενεργοποιούνται τα T- λεμφοκύτταρα μνήμης. Τότε, δημιουργούνται τα ίδια αντισώματα για την αντιμετώπιση των αντιγόνων [Calder & Kew, 2002].

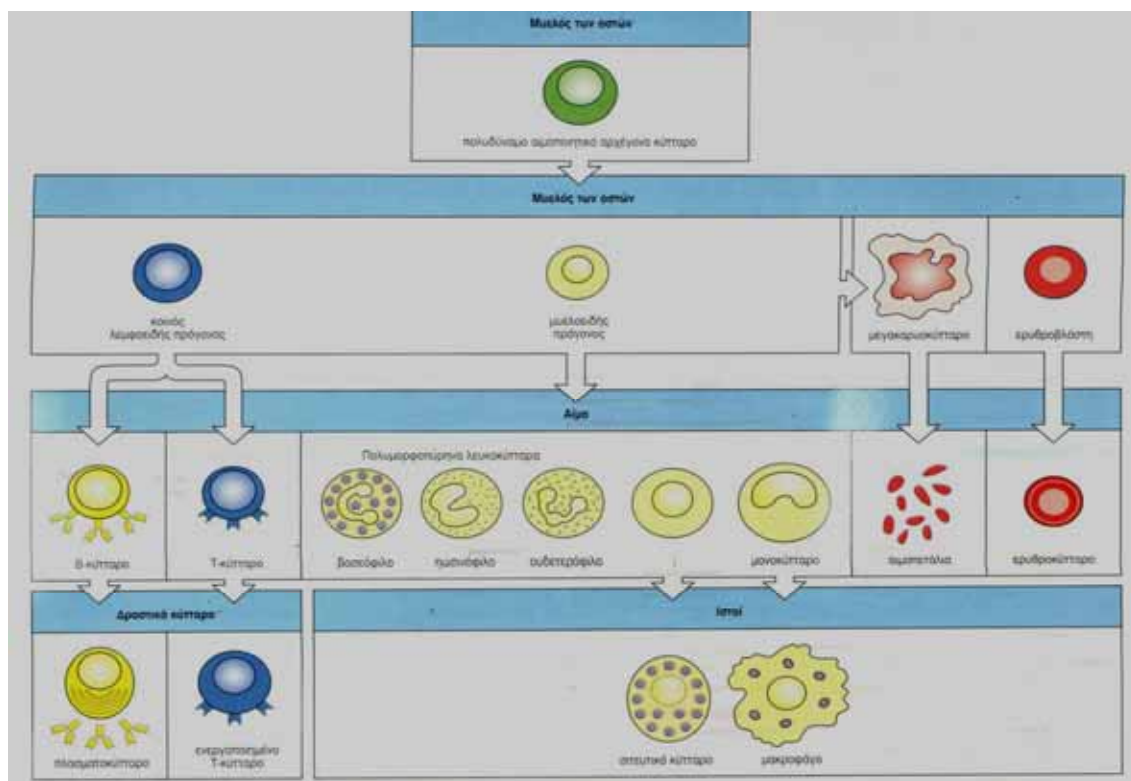
Για την ενίσχυση του ανοσοποιητικού συστήματος έχουν γίνει πολλές μελέτες και έχει βρεθεί ότι με μια ισορροπημένη διατροφή αποκτά ο οργανισμός όλες τις απαραίτητα συστατικά για την ομαλή λειτουργία του. Ξεκινώντας από την ενέργεια ως σύνολο, έχει βρεθεί ότι η πρόσληψη περισσότερης από την αναγκαία ενέργειας, οδηγεί στην μείωση πολλών ανοσοποιητικών δεικτών όπως αυξημένη έκφραση συγκεκριμένων γονιδίων της φλεγμονής στα μακροφάγα του λιπώδη ιστού [Bastard JP et al., 2006], την μείωση της δραστηριότητας των NK κυττάρων κ.α. [Nieman DC et al., 1999]. Οι πρωτεΐνες αποτελούν βασικό δομικό συστατικό για όλα τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος καθώς και κάθε επιμέρους αμινοξύ από μόνο του να έχει την δική του αναγκαιότητα στην ομαλή λειτουργία του ανοσοποιητικού [Calder PC, 2006]. Οι επιδράσεις του διαιτητικού λίπους στην ανοσολογική απόκριση είναι επηρεάζεται από το ολικό λίπος, το είδος του λίπους, τις αναλογίες μεταξύ των διαφόρων λιπαρών οξέων, του μήκους της αλυσίδας, τον βαθμό ακορεστότητας, της διάρκειας της σίτισης, και της αντιοξειδωτικής θρεπτικής κατάστασης. Από την άλλη μεριά, πιο συγκεκριμένα στα μικροθρεπτικά συστατικά, οι βιταμίνες A και D διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της έμφυτης και κυτταρικής ανοσίας [Stephensen CB, 2001], η βιταμίνη C είναι ένα ισχυρό αντιοξειδωτικό [Brennan LA et al., 2000], καθώς και το φολλικό οξύ είναι απαραίτητο για την σύνθεση νουκλεϊκών οξέων [Dhur A. et al., 1991]. Όσον αφορά τα ιχνοστοιχεία, έχει προταθεί ότι το σελήνιο (Se) είναι απαραίτητο για τη βέλτιστη ανοσολογική απόκριση και επηρεάζει και την έμφυτη ανοσία. [Baum MK et al., 2000], ενώ ο ψευδάργυρος είναι ιδιαίτερα απαραίτητος για τον πολλαπλασιασμό κυττάρων του ανοσοποιητικού

συστήματος [Prasad AS, 2000]. Τέλος ο σίδηρος (Fe) ρυθμίζει τη διαδικασία της διαφοροποίησης των κυττάρων και την ανάπτυξη τους και εμπλέκεται στη ρύθμιση της παραγωγής κυτταροκινών και το μηχανισμό δράσης τους [Beard JL, 2001].

Τέλος, ένας νέος τομέας στην διατροφή ερευνάται που αφορά την βελτίωση των βιολογικών δεικτών κατά την διάρκεια διαφόρων ασθενειών. Η **Ανοσοδιατροφή** περιλαμβάνει τη χορήγηση των θρεπτικών ουσιών μέσω εντερικής ή ενδοφλέβιας (παρεντερική) οδού. Τα βασικότερα θρεπτικά συστατικά που έχει βρεθεί ότι έχουν θετικές επιδράσεις είναι τα ωμέγα-3 λιπαρά οξέα, τα θειούχα αμινοξέα, η γλουταμίνη και την αργινίνη [Grimble RF,2005]. Βασική προϋπόθεση για την επίτευξη του επιθυμητού αποτελέσματος είναι ο σωστός τρόπος χορήγησης των θρεπτικών συστατικών (εντερική ή παρεντερική οδός) καθώς και η χρονική στιγμή [Davies AR et al.,2002]. Οι περισσότερες κατηγορίες ασθενών επωφελούνται από την ανοσοδιατροφή όπως ασθενείς με διάφορους τραυματισμούς ή εκείνους που υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση.

A1. Ο Ρόλος και η Λειτουργία του Ανοσοποιητικού Συστήματος

Το ανθρώπινο σώμα προστατεύεται από τις μολύνσεις που οφείλονται σε ένα φάσμα παθογόνων μικροοργανισμών όπως ιοί, βακτηρίδια, μύκητες ή παράσιτα, χάρη στο ανοσοποιητικό σύστημα. Η άμυνα του οργανισμού εναντίον των εξωτερικών παραγόντων επιτυγχάνεται με ένα σύνολο μηχανισμών, οι οποίοι μπορούν να διακριθούν τόσο με βάση τη θέση τους στο ανθρώπινο σώμα, εξωτερικοί ή εσωτερικοί μηχανισμοί, όσο και με βάση την ιδιότητά τους να έχουν γενικευμένη δράση, μηχανισμοί μη ειδικής άμυνας, ή εξειδικευμένη δράση, μηχανισμοί ειδικής άμυνας, ενάντια στους παθογόνους μικροοργανισμούς. Όλα τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος προέρχονται από το μυελό των οστών. Βρίσκονται στην κυκλοφορία του αίματος, οργανώνονται στα λεμφοειδή όργανα, όπως ο θύμος αδένας, η σπλήνα, κόμβοι λεμφαδένων και έντερου, που σχετίζεται με τον λεμφικό ιστό, ή διασκορπίζονται σε άλλες περιοχές σε όλο το σώμα.



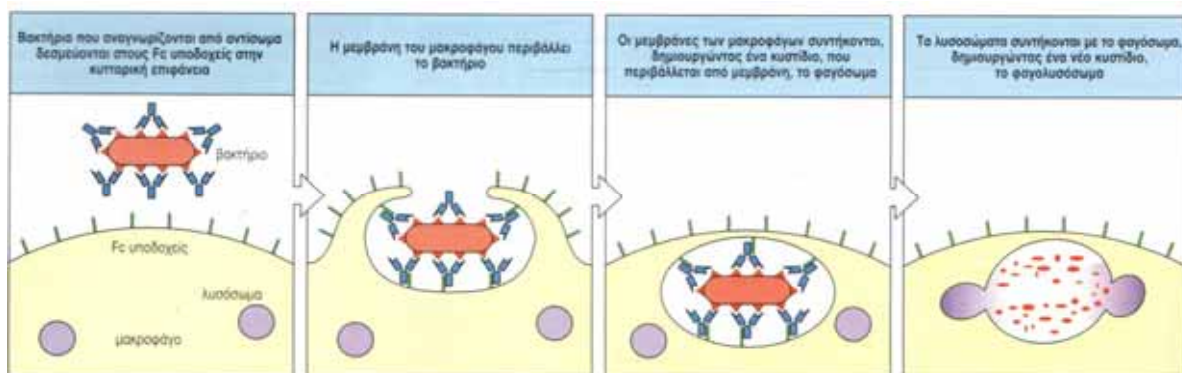
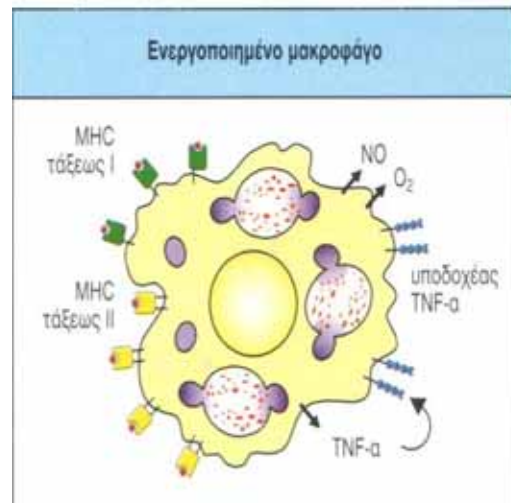
Οι μηχανισμοί μη ειδικής άμυνας χωρίζονται σε δυο υποκατηγορίες. Στην πρώτη υποκατηγορία ανήκουν εκείνοι που εμποδίζουν την είσοδο των μικροοργανισμών στον ανθρώπινο οργανισμό και περιλαμβάνουν το δέρμα και τους βλεννογόνους του σώματος. Πιο συγκεκριμένα, με την βοήθεια του χαμηλού pH προκαλείται από διάφορα λιπαρά οξέα και ένζυμα, το δέρμα μπορεί να περιορίσει την ανάπτυξη των περισσότερων βακτηρίων. Τα εκκριτικά προϊόντα αδένων (π.χ. σάλιο, δάκρυα, και βλέννα) στο δέρμα και τους βλεννογόνους, περιέχουν πρωτεΐνες που μπορούν να καταστρέψουν τα περισσότερα παθογόνα βακτήρια. Ένα παράδειγμα

είναι και το ένζυμο λυσοζύμη που εντοπίζεται στο δέρμα (ιδρώτα), στο βλεννογόνο του επιπεφυκότα (δάκρυ) και στο βλεννογόνο της στοματικής κοιλότητας (σάλιο) και μπορεί να διασπάσει πεπτιδογλυκάνες, οι οποίες είναι συστατικό όλων των μεμβρανών των βακτηρίων.

Ένα άλλο χαρακτηριστικό γνώρισμα των μηχανισμών άμυνας της φυσικής ανοσίας, είναι ότι σε αυτούς περιλαμβάνονται και παράμετροι όπως η θερμοκρασία, το pH, και τα επίπεδα οξυγόνου. Για παράδειγμα, το χαμηλό pH του στομάχου παρέχει ένα φυσικό εμπόδιο για μόλυνση, καθώς ελάχιστοι μικροοργανισμοί μπορούν να επιβιώσουν στο περιβάλλον αυτό. [Erickson K. L., et al., 2000].

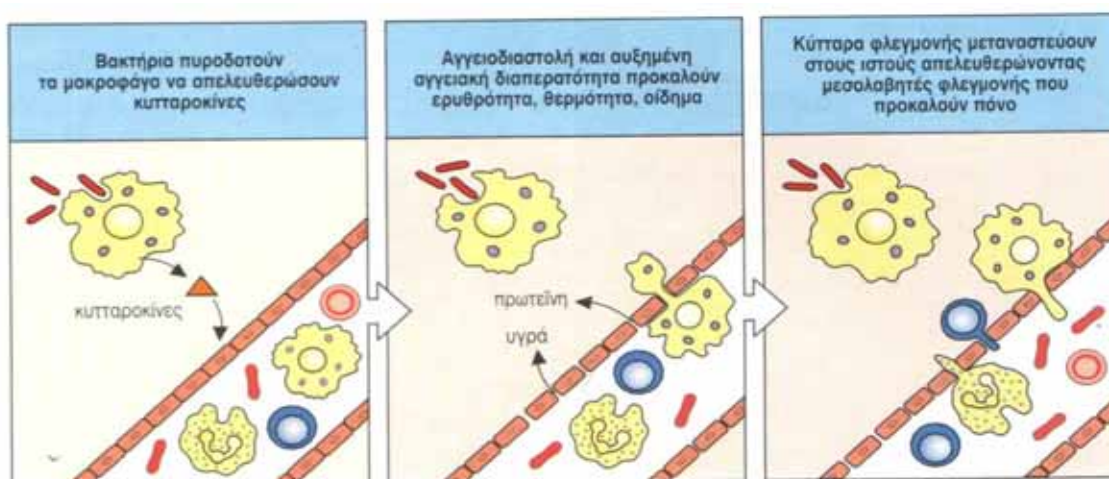
Στην δεύτερη υποκατηγορία ανήκει ένα σύνολο μηχανισμών που αντιμετωπίζουν τους μικροοργανισμούς αφότου εισέλθουν στον οργανισμό. Αυτό το σύνολο των μηχανισμών ονομάζεται *έμφυτη ή φυσική ανοσία* και περιλαμβάνει τη φαγοκυττάρωση, τη φλεγμονή, τον πυρετό και αντιμικροβιακές ουσίες όπως το συμπλήρωμα [Calder PC, 2006].

Φαγοκυττάρωση: Πρόκειται για μια διαδικασία που περιλαμβάνει την αναγνώριση των κοινών παθογόνων μικροοργανισμών εξαιτίας κάποιων μορίων υποδοχέων στην επιφάνειά τους, προκαλώντας την εγκόλπωση και τελικά την καταστροφή του παθογόνου μικροοργανισμού [Philpott, 2004]. Η φαγοκυττάρωση αποτελεί έναν σημαντικό μηχανισμό στην άμυνα του οργανισμού. Κατά τη διάρκεια της φαγοκυττάρωσης, τα κατάλληλα φαγοκύτταρα αναγνωρίζουν τους παθογόνους μικροοργανισμούς ως αντιγόνα. Αφού γίνεται η αναγνώριση τους από τους υποδοχείς της κυτταρικής μεμβράνης, έπειτα γίνεται η εσωτερίκευση τους δημιουργώντας με αυτόν τον τρόπο ένα κυστίδιο που ονομάζεται φαγόσωμα [Aderem, Underhill, 1999]. Τέλος η κατάστροφή τους γίνεται από την προσκόλληση του με τα λυσοσώματα τα οποία περιέχουν ειδικές αντιμικροβιακές ουσίες, μετατρέποντας το έτσι φαγόσωμα σε φαγολυσοσώμα. Τα φαγοκύτταρα μπορούν επίσης, να καταστρέψουν τα βακτήρια με την δημιουργία μιας ποικιλίας τοξικών προϊόντων. Το πιο σημαντικό από αυτά είναι το υπεροξείδιο του οξυγόνου (H_2O_2), το υπεροξειδικό ανιόν (O_2^-) και το νιτρικό οξείδιο (NO), τα οποία είναι άμεσα τοξικά για τα βακτήρια. Κατά την διάρκεια της διαδικασίας αυτής παράγεται μια σειρά ενζύμων,



συμπεριλαμβανομένης της καταλάσης και της δισμουτάσης του υπεροξειδίου, έτσι ώστε να ελέγχουν την δράση αυτών των προϊόντων και να περιορίζεται η δράση τους μόνο στους παθογόνους οργανισμούς [Gounni A.S. et al.,1994].

Ένας σημαντικός αμυντικός μηχανισμός είναι η φλεγμονώδης αντίδραση. Είναι μια περίπλοκη διαδικασία με πολλές εκδηλώσεις που προκαλούνται από ενδογενείς και εξωγενείς παράγοντες. Τα χαρακτηριστικά συμπτώματα της φλεγμονής είναι η αυξημένη αρτηριακή ροή, η αυξημένη διαπερατότητα των τριχοειδών αγγείων, και εισροή των φαγοκυττάρων. Τα κύτταρα που λαμβάνουν μέρος αποτελούνται από τα πολυμορφοπύρρηνα λευκοκύτταρα (PMNL), τα μακροφάγα και τα λεμφοκύτταρα. Η έναρξη των χαρακτηριστικών συμπτωμάτων της φλεγμονής οφείλεται στις επιδράσεις αρκετών παραγόντων. Τέτοιοι παράγοντες-«μεσολαβητές» είναι κάποιες ουσίες που εκκρίνονται από τους ίδιους τους παθογόνους μικροοργανισμούς, ουσίες που εκκρίνονται από τραυματισμένα κύτταρα του οργανισμού στο σημείο της φλεγμονής, χημικές ουσίες των λευκοκυττάρων που παίρνουν μέρος στη φλεγμονή, καθώς επίσης και χημικές ουσίες που παράγονται από ενζυμικά συστήματα του αίματος. Οι μεσολαβητές στον ορό του αίματος αποτελούν τις πρωτεΐνες οξείας φάσεως.



Η φλεγμονώδης αντίδραση μπορεί να ενισχυθεί από ορισμένα στοιχεία της επίκτητης ανοσίας, όπως αντισώματα και τα T λεμφοκύτταρα. Αυτά τα λεμφοκύτταρα μπορούν να απελευθερώσουν κυτοκίνες, οι οποίες έχουν σημαντική επίδραση στην ενεργοποίηση των μακροφάγων για την καταστροφή των εξωτερικών μικροοργανισμών. Επιπλέον, διάφορα ιχνοστοιχεία μπορούν ενδεχομένως να επηρεάσουν κάποιες από αυτές τις διαδικασίες της μη ειδικής ανοσίας μέσω της διαφοροποίησης των φλεγμονωδών κυττάρων [Erickson K. L., et al., 2000].

Πυρετός: Ο οργανισμός διαθέτει έναν ομοιοστατικό μηχανισμό που ρυθμίζει τη διατήρηση της θερμοκρασίας του σώματος στους 36,6 °C. Ωστόσο, σε περίπτωση γενικευμένης μικροβιακής μόλυνσης, η θερμοκρασία του σώματος ανεβαίνει. Αυτή η μη φυσιολογική υψηλή θερμοκρασία του σώματος εμποδίζει την ανάπτυξη και τον πολλαπλασιασμό των βακτηρίων και προκαλείται από την απελευθέρωση κυτοκινών από τα μακροφάγα. Παράλληλα, βέβαια, παρεμποδίζεται και η λειτουργία των ενζύμων των κυττάρων, η οποία, σε περιπτώσεις ιώσεων, έχει ως αποτέλεσμα την

αναστολή του πολλαπλασιασμού των ιών. Επιπλέον ο πυρετός ενισχύει τη δράση των φαγοκυττάρων [Fauci, 1993].

Με τον όρο συμπλήρωμα αναφερόμαστε σε ένα σύστημα πρωτεϊνών του πλάσματος, το οποίο μπορεί άμεσα να καταστρέφει βακτήρια και γι' αυτό είναι σημαντικό σε μερικές βακτηριακές λοιμώξεις. Η κύρια δράση του είναι να επιτρέπει στα φαγοκύτταρα να ενθυλακώνουν και να καταστρέφουν βακτήρια, τα οποία δεν μπορούν να αναγνωριστούν αλλιώς. Τέλος, το συμπλήρωμα ενισχύει την βακτηριοκτόνα δράση των αντισωμάτων [Tomlinson S., 1993].

Η φυσική ανοσία δεν έχει καμία μνήμη και συνεπώς δεν επηρεάζεται από προηγούμενη έκθεση σε μικροοργανισμούς. Ωστόσο, μια ανοσολογική απάντηση απαιτεί συχνά τις συντονισμένες δράσεις τόσο της έμφυτης ανοσίας όσο και ενός πιο ισχυρού και ευέλικτου μηχανισμού άμυνας, της επίκτητης ανοσίας.

Η **επίκτητη ανοσία** περιλαμβάνει την ειδική αναγνώριση μορίων ύστερα από εισβολή παθογόνων μικροοργανισμών, οι οποίοι διακρίνονται ως ξένοι από τον ξενιστή (αντιγόνα). Επίσης, χαρακτηριστικό της επίκτητης ανοσίας είναι η μνήμη, δηλαδή η ικανότητα να «θυμάται» ένα αντιγόνο ώστε σε επόμενη επαφή του οργανισμού με το ίδιο αντιγόνο να δράσει γρηγορότερα παράγοντας ειδικά κύτταρα και κυτταρικά προϊόντα σε μεγαλύτερες ποσότητες.

Τα κύτταρα του επίκτητου ανοσοποιητικού συστήματος είναι τα T-λεμφοκύτταρα (T κύτταρα), τα B-λεμφοκύτταρα (B- κύτταρα), καθώς και τα κύτταρα φονιάδες (NK cells). Τα T-λεμφοκύτταρα χωρίζονται σε T-βοηθητικά λεμφοκύτταρα, T-φλεγμονώδη λεμφοκύτταρα, T-κυτταροτοξικά λεμφοκύτταρα και T- κατασταλτικά λεμφοκύτταρα. Τα B- λεμφοκύτταρα χωρίζονται σε πλασματοκύτταρα και κύτταρα μνήμης [Calder & Kew, 2002].

Τα T-φλεγμονώδη λεμφοκύτταρα (T_H1) ειδικεύονται στις ενδοκυττάρειες λοιμώξεις των μακροφάγων από βακτήρια. Κατά την διάρκεια της φαγοκυττάρωσης τα φαγοκύτταρα ενσωματώνουν τα βακτήρια και με την βοήθεια των λυσοσωμάτων τα καταστρέφουν. Παρόλα αυτά κάποια βακτήρια δημιουργούν κυστίδια μέσα στα μακροφάγα και επιβιώνουν. Τα T_H1 ενεργοποιούν τα μακροφάγα, προκαλώντας την συγχώνευση των λυσοσωμάτων τους με τα κυστίδια των βακτηρίων και ταυτοχρόνως ενεργοποιώντας άλλους βακτηριοκτόνους μηχανισμούς του φαγοκυττάρου [Neefjes & Monbourg, 1993].

Τα T-βοηθητικά λεμφοκύτταρα (T_H2) αφότου αναγνωρίσουν τα εκτεθειμένα στην επιφάνεια των μακροφάγων αντιγόνα, ενεργοποιούνται και εκκρίνουν κυτοκίνες. Στην συνέχεια, ακολουθούνται οι εξής διαδικασίες: είτε ενεργοποιούν τα T-κυτταροτοξικά λεμφοκύτταρα, είτε διεγείρουν τα B λεμφοκύτταρα προκειμένου να διαφοροποιηθούν σε πλασματοκύτταρα, είτε ενεργοποιούν τα μακροφάγα για την πλήρη καταστροφή των μικροοργανισμών [Calder & Kew, 2002].

Τα T-κυτταροτοξικά λεμφοκύτταρα (TC- κύτταρα) αναγνωρίζουν τα ειδικά αντιγόνα στην επιφάνεια των μολυσμένων κυττάρων από ιό ή καρκινικά κύτταρα και καταστρέφουν τα κύτταρα με την έκκριση κυτταροτοξικών παραγόντων.

Τα T-κατασταλτικά (TS-κύτταρα) σταματούν την ανοσοβιολογική απόκριση μετά την επιτυχή αντιμετώπιση του παθογόνου μικροοργανισμού, μέσω της

αναστολής της δράσης των άλλων κατηγοριών T- λεμφοκυττάρων [Shevach, 2002]. Ακόμα, φαίνεται να καταστέλλουν την ακατάλληλη ενεργοποίηση του επίκτητου ανοσοποιητικού συστήματος. [McHugh& Shevach, 2002].

Τα B- λεμφοκύτταρα αφού διαφοροποιηθούν σε πλασματοκύτταρα εκκρίνουν μεγάλες ποσότητες αντισωμάτων για την αντιμετώπιση των παθογόνων μικροοργανισμών στα υγρά του σώματος. Τα B-λεμφοκύτταρα αναγνωρίζουν κάποια συγκεκριμένα κυκλοφορούντα αντιγόνα, παράγοντας πολλαπλούς πανομοιότυπους απογόνους, γνωστοί και ως κλώνοι οι οποίοι ωριμάζουν στα κύτταρα του πλάσματος που εκκρίνουν τα αντισώματα. Αυτά τα αντισώματα δεσμεύουν και παθογόνους παράγοντες και ενεργοποιούν την κυτταροφαγία από τα ειδικά κύτταρα του έμφυτου ανοσοποιητικού συστήματος.

Τα B-λεμφοκύτταρα μνήμης ενεργοποιούνται μετά από μια έκθεση του οργανισμού σε παλιότερο αντιγόνο [Calder & Kew, 2002].

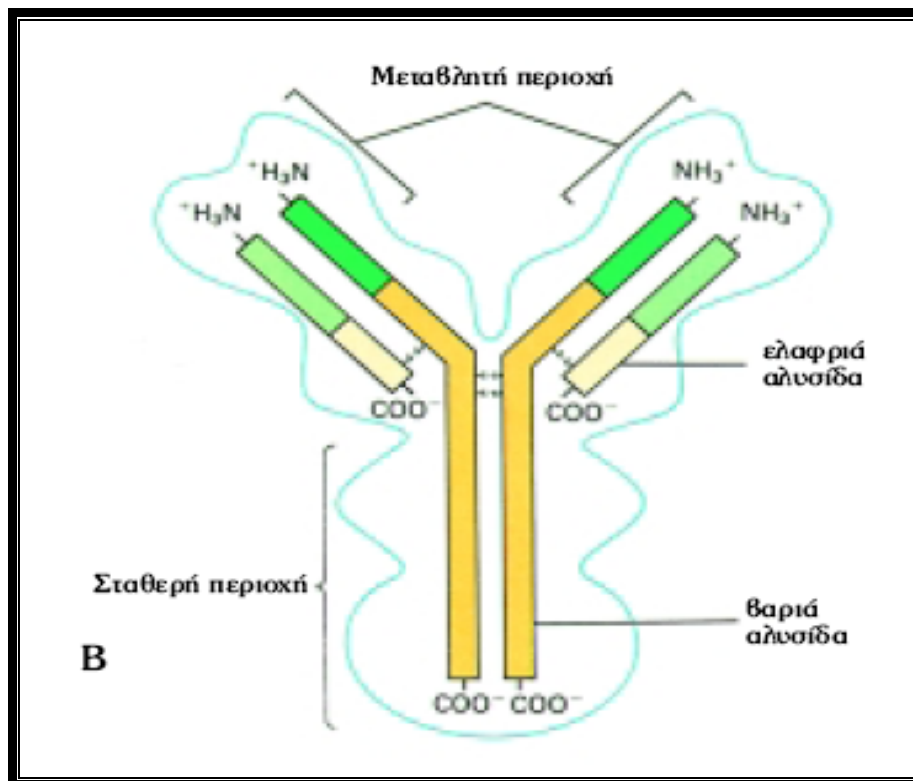
Τα NK κύτταρα μπορούν να αναγνωρίσουν και να σκοτώνουν επιλεκτικά καρκινικά κύτταρα καθώς και κύτταρα που έχουν μολυνθεί από κάποιο ιό. Είναι επίσης υπεύθυνα για την κυτταροτοξικότητα των ώριμων αντισωμάτων. Όταν ενεργοποιούνται, απελευθερώνουν την IFN-γ και άλλες κυτοκίνες, όπως είναι η IL-1, και τον παράγοντα διέγερσης μακροφάγων κοκκιοκυττάρων [Erickson K. L., et al., 2000].

Η αναγνώριση των αντιγόνων γίνεται από τα T-λεμφοκύτταρα και από τα αντισώματα (ανοσο-σφαιρίνες (Ig) που παράγονται από τα B λεμφοκύτταρα. Τα T-λεμφοκύτταρα έχουν τη δυνατότητα να αναγνωρίζουν τα αντιγόνα που εμφανίζονται στις επιφάνειες των κυττάρων. Η αναγνώριση του αντιγόνου από τα T-λεμφοκύτταρα συμβαίνει με τη βοήθεια ενός συμπλέγματος πρωτεϊνών, που ονομάζεται μείζον σύμπλεγμα ιστοσυμβατότητας (MHC). Συγκεκριμένα τμήμα της επιφάνειας του αντιγόνου (συνήθως κάποιο πεπτίδιο του αντιγόνου) συνδέεται με το MHC και εκτίθεται στην επιφάνεια των κυττάρων. Στην ουσία είναι ο συνδυασμός του πεπτιδίου που προέρχεται από τον παθογόνο παράγοντα δεσμευμένο με το MHC, που αναγνωρίζεται από τα T-λεμφοκύτταρα.

Υπάρχουν δύο κατηγορίες του MHC, το MHC I και το MHC II. Το MHC I δεσμεύει τα πεπτίδια που προέρχονται από πρωτεΐνες του παθογόνου μικροοργανισμού που συντίθενται στο κυτταρόπλασμα του κυττάρου ξενιστή. Σε αυτήν την περίπτωση ο παθογόνος παράγοντας μπορεί να είναι είτε κάποιος ιός ή κάποια βακτηρία. Τα πεπτίδια που δεσμεύονται από το MHC II προέρχονται από παθογόνους μικροοργανισμούς που έχουν υποστεί φαγοκυττάρωση και καταστροφή από τα μακροφάγα.

Το σύμπλεγμα MHC-πεπτίδιο αναγνωρίζεται από τον T κυτταρικό υποδοχέα των T-λεμφοκυττάρων. Τα T-κυτταροτοξικά λεμφοκύτταρα εκφράζοντας τον υποδοχέα CD₈ αναγνωρίζουν το MHC I, ενώ τα T-κυτταροτοξικά λεμφοκύτταρα εκφράζοντας τον υποδοχέα CD₄ αναγνωρίζουν το MHC II. Με αυτόν τον τρόπο, οι παθογόνοι μικροοργανισμοί που πολλαπλασιάζονται ενδοκυττάρια διεγείρουν τα κυτταροτοξικά T λεμφοκύτταρα να καταστρέψουν το μολυσμένο κύτταρο, ενώ τα εξωκυττάρια παθογόνα διεγείρουν την απόκριση των T βοηθητικών κυττάρων.

Τα Β-λεμφοκύτταρα συνθέτουν ειδικές πρωτεΐνες που ονομάζονται αντισώματα. Τα αντισώματα βρίσκονται στην επιφάνεια των Β-λεμφοκυττάρων. Το μόριο του αντισώματος αποτελείται από τέσσερις πολυπεπτιδικές αλυσίδες, δύο μεγάλες και δύο μικρές. Οι μεγάλες πολυπεπτιδικές αλυσίδες ονομάζονται βαριές και οι μικρές ελαφριές. Οι αλυσίδες αυτές συνδέονται μεταξύ τους με ομοιοπολικούς δεσμούς. Η περιοχή του μορίου του αντισώματος που συνδέεται με το αντιγόνο ονομάζεται μεταβλητή περιοχή. Η μεταβλητή περιοχή, ανάλογα με το σχήμα της, που οφείλεται στην αλληλουχία των αμινοξέων της, καθιστά ικανό το αντισώμα να συνδέεται με ένα συγκεκριμένο αντιγόνο. Αντίθετα, το υπόλοιπο τμήμα του είναι ίδιο σε όλα τα αντισώματα και αποτελεί τη σταθερή περιοχή του αντισώματος.



Όταν κατά την ανοσοβιολογική απόκριση ενεργοποιηθούν τα Β-λεμφοκύτταρα διαφοροποιούνται σε Β κύτταρα μνήμης και πλασματοκύτταρα. Τα πλασματοκύτταρα έχουν την ικανότητα να εκκρίνουν αντισώματα στο αίμα και τη λέμφο προκειμένου να συνδεθούν με αντιγόνα. Η σύνδεση αντιγόνου - αντισώματος έχει ως αποτέλεσμα:

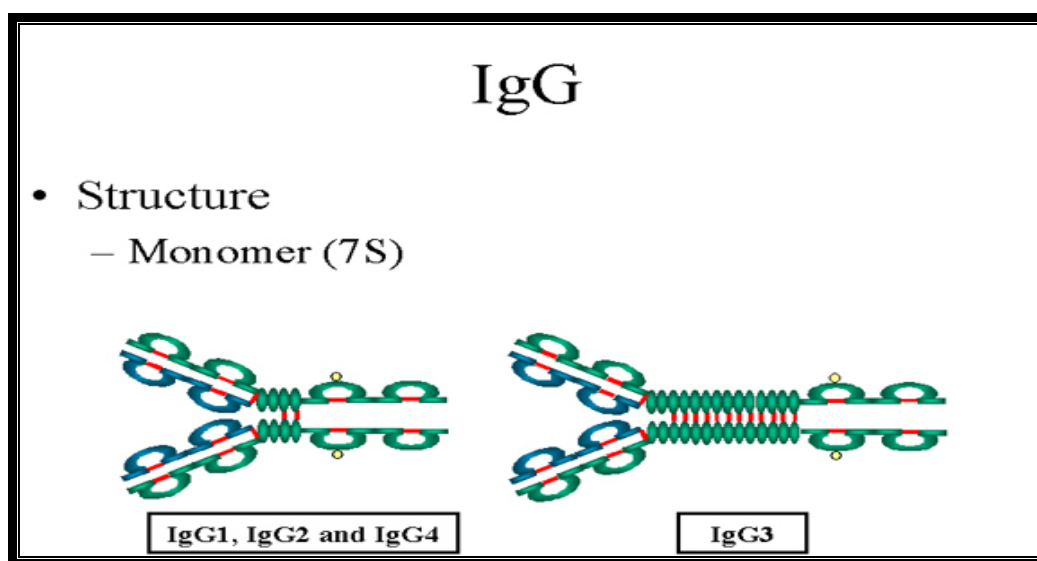
1. την εξουδετέρωση του μικροοργανισμού,
2. την αδρανοποίηση των παραγόμενων τοξινών,
3. την αναγνώριση του μικροοργανισμού από τα μακροφάγα ή/και το συμπλήρωμα ή τα Τ-λεμφοκύτταρα εάν πρόκειται για ενδοκυτταρική λοίμωξη, με σκοπό την ολοκληρωτική του καταστροφή.

Οι κατηγορίες των αντισωμάτων καθορίζονται από τις σταθερές περιοχές των βαρέων αλυσίδων τους. Οι πέντε κύριες κατηγορίες ή ισότυποι βαρέων αλυσίδων

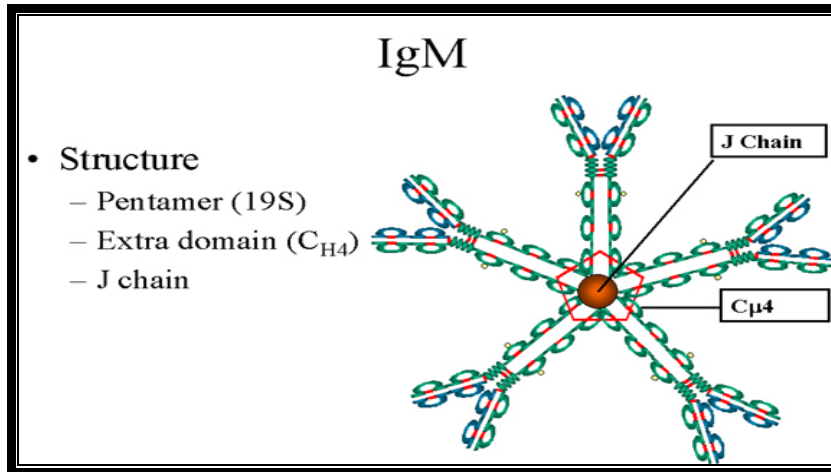
είναι οι εξής: η ανοσοσφαιρίνη M (IgM), η ανοσοσφαιρίνη D (IgD), η ανοσοσφαιρίνη G (IgG), ανοσοσφαιρίνη (IgA) και η ανοσοσφαιρίνη (IgE) [Davies & Metzger, 1983].

Πιο συγκεκριμένα, τα πιο βασικά χαρακτηριστικά της IgG είναι τα εξής:

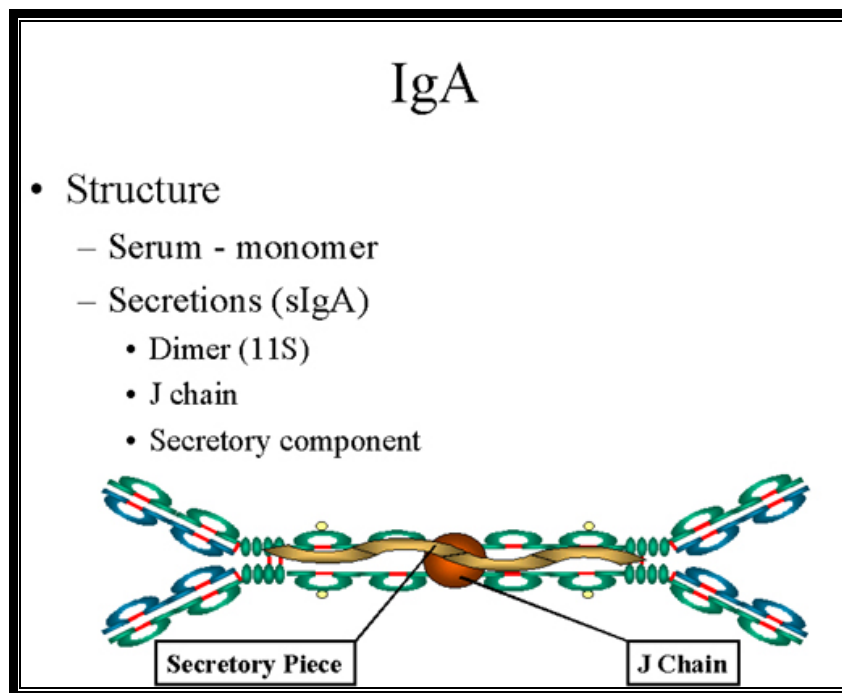
- Η IgG είναι η ανοσοσφαιρίνη με τη μεγαλύτερη συγκέντρωση στον ορό. Συγκεκριμένα το 75% του ποσοστού ανοσοσφαιρινών του ορού είναι IgG
- Η IgG είναι η ανοσοσφαιρίνη με τη μεγαλύτερη συγκέντρωση στους εξω-αγγειακούς χώρους
- Η IgG είναι η μόνη κατηγορία ανοσοσφαιρίνης που διαπερνά τον πλακούντα.
- Η IgG ενισχύει τη δράση του συμπληρώματος [Male et al.,2006].



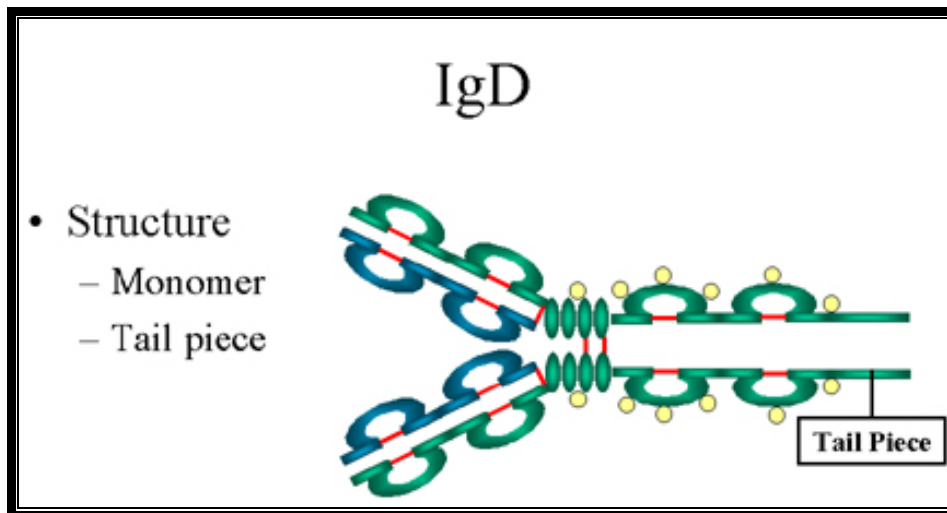
Η ανοσοσφαιρίνη **IgM** συναντάται συνήθως ως μέρος μιας πενταμερούς μορφής όπου όλες οι αλυσίδες είναι πανομοιότυπες. Η ανοσοσφαιρίνη IgM είναι ο τρίτος πιο συνηθισμένος τύπος ανοσοσφαιρίνης στον ορό του αίματος. Η IgM είναι η πρώτη ανοσοσφαιρίνη που συναντάται στο έμβρυο και είναι η πρώτη που δημιουργείται από ένα «παρθένο» Β-λεμφοκυττάρo όταν διεγείρεται από το αντιγόνο. Είναι πολύ αποτελεσματική στη διάσπαση των μικροοργανισμών καθώς και στην απομάκρυνση τους από τον οργανισμό χάρη στην πενταμελή μορφή της. Η IgM βρίσκεται συνδεδεμένη στην επιφάνεια των Β λεμφοκυττάρων και λειτουργεί ως υποδοχέας σύνδεσης με το αντιγόνο κατά την ενεργοποίηση των Β κυττάρων [Murray et al.,2009].



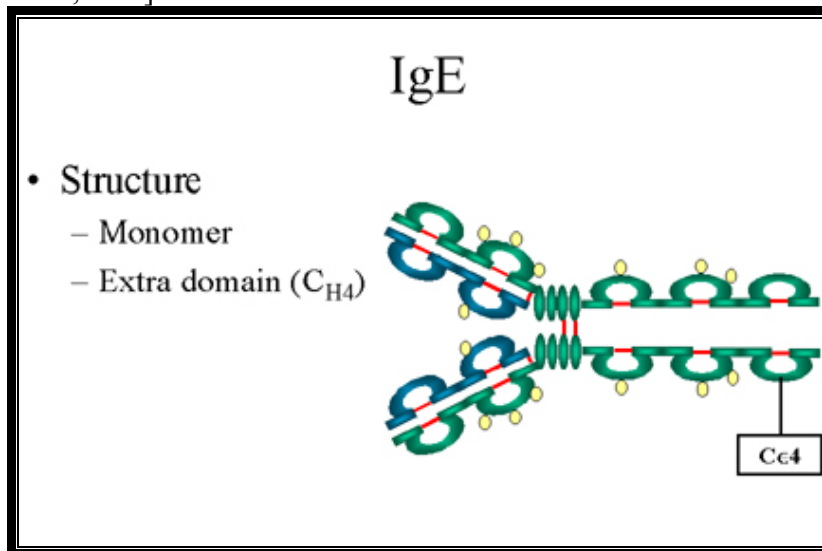
Η **IgA** συναντάται συνήθως στον ορό του αίματος ως μέρος μιας διμερούς μορφής και είναι η δεύτερη πιο κοινή ανοσοσφαιρίνη ορού. Βρίσκεται σε περιοχές του σώματος όπως η μύτη, πεπτικό σύστημα, αυτιά, μάτια, και του κόλπου. Πιο συγκεκριμένα, βρίσκεται σε εκκρίσεις όπως τα δάκρυα, το σάλιο, το πρωτόγαλα, και η βλέννα και έτσι την καθιστά την πιο σημαντική ανοσοσφαιρίνη σε μια τοπική ανοσία (βλεννογόνου). Επιπλέον, IgA μπορεί να συνδέεται σε ορισμένα κύτταρα – τα πολυμορφόπρηνα και κάποια λεμφοκύτταρα [Male et al.,2006].



Η **IgD** υπάρχει μόνο ως μονομερές. Βρίσκεται σε χαμηλά επίπεδα στον ορό και ο ρόλος της στον ορό δεν έχει εξακριβωθεί. Βρίσκεται κυρίως στις επιφάνειες των κυττάρων B, όπου λειτουργεί ως υποδοχέας για τα αντιγόνα κατά την ενεργοποίηση των B-λεμφοκυττάρων.



Η δομή της **IgE** παρουσιάζεται στην παρακάτω εικόνα. Η IgE υπάρχει ως μονομερές και έχει ένα επιπλέον πεδίο στη σταθερή περιοχή. Συνδέεται πολύ στενά με υποδοχείς των βασεόφιλων και των σιτευτικών κύτταρα, ακόμη και πριν από την κάποια αλληλεπίδραση με αντιγόνο γι' αυτό και δεν υπάρχει σε μεγάλη συγκέντρωση στον ορό. Συμμετέχει σε αλλεργικές αντιδράσεις. Το αλλεργιογόνο συνδέεται με την IgE και έτσι απελευθερώνονται διάφοροι μεσολαβητές για την αλλεργιογόνο αντίδραση. Τέλος η IgE διαδραματίζει σημαντικό ρόλο σε παρασιτικές ασθένειες [Murray et al., 2009].

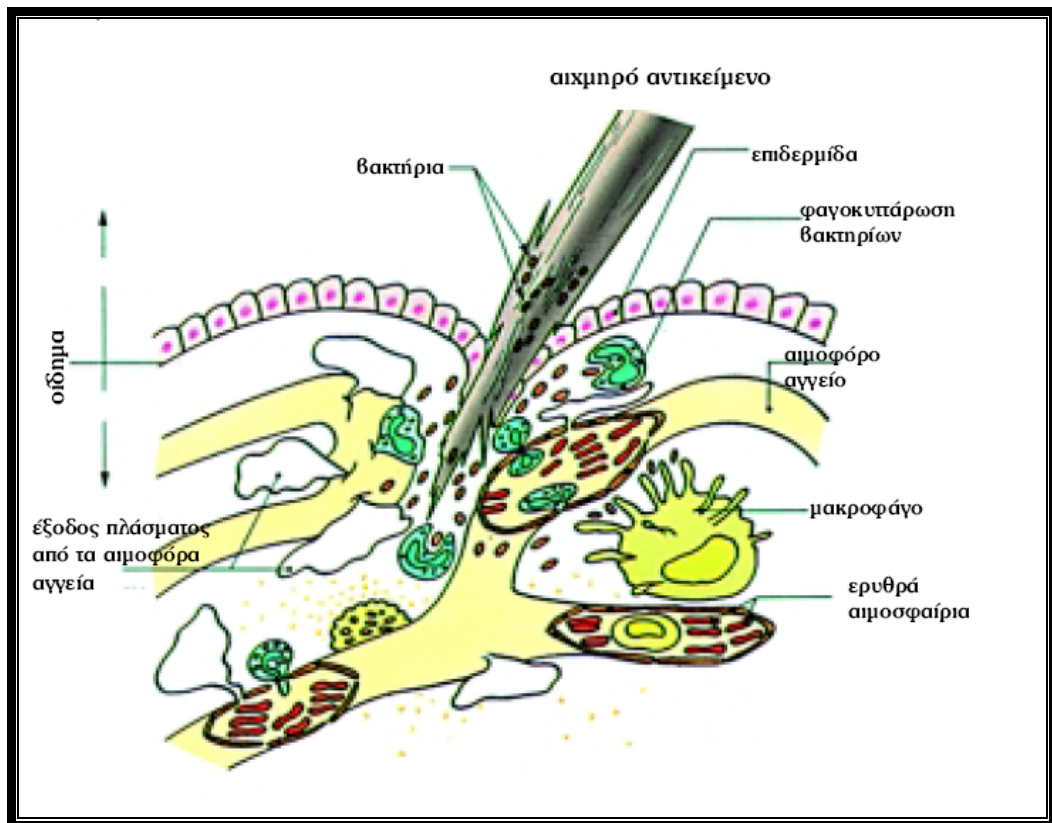


Εξαιτίας του χαρακτηριστικού της μνήμης του επίκτητου ανοσοποιητικού συστήματος, η αντίδρασή του σε δεύτερη επαφή του οργανισμού με τον ίδιο παθογόνο παράγοντα είναι πολύ πιο άμεση και ισχυρότερη, από την αντίδραση του έμφυτου ανοσοποιητικού συστήματος. Παρά το γεγονός ότι το ανοσοποιητικό σύστημα στο σύνολό του μπορεί να αναγνωρίζει δεκάδες χιλιάδες αντιγόνα, κάθε λεμφοκύτταρο μπορεί να αναγνωρίσει μόνο ένα αντιγόνο και έτσι ο αριθμός των ειδικευμένων λεμφοκυττάρων για ένα συγκεκριμένο αντιγόνο είναι πολύ μικρός. Ωστόσο, όταν το αντιγόνο αυτό συνδέεται με το μικρό αριθμό των ειδικευμένων λεμφοκυττάρων, τα αναγκάζει να διαιρεθούν, ώστε να αυξηθεί ο αριθμός των

ειδικευμένων κυττάρων. Αυτή είναι η διαδικασία ονομάζεται *επέκταση ή πολλαπλασιασμός των λεμφοκυττάρων*. Τα Β λεμφοκύτταρα πολλαπλασιάζονται και ωριμάζουν σε κύτταρα που παράγουν αντισώματα (πλασματοκύτταρα), ενώ τα Τ λεμφοκύτταρα πολλαπλασιάζονται και είναι σε θέση άμεσα να καταστρέψουν κύτταρα μολυσμένα με ιούς (κυτταροτοξικά Τ λεμφοκύτταρα) ή να ελέγχουν την δραστηριότητα των άλλων κυττάρων που εμπλέκονται στην αντιμετώπιση των παθογόνων (βοηθητικά Τ κύτταρα). Η δράση των Β λεμφοκυττάρων ονομάζεται χυμική ανοσία και η δράση των Τ λεμφοκυττάρων ονομάζεται κυτταρική ανοσία.

Η λειτουργία της επίκτητης ανοσίας αλλά και η γενικότερη λειτουργία και συνεργασία των εσωτερικών μηχανισμών άμυνας συντονίζονται από ειδικές ουσίες τις κυτταροκίνες. Οι **κυτταροκίνες** ή κυτοκίνες είναι μικρές διαλυτές πρωτεΐνες εκκρινόμενες από όλα τα δραστικά Τ κύτταρα και είναι οι βασικές ουσίες που εκκρίνονται κατά τη δράση των CD₄ Τ κυττάρων. Δεν παρουσιάζουν καμία ειδικότητα και μπορούν να δράσουν σε οποιοδήποτε κύτταρο. Επιπλέον, δρουν μέσω συγκεκριμένων ειδικών υποδοχέων στο κύτταρο-στόχο και έτσι οι βασικές εκτελεστικές λειτουργίες των CD₄ Τ κυττάρων κατευθύνονται έναντι στα κύτταρα που εκφράζουν αυτούς τους υποδοχείς. Πολλές κυτταροκίνες που παράγονται από τα Τ κύτταρα καλούνται *ιντερ-λευκίνες (IL)*, το δε όνομα συνοδεύεται από κάποιο αριθμό π.χ. *ιντερλευκίνη IL-2*. Καθώς η δράση των κυτοκινών ποικίλει αλλά είναι εξαρτώμενη από το κύτταρο-στόχο, οι δράσεις τους κατηγοριοποιούνται ανάλογα με τους κύριους τύπους των κυττάρων-στόχων δηλαδή τα Β κύτταρα, Τ κύτταρα, κύτταρα ιστών και αιμοποιητικά κύτταρα. Μια πολύ σημαντική κυτοκίνη είναι η ιντερφερόνη-γ (IFN-γ) που παράγεται από τα CD8 δραστικά Τ κύτταρα και η οποία μπορεί να εμποδίσει την αντική αντιγραφή. Επιπλέον ενεργοποιεί τα NK κύτταρα και ενεργοποιεί και αυξάνει την MHC τάξεως I και II των μακροφάγων. Τα βοηθητικά Τ κύτταρα (T_H2) εκκρίνουν την IL-4, IL-5, IL-6 και την IL-10 και άλλες ενεργοποιούν τα Β κύτταρα. Τα φλεγμονώδη Τ κύτταρα (T_H1) εκκρίνουν την INF-γ και τον παράγοντα νέκρωσης όγκων-α (TNF-α) που είναι και οι βασικές κυτοκίνες ενεργοποίησης των μακροφάγων [Arai et al., 1990].

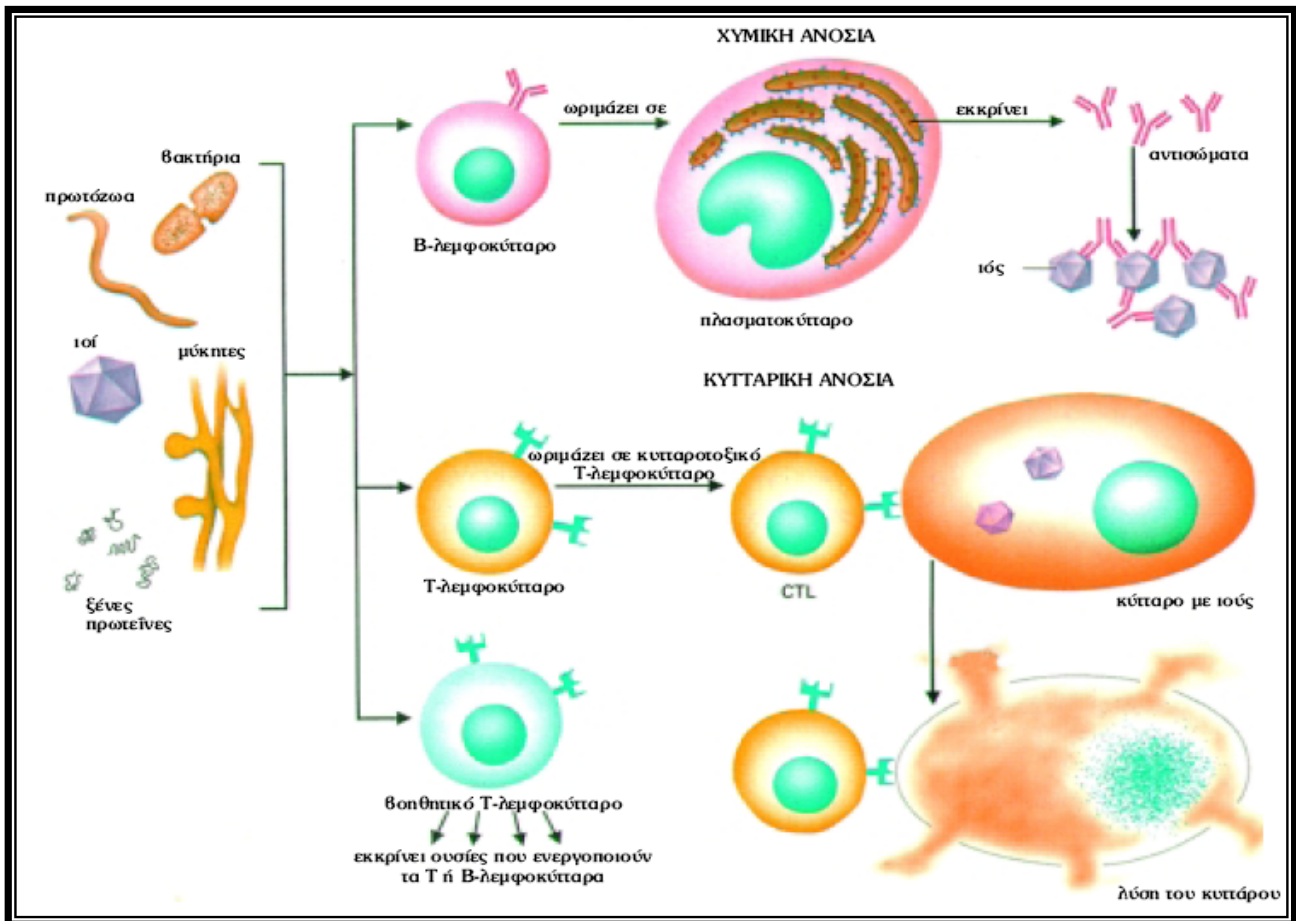
Ένα τραύμα ή μια εισβολή στον οργανισμό από παθογόνους μικροοργανισμούς άμεσα ακολουθείται από την παραγωγή προ-φλεγμονωδών κυτοκινών, συμπεριλαμβανομένων των *ιντερλευκινών 1 και 6 (IL-1, IL-6)*, των παραγόντων νέκρωσης όγκων (TNF), και της *ιντερφερόνης-γ*. Οι κυτοκίνες μετριάζουν το ευρύ φάσμα των συμπτωμάτων που σχετίζονται με τα τραύματα και τις λοιμώξεις, όπως ο πυρετός, η ανορεξία και εξασθένηση ιστών. Έχουν επίσης ένα ευρύ φάσμα επιδράσεων στα άλλα στοιχεία του ανοσοποιητικού συστήματος, συμπεριλαμβανομένου τον αυξημένο πολλαπλασιασμό κάποιων κυττάρων του ανοσοποιητικού, αλλαγές στην διαπερατότητα του ενδοθηλίου και τη έλξη των άλλων κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος στην περιοχή όπου υπάρχει η λοίμωξη. Οι κυτοκίνες πραγματοποιούν αυτή την τελευταία διαδικασία και γι' αυτό συχνά αναφέρονται και ως χημειοκίνες. Το συνδυασμένο αποτέλεσμα όλων αυτών είναι η φλεγμονή και αποτελεί ένα ακόμα παράγοντα αντιμετώπισης μικροοργανισμών της μη ειδικής άμυνας ή φυσικής ανοσίας [Philpott,2004].



Ανοσολογική απόκριση

Τα ουδετερόφιλα είναι συνήθως τα πρώτα κύτταρα που φθάνουν στα σημεία των ιστών με κάποια ζημία ή μόλυνση. Στους χημειοτακτικούς παράγοντες που είναι υπεύθυνοι για την προσέλκυση των ουδετεροφίλων στο σημείο της μόλυνσης περιλαμβάνονται ορισμένα συστατικά του συμπληρώματος, των ινωδολυτικών συστημάτων και των κυτοκινών. Τα ουδετερόφιλα, στην συνέχεια, χρησιμοποιούν μια ποικιλία μηχανισμών για να καταστρέψουν τους μικροοργανισμούς [Anderson R., 1995]. Τα ουδετερόφιλα καταναλώνουν μεγάλες ποσότητες οξυγόνου για την παραγωγή H_2O_2 , αυτή η οξειδωτική ή αναπνευστική έκρηξη απαιτείται για η καταστροφή των παθογόνων μέσω της φαγοκυττάρωσης [Baggiolini M., 1995]. Η σύνθεση ή δραστηριότητα πολλών ενζύμων και αντιδράσεων που είναι απαραίτητες για την λειτουργία των ουδετεροφίλων μπορεί να αλλάξει από την ανεπάρκεια ή την χορήγηση μικροθρεπτικών συστατικών [Borregaard et al., 1995]. Για παράδειγμα, η ανεπάρκεια σιδήρου μπορεί να οδηγήσει σε μείωση της σιδήροεξαρτώμενης μυελοϋπεροξειδάσης και έτσι να μειωθεί η δυνατότητα φαγοκυττάρωσης βακτηρίων [Keith & Jeejeebhoy, 1997]. Επιπλέον, πολλά ιχνοστοιχεία είναι γνωστά για την αντιοξειδωτική δράση τους και θα

μπορούσαν επίσης να επηρεάσουν τις οξειδωτικές αντιδράσεις των ουδετερόφιλα για την παραγωγή αντιδραστικών ειδών οξυγόνου.



Ενσωμάτωση ανοσολογικής απόκρισης

Η επικοινωνία μεταξύ των κυττάρων της έμφυτης και της επίκτητης ανοσολογικής απόκρισης επιτελείται με την άμεση επαφή (κύτταρο με κύτταρο) των μορίων προσκόλλησης (πρωτεΐνες επιφανείας). Κυρίαρχο ρόλο μεταξύ αυτών των χημικών αγγελιοφόρων έχουν οι πρωτεΐνες που ονομάζονται κυτοκίνες, οι οποίες μπορούν να ρυθμίζουν τη δραστηριότητα των κυττάρων που παράγουν τις κυτοκίνες ή/και άλλων κυττάρων. Η κάθε κυτοκίνη έχει πολλαπλές δραστηριότητες και σε διαφορετικούς τύπους κυττάρων. Οι κυτοκίνες δρουν μέσω σύνδεσης σε ειδικούς υποδοχείς στην επιφάνεια των κυττάρων και έτσι προκαλούν αλλαγές στην ανάπτυξη ή στη δραστηριότητα του κυττάρου-στόχου. Όταν ένα ανοσολογικό ερέθισμα εμφανιστεί, η έμφυτη ανοσολογική απόκριση, με την φλεγμονώδη αντίδραση, ανταποκρίνεται αρχικά, ενεργώντας άμεσα για να το εξαλείψει με τις δραστηριότητες του συμπληρώματος, την φαγοκυττάρωση, κ.ά. Οι κυτοκίνες (Π.χ. ο παράγοντας νέκρωσης των όγκων-α (TNF-α), η ιντερλευκίνη (IL-1 και IL-6) που παράγονται από τα κύτταρα που εμπλέκονται στην έμφυτη

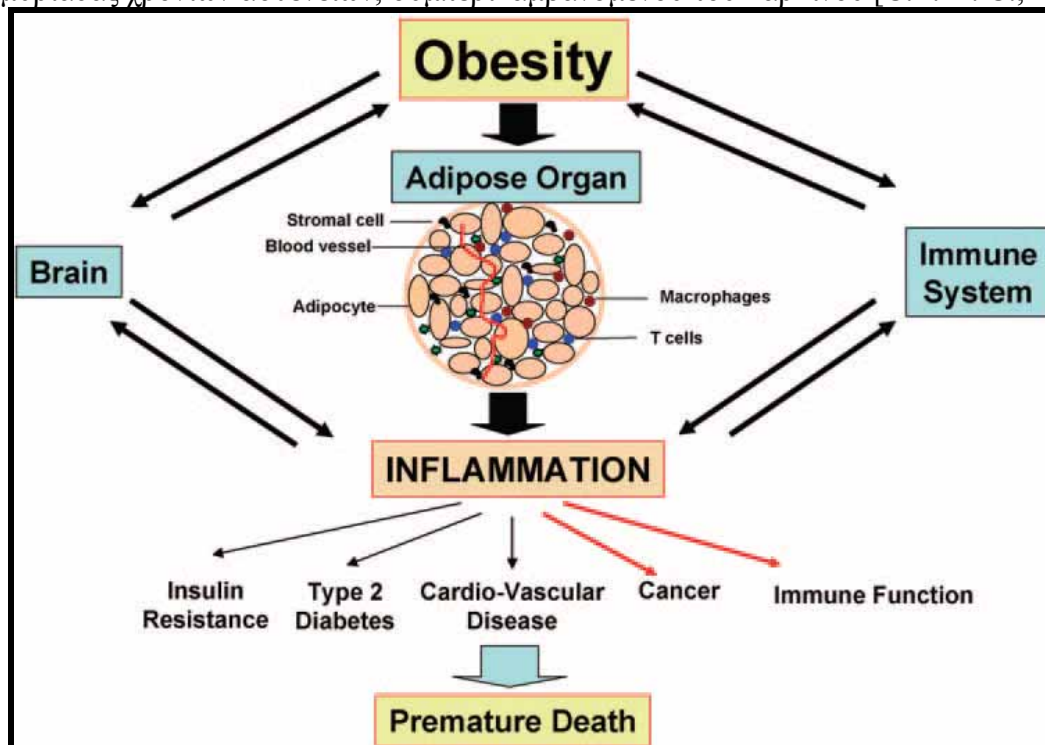
ανοσολογική απόκριση, ειδικά τα μονοκύτταρα και τα μακροφάγα, ρυθμίζουν την ανοσολογική απάντηση και επίσης ενεργούν συστηματικά στο ήπαρ για την προώθηση της σύνθεσης της πρωτεΐνης οξείας φάσης στους σκελετικούς μύες και το λιπώδη ιστό η οποία είναι υπεύθυνη για την προώθηση της πρωτεόλυσης και λιπόλυσης αντίστοιχα (αυτό πιστεύεται ότι είναι ο τρόπος του σώματος για την παροχή καυσίμων για το ανοσοποιητικό σύστημα), και στον εγκέφαλο για να μειώνουν την όρεξη και προκαλούν πυρετό. Αυτές οι κυτοκίνες θα αλληλεπιδράσουν με τα Τ-λεμφοκύτταρα. Τα κύτταρα που διαθέτουν αντιγόνο ιστοσυμβατότητας, τα οποία περιλαμβάνουν τα ενεργοποιημένα μονοκύτταρα και μακροφάγα, θα παρουσιάσουν τα αντιγόνα στα Τ λεμφοκύτταρα και έτσι να ενεργοποιηθεί η ανοσολογική απάντηση. Τα Τ λεμφοκύτταρα παράγουν κυτταροκίνες που ρυθμίζουν τη δραστηριότητα των κυττάρων που εμπλέκονται στην έμφυτη ανοσολογική αντίδραση (μονοκύτταρα, μακροφάγα, NK κύτταρα), την ενεργοποίηση των Β και Τ λεμφοκυττάρων και την προώθηση της παραγωγής των αντισωμάτων από τα Β λεμφοκύτταρα. Εξαιτίας της δράσης της έμφυτης και της επίκτητης ανοσίας τα αντιγόνα εξαλείφονται ενώ ο οργανισμός αποκτά ανοσολογική μνήμη για την επόμενη έκθεση στο ίδιο αντιγόνο [Calder & Kew, 2002].

A2. Μακροθρεπτικά Συστατικά και η επίδραση τους στο ανοσοποιητικό σύστημα

A2.1 Ενέργεια

Αναμφισβήτητα, η επιβίωση και η εξέλιξη του ανθρώπινου γένους είναι άρρηκτα συνδεδεμένες με την εύρεση και αποθήκευση τροφής καθώς και με την ικανότητα του οργανισμού να ανιχνεύει και να εξουδετερώνει τα οποιαδήποτε παθογόνα. Η διαφορά μεταξύ του περιβάλλοντος από τα προϊστορικά χρόνια, με την πείνα να διαμορφώνει έντονα το ανοσοποιητικό σύστημα, και του σημερινού πλούσιου σε θερμίδες περιβάλλοντος του σύγχρονου κόσμου, είναι πολύ έντονη. Υπάρχει μια υπόθεση ότι λόγω της μικρής διαθεσιμότητας των τροφίμων κατά το μεγαλύτερο μέρος της ανθρώπινης εξέλιξης, κυριάρχησαν τα γενετικά μονοπάτια υπέρ της αύξησης της θερμιδικής πρόσληψης έναντι εκείνων που προκαλούν μείωση της ενεργειακής πρόσληψης [Ames BN,2006]. Η αύξηση της διαθεσιμότητας υψηλής θερμιδικής αξίας τροφίμων και η κυριάρχηση των συγκεκριμένων γενετικών χαρακτηριστικών [Speakman JR,2004], έχουν οδηγήσει σε ανησυχητική αύξηση της παχυσαρκίας. Η παχυσαρκία συνεχίζει να είναι ένα από τα κορυφαία θέματα υγείας που αντιμετωπίζει το έθνος. Ο επιπολασμός της παχυσαρκίας έχει αυξηθεί σημαντικά τις τελευταίες δεκαετίες και δεν υπάρχει ένδειξη ότι η τάση αυτή θα αρχίσει να μειώνεται [Hedley AA, et al.,2004, Ogden CL et al.,2006]. Το 2004, το 66,3% των ενηλίκων ήταν υπέρβαροι (δείκτης μάζας σώματος ή ΔΜΣ=25,0-29,9 kg/m²), το 32,2% ήταν παχύσαρκοι (ΔΜΣ ≥ 30,0 kg/m²), και το 4,8% ήταν παθολογικά

παχύσαρκοι ($\Delta\text{M}\Sigma \geq 40 \text{ kg/m}^2$) [Ogden CL et al.,2006]. Αυτή η τάση στον επιπολασμό της παχυσαρκίας σχετίζεται με αυξημένη συχνότητα εμφάνισης μιας μυριάδας χρόνιων ασθενειών, συμπεριλαμβανομένου του καρκίνου [C. f. D. C.,2004].



Ο λιπώδης ιστός (AT) εμφανίζεται σε δύο μορφές: τον λευκό λιπώδη ιστό (WAT) και φαιό λιπώδη ιστό (BAT). Η μεγαλύτερη ποσότητα AT στους ανθρώπους είναι WAT και έτσι πιστεύεται ότι ο ρόλος του συγκεκριμένου ιστού είναι η αποθήκευση της ενέργειας. Αντίθετα, ο BAT βρίσκεται κυρίως σε νεογνά και είναι απαραίτητος για τη ρύθμιση της θερμοκρασίας του σώματος μέσω θερμογένεσης χωρίς ρίγος. Εκτός από τα λιποκύτταρα, τα οποία είναι τα πιο άφθονα στον WAT, ο λιπώδης ιστός περιέχει επίσης τα προ-λιποκύτταρα ή στρωματικά αγγειακά κύτταρα (τα οποία είναι μη-λιπαρά κύτταρα), ενδοθηλιακά κύτταρα, ινοβλάστες, λευκοκύτταρα και, το σημαντικότερο, τα μακροφάγα [Federico A et al.,2010].

Ο λιπώδης ιστός κάποτε πιστευόταν ότι είναι μια αδρανής μάζα με αποκλειστική λειτουργία την αποθήκευση του λίπους. Ωστόσο, τώρα αναγνωρίζεται ότι ο AT είναι ένα ενεργό ενδοκρινές όργανο που εκκρίνει πολλές λιποκίνες, κυτοκίνες και χημειοκίνες όπως η λεπτίνη, η αδιπονεκτίνη, η ρεζιστίνη, η ρετινόλ-δεσμευτική πρωτεΐνη 4 (RBP4), τον παράγοντα νέκρωσης όγκου α (TNF- α), την ιντερλευκίνη (IL)-1 β , IL-6, και τη χημειοτακτική πρωτεΐνη 1 (MCP-1) των μονοκυττάρων [Berg AH & Scherer PE,2005, Tilg H & Moschen AR, 2006]. Όλα αυτά παίζουν έναν κεντρικό ρόλο στη ρύθμιση της ενέργειας και των αγγείων, καθώς η ομοίωση του ανοσοποιητικού συστήματος δρα τόσο σε τοπικό επίπεδο όσο και σε απομακρυσμένες περιοχές επηρεάζοντας διάφορες μεταβολικές και ανοσολογικές διεργασίες.

Αν και η παχυσαρκία θεωρείται ότι επηρεάζει αρνητικά το ανοσοποιητικό σύστημα, η επίδραση του υπερβολικού βάρους και της παχυσαρκίας στην λειτουργία των κυττάρων του ανοσοποιητικού δεν έχει μελετηθεί επαρκώς. Ωστόσο, η παχυσαρκία έχει πάγια συσχετιστεί με μια χαμηλού βαθμού χρόνια φλεγμονή [Wellen KE & Hotamisligil GS,2003, Greenberg AS & Obin MS,2006]. Οι αναλύσεις δείχνουν ότι υπάρχουν αυξημένα επίπεδα της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP) [Visser

M et al.,1999, Mora S et al.,2006], των παραγόντων νέκρωσης όγκων (TNF- α), [Mousa SA.,2005, Aldhahi W & Hamdy O.,2003], και της IL-6 [Halle M, et al.,1998] στον ορό των υπέρβαρων και παχύσαρκων ατόμων. Μια ποικιλία των προφλεγμονωδών δεικτών παράγονται από το λιπώδη ιστό και αυξάνονται με την αύξηση της εναπόθεσης λίπους, όπως: TNF- α , IL-6, της επαγωγίσιμης συνθετάσης του νιτρικού οξειδίου (iNOS) κ.ά. [Greenberg AS & Obin MS,2006]. Τα μακροφάγα είναι η κύρια πηγή των προφλεγμονωδών κυτταροκινών στο λιπώδη ιστό των παχύσαρκων ατόμων [Weisberg SP et al.,2003, Fried SK et al.,1998] και ο αριθμός των μακροφάγων κυττάρων του λιπώδους ιστού αυξάνεται με την αύξηση του σωματικού λίπους [Weisberg SP et al.,2003, Xu H et al.,2003]. Η αυξημένη έκφραση συγκεκριμένων γονιδίων της φλεγμονής στα μακροφάγα του λιπώδη ιστού, έχει αποδειχτεί ότι σε παχύσαρκα άτομα ευνοείται η ανάπτυξη αντίστασης στην ινσουλίνη, μια καλά τεκμηριωμένη συνέπεια της παχυσαρκίας [Bastard JP et al.,2006]. Τόσο ο TNF- α όσο και η IL-6 εμποδίζουν την δράση της ινσουλίνης [Bastard JP et al.,2006, Hotamisligil GS. et al.,1994, Rotter V. et al.,2003]. Επί του παρόντος είναι αβέβαιο εάν η χρόνια αύξηση των κυκλοφορούντων προφλεγμονωδών κυτταροκινών σε παχύσαρκα άτομα προκαλούν ή/και συμβάλουν σε κάποια από τις αλλαγές που προκαλούνται από την παχυσαρκία στην έμφυτη και στην επίκτητη ανοσία ή αν η αύξηση των φλεγμονωδών κυτταροκινών και οι τροποποιήσεις στην ανοσία είναι και οι δυο μεταγενέστερες συνέπειες της παχυσαρκίας.

Εκτός από την αύξηση των δεικτών φλεγμονής στην παχυσαρκία, διάφορες έρευνες έχουν αναφέρει ότι η επούλωση των πληγών είναι σημαντικά μειωμένη και οι επιπλοκές των τραυμάτων είναι σημαντικά μεγαλύτερες σε παχύσαρκους ασθενείς σε σύγκριση με ασθενείς φυσιολογικού σωματικού βάρους [Canturk Z, et al.,2003, Gore JL et al.,2006]. Επιπλέον, η συχνότητα εμφάνισης των ενδονοσοκομειακών λοιμώξεων είναι υψηλότερη σε υπέρβαρους και παχύσαρκους ασθενείς σε σχέση με φυσιολογικούς ασθενείς [Canturk Z et al.,2003] και οι παχύσαρκοι ασθενείς με εγκαύματα έχουν αυξημένο κίνδυνο μόλυνσης και βακτηριαιμίας κατά τη διάρκεια της ανάρρωσης [Gottschlich MM. et al.,1993].

Η επίδραση της παχυσαρκίας στη λειτουργία των κυττάρων NK έχει εξεταστεί σε αρκετές μελέτες, αλλά τα αποτελέσματα δεν συνάδουν. Δύο μελέτες έχουν αναφέρει κάποια στατιστικά σημαντική διαφορά στην NK κυτταροτοξικότητα των κυττάρων μεταξύ παχύσαρκων ατόμων και ατόμων φυσιολογικού βάρους [Gottschlich MM et al.,1993, Nieman DC et al.,1999]. Σε μια άλλη έκθεση, η επίδραση της παχυσαρκίας στη λειτουργία των NK κυττάρων διέφερε ανάλογα με την ηλικία. Η παχυσαρκία δεν είχε επίδραση στην NK κυτταροτοξικότητα των κυττάρων σε νεαρότερα άτομα, αλλά τα παχύσαρκα άτομα άνω των 60 ετών είχαν εξασθενημένη λειτουργία των NK κυττάρων σε σχέση με τα άτομα με χαμηλότερο σωματικό βάρος ίδιας ηλικίας [Moriguchi S et al.,1995].

Φαινοτυπικές μελέτες έχουν δείξει ένα αυξημένο αριθμό CD19⁺ και CD3⁺ κυττάρων μεταξύ των παχύσαρκων ατόμων. Η αύξηση των CD3⁺ T κυττάρων οφείλεται στην επιλεκτική αύξηση των CD4⁺ T κύτταρων [Nieman DC, et al.,1999, O'Rourke RW et al., 2005]. Υπάρχουν αντικρουόμενα αποτελέσματα σχετικά με τις επιπτώσεις της παχυσαρκίας στους CD8⁺ T-κυτταρικούς πληθυσμούς [Nieman DC, et al.,1998, RW et al., 2005]. Παρά την αύξηση του αριθμού των CD4⁺ T κυττάρων όμως, η λειτουργική τους ικανότητα είναι μειωμένη. Επίσης, σε παχύσαρκα άτομα εμφανίζεται και μειωμένος αριθμός μιτογόνων που προκαλεί τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων [Nieman DC, et al.,1999, Chandra RK & Kutty KM.,1980, Tanaka S, et al.,1993]. Επιπλέον, τα παχύσαρκα παιδιά και οι έφηβοι έχουν μειωμένες DTH

απαντήσεις σε σύγκριση με παιδιά φυσιολογικού βάρους [Chandra RK & Kutty KM.,1980].

Η παχυσαρκία συνδέεται επίσης με τροποποιημένη λειτουργία των κυκλοφορούντων κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος [Mendall MA et al.,1997, Nieman DC et al.,1999]. Σε αυτήν την περίπτωση έχει καταγραφεί η μειωμένη λειτουργία των T-και B-κυττάρων, η αύξηση της φαγοκυττάρωσης και της οξειδωτικής έκκρισης των μονοκυττάρων και κοκκιοκυττάρων, καθώς και μία αύξηση στον αριθμό των λευκοκυττάρων. Συγκεκριμένα, έχει αποδειχθεί ότι τα κυκλοφορούντα μονοπύρρηνα κύτταρα από παχύσαρκα άτομα, εμφανίζουν μια αυξημένη πυρηνική σύνδεση του πυρηνικού παράγοντα κB (NFκB) με μειωμένα επίπεδα του αναστολέα NFκB, μαζί με μια αυξημένη έκφραση του mRNA των IL-6, TNF-α και του παράγοντα αναστολής. Επιπλέον, υπάρχει ένας καλός συσχετισμός μεταξύ των δεικτών της ενεργοποίησης μακροφάγων και των FFAs στα επίπεδα του πλάσματος [Ghanim H et al., 2004]. Έχει προηγουμένως αποδειχθεί ότι οι προκλήσεις των μακροθρεπτικών συστατικών σε υγιή άτομα αυξάνουν την NFκB πυρηνική δέσμευση των κυκλοφορούντων μονοπύρρηνων κυττάρων, αυξάνοντας την πιθανότητα το ποσοστό των ενεργοποιημένων μονοπύρρηνων κυττάρων να οφείλεται σε αυξημένα επίπεδα κυκλοφορούντων FFAs που βρέθηκαν στους παχύσαρκους.

Από την άλλη μεριά, λίγες μελέτες έχουν εξετάσει τις ανοσολογικές παραμέτρους μετά από απώλεια βάρους σε παχύσαρκα άτομα. Παχύσαρκα άτομα που διατήρησαν μια πολύ χαμηλή σε θερμίδες διαίτα για 12 εβδομάδες και έχασαν ένα σημαντικό ποσό από το σωματικό βάρος, είχαν αυξημένο αριθμό μιτοχόνων από τον πολλαπλασιασμό των T κυττάρων [Tanaka S, et al.,1993]. Ωστόσο, σε μια άλλη μελέτη, οι παχύσαρκες γυναίκες συμπληρώνοντας ένα 26-εβδομάδων πρόγραμμα απώλειας βάρους που συνεπάγεται σοβαρό περιορισμό ενέργειας, ακολουθημένο από μια περίοδο στοιχειώδους επανασίτισης, με σημαντική απώλεια του σωματικού βάρους και στο ποσοστό σωματικού λίπους, βρέθηκε μια σημαντική μείωση στις DTH απαντήσεις [Stallone DD et al.,1994]. Είναι σημαντικό ότι οι DTH απαντήσεις παρέμειναν κατασταλαμμένες για οκτώ μήνες μετά το τέλος της διαίτας σε εκείνα τα άτομα που ανέκτησαν λιγότερο από το 40% του αρχικού βάρους τους [Stallone DD et al.,1994]. Επιπλέον, οι παχύσαρκες γυναίκες που είχαν ολοκληρώσει ένα 12-εβδομάδων πρόγραμμα απώλειας βάρους με χαμηλό ποσό θερμίδων (50% μείωση των θερμίδων) είχαν 30-35% μείωση του αριθμού των κυκλοφορούντων NK κυττάρων που συνεχίστηκε μετά από 35 ημέρες κανονικής πρόσληψη τροφής [Kelley DS et al., 1994]. Τέλος, μία έκθεση έδειξε ότι οι επανειλημμένοι κύκλοι απώλειας βάρους σχετίζονται με μειωμένη λειτουργία των NK κυττάρων σε μετεμμηνοπαυσιακές, παχύσαρκες γυναίκες [Shade ED, et al.,2004].

Αντίθετα, μελέτες που έχουν ενσωματώσει την άσκηση στο πρόγραμμα απώλειας βάρους έχουν αναφέρει καλύτερη ανοσολογική απάντηση από τα προγράμματα στα οποία ακολουθείται μόνο ενεργειακός περιορισμός (ΕΠ). Για παράδειγμα, σε μία έρευνα τυχαιοποιήθηκαν παχύσαρκες γυναίκες σε τέσσερις ομάδες: την ομάδα ελέγχου, την ομάδα με άσκηση (περπάτημα 45 λεπτά, 5 ημέρες/εβδομάδα), την ομάδα με ενεργειακό περιορισμό (1200 -1300 kcal/ημέρα) και μια ομάδα με ένα συνδυασμό των προηγούμενων δύο μεθόδων. Οι γυναίκες με ΕΠ και με ΕΠ και άσκηση έχασαν βάρος και μείωσαν το επί τοις εκατό λίπος σώματος τους, ωστόσο μόνο οι γυναίκες με την σωματική άσκηση είχαν σημαντικά χαμηλότερες εμφανίσεις λοιμώξεων του ανώτερου αναπνευστικού [Nieman DC, et al.,1998]. Σε μια άλλη μελέτη, παχύσαρκες γυναίκες τυχαιοποιήθηκαν σε ΕΠ (925 kcal/ ημέρα) ή ΕΠ συν άσκηση (925 kcal/ημέρα συν 20 λεπτά αερόβιας δραστηριότητας 3 ημέρες/εβδομάδα) για οκτώ εβδομάδες. Μόνο οι γυναίκες στην

ομάδα με ΕΠ είχαν σημαντικά χαμηλότερη λειτουργία των NK κυττάρων μετά τη δίαιτα, αλλά η ομάδα με ΕΠ συν άσκηση δεν είχαν μειώσεις στην λειτουργία των NK κυττάρων [Scanga CB, et al.,1998].

A2.2 Πρωτεΐνες

Η φυσιολογία και βιοχημεία ενός μολυσμένου ατόμου αλλάζει θεμελιωδώς κατά έναν τρόπο που εξασφαλίζει ότι το ανοσοποιητικό σύστημα θα λαμβάνει τα θρεπτικά συστατικά από το εσωτερικό του σώματος. Οι μυϊκές πρωτεΐνες καταβολίζονται για να παρέχουν αμινοξέα για τη σύνθεση νέων κυττάρων, πρωτεϊνών και πεπτιδίων για την ανοσολογική απάντηση. Επιπλέον, τα αμινοξέα μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως καύσιμα από το ανοσοποιητικό σύστημα, είτε άμεσα, είτε μετά τη μετατροπή τους σε άλλα αμινοξέα (Π.χ., γλουταμίνη) είτε σε γλυκόζη. Η έκταση της καταβολικής διαδικασίας τονίζεται από τη σημαντική αύξηση της απέκκρισης του αζώτου στα ούρα από 9 g/ημέρα σε ήπια λοίμωξη στα 20-30 g/ ημέρα σε σοβαρά εγκαύματα ή τραυματισμούς [Wilmore DW,1983]. Η απώλεια του αζώτου από το σώμα ενός ενήλικα κατά τη διάρκεια μιας βακτηριακής μόλυνσης μπορεί να είναι ισοδύναμη με 60 g πρωτεΐνης ιστού. Οι καταβολικές καταστάσεις σχετίζονται με αυξημένη ευαισθησία στις λοιμώξεις. Αυτό μπορεί να εξηγείται με την ανεπαρκή παροχή των υποστρωμάτων,συμπεριλαμβανομένων των αμινοξέων, στο ανοσοποιητικό σύστημα. Έτσι, είναι λογικό ότι μια ενισχυμένη παροχή των βασικών αμινοξέων, σε ορισμένες κλινικές καταστάσεις θα βελτιώσει την έκβαση της υγείας των ασθενών (Calder PC, 2006).

Η ατροφία λεμφοειδούς είναι χαρακτηριστικό του ενεργειακού-πρωτεϊνικού υποσιτισμού (PEM). Το μέγεθος και το βάρος του θύμου μειώνεται. Στην PEM υπάρχει μια απώλεια των λεμφοειδών κυττάρων στα αιμοφόρα αγγεία στον σπλήνα και παρουσιάζεται μειωμένη ενεργότητα των μηχανισμών άμυνας του ξενιστή. Οι DTH απαντήσεις για την δημιουργία νέων αντιγόνων έχουν αισθητά μειωθεί. Αυτές οι μεταβολές παρατηρούνται και σε μέτριες ανεπάρκειες [Roitt IM, Brostoff J, 1991]. Υπάρχει επίσης μια μείωση στα ώριμα, πλήρως διαφοροποιημένα T λεμφοκύτταρα που οφείλεται εν μέρει στην μείωση της δραστηριότητας του θυμικού παράγοντα. Επιπλέον, η δραστηριότητα της δεοξυνουκλεοτιδικής τρανφεράσης στα λεμφοκύτταρα είναι μειωμένη. Επίσης το ποσοστό των επαγωγέων των T βοηθητικών λεμφοκυττάρων που αναγνωρίζονται από την παρουσία των αντιγόνων CD4+ επί της κυτταρικής τους επιφάνειας παρουσιάζεται αξιοσημείωτα μειωμένο. Υπάρχει επίσης μια μέτρια μείωση στον αριθμό των κατασταλτικών κυτταροτοξικών CD8+ κυττάρων. Έτσι, η αναλογία CD4+ προς CD8+ κύτταρα είναι σημαντικά χαμηλότερη από ότι σε άτομα με σωστή διατροφή. Επιπλέον, βρέθηκε μία μείωση στην αριθμό των κυττάρων που παράγουν τα αντισώματα και στην ποσότητα της ανοσοσφαιρίνης που εκκρίνεται. Αυτό μπορεί να οφείλεται σε μεγάλο βαθμό στην μειωμένη βοήθεια που παρέχεται από τα T λεμφοκύτταρα. Ο πολλαπλασιασμός των λεμφοκυττάρων και της σύνθεσης DNA φαίνεται να μειώνεται, γεγονός που μπορεί να οφείλεται στους ανασταλτικούς παράγοντες καθώς και στην έλλειψη βασικών θρεπτικών συστατικών στο πλάσματος [Chandra R, 1997].

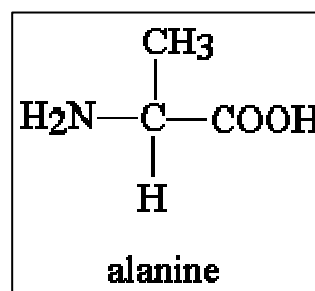
Η ευαισθησία δημιουργίας αντισώματος (antibodyaffinity), ωστόσο, μειώνεται σε ασθενείς οι οποίοι είναι υποσιτισμένοι. Η φαγοκυττάρωση επηρεάζεται επίσης σε PEM. Η συγκέντρωση και δραστηριότητα των περισσότερων συστατικών του συμπληρώματος είναι μειωμένες. Η καλύτερα τεκμηρίωση είναι μία μείωση στο C3,

CS, τον παράγοντα B, και στην συνολική αιμολυτική δράση. Υπάρχει μια ελαφρά μείωση στην οφωνική δραστηριότητα του πλάσματος. Επιπλέον, η μεταβολική ενεργοποίηση και ενδοκυτταρική καταστροφή των βακτηρίων μειώνονται. Τέλος, πρόσφατες έρευνες έδειξαν ότι η παραγωγή πολλών κυτοκινών, συμπεριλαμβανομένου της ιντερλευκίνης 1 και 2 και της ιντερφερόνης γ μειώνεται στην PEM. Επιπλέον, ο υποσιτισμός μεταβάλλει την ικανότητα των T λεμφοκυττάρων να αντιδρούν κατάλληλα σε κυτοκίνες. Υπάρχουν λίγα ευρήματα σχετικά με την επίδραση του υποσιτισμού στην ακεραιότητα των φυσικών εμποδίων, την ποιότητα της βλέννας ή διαφόρων άλλων έμφυτων ανοσοποιητικών μηχανισμών. Για παράδειγμα, η συγκέντρωση της λυσοζύμης μειώνεται κυρίως ως αποτέλεσμα της μειωμένης παραγωγής της από τα μονοκύτταρα και τα ουδετερόφιλα και της αυξημένης έκκρισης της στα ούρα. Η προσκόλληση των βακτηρίων στα επιθηλιακά κύτταρα είναι ένα πρώτο ουσιαστικό βήμα πριν την εισβολή και μόλυνση. Ο αριθμός των προσκολλημένων βακτηρίων στα αναπνευστικά επιθηλιακά κύτταρα είναι αυξημένος σε κατάσταση PEM [Chandra R, 1997].

Ρόλοι των αμινοξέων στη λειτουργία του ανοσοποιητικού

Αλανίνη

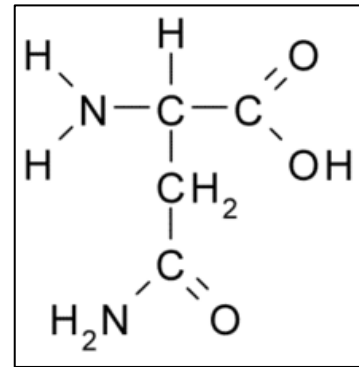
Η αλανίνη είναι το κύριο υπόστρωμα για την ηπατική σύνθεση της γλυκόζης και ένα σημαντικό ενεργειακό υπόστρωμα για τα λευκοκύτταρα [Newsholme Newsholme &, 1989], επηρεάζοντας έτσι τη λειτουργία του ανοσοποιητικού. Υπάρχουν ενδείξεις ότι η χρήση συμπληρώματος αλανίνης στην διατροφή εμπόδιζε την απόπτωση των κυττάρων, ενίσχυσε την κυτταρική ανάπτυξη και αύξησε την παραγωγή αντισωμάτων στα B-λεμφοκύτταρα [Duvalet αι 1991, Franek & Sramkova, 1996]. Ο υποκείμενος μηχανισμός δεν είναι γνωστός, αλλά μπορεί να περιλαμβάνει μία αλανίνο-μεσολαβούμενη αναστολή της πρωτεϊνικής αποικοδόμησης των κυττάρων του ανοσοποιητικού [Meijer & Dubbelhuis, 2004].



Αργινίνη, κιτρουλίνη και ορνιθίνη

Η αργινίνη συντίθεται από την κιτρουλίνη, μια πρόδρομη ουσία, σχεδόν σε όλους τους κυτταρικούς τύπους [Wu & Morris, 1998]. Οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα και της αργινίνης αλλά και της κιτρουλλίνης ελαττώνονται σημαντικά σε άτομα με πρωτεϊνικό υποσιτισμό, ασιτία, κάποιο τραυματισμό, έγκαιμα, φλεγμονή, σήψη καθώς και σε μεταμόσχευση ήπατος [Bansal & Ochoa, 2003]. Υπό αυτές τις συνθήκες, η αργινίνη πρέπει να παρέχεται από την διατροφή για να υποστηριχθεί το ισοζύγιο αζώτου [Flynn et al., 2002]. Λόγω της εκπόλωσης της μεμβράνης σε

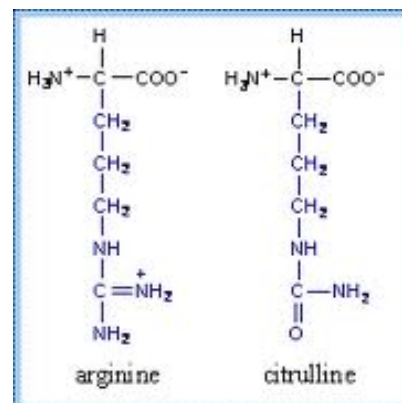
συνδυασμό με τη μεταφορά του θετικά φορτισμένου αμινοξέως, η αργινίνη είναι ένας ισχυρός εκκριταγωγός για την ινσουλίνη, την αυξητική ορμόνη, την προλακτίνη και του ινσουλινο-εξαρτώμενου αυξητικού παράγοντα-I [Newsholme et al. 2005]. Αυτές οι ορμόνες μπορεί να μεσολαβήσουν σε μια NO-ανεξάρτητη επίδραση της αργινίνης στην ανοσολογική λειτουργία. Ειδικότερα, η ινσουλίνη και η αυξητική ορμόνη ρυθμίζει το μεταβολισμό της γλυκόζης και των αμινοξέων σε μεγάλους ιστούς, συμπεριλαμβανομένων των σκελετικών μυών, του λιπώδους ιστού, του ήπατος και της καρδιάς (Meijer & Dubbelhuis, 2004), επηρεάζοντας έτσι την διαθεσιμότητα αυτών των θρεπτικών ουσιών για λευκοκύτταρα. Η αυξητική ορμόνη μπορεί επίσης να αυξήσει την παραγωγή των T-λεμφοκυττάρων στον θύμοαδένα, τον αριθμό των αιμοποιητικών προγονικών κυττάρων του μυελού των οστών, την απόκριση των T κυττάρων με κυτοκίνες και την ικανότητα των δενδριτικών κυττάρων να ανταποκρίνονται στα αντιγόνα [Calder & Yaqoob, 2004].



Ενδιαφέρον προκαλεί η προλακτίνη που ενισχύει την απελευθέρωση κυτοκινών από τα Th1 λεμφοκύτταρα και τη δράση του MHC II [Dorshkind & Horseman, 2000]. Επιπλέον, ο ινσουλινο-εξαρτώμενος αυξητικός παράγοντας-I προάγει την ωρίμανση των λεμφοκυττάρων στο μυελό των οστών, απαλώνει τις επιδράσεις της γήρανσης που σχετίζονται με θυμική παλινδρόμηση και αυξάνει τον αριθμό των λεμφοκυττάρων καθώς και τη δραστηριότητά τους [Dorshkind & Horseman, 2000].

In vitro μελέτες έχουν αποδείξει ότι η συμπλήρωση 0,2 mM-αργινίνη απαιτείται για η μέγιστη εξάπλωση των T λεμφοκυττάρων σε απόκριση προς μιτογόνα και για τη θανάτωση των καρκινικών κυττάρων από τα ενεργοποιημένα μακροφάγα [Hibbset al., 1987]. Υπάρχουν επίσης αποδείξεις ότι οι υψηλές συγκεντρώσεις αργινίνης (π.χ. 2mM), αυξάνουν την κυτταροτοξικότητα των μονοκυττάρων και των NK κυττάρων in vitro [Abumrad & Barbul, 2004].

Εντατική έρευνα κατά την τελευταία δεκαετία έχει καθιερώσει ότι η σύνθεση NO από επαγωγίμη NO συνθετάση (iNOS) στα μακροφάγα και τα ουδετερόφιλα είναι ένας ουσιαστικός μηχανισμός ενάντια σε ιούς, βακτήρια, μύκητες, κακοήθη κύτταρα, ενδοκυτταρικά πρωτόζωα, και παράσιτα [Bronte & Zanovello, 2005]. Η έκφραση της iNOS επάγεται στα λευκοκύτταρα σε απόκριση προς την IFN γ και τον λιποπολυσακχαρίτη (LPS), και έτσι το NO αναγνωρίζεται πλέον ότι διαδραματίζει σημαντικό ρόλο τόσο στην έμφυτη και επίκτητη ανοσία [Bogdan et al., 2000]. Επειδή όμως, η αργινάση και η iNOS ανταγωνίζονται για την χρήση αργινίνης που είναι ένα κοινό υπόστρωμα, η διαμόρφωση της έκφρασης και της δραστηριότητας της αργινάσης παίζει έναν κρίσιμο ρόλο στην δημιουργία NO από λευκοκύτταρα [Kerka-Lenhart et al., 2000]. Ενδιαφέρον προκαλείται στο γεγονός ότι μερικά βακτήρια, όπως το *Helicobacter pylori*, έχουν αναπτύξει μια στρατηγική επιβίωσης από το NO μέσω μιας συστηματικής έκφρασης της αργινάσης, η οποία καταναλώνει αργινίνη και μειώνει έτσι την ικανότητα της παραγωγής του NO από το iNOS [Gobert et al. 2001].



Παρόλο αυτά, είναι σημαντικό να επισημάνουμε ότι το NO είναι οξειδωτικό και αναστολέας των ενζύμων που περιέχουν ένα σιδήρο-θειούχο κέντρο και ότι τα υψηλά επίπεδα του NO ταχέως αντιδρούν με H₂O₂ για να σχηματίσουν το υπεροξεινιτρικό (ONOO²) [Fang et al., 2002]. Το NO και το υπεροξεινιτρικό οξειδώνουν τα βιομορία (Π.χ. πρωτεΐνες, αμινοξέα, λιπίδια και το DNA), γεγονός που οδηγεί σε κυτταρική βλάβη και το θάνατο του κυττάρου. Έτσι, μεγάλες ποσότητες NO που παράγονται από το iNOS μπορούν να ασκήσουν ένα δηλητηριώδες αποτέλεσμα επί των κυττάρων και διαμεσολαβούν την παθογένεση πολλών ασθενειών, συμπεριλαμβανομένων αυτοάνοση καταστροφή των παγκρεατικών β-κυττάρων σε τύπου I σακχαρώδη διαβήτη, αρθρίτιδα, σπειραματονεφρίτιδα, φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου και νευρολογικές διαταραχές [Flynn et al., 2002]. Υπό τις συνθήκες αυτές, το συμπλήρωμα αργινίνης θα μπορούσε να «πυροδοτήσει τη φωτιά» και να επιδεινώσει τα κλινικά αποτελέσματα [Wu et al., 2000].

Ασπαραγίνη

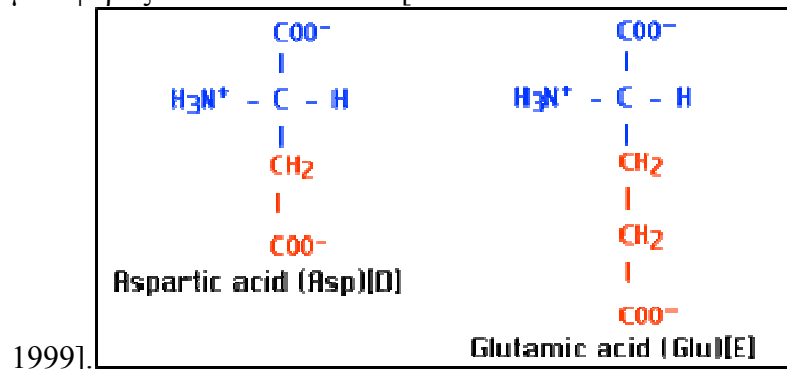
Μια μελέτη προτείνει ότι η διαθεσιμότητα της ασπαραγίνης ρυθμίζει την δημιουργία των λεμφοκυττάρων ως πιθανό μέσο για την θεραπεία της παιδικής οξείας λεμφοβλαστικής λευχαιμίας [Ohno & Hersh, 1970]. Η μείωση της ασπαραγίνης από την εξωγενή ασπαραγινάση είχε θεωρηθεί ότι είναι ανοσοκατασταλτική μέχρι που οι Kafkewitz & Bendich (1983) ανέφεραν ότι το αποτέλεσμα αυτό θα μπορούσε επίσης να αποδοθεί στην εξάντληση γλουταμίνης από την γλουταμινάση που το ενεργό της κέντρο βρίσκεται είναι παρόν στην ασπαραγινάση. Ωστόσο, η επακόλουθη έρευνα έχει οδηγήσει σε στοιχεία που αποδεικνύουν ότι η ασπαραγίνη διαδραματίζει έναν σημαντικό ρόλο στη λειτουργία του ανοσοποιητικού. Πρώτον, η έκφραση της συνθετάσης της ασπαραγίνης ήταν αξιοσημείωτα ενισχυμένη σε λεμφοκύτταρα και μακροφάγα σε απόκριση προς μιτογόνα και άλλα ερεθίσματα (Suzuki et al., 2002). Δεύτερον, μια αύξηση στην ενδοκυτταρική διάταξη της ασπαραγίνης, αύξησε την έκφραση και την δραστικότητα της αποκαρβοξυλάσης της ορνιθίνης για την σύνθεση πολυαμίνης σε θυμοκύτταρα [Brand, 1987] και του iNOS σε ενεργοποιημένα μακροφάγα [Suzuki et al., 2002]. Τρίτον, η παροχή ασπαραγίνης (2mM) εμπόδισε την απόπτωση και ενίσχυσε την κυτταρική ανάπτυξη στα λεμφοκύτταρα [Daval et al., 1991]. Έτσι, η ασπαραγίνη είναι ευεργετική για μια επιτυχημένη ανοσολογική απόκριση σε φυσιολογικά άτομα, αλλά μπορεί επίσης να συμβάλει στην ανώμαλη λεμφοβλαστική ανάπτυξη σε ασθενείς με λευχαιμία.

Ασπαρτικό και γλουταμικό οξύ

Το ασπαρτικό και γλουταμικό οξύ έχουν σημαντικούς ρόλους στο μεταβολισμό και η λειτουργία των λευκοκυττάρων [Newsholme et al., 2003]. Ως υπόστρωμα για τη σύνθεση της πουρίνης και της πυριμιδίνης, δυο νουκλεοτίδια, η ασπαρτική (μια μορφή του ασπαρτικού οξέως) είναι ζωτικής σημασίας για τον πολλαπλασιασμό των λεμφοκυττάρων [Newsholme & Calder, 1997]. Επιπλέον, η ασπαρτική απαιτείται για την ανακύκλωση της κιτρουλλίνης που παράγεται από το iNOS σε αργινίνη στα ενεργοποιημένα μακροφάγα [Wu & Brosnan, 1992]. Αυτό βοηθά στη διατήρηση μιας επαρκούς ενδοκυτταρικής συγκέντρωσης αργινίνης για τη διατήρηση ενός υψηλού ποσοστού παραγωγής του NO σε απόκριση προς ανοσολογικές προκλήσεις. Όπως σημειώνεται παραπάνω, μέσω της σύνθεσης της

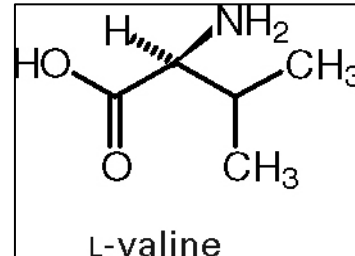
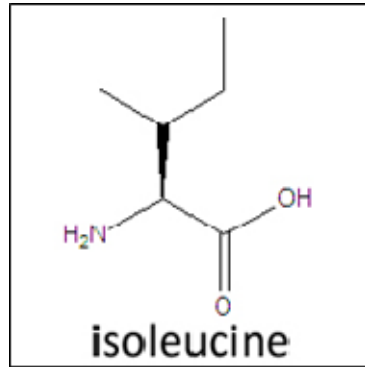
ασπαραγίνης, η ασπαρτική μορφή συμβάλλει στην διαμόρφωση της ανοσολογικής λειτουργίας. Επιπλέον, το γλουταμικό οξύ ρυθμίζει την έκφραση της iNOS σε ορισμένους ιστούς (π.χ. στον εγκέφαλο), διαμορφώνοντας έτσι έμμεσα την ανοσοϊκανότητα [Wu & Meininger, 2002]. Επιπλέον, το γλουταμικό οξύ είναι ένα υπόστρωμα για τη σύνθεση του γ-αμινοβουτυρικού (GABA), το οποίο είναι παρόν και στα λεμφοκύτταρα (Tian et al. 2004) και στα μακροφάγα [Stuckey et al., 2005]. Ενδιαφέρον έχει το γεγονός ότι τα T κύτταρα εκφράζουν υποδοχείς GABA, μέσω των οποίων το GABA επιτελεί την ανασταλτική του δράση στον πολλαπλασιασμό τους [Tian et al. 2004].

Επίσης, το γλουταμικό οξύ χρησιμοποιείται ως πρόδρομη ουσία για τη σύνθεση γλουταθειόνης παίζει ένα σημαντικό ρόλο στην απομάκρυνση των οξειδωτικών και την ρύθμιση της ανοσολογικής απόκρισης [Wu et al., 2004a]. Επιπλέον, η διαιτητική παροχή ασπαρτικού και γλουταμικό οξέος, μαζί με την γλουταμίνη, είναι οι σημαντικότερες πηγές ενέργειας για εντεροκύτταρα [Wu, 1998]. Αυτά τα αμινοξέα βοηθούν στη διατήρηση της ακεραιότητας του φραγμού του εντέρου και εμποδίζουν την μετατόπιση των μικροοργανισμών από το έντερο στην συστηματική κυκλοφορία [Vander Hulst et al., 1993]. Εκτός από τον ρόλο τους στο μεταβολισμό των λευκοκυττάρων ως ενεργειακά υποστρώματα, τόσο το ασπαρτικό όσο και το γλουταμικό οξύ είναι διεγερτικοί νευροδιαβιβαστές του κεντρικού και του περιφερικού νευρικού συστήματος, δρώντας ως ιονοτροπικοί και μεταβοτροπικοί υποδοχείς και έτσι διαδραματίζουν ένα σημαντικό ρόλο στην διαμόρφωση του ανοσοποιητικού συστήματος [Newsholme et al., 2003]. Τέλος, το γλουταμινικό και το ασπαρτικό οξύ μεσολαβούν στην μεταφορά των αναγωγικών ισοδυνάμων κατά μήκος της μιτοχονδριακής μεμβράνης και ρυθμίζουν έτσι τη γλυκόλυση και την κυτταρική οξειδωτική κατάσταση των κυττάρων μέσω του μηλικού / ασπαρτικού καναλιού μεταφοράς [Newsholme et al. 1999].



Αμινοξέα διακλαδισμένης-αλύσου (BCAA)

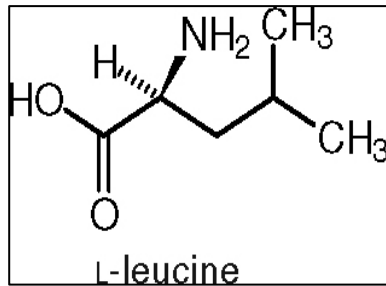
Τα ανθρώπινα κύτταρα του ανοσοποιητικού ενσωματώνουν τα BCAA σε πρωτεΐνες, π.χ η ενσωμάτωση της ισολευκίνης είναι μεγαλύτερη σε λεμφοκύτταρα, ακολουθούμενη από τα ηωσινόφιλα, ενώ ακολουθούν τελευταία τα ουδετερόφιλα



[Burns CP, 1975],

αντανακλώντας με αυτόν τρόπο τις διαφορές σε πρωτεΐνες μεταξύ των κυττάρων που συμμετέχουν στην άμυνα του οργανισμού. Επιπλέον, στα κύτταρα του ανοσοποιητικού εμφανίζεται η δραστηριότητα της

αφυδραγονάσης διακλαδισμένης αλυσίδας α- κετοξέος καθώς και η δραστηριότητα της αποκαρβοξυλάσης (Scaper S Detal., 1976, Schafer G & Schauder P, 1988) με αποτέλεσμα να μπορούν να οξειδώσουν τα BCAA. Πράγματι, τα λεμφοκύτταρα καταλαμβάνουν και οξειδώνουν την λευκίνη όπως βρέθηκε σε μελέτες invitro (Burns CP, 1975-18). Η ισολευκίνη οξειδώνεται, επίσης, από τα ουδετερόφιλα και τα λεμφοκύτταρα [Burns CP, 1975]. Η μιτογόνο διέγερση των λεμφοκυττάρων αυξάνει



την μεταφορά λευκίνης κατά 270%, την τρανσαμίνωση της κατά 195% και την οξείδωση της κατά 122% [KochBetal., 1990]. Το α-κετο-ισοκαπρονικό οξύ αυξάνει τη δραστηριότητα της αφυδρογονάσης των διακλαδισμένης αλυσίδας κετοξέος των λεμφοκυττάρων [Schafer G & Schauder P, 1988] υποδηλώνοντας ότι η λευκίνη μπορεί να προωθήσει τη δική της διάσπαση. Η γλουταμίνη, η βαλίνη, η ισολευκίνη μπορούν να

μειώσουν την οξείδωση της λευκίνης από λεμφοκύτταρα [Schafer G & Schauder P, 1988, Schauder Petal., 1990]. Η πρόσληψη BCAA από τα B κύτταρα μελετήθηκε ως μια λειτουργία κατά την διάρκεια του κύκλου του κυττάρου [Glassy MC & Furlong CE, 1981]. Το μοτίβο της πρόσληψης και των τριών BCAAs διαμέσου του κυτταρικού κύκλου είναι το ίδιο, αν και η διάταξη του ρυθμού πρόσληψης είναι λευκίνη>ισολευκίνη>βαλίνη.

Τα λεμφοκύτταρα εκφράζουν την BCAA τρανσαμινάση και την αφυδρογονάση διακλαδισμένης αλυσίδας για τη διάσπαση των BCAA [Schafer & Schauder, 1988]. Η μεταφορά και η αξιοποίηση των BCAA από λεμφοκύτταρα αυξάνεται δραματικά ύστερα από απόκριση προς μιτογόνα. Η πρόσληψη των BCAA είναι υψηλότερη κατά τη διάρκεια της φάσης S του κυτταρικού κύκλου [Kochetal., 1990]. Είναι σημαντικό ότι τα BCAA παρέχουν την α-αμινο ομάδα για την ενδογενή σύνθεση της γλουταμίνης σε σκελετικό μυ, η οποία έχει θεωρηθεί ως σημαντικό μέρος του ανοσοποιητικού συστήματος [Newsholme και Calder, 1997]. Επίσης, η λευκίνη είναι ένας ενεργοποιητής για την πρωτεϊνική σύνθεση και αποικοδόμηση στα κύτταρα [Meijer & Dubbelhuis, 2004]. Αυτό μπορεί να εξηγήσει γιατί η μείωση των εξωκυτταρικών συγκεντρώσεων του κάθε BCAA κάτω του 0,2 mM (Κοντά στο επίπεδο στο πλάσμα), όπως συμβαίνει σε ασθενείς με υποσιτισμό πρωτεΐνης, βλάπτει τον πολλαπλασιασμό λεμφοκυττάρων [Skaperetal., 1976].

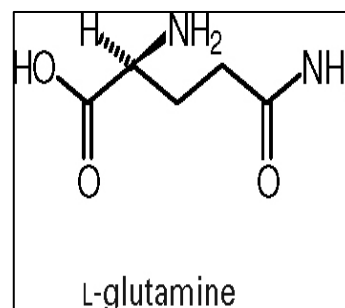
Υπάρχει έλλειψη δεδομένων σχετικά με την επίδραση των BCAA στην παραγωγή των κυτοκινών και αντισωμάτων από τα λεμφοκύτταρα in vitro [Calder,

2006]. Επειδή ο σκελετός άνθρακα των BCAA δεν συντίθεται στα λευκοκύτταρα, η έλλειψη λευκίνης, ισολευκίνης ή βαλίνης έχει ως αποτέλεσμα την πλήρη απουσία πρωτεϊνικής σύνθεσης ή του πολλαπλασιασμού των λεμφοκυττάρων σε απόκριση προς μιτογόνα [Waithe et al., 1975]. Ωστόσο, η μεταβολή των συγκεντρώσεων BCAA μεταξύ 0,2 και 1 mM (περίπου 1 και 5 φορές από το επίπεδο στο πλάσμα), δεν είχε επίδραση στον πολλαπλασιασμό των λεμφοκυττάρων [Skaper et al., 1976]. Αυτό το εύρημα υποδεικνύει ότι τα φυσιολογικά επίπεδα BCAA στο πλάσμα δεν περιορίζουν τις αποκρίσεις των T-κυττάρων ως απάντηση στα μιτογόνα.

Γλουταμίνη

Η γλουταμίνη είναι ένα άφθονο αμινοξύ στο πλάσμα του αίματος, στους σκελετικούς μύες, στα εμβρυϊκά υγρά και στο γάλα [Wu & Knabe, 1994, Newsholme & Calder, 1997, Self et al. 2004]. Ως ένα σημαντικό ενεργειακό υπόστρωμα για κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος [Wu et al 1991, Newsholme et al., 1999], η γλουταμίνη διαδραματίζει έναν σημαντικό ρόλο στη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος και στην ομοιόσταση. Είναι ενδιαφέρον ότι η γλουταμίνη σε μεγάλο βαθμό καταβολίζεται μέσω της οδού της γλουταμινόλυσης και αποδίδει πρωτίστως γλουταμικό οξύ και, σε μικρότερο βαθμό, ασπαρτικό, αλανίνη, γαλακτικό, πυροσταφυλικό και CO₂ στα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος, συμπεριλαμβανομένων: των θυμοκυττάρων, των λεμφοκυττάρων των λεμφαδένων, των λεμφοκυττάρων του αίματος, των ενδοεπιθηλιακών λεμφοκυττάρων, των ουδετερόφιλων και των μακροφάγων [Field et al., 1994, Wu, 1996, Newsholme et al., 1999].

Ως κύρια πηγή του γλουταμικού, η γλουταμίνη ρυθμίζει την σύνθεση της γλουταθειόνης, ενός ζωτικής σημασίας τριπεπτιδίου για την υπεράσπιση των κυττάρων έναντι του οξειδωτικού στρες [Wu et al. 2004b]. Ως ουσιαστικό πρόδρομο για τη σύνθεση των νουκλεοτιδίων: πουρίνης και πυριμιδίνης, η γλουταμίνη απαιτείται για τον πολλαπλασιασμό των λεμφοκυττάρων [Ardawi & Newsholme, 1983, Wu et al. 1992]. Η αύξηση της εξωκυττάριας συγκεντρώσεως της γλουταμίνης από 0,01 έως 0,5 mM (ένα φυσιολογικό επίπεδο στο πλάσμα) προκάλεσε δόσο-εξαρτώμενες αυξήσεις στον πολλαπλασιασμό των λεμφοκυττάρων [Wu et al. 1992]. Υπάρχουν επίσης αποδείξεις ότι η γλουταμίνη απαιτείται για σύνθεση NO στα μακροφάγα και τα μονοκύτταρα μέσω της σύνθεσης της αργινίνης. Πράγματι, η αργινίνη που προέρχεται από γλουταμίνη φαίνεται να είναι απαραίτητη για δραστηριότητα των μακροφάγων [Murphy & Newsholme, 1998]. Τα μιτογόνα, οι αλλαγές στον κυτταρικό όγκο (ένα πρώιμο γεγονός στην ενεργοποίηση των λεμφοκυττάρων και μακροφάγων σε απόκριση προς ανοσολογική διέγερση), οι φλεγμονώδεις κυτταροκίνες και η οξεοβασική ισορροπία είναι σημαντικοί ρυθμιστές του μεταβολισμού της γλουταμίνης σε λευκοκύτταρα [Wu & Flynn, 1995a, b, Newsholme et al., 2003].

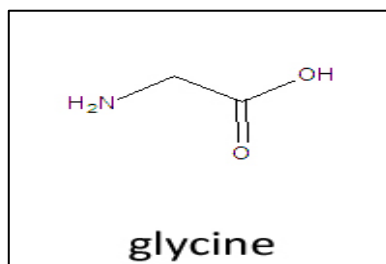


Πολλά στοιχεία από *in vitro* μελέτες δείχνουν ότι η γλουταμίνη επηρεάζει διάφορα συστατικά του ανοσοποιητικού συστήματος. Πρώτον, η γλουταμίνη είναι απαραίτητη για τον πολλαπλασιασμό των λεμφοκυττάρων σε μια διέγερση από μιτογόνα T-κυττάρων και για την ενεργοποίηση της πρωτεϊνικής κινάσης C [Parry et al., 1990, Wu et al., 1992, Wu, 1996]. Δεύτερον, η χορήγηση 2mM-

γλουταμίνης εμπόδισε την απόπτωση των κυττάρων, ενίσχυσε την κυτταρική ανάπτυξη και προώθησε την παραγωγή αντισωμάτων σε λεμφοκύτταρα [Franek & Sramkova, 1996]. Τρίτον, η μέγιστη παραγωγή NO από τα ενεργοποιημένα μακροφάγα λαμβάνει χώρα σε παρουσία μιας εξωκυττάριας συγκέντρωσης 1 mM-γλουταμίνης [Wu & Meininger, 2002]. Τέταρτον, στα φυσιολογικά επίπεδα στο πλάσμα η κοντά σε αυτά, η γλουταμίνη (0,5-2mM) ρυθμίζει την παραγωγή κυτοκινών από τα μονοκύτταρα και τα μακροφάγα [Spittler et al., 1997, Yaqoob & Calder, 1998]. Πράγματι, μία επαρκής παροχής εξωκυτταρικής γλουταμίνης π.χ. 2mM απαιτείται για την μέγιστη παραγωγή της IL-6 και IL-8 από τα μονοκύτταρα [Field et al., 2002]. Πέμπτον, η γλουταμίνη (0,5-2mM) επηρεάζει την έκφραση διαφόρων γονιδίων που σχετίζονται με (1) ενδοκυτταρικές αλληλεπιδράσεις (2) την παραγωγή κυτοκινών από τα T λεμφοκύτταρα (3) την φαγοκυττάρωση της ανοσοσφαιρίνης G (4) την αναγνώριση αντιγόνων και (5) την οψωνινοποίηση των μονοκυττάρων [Spittler et al. 1997, Yaqoob & Calder, 1997, Wells et al., 1999, Newsholme et al., 2003]. Έκτον, η γλουταμίνη (0.1-30 mM) αυξάνει την βακτηριοκτόνο λειτουργία των ουδετερόφιλων όπως απομονώθηκε από ασθενείς με εγκαύματα [Ogle et al., 1999]. Τέλος, η γλουταμίνη (2mM) επηρεάζει την λυτική δραστηριότητα των ενεργοποιημένων φονομένων κυττάρων [Juretic et al., 1994] και είναι απαραίτητη για την ενεργοποίηση των NK κυττάρων που είναι ικανά για αυτόματη κυτταρολυτική δραστηριότητα έναντι μιας ποικιλίας όγκων κυττάρου [Liang et al., 1989].

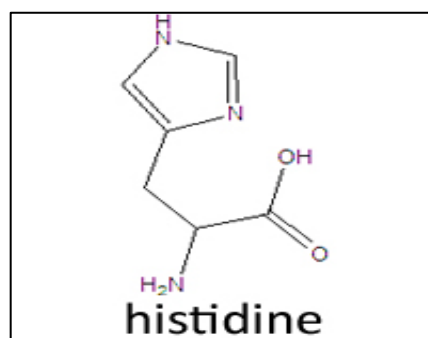
Γλυκίνη

Η γλυκίνη συμμετέχει στην σύνθεση πολλών σημαντικών μορίων συμπεριλαμβανομένων της πουρίνης, γλουταθειόνης [Kim et al., 2007]. Επιπλέον, η γλυκίνη είναι ένα ισχυρό αντιοξειδωτικό [Fang et al., 2002]. Έτσι, είναι απαραίτητη για τον πολλαπλασιασμό και την αντιοξειδωτική υπεράσπιση των λευκοκυττάρων. Επίσης, η γλυκίνη παίζει ένα σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση για την παραγωγή των κυτοκινών από τα λευκοκύτταρα και την λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος [Zhong et al., 2003]. Στα διεγερμένα μακροφάγα από λιποσακχαρίτη, η γλυκίνη (0.1-1 mM) άμβλυνε την παραγωγή του υπεροξειδίου, της IL-1 και του TNFa [Wheeler & Thurman, 1999]. Επιπλέον, η προσθήκη 2mM-γλυκίνης εμπόδισε την απόπτωση και ενίσχυσε την παραγωγή αντισωμάτων στα λεμφοκύτταρα B [Duval et al., 1991].

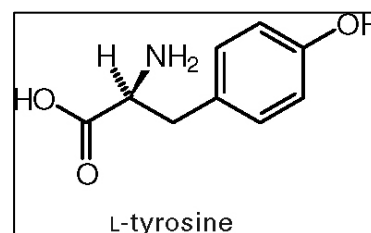


Ιστιδίνη

Το πλάσμα περιέχει ένα υψηλό επίπεδο μιας πλούσιας σε ιστιδίνη γλυκοπρωτεΐνης, η οποία έχει μια σύνθετη δομή, αλληλεπιδρά με πολλούς



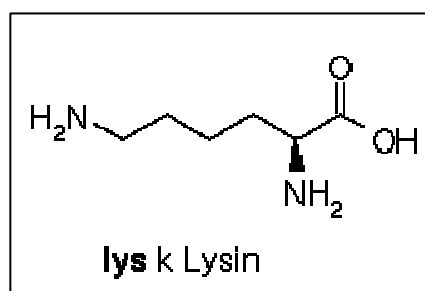
υποδοχείς και ρυθμίζει μια σειρά από βιολογικές διεργασίες, συμπεριλαμβανομένης της κυτταρικής προσκόλλησης και μετανάστευσης, τη ενεργοποίηση του συμπληρώματος, και την φαγοκυττάρωση των αποπτωτικών κυττάρων [Jones et al., 2005]. Συγκεκριμένα, μια ανοσολογικά σημαντική οδός για τη χρήση της ιστιδίνης, είναι η αποκαρβοξυλάση της ιστιδίνης που παράγει ισταμίνη, έναν κύριο διαμεσολαβητή της φλεγμονώδους αντίδρασης [Tanaka & Ichikawa, 2006]. Παλαιότερα θεωρούνταν ότι μόνο τα ιστιοκύτταρα και τα βασεόφιλα μπορούσαν να απελευθερώνουν ισταμίνη κατά τη διάρκεια της αποκοκκίωσης ως απόκριση σε διάφορα ερεθίσματα. Ωστόσο, είναι πλέον σαφές ότι πολλοί ιστοί και κυτταρικοί τύποι εκφράζουν αυτό το ένζυμο για την σύνθεση ισταμίνης. Τέτοια κύτταρα είναι τα προγονικά αιμοποιητικά κύτταρα, τα μακροφάγα, τα αιμοπετάλια, τα δενδριτικά κύτταρα και τα T λεμφοκύτταρα [Dy & Schneider, 2004]. Η ισταμίνη ρυθμίζει αρκετές φυσιολογικές και ανοσολογικές λειτουργίες με την πρόσδεσή της σε διάφορους υποδοχείς της επί κυττάρων στόχων. Το γεγονός ότι πολλοί τύποι κυττάρων (π.χ. μυελοειδείς πρόγονοι και περιφερικά αιματοποιητικά κύτταρα όπως ηωσινόφιλα, βασεόφιλα, ιστιοκύτταρα, T λεμφοκύτταρα και δενδριτικά κύτταρα) εκφράζουν ένα υποδοχέα ισταμίνης (H4R), αποδεικνύει τον ρόλο της ισταμίνης στην φλεγμονή, την αιμοποίηση και την ανοσία [Tanaka & Ichikawa, 2006]. Επιπλέον, η ισταμίνη μεσολαβεί στην συσσωμάτωση των αιμοπεταλίων και προάγει την Th2 δραστηριότητα των κυττάρων, τόσο λόγω της μείωσης της IL-12 όσο και λόγω της αύξησης της παραγωγής IL-10 [Dy & Schneider, 2004].



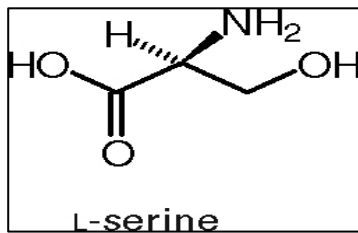
Ένας περιορισμένος αριθμός από *in vitro* μελέτες δείχνουν ότι η συμπληρωματική χορήγηση 2mM-ιστιδίνης, εμπόδισε την απόπτωση των κυττάρων και αύξησε την κυτταρική ανάπτυξη και την παραγωγή αντισωμάτων από τα λεμφοκύτταρα [Duval et al., 1991]. Μια ανεπάρκεια διαιτητικής ιστιδίνης μπορεί να μειώσει τις συγκεντρώσεις των πρωτεϊνών στο πλάσμα, συμπεριλαμβανομένων της πλούσιας σε ιστιδίνη γλυκοπρωτεΐνης [Jones et al., 2005], η οποία με τη σειρά της μειώνει την ανοσολογική απόκριση.

Λυσίνη

Αδιάσειστα στοιχεία δείχνουν ότι μια διαιτητική ανεπάρκεια της λυσίνης περιορίζει τη σύνθεση των πρωτεϊνών (συμπεριλαμβανομένων των κυτοκινών) και τον πολλαπλασιασμό των λεμφοκυττάρων, με αποτέλεσμα την εξασθένηση της ανοσοαπόκρισης γεγονός που οδηγεί σε αύξηση στην νοσηρότητα και θνησιμότητα ως αποτέλεσμα μιας μόλυνσης [Kidd et al., 1997, Konashi et al., 2000]. Υπάρχουν επίσης ευρήματα ότι η ανεπαρκής πρόσληψη διαιτητικής λυσίνης είχε ως αποτέλεσμα μειωμένες αποκρίσεις αντισωμάτων και κυτταρικής ανοσίας [Chen et al., 2003]. Έχοντας τα ίδια συστήματα μεταφοράς με την αργινίνη, η διαθεσιμότητα της διαιτητικής ή εξωκυττάριας λυσίνης μπορεί να ρυθμίσει την είσοδο της αργινίνης στα λευκοκύτταρα και έτσι την σύνθεση NO από iNOS [Wu & Meininger, 2002]. Πράγματι, η αύξηση της εξωκυττάριας λυσίνης σε συγκεντρώσεις (0.3-2mM), μείωσε την ενδοκυτταρική αργινίνη και την

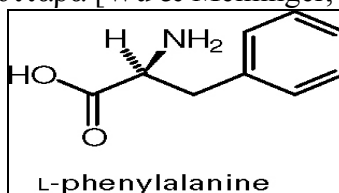


σύνθεση NO στα ενεργοποιημένα μακροφάγα με έναν δοσοεξαρτώμενο τρόπο [Closs et al., 2000].



Φαινυλαλανίνη και τυροσίνη

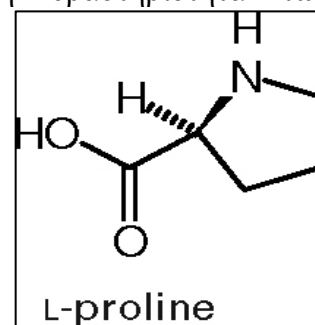
Αναδυόμενα στοιχεία δείχνουν ότι μια σημαντική λειτουργία της φαινυλαλανίνης είναι να διεγείρει την έκφραση και την δραστηριότητα ενός ενζύμου βασικού για την σύνθεση της τετραϋδροβιοπτερίνης, ένας συμπαράγοντας για NOS (Shiet αι. 2004). Έτσι, η φαινυλαλανίνη μπορεί να ρυθμίζει τη σύνθεση του NO από τα λευκοκύτταρα. Κατά συνέπεια, απαιτείται μια επαρκή ποσότητα φαινυλαλανίνης για την διατήρηση της τετραϋδροβιοπτερίνης για την παραγωγή NO από iNOS στα ενεργοποιημένα μακροφάγα και άλλα λευκοκύτταρα [Wu & Meininger, 2002].



Η τυροσίνη, ένα προϊόν της αποδόμησης φαινυλαλανίνης και είναι η άμεση πρόδρομη ουσία για τη σύνθεση των κατεχολαμινών (Επινεφρίνη και νορεπινεφρίνη), των θυρεοειδικών ορμονών (Τριωδοθυρονίνη και θυροξίνη), καθώς και της ντοπαμίνης και της μελανίνης [Kim et al., 2007]. Η νορεπινεφρίνη είναι ένας βασικός αγγειοφόρος που απελευθερώνεται από το συμπαθητικό νευρικό σύστημα για να δράσει για το ανοσοποιητικό σύστημα [Kin & Sanders, 2006]. Είναι ενδιαφέρον ότι τόσο τα Th1 κύτταρα όσο και τα B κύτταρα εκφράζουν β2-αδρενεργικούς υποδοχείς. Η πρόσδεση της επινεφρίνης και της νορεπινεφρίνης με τους υποδοχείς ενεργοποιεί την παραγωγή cAMP από ATP και την επακόλουθη ενεργοποίηση της πρωτεϊνικής κινάσης A, η οποία διεγείρει την διαφοροποίηση και τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων Th1 και B κυττάρων [Sanders & Kin, 2006]. Επιπλέον, οι ορμόνες του θυρεοειδούς ρυθμίζουν πολλές σημαντικές φυσιολογικές διεργασίες, συμπεριλαμβανομένης της γονιδιακής έκφρασης, τον μεταβολισμό και την διαφοροποίηση των λευκοκυττάρων [Dorshkind & Horseman, 2000]. Επιπλέον, η ντοπαμίνη και η μελανίνη μειώνει τη σύνθεση των προφλεγμονωδών κυτοκινών (συμπεριλαμβανομένων των TNFα, IL-1β, IL-6 και IL-10) από τα μονοκύτταρα και τα μακροφάγα. Επίσης, επάγουν την παραγωγή των αντι-φλεγμονωδών μεσολαβητών από λευκοκύτταρα και τέλος ρυθμίζουν τον πολλαπλασιασμό των λεμφοκυττάρων, τη συσσωμάτωση αιμοπεταλίων και την φαγοκυτταρική δραστηριότητα των ουδετερόφιλων [Basu & Dasgupta, 2000, Mohagheghpour et al., 2000].

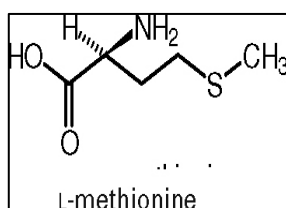
Προλίνη

Η προλίνη καταβολίζεται μέσω της οξειδάσης της προλίνης σε μία ποικιλία οργάνων, συμπεριλαμβανομένου το λεπτό έντερο, το ήπαρ, τα νεφρά, τα λεμφοειδή όργανα και τον πλακούντα, για την παραγωγή πυρρολινο-5-καρβοξυλικό άλας (P5c) και H₂O₂ [Wu, 1997, Wu et al, 2005]. Το P5c μειώνεται από την προλίνη μέσω της NADPH εξαρτώμενη P5c αναγωγάσης. Αυτός ο κύκλος προλίνης-P5c δρα ρυθμιστικά για την κυτταρική οξειδοαναγωγική κατάσταση και τον



πολλαπλασιασμό των κυττάρων, συμπεριλαμβανομένων των λεμφοκυττάρων [Phang, 1985]. Αυτό μπορεί να παρέχει έναν κυτταρικό μηχανισμό υπεύθυνο για τον ρόλο της προλίνης στην προστασία λεμφοκυττάρων από απόπτωση, την τόνωση της ανάπτυξης των κυττάρων και την προώθηση της παραγωγής αντισωμάτων [Duval et al., 1991]. Επιπλέον, η προλίνη αποτελεί το ένα τρίτο των αμινοξέων του κολλαγόνου και συνεπώς, είναι ζωτικής σημασίας για την επούλωση τραυμάτων από κύτταρα του επίκτητου ανοσοποιητικού συστήματος [Abumrad & Barbul, 2004].

Μια ενδιαφέρουσα νέα ανακάλυψη είναι ότι η οξειδάση της προλίνης μπορεί να παίζει σημαντικό ρόλο στην ανοσία [Ha et al., 2005]. Αξίζει να σημειωθεί ότι, η έλλειψη του καταβολισμού της προλίνης που οφείλεται σε ανεπάρκεια της εντερικής οξειδάσης της προλίνης εξασθενεί την ανοσολεϊτουργία στο έντερο (Ha et al., 2005). Το H₂O₂, ένα κύριο προϊόν της οξείδωσης της προλίνης, είναι ένα μόριο σηματοδότησης [Shi et al., 2004] και ένας κυτταροτοξικός παράγοντας για παθογόνα βακτήρια [Kim et al., 2007].

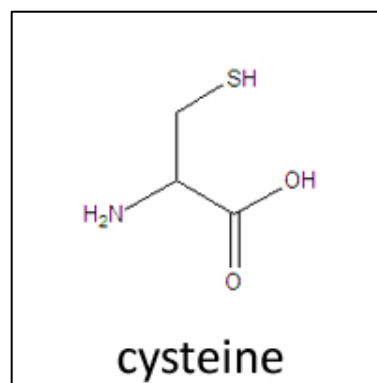


Σερίνη

Υπάρχουν πολλαπλά μονοπάτια για την χρησιμοποίηση της σερίνης, τα οποία περιλαμβάνουν τον μεταβολισμό μιας μονάδας άνθρακα, την ηπατική και νεφρική σύνθεση της γλυκόζης, και την σύνθεση γλυκίνης, κηραμιδίου και φωσφατιδυλοσερίνης ως δομικά συστατικά και σηματοδοτικά μόρια κυττάρων, συμπεριλαμβανομένων των T και B λεμφοκυττάρων [Jones et al., 1999, Kim et al., 2007]. Πράγματι, η φωσφατιδυλοσερίνη εμπλέκεται στη ρύθμιση της παραγωγής IL-2 και T-λεμφοκυττάρων σε απόκριση σε μία ανοσολογική πρόκληση [Pelassy et al., 1991]. Επειδή η γλυκόζη είναι το κύριο καύσιμο για τα λεμφοκύτταρα και τα μακροφάγα (Newsholme et al., 1999), μια επαρκής διαθεσιμότητα της σερίνης είναι απαραίτητη για την λειτουργία των κυττάρων αυτών [Wu et al. 2006].

Θειούχα Αμινοξέα

Η επαρκής πρόσληψη μεθειονίνης και κυστεΐνης είναι σημαντική για την σύνθεση των πρωτεϊνών του ανοσοποιητικού συστήματος (Grimble, 2006). Μέσω της παραγωγής αποκαρβοξυλιωμένης S-αδενοσυλμεθειονίνης, η μεθειονίνη είναι ένας δότης της μεθυλο-ομάδας που συμμετέχει στην μεθυλίωση του DNA και των πρωτεϊνών, στη σύνθεση της σπερμιδίνης και σπερμίνης, και την ρύθμιση της γονιδιακής έκφρασης [Wu et al., 2006]. Επειδή οι πολυαμίνες είναι σημαντικές για τον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση των λεμφοκυττάρων [Flynn et al., 2002], η μεθειονίνη μπορεί να παίζει ένα ρόλο πέρα από ένα πρωτεϊνικό συστατικό. Επιπλέον, η μεθειονίνη είναι ένα υπόστρωμα για τη σύνθεση της χολίνης και κατ' επέκταση της φωσφατιδυλοχολίνης και ακετυλοχολίνης που είναι απαραίτητες για τη λειτουργία του μεταβολισμού των νεύρων και των λευκοκυττάρων [Kim et al., 2007].

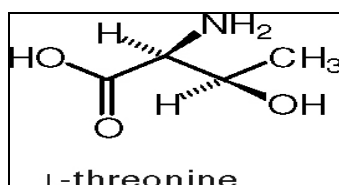


Η *κυστεΐνη* είναι μια πρόδρομη ουσία της γλουταθειόνης (GSH) και H₂S (ένα μόριο σηματοδότησης), και ο μεταβολισμός της μεταβάλλεται αξιοσημείωτα ως απόκριση

σε μια μόλυνση [Malmezat et al.,2000]. Η σύνθεση της γλουταθειόνης επηρεάζεται από τη διαιτητική πρόσληψη των θειούχων αμινοξέων [Wu et al. 2004b]. Η γλουταθειόνη απομακρύνει τις ελεύθερες ρίζες, άλλες δραστικές μορφές οξυγόνου και συζεύξεις με διάφορα ηλεκτρόφιλα και ξеноβιοτικές ουσίες [Fang et al., 2002]. Υπάρχουν ενδείξεις ότι ηενδοκυτταρικήσυγκέντρωση της GSH διαδραματίζει ένα σημαντικό ρόλο στην ρύθμιση των κυτταρικών μονοπατιών σηματοδότησης (συμπεριλαμβανομένου του πυρηνικού μεταγραφικού παράγοντα kB) και στην ανοσολογική απάντηση [Fratelli et al. 2005]. Επιπλέον, συγκεντρώσεις της GSHσταώριμα κύτταρα με τον αντιγονικό υποδοχέα ρυθμίζουν τις ανοσολογικές αποκρίσεις, συμπεριλαμβανομένων των Τ-βοηθητικών κυττάρων και τη λειτουργία παραγωγής αντισωμάτων [Peterson et al. 1998]. Έτσι, μια ανεπάρκεια εξωκυτταρικής κυστεΐνης ή ενδοκυτταρικής GSH, μειώνει τον αριθμό των CD4 κυττάρων, μειώνει την παραγωγή IFN γ , εξασθενίζει τον πολλαπλασιασμό των λεμφοκυττάρων ως απόκριση προς τα μιτογόνα και μειώνει την δραστηριότητα των κυτταροτοξικών Τ-κυττάρων [Obled et al., 2004]. Περαιτέρω, η έλλειψη GSH συνδέεται με πολλές ασθένειες,όπως η ελονοσία, η φυματίωση, ο καρκίνος, το AIDS και η ρευματοειδής αρθρίτιδα, ενώ τέλος, η ανάγκη του οργανισμού για θειούχα αμινοξέα αυξάνεται κατά τη διάρκεια τραυματισμού ή σήψης [Obled et al. 2004, Grimbale, 2006].

Η ταυρίνη είναι το πιο άφθονο ελεύθερο αμινοξύ στα λεμφοκύτταρα καθώς και ένα ισχυρό αντιοξειδωτικό (Fangetal., 2002). Περαιτέρω,η αντίδραση της ταυρίνης με υποχλωριώδες οξύ, το οποίο είναι ένας μικροβιοκτόνος παράγοντας που παράγεται από ενεργοποιημένα μονοκύτταρα και ουδετερόφιλα, αποδίδει χλωριοποιημένη ταυρίνη (taurinechloramine) [Wright et al., 1986]. Το συγκεκριμένο οξειδωτικό μειώνει την παραγωγή των προφλεγμονωδών κυτοκινών (π.χ. IL-1, IL-6 και TNF α) και της προσταγλανδίνης E2 [Weiss et al., 1982,Chorezy et al., 2002], και αυξάνει την απελευθέρωση ισταμίνης από τα ουδετερόφιλα [Wojtecka-Lukasiketal. 2004]. Επιπλέον, διαιτητικά συμπληρώματα με ταυρίνη (1% σε πόσιμο νερό) μπορεί να μειώσει τη φλεγμονή των πνευμόνων που προκαλείται από την μπλεομυκίνη [Schuller-Levis et al. 2003].

Θρεονίνη



Η θρεονίνη είναι ένα σημαντικό συστατικό της εντερικής βλέννας και της γ-σφαιρίνης του πλάσματος [Kim et al., 2007]. Μέσω της σύνθεσης των πρωτεϊνών και των μηχανισμών κυτταρικής σηματοδότησης, η προσθήκη ποσότητας 2mM-θρεονίνης εμπόδισε την απόπτωση των κυττάρων, διέγειρε την κυτταρική ανάπτυξη και ενίσχυσε την παραγωγή αντισωμάτων στα λεμφοκύτταρα [Dival et al.,1991]. Μελέτες δείχνουν ότι οι μεταβολές στα συστατικά του ανοσοποιητικού συστήματος καθορίζονται και από την διατροφική πρόσληψη θρεονίνης [Li et al., 1999].

Τρυπτοφάνη

Τα προϊόντα του καταβολισμού τρυπτοφάνης περιλαμβάνουν την σεροτονίνη, την N-ακετυλοσερίνη, την μελατονίνη και το ανθρανιλικό οξύ [Kim et al., 2007]. Ο καταβολισμός της τρυπτοφάνης αυξάνεται για να παραχθεί το ανθρανιλικό οξύ μέσω

της διοξυγενάσης της ινδολαμίνης 2,3- (IDO) κατά τη διάρκεια φλεγμονής ή διέγερσης με LPS ή ορισμένες κυτοκίνες [Platten et al., 2005]. Η σεροτονίνη, η μελατονίνη και η N-ακετυλοσερίνη μπορεί να ενισχύσει το ανοσοποιητικό σύστημα αναστέλλοντας την παραγωγή του υπεροξειδίου, καταστρέφοντας τις ελεύθερες ρίζες και εξασθενώντας την παραγωγή των TNF α [Perianayagam et al., 2005]. Επιπρόσθετα, η N-ακετυλοσερίνη είναι ένας αναστολέας της αναγωγής της σεπιαπτερίνης, ενός ενζύμου υπεύθυνου για τη σύνθεση της τετραϋδροβιοπτερίνης [Shi et al., 2004]. Ρυθμίζοντας την επαγωγίμη σύνθεση NO, αυτός ο μεταβολίτης της τρυπτοφάνης μπορεί να επηρεάσει τόσο την έμφυτη όσο και την επίκτητη ανοσία. Το ενδιαφέρον είναι ότι το ανθρανικό οξύ πρόσφατα βρέθηκε ότι αναστέλλει την παραγωγή των προφλεγμονωδών κυτοκινών Th1 και την πρόληψη αυτοάνοσων νευροφλεγμονών [Platten et al., 2005]. Επειδή υπάρχει μια προοδευτική μείωση στη συγκέντρωση της τρυπτοφάνης στο πλάσμα στα άτομα με φλεγμονή, ο καταβολισμός της παίζει έναν κρίσιμο ρόλο στις λειτουργίες των μακροφάγων και των λεμφοκυττάρων [Melchior et al., 2004].

A2.3 Λιπαρά Οξέα

Εισαγωγή

Ο όρος λιπίδια αναφέρεται σε μια ομάδα ουσιών, που είναι αδιάλυτες στο νερό και διαλυτές σε οργανικούς διαλύτες. Ο ευκολότερος τρόπος ταξινόμησης τους είναι σε δυο μεγάλες ομάδες σύμφωνα με την δομή τους, τα λιπαρά οξέα και τις πολυπρενυλικές ενώσεις (στεροειδή, υδατοδιαλυτές πρωτεΐνες, άλλα τυρπένια). Τα λιπαρά οξέα προσφέρουν ενέργεια και αποτελούν σημαντικά δομικά συστατικά των λιπιδίων (φωσφολιπίδια που είναι απαραίτητα για τις κυτταρικές μεμβράνες και για την παραγωγή ορμονών). Χημικά, είναι καρβονυλικά οξέα με μακρίεσδραγονανθρικές αλυσίδες. Συνήθως η καρβοξυλική ομάδα είναι εστεροποιημένη με αλκοόλες όπως η γλυκερόλη, σφιγγοσίνη ή η χοληστερόλη. Τα ελεύθερα, μη εστεροποιημένα λιπαρά οξέα (FFA) σε φυσιολογικό pH είναι αποσυνδεδεμένα από άλλες χημικές ενώσεις. Τα λιπαρά οξέα μπορεί να περιέχουν ένα μόνο διπλό δεσμό που ονομάζονται μονοακόρεστα λιπαρά οξέα (MUFA) αλλά και πολλούς διπλούς δεσμούς, που ονομάζονται πολυακόρεστα λιπαρά οξέα (PUFA). Τα λιπαρά οξέα χωρίς κανένα διπλό δεσμό ονομάζονται κορεσμένα λιπαρά οξέα (SFA) [Biesalski H.K. & Grimm P, 2005].

Ο ανθρώπινος οργανισμός μπορεί να συνθέσει τα δικά του λιπαρά οξέα αλλά δεν είναι σε θέση να δημιουργήσει τους διπλούς δεσμούς. Τα PUFA, επομένως, είναι απαραίτητο να παρθούν από τις τροφές. Τα σημαντικότερα λιπαρά οξέα είναι το λινελαϊκό οξύ (ω -6) και το α -λινολενικό οξύ (ω -3). Στην συνέχεια, ο οργανισμός χρησιμοποιεί αυτά τα δυο πρόδρομα λιπαρά οξέα και παράγει λιπαρά οξέα μεγαλύτερης αλυσού όπως το αραχιδονικό οξύ (ARA), το εικοσιπενταενοϊκό οξύ (EPA) και το δοκοσαεξαενοϊκό οξύ (DHA) [Biesalski H.K. & Grimm P, 2005].

Διαιτητικά λιπίδια και ανοσολογική απόκριση

Οι επιδράσεις του διαιτητικού λίπους στην ανοσολογική απόκριση είναι αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης και της ισορροπίας μεταξύ των διαφόρων παραγόντων συμπεριλαμβανομένων του ολικού λίπους, του είδους του λίπους, των αναλογιών μεταξύ των διαφόρων λιπαρών οξέων, του μήκους της αλυσίδας, του

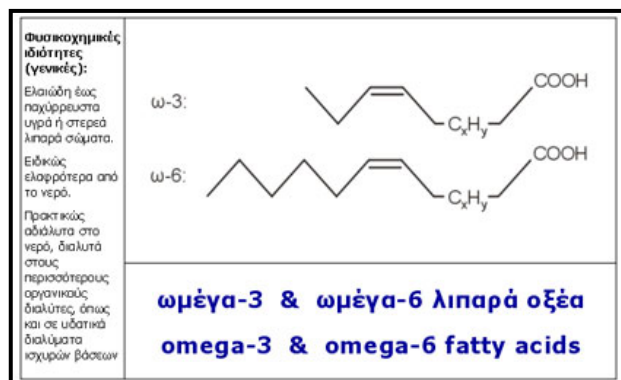
βαθμού ακορεστότητας, της διάρκειας της σίτισης, και της αντιοξειδωτικής θρεπτικής κατάστασης. Επειδή πολλά μικροθρεπτικά μπορούν να επηρεάσουν την ανοσολογική κατάσταση, οι δείκτες της ανοσολογικής απάντησης δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την ανίχνευση της επαρκούς ποσότητας λιπαρών οξέων, εκτός σπανίων περιπτώσεων ανεπάρκειας, ωστόσο, η συνολική ποσότητα του λίπους στη διατροφή και οι αναλογίες μεταξύ των διαφόρων λιπαρών οξέων μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να ρυθμίσουν την ανοσολογική απόκριση. Τα υπάρχοντα ανοσολογικά δεδομένα υποστηρίζουν τις τρέχουσες συστάσεις από το American Heart Association για την μείωση της πρόσληψη λίπους στο 30% της ενέργειας με 10% της ενέργειας από το καθένα: κορεσμένα, μονοακόρεστα και πολυακόρεστα λιπαρά οξέα. Με το κατώτερο άκρο, το 20% της ενέργειας από το λίπος είναι απαραίτητο για τη διατήρηση της υγείας και της αποδοτικότητας της εργασίας σε υγιείς ενήλικες πληθυσμούς [FAO/WHO, 1994].

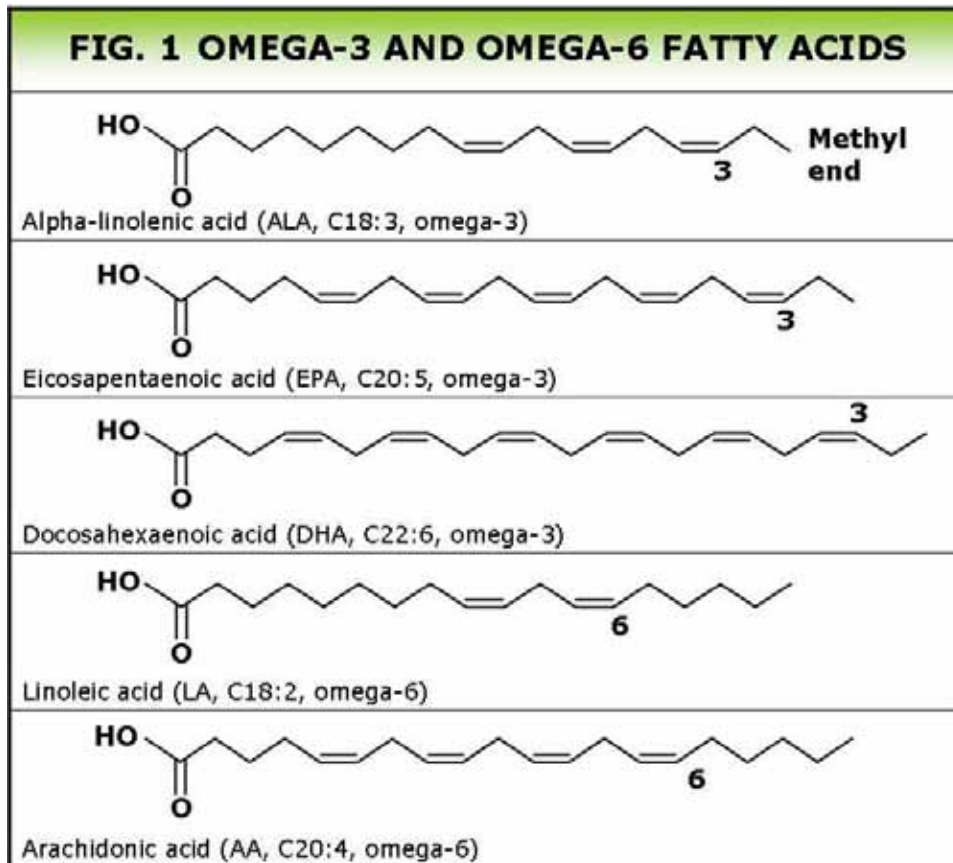
Κατά την τελευταία δεκαετία, οι διάφορες μελέτες που έχουν διεξαχθεί εξέτασαν τις επιπτώσεις της ποσότητας και του είδους του διαιτητικού λίπους στην ανοσολογική απόκριση. Σε δύο ξεχωριστές μελέτες, ο πολλαπλασιασμός των λεμφοκυττάρων του περιφερικού αίματος αυξήθηκε σημαντικά σε απόκριση προς μιτογόνα ειδικά για τα T και B κύτταρα, όταν η περιεκτικότητα της διαίτας σε λιπαρά μειώθηκε από 30% ή 40% της ενέργειας σε 25% της ενέργειας [Kelley D Setal., 1989 & Kelley D Setal., 1992]. Η ποσότητα πρόσληψης των ω-6 PUFA (3-13% της ενέργειας) που δοκιμάστηκε σε αυτές τις μελέτες δεν επηρέασε τον πολλαπλασιασμό λεμφοκυττάρων. Μια αύξηση στον πολλαπλασιασμό των λεμφοκυττάρων και την έκκριση της ιντερλευκίνης 1 (IL-1), επίσης παρατηρήθηκε, όταν η πρόσληψη του λίπους μειώθηκε από 36% έως 27% στο σύνολο της ενέργειας [Meydani SN et al., 1992]. Η μείωση της πρόσληψης του λίπους από 32% έως 22% της ενέργειας είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση της δραστηριότητας των NK κυττάρων σε μια ομάδα υγιών ανδρών [Barone J et al., 1989]. Μια μελέτη που πραγματοποιήθηκε με ηλικιωμένους άνδρες έδειξε μια αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ της δραστηριότητας των NK κυττάρων και των συγκεντρώσεων στον ορό των PUFA [Rasmussen LB et al., 1994] ωστόσο, δεν υπάρχει καμία συσχέτιση μεταξύ της δραστηριότητας των NK κυττάρων και των PUFA του λιπώδους ιστού σε μια έρευνα που συμμετείχαν νεαροί Αμερικανοί [Berry EM et al., 1987]. Αυτές οι μελέτες έδειξαν μία αύξηση δραστηριότητας σε πολλά κύτταρα της ανοσολογικής απόκρισης όταν το ποσοστό της ενέργειας από το λίπος μειώθηκε. Τα διαθέσιμα στοιχεία δείχνουν ότι μια μέτρια αύξηση της πρόσληψης σε ω-6 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα σε μία διαίτα που περιέχει >30% της συνολικής ενέργειας από το λίπος, συνοδευόμενη από επαρκείς ποσότητες αντιοξειδωτικών θρεπτικών συστατικών δεν μπορεί να έχει οποιαδήποτε δυσμενή επίδραση στην ανοσολογική απόκριση. Ωστόσο, μια τέτοια αύξηση μπορεί καταστέλλει την ανοσολογική απόκριση σε άτομα με χαμηλό ποσοστό αντιοξειδωτικών και που έχουν μια υψηλή σε λιπαρά διατροφή [Rasmussen LB et al., 1994].

Μακράς αλύσου πολυακόρεστα λιπαρά οξέα (PUFA)

Οι ενήλικες στις δυτικές χώρες λαμβάνουν 30-45% της συνολικής τους θερμιδικής ενέργειας από διαιτητικό λίπος, ένα μικρότερο ποσοστό του οποίου αποτελείται από μακράς αλύσου PUFA. Το λιγνελαιϊκό οξύ βρίσκεται στα περισσότερα φυτικά έλαια (π.χ. καλαμπόκι, κάρδαμου, και ηλιάνθος), μαργαρίνες, καθώς και τα ζωικά λίπη, ενώ το οξύ α-λινολενικό βρίσκεται στο λιναρόσπορο, τη σόγια κ.ά. Τα μακράς αλύσου ω-3 PUFA, το εικοσαπεντανοϊκό οξύ (EPA), και το δοκοσαεξανοϊκό οξύ (DHA) μπορούν μεν να συντεθούν από το α-λινολενικού οξύ στον ανθρώπινο οργανισμό, αλλά μπορεί να ληφθούν και από θαλάσσια έλαια ψαριών. Αυτά τα λιπίδια είναι σημαντικά στην ανάπτυξη του εγκεφάλου, στις καρδιαγγειακές παθήσεις, και στον καρκίνο [Rose DP & Connolly JM., 1999], και υπάρχουν πειστικές αποδείξεις ότι τα διατροφικά ω-3 PUFA, και ιδιαίτερα το EPA και το DHA, έχουν σημαντική επίπτωση στην λειτουργία πολλών παραμέτρων του ανοσοποιητικού συστήματος.

Το ιχθυέλαιο χορηγείται σε κλινικές δοκιμές με ρευματοειδής αρθρίτιδα, ελκώδης κολίτιδα, ψωρίαση, και μεταμόσχευση κάποιου οργάνου και έχει οδηγήσει σε μετρήσιμα ευεργετικά αποτελέσματα επί του ανοσοποιητικού συστήματος [Meydani SN, 1996 & Calder PC, 1998]. Αυτές οι μελέτες δείχνουν ότι η διατροφή γενικά με ιχθυέλαιο (πηγή του EPA και DHA) καταστέλλει τις φλεγμονώδεις/αυτοάνοσες αποκρίσεις κατά την διάρκεια συνθηκών μερικής ενεργοποίησης του ανοσοποιητικού συστήματος. Έτσι, θα μπορούσε κανείς να συμπεράνει ότι αυτά τα λιπίδια έχουν αρνητική επίδραση επί του ανοσοποιητικού συστήματος των υγιών ανθρώπων. Η διατροφή με EPA και DHA έχει αποδειχθεί, επίσης, ότι ρυθμίζει ειδικές λειτουργίες της έμφυτης και επίκτητης ανοσίας. Σε γενικές γραμμές, η διατροφή με υψηλά επίπεδα (10% των συνολικών λιπαρών) ω-3 PUFA (σε σύγκριση με δίαιτες με υψηλή περιεκτικότητα σε ω-6 PUFA) έχει ως αποτέλεσμα την καταστολή της ικανότητας των λεμφοκυττάρων να ανταποκριθούν σε μια μιτογονική διέγερση, της δραστηριότητας των NK κυττάρων και τις αντιδράσεις DTH [Calder PC, 1998, Calder PC, 1998]. Η διατροφή με μακράς αλύσου ω-3 PUFA αποδείχθηκε ότι μειώνει σημαντικά την παραγωγή της ιντερλευκίνης IL-1, IL-6, και TNF-γ από μονοκύτταρα περιφερικού αίματος [Meydani SN, 1996].





Από την άλλη μεριά, ένας αριθμός μελετών έχει δείξει ότι η σίτιση με πιο μέτριες ποσότητες ω-3 PUFA (δηλαδή <1g EPA+DHA/ημέρα) δεν είναι ανοσοκατασταλτική [Hinds A, Sanders TA, 1993, Wander RC et al., 1997], και μπορεί ακόμη και να ενισχύσει τις λειτουργίες του ανοσοποιητικού όπως τον πολλαπλασιασμό/ενεργοποίηση των λεμφοκυττάρων [Robinson LE, Field CJ, 1998 & Wu D et al., 1996], την δραστηριότητα των NK κυττάρων [Robinson LE, Field CJ, 1998, Brouard C, Pascaud M, 1993], την ενεργοποίηση των μακροφάγων [Robinson LE, Field CJ, 1998], την παραγωγή της IL-1, IL-2, και την παραγωγή της TNF-α μετά από διέγερση μιτογόνου [Meydani SN et al., 1993, Wu Det al., 1996]. Πρόσφατα, αποδείχθηκε ότι η προσθήκη μιας μικρής ποσότητας DHA [και αραχιδονικού οξέος (AA)] σε μια βρεφική φόρμουλα μεταβάλλει την ωρίμανση (έκφραση του CD45RO+ αντιγόνου στα CD4+ κύτταρα) των T κυττάρων σε πρόωρα βρέφη και έτσι είναι σε όμοια κατάσταση με εκείνα τα βρέφη που τρέφονται με μητρικό γάλα [Field CJ, 2000]. Αυτά τα φαινομενικά αντιφατικά αποτελέσματα της επίδρασης των ω-3 λιπαρών οξέων για τη λειτουργία του ανοσοποιητικού σε υγιείς ανθρώπους μπορεί να αποτελούν ένα συνολικό αποτέλεσμα όλων των πολυακόρεστων λιπαρών στη διατροφή. Η διατροφή με ω-3 PUFA, επιπλέον, έχει δειχθεί ότι μειώνει την ανάπτυξη όγκων, την συχνότητα, και/ή μετάσταση τους, σε έναν μεγάλο αριθμό μελετών [Rose DP & Connolly JM., 1999, Jiang WG et al., 1998] και επίσης μπορεί να παρατείνει την επιβίωση των ασθενών με καρκίνο [Gogos CA et al., 1998]. Δεν είναι σαφές εάν αυτές οι επιδράσεις περιλαμβάνουν κάποια διαμόρφωση της λειτουργίας του ανοσοποιητικού μέσω των ω-3 PUFA. Αν και υπάρχουν στοιχεία που υποστηρίζουν έναν ανοσο-ανεξάρτητο μηχανισμό [Welsch CW et al., 1993], μελέτες αναδεικνύουν ότι η διατροφή με ω-3 PUFA σε άτομα με κάποιον όγκο ενισχύει την δραστηριότητα των NK κυττάρων, την ενεργοποίηση των CD8 T-κυττάρων και της ιντερφερόνης-γ (IFN-γ) και την παραγωγή κυτοκίνης από τον παράγοντα νέκρωσης όγκου α (TNF-α)

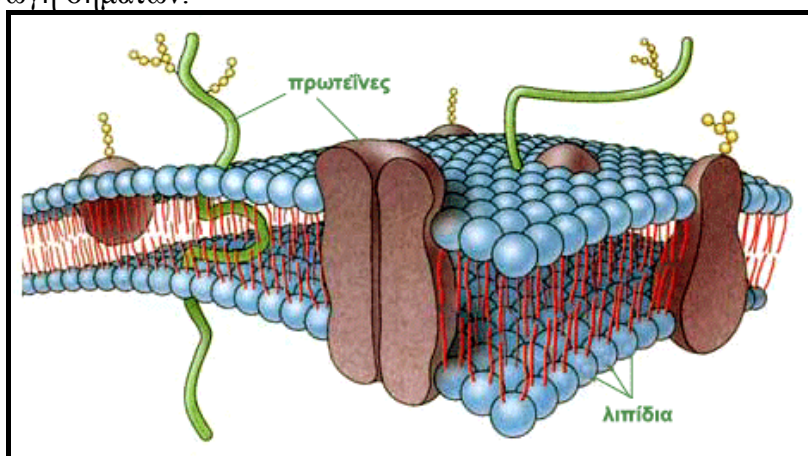
μετά από διέγερση μιτογόνων [Robinson LE et al., 2001]. Έχει αποδειχτεί ότι η ίδια η επιβάρυνση του όγκου μπορεί να ρυθμίσει /καταστείλει την δραστηριότητα των NK του ξενιστή και την ικανότητα των T κυττάρων να ανταποκρίνονται σε διάφορα ερεθίσματα, αυξάνοντας την πιθανότητα η ανοσολογική απόκριση στα διαιτητικά ω-3 λιπαρά οξέα να διαφέρει ανάμεσα σε ανοσο-κατασταλμένους ξενιστές (δηλαδή που φέρουν όγκο) σε σύγκριση με υγιή ξενιστές [Robinson LE et al., 2001, Kiessling R, et al., 1999]. Τέλος, οι οξειδωτικές αποκρίσεις των ουδετερόφιλων που απομονώθηκαν από ασθενείς με IV υπερλιπιδαιμία [αυξημένη ποσότητα της πολύ χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (VLDL)] είναι μειωμένες σε σύγκριση με τις αποκρίσεις των ουδετερόφιλων από φυσιολογικά άτομα [Jarstrand C, et al., 1979]. In vitro μελέτες δείχνουν ότι η VLDL και η χαμηλής-πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (LDL) αναστέλλουν τις λειτουργίες των λεμφοκυττάρων και των ουδετερόφιλων, ενώ η υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη (HDL) διεγείρει τις λειτουργίες των ουδετερόφιλων (Wuernik A, et al., 1983, Macy M et al., 1983]. Αποτελέσματα από άλλες in vitro μελέτες δείχνουν ότι δεν είναι η ίδια η χοληστερόλη αλλά οι οξυστερολες και οι αποπρωτεΐνες B και E που αναστείλουν τις λειτουργίες των λεμφοκυττάρων [Heiniger HI & Chen HW, 1992, Curtiss LK, 1992].

Μηχανισμοί των ω-3 PUFA για την ρύθμιση της ανοσολογικής λειτουργίας

Αρκετοί είναι οι πιθανοί μηχανισμοί που έχουν προταθεί για να εξηγηθούν οι ανοσορυθμιστικές επιδράσεις των διαιτητικών ω-3 PUFA, συμπεριλαμβανομένων των επιδράσεων στο σχηματισμό του εικοσανοειδούς, τη μεταγωγή σήματος, την έκφραση γονιδίων, και την λιπιδική υπεροξειδωση [Hwang D, 2000, Yaqoob P, 1998].

i) Αλλαγές στη σύνθεση των λιπιδίων της μεμβράνης

Αλλάζοντας την σύνθεση των λιπιδίων της διατροφής αλλάζει η σύνθεση των λιπαρών οξέων της μεμβράνης των περισσότερων κυττάρων του σώματος, συμπεριλαμβανομένων των κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος [Field CJ et al., 2000, Peterson LD et al., 1998], και οι αλλαγές αυτές μπορούν να μεταβάλλουν κάποιες λειτουργίες που διαδραματίζονται στην μεμβράνη όπως η παραγωγή εικοσανοειδών και η μεταγωγή σημάτων.



Διαμόρφωση της σύνθεσης των εικοσανοειδών

Η διατροφική περιεκτικότητα σε λίπος επηρεάζει τη σύνθεση εικοσανοειδών μέσω της παραγωγής των υποστρωμάτων (ω -3 και ω -6 λιπαρών οξέων) για την παραγωγή εικοσανοειδών. Η αύξηση των ω -3 στην διατροφή παράγει αντίστοιχες αυξήσεις στην περιεκτικότητα μακράς αλυσού ω -3 PUFA των κυτταρικών μεμβρανών, σε βάρος των ω -6 PUFA, ιδιαίτερα του AA. Τα ω -3 λιπαρά οξέα ανταγωνίζονται με AA για να είναι το υπόστρωμα του ενζύμου της κυκλοοξυγενάσης (που συμμετέχει στην παραγωγή εικοσανοειδών) με αποτέλεσμα να καταστέλλουν άμεσα τη δράση της κυκλοοξυγενάσης, και κατ' επέκταση να αναστέλλουν το μεταβολισμό του AA σε εικοσανοειδή. Υψηλότερα επίπεδα των ω -3 PUFA στις κυτταρικές μεμβράνες μειώνουν την παραγωγή των προφλεγμονωδών εικοσανοειδών (π.χ., PGE₂, LTB₄, TXA₂) από τα ω -6 PUFA και αυξάνουν την παραγωγή εικοσανοειδών από ω -3 PUFA (PGE₃, LTB₅). Είναι σημαντικό να τονισθεί ότι τα εικοσανοειδή που σχηματίζονται από ω -3 PUFA έχουν ασθενέστερες επιδράσεις από τα εικοσανοειδή που σχηματίζονται από ω -6 PUFA [Hwang D, 1989]. Η κατάσταση, ωστόσο, είναι περίπλοκη επειδή το PGE₂ και το LTB₄ έχουν κάπως αντιτιθέμενα αποτελέσματα, αν και τα δύο αναστέλλουν τον πολλαπλασιασμό από την μιτογόνο διέγερση των λεμφοκυττάρων, το LTB₄ τείνει να ενισχύσει την δραστηριότητα των NK και την παραγωγή των T βοηθητικών κυττάρων Th1-τύπου κυτοκινών (IL-1, IL-2, IL-6, TNF α , IFN- γ), ενώ το PGE₂ καταστέλλει τις λειτουργίες αυτές. Έτσι, το αποτέλεσμα της μείωσης του PGE₂ και του LTB₄ από τα ω -3 λιπαρά οξέα δεν είναι σαφή και πιθανόν εξαρτάται από την ισορροπία των διαφόρων μεσολαβητών που παράγονται την χρονική στιγμή της παραγωγής τους, καθώς και από το πόσο αποτελεσματικά δρουν εναντίον των κυττάρων στόχων. Επίσης, επειδή πολλές μελέτες υποδεικνύουν ότι τα διαιτητικά ω -3 PUFA μειώνουν την ικανότητα των λεμφοκυττάρων να πολλαπλασιάζονται *in vitro* σε απόκριση προς τη διέγερση μιτογόνου [Calder PC, 1998], μια λειτουργία που αναμένεται να αυξηθεί με μειώσεις των PGE₂ και LTB₄, ίσως και άλλοι μηχανισμοί, εκτός από το σχηματισμό των εικοσανοειδών, πιθανότατα να εμπλέκονται στην ανοσορύθμιση των ω -3 PUFA.

Αλλοίωση της μεταγωγής σήματος

Τα στοιχεία δείχνουν ότι οι αλλαγές στη σύνθεση των λιπιδίων της μεμβράνης μπορούν να μεταβάλλουν την σύνδεση υποκαταστατών, όπως κυτταροκίνες, στους υποδοχείς [Grimble RF & Tappia PS, 1995, Stubbs CD & Smith AD, 1984]. Μολονότι δεν υπάρχουν πολλά δεδομένα να υποστηρίζουν κάτι τέτοιο, είναι δυνατόν η αύξηση στα ω -3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα στις μεμβράνες των κυττάρων του ανοσοποιητικού, να τροποποιήσει τις ιδιότητες της μεμβράνης με αποτέλεσμα την μεταβολή των αλληλεπιδράσεων του υποκαταστάτη-υποδοχέα, που οδηγεί σε μεταβολές στο δέκτη του σήματος μεταγωγής. Ένας άλλος μηχανισμός μπορεί να περιλαμβάνει την ενσωμάτωση ω -3 PUFA στα μόρια σηματοδότησης. Επειδή όλα τα φωσφολιπίδια και μερικά από τους δεύτερους αγγελιοφόρους, όπως η διακυλογλυκερόλη (DAG) και το κηραμίδιο, περιέχουν αλυσίδες από λιπίδια, είναι πιθανό ότι αλλάζοντας την σύσταση λιπαρών οξέων όσον αφορά αυτά τα μόρια, μπορεί να μεταβληθεί η λειτουργία τους [Yaqoob P, 1998]. Πράγματι, έχει αποδειχθεί ότι το EPA και το DHA έχουν ενσωματωθεί σε μόρια σηματοδότησης όπως DAG με τη χορήγηση των ω -3 PUFA στη διατροφή [Fowler KH *et al.*, 1993, Marignani PA & Sebaldt RJ, 1996], και σε αυτό το σημείο βρίσκονται ενδείξεις ότι το εμπλουτισμένο με ω -3 PUFA, DAG είναι λιγότερο ικανό για την ενεργοποίηση της πρωτεϊνικής κινάσης C (PKC) από το εμπλουτισμένο με ω -6 PUFA, DAG [Bell MV & Sargent JR, 1987]. Τέλος, πολλά σηματοδοτικά μόρια, συμπεριλαμβανομένων και ορισμένων

κινασών τυροσίνης, ακυλιώνονται αντιστρεπτά κατά τη διάρκεια της σηματοδότησης, με αποτέλεσμα όταν βρίσκονται στην κυτταρική μεμβράνη να μην αλληλεπιδρούν με άλλα μόρια σηματοδότησης. Έχει προταθεί ότι η μεταβολή της σύνθεσης λιπιδίων της διατροφής μπορεί να μεταβάλει την ακυλίωση (acylation) διαφορετικών σηματοδοτικών μορίων [Hwang D, 2000, Sanderson P & Calder PC, 1998, Webb Y et al., 2000],επιηρεάζοντας έτσι την ικανότητά τους να αλληλεπιδρούν με τη μεμβράνη. Εναλλακτικώς, είναι δυνατό ότι οι αλλαγές στην σύνθεση της μεμβράνηςπου προκαλείται από αλλαγές στη διατροφή θα μπορούσε να μεταβάλλει τον φυσικόχαρακτήρα των περιοχών μεμβράνης όπου προσδένονται τα ακυλιομένα μόρια σηματοδότησης [Sanderson P & Calder PC, 1998].

ii) Η αλλοίωση της γονιδιακής έκφρασης

Ένας αυξανόμενος αριθμόςδημοσιευμένων μελετών υποδεικνύουν ότι τα ω-3 λιπαρά οξέα μπορεί να ρυθμίζουν την έκφραση διαφόρων γονιδίων του ανοσοποιητικού. Οι αλλαγές στη γονιδιακή έκφραση που προκαλείται από τα ω-3 λιπαρά οξέα μπορεί να είναι το αποτέλεσμα των άμεσων ή έμμεσων επιδράσεων των λιπαρών οξέων στην παραγωγήμεταγραφικών παραγόντωνπου προκαλούν την έκφραση του γονιδίου. Πρόσφατες εργασίες έδειξαν ότι τα μακράς αλύσου πολυακόρεστα λιπαρά οξέα, συμπεριλαμβανομένων των EPA, μπορεί να συνδέονται και να ενεργοποιούν ένα είδος μεταγραφικών παραγόντων γνωστό ως PPAR [Murakami K et al.,1999, Xu HE et al.,1999],παρέχοντας ένα μηχανισμό με τον οποίο τα ω-3 PUFA θα μπορούσαν να ρυθμίσουν άμεσα την έκφραση γονιδίου. Κάποια στοιχεία δείχνουν ότι οι PPARs εμπλέκονται στην ανοσολογική λειτουργία των κυττάρων, επειδή η ενεργοποίηση του PPAR γ με φυσικούς ή μη ανταγωνιστές PPAR έχει αποδειχθεί ότι αναστέλλει την ενεργοποίηση των μακροφάγων κυττάρων και της παραγωγής TNF- α , IL-1 και IL-6 καθώς και την ενεργοποίηση της συνθάσης του νιτρικού οξειδίου(NOS) [Hwang D, 2000, Gelman L et al.,1999]. Έχει, επίσης, δειχθεί ότι τα μακράς αλυσίδας ω-3 PUFA μπορεί να ρυθμίζουν τη δραστηριότητα των παραγόντων μεταγραφής όπως είναι ο πυρηνικός παράγοντας κ-B (NF- κ B) και της ενεργοποιημένης πρωτεΐνης-1 (AP-1) [Lo CJ et al.,2000, Weber C et al.,1995]. Σε αυτές τις μελέτες, αντίθετες πορείεςμεταγωγών σήματος τροποποιήθηκαν με χορήγηση ω-3 PUFA, γεγονός που συσχετίζεται με μειωμένη δράση του παράγοντα μεταγραφής, υποδηλώνοντας ότι τα ω-3 PUFA μπορούν να επηρεάσουντην μεταγωγή σήματος και έτσι να μεταβληθεί η δραστηριότητα του παράγοντα μεταγραφής.

iii) Υπεροξειδωση λιπιδίων



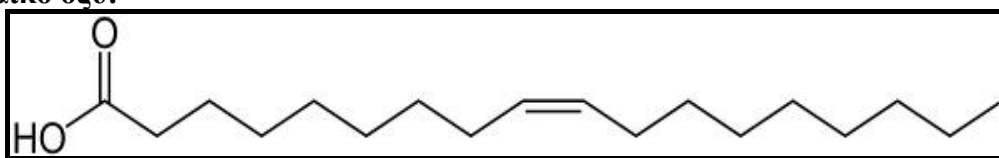
Τα μακράς-αλύσουPUFA είναι πιο ευαίσθητα στην υπεροξειδωση των λιπιδίων από ότι είναι τα μονοακόρεστα ή κορεσμένα λιπαρά οξέα. Έτσι, η ενσωμάτωση τωνω-3 PUFA στις κυτταρικές μεμβράνεςμπορεί να αυξήσει την

ανάγκη του οργανισμού για αντιοξειδωτικά θρεπτικά συστατικά [Yaqoob P, 1998]. Επειδή, τα υπεροξειδία λιπιδίων είναι τοξικά για τα κύτταρα, είναι πιθανόν τα ανασταλτικά αποτελέσματα της κατανάλωσης μεγάλων ποσοτήτων EPA/DHA στην ανοσολογική λειτουργία των κυττάρων να είναι ένα αποτέλεσμα της υπεροξειδωσής των λιπιδίων λόγω της απουσίας επαρκούς ποσότητας αντιοξειδωτικών στη διαίτα [Calder PC & Newsholme EA, 1993].

Μονοακέρεστα λιπαρά οξέα MUFA

Οι *in vitro* επιδράσεις των λιπαρών οξέων στον πολλαπλασιασμό των λεμφοκυττάρων έχουν μελετηθεί από τις αρχές του 1970 και έχουν εξεταστεί λεπτομερώς [Miles & Calder, 1998]. Σε αυτές τις έρευνες έχουν μελετηθεί οι συνέπειες ενός μεγάλου φάσματος λιπαρών οξέων, συμπεριλαμβανομένου του ελαϊκού οξέος, αλλά τα αποτελέσματα είναι ανόμοια και οι συγκρίσεις μεταξύ των μελετών δυσχεραίνονται από τις διαφορές στις συγκεντρώσεις των λιπαρών οξέων που χρησιμοποιούνται, το είδος κυττάρου που μελετήθηκε, τα μέσα με τα οποία παρουσιάστηκαν τα κύτταρα και τις συνθήκες επώασης. Παρόλα αυτά, παραμένουν αντιφατικές, και μερικές έρευνες δεν δείχνουν καμία επίδραση του ελαϊκού οξέος ενώ ορισμένες υποδεικνύουν μια καταστολή του πολλαπλασιασμού των λεμφοκυττάρων [Miles & Calder, 1998].

Ελαιικό οξύ:



Πιο συγκεκριμένα, έχει αναφερθεί σημαντική κατασταλτική επίδραση του ελαιολάδου στον εκνίσο πολλαπλασιασμό των λεμφοκυττάρων των μεσεντερικών λεμφοαδένων σε απόκριση προς την μιτογόνο ουσία των Τ-κυττάρων, την κονκαναβαλίνη Α (Con A), όταν συνδυάζεται με μια διατροφή χαμηλή σε λιπαρά ή πλούσια σε υδρογονωμένο έλαιο καρύδας ή ηλιέλαιο [Yaqoob et al., 1994a]. Η επίδραση της διατροφής με ελαιόλαδο ήταν παρόμοια με εκείνη του ιχθυελαίου [Yaqoob et al., 1994a]. Δεδομένου, όμως, ότι το ελαιόλαδο περιέχει αντιοξειδωτικά, στερόλες, υδρογονάνθρακες και αλκοόλες, είναι σημαντικό να προσδιορίσουμε αν οι επιδράσεις που παρατηρήθηκαν μετά τη διατροφή αυτή, οφείλονται στο ελαϊκό οξύ ή σε κάποιο άλλο συστατικό του ελαιολάδου.

Οι επιπτώσεις της διατροφής που περιέχει ηλιέλαιο με υψηλή ποσότητα ελαϊκού οξέος συγκρίθηκαν με τις επιπτώσεις της διατροφής με χαμηλά λιπαρά, ή αυτές της διατροφής με ελαιόλαδο ή απλό ηλιέλαιο [Jeffery et al., 1996]. Η διατροφή είτε με ελαιόλαδο είτε με ηλιέλαιο με υψηλή περιεκτικότητα σε ελαϊκό οξύ, είχε ως αποτέλεσμα σημαντική μείωση στον πολλαπλασιασμό των λεμφοκυττάρων της σπλήνας συγκριτικά με την διατροφή χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά ή απλό ηλιέλαιο, χωρίς να έχουν, όμως, σημαντικές διαφορές τα αποτελέσματα αυτά [Jeffery et al., 1996]. Αυτό υποδηλώνει ότι οι επιδράσεις της διατροφής με ελαιόλαδο είναι πιθανό να οφείλονται στο ελαϊκό οξύ παρά σε άλλα συστατικά του ελαιολάδου.

Στις μελέτες που περιγράφονται ανωτέρω χρησιμοποιήθηκαν σχετικά μεγάλες ποσότητες ενός μόνου ελαίου και ως εκ τούτου αντιπροσωπεύουν πολύ ακραία διατροφή, η οποία είναι απίθανο να χρησιμοποιηθεί. Μια άλλη μελέτη, ερεύνησε τα αποτελέσματα των σχετικά μικρών αλλαγών στα επίπεδα που συνήθως

καταναλώνονται λιπαρά οξέα με ένα ελεγχόμενο τρόπο κατά τον οποίο ένα λιπαρό οξύ είχε υποκατασταθεί με ένα άλλο, χωρίς να μεταβάλλονται τα επίπεδα των άλλων λιπαρών οξέων στη διαίτα [Jeffery et al., 1997]. Η επίδραση αυτή στον πολλαπλασιασμό των λεμφοκυττάρων φάνηκε να επηρεάζεται από το επίπεδο των άλλων λιπαρών οξέων στη διαίτα. Ωστόσο, υπήρχε μια σημαντική αντίστροφη γραμμική σχέση μεταξύ του πολλαπλασιασμού λεμφοκυττάρων και της αναλογίας ελαιϊκού οξύ: λινελαϊκό οξύ της διατροφής [Jeffery et al., 1997].



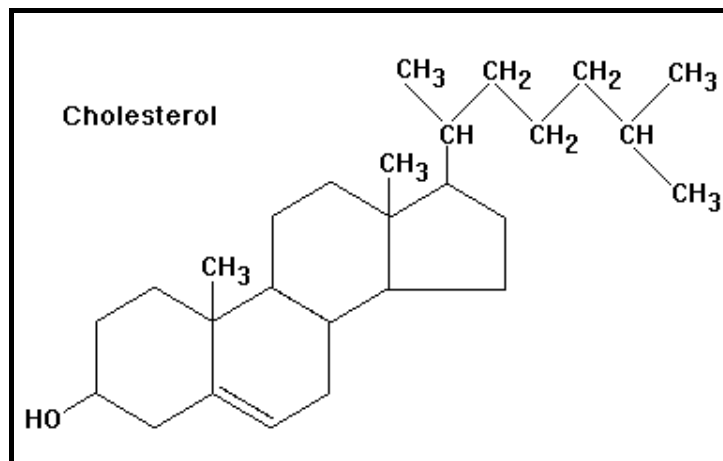
Η κατανάλωση μιας πλούσια σε MUFA διατροφής από υγιείς ανθρώπους δεν φαίνεται να επιφέρει γενική καταστολή των λειτουργιών των κυττάρων του ανοσοποιητικού [Yaqoob et al., 1998]. Μεσήλικες άνδρες, οι οποίοι είτε είχαν μια διαίτα ελέγχου (σχεδιασμένη για να αναπαράγει την τρέχουσα βρετανική διατροφή στην σύνθεση λιπαρών οξέων) ή μια διαίτα που να περιέχει τα τρόφιμα εμπλουτισμένα με εξαιρετικά εξευγενισμένο ελαιόλαδο για 8 εβδομάδες, δεν έδειξαν αλλαγές στην πολλαπλασιαστική απόκριση ούτε στις καλλιέργειες αίματος ή στα μονοκύτταρα (PBMNC) προς το μιτογόνο των T-λεμφοκυττάρων του περιφερικού αίματος, δηλαδή στην Con A [Yaqoob et al., 1998].

Μια μελέτη του Linos et al. (1991) πρότεινε ότι μπορεί να έχει ευεργετικές αντιφλεγμονώδεις επιδράσεις η κατανάλωση ελαιολάδου στη ρευματοειδή αρθρίτιδα (RA). Η μελέτη συνέκρινε τον σχετικό κίνδυνο ανάπτυξης της RA σε σχέση με την δια βίου κατανάλωση ελαιολάδου σε ελληνικό πληθυσμό και απέδειξε ότι η υψηλή κατανάλωση του ελαιολάδου (σχεδόν κάθε μέρα σε όλη τη ζωή), είχε ως αποτέλεσμα τα συγκεκριμένα άτομα να έχουν τέσσερις φορές μικρότερη πιθανότητα να αναπτύξουν RA από τα άτομα που κατανάλωναν ελαιόλαδο λιγότερο από έξι φορές το μήνα κατά μέσο όρο σε όλη τους τη ζωή [Linus et al., 1991]. Ενδιαφέρον είναι ότι η επίδραση της κατανάλωσης ψαριών στο σχετικό κίνδυνο για RA ελέγχθηκε επίσης, αλλά το αποτέλεσμα δεν ήταν στατιστικά σημαντικό [Linus et al., 1991]. Η μελέτη, αν και παρουσιάζει μεγάλο ενδιαφέρον, έχει το μειονέκτημα ότι ο πληθυσμός που μελετήθηκε αποτελούνταν κατά ένα πολύ μεγάλο μέρος από καταναλωτές πολύ υψηλών ποσοτήτων λαδιού. Ωστόσο, υπάρχει περαιτέρω απόδειξη ότι το ελαιόλαδο μπορεί να έχει ευεργετικές επιδράσεις που σχετίζονται με ρευματοειδή αρθρίτιδα. Στην μελέτη των Kremer et al (1990), όπου εξετάστηκαν οι επιπτώσεις των συμπληρωμάτων ιχθυελαίου στην σοβαρότητα και στην εξέλιξη της RA, το ελαιόλαδο χρησιμοποιήθηκε ως εικονική θεραπεία, αλλά κλινικές αξιολογήσεις και ανοσολογικές δοκιμές έδειξαν να έχει επιδράσεις οι οποίες ήταν παρόμοιες με εκείνες του ιχθυελαίου. Η παραγωγή της ιντερλευκίνης-1 από τα μακροφάγα μειώθηκε στην ομάδα ελαιολάδου, αν και όχι στην ίδια έκταση όπως στις ομάδες ιχθυελαίου [Kremer et al., 1990].

Συμπερασματικά, η κατανάλωση μιας πλούσια σε μονοακόρεστα διατροφής δεν φαίνεται να επιφέρει μία γενική καταστολή λειτουργιών του ανοσοποιητικού κυττάρου. Είναι επίσης εξαιρετικά δύσκολο να προσδιοριστεί με βεβαιότητα αν τα αποτελέσματα που παρατηρήθηκαν πράγματι οφείλονται σε αυξημένο επίπεδο MUFA ή στο μειωμένο επίπεδο SFA, δεδομένου ότι σε κάποιες έρευνες τα διαιτητικά MUFA αντικαταστάθηκαν με τα διαιτητικά SFA.

Χοληστερόλη

Κατά τις δύο τελευταίες δεκαετίες, έχουν συσσωρευτεί ενδείξεις οι οποίες υποδεικνύουν μια ποικιλία πιθανών τρόπων με τους οποίους τα αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης στο αίμα μεταβάλλουν τη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος [Traill KN et al., 1990]. Στα διεγερμένα λεμφοκύτταρα σε άτομα με οικογενή υπερχοληστερολαιμία [Cuthbert JA et al., 1986, Suzuki K et al., 1990], ή σε υπερλιπιδαιμικούς ασθενείς με νεφρωσικό σύνδρομο [Lenarsky C et al., 1982] είχε μειωθεί σημαντικά η έκφραση των υποδοχέων των χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (LDL-R) σε σύγκριση με τα υγιή άτομα. Οι ασθενείς αυτοί έχει, επίσης, αποδειχθεί ότι έχουν μειωμένη έκφραση των υποδοχέων ιντερλευκίνης-2 (IL-2R). Αυτοί οι παράγοντες, σε συνδυασμό με την ανάγκη των λεμφοκυττάρων για τους κατάλληλους υποδοχείς για την πρόσληψη λιποπρωτεΐνης που μεταφέρει τα λιπαρά οξέα και τη χοληστερόλη, και την IL-2 για τον βέλτιστο πολλαπλασιασμό [Cuthbert JA et al., 1986, Cuthbert JA & Lipsky PE, 1989], μπορεί να οδηγήσει δυνητικά σε κατάθλιψη ή ανεπαρκής λεμφοκυτταρική απάντηση σε αντιγόνα στα υπερχοληστερολαιμικά άτομα.



Η απορύθμιση των ανοσοποιητικών λειτουργιών, ως αποτέλεσμα των αυξημένων επιπέδων χοληστερόλης στο αίμα έχει επίσης αποδειχθεί ότι παίζει ένα σημαντικό ρόλο στην αθηρογένεση. Οι υπερχοληστερολαιμικοί ασθενείς είχαν κατά ³/₄ αύξηση στο mRNA των μονοπύρηνων κυττάρων περιφερικού αίματος (PBMC) που μεταγράφει την IL-8, μία χυμοκίνη η οποία εμπλέκεται στην ενεργοποίηση των πολυμορφοπύρηνων λευκοκυττάρων (PMN) [Porreca E et al., 1999], τα οποία με τη σειρά τους μπορεί να αυξήσουν την τοπική οξειδωτική δράση και να οδηγήσουν σε αυξημένη επιδεκτικότητα της LDL προς οξείδωση. Η αυξημένη διείσδυση μακροφάγων και η επακόλουθη φαγοκυττάρωση της οξειδωμένης LDL έχει αποτέλεσμα στην παραγωγή αφρωδών κυττάρων και συμβάλλει στο σχηματισμό των αθηρωματικών αλλοιώσεων [Ross R, 1993].

Για τα άτομα υψηλού κινδύνου, η NCEP (National Cholesterol Education Program Expert Panel) συνιστά τη μείωση της συνολικής πρόσληψης λίπους στο 30% της ενέργειας, την πρόσληψη ποσότητας κορεσμένου λίπους στο <7% της ενέργειας και την πρόσληψη χοληστερόλη στο < 200 mg/ημέρα. Μια μείωση στην πρόσληψη λίπους συχνά έχει αποτέλεσμα τη μείωση της θερμιδικής πρόσληψης, λόγω της υψηλής θερμιδικής πυκνότητας του λίπους. Τόσο ο περιορισμός των θερμίδων, όσο

και η απώλεια βάρους έχει αποδειχθεί ότι συνεισφέρουν σε διάφορες αλλαγές στις λειτουργίες του ανοσοποιητικού, οι οποίες μπορεί είτε να είναι επωφελείς ή δυνητικά επιβλαβείς, ανάλογα με την κατάσταση της υγείας του πληθυσμού μελέτης.

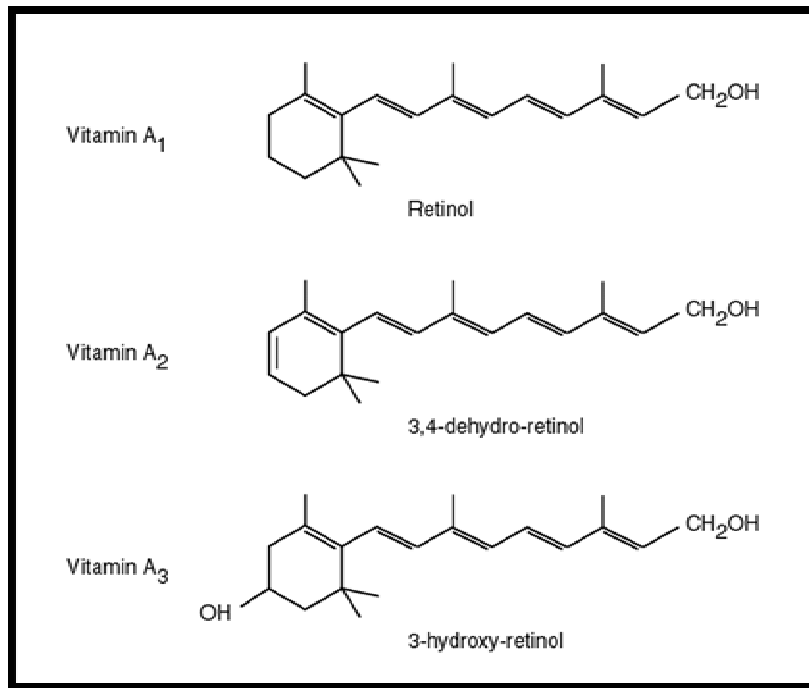
A3. Μικροθρεπτικά Συστατικά και η επίδραση τους στο ανοσοποιητικό σύστημα

A3.1 Λιποδιαλυτές Βιταμίνες

A3.1α Βιταμίνη Α

Η σημασία και η σπουδαιότητα της βιταμίνης Α στη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος και της προστασίας του ανθρώπινου οργανισμού κατά των λοιμώξεων είναι καλά εδραιωμένες [Cantorna M.T. et al.,1995, Wolf G.,1984]. Η ανεπάρκεια βιταμίνης Α είναι ένα μεγάλο πρόβλημα υγείας σε πολλές αναπτυσσόμενες χώρες. Μέχρι και 10 εκατομμύρια τα παιδιά παρουσιάζουν σημάδια της ανεπάρκειας και εκτιμάται πως 100 εκατ. παιδιά βιώνουν μια υποκλινική ανεπάρκεια [Fawzi W.W. et al.,1993].

Όλες οι διαφορετικές χημικές μορφές της βιταμίνης Α (ρετινόλη, ρετινάλη, ρετινοϊκό οξύ) φαίνεται να συμμετέχουν σε μεταβολικές λειτουργίες της [Wolf G.,1984] και επιπλέον, έχει βρεθεί ότι η βιταμίνη Α δρώντας μέσω κάποιων εκ των μεταβολικών της μορφών διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της έμφυτης και της επίκτητης ανοσίας καθώς επίσης και στην χυμική απάντηση, καθώς εμπλέκεται στη δημιουργία αντισωμάτων [Stephensen CB, 2001, Villamor E & Fawzi WW, 2005].



Η ανεπάρκεια της βιταμίνης αυτής μπορεί να επηρεάσει την λειτουργία πολλών διαφορετικών κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος. Η επίδραση της ανεπάρκειας της βιταμίνης Α στον ανθρώπινο οργανισμό αντικατοπτρίζεται είτε απευθείας στην άμυνα του μέσω των βασικών της λειτουργιών στον μεταβολισμό των διάφορων κύτταρων του ανοσοποιητικού συστήματος [Ross A.C., 1992] είτε έμμεσα μέσω του ρόλου της στην διαφοροποίηση των επιθηλιακών κυττάρων απαραίτητων για την λειτουργία του φυσικού φραγμού του ξενιστή [McDowell E.M., et al, 1984]. Διαφορετικές μελέτες έχουν αναφέρει επιδράσεις της έλλειψης βιταμίνης Α στο φαγοκυτταρικό σύστημα, όπως διαταραχές στην χυμόταξη, την προσκόλληση και την ικανότητα παράγωγής δραστικών μεταβολιτών οξυγόνου των ουδετερόφιλων, καθώς επίσης και διαταραχές στην διαφοροποίηση της λειτουργίας των Τ και Β λεμφοκυττάρων [López-Varela S et al. 2002].

Η ενεργοποίηση των λεμφοκυττάρων προκαλείται μέσω των υποδοχέων των ρετινοϊκών οξέων που διαθέτουν και συνεπώς η βιταμίνη Α παίζει ουσιαστικό ρόλο στην ανάπτυξη και διαφοροποίηση των Th1 και Th2 υποσυνόλων των λεμφοκυττάρων. Η βιταμίνη Α, επίσης, διατηρεί σε φυσιολογικά επίπεδα την χυμική απάντηση των Th2 λεμφοκυττάρων μέσω καταστολής της IL-12 και της TNF-α και την παραγωγή IFN-γ των Th1 λεμφοκυττάρων. Κατά συνέπεια, σε ανεπάρκεια της βιταμίνης Α είναι μειωμένη η λειτουργικότητα των λεμφοκυττάρων προκειμένου υπερασπιστούν τον οργανισμό ενάντια σε εξωκυττάρια παθογόνα. Η παραγωγή των αντισωμάτων είναι έντονα διαταραγμένη σε καταστάσεις ανεπάρκειας της βιταμίνης Α. Επιπλέον, επειδή η βιταμίνη Α είναι απαραίτητη για τη σύνθεση γλυκοπρωτεϊνών [DeLuca LM, 1977], μια ανεπάρκεια της θα επηρεάσει την σύνθεση των πολλών γλυκοπρωτεϊνών που εμπλέκονται στην ανοσολογική απάντηση (π.χ., ιντεγκρίνες, φιμπρονεκτίνη, και σφαιρίνες) [Wolf G, 1984].

Πιο συγκεκριμένα, η ανεπάρκεια της βιταμίνης Α μειώνει την δραστηριότητα των κυττάρων NK [Dawson HD et al., 1999], την παραγωγή ιντερφερονών [Ross A., 1992], καθιστά λιγότερο αποτελεσματική την δραστηριότητα των μακροφάγων καθώς επίσης και την απάντηση των λεμφοκυττάρων σαν αντίδραση στις μιτογόνες ουσίες (προκαλούν κυτταρική διαίρεση) κατά την διάρκεια της φλεγμονής

[Ramakrishnan et al., 2004]. Επιπλέον σε ανεπάρκεια της βιταμίνη Α, η αύξηση της παραγωγής της IL-12 η οποία προωθεί την ανάπτυξη των κυττάρων Τ και της προφλεγμονώδους TNF-α η οποία ενεργοποιεί την δράση των μακροφάγων, μπορεί να προωθήσει την υπερβολική ανταπόκριση στις φλεγμονές [Aukrust P. et al., 2000]. Τα αποτελέσματα αυτά όμως, μετά από χορήγηση συμπληρωμάτων βιταμίνης Α σε άτομα με ανεπάρκεια αντιστράφηκαν και παρατηρήθηκε μια βελτίωση του ανοσοποιητικού συστήματος και μια ανθεκτικότητα στις μολύνσεις. (Meydani et al, 2001).

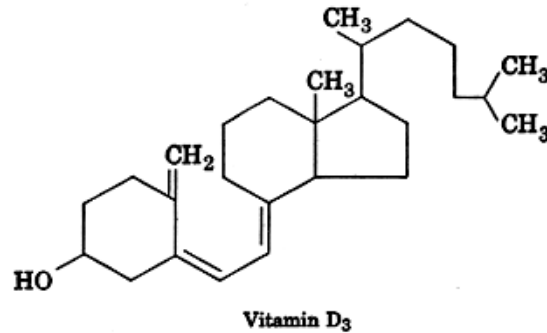
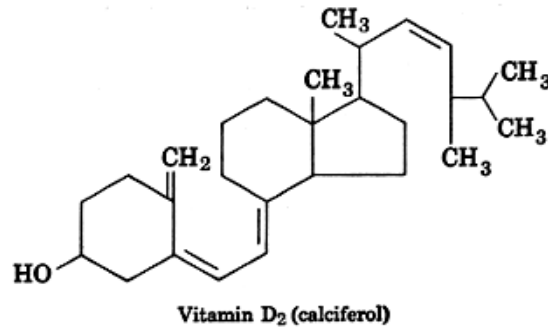
Άλλες μελέτες αποδεικνύουν ότι επηρεάζεται η ακεραιότητα του επιθηλιακού βλεννογόνου καθώς επίσης και ο αριθμός των βλεννογόνων εκκριτικών κυττάρων [Basu T.K., 1996] μέσω της ρύθμισης της σύνθεσης της κερατίνης [Wolf G., 1984]. Κατά συνέπεια, παρατηρείται μια αυξημένη ευαισθησία σε διάφορες παθολογίες στο μάτι, το αναπνευστικό και το γαστρεντερικό σύστημα σε περίπτωση έλλειψης βιταμίνης Α. Η ανεπάρκεια της βιταμίνης Α σε παιδιά παρουσιάζει αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης αναπνευστικών νόσων [Sommer A et al. 1984], και αυξημένης βαρύτητας διαρροϊκές ασθένειες [Barreto ML et al., 1994]. Γενικότερα, τα επιθηλιακά κύτταρα του εντέρου και των πνευμόνων είναι ιδιαίτερα ευαίσθητα σε ανεπάρκεια της βιταμίνης αυτής και αυτό έχει κατά συνέπεια να αυξάνεται ο κίνδυνος βακτηριακής μετανάστευσης [Thurnham D.I. et al., 2000].

Τα οφέλη της βιταμίνης Α, από την άλλη μεριά, όταν χορηγείται ως συμπλήρωμα φαίνονται στη μείωση της νοσηρότητας και της θνησιμότητας από οξεία ιλαρά σε βρέφη και παιδιά, των διαρροϊκών ασθενειών σε παιδιά προσχολικής ηλικίας των αναπτυσσόμενων χώρων, των οξέων αναπνευστικών λοιμώξεων, της ελονοσίας, της φυματίωσης και των λοιμώξεων σε έγκυες και θηλάζουσες γυναίκες [Beaton GH et al., 1993 & The Vitamin A and Pneumonia Working Group, 1995 & Semba RD, 2004]. Επιπλέον, η χορήγηση βιταμίνης Α αυξάνει την αντίδραση DTH (delayed type hypersensitivity) σε νήπια, κάτι που αντανακλά την βελτίωση της λειτουργίας των λεμφοκυττάρων [Rahman MM, 1997]. Τέλος, η χορήγηση συμπληρωμάτων βιταμίνης Α έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνει την απόκριση των αντισωμάτων σε διάφορα εμβόλια [Semba RD, 1999 & Semba RD, 2002].

Διαιτητικές πηγές της βιταμίνης Α είναι το συκώτι, τα γαλακτοκομικά προϊόντα, τα ψάρια, τα φυλλώδη λαχανικά και τα κίτρινα ή πορτοκαλί φρούτα και λαχανικά. [Μανιός Γ., 2006]

A3.1β Βιταμίνη D

Πέρα από τις επιδράσεις της στον μεταβολισμό του ασβεστίου και των οστών, η βιταμίνη D δρα ως ένας ισχυρός ρυθμιστής του ανοσοποιητικού συστήματος [Hayes CE et al. 2003, Griffin MD. et al., 2003, Cantorna MT. et al., 2004]. Η παρουσία σημαντικών ποσοτήτων βιταμίνης D στους υποδοχείς των μονοκυττάρων, των μακροφάγων, και στον θύμο αδένα υποδεικνύει τον σημαντικό ρόλο της βιταμίνης D και των μεταβολιτών της στο ανοσοποιητικό σύστημα. Τα περισσότερα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος, εκτός από τα Β κύτταρα, περιέχουν υποδοχείς της βιταμίνης D [Veldman CM., 2000].



Υπάρχουν στοιχεία από επιδημιολογικές μελέτες σε ανθρώπους και ζώα που αποδεικνύουν ότι η βιταμίνη D επηρεάζει την εμφάνιση ασθενειών σχετικών με την δράση των κυττάρων Th1 στην έμφυτη ανοσία, η οποία σχετίζεται με την ικανότητα των μεταβολιτών της βιταμίνης D να αναστέλλουν την ωρίμανση των δενδριτικών κυττάρων (DC) και να μειώνουν την παραγωγή του ανοσο-διεγερτικού παράγοντα IL-12, καθώς και να αυξάνουν την παραγωγή της ανοσοκατασταλτικής IL-10 [DeLuca HF & Cantorna MT, 2001, Lemire JM. et al., 1995]. Άλλες έρευνες δείχνουν ότι η χρήση συμπληρωμάτων βιταμίνης D εμφανίζει έναν ανεξάρτητο προστατευτικό παράγοντα που επηρεάζει την εμφάνιση της Th-1- ανοσίας [Hyrrponen E et al., 2001, The EURODIAB substudy 2 study group, 1999].

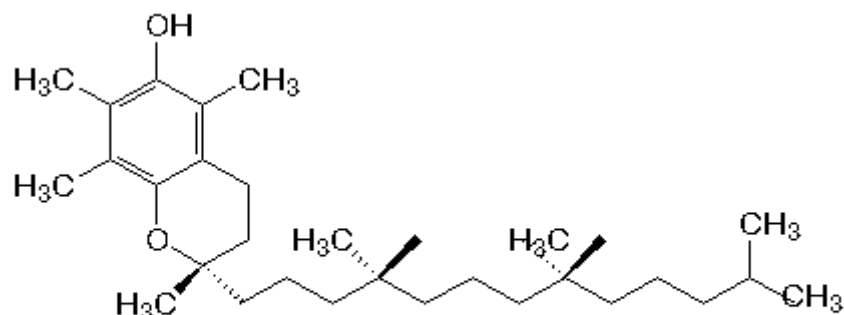
Η μορφή 1,25(OH)₂D₃ της βιταμίνης D, εμποδίζει την υπερβολική έκφραση των φλεγμονωδών κυτταροκινών και αυξάνει τις δυνατότητες της «οξειδωτικής έκρηξης» των μακροφάγων. Ακόμα, διεγείρει την έκφραση των ισχυρών αντιμικροβιακών πεπτιδίων, τα οποία υπάρχουν στα ουδετερόφιλα, μονοκύτταρα, τα NK κύτταρα, καθώς και στα επιθηλιακά κύτταρα κατά μήκος της αναπνευστικής οδού, τα οποία διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην προστασία των πνευμόνων από διάφορες μολύνσεις [Cannell JJ, et al., 2006].

Υπό ευνοϊκές συνθήκες μπορεί να παραχθεί ενδογενώς επαρκή ποσότητα βιταμίνης D κατά την έκθεση στην υπεριώδη ακτινοβολία είτε από τεχνητές πηγές ή από την ηλιακή ακτινοβολία. Παρόλα αυτά, υπάρχει σε ικανοποιητικές ποσότητες και σε κάποια είδη τροφών. Οι κυριότερες διατροφικές πηγές της βιταμίνης D είναι ηπατέλαιο ψαριών, λιπαρά ψάρια, συκώτι, εμπλουτισμένα τρόφιμα [Μανιός Γ., 2006].

A3.1γ Βιταμίνη E

Η βιταμίνη E είναι το κυριότερο λιποδιαλυτό αντιοξειδωτικό, και αποτρέπει την οξείδωση των λιπιδίων των κυτταρικών μεμβρανών από τις ελεύθερες ρίζες [Hance KW. et al., 2010; Basu TK, 1996] την LDL χοληστερόλη από την

υπεροξειδωση και τέλος, καταστέλλει την παραγωγή των νιτρωδών καρκινογόνων ουσιών που προέρχονται από τις τροφές [Hance KW. et al., 2010].



Vitamin E (α -tocopherol)

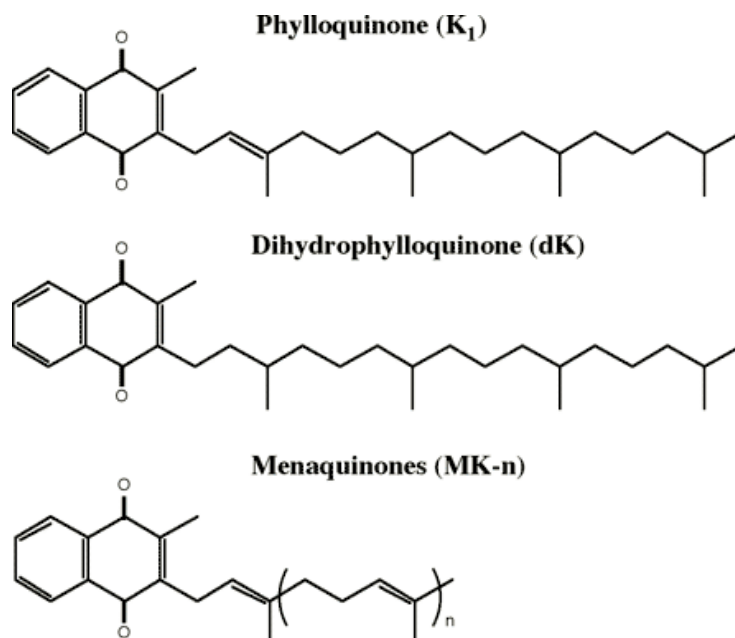
Η πρόσληψη συμπληρωμάτων της βιταμίνης E της τάξεως των 200UI ανά ημέρα για ένα χρόνο, έχει βρεθεί ότι προστατεύει τον οργανισμό από μολύνσεις του ανώτερου αναπνευστικού, όπως το κοινό κρυολόγημα [Meydani SN et al., 2004]. Επιπρόσθετα, αυξάνει τις DTH αντιδράσεις του δέρματος, βοηθάει στον πολλαπλασιασμό και την ωρίμανση των λεμφοκυττάρων [Lopez-Varela S et al., 2002], αυξάνει την παραγωγή της IL-2 και της IFN- γ [Malmberg KJ et al., 2002], και βελτιώνει τις απαντήσεις των αντισωμάτων (Ab) στα εμβόλια, ενώ μειώνει η σύνθεση του ανοσοκατασταλτικού εικοσανοϊκού PGE2 [Meydani SN et al., 1990 & Meydani SN et al., 1997]. Επιπλέον, συμβάλλει στην αύξηση της αναλογίας CD4+/CD8+ και στη μείωση της πιθανότητα εμφάνισης οξειδωτικού στρες [Lee CY. et al., 2000]. Άλλες έρευνες, απέδειξαν ότι μετά από χορήγηση της βιταμίνης E, ενισχύθηκαν τα διάφορα βήματα που περιλαμβάνονται στην διαδικασία της φαγοκυττάρωσης [Del Rio M et al., 1998]. Πιο συγκεκριμένα, αυξήθηκε η τυχαία μετάσταση των λεμφοκυττάρων, η χημειοταξία, η φαγοκυττάρωση, καθώς και η παραγωγή ανιόντων υπεροξειδίου. Παρόμοια ευρήματα παρατηρήθηκαν και στα κύτταρα Kupffer [Del Rio M et al., 1998]. Τέλος, η υψηλή πρόσληψη βιταμίνης E προωθεί την ανταπόκριση των Th1 κυτταροκινών και τη μείωση της δράσης των Th2 κυτταροκινών [Meydani SN et al., 2005].

Παρόλο αυτά, δεν έχει βρεθεί η βέλτιστη ποσότητα πρόσληψης για την βιταμίνη E που απαιτείται για να ευνοείται του ανοσοποιητικό σύστημα και πιθανόν να εξαρτάται από τη κατάσταση της βιταμίνης E στον κάθε οργανισμό και την παρουσία ή απουσία άλλων παραγόντων.

Η βιταμίνη E γενικά θεωρείται ασφαλής ακόμα και όταν χορηγείται σε πολύ υψηλές ποσότητες [Basu TK, 1996]. Ωστόσο, η παροχή συμπληρωμάτων της τάξεως των 300 mg/ημέρα (θεωρείται μέγα-δόση) της βιταμίνης E για τρεις εβδομάδες μείωσε την βακτηριοκτόνο δράση και την διάδοση των περιφερειακών λευκοκυττάρων αποδεικνύοντας ότι μπορεί να οριστεί ένα ανώτατο όριο πέραν του οποίου το ανοσοποιητικό σύστημα δυσλειτουργεί [Prasad JS, 1980]. Η κυτταρική σηματοδότηση και η λειτουργία των ουδετερόφιλων επηρεάζεται από την κατάσταση της Βιταμίνης E. [Hwang D, 1989] Κατά συνέπεια, η χρόνια χρήση συμπληρωμάτων μπορεί να αλλάξει την κυτταρική σηματοδότηση καθώς και την παραγωγή οξειδώσεων από τα ουδετερόφιλα. [Hwang D, 1989]

Οι κυριότερες διαιτητικές πηγές της βιταμίνης E είναι τα φυτικά έλαια, μη επεξεργασμένα δημητριακά, ξηροί καρποί, φρούτα, λαχανικά, και κάποια κρέατα [Μανιός Γ., 2006].

A3.1δ Βιταμίνη K

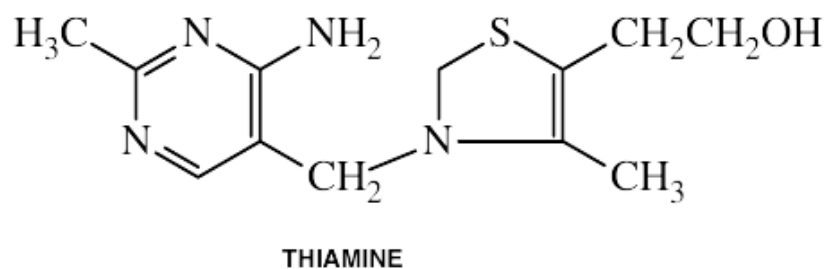


Η συμβολή της βιταμίνης K στο ανοσοποιητικό σύστημα είναι μέσω της αντιπηκτικής δράσης της που έγκειται στο να επουλώνονται γρήγορα οι πληγές [Biesalski HK & Grimm P ,2008]. Οι κυριότερες διαιτητικές πηγές της βιταμίνης K είναι τα πράσινα λαχανικά όπως το σπανάκι, το μπρόκολο, το λάχανο, τα φυτικά έλαια και η μαργαρίνη [Μανιός Γ., 2006].

A3.2 Υδατοδιαλυτές Βιταμίνες

A3.2α Βιταμίνη B₁

Η βιταμίνη B₁ ή αλλιώς θειαμίνη λειτουργεί σαν συνένζυμο για τις μεταβολικές αντιδράσεις των υδατανθράκων και των διακλαδισμένων αμινοξέων. Έτσι με άμεσο τρόπο βοηθάει στον μεταβολισμό των πρωτεϊνών των κυττάρων που απαρτίζουν το ανοσοποιητικό σύστημα. Πιο συγκεκριμένος ρόλος της θειαμίνης στο ανοσοποιητικό σύστημα δεν έχει βρεθεί προς το παρόν.



Οι κυριότερες διαιτητικές πηγές της θειαμίνης είναι τα εμπλουτισμένα δημητριακά και ολικής άλεσης, βρώμη, κρέας, συκώτι [Μανιός Γ., 2006].

A3.2β Βιταμίνη B₂

Η βιταμίνη B₂ ή αλλιώς ριβοφλαβίνη συναντάται ελεύθερη στις τροφές ή συνδεδεμένη με πρωτεΐνες. Οι βιοχημικές της λειτουργίες της βασίζονται στην οξειδοαναγωγική δράση της καθώς σε πολλές περιπτώσεις δρα ως συνένζυμο. [Biesalski H.K. & Grimm P., 2005]. Το ανοσοποιητικό σύστημα είναι ιδιαίτερα ευαίσθητο στις ελεύθερες ρίζες [Gruner S et al., 1986], μια ανεπάρκεια της βιταμίνης αυτής θα επηρέαζε την ισορροπία στις οξειδοαναγωγικές αντιδράσεις και κατ' επέκταση στην λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος. Λεπτομερέστερα παρουσιάζονται παρακάτω οι επιπτώσεις του οξειδωτικού στρες στο ανοσοποιητικό σύστημα.

Οι κυριότερες διαιτητικές πηγές της ριβοφλαβίνης είναι τα: εντόσθια, γάλα, ψωμί και σχετικά προϊόντα και όλα τα εμπλουτισμένα δημητριακά [Μανιός Γ., 2006].

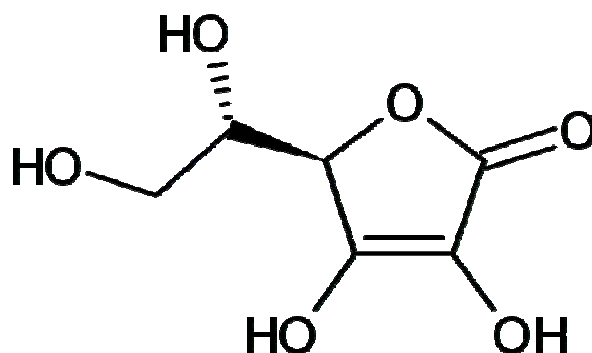
A3.2γ Νιασίνη

Η νιασίνη ονομάζονταν παλιότερα βιταμίνη B₃, ενώ σήμερα ο όρος «νιασίνη» χρησιμοποιείται για να καθορίσει το νικοτινικό οξύ και το νικοταμίδιο. Και αυτή η βιταμίνη δρα ως συνένζυμο ή συνυπόστρωμα για οξειδοαναγωγικές αντιδράσεις και κατ' επέκταση έχει την ίδια επίδραση με την βιταμίνη B₂ στο ανοσοποιητικό σύστημα. Συμμετέχει, επιπλέον, και στον ενεργειακό μεταβολισμό [Μανιός Γ., 2006].

Οι κυριότερες διαιτητικές πηγές της νιασίνης είναι τα: κρέας, πουλερικά, ψάρι, φιστίκια, πατάτες, γαλακτοκομικά προϊόντα, αυγά και όλα τα εμπλουτισμένα δημητριακά [Μανιός Γ., 2006].

A3.2δ Βιταμίνη C

Η βιταμίνη C ή αλλιώς ασκορβικό οξύ είναι ουσιαστικό συστατικό κάθε ζωντανού κυττάρου. Η πνευμονική λειτουργία και την απορρόφηση του σιδήρου, συσχετίζονται με την πρόσληψη της βιταμίνης αυτής. Η βιταμίνη C βρίσκεται σε μεγάλη συγκέντρωση στα λευκοκύτταρα και χρησιμοποιείται σε μεγάλο βαθμό κατά τη διάρκεια λοιμώξεων (π.χ. για την πρόληψη της οξειδωτικής βλάβης) [Field CJ. et al., 2002]. Στην πραγματικότητα, έχει οριστεί ως διεγερτικό των λειτουργιών των λευκοκυττάρων, ιδίως της ουδετερόφιλων, καθώς επίσης και για την κίνηση των μονοκυττάρων [Lopez-Varela S. et al., 2003]. Η βιταμίνη C μπορεί, επίσης, να διαδραματίσει σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της φλεγμονώδους απόκρισης [Haertel C et al., 2003]. Η πιο συνηθισμένη μέθοδος για την αξιολόγηση της κατάστασης της βιταμίνης C στον οργανισμό είναι η μέτρηση της συγκέντρωσης της βιταμίνης στα λευκοκύτταρα [Basu TK, 1996].



Αρκετές μελέτες δείχνουν ότι η αυξημένη πρόσληψη της βιταμίνης C και άλλων αντιοξειδωτικών συσχετίζονται με χαμηλότερη πιθανότητα εμφάνισης χρόνιων ασθενειών (όπως ο καρκίνος και τα καρδιαγγειακά νοσήματα, που επηρεάζονται από το ανοσοποιητικό σύστημα σε κάποιο βαθμό), γεγονός που ενισχύει τον ισχυρισμό για την αντιϊκή και την αντικαρκινική της δράση [Campbell JD et al., 1999]. Επιπλέον, αναφέρθηκε ότι η επιπλέον πρόσληψη της βιταμίνης C πιθανόν να μειώνει την πιθανότητα εμφάνισης μολύνσεων του ουροποιητικού, και του ανώτερου αναπνευστικού όπως το κοινό κρυολόγημα. Πιθανότατα, όμως η σωματική καταπόνηση και/ή χαμηλή διατροφική πρόσληψη της βιταμίνης C των ατόμων που συμμετείχαν στη συγκεκριμένη έρευνα να συνέβαλε για τα θετικά αποτελέσματα της συμπλήρωσης της βιταμίνης, χωρίς όμως να αποκλείεται το ενδεχόμενο της ευεργετικής της επίδρασης της [Hemila H, 1996]. Η βιταμίνη C θα μπορούσε, επίσης, να "ενισχύσει" την ικανότητα των T-κυττάρων μέσω διαφόρων μηχανισμών. Προτείνεται για τη βιταμίνη C ότι αυξάνει τα επίπεδα των ενδοκυττάρων νουκλεοτιδίων, διαφοροποιεί την σύνθεση των προφλεγμονωδών κυτοκινών, μειώνει την επίδραση της ισταμίνης στα λευκοκύτταρα [Anderson R. et al., 1990] και ρυθμίζει την δραστηριότητα των NK κυττάρων. Αξίζει να σημειωθεί ότι η συμπληρωματική χορήγηση της βιταμίνης C δεν έχει καμία επίδραση σε ένα εύρος ασθενειών όπως σοβαρά αυτοάνοσα, αλλεργίες, άσθμα, ασθένειες που συσχετίζονται με φαγοκυτταρική δυσλειτουργία (Chediak Higashi, κοκκιοματώδη νόσο), και ασθένειες ανοσοκατασταλτικές συμπεριλαμβανομένου του AIDS [Kodama M., Kodama T., 1995].

Σε αντίθεση με πολλά άλλα διαιτητικά αντιοξειδωτικά, ακόμα και όταν καταναλώνονται σε πολύ υψηλά επίπεδα (5000 mg/ημέρα), η βιταμίνη C φαίνεται να είναι ασφαλής, χωρίς καμία αρνητική ή κατασταλτική συνέπεια για τη λειτουργία ή στην δομή των ανοσοποιητικών κυττάρων [Vojdani A et al., 2000, Crott JW, Fenech M, 1999]. Ωστόσο, μερικά πειράματα δείχνουν ότι τα πολύ υψηλά επίπεδα βιταμίνης C οδηγούν στην καταστολή του πολλαπλασιασμό των T-λεμφοκυττάρων, της παραγωγής της IL-2, της προσκόλλησης [Eylar E et al., 1996] και γενικότερα τη μείωση της ικανότητας των ουδετερόφιλων να φαγοκυτταρώνουν το μύκητα *Candida albicans* [Eylar E et al., 1996].

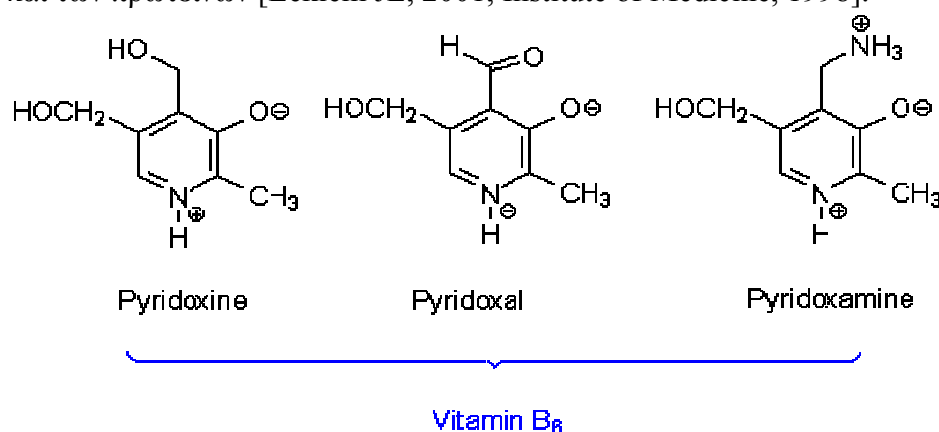
Η γενική πεποίθηση είναι ότι η μείωση των ελεύθερων ριζών θα αποτρέψει βλάβη του DNA στα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος, με αποτέλεσμα τη διατήρηση της λειτουργικής και δομικής ακεραιότητάς τους. Πράγματι, το ανοσοποιητικό σύστημα (το οποίο βασίζεται σε μεγάλο βαθμό στους υποδοχείς των μεμβρανών και στα διακυτταρικά σήματα) είναι ιδιαίτερα ευαίσθητο στο οξειδωτικό

στρες [Gruner S et al., 1986], παρότι οι ελεύθερες ρίζες παίζουν ουσιαστικό ρόλο στην ενδοκυττάρια θάνατο των βακτηρίων και άλλων μικροοργανισμών που έχουν εισβάλει στο κύτταρο. Το ασκορβικό οξύ μπορεί να μειώσει άμεσα [Brennan LA et al., 2000] ή έμμεσα μέσα από την αναγέννηση της βιταμίνης E [Packer L, Landvik S, 1989] την βλάβη των λεμφοκυττάρων από τα προϊόντα οξυγόνου των αντιδράσεων (ROI).

Οι κυριότερες διαιτητικές πηγές της βιταμίνης C είναι φρούτα και λαχανικά. Οι πλουσιότερες πηγές από την κατηγορία φρούτων είναι τα: πεπόνι, γκρέιπφρουτ, ακτινίδιο, μάνγκο, πορτοκάλι, φράουλες, παπάγια, μανταρίνια και καρπούζι. Από την κατηγορία των λαχανικών είναι τα: μπρόκολο, σπανάκι, λαχανάκια Βρυξελλών, λάχανο, κουνουπίδι, πιπεριές (κόκκινες και πράσινες), και ντομάτα [Haytowitz DB, 1995]

A3.2ε Βιταμίνη B₆

Η βιταμίνη B₆ ή αλλιώς πυροδοξίνη αποτελείται από τρεις μεταβολίτες που φαίνονται παρακάτω και είναι απαραίτητη για την βιοσύνθεση των νουκλεϊκών οξέων και των πρωτεϊνών [Leklem JE, 2001, Institute of Medicine, 1998].



Έρευνες έχουν δείξει ότι η ανεπάρκεια βιταμίνης B₆ εξασθενεί την ανάπτυξη και την ωρίμανση των λεμφοκυττάρων, την παραγωγή αντισωμάτων και τη δραστηριότητα των T-λεμφοκυττάρων. Η διαίρεση των λεμφοκυττάρων ζημιώνεται από διαιτητικά μειωμένη πρόσληψη βιταμίνης B₆. Επίσης επιπτώσεις της ανεπάρκειας παρατηρήθηκαν και ως μείωση των αντιδράσεων (**DTH**), μειωμένη ανταπόκριση των IL-1-β, IL-2, IL-2 υποδοχέων, μειωμένη NK κυτταρική δραστηριότητα και εξασθενημένη διάδοση λεμφοκυττάρων [Trakatellis A et al., 1997, Rall LC, Meydani SN 1993, Chandra RK, Sudhakaran L, 1990]. Η ανεπάρκεια βιταμίνης B₆ καταστέλλει τη δράση των Th1 κυτταροκινών και προωθεί την δραστηριότητα των Th2 κυτταροκινών, ενώ η πλήρωση απαιτούμενων δοσολογιά επιτυγχάνει το αντίστροφο [Long KZ, Santos JL, 1999]. Τέλος, η οριακή έλλειψη βιταμίνης B₆ μεταβάλλει το ποσοστό των T-βοηθητικών κυττάρων και μειώνει ελαφρά τις ανοσοσφαιρίνες D του ορού [Ockhuizen T et al., 1990].

Η πυροδοξίνη είναι ευρέως διαδομένη στις τροφές. Οι κυριότερες πηγές της είναι τα εντόσθια, ψάρια, πουλερικά, μπανάνες, αποξηραμένα δαμάσκηνα, φασόλια, δημητριακά ολικής άλεσης και εμπλουτισμένα δημητριακά [Μανιός Γ., 2006].

A3.2στ Φολικό Οξύ

Το φολικό οξύ ή αλλιώς φολικό οξύ είναι συνένζυμο στο μεταβολισμό των νουκλεϊκών οξέων και των αμινοξέων. [Μανιός Γ., 2006].

Το φολικό οξύ παίζει σημαντικό ρόλο στην σύνθεση νουκλεϊκών οξέων και πρωτεϊνών σε συνεργασία με τις βιταμίνες Β6 και ένα στέλεχος της Β12, και, επομένως, η ανεπάρκεια φολικού οξέος μεταβάλλει σημαντικά την ανοσολογική απάντηση. Η ανεπάρκεια φολικού οξέος επηρεάζει γενικά την ικανότητα του ανοσοποιητικού συστήματος, την αντίσταση του οργανισμού σε λοιμώξεις και την κυτταρική ανοσία με τη μείωση που προκαλεί στο ποσοστό των κυκλοφορούντων Τ λεμφοκυττάρων και την μείωση στο πολλαπλασιασμό τους σε απάντηση του οργανισμού σε μιτογόνα. Το αποτέλεσμα αυτό με τη σειρά του μειώνει την αντίσταση στις λοιμώξεις [Dhur A. et al., 1991].

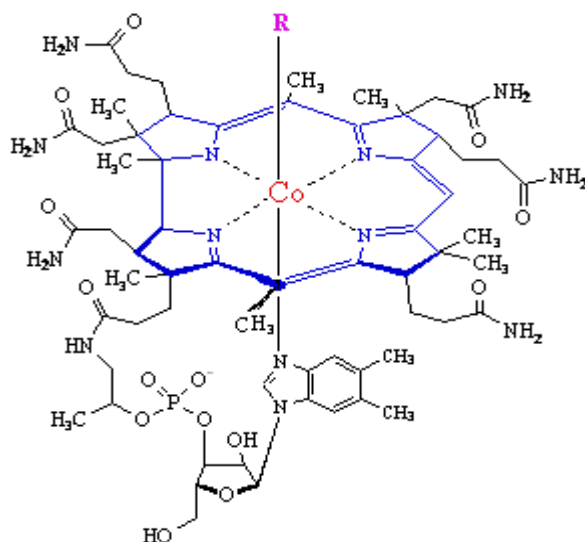
Έρευνες υποδεικνύουν ότι η κατάσταση του φολικού οξέος μπορεί να επηρεάσει το ανοσοποιητικό σύστημα με την παρεμπόδιση της ικανότητας των CD8+ Τ λεμφοκυττάρων να πολλαπλασιάζονται σαν απάντηση στα μιτογόνα. Αυτό μπορεί να εξηγήσει την παρατήρηση ότι η ανεπάρκεια φολικού οξέος ενισχύει την καρκινογένεση και την αυξημένη βλάβη στο DNA καθώς και την μεθυλίωση του [Courtemanche C. et al., 2004].

Μεγάλες ποσότητες προσλήψης φολικού οξέος (διατροφή πλούσια σε φολικό οξύ και τα συμπληρώματα περίπου 400mg/day), σε μία μελέτη επηρέασαν αρνητικά την NK κυτταροτοξικότητα [Troen AM et al., 2006], ενώ σε μια άλλη μελέτη δεν ανέφεραν συσχέτιση μεταξύ της ολικής συγκέντρωσης πλάσματος του φολικού οξέος και της NK κυτταροτοξικότητας [Ravaglia G. et al., 2000]. Με μικρότερες όμως ποσότητες επιπλέον χορήγησης φολικού οξέος(μέχρι 400mg), παρατηρήθηκε αύξηση στην NK δραστηριότητα, βελτιώνοντας έτσι την επίκτητη ανοσία και την προστασία του οργανισμού έναντι σε μολύνσεις [Bunout D et al., 2004]

Οι κυριότερες πηγές της είναι τα πράσινα φυλλώδη λαχανικά, τα φασόλια, το σπανάκι, η ντομάτα και κάποια εμπλουτισμένα τρόφιμα [Μανιός Γ., 2006].

A3.2ζ Βιταμίνη B₁₂

Η βιταμίνη B₁₂ ή αλλιώς κοβαλαμίνη είναι ένα συνένζυμο που εμπλέκεται στο μεταβολισμό των νουκλεϊκών οξέων, των πρωτεϊνών και του λίπους [Μανιός Γ., 2006].



Η βιταμίνη B₁₂ εμπλέκεται στον μεταβολισμό του φολικού οξέος. Κατ' επέκταση μια ανεπάρκεια βιταμίνης B₁₂ μπορεί να οδηγήσει σε μια δευτερεύουσα ανεπάρκεια φυλλικού οξέος, δημιουργώντας προβλήματα στην σύνθεση θυμιδίνης και της πουρίνης και στη συνέχεια στη σύνθεση του DNA και του RNA, που οδηγούν σε μεταβολές στη έκκριση της ανοσοσφαιρίνης [Bailey LB & Gregory JF III, 2006]. Σε μια έρευνα, αξιολογήθηκαν οι τροποποιήσεις των ανοσολογικών δεικτών μετά τη χορήγηση της βιταμίνης B₁₂ σε ασθενείς με ανεπάρκεια της βιταμίνης αυτής. Η ανεπάρκεια οδηγεί σε σημαντική μείωση στον αριθμό των λεμφοκυττάρων, των CD8⁺ κυττάρων και στο ποσοστό των CD4⁺ κυττάρων και σε ελαφρά μείωση της αντιβακτηριακής δραστηριότητας των ουδετερόφιλων [Kaplan SS & Basford RE., 1976]. Επιπλέον, οδηγεί σε ασυνήθιστα υψηλό πηλίκο CD4⁺/CD8⁺ και κατασταλαμένη την δραστηριότητα των NK κυττάρων. Η παροχή βιταμίνης B₁₂ αντιστρέφει αυτά τα συμπτώματα, δείχνοντας έτσι ότι μπορεί να ενεργεί ως ρυθμιστικός παράγοντας για την κυτταρική ανοσία, και ιδιαίτερα για τα CD8⁺ και NK κύτταρα [Tamura J, et al., 1999].

Οι κυριότερες πηγές της είναι το κρέας, τα πουλερικά, τα ψάρια, τα θαλασσινά και όλα τα προϊόντα γάλακτος [Μανιός Γ., 2006].

A3.3 Ιχνοστοιχεία

A3.3a Σελήνιο (Se)

Πρόκειται για ένα ιχνοστοιχείο που πρόσφατα ανακαλύφθηκε η αναγκαιότητα του για τον ανθρώπινο οργανισμό. Οι σεληνοπρωτεΐνες απαντώνται σε διάφορους ιστούς σε διαφορετική ποσότητα ενώ κάποιες σεληνοπρωτεΐνες βρίσκονται αποκλειστικά σε ένα είδος ιστών [Biesalski HK & Grimm P, 2005].

Η υπεροξειδάση της γλουταθειόνης (GPX) είναι από τις πιο σημαντικές σεληνοπρωτεΐνες που δρα ως αντιοξειδωτικό. Η αναγωγή τηςθειοριδοξίνης είναι μια άλλη σεληνοπρωτεΐνη που επηρεάζει την οξειδοαναγωγική ρύθμιση αρκετών βασικών ενζύμων, μεταγραφικών παραγόντων, και υποδοχέων, περιλαμβάνοντας την αναγωγή των ριβονουκλεοτιδίων, τον υποδοχέα γλυκοκορτικοειδών, την αντιφλεγμονώδη πρωτεΐνη AP-1 και του NF-κB παράγοντα ο οποίος συνδέεται με το DNA και ενεργοποιεί την έκφραση των γονιδίων που κωδικοποιούν τις πρωτεΐνες που εμπλέκονται στην ανοσολογική απάντηση (κυτταροκίνες, μόρια συγκόλλησης) [McKenzie RC et al., 1998]. Επιπλέον, το σελήνιο επηρεάζει την εξισορρόπηση της οξειδοαναγωγικής κατάστασης του κυττάρου, αφαιρώντας ενεργές ρίζες οξυγόνου, κάτι που επιβεβαιώνει την αντιφλεγμονώδη δράση της [Parnham JJ & Graf E, 1987]. Εκτός από τις αντιοξειδωτικές του ιδιότητες, το σελήνιο, έχει επιπλέον ιδιότητες που συσχετίζονται με την έκφραση της μεμβράνης των υποδοχέων. Επιπλέον, το σελήνιο ενισχύει τις φαγοκυτταρικές και αντιβακτηριδιακές λειτουργίες των ουδετερόφιλων [Urban T & Jarstrand C, 1986]. Η διέγερση του πολλαπλασιασμού των T-κυττάρων, της κυτταροτοξικότητας των CTL και μακροφάγων, και της δραστηριότητας των NK κυττάρων μπορεί να είναι αποτέλεσμα της ικανότητας του σεληνίου να ενισχύει τη έκφραση των α ή/και β υπομονάδων της IL-2R στα ενεργοποιημένα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος [Kiremidjian-Schumacher L et al., 1992, Roy M et al., 1990, Kiremidjian-Schumacher L & Roy M, 1998]. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση του αριθμού των λειτουργικών IL-2R/κυττάρων και κάποια βελτίωση στο πολλαπλασιασμό και στην κλωνική διάδοση των κυτταροτοξικών πρόδρομων κυττάρων [Kiremidjian-Schumacher L & Roy M, 1998].

Από την άλλη μεριά, η ανεπάρκεια σεληνίου προκαλεί την αύξηση της προσκόλλησης των ουδετερόφιλων και την αύξηση της έκφρασης της E-σελεκτίνης και του ICAM-1 [Combs Jr. GF et al., 1999], γεγονός που υποδηλώνει ότι το σελήνιο μπορεί απορυθμίζει την ενεργοποίηση των ουδετερόφιλων. Επιπλέον, έχει αποδειχθεί ότι μειώνεται η παραγωγή των ελευθέρων ριζών και η εξασθενεί η διαδικασία εξουδετέρωσης μικροοργανισμών από τα ουδετερόφιλα [McKenzie RC et al., 1998], επίσης μειώνεται η παραγωγή της IL-2R στα T κύτταρα [Kiremidjian-Schumacher L et al., 1992, Roy M et al., 1992], ο πολλαπλασιασμός των T-κυττάρων και η διαφοροποίησή τους [Kiremidjian-Schumacher L et al., 1992, Kiremidjian-Schumacher L et al., 1990], καθώς και η κυτταροτοξικότητα των λεμφοκυττάρων [Kiremidjian-Schumacher L et al., 1992, Roy M et al., 1990]. Αυτές οι αλλαγές στη λειτουργία του ανοσοποιητικού μπορεί να συμβάλουν στην αύξηση της ευαισθησίας του οργανισμού για εμφάνιση καρκίνου, καθώς και στην εμφάνιση και επιδείνωση ορισμένων χρόνιων φλεγμονωδών και ιογενών ασθενειών [McKenzie RC et al., 1998]. Πρόσφατα, αποδείχθηκε ότι η ανεπάρκεια σεληνίου ενισχύει τη μολυσματική ικανότητα του ιού coxsackie [Beck MA, 2000] και του ιού της γρίπης A [Nelson HK et al., 2001]. Γεγονός που αποδεικνύει ότι οξειδωτικό στρες μπορεί να τροποποιήσει

το γονιδίωμα και κατ' επέκταση την παθογένεια ενός λοιμογόνου ιού [Nelson HK et al., 2001].

Η χρήση συμπληρωμάτων σεληνίου, ακόμη και σε άτομα που υπάρχει σε φυσιολογικά επίπεδα, έχει ανοσοδιεγερτική δράση. Υπάρχουν σημαντικά στοιχεία για τα οφέλη της χρήσης συμπληρωματικών δόσεων σεληνίου κατά τη διάρκεια της λοίμωξης από τον ιό HIV-1. Έχει αποδειχθεί ότι μειώνεται το οξειδωτικό στρες, διαμορφώνεται η σύνθεση των κυτταροκινών (αύξηση IL-2, μείωση του TNF και IL-8), βελτιώνεται ο πολλαπλασιασμός των T-κυττάρων και η διαφοροποίησή τους, και μειώνεται η συγκέντρωση της κυτοκίνης που προκαλείται από την αναπαραγωγή του ιού HIV-1 [Baum MK et al., 2000].

Αν και το ποσό του σεληνίου που είναι αναγκαίο για το ανώτατο όφελος του ανοσοποιητικού συστήματος δεν έχει αποδειχθεί, έχει προταθεί ότι 200 mg / ημέρα μπορεί να είναι μια επαρκής πρόσληψη [Roy M et al., 1994]. Ωστόσο, οι υπερβολικές προσλήψεις είναι τοξικές για πολλούς ιστούς και σχετίζονται με μειωμένη κυτταρική και χυμική ανοσία [McKenzie RC et al., 1998].

Οι κυριότερες πηγές του σεληνίου είναι τα: εντόσθια, κρέας, θαλασσινά και τα προϊόντα φυτικής προέλευσης (η περιεκτικότητα των τελευταίων εξαρτάται από την περιεκτικότητα του εδάφους σε σελήνιο) [Μανιός Γ., 2006].

A3.3β Χαλκός (Cu)

Ο χαλκός αποτελεί κύριο συμπράγοντα ορισμένων ενζύμων και λειτουργεί και ως μεταφορέας ηλεκτρονίων [Mason KE, 1979]. Μια από τις σημαντικότερες λειτουργίες του χαλκού είναι να συμμετέχει στην οξείδωση του σιδήρου από την δισθενή του μορφή στην τρισθενή [Biesalski HK & Grimm P, 2005].

Ο χαλκός έχει αποδειχθεί ότι παίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη και συντήρηση του ανοσοποιητικού συστήματος και πολλές πειραματικές μελέτες έχουν δείξει ότι μεταβάλλει διάφορες πτυχές των μονοκυττάρων, των ουδετερόφιλων [Percival SS, 1988], και του υπεροξειδίου της δισμουτάσης [Linder MC & Hazegh-Azam M, 1996]. Ο χαλκός είναι απαραίτητος για τη λειτουργία της καταλάσης και της υπεροξειδάσης της γλουταθειόνης στην κυτταροπλασματική αντιοξειδωτική άμυνα κατά ROS, συγκεκριμένα ο χαλκός είναι απαραίτητος στην μετατροπή του ανιόντος του υπεροξειδίου προς οξυγόνο και H₂O₂, [Minatel L & Carfagnini JC, 2000] και έτσι μειώνεται η βλάβη στα λιπίδια, στις πρωτεΐνες, και στο DNA [Pan YJ & Loo G, 2000, Minatel L & Carfagnini JC, 2000]. Τόσο η ανεπάρκεια χαλκού όσο και η κατανάλωση μεγάλης ποσότητας σε μεγάλες περιόδους μπορούν να διαμορφώσουν αρκετές πτυχές της απόκρισης του ανοσοποιητικού. Η ανεπάρκεια χαλκού προκαλεί μείωση στον αριθμό των κυκλοφορούντων ουδετερόφιλων και δημιουργεί προβλήματα στη λειτουργία τους [Percival SS, 1995]. Επιπλέον, συμμετέχει στην χημειοταξία των ουδετερόφιλων [Hujanen ES et al., 1995].

Οι κυριότερες πηγές του χαλκού είναι τα: εντόσθια, θαλασσινά, ξηροί καρποί, δημητριακά ολικής άλεσης και κακάο [Μανιός Γ, 2006].

A3.3γ Σίδηρος (Fe)

Είναι καλά τεκμηριωμένο ότι ο σίδηρος ρυθμίζει τη λειτουργία των T λεμφοκυττάρων [Oppenheimer SJ, 2001]. Τα λεμφοκύτταρα έχουν αυξημένη απαίτηση σιδήρου κατά τη διάρκεια του πολλαπλασιασμού τους και γι' αυτό το λόγο, αυξάνεται η έκφραση και η σύνθεση των επιφανειακών υποδοχέων της τρανσφερίνης [Seligman PA et al., 1992]. Οι πιο βασικές βιοχημικές ιδιότητες του σιδήρου είναι: οι

αντιδράσεις μεταφοράς ηλεκτροδίων, η ρύθμιση γονιδίων, η δέσμευση και η μεταφορά του οξυγόνου και η ρύθμιση της ανάπτυξης και της διαφοροποίησης των κυττάρων [Beard JL, 2001].

Η έλλειψη σιδήρου εκτιμάται ότι επηρεάζει περίπου το 20-50% του παγκόσμιου πληθυσμού, καθιστώντας την πλέον πιο διαδεδομένη διατροφική ανεπάρκεια στις βιομηχανικές και αναπτυσσόμενες χώρες. Οι επιπτώσεις της έλλειψης σιδήρου είναι έκδηλες σε ένα μεγάλο αριθμό ιστών, συμπεριλαμβανομένων και εκείνων του ανοσοποιητικού συστήματος, πιο συγκεκριμένα, καθυστερεί την ανάπτυξη της κυτταρικής ανοσίας. Παρόλα αυτά, πολυάριθμες μελέτες περιγράφουν ένα ομαλό πολλαπλασιασμό των T λεμφοκυττάρων ως απάντηση σε μιτογόνα και περιορισμένη επίδραση σε άλλες λειτουργίες του ανοσοποιητικού σε ήπια έως μέτρια έλλειψη σιδήρου [Beard JL, 2001]. Αυτό σημαίνει ότι η ανοσολογική απόκριση μπορεί να μην επηρεάζεται από τις αλλαγές στην διαθεσιμότητα σιδήρου στον ίδιο βαθμό όπως επηρεάζονται άλλα όργανα. Άλλη μια παρατήρηση είναι ότι η χυμική ανοσία μπορεί να επηρεάζεται λιγότερο από την έλλειψη σιδήρου σε σχέση με την κυτταρική ανοσία [Beard JL, 2001, Oppenheimer SJ, 2001]. Η βακτηριοκτόνος δράση των ουδετερόφιλων και NK δραστηριότητα είναι μειωμένη σε καταστάσεις έλλειψης σιδήρου [Oppenheimer SJ, 2001]. Παρόλο αυτά, η φαγοκυττάρωση των μακροφάγων παραμένει σε γενικές γραμμές ανεπηρέαστη από την έλλειψη σιδήρου [Hallquist NA, et al., 1992].

Σε αντίθεση με άλλα κύτταρα, τα μακροφάγα κερδίζουν τον απαραίτητο σίδηρο για το μεταβολισμό τους μέσω φαγοκυττάρωσης των εξασθενημένων ερυθροκυττάρων, στη συνέχεια ποσότητα σιδήρου απελευθερώνεται στην κυκλοφορία, όπου δεσμεύεται από την τρανσφερίνη και διατίθενται σε άλλα κύτταρα [Beard JL, 2001, Brock JH & Mulero V, 2000]. Όταν ενεργοποιηθούν τα μακροφάγα (δηλαδή, κατά τη διάρκεια της φλεγμονής, ενδεχομένως ενεργοποιούνται από τις IL-1 και IFN- γ), αυξάνεται η πρόσληψη τους σε σίδηρο και το δεσμεύουν από τα κύτταρα (μέσω αυξάνονται οι υποδοχείς τρανσφερίνης και η σύνθεση της φερριτίνης) [Beard JL, 2001, Brock JH & Mulero V, 2000].

Ο σίδηρος είναι το κλειδί για την επιβίωση του ξενιστή αλλά και των βακτηρίων [Beard JL, 2001]. Μικροβιολογικές μελέτες δείχνουν μια στενή σχέση μεταξύ της διαθεσιμότητας του σιδήρου και της βακτηριακής λοιμογόνου δύναμης [Oppenheimer SJ, 2001]. Έτσι, θα μπορούσε κανείς να συμπεράνει ως εκ τούτου ότι η παροχή σιδήρου θα ωφελούσε τον οργανισμό σε καταστάσεις μόλυνσης.

Αν και ο σίδηρος είναι ένα απαραίτητο θρεπτικό συστατικό, μπορεί να είναι δυνητικά επιβλαβής για τα κύτταρα [Beard JL, 2001]. Επίδρασεις της υπερφόρτωσης σιδήρου (αιμοχρωμάτωση) περιλαμβάνουν: μείωση της σύνθεσης ώριμων αντισωμάτων και ενεργοποίηση της διαδικασίας της φαγοκυττάρωσης από τα μονοκύτταρα και τα μακροφάγα, μείωση της διάδοσης των ουδετερόφιλων, μεταβολές στα υποστρώματα των T-λεμφοκυττάρων, τροποποίηση της διανομής των λεμφοκυττάρων σε διάφορα διαμερίσματα του ανοσοποιητικού συστήματος, καταστολή του συστήματος του συμπληρώματος, καθώς και αυξημένο ποσοστό εμφάνισης λοιμώξεων [Walker Jr EM, Walker SM, 2000, Hog LI, et al., 2000]. Τέλος, η καρκινογόνος δράση της περίσσειας σιδήρου έχει αποδοθεί στην κατασταλτική επίδραση της στο ανοσοποιητικό σύστημα μέσω του σχηματισμού των ριζών υδροξυλίου και την προώθηση του πολλαπλασιασμού των καρκινικών κυττάρων [Weinberg ED, 1996].

Όταν εξετάζεται η περιεκτικότητα μιας τροφής σε σίδηρο, ένα θέμα αποτελεί πάντα η βιοδιαθεσιμότητα. Γενικά, ο σίδηρος που βρίσκεται στις ζωικές τροφές (αιμικός σίδηρος) έχει μεγαλύτερη απορρόφηση από εκείνο που βρίσκεται στις φυτικές τροφές (μη αιμικός σίδηρος) [Biesalski HK & Grimm P, 2005]. Οι κυριότερες πηγές του

αιμικού σιδήρου είναι το κρέας και πουλερικά ενώ του μη αιμικού είναι τα λαχανικά, τα φασόλια, κάποια φρούτα [Μανιός Γ, 2006].

A3.3δ Ψευδάργυρος (Zn)

Ο ψευδάργυρος είναι ένα διατροφικό ιχνοστοιχείο που, εκτός από τις πολλές βασικές λειτουργίες του στην ανάπτυξη και εξέλιξη, είναι απαραίτητος για τον πολλαπλασιασμό κυττάρων, ιδιαίτερα του ανοσοποιητικού συστήματος και επηρεάζει τόσο την έμφυτη όσο και την επίκτητη ανοσοποιητική λειτουργία [Prasad AS, 2000]. Ακόμα, είναι απαραίτητος για τη δραστηριότητα περισσότερων από 100 ενζύμων που συνδέονται με τον μεταβολισμό των υδατανθράκων και της ενέργειας, την πρωτεϊνόλυση και την πρωτεϊνολύση, την σύνθεση νουκλεϊκών οξέων, την βιοσύνθεση αίμης και των μεταφορέων CO₂ [Kumari BS & Chandra RK, 1993]. Εμπλέκεται στην άμυνα κατά του οξειδωτικού στρες (υπεροξειδίου της δισμουτάσης) και αποτελεί ένα σημαντικό συμπράγοντα για την θυμουλίνη (thymulin) η οποία ρυθμίζει την απελευθέρωση των κυτταροκινών καθώς και προάγει τον πολλαπλασιασμό τους [Wintergerst ES et al., 2006].

Ο ψευδάργυρος, ακόμα, επηρεάζει τη δραστηριότητα πολλών ενζύμων στο βασικό επίπεδο της αντιγραφής και μεταγραφής [Prasad AS, 2000]. Για παράδειγμα, ο ψευδάργυρος είναι απαραίτητος για τη δραστηριότητα της κινάσης της θυμιδίνης κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης των κυττάρων [Prasad AS et al., 1996] και για την ενεργοποίηση μιας πρωτεΐνης για την NF-κB που εμπλέκεται στην έκφραση των IL-2 και IL-2R [Prasad AS, 2000].

Η επαρκής πρόσληψη ψευδαργύρου υποστηρίζει την Th1 ανοσολογική απάντηση, βοηθά στην διατήρηση της ακεραιότητας του δέρματος και των βλεννογόνων μεμβρανών και ασκεί άμεση επίδραση στην αντι-ικη αναπαραγωγή [Fraker PJ & King LE, 2004]. Ο ψευδάργυρος αυξάνει τη δράση των κυτταρικών συστατικών της έμφυτης ανοσίας (π.χ. φαγοκυττάρωση από τα μακροφάγα και τα ουδετερόφιλα, NK δραστηριότητα των κυττάρων, η παραγωγή της «οξειδωτικής έκρηξης», DTH δραστηριότητα)[Ibs KH & Rink L, 2003], τις αποκρίσεις των αντισωμάτων, και τον αριθμό των κυτταροτοξικών CD8⁺ T κυττάρων (Th1 απάντηση). Οι προτεινόμενοι μηχανισμοί μέσω των οποίων ο ψευδάργυρος επηρεάζει τις λειτουργίες του ανοσοποιητικού συστήματος περιλαμβάνουν την παραγωγή των ριζών οξυγόνου [Cook-Mills J.M et al., 1990, Wirth JJ et al., 1989], την ωρίμανση των λεμφοκυττάρων [Fraker PJ et al., 2000], την παραγωγή κυτοκινών [Beck FWJ et al., 1997], τη ρύθμιση της απόπτωσης [Telford WG & Fraker PJ, 1995] και την έκφραση των αντίστοιχων γονιδίων [Prasad AS, 2000].

Μια σειρά από πειραματικές μελέτες έχουν εξετάσει τη δυνατότητα του ψευδαργύρου να βελτιώσει τη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος κατά τη διάρκεια διαφόρων ασθενειών. Για παράδειγμα, η χορήγηση συμπληρωμάτων ψευδαργύρου οδήγησε σε μειωμένη διάρκεια και σοβαρότητα των συμπτωμάτων του κρυολογήματος [Prasad AS et al., 2000]. Σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρική αναιμία, η χορήγηση ψευδαργύρου οδήγησε σε αυξημένη παραγωγή IL-2, μειωμένη συχνότητα εμφάνισης βακτηριακών λοιμώξεων, μείωσε τον αριθμό ημερών νοσηλείας, και μείωσε τον αριθμό των κρίσεων πόνου [Prasad AS et al., 1999]. Σε μικρά παιδιά, συμπλήρωση ψευδαργύρου οδήγησε σε μειωμένη διάρκεια διάρροιας [Sazawal S et al., 1995, Sazawal S et al., 1996, Roy SK et al., 1997], πνευμονίας [Bhutta ZA et al., 1999], ανάπτυξη νανισμού [Roy SK et al., 1997, Roy SK et al., 1998, Roy SK et al., 1999], λιγότερες οξείες αναπνευστικές λοιμώξεις [Roy SK et al., 1999, Sazawal S et al., 1998], την αναπνευστική νοσηρότητα, την συχνότητα

δυσεντερίας, και μετέβαλε την εντερική διαπερατότητα [Roy M et al., 1992, Sazawal S et al., 1996]. Τα παιδιά που λάμβαναν συμπληρώματα είχαν σημαντικά υψηλότερο ποσοστό των CD4+CD3+ κυττάρων (CD3, CD4, και CD4/CD8 πηλίκο) στο περιφερικό αίμα και βελτίωση της T-κυτταρική επίκτητης ανοσίας (CMI) [Sazawal S et al., 1997].

Η ανεπάρκεια του ψευδαργύρου εμποδίζει τα αμυντικά συστήματα του ξενιστή [Fraker PJ et al., 2000], γεγονός που οδηγεί σε αυξημένη ευαισθησία σε μια ποικιλία από παθογόνα [Prasad AS, 1998], και συνυπάρχει με πολλές ανοσοεξαρτώμενες ασθένειες [Prasad AS, 1998], όπως ο αλκοολισμός, οι νεφρικές νόσοι, τα εγκαύματα, οι διαταραχές του γαστρεντερικού και του αναπνευστικού συστήματος [Fraker PJ et al., 1987], καθώς και η μόλυνση από τον ιό HIV και της διάρροιας [Fraker PJ et al., 2000]. Η επούλωση των πληγών, επίσης, είναι μειωμένη σε έλλειψη ψευδαργύρου [Chandra RK, 1997]. Οι μειωμένες κυτταρικές λειτουργίες του ανοσοποιητικού συστήματος και η αυξημένη συχνότητα λοιμώξεων σε άτομα με ανεπάρκεια ψευδαργύρου [Beck FWJ et al., 1997] μπορεί να συνδέεται με τις επιπτώσεις του στην παραγωγή κυτταροκινών (Μειωμένη IL-2 παραγωγής) [Prasad AS et al., 1988], στην μείωση στην αναλογία CD4+/CD8+ και στην μείωση της παραγωγής του αντιγόνου ώριμων CD4+CD45R0+ κυττάρων [Beck FWJ et al., 1997], γεγονός που υποδηλώνει την επίδραση στην ωρίμανση των T-βοηθητικά κυττάρων.

Κατά τη διάρκεια ανεπάρκειας ψευδαργύρου, η παρουσία υψηλότερων ποσοστών κοκκιοκυττάρων (όσο το 50%) και μονοκυττάρων (σχεδόν το διπλάσιο) [Fraker P & King L, 1998] δείχνουν ότι το μυελοποιητικό περιβάλλον του μυελού των οστών δεν επιρρέαζεται εύκολα από την ανεπάρκεια ψευδαργύρου [Fraker PJ et al., 2000]. Σε κύτταρα με ανεπάρκεια ψευδαργύρου, η ενεργοποίηση, μετακίνηση, και δέσμευση του NF-κΒ με το DNA αναστέλλεται [Prasad AS, 2000]. Η NK δραστηριότητα και τα κυτταροτοξικά T-κύτταρα προδρόμων (CD8; CD73;) μειώνονται με τον περιορισμό ψευδαργύρου [Beck FWJ et al., 1997, Tapazoglou E et al., 1985], η οποία μπορεί να συνδέεται με τη μείωση στην παραγωγή IL-2. Η ανεπάρκεια ψευδαργύρου συσχετίζεται, επίσης, με την αύξηση της κορτικοστερόνης του πλάσματος, η οποία μπορεί να συμβάλει στην ανοσοκαταστολή των T-κυττάρων [DePasquale-Jardieu P & Fraker PJ, 1979]. Τέλος, η ικανότητα των μακροφάγων να εγκολπώνουν και να εξουδετερώνουν τα παράσιτα μπορεί να αποκατασταθεί μετά από θεραπεία με ψευδάργυρο [Wirth JJ et al., 1989]. Η μειωμένη ικανότητα εξουδετέρωσης των μακροφάγων είναι αποτέλεσμα της μειωμένης παραγωγής H₂O₂, είτε κάποιας άλλης λειτουργίας που σχετίζονται με το ψευδάργυρο που απομένει να αποδειχθεί [Cook-Mills JM et al., 1990].

Από την άλλη μεριά, οι μηχανισμοί των ανοσοτοξικών επιδράσεων δεν είναι σαφείς, αλλά η υπερβολική δόση ψευδαργύρου, μπορεί να μεταβάλει την ποσότητα ορού και της δεσμευόμενης από τα κύτταρα LDL, να μειώσει τις συγκεντρώσεις των άλλων θρεπτικών συστατικών, αλλά και να προκαλέσει αλλαγές στη δομή της κυτταρικής μεμβράνης καθώς και της έκφρασης των υποδοχέων της [Chandra RK, 1997]. Αν και τα συμπληρώματα ψευδαργύρου ενισχύουν τη NK δραστηριότητα, φαίνεται ότι υπάρχει ένα όριο στην συγκέντρωση του συμπληρώματος αυτού πέραν του οποίου η NK δραστηριότητα μειώνεται [Chandra RK, 1997]. Επιπρόσθετα, μεγάλες ποσότητες χορήγησης ψευδαργύρου μειώνουν σημαντικά την λειτουργία των πολυμορφοπύρηνων λεμφοκυττάρων (PMNL) [Chandra RK, 1984].

Οι κυριότερες πηγές του ψευδαργύρου είναι τα: κόκκινο κρέας, θαλασσινά και κάποια εμπλουτισμένα τρόφιμα εντόσθια, φύτρα δημητριακών, ξηροί καρποί [Μανιός Γ, 2006].

B. Ανοδιατροφή: Τι είναι και ποιοι ασθενείς επωφελούνται.

Εισαγωγή

Αρχικά, η τεχνητή διατροφή προτείνονταν ως ένα μέσο παροχής ενέργειας, πρωτεΐνης, και σημαντικών μικροθρεπτικών συστατικών για να αντισταθμίσουν την απώλεια μυϊκής μάζας και να προλάβουν την καταστολή του ανοσοποιητικού συστήματος λόγω υποσιτισμού. Διάφορα διατροφικά συστατικά έχουν χρησιμοποιηθεί σε μια προσπάθεια να ρυθμίσουν τη λειτουργία του ανοσοποιητικού. Για το σκοπό αυτό, συγκεκριμένα αμινοξέα, λιπαρά οξέα μακράς αλύσου, καθώς και νουκλεϊνικά οξέα έχουν μελετηθεί. Αν και η σύνθεση της διατροφικής θεραπείας μπορεί να επηρεάσει την άμυνα του ξενιστή, οι δημοσιευμένες έρευνες διαφωνούν για την αποτελεσματικότητα της υποστηρικτικών θρεπτικών φόρμουλων. Πριν εξετάσουμε την χρησιμότητα των ανοσο-ενισχυτικών φόρμουλων, οι οποίες έχουν γενικά μελετηθεί σε σύγκριση με πρότυπες εντερικού τύπου φόρμουλες, ένα πρέπει να είναι σίγουρο, ότι η εντερική διατροφή θα επιφέρει κάποιο όφελος σε σχέση με το να μην δοθεί καθόλου διατροφική ενίσχυση και όχι τα αντίθετα αποτελέσματα, σε μια συγκεκριμένη ομάδα ασθενών [McCowen KC & Bistrian BR, 2003].

Η ανάρρωση μετά από χειρουργική επέμβαση ή μετά από μόλυνση εξαρτάται από πολύπλοκες αλληλεπιδράσεις μεταξύ παθογόνων μικροοργανισμών, του ανοσοποιητικού συστήματος και της ομοιόστασης του σώματος. Πριν από τα αντιβιοτικά και τη σύγχρονη ιατρική τεχνολογία, η επιβίωση εξαρτιόταν από την ατομική κατάσταση και αντοχή. Το αξίωμα αυτό ισχύει ακόμα, όμως, είμαστε πλέον σε θέση να κατανοήσουμε καλύτερα τα διάφορα στοιχεία που συμβάλλουν για αυτή την ατομική κατάσταση. Σαφώς, υπάρχουν αλληλεπιδράσεις μεταξύ αυτών των στοιχείων (πίνακας 1), για παράδειγμα η γήρανση μπορεί να επιφέρει μείωση της άλιπης μάζας σώματος και μείωση στη λειτουργία του ανοσοποιητικού. Οι υπερφλεγμονώδεις καταστάσεις εξαντλούν την αντιοξειδωτική άμυνα και καταστέλλουν τη λειτουργία των λεμφοκυττάρων (ανοσοκαταστολή) [Grimble RF, 2005].

Πίνακας 1. Παράγοντες που επηρεάζουν την κατάσταση του ασθενή
Φύλο
Ευαισθησία στην ινσουλίνη
Ελλιπώς εμπλουτισμένη Άλιπη μάζα σώματος
Καταστραμμένη αντιοξειδωτική άμυνα
Ανοσοκαταστολή
Υπερφλεγμονώδης κατάσταση
Γήρανση
Δυσμενής γονότυπος

Η **Ανοσοδιατροφή** περιλαμβάνει τη χορήγηση των θρεπτικών ουσιών μέσω εντερικής ή ενδοφλέβιας (παρεντερική) οδού. Κατά τη διάρκεια της ανοσοδιατροφής, τα θρεπτικά συστατικά δίνονται σε μεγαλύτερες του κανονικού ποσότητες για να επιτευχθεί ένα «φαρμακολογικό» αποτέλεσμα επί ενός ή περισσοτέρων συστατικών της ανοσολογικής απόκρισης ύστερα από μια χειρουργική επέμβαση, ένα τραύμα ή μια μόλυνση. Πολλά θρεπτικά συστατικά είναι δυνητικά «ανοσοθεραπευτικά», ωστόσο, φαίνεται ότι τα πιο βασικά είναι τα ωμέγα-3 λιπαρά οξέα, τα θειούχα αμινοξέα, η γλουταμίνη και η αργινίνη [Grimble RF,2005].

Τα θρεπτικά συστατικά που χορηγούνται εντερικά, υποβάλλονται κανονικά σε επεξεργασία από το ήπαρ, ενώ εκείνα που χορηγούνται παρεντερικά δεν υφίστανται επεξεργασία από το ήπαρ. Μια διαφωνία που έχει αναπτυχθεί σχετικά με την ανοσοδιατροφή αφορά το πότε υπάρχει μεγαλύτερη διατροφική ανάγκη χορήγησής της: όταν η φλεγμονώδης απόκριση είναι στην κορύφωσή της, ή θα ήταν ωφέλιμο να υπάρχει ένα πλεονέκτημα ανοσοθεραπευτικών πριν από την έναρξη της απόκρισης;

Η απόκριση του ξενιστή σε μόλυνση και τραυματισμό

Η μόλυνση και ο τραυματισμός ενεργοποιούν το ανοσοποιητικό σύστημα και έχουν σαν αποτέλεσμα διάφορες μεταβολικές αλλαγές. Η ανοσολογική απόκριση έχει δύο κύρια συστατικά, την ενεργοποίηση των T-και B-λεμφοκυττάρων και την έναρξη μιας συστηματικής φλεγμονώδους απόκρισης από τις προφλεγμονώδεις κυτοκίνες: την ιντερλευκίνη-1 (IL-1), την ιντερλευκίνη-6 (IL-6), και τον παράγοντα νέκρωσης όγκου-α (TNF-α).

Ένα ευρύ φάσμα άλλων μεσολαβητών παράγεται επίσης: αντιφλεγμονώδεις κυτοκίνες, χημειοκίνες, αυξητικοί παράγοντες, νιτρικό οξείδιο, εικοσανοειδή, και ελεύθερες ρίζες. Η ποσότητα και η χρονική στιγμή της παραγωγής αυτών των ουσιών έχει μια βαθιά επίδραση στην ένταση και την έκβαση της φλεγμονώδους απόκρισης [Grimble RF,1996, DeLong WG Jr, Born CT,2004].

Παραδόξως, μία ενισχυμένη απόκριση μπορεί να είναι υπεύθυνη για την ανοσοκαταστολή και μπορεί να ασκήσει καταστροφικές και θανατηφόρες επιδράσεις όπως φαίνεται σε καταστάσεις σηψαιμίας, συνδρόμου οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας, ελονοσίας, μηνιγγίτιδας, καρκίνου και φλεγμονωδών νόσων του εντέρου [Grimble RF,1996].

Μεταγραφική ρύθμιση ως επίκεντρο για την ανοσοδιατροφή

Η βιοσύνθεση των φλεγμονωδών μεσολαβητών έχει μια σύντομη χρονική πορεία που αφορά την «ενεργοποίηση» των γονιδίων. Τα οξειδωτικά μόρια ρυθμίζουν τις κυτοκίνες, άλλους φλεγμονώδεις μεσολαβητές, μόρια προσκόλλησης και ένζυμα που συνδέονται με την αντιοξειδωτική άμυνα μέσω της ενεργοποίησης των πυρηνικών παραγόντων μεταγραφής όπως του πυρηνικού παράγοντα κB (NPKB) και του ενεργοποιητή, πρωτεΐνη-1 (AP-1) .Σε γενικές γραμμές, ένα μόριο σχηματισμού

(former molecule) παίζει σημαντικό ρόλο στη φλεγμονή και μετέπειτα στην κυτταρική ανοσολογική λειτουργία.

Η ενεργοποίηση του NF-kB περιέχει ένα βήμα ευαίσθητο σε οξειδοαναγωγές, γεγονός που σημαίνει ότι τα οξειδωτικά μόρια προωθούν την φλεγμονή και αντιοξειδωτικά έχουν το αντίθετο αποτέλεσμα [Schreck R et al.,1992]. Η αυξημένη ενεργοποίηση NF-kB σε ασθενείς με σήψη σχετίζεται με αυξημένα ποσοστά θνησιμότητας καθιστώντας έτσι τη διαδικασία ενεργοποίησης, ένα σημαντικό στόχο για την ανοσορύθμιση [Bohrer H et al., 1997, Paterson RL et al., 2000, Arnalich F et al., 2000]. Τα αντιοξειδωτικά και τα ωμέγα-3 λιπαρά οξέα και EPA, προλαμβάνουν το NF-kB από την ενεργοποίηση και τα μόρια σχηματισμού, μειώνοντας το οξειδωτικό στρες στο κύτταρο και σταθεροποιώντας το σύμπλοκο του μεταγραφικού παράγοντα.

Η αποτελεσματικότητα της Ανοσοδιατροφής

Πρόσφατες μετα-αναλύσεις δείχνουν ότι μείγματα ανοσοθεραπευτικών τα οποία περιέχουν ένα ή περισσότερα από τα: ω-3 λιπαρά οξέα, γλουταμίνη, αργινίνη και νουκλεοτίδια, ωφελούν συγκεκριμένες ομάδες ασθενών. Ωστόσο, δεν λειτουργούν σε όλους τους ασθενείς εξαιτίας της μεθόδου σίτισης, των ποσοτήτων που χορηγούνται, και τη χρονική στιγμή της σίτισης [Standen J & Bihari D, 2000]. Πρόσφατα, η δυνατότητα των γενετικών παραγόντων που επηρεάζουν την αποτελεσματικότητα της ανοσοδιατροφής έχει αυξηθεί [Paoloni-Giacobino A et al., 2003, Kornman KS et al., 2004]. Η σοβαρότητα της ασθένειας επηρεάζει τη αποτελεσματικότητα της ανοσοδιατροφής. Στις μελέτες αυτές οι σοβαρά άρρωστοι ή ήπιας μορφής ασθενείς της ΜΕΘ (μονάδα εντατικής θεραπείας) ήταν απίθανο να ωφεληθούν από την ανοσοδιατροφή [McCowen KC & Bistrian BR, 2003].

Κατάλληλη χρονική στιγμή (Timing) της χρήσης της Ανοσοδιατροφής

Το 2001, ένα συμβούλιο κατέληξε ομόφωνα (consensus meeting) [Proceedings from Summit on Immune-Enhancing Enteral Therapy: J Parenter Enteral Nutr, 2001] στο συμπέρασμα ότι η προεγχειρητική ανοσοδιατροφή θα πρέπει να είναι διάρκειας το λιγότερο 5 ημέρες και το μέγιστο 10 ημέρες και η ποσότητα τροφοδοσίας πρέπει να αυξάνεται σταθερά σε 1200-1500 mL/ημέρα μέχρι να ικανοποιηθεί το 50-60% της ανάγκης σε θεραπευτικά συστατικά. Μελέτες έχουν δείξει ότι η προ- ή η περί εγχειρητική διατροφική θεραπεία είναι ευεργετική για τον ασθενή. Τα στοιχεία από επτά μελέτες για τα ευεργετικά αποτελέσματα της ανοσοδιατροφής και την επίδραση της προεγχειρητικής διατροφής σχετικά με την έκβαση της ασθένειας σε χειρουργημένους ασθενείς έδειξε ότι ενώ η προεγχειρητική ανοσοδιατροφή είχε ευεργετικά αποτελέσματα, η μετεγχειρητική ανοσοδιατροφή δεν είχε κάποιο αποτέλεσμα [Sacks GS, et al., 2003]. Η ανοσοδιατροφή μείωσε την εμφάνιση διάφορων επιπλοκών στις εγχειρήσεις καρδιάς και σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς (με λοιμώξεις), αλλά η αργινίνη δεν επέφερε κάποιο όφελος σε ασθενείς με καρκίνο.

Μελέτες που αφορούν πάνω από 5700 ασθενείς που έλαβαν παρεντερική διατροφή προ-εγχειρητικά, εκ των οποίων άνω των 3600 τρέφονταν παρεντερικά και μετεγχειρητικά, δεν έδειξε καμία ευεργετική επίδραση της διατροφής στη μείωση της θνησιμότητας [Howard L & Ashley C, 2003]. Ωστόσο, υπήρχε μια μείωση στις μετεγχειρητικές επιπλοκές σε υποσιτιζόμενους ασθενείς. Σε μελέτες στις οποίες συμμετείχαν πάνω από 4300 ασθενείς που λάμβαναν προ-εγχειρητική εντερική διατροφή, όπου σε περισσότερους από 2400 δόθηκε ανοσοδιατροφή μετεγχειρητικά, η προεγχειρητική εντερική σίτιση σχετίστηκε με μειώσεις στην μετεγχειρητική θνησιμότητα και λιγότερες μετεγχειρητικές επιπλοκές και λοιμώξεις του τραύματος. Η προεγχειρητική εντερική διατροφή ωφελεί υποσιτιζόμενους ασθενείς και μπορεί να τονωθεί η δράση της αυτή με τη χρήση κάποιας ανοσοενισχυτικής διατροφής. Οι ευεργετικές επιδράσεις της μετεγχειρητικής εντερικής διατροφής ήταν λιγότερο εμφανής, αλλά η ανοσοενισχυτική διατροφή μειώνει τα ποσοστά επιπλοκών και τη διάρκεια παραμονής των ασθενών στο νοσοκομείο. Μια μελέτη στην οποία συμμετείχαν 521 ασθενείς ΜΕΘ ανάδειξαν κάποια βασίζόμενα σε αλγόριθμους στοιχεία, που αφορούν την βελτίωση της εντερικής και παρεντερικής διατροφικής υποστήριξης σε ΜΕΘ, και την πιθανή βελτίωση στην έκβαση των ασθενών. Η μελέτη έδειξε μικρότερη παραμονή στο νοσοκομείο σε 25 έναντι 35 ημέρες και μια μειωμένη τάση θνησιμότητας 27% έναντι 37% [Martin CM et al., 2004].

Επιπλέον, η επίδραση της διάρκειας της ανοσοδιατροφής εκτιμάται πιο ξεκάθαρα στη μελέτη του Braga et al (2002), στην οποία υποσιτιζόμενοι χειρουργημένοι ασθενείς χωρίστηκαν τυχαία και έλαβαν είτε 1 λίτρο ανοσοδιατροφής είτε το ισοαζωτούχο διάλυμα ελέγχου διαμέσου σωλήνα νηστιδοστομίας για 7 ημέρες, πριν από την χειρουργική επέμβαση και μέχρι και μια εβδομάδα μετεγχειρητικά. Σαφή πλεονεκτήματα παρατηρήθηκαν στην ανάλυση με πρόθεση για θεραπεία στην πειραματική ομάδα, οι οποίοι είχαν μειώσεις στην εμφάνιση λοιμωδών επιπλοκών. Το εύρημα αυτό είναι πιο εντυπωσιακό όταν αντιπαραβάλλεται με άλλες δοκιμές σε χειρουργημένους ασθενείς, στα οποία τα αποτελέσματα των πολλών από τις αναλύσεις με πρόθεση-για-θεραπεία ήταν αρνητικές.

Η σημασία της διάρκειας, της ποσότητας, και του χρόνου ανοσοδιατροφής τονίζεται σε 2 μεγάλες μελέτες από τη ίδια ομάδα, οι οποίες αφορούν ασθενείς με καρκίνο του γαστρεντερικού που υποβάλλονται σε λαπαροτομία [Senkal M et al., 1997, Senkal M et al., 1999] και τους χορηγείται ανοσοδιατροφή ή ισοθερμιδικές και ισοαζωτούχες φόρμουλες. Στην πρώτη μελέτη, που μετεγχειρητικά χορηγήθηκε τυχαία σε 164 ασθενείς, ανοσοδιατροφή ή μία διατροφή ελέγχου, δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά στις επιπλοκές μεταξύ των ομάδων [Senkal M et al., 1997]. Ακόμα, στη δεύτερη μελέτη από αυτήν την ομάδα [Senkal M et al., 1999], οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν και έλαβαν προ- και μετεγχειρητικά, είτε ανοσοδιατροφή είτε την φόρμουλα ελέγχου. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι επιπλοκές που δημιουργήθηκαν ήταν λιγότερες στην ομάδα της ανοσοδιατροφής. Δυστυχώς, σε καμία από αυτές τις μελέτες, τα αποτελέσματα δεν παρουσιάζονται ως μια πρόθεση-

για-θεραπεία ανάλυση, έτσι, οι μελέτες αυτές δεν αντιπροσωπεύουν την τελευταία εξέλιξη για το θέμα αυτό.

Στη μόνη μελέτη που εξετάζει τους ασθενείς που υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση καρδιάς, οι συμμετέχοντες επιλέχθηκαν τυχαία για να πίνουν 5-10 λίτρα είτε ανοσοδιατροφής είτε μιας φόρμουλας ελέγχου εντερικής σίτισης πάνω από 5-10 μέρες πριν από την επέμβαση [Teraske R, et al., 2001]. Το διάλυμα ελέγχου είχε σχετικά λιγότερη συγκέντρωση σε πρωτεΐνες, δυστυχώς, και η μελέτη δεν αναλύθηκε με πρόθεση για θεραπεία. Ωστόσο, ένα δεύτερο καταληκτικό εύρημα είναι ότι οι μετεγχειρητικές λοιμώξεις μειώθηκαν σημαντικά στην ομάδα της ανοσοδιατροφής, και επίσης με λιγότερες περιπτώσεις πνευμονίας. Έτσι χρησιμοποιήθηκαν λιγότερα αγγειοσυσπαστικά και οι εμφανίσεις νεφρικής ανεπάρκειας ήταν σημαντικά λιγότερες. Τα κύρια τελικά σημεία σε αυτή τη μελέτη ήταν οι εργαστηριακές και οι κλινικές δείκτες της άμυνας του ξενιστή (καθυστερημένη υπερευαισθησία απόκριση σε αντιγόνα), τα οποία επίσης βελτιώθηκαν στην ομάδα θεραπείας.

Αυτά τα δεδομένα από τους Braga et al. (2002) και Senkal et al. (1997, 1999) υποδηλώνουν ότι οι απαραίτητες ποσότητες των συμπληρωμάτων πρέπει να απορροφώνται πριν γίνουν προφανείς οι επιπτώσεις. Επίσης, χρειάζεται να γίνουν έρευνες με πιο έντονη προσπάθεια για να φτάσουν τους στόχους τους με την εντερική διατροφή και να χορηγήσουν τα αντίστοιχα διαλύματα στους υποσιτιζόμενους ασθενείς προεγχειρητικά. Τα αποτελέσματα των ερευνών που δημοσιεύθηκαν πρόσφατα με εντερική σίτιση έχουν δείξει ότι η χρήση των επιθετικών πρωτοκόλλων σχετίζονται με υψηλά ποσοστά επίτευξης (> 90%) των ποσοστών σίτισης στόχου [Davies AR et al., 2002]. Στο φόντο ενός μεγαλύτερου αριθμού ασθενών που τρέφονται σωστά, η ανοσοδιατροφή θα ήταν πιο πιθανό να δείξει κάποιο όφελος.

Οδός χορήγησης της Ανοσοδιατροφής

Η συζήτηση για τα οφέλη από τη χρήση της εντερικής, παρά της παρεντερικής οδού, για την χορήγηση ανοσοδιατροφής συνεχίζεται. Ο Griffiths (2004) κατέληξε στο συμπέρασμα «ότι η παρεντερική διατροφή παραμένει ακόμη ένα πολύτιμο προκλητικό όπλο στο θεραπευτικό οπλοστάσιο μας όταν η εντερική διατροφή δεν φέρει κάποιο αποτέλεσμα. Ωστόσο, πρέπει να χρησιμοποιηθεί με σύνεση και όχι αδιακρίτως, διότι ακόμα και οι πιο βαριά ασθενείς που έχουν ένα πλήρως λειτουργικό γαστρεντερικό σύστημα που μπορούν να τροφοδοτηθούν με ασφάλεια μέσω της εντερικής διατροφής».

Η χρήση και η αποτελεσματικότητα της εντερικής διατροφής στην θεραπεία κάποιων νόσων του εντέρου έρχεται σε σύγκριση με την χρήση και την αποτελεσματικότητα της αγωγής με στεροειδή για την καταπολέμηση της νόσου του Crohn [Goh J & O'Morain CA, 2003]. Η ανασκόπηση Cochrane συμφώνησε με τα προηγούμενα συμπεράσματά ότι τα στεροειδή είναι πιο αποτελεσματικά στην επαγωγή ύφεσης σε σχέση με την εντερική διατροφή. Ωστόσο, το συμπέρασμα αυτό βασίζεται σε μια πρόθεση για ανάλυση της θεραπείας. Σε ασθενείς που ολοκλήρωσαν

τη θεραπεία με εντερική διατροφή, τα ποσοστά ύφεσης ήταν παρόμοια με εκείνους που έλαβαν στεροειδή.

Γενετική παραλλαγή

Μεγάλη μεταβλητότητα στην ανταπόκριση των ασθενών στην ανοσοδιατροφή χαρακτηρίζει όλες τις μελέτες που έχουν προσπαθήσει να δείξουν την αποτελεσματικότητα της. Πολλά γονίδια με ενιαία βάση αλλάζουν την περιοχή του ενεργοποιητή τους [μονονουκλεοτιδικοί πολυμορφισμοί (SNP)], γεγονός που επηρεάζει την ποσότητα του προϊόντος του γονιδίου που σχηματίζεται όταν ενεργοποιηθεί. Ιδιαίτερα ενδιαφέρον παρουσιάζεται όταν η ανοσοδιατροφή προκαλεί SNP σε γονίδια για την παραγωγή κυτοκινών και άλλων μορίων που επηρεάζουν τη φλεγμονώδη διαδικασία. Η κλινική έκβαση σχεδόν στο σύνολο των ασθενειών και των συνθηκών με των οποίων εφαρμόζεται η ανοσοδιατροφή επηρεάζεται από τους SNP [Paoloni-Giacobino A et al., 2003]. Επί του παρόντος, δεν υπάρχουν μελέτες σχετικά με τους γονιδιωματικούς παράγοντες που επηρεάζουν την αποτελεσματικότητα της ανοσοδιατροφής που να έχουν δημοσιευθεί.

Κατηγορίες Ασθενών και Ανοσοδιατροφή

Ανοσοδιατροφή σε ασθενείς με τραυματισμούς

Από τις περισσότερες ομάδες ασθενών, οι ασθενείς με τραυματισμούς είναι πιο πιθανό να έχουν καλή θρέψη κατά τη στιγμή της εισαγωγής τους στο νοσοκομείο. Σε αυτούς με σοβαρό τραυματισμό, η πρώιμη εντερική διατροφή, συνιστάται για να μειώσουν την διάσταση της επακόλουθης μόλυνσης [Moore EE & Jones TN, 1986], κυρίως γιατί η διάρκεια από μια ακραία συστηματική φλεγμονώδης αντίδραση είναι πιθανό να παραταθεί. Συνεπώς, ο πληθυσμός των ασθενών με κάποιο τραυματισμό είναι καλή ευκαιρία για να εξεταστεί η ανοσοδιατροφή σε σύγκριση με την πρότυπο εντερική σίτιση. Οι περισσότερες μελέτες αφορούν την τυχαιοποίηση μεταξύ μιας άνοσο-ενίσχυτικής φόρμουλας και μιας ισοαζωτούχας φόρμουλας ελέγχου, έχουν περιορισμένο μέγεθος δείγματος. Η μόνη μεγάλη μελέτη [Moore FA et al., 1994] δυστυχώς χρησιμοποίησε φόρμουλα ελέγχου χαμηλής περιεκτικότητας σε πρωτεΐνες και δεν ασχολήθηκε με το ζήτημα του κατά πόσον μια άνοσο-ενίσχυτική φόρμουλα είναι καλύτερη από τις ισοαζωτούχες κλασσικές φόρμουλες. Αυτά τα δεδομένα δεν είναι συντριπτικά υπέρ της ανοσοδιατροφής, παρόλο που υποδεικνύουν κάποιο όφελος. Οι μόνες δύο καλά-ελεγχόμενες μελέτες [Mendez et al., 1997 & Kudsk et al., 1996] που είχαν ριζικά διαφορετικά αποτελέσματα, η μια θετικά και η άλλη αρνητικά αποτελέσματα όσον αφορά την μείωση της πιθανότητας των λοιμωδών επιπλοκών. Η κύρια διαφορά ήταν ότι η έρευνα με θετικά αποτελέσματα χρησιμοποίησε μια πειραματική φόρμουλα που περιείχε κατά πολύ λιγότερη αργινίνη (6,6 σε σύγκριση με 14 g/L) και δεν περιείχε νουκλεοτίδια, αυξάνοντας έτσι, την εκτίμηση ότι τα ακριβή συστατικά της τροφής μπορεί να είναι υψίστης σημασίας.

Ανοσοδιατροφή σε ασθενείς που έχουν υποστεί χειρουργική επέμβαση για καρκίνο στο γαστρεντερικό σύστημα

Η δεύτερη ομάδα που μπορεί να επωφεληθεί από την ανοσοδιατροφή είναι οι ασθενείς που υποβάλλονται σε εκλεκτική χειρουργική επέμβαση ανώτερου γαστρεντερικού ή φαρυγγικού καρκίνου. Ο πιθανός υποσιτισμός καθιστά αυτόν τον πληθυσμό ευάλωτο σε μολυσματικές επιπλοκές. Η προεγχειρητική ολική παρεντερική διατροφή για 1 εβδομάδα σε ασθενείς με καρκίνο του γαστρεντερικού στην απώλεια βάρους έτεινε να μειώσει μετεγχειρητικές λοιμώξεις [Muller JM et al., 1982]. Μια πρόσφατη μελέτη από τον Braga et al. (2002) εστίασε σε ένα τέτοιο πληθυσμό με απώλειες βάρους >10% του σωματικού βάρους πάνω από τους περασμένους έξι μήνες, οι οποίοι τυχαία είχαν χωριστεί σε τρεις διαφορετικές αγωγές: προ-και μετεγχειρητική ανοσοδιατροφή, προεγχειρητική ανοσοδιατροφή και μετεγχειρητικά τους χορηγήθηκε ένα πρότυπο διάλυμα που ορίστηκε ως διάλυμα ελέγχου, ή μόνο μετεγχειρητικά το διάλυμα ελέγχου. Η ομάδα που έλαβε ανοσοδιατροφή τόσο πριν όσο και μετά την εγχείρηση είχε λιγότερες επιπλοκές από ότι εκείνοι που τρέφονται το διάλυμα ελέγχου μετεγχειρητικά. Παρά το γεγονός ότι η στατιστική ανάλυση δεν το επιβεβαίωσε αυτό, χρήση της ανοσοδιατροφής τόσο πριν όσο και μετά τη χειρουργική επέμβαση σε υποσιτισμένους ασθενείς έδειξε ότι μπορεί να είναι η καλύτερη δυνατή θεραπεία. Σε μια άλλη μελέτη με καρκίνο στο κεφάλι και τον τράχηλο, οι ασθενείς που δεν παρουσίασαν συνολικό όφελος από την ανοσοδιατροφή, η υποσιτισμένη υποομάδα που της δόθηκε αυτή η θεραπεία σε σύγκριση με το διατροφικό διάλυμα ελέγχου, επωφελήθηκε από την άποψη των επιπλοκών από λοιμώξεις και του τραυματισμούς. Όταν τα αποτελέσματα των εισηγμένων δοκιμών της ανοσοδιατροφής για το καρκίνο στο γαστρεντερικό εξετάστηκαν, φανερώθηκαν σημαντικά μειονεκτήματα στο σχεδιασμό της μελέτης [Riso S et al., 2000]. Οι μεγαλύτερες μελέτες [Senkal M et al., 1997, Senkal M et al., 1999] δεν είχαν σχεδιαστεί με πρόθεση να βοηθήσουν στην εύρεση θεραπείας. Η άλλη έρευνα στην οποία συμμετείχε μεγάλος αριθμός ασθενών με καρκίνο του γαστρεντερικού ήταν ότι των Bragas και Gianotti. Πολλές μελέτες δημοσίευσαν αυτοί οι συγγραφείς, χωρίς ωστόσο να αποτελούνται από τους ίδιους ασθενείς. Αυτή η έρευνα έχει δημοσιεύσει δύο βασικά πρωτόκολλα, εκτός από αυτά που αναφέρθηκαν παραπάνω: Είτε προεγχειρητική + μετεγχειρητική διατροφή (ανοσοδιατροφή σε σύγκριση με το πρότυπο διάλυμα) [Braga M et al., 1999, Gianotti L et al., 1999] είτε μόνο μετεγχειρητική διατροφή (ανοσοδιατροφή σε σύγκριση με το πρότυπο διάλυμα) που περιλάμβανε ολική παρεντερική διατροφή [Gianotti L et al., 1997, Braga M et al., 1998]. Φαίνεται ότι κάθε νέα έρευνα μπορεί να ανανεώσει την ανάλυση ενός υποπληθυσμού ασθενών τους ή να πραγματοποιήσουν μια επανάλυση με επιπλέον ασθενείς. Αυτό είναι ιδιαίτερα ανησυχητικό, διότι αυτό δεν επιτρέπει την προσεκτική αξιολόγηση των αποτελεσμάτων. Η πιο πρόσφατη δημοσίευση από την έρευνα αυτή ήταν μια τυχαίοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή της ανοσοδιατροφής σε σύγκριση με ενδοφλέβια χορήγηση υγρών σε ασθενείς που δεν ήταν σημαντικά υποσιτισμένοι

κατά την εγγραφή τους στην έρευνα και οι οποίοι δεν είχαν συμπεριληφθεί σε οποιαδήποτε προηγούμενη μελέτη [Gianotti L. et al., 2002]. Δύο υπομελέτες ανοσοδιατροφής πραγματοποιήθηκαν: μόνο προεγχειρητική διατροφή για 5 ημέρες και η άλλη υποομάδα προεγχειρητική και μετεγχειρητική διατροφή. Ένα σημαντικό πλεονέκτημα του ανοσοδιατροφής για μετεγχειρητικές λοιμώξεις και τη διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο βρέθηκε και στις δύο υπομελέτες.

Ανοσοδιατροφή σε ασθενείς στην εντατική μονάδα

Η ομάδα των ασθενών στη οποία είναι η πιο αμφίβολη για το αν υπάρχει κίνδυνος έναντι όφελος της ανοσοδιατροφής είναι εκείνοι που βρίσκονται στη ΜΕΘ. Η ετερογένεια των ασθενών αυτών είναι πιθανόν να είναι μεγαλύτερη από ότι σε ασθενείς με γαστρεντερικό καρκίνο ή τραυματισμό, έτσι, τα ποικίλα αποτελέσματα δεν πρέπει να προκαλούν έκπληξη. Τρεις μεγάλες έρευνες με ασθενείς της ΜΕΘ έχουν δημοσιευθεί [Galban C et al., 2000, Atkinson S, et al., 1998, Bower RH et al., 1995], αν και μια [Bower RH et al., 1995] χρησιμοποιεί μια ακατάλληλο διάλυμα έλεγχου που παρέχει λιγότερη ποσότητα πρωτεΐνης. Σε αυτή τη συγκεκριμένη μελέτη, υπήρχαν περισσότεροι θάνατοι στην ομάδα της ανοσοδιατροφής (NS) και κανένα όφελος. Η ανοσοδιατροφή μείωσε την θνησιμότητα σε μια δεύτερη μελέτη [Galban C et al., 2000], ενώ στην τρίτη (και μεγαλύτερη) [Atkinson S, et al., 1998] δεν βρήκαν καμία διαφορά από την ομάδα ελέγχου. Έτσι, είναι δύσκολο να συστηθεί η χρήση ανοσοδιατροφής σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών. Οι 2 μελέτες με τον κατάλληλη φόρμουλα έλεγχου (Galban C et al., 2000, Atkinson S, et al., 1998) αποκαλύπτουν ένα πιθανό λόγο για τα αντικρουόμενα αποτελέσματα: οι πολύ διαφορετικές αναλογίες των ασθενών που τροφοδοτήθηκαν επιτυχώς στις 2 μελέτες. Η επιτυχής σίτιση ορίστηκε στην αρχική μελέτη ως >833 ml/ημέρα και επιταχύνθηκε μόνο από το 26% των συμμετεχόντων. Η μελέτη δεν έδειξε κανένα όφελος από την ανάλυση της ομάδας της ανοσοδιατροφής με πρόθεση-για-θεραπεία (μολονότι το 26% των ασθενών με καλή θρέψη έδειξαν οφέλη σε σύγκριση με τους ασθενείς με καλή θρέψη από την ομάδα έλεγχου). Σε αντίθεση, τα επιπρόσθετα δεδομένα που δίνονται στο έγγραφο του Galban et al. (2000) υποδηλώνουν ότι περίπου το 84% των ασθενών που έλαβαν >820 mL/ημέρα ανοσοδιατροφής, παρουσίασαν μειωμένη θνησιμότητα.

Στην ακατάλληλη ελεγχόμενη μελέτη ΜΕΘ του Bower et al (1995), ακόμη και αν ήταν συνολικά αρνητική, η μείωση της διάρκειας της παραμονής στο νοσοκομείο σε ασθενείς με ανοσοδιατροφή σε σύγκριση με την χαμηλής-πρωτεΐνης φόρμουλα έλεγχου, βρέθηκε στην ομάδα που λάμβανε >821 mL/ημέρα (ενδεχομένως ήταν ασθενείς σε λιγότερο κρίσιμη κατάσταση). Δεν είναι σαφές κατά πόσον στον υπολογισμό για διάρκεια της παραμονής στο νοσοκομείο λαμβάνεται υπόψη ο αριθμός των θανάτων (με μεγαλύτερη εμφάνιση σε ασθενείς με την ανοσοδιατροφή, αν και όχι τόσο στατιστικά σημαντική).

Μία υποομάδα ασθενών ΜΕΘ, με τα εγκαύματα, εξετάστηκε σε 2 μελέτες της ανοσοδιατροφής [Gottschlich MM et al., 1990, Saffle JR et al., 1997]. Σε μία μόνο μελέτη όπου τα άτομα της ομάδας έλεγχου είχαν λάβει την κατάλληλη φόρμουλα

ελέγχου, και σε αυτή την μελέτη δεν αποδείχθηκε κανένα όφελος της ανοσοδιατροφής έναντι της συνήθους εντερικής σίτισης.

Μια εναλλακτική εξήγηση για την αναποτελεσματικότητα της ανοσοδιατροφής σε ορισμένες μελέτες με ασθενείς της ΜΕΘ είναι ότι ο πληθυσμός των ασθενών είναι τόσο βαριά άρρωστος όπου κανένας διατροφικός χειρισμός δεν μπορεί να είναι αρκετά ικανός για να μεταβάλλει την πορεία της ασθένειας.

Τα συστατικά της Ανοσοδιατροφής

Οι πιο δημοφιλείς φόρμουλες που έχουν μελετηθεί στο πλαίσιο αυτό είναι η Impact (Novartis Nutrition, Μινεάπολη) και η Immun-Aid (B Braun, Irvine, CA). Οι σημαντικές κλινικές ομοιότητες και αυτό που διακρίνει τις φόρμουλες αυτές από τις παραδοσιακές εντερικές φόρμουλες είναι η συμπερίληψη σημαντικών ποσοτήτων αργινίνης, ω-3 λιπαρών οξέων, και νουκλεοτιδίων (**Πίνακας 1**). Δεν είναι σαφές ποια συστατικά είναι τα πιο κατάλληλα για την ενίσχυση του ανοσοποιητικού, διότι τα συστατικά δεν έχουν δοκιμαστεί το καθένα ξεχωριστά.

Πίνακας 1(Impact: Novartis Nutrition, Minneapolis; Immun-Aid: B Braun, Irvine, CA.)

	Impact (gr/L)	Immun-Aid (gr/L)
Αμινοξέα	59	80
Αργινίνη	14,1	15
Γλουταμίνη	-	12
Λιπαρά οξέα	28	22
Ω-3 λιπαρά οξέα	2	1,1
Υδατάνθρακες	132	120
Νουκλεικά οξέα	1,3	1

Σε ανθρώπινες μελέτες, μερικοί συγγραφείς έχουν εξετάσει τους δείκτες της ανοσολογικής λειτουργίας, σαν ένα δείκτη για τα οριστικά κλινικά αποτελέσματα. Τα ενεργοποιημένα Τ λεμφοκύτταρα, η ιντερφερόνη-γ, και φυσικά φονικά κύτταρα (NK) αυξήθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ανοσοδιατροφή σε σύγκριση με την ομάδα ασθενών ελέγχου [Kemen M et al., 1995, Wu GH et al.,2001]. Οι συγκεντρώσεις της M και της G -ανοσοσφαιρίνης ήταν επίσης υψηλότερες στην πειραματική ομάδα [Kemen M et al., 1995]. Η φαγοκυττάρωση των πολυμορφοπύρηνων λευκοκυττάρων ενισχύθηκαν στις 2 μελέτες [Wu GH et al.,2001, Braga M et al., 1996], καθώς σε μια άλλη, αυξήθηκε ο αριθμός των λεμφοκυττάρων και το ποσοστό των Τ βοηθητικών κυττάρων [Riso S et al., 2000]. Η μετεγχειρητική

ιντερλευκίνη 6 και ο παράγοντας νέκρωσης όγκου μειώθηκαν με τη χρήση της πειραματικής ανοσοδιατροφής [Wu GH et al.,2001].

Αργινίνη

Τα αμινοξέα που παρέχονται στο σώμα ενδογενώς και εξωγενώς (aas) διαδραματίζουν ουσιαστικό ρόλο στην απόκριση του οργανισμού σε μόλυνση και τραυματισμό, στην πρωτεϊνοσύνθεση και στην σύνθεση βιοδραστικών μορίων [Grimble RF, Grimble GK,1998, Powanda MC, Beisel WR, 2003]. In-vivo μελέτες, δείχνουν ότι οι σπλαχνικοί ιστοί μεταβολίζουν το 20-96% της εντερικής πρόσληψης αμινοξέων [Burrin DG, Davis TA, 2004], το 58% των διατροφικών πρωτεϊνών εκχυλίζεται από την κλίνη σπλαχνικών και το 39% της πρόσληψης διατηρείται σ'αυτή [Fouillet H et al.,2003]. Κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι η εντερική ή παρεντερική παροχή της **αργινίνης** (π.χ. 8-20 g/d που αντιστοιχεί σε 1,5 -3,6 φορές η πρόσληψη αργινίνης κατά μέσο όρο των ενηλίκων) βελτιώνει λειτουργίες του ανοσοποιητικού συστήματος και τα κλινικά αποτελέσματα σε ασθενείς με εγκαύματα, καρκίνο, μόλυνση από HIV, τραύματα και σε σημαντικές γαστρεντερικές χειρουργικές επεμβάσεις [Field et al., 2002, Suchner et al., 2002]. Τα οφέλη υποδεικνύονται με την ενισχυμένη λειτουργία των T-κυττάρων, την αυξημένη παραγωγή αντισωμάτων, την επιταχυνόμενη επούλωση των πληγών ή μια μείωση στην έκταση της μόλυνσης, και ελάττωση στον αριθμό των ημερών του ασθενούς με χρήση πρόσθετης βοήθειας αναπνοής, στην εντατική μονάδα καθώς και στην νοσοκομειακή μονάδα.

Ωστόσο, αυτές οι φόρμουλες εμπεριέχουν L-αργινίνη, n-3 λιπαρά οξέα και νουκλεοτίδια, καθιστώντας ασαφές κατά πόσον το όφελος τους προέρχεται εξ ολοκλήρου από αργινίνη. Πρόσφατες μελέτες με ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε χειρουργείο, έχουν δείξει ότι αυτές οι φόρμουλες χορήγησης μπορεί να μειώσουν το κόστος του νοσοκομείου μειώνοντας την διάρκεια παραμονής και τη μείωση της πιθανότητας κάποιας μετεγχειρητικής μόλυνσης [Senkal et al, 1997, Braga et al, 1999]. Σε αντίθεση, τα οφέλη των συμπληρωμάτων αργινίνης σε ασθενείς σε κρίσιμη κατάσταση με σοβαρή σύνδρομο συστηματικής φλεγμονώδους απόκρισης, σήψης ή πολλαπλής ανεπάρκειας οργάνων είναι λιγότερο σαφείς [Suchner et al., 2002]. Αυτό είναι πιθανώς λόγω της πολύπλοκης φύσης του μεταβολισμού αργινίνης και της παραγωγής NO in vivo [Wu & Morris, 1998].

Η αργινίνη διεγείρει την λειτουργία των λεμφοκυττάρων και βελτιώνει επούλωση τραυμάτων [Efron D, Barbul A, 2000]. Παρόλα αυτά, η δυνατότητα των επιβλαβών αποτελεσμάτων του αμινοξέος, από τη δράση του ως πρόδρομη ουσία για την παραγωγή νιτρικού οξειδίου, έχει τεθεί υπό εξέταση. Η υπερβολική παραγωγή έχει συνδεθεί με τη θνησιμότητα στο σηπτικό σοκ [Feihl F et al., 2001].

Οι Bansal et al., (2003) εξέτασαν τους παράγοντες που περιορίζουν τη διαθεσιμότητα της αργινίνης, εντός και μεταξύ των ιστών. Σημαντικές οδοί ανταγωνίζονται για την μεταφορά της αργινίνης. Αυτές περιλαμβάνουν την διεγερσιμη συνθάση νιτρικού οξειδίου και δύο ισομορφές της αργινάσης (I και II). Κατά τη

διάρκεια της φλεγμονής επάγονται και τα τρία ένζυμα. Οι αργινάσες μέσα στα ανοσοκύτταρα ανταγωνίζονται με την συνθάση του νιτρικού οξειδίου (NOS) για την διαθεσιμότητα της αργινίνης στο εξωκυτταρικό περιβάλλον. Η συνθάση του νιτρικού οξειδίου μπορεί να περιορίσει την δραστηριότητα αργινάσης μέσω του σχηματισμού ενός ανασταλτικού μορίου, την υδροξυλο-L-αργινίνη. Οι αργινάσες είναι σημαντικές στη σύνθεση της ορνιθίνης, ένα πρόδρομο μόριο της προλίνης. Η προλίνη είναι σημαντική στην θεραπεία τραυματισμών με την ενσωμάτωσή της στο συνδετικό ιστό. Τα T-λεμφοκύτταρα μειώνεται όταν οι συγκεντρώσεις της πέφτουν κάτω από 40 mM (μια συγκέντρωση που είναι το μισό της κανονικής συγκέντρωσης στο πλάσμα). Έτσι, με περιορισμό της αργινίνης στο εξωκυτταρικό περιβάλλον, θα μπορούσαν δυνητικά οι αργινάσες να ρυθμίζουν την παραγωγή νιτρικού οξειδίου και άλλων «αργινίνο-εξαρτατόμενων» λειτουργιών του ανοσοποιητικού.

Το έντερο και η εντερική σίτιση των προδρόμων ουσιών της αργινίνης είναι σημαντικά στη διατήρηση ομοιόστασης της αργινίνης [Burrin DG, Davis TA, 2004]. Η σύνθεση της αργινίνης από προλίνη, στο μεταβολισμό «πρώτης διόδου», από το έντερο, παρέχει περίπου 50% της το σύνολο των αναγκών του σώματος [Bertolo RF, et al., 2003]. Η επαρκής σύνθεση ορνιθίνης είναι απαραίτητη για τη συντήρηση της λειτουργίας του ανοσοποιητικού.

Η ανεπάρκεια αργινίνης συνδέεται με καταστολή του πολλαπλασιασμού των T κυττάρων και των CD3, του απαραίτητου T-κυτταρικού υποδοχέα για την απόκριση του οργανισμού σε αντιγόνα [Rodriguez PC et al., 2002]. Η χαμηλή συγκέντρωση πλάσματος αργινίνης συνδέονται με νεκρωτική εντεροκολίτιδα (NEC). Ο όρος περιλαμβάνει ισχαιμία του εντέρου, προ-φλεγμονώδη παραγωγή κυτοκίνης και μια ανώριμη λειτουργία του βλεννογόνου των κυττάρων του ανοσοποιητικού και εμφανίζεται σε πρόωρα βρέφη που τροφοδοτούνται παρεντερικά [Huang Y et al., 2003]. Σε πρόωρα βρέφη, όταν η αργινίνη χορηγήθηκε, αρχικά παρεντερικά, και μετέπειτα εντερικά, για τις πρώτες 28 ημέρες της ζωής, η NEC επίπτωση μειώθηκε από 28% σε 7% [Amin HJ et al, 2002]. Ωστόσο, ο μηχανισμός είναι ασαφής, η παραγωγή νιτρικού οξειδίου, το οποίο είναι ένα αγγειοδιασταλτικό, και τα ανοσοενισχυτικά αποτελέσματα της αργινίνης μπορεί να εμπλέκονται στο μηχανισμό αυτό.

Είναι αξιοσημείωτο ότι πέντε χρόνια πριν η παρεντερική χορήγηση αργινίνης θεωρούνταν ένα νέο και πολύτιμο εργαλείο για τη βελτίωση της ανοσίας και για να επηρεαστεί ευεργετικά ο μεταβολισμός και η παθοφυσιολογία του καρκίνου και τραυματισμών. Εντυπωσιακά, στη τρέχον βιβλιογραφία η ενδοφλέβια προσέγγιση αργινίνης είναι σχεδόν απύσχα, ενώ έμφαση δίνεται στην εντερική διατροφή με αργινίνη. Πιθανώς οι προεξέχοντες εκθέσεις με τα μειονεκτημάτων των μεγάλων ποσοτήτων της παρεντερικής χορήγησης αργινίνης έχουν σιγά-σιγά αναγνωριστεί [Furst & Stehle, 1995]. Σε υγιή άτομα και σε ασθενείς που έχουν υποστεί χειρουργείο ή βρίσκονται στην εντατική μονάδα, η εντερική χορήγηση αργινίνης συνοδεύτηκε από αύξηση του πολλαπλασιασμού των λεμφοκυττάρων και μονοκυττάρων καθώς και ενισχυμένο σχηματισμό των T-βοηθητικών κυττάρων [Daly et al., 1988, Barbul,

1990, Cerra et al., 1990]. Μετά από χειρουργική επέμβαση για ορισμένες κακοήθειες σε ηλικιωμένους μετεγχειρητικούς ασθενείς, η συμπληρωματική χορήγηση αργινίνης (25g/d), ενίσχυσε την απόκριση των T λεμφοκυτταρικών στην φυτοαιμοσυγκολλητίνη και την κονκαβαλίνη A, και αύξησε τον αριθμό των CD4 [Daly et al., 1988]. Τα επίπεδα του ινσουλίνοεξαρτώμενου αυξητικού παράγοντα-1 ήταν περίπου 50% υψηλότερα, αντικατοπτρίζοντας την ανάπτυξη της έκκρισης ορμονών που προκαλείται από τα συμπληρώματα αργινίνης.

Νουκλεοτίδια

Τα νουκλεοτίδια είναι σημαντικά συστατικά για τη σύνθεση των DNA, RNA και των νουκλεοτιδίων αδενίνης. Η επαρκής σύνθεση νουκλεοτιδίων απαιτεί επαρκείς ποσότητες των πουρινών και των πυριμιδίων. Σε υγιή άτομα αυτά απορροφούνται αποτελεσματικά από τη διατροφή η οποία κανονικά περιέχει 1-2 g/d. Οι πουρίνες και πυριμιδίνες, είτε προέρχονται από de novo σύνθεση ή από τον κύκλο εργασιών RNA με τις «Οδούς διάσωσης». Στην περίπτωση της επαρκούς πρόσληψης πρωτεϊνών, η de novo σύνθεση είναι η κύρια πηγή των νουκλεοτιδίων με την γλουταμίνη να είναι ο μεγαλύτερος δότης αζώτου [Szondy & Newsholme, 1990]. Ο ρόλος των νουκλεϊκών οξέων είναι κρίσιμος επειδή η έκφραση των ενζύμων σύνθεσης στην de novo οδό είναι προφανώς μειωμένη κατά τη διάρκεια του καταβολικού στρες [Grimble, 1994]. Κατά τη διάρκεια μιας μόλυνσης, ή τραυματισμού η ζήτηση των νουκλεοτιδίων αυξάνεται προκειμένου να διευκολυνθεί η συνθετική ικανότητα των κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος [Jyonouchi, 1994, Kulkarni et al., 1994]. Η απουσία των νουκλεοτιδίων (πουρίνες και πυριμιδίνες) στην διατροφή έχει ως αποτέλεσμα μια εκλεκτική απώλεια των T-βοηθητικών λεμφοκυττάρων και την καταστολή της παραγωγής της ιντερλευκίνης (IL) 2 [VanBuren et al., 1994].

Τα παρεντερικά διαλύματα και η πλειονότητα των εντερικών διατροφών δεν περιλαμβάνει νουκλεοτίδια. Παρόλα αυτά, στην κλινική διατροφή, η επαρκής παροχή νουκλεοτιδίων μπορεί να είναι ένας κρίσιμος παράγοντας για την προώθηση της εντερικής λειτουργίας και της ανοσολογικής κατάστασης, όπως προτείνεται από ευρήματα πολλών πειραματικών μελετών [Kulkarni et al., 1994, VanBuren et al., 1994, LeLeiko & Walsh, 1995, Cosgrove, 1998]. Η μειωμένη ποσότητα νουκλεοτιδίων συσχετίστηκε με μειωμένη ακεραιότητα και λειτουργία βλεννογόνου, η οποία θα μπορούσε εν μέρει να προληφθεί ή να αντιστραφεί με χορήγηση δια στόματος ή ενδοφλεβίως αυτών των υποστρωμάτων [LeLeiko et al., 1987, Nunez et al., 1990, Iijima et al., 1993]. Η μειωμένη διαθεσιμότητα των νουκλεοτιδίων είναι συνδεδεμένη με την εξασθένηση των T-κυττάρων [VanBuren et al., 1983, 1990, Carver et al., 1990, Pizzini et al., 1990], με την αποδυνάμωση της δραστηριότητας των NK κυττάρων [Carver et al. 1990], την καθυστερημένη απόρριψη των αλλογενών μοσχευμάτων [VanBuren et al., 1983], την μειωμένη θνησιμότητα από τα μοσχεύματα έναντι σε αντιδράσεις του ξενιστή [Kulkarni et al., 1984], τον κατασταλαμένο πολλαπλασιασμό λεμφοκυττάρων [VanBuren et al., 1983, Kulkarni et

al., 1989), καθώς και την μειωμένη IL-2 παραγωγή [VanBuren et al., 1994]. Επιπλέον, η μειωμένη κυτταροφαγία [Fanslow et al., 1988] και μια μειωμένη κάθαρση των πειραματικώς εφαρμοζόμενων παθογόνων [Kulkarni et al., 1986] επάγονται από την διαιτητικές έλλειψη των νουκλεοτιδίων. Τα περισσότερα από αυτά τα αποτελέσματα θα μπορούσαν να αντιστραφούν με την προσθήκη των νουκλεοτιδίων στην διατροφή [Pizzini et al., 1990].

Γλουταμίνη

Η γλουταμίνη είναι σημαντική για τα ταχέως διαιρούμενα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος, για τη διατήρηση της λειτουργίας του εντερικού φραγμού και για τη σύνθεση των ενδογενών αντιοξειδωτικών όπως η γλουταθειόνη.

Η αποτελεσματικότητα των εντερικών συμπληρωμάτων γλουταμίνης έχει ήδη αξιολογηθεί [Garcia-de-Lorenzo A et al., 2003]. Σε ασθενείς με χημειοθεραπεία, η βλεννογονίτιδα άρχισε βελτιώνεται. Σε ασθενείς με μεταμόσχευση μυελού των οστών, σημειώθηκε μια τάση προς μειωμένη θνησιμότητα και μείωση της σοβαρότητας και της διάρκειας της βλεννογονίτιδας. Σε ασθενείς με ήπιας μορφής συνδρόμου του εντέρου δεν υπήρχε κανένα αποδεικτικό στοιχείο για τις ευεργετικές επιδράσεις της γλουταμίνης στη λειτουργία του εντέρου. Στη νόσο του Crohn, βρέθηκε μικρή βελτίωση στη διαπερατότητα του εντέρου. Οι ασθενείς σε κρίσιμη κατάσταση, είχαν μειωμένη εμφάνιση λοιμώξεων και φλεγμονής χωρίς όμως μείωση στη διάρκεια της παραμονής στο νοσοκομείο. Όταν οι ασθενείς με περιτονίτιδα έλαβαν, είτε την πρότυπη παρεντερική διατροφή, είτε ένα διάλυμα που περιέχει L-αλανυλ-L-γλουταμίνη, παρατηρήθηκαν χαμηλότερα ποσοστά θνησιμότητας στην τελευταία ομάδα (18.75 έναντι 11,7%) [Fuentes-Orozco C et al., 2004].

Η γλουταθειόνη είναι ζωτικής σημασίας στη συντήρηση της αντιοξειδωτικής αμύνας. Οι συγκεντρώσεις είναι υποβέλτιστες σε ένα ευρύ φάσμα κλινικών καταστάσεων όπως μόλυνση από HIV, ηπατίτιδα C λοίμωξη, κίρρωση, διαβήτης τύπου II, η ελκώδης κολίτιδα και έμφραγμα του μυοκαρδίου.

Υπάρχουν πολλοί τρόποι για αύξηση της σύνθεσης γλουταθειόνης όπως η παρόχη των τριών αμινοξέων που απαιτούνται, γλυκίνη, γλουταμινικό οξύ και κυστεΐνη. Η γλουταμίνη εύκολα μετατρέπεται σε γλουταμικό οξύ και μπορεί να είναι ένας από τους τρόπους με τους οποίους γλουταμίνη παράγει τις ευεργετικές επιδράσεις. Η κυστεΐνη και η μεθειονίνη δεν παραλαμβάνονται εύκολα από τα κύτταρα, αλλά οι πρόδρομες ουσίες της κυστεΐνης μπορεί να δοθούν, όπως για παράδειγμα η N-ακετυλο κυστεΐνη (NAC) ή L-2-οξοθειαζολιδινο-4- καρβοξυλικό (pro-κυστεΐνη).

Οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ των τριών πρόδρομων αμινοξέων για σύνθεση GSH παρατηρήθηκαν σε μία μελέτη in-vitro [Wessner B, et al., 2003]. Η γλουταμίνη ήταν πρωταρχικής σημασίας για τη σύνθεση GSH, και η NAC ήταν η μόνη σε θέση να

ενισχύσει τη σύνθεση GSH σε η παρουσία υποβέλτιστων συγκεντρώσεων της γλουταμίνης, η γλυκίνη ήταν αποτελεσματική μόνο σε συνθήκες παντελής έλλειψης γλουταμίνης. Το λιποϊκό οξύ, σε συνδυασμό με την γλουταμίνη, παράγει τις υψηλότερες κυτταρικές συγκεντρώσεις της GSH. Έτσι, μολονότι η γλουταμίνη είναι ένα σημαντικό υπόστρωμα για την σύνθεση της GSH, η ικανότητά της επηρεάζεται από την παρουσία των προδρόμων ουσιών για τα θειούχα αμινοξέα και την γλυκίνη.

Οι Sparan et al., (1998) κατέδειξαν την επίδραση της NAC για τη πρόιμη απόκριση και την έκβαση από σηπαιμικό σοκ. Ο αριθμός των ημερών στη μονάδα εντατικής θεραπείας μειώθηκε, καθώς επίσης και η ανάγκη για τεχνική υποστήριξη αναπνοής. Η δραστηριότητα NFκB και οι συγκεντρώσεις πλάσματος της IL-8 ήταν επίσης μειωμένες σε κριτικά πάσχοντες ασθενείς με σήψη [Rank N, et al., 2000, Paterson RL et al., 1999]. Σε ασθενείς με καρκίνο, παρατηρήθηκε αυξημένη εμφάνιση φλεγμονών, οξειδωτικού στρες και ανοσοκαταστολή. Σε ασθενείς με προχωρημένους όγκους, οι προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες ορού αυξήθηκαν, οι συγκεντρώσεις της IL-2 και της λεπτίνης μειώθηκαν, ο αριθμός των ελεύθερων ριζών αυξήθηκε καθώς τα αντιοξειδωτικά ένζυμα είχαν πέσει σε καταστολή. Μετρήθηκαν, επίσης, οι επιδράσεις της προσθήκης του α-λιποϊκού οξέος, NAC, και της αμιφωστίνης για τον κυτταρικό κύκλο των PBMC [Mantovani G et al., 2003 (1)]. Προγενέστερες μελέτες είχαν δείξει ότι το α-λιποϊκό οξύ και NAC έχει αποκαταστήσει τις in-vitro λειτουργίες των T-λεμφοκυττάρων [Mantovani G et al., 2000], διορθώνοντας μια ασυνήθιστα υψηλή συγκέντρωση των ROS και την χαμηλή συγκέντρωση της υπεροξειδάσης γλουταθειόνης [Mantovani G et al., 2002, Mantovani G et al., 2003 (2)].

Έχει υποστηριχθεί ότι η παρεντερική χορήγηση συμπληρωμάτων γλουταμίνης είναι προτιμότερη έναντι της εντερικής χορήγησης, καθώς διορθώνει τα επίπεδα γλουταμίνης στο πλάσμα πιο αποτελεσματικά [Lacey & Wilmore, 1990, Fish et al., 1997]. Από το σύνολο της εντερικής γλουταμίνης, το 50-70% καταναλώνεται από το γαστρεντερικό σωλήνα και το ήπαρ, και συνεπώς διατίθενται λιγότερη ποσότητα για να αυξηθεί η συγκέντρωση στο αίμα και στους μύες. Ωστόσο, το επιχείρημα αυτό παραβλέπει τα οφέλη της χορήγησης γλουταμίνης δια στόματος στη λειτουργία του γαστρεντερικού συστήματος.

Οι πρώτες μελέτες για τα συμπληρώματα γλουταμίνης περιείχαν ολική παρεντερική διατροφή (TPN), και επομένως παρακάμπτεται η γαστρεντερική οδός. Οι πρώτες μελέτες αντιμετώπισαν προβλήματα με παρεντερική χορήγηση συμπληρωμάτων λόγω της αστάθειας της γλουταμίνης στο διάλυμα, ωστόσο, αυτό το πρόβλημα έχει ξεπεραστεί με την ανάπτυξη των σταθερών διπεπτιδίων γλουταμίνης, όπου η γλουταμίνη δεσμεύεται με αλανίνη ή γλυκίνη. Το διπεπτίδιο υδρολύεται γρήγορα και μετατρέπεται σε ελεύθερο αμινοξύ μετά από ενδοφλέβια έγχυση [Furst & Stehle, 1993].

Οι πρώτες σημαντικές κλινικές μελέτες για την εξέταση του οφέλους της γλουταμίνης μέσω TPN διεξήχθησαν στο μυελό των οστών σε ενηλίκους ασθενείς με

μεταμόσχευση. Οι ασθενείς με μεταμόσχευση τυχαιοποιήθηκαν και τους χορηγήθηκε συμπλήρωμα γλουταμίνης TPN 24 ώρες μετά την επέμβαση. Τα αποτελέσματα ήταν ότι παρουσιάστηκαν λιγότερες κλινικές λοιμώξεις καθώς επίσης είχαν μια μειωμένη εμφάνιση μικροβιακού αποικισμού [McBurney et al., 1994]. Η μέση διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο μειώθηκε από 36 έως 29 μέρες. Σε μια άλλη δημοσίευση [Ziegler et al., 1998], η ίδια ομάδα ανέφερε ότι τα οφέλη σε αυτά στο πληθυσμό μπορεί να σχετίζονται με μια αύξηση της κυκλοφορίας των λεμφοκυττάρων, τόσο στο σύνολο των λεμφοκυττάρων αλλά και στα υποσύνολα των T λεμφοκυττάρων.

Έχει υπολογιστεί ότι ένας τυπικός μετεγχειρητικός ασθενής απαιτεί 0,3γρ γλουταμίνη /kg ανά ημέρα, που ισοδυναμεί με 20γρ για έναν ασθενή 60-70 κιλών. Σε πιο αγχωτικές καταστάσεις, όπως σε κάποιο τραυματισμό ή έγκυαμα, η απαίτηση του οργανισμού φτάνει έως 40g/ημέρα για να διορθωθεί το έλλειμμα (Furst & Stehle, 1993, Χαΐτ et al., 1996). Οι Griffiths et al., (1997) τυχαιοποίησαν ογδόντα τέσσερις σοβαρά άρρωστους ασθενείς με πολυοργανική ανεπάρκεια για να λάβουν είτε ένα συμπλήρωμα γλουταμίνης είτε ένα πρότυπο διάλυμα TPN. Μετά από 6 μήνες, επιβίωσαν περισσότερα άτομα με το διάλυμα της γλουταμίνης. Οι Houdijk et al., (1998) τυχαιοποίησαν εξήντα ασθενείς με τραυματισμούς και τους χορηγήθηκε είτε ένα πρότυπο διάλυμα εντερικής διατροφής είτε ένα που περιέχει 14,2 γρ γλουταμίνης/λίτρο τις πρώτες 48 ώρες από την εισαγωγή. Παρουσιάστηκε ένα σημαντικό μειωμένο ποσοστό μόλυνσεως στην ομάδα με το διάλυμα της γλουταμίνης. Υπήρξε επίσης μια σημαντική διαφορά στον αριθμό των ασθενών που ανέπτυξαν σήψη ανάμεσα στις δύο ομάδες.

Γενικότερα όμως, έχουν υπάρξει εκπληκτικά λίγες δημοσιευμένες έρευνες για τα συμπληρώματα γλουταμίνης σε μετεγχειρητικούς ασθενείς. Σε μια μελέτη με παρεντερική συμπληρωμάτα, σε μετεγχειρητικούς ασθενείς με καρκίνο του παχέους εντέρου όπου έλαβαν 0,3γρ γλουταμίνη /kg ανά ημέρα παρεντερικά για πέντε ημέρες. Στην ομάδα που έλαβε το συμπλήρωμα παρατηρήθηκε μια βελτιωμένη ισορροπία αζώτου, βελτιώθηκαν η λειτουργία των λεμφοκυττάρων και η παραμονή στο νοσοκομείο ήταν σημαντικά μειωμένη κατά 6,2 ημέρες [Morlion et al., 1998]. Οι O'Riordan et al., (1996) που χορήγησε ένα διάλυμα εμπλουτισμένο με γλουταμίνη TPN σε μετεγχειρητικούς ασθενείς με καρκίνο στο παχύ έντερο, παρατήρησε ενισχυμένες μιτογόνικες αποκρίσεις των T-κυττάρων.

Ταυρίνη

Η Ταυρίνη είναι ένα από τα πλέον άφθονα αμινοξέα σε πολλές τύπους κυττάρων, όπου οι ρόλοι του περιλαμβάνουν τη σταθεροποίηση της μεμβράνης, την ρύθμιση της όσμωσης (osmoregulation) και την ρύθμιση Ca ροής (Gaul & Rassin, 1979, Huxtable, 1992). Το ενδιαφέρον για την ταυρίνη ως ανοσοδιαμορφωτή παρήχθη από την ανακάλυψη της αντιοξειδωτικής ικανότητας και την ικανότητάς του να ενισχύει τα λευκοκυττάρα και να ρυθμίζει της απελευθέρωση των προ-φλεγμονωδών κυτοκινών [Gordon et al., 1986, Masuda et al., 1986, McLoughlin et al., 1991, Watson et al., 1994]. Τα στοιχεία δείχνουν ότι η ταυρίνη μπορεί να είναι μια ένα

εξαιρετικά απαραίτητο αμινοξύ. Η εντερική απορρόφηση έχει αποδειχθεί ότι μειώνεται κάτω από στρεσογόνες συνθήκες *in vitro* [O'Flaherty et al., 1997]. Η ενδοκυτταρική ταυρίνη στο γαστρεντερικό έχει επίσης δείξει να εξαντλείται σε ασθενείς με πολλαπλά τραύματα και σε ασθενείς με εκλεκτική χολοκυστεκτομή [Ahlman et al. 1995α, β]. Έχουμε δείξει ότι η χορήγηση συμπληρωματικής ταυρίνης σε εντερικά κύτταρα *in vitro* μπορεί να διατηρήσει τις τιμές απορρόφησης, να προωθήσει το κυτταρικό κύκλο των εντεροκυττάρων και την πρόληψη της απόπτωσης ή του κυτταρικού θανάτου που προκαλείται του άγχους, το οποίο σαφώς δείχνει μία γαστρεντερική τροφική επίδραση [L O'Flaherty et al., 1997].

Η ταυρίνη έχει επίσης δειχθεί ότι έχει ανοσοτροποποιητικές επιδράσεις. Έχει, πρόσφατα, ολοκληρωθεί μια κλινική δοκιμή στην οποία συμμετείχαν δεκαεπτά ηλικιωμένοι ασθενείς με εκλεκτική χειρουργική επέμβαση. Αυτή η έρευνα ήταν μια τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, η οποία εγκρίθηκε από το τοπική επιτροπή δεοντολογίας στο Beaumont Hospital, Δουβλίνο, συγκρίνοντας μια τυπική εντερική διατροφή με την εντερική διατροφή εμπλουτισμένη με ταυρίνη (1 mg / ml) κατά την περι-εγχειρητική περίοδο. Η διατροφή άρχισε 2 ημέρες πριν την επέμβαση, και συνεχίστηκε μέχρι την πέμπτη μετεγχειρητική ημέρα. Τα ποσοστά θνησιμότητας, η διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο και οι τυπικές βιοχημικές μεταβλητές ήταν παρόμοιες μεταξύ των δύο ομάδων. Ωστόσο, τα συμπληρώματα ταυρίνης φάνηκε να ρυθμίζουν το μετεγχειρητικό προφίλ των κυτοκινών. Οι δύο βασικές κυτοκίνες ρυθμίζονται από την ταυρίνη. Η προ-φλεγμονώδης κυτοκίνη IL-1β ήταν σημαντικά μειωμένη στις μετεγχειρητικές ημέρες 1, 3 και 5. Αντιστρόφως, η αντι-φλεγμονώδους κυτταροκίνη IL-10 ενισχύθηκε τις μετεγχειρητικές ημέρες 1 και 3. Τα καθαρά αποτελέσματα θα ήταν ευεργετικά για τον ασθενή. Απορυθμίζοντας μια κρίσιμη προ-φλεγμονώδης κυτοκίνη και ρυθμίζοντας μια αντι-φλεγμονώδης κυτοκίνη, μια πιο αποτελεσματική αντιμετώπιση της οξείας φάσης απάντησης θα ενισχύονταν. Αυτά τα οφέλη μπορεί να σχετίζονται με την παροχή της ταυρίνης κατά την οξείας φάσεως απόκριση. Πράγματι, τα επίπεδα ταυρίνης τόσο στο πλάσμα όσο και στον ορό ήταν υψηλότερα στην ομάδα που έλαβαν το συμπλήρωμα στην πρόωμη μετεγχειρητική περίοδο [L O'Flaherty et al., 1997].

Φωσφολιπίδια, διαλυτές φυτικές ίνες και προβιοτικά βακτήρια

Ο κατάλογος των πιθανών ανοσοθρεπτικών συνεχώς επεκτείνεται. Πολλά συστατικά των κυτταρικών μεμβρανών που ομαδοποιούνται ως φωσφολιπίδια, μπορούν επίσης να έχουν ανοσοδιεγερτικές επιδράσεις. Η φωσφατιδυλχολίνη και φωσφατιδυλνισιτόλη έχουν δειχθεί ότι μειώνουν την βακτηριακή μετατόπιση σε νίνο μετά 90% εκτομή του ήπατος [Wang et al., 1994]. Οι γαγγλιοσίδες μπορεί να έχουν ισχυρά αποτελέσματα επί των κυτταρικών αντιδράσεων του ανοσοποιητικού [Yamaguchi et al., 1997]. Τα οφέλη των φυτικών ινών για την υγεία είναι από πλέον τεκμηριωμένα. Οι διαλυτές ίνες έχουν ιδιαίτερα μελετηθεί σε σχέση με τη μείωση της χοληστερόλης και έχει πρόσφατα αξιοποιηθεί για τις επιδράσεις της στο γαστρεντερικό. Ειδικότερα, η πηκτίνη έχει αποδειχθεί ότι διεγείρει το λεμφικό ιστό που συνδέεται με το γαστρεντερικό σύστημα [Zaporozhets et al., 1991] και για την

προστασία του γαστρεντερικού βλεννογόνου έναντι οξειδωτικής βλάβης [Kohn & Keithly, 1989]. Τα οφέλη των φυτικών ινών της βρώμης και του κόμμι γκουάρ περιγράφονται παρόμοια με εκείνα της πηκτίνης. Τέλος, τα προβιοτικά βακτήρια όπως *Plantarum Lactobacillus* μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να αποτρέπουν τον αποικισμό της γαστρεντερικής οδού από παθογόνους οργανισμούς [Bengmark, 1998]. Επί του παρόντος, ένας τύπος φόρμουλας αναπτύσσεται η οποία περιέχει ίνες βρώμης έχουν που υποστεί ζύμωση από το *L. plantarum*.

Λιπαρά οξέα

Τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα (PUFA) και τα μονοακόρεστα λιπαρά οξέα (MUFA) επηρεάζουν τη παραγωγή κυτοκίνης και αποκρισιμότητα του ιστού.

Σε γενικές γραμμές, τα λίπη πλούσια σε ωμέγα-3 λιπαρά οξέα, ή μονοακόρεστα ή φτωχα σε ωμέγα-6 λιπαρά οξέα, μειώνουν την αποκρισιμότητα σε κυτοκίνες και τη συστηματική φλεγμονώδη απόκριση. Τα πλούσια σε λίπη ωμέγα-6 λιπαρά οξέα ασκούν το αντίθετο αποτέλεσμα. Επιπροσθέτως, τα λίπη πλούσια σε ωμέγα-3 και ωμέγα-6 λιπαρά οξέα καταστέλλουν πολλά στοιχεία της ανοσολογικής απόκρισης, ιδιαίτερα αυτά που αφορούν άμεσα λεμφοκύτταρα [Gimble RF, 1996].

Η πρόσληψη των μονοακόρεστων ή διαφορετικών τύπων MUFA επηρεάζει την σύνθεση φωσφολιπιδίων λιπαρών οξέων της μεμβράνης των κυττάρων του ανοσοποιητικού και των κυττάρων-στόχου των κυτοκίνων. Οι φωσφολιπίδες, ενεργοποιούνται κατά τη διάρκεια της απόκρισης σε τραύμα ή μόλυνση και οι προσταγλανδίνες (PG), τα λευκοτριένια (LT) και παράγονται άλλοι διαμεσολαβητές προερχόμενοι από λιπίδια. Η διατροφή με διαφορετικά λιπαρά οξέα θα οδηγήσει, έτσι, στην διαμόρφωση διαφορετικών κατατομών PG και LT και των άλλων διαμεσολαβητών. Η φύση αυτών των μεσολαβητών θα καθορίσουν την αντοχή της φλεγμονώδους απόκρισης. Τα συμπτώματα της φλεγμονής βελτιώνονται με ιχθυέλαιο σε ασθένειες με ρευματοειδή αρθρίτιδα, ψωρίαση, άσθμα, πολλαπλή σκλήρυνση, Νόσο του Crohn, ελκώδης κολίτιδα [Calder PC, 1997].

Τα ωμέγα-3 λιπαρά οξέα έχουν αντιφλεγμονώδεις δράσεις και δρουν με τουλάχιστον τρεις μηχανισμούς. Πρώτον, επηρεάζοντας τα φωσφολιπίδια της μεμβράνης με αποτέλεσμα την παραγωγή μεσολαβητών λιπιδίων με χαμηλότερη βιοδραστικότητα από εκείνη που προκύπτει από τα φωσφολιπίδια που προέρχονται από ωμέγα-6 λιπαρά οξέα. Πρώτιστος μεταξύ αυτών των αποτελεσμάτων είναι απορύθμιση της παραγωγής PGE2. Δεύτερον, τα ωμέγα-3 λιπαρά οξέα (εικοσαπενταενοϊκό οξύ (EPA)) ενεργούν ως αγωνιστής για τους υποδοχείς που ενεργοποιούν τον πολλαπλασιασμό κάποιων αντιφλεγμονωδών ουσιών [Cabrerero A, et al., 2002]. Τρίτον, τα ωμέγα-3 λιπαρά οξέα σταθεροποιούν το NFκB / IκB σύμπλοκο καταστέλλοντας έτσι την ενεργοποίηση των γονιδίων που εμπλέκονται στη φλεγμονώδη διαδικασία [Zhao Y et al., 2004].

Ο Heyland et al., (1998) προτείνει ότι η ενδοφλέβια χορήγηση λιπιδίων αυξάνει την θνησιμότητα και τις επιπλοκές σε ασθενείς σε κρίσιμη κατάσταση. Αυτά τα αποτελέσματα μπορεί να οφείλονται στα υψηλά επίπεδα έγχυσης ωμέγα-6 λιπαρών οξέων. Η πνευμονική βλάβη είναι μια επιπλοκή της παρεντερικής χορήγησης λιπιδίων. Σε μια μελέτη με 13 ασθενείς με μηχανισμό αναπνοής ARDS στους οποίους χορηγήθηκε ενδοφλέβιος ορός ή ένα γαλάκτωμα με μεσαίες ή μεγάλες αλυσίδες τριγλυκεριδίων, η λειτουργία των πνευμόνων τους, υπέστη επιδείνωση στην οξυγόνωση, πνευμονική αγγειακή αντίσταση, μαζί με μια αύξηση στην πρωτεΐνη, στα φωσφολιπίδια, στον παράγοντα ενεργοποίησης αιμοπεταλίων και των ουδετεροφίλων [Lekka ME et al., 2004]. Ωστόσο, η παρεντερική χορήγηση ιχθυελαίου μπορεί να ασκήσει ευεργετικές επιδράσεις σε ασθενείς με σήψη. Πρότυπα έλαια από λαχανικά πλούσια με ωμέγα-6 ή ιχθυέλαιο πλούσιο με ωμέγα-3 εγχύθηκαν σε 19 ασθενείς (9 έναντι 10 ασθενών, αντίστοιχα) και μετρήθηκαν, μετά από χορήγηση 10ng/ml LPS, τα εξής: η σύνθεση λιπαρών οξέων της κυτταρικής μεμβράνης των μονοπύρηνων κυττάρων και η ex-vivo παραγωγή και της IL-1β, -6 ή 8 και η παραγωγή TNF-α ως απόκριση σε διέγερση. Οι μετρήσεις έγιναν κατά τη διάρκεια μιας χρονικής πορείας των 18 ημερών. Η παραγωγή κυτταροκινών ενισχύθηκε αξιοσημείωτα κατά τις πρώτες 6 ημέρες της μελέτης στην ομάδα που έλαβε το έλαιο πλούσιο σε ωμέγα-6, ενώ δεν παρατηρήθηκε τίποτα παρόμοιο στην δεύτερη ομάδα [Mayer K et al., 2003 (1)]. Η χορήγηση ιχθυελαίου, όχι μόνο μείωσε την ικανότητα των μονοπύρηνων κυττάρων για παραγωγή κυτοκινών, αλλά επίσης μείωσε την έκταση της πρόσφυσης των μονοκυττάρων-ενδοθηλίου και τη διαενδοθηλιακή μετανάστευση μονοκυττάρων [Mayer K et al., (2003) (2)].

Για να διατηρούνται τα ευεργετικά αποτελέσματα της αντικατάστασης της γλυκόζης με τα λιπίδια σε TPN αποφεύγοντας τις εν δυνάμει βλαβερές συνέπειες των υψηλών δόσεων των ωμέγα-6 λιπαρά οξέα, έχουν δημιουργηθεί και χορηγηθεί μίγματα λιπαρών οξέων. Μια στρατηγική είναι είτε αραιώνοντας τα ωμέγα-6 λιπαρά οξέα με τριγλυκερίδια μέσης αλύσου (MCT) ή μονοακόρεστα (με ανάμιξη MCT και ελαιολάδου) είτε βελτιώνοντας τη ισορροπία των ωμέγα-3 προς ωμέγα-6 λιπαρά οξέα, με την προσθήκη ελαιολάδου και τα ιχθυελαίου. Στην τελευταία αυτή στρατηγική η ω-3/ω-6 αναλογία αλλάζει από 1/7 σε 1/2. Οι Schulzki et al., χορήγησαν σε μια ομάδα χειρουργημένων ασθενών ένα ισοαζωτούχο και ισοθερμιδικό μίγμα από έλαιο σόγιας, τριγλυκερίδια μεσαίας αλύσου, ελαιόλαδο, και ιχθυελαίου (SMOF) σε μια διπλή τυφλή τυχαιοποιημένη μελέτη. Αυτό έφερε σαν αποτέλεσμα μια μείωση στην αναλογία των λευκοτριενίων B4/B5 που παράγονται από PBMC. Τα λευκοτριενία B5 είναι μια μορφή των λευκοτριενίων πολύ λιγότερο ισχυρή από την LTB 4 [Schulzki C et al., 1999]. Επίσης, η διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο μειώθηκε κατά 2 ημέρες σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με SMOF.

Λίγες μελέτες που έχουν χρησιμοποιήσει τα ω-3 λιπαρά οξέα σε εντερικές φόρμουλες έχουν δείξει κάποιο όφελος. Ο Kenler et al., (1996) που ενσωμάτωσε τα ω-3 λιπαρά οξέα σε ένα ιχθυέλαιο σε μετεγχειρητικούς ασθενείς με καρκίνου στο γαστρεντερικό σύστημα και σύγκρινε τα αποτελέσματα με αυτά της ομάδας ελέγχου

διατροφής. Η διάρκεια παραμονής ήταν ίδια και στις δυο ομάδες και επίσης, στο υποσύνολο των ασθενών που ανέχεται 40 ml/h, η ομάδα με την αγωγή ιχθυελαίου είχε μεγαλύτερη γαστρεντερική ανοχή της διατροφής από ότι η ομάδα ελέγχου.

Ο Gadek et al (1999) μελέτησε ασθενείς της MEΘ με οξύ αναπνευστικό σύνδρομο και ανέφερε μια μείωση της διάρκειας χρήσης τεχνητής υποστήριξης αναπνοής καθώς επίσης και στο ποσοστό μόλυνσης στην τυχαίοποιημένη ομάδα που έλαβε ιχθυέλαιο, παρόλο που αυτό που χορηγήθηκε ήταν σε συνδυασμό ω- 6 PUFA και γ-Λινολενικό οξύ. Ωστόσο, η χρήση εικοσαπενταενοϊκού οξέος (με την σημαντική παρουσία των ω-3 PUFA στις θρεπτικές φόρμουλες) κατευθύνει τον μεταβολισμό του γ-λινολενικού οξέος προς δι-ομο-γ-λινολενικό οξύ, το οποίο είναι ένα πρόδρομο της 1-σειράς των εικοσανοειδή (λιγότερο φλεγμονώδη), αντί προς το αραχιδονικό οξύ. Ο Gogos et al. (1998), τυχαία, χορήγησε σε καρκινοπαθείς ω-3 συμπληρώματα ή ένα εικονικό φάρμακο και παρουσιάστηκε βελτίωση αναλογίες των T βοηθητικών για την καταστολή κύτταρων και την ομαλοποίηση των μειωμένων συγκεντρώσεων του παράγοντα νέκρωσης όγκου α στην υποσιτισμένη υποομάδα που χορηγήθηκε το ιχθυέλαιο. Ωστόσο, η δύναμη του αντιφλεγμονώδης επίδραση των ω-3 PUFA από μόνη της είναι ουσιαστικά ασθενέστερη από ότι απαιτείται για την καταπολέμηση μιας σοβαρής ασθένειας. Επιπλέον, σε ορισμένες κλινικές καταστάσεις, η χρήση καθαρά αντιφλεγμονωδών στρατηγικών μπορεί να είναι αντιπαραγωγική, έτσι απαιτούνται περισσότερες τυχαίοποιημένες κλινικές δοκιμές με ανοσοδιατροφή.

Συμπέρασμα

Διάφορες εντερικές φόρμουλες είναι διαθέσιμες που περιέχουν υποστρώματα που θεωρούνται ευεργετικά, π.χ. γλουταμίνη, αργινίνη, νουκλεοτίδια και η-3 λιπαρά οξέα, όπως καθώς Se, βιταμίνες E, C και A και β-καροτένιο, σε διάφορες συγκεντρώσεις. Το κλινικό όφελος από αυτές τις άνοσο-ρυθμιστικές δίαιτες στις ατομικές μετρήσεις για την κυτταρική άμυνα έχει δείχθει σε μετεγχειρητικούς ή μετατραυματικούς ασθενείς (Cerra, 1991, Daly et al., 1992, Moore, 1994, Kemen et al., 1995), αλλά οι επιπτώσεις της ακριβής εντερικής προετοιμασίας θα πρέπει να διευκρινιστούν περισσότερο. Πράγματι, θα ήταν απαραίτητο να αποδειχθεί η ενίσχυση της λειτουργίας της κυτταρικής άμυνας σε συνδυασμό με μια βελτίωση στα κλινικά αποτελέσματα και τη νοσηρότητα. Προς το παρόν, υπάρχουν πολλές κλινικές μελέτες με άνοσο-ρυθμιστικές δίαιτες που δείχνουν σαφείς ενδείξεις για μειωμένη συχνότητα των λοιμωδών επιπλοκών, μια μειωμένη διάρκεια ανάγκης για τεχνητή υποστήριξη αναπνοής, μια μικρότερη παραμονή στη μονάδα εντατικής φροντίδας, καθώς και στο νοσοκομείο, και μειωμένο κόστος νοσηλείας (Zaloga, 1998).

Πράγματι, τα κατάλληλα μέτρα για την υποκειμενική κλινική αξιολόγηση είναι απαραίτητη προϋπόθεση για την κατάταξη των πολλαπλών ανοσολογικών ρυθμίσεων. Υπάρχουν ασθενείς οι οποίοι χαρακτηρίζονται ως ανοσοκαταστολικοί, ή απειλούμενοι από λοιμώξεις χωρίς όμως να πάσχουν από κεραυνοβόλο συστηματική λοίμωξη. Αυτή η ομάδα ασθενών περιλαμβάνει, μετεγχειρητικούς με όγκο ασθενείς

μετά από χημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία, ασθενείς χειρουργείου με λοιμώξεις του τραύματος ή μαζικής μετάγγισης, καθώς και εκείνους με πολλαπλά τραύματα ή εγκαύματα. Αυτοί οι ασθενείς αποτελούν τέλειους υποψήφιους για την ανοσοδιατροφή. Οι ασθενείς που πάσχουν ήδη από μια σοβαρή μορφή της SIRS ή σήψης μπορεί απαιτούν προσοχή κατά την επιλογή των κατάλληλων ανοσοθεραπευτικών συστατικών. Τα υποστρώματα που έχουν αντι-φλεγμονώδεις ιδιότητες θα μπορούσαν να είναι ιδιαίτερης αξίας, ενώ η χρήση των προ-φλεγμονωδών υποστρωμάτων, όπως η αργινίνη, πρέπει να αποφευχθούν.

Ελλείψεις και παγίδες με την χρήση ανοσοδιατροφής

Αρκετές από τις πρόσφατες κλινικές μελέτες έχουν ανεπαρκώς σχεδιαστεί. Μεγάλο μέρος της κριτικής αφορά τον χαρακτηρισμό των ασθενών. Συχνά οι δίαιτες ελέγχου δεν ήταν ισοαζωτούχες και / ή ισοενεργειακές. Πολλές μελέτες απέτυχαν να καθορίσουν το κρίσιμο κατώτερο όριο ανοχής σχετικά με τον όγκο του εντερικού θρεπτικού παρασκευάσματος. Αυτός ο παράγοντας είναι υψίστης σημασίας, αφότου η ανοσορύθμιση είναι ευεργετική σε ασθενείς που λαμβάνουν την απαραίτητη ελάχιστη ποσότητα του εντερικού παρασκευάσματος. Επιπλέον, οι ομάδες έρευνας συχνά δεν ήταν διαμερισμένες σε σχέση με τη σοβαρότητα της ασθένειας ή με το αναμενόμενο αποτέλεσμα, με αποτέλεσμα να υπάρχουν δυσκολίες στην ανάλυση υποομάδων. Ομοίως, διάφορες μελέτες χρησιμοποίησαν διαφορετικά παρασκευάσματα με ασυνεπή ποσοστό των επιμέρους ανοσοδιαμορφωτικών υποστρωμάτων. Το μείζον ερώτημα αν θα μπορούσε να είναι εάν τα οφέλη της ανοσοδιατροφής σε ασθενείς που πάσχουν από σοκ, σήψη, και ανεπάρκεια οργάνων είναι παρόμοια με εκείνα σε μετρίως-τραυματισμένους χειρουργημένους ασθενείς. Στο πλαίσιο αυτό πρέπει να σημειωθεί ότι οι υφιστάμενες μετα-αναλύσεις δεν έδειξαν καμία βελτίωση στην προηγούμενη ομάδα ασθενών, αλλά αποδεικνύεται μάλλον μια τάση προς ένα ελλιπές αποτέλεσμα (Beale et al 1999, Heys et al., 1999). Ειδικότερα, η πολυκεντρική μελέτη από Bower et al. (1995) έδειξε μια ανησυχητική τάση προς αύξηση της θνησιμότητας στους πιο βαριά ασθενείς με χρήση της ανοσοδιατροφής. Επιπλέον, η υψηλότερη θνησιμότητα, η μεγαλύτερη διάρκεια νοσηλείας, η μεγαλύτερη διάρκεια με τεχνητή υποστήριξη αναπνοής και η αύξηση του κόστους θεραπείας παρατηρήθηκαν σε μια υποομάδα ασθενών με εγκαύματα που έλαβαν την ενισχυτική φόρμουλα του ανοσοποιητικού (Saffle et al., 1997). Παρομοίως, η αυξημένη παραμονή στην εντατική μονάδα περίθαλψης και νοσηλείας, αυξημένη διάρκεια με τεχνητή υποστήριξη αναπνοής και η αυξημένη συχνότητα εμφάνισης της πνευμονικής ανεπάρκειας του οργάνου αναφέρθηκαν σε ασθενείς με δίαιτες που ενισχύουν το ανοσοποιητικό (Mendez et al., 1996,1997). Τα αποτελέσματα αυτά μπορεί να είναι μια σοβαρή προειδοποίηση προς την απεριόριστη χρήση της ανοσοδιατροφής στους πιο βαριά ασθενείς. Θα πρέπει να τονιστεί ότι τα υποστρώματα προορίζονται για την τόνωση της κυτταρικής λειτουργίας της άμυνας, δεν προκαλούν ταυτόχρονα αύξηση της συστηματικής φλεγμονής αν χρησιμοποιείται σε βαριά ασθενείς.

Βιβλιογραφία

1. Abumrad NN & Barbul A (2004) The use of arginine in clinical practice. In *Metabolic & Therapeutic Aspects of Amino Acids in Clinical Nutrition*, 2nd ed., pp. 595–611 [LA Cynober, editor]. Boca Raton, FL: CRC Press.
2. Aderem A, Underhill DM, (1999), Mechanisms of phagocytosis in macrophages. *Annu Rev Immunol* 17:593–623.
3. Ahlman B, Ljungqvist O, Andersson K & Wernerman J (1995a) Free amino acids in the human intestinal mucosa; impact of surgery and critical illness. *Clinical Nutrition* 14, 54–55.
4. Ahlman B, Ljungqvist O, Persson B, Bindsley L & Wernerman J (1995b) Intestinal amino acid content in critically ill patients. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 19, 272–278.
5. Aldhahi W, Hamdy O (2003) Adipokines, inflammation, and the endothelium in diabetes. *Curr Diab Rep* 3:293–298.
6. Ames BN (2006) Low micronutrient intake may accelerate the degenerative diseases of aging through allocation of scarce micronutrients by triage. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 103, 17589–17594.
7. Amin HJ, Zamora SA, McMillan DD, et al. (2002) Arginine supplementation prevents necrotizing enterocolitis in the premature infant. *J Pediatr*; 140:425–431
8. Anderson R. (1995), The activated neutrophil-formidable forces unleashed. *S Afr Med J* 85:1024–8.
9. Anderson R, Smit MJ, Joone GK, van Staden AM. (1990) Vitamin C and cellular immune functions. Protection against hypochlorous acid-mediated inactivation of glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase and ATP generation in human leukocytes as a possible mechanism of ascorbate-mediated immunostimulation. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 587, 34–48
10. Arai K, Lee F, Miyajima A, Miyatake S, Arai N, Yotoka T, (1990), Cytokines: co-ordinators of immune inflammatory responses. *Annu. Rev. Biochem.* 59:783
11. Ardawi MSM & Newsholme EA (1983) Glutamine metabolism in lymphocytes of the rat. *Biochem J* 212, 835–842.
12. Arnalich F, Garcia-Palomero E, Lopez J, et al.(2000) Predictive value of nuclear factor kappaB activity and plasma cytokine levels in patients with sepsis. *Infect Immun* 68:1942-1945.
13. Atkinson S, Sieffert E, Bihari D.(1998) A prospective, randomized, double-blind, controlled clinical trial of enteral immunonutrition in the critically ill. *Guy's Hospital Intensive Care Group. Crit Care Med* 26:1164–72.
14. Aukrust P, Mueller F, Ueland T, Svardal A, Berge R & Froland SS (2000) Decreased vitamin A levels in common variable immunodeficiency: vitamin A

- supplementation in vivo enhances immunoglobulin production and downregulates inflammatory responses. *Eur J Clin Invest* 30, 252–259.
15. Baggiolini M (1995), Activation and recruitment of neutrophil leukocytes. *Clin Exp Immunol* 101(Suppl 1):5–6.
 16. Bailey LB & Gregory JF III (2006). Folate. In *Present Knowledge in Nutrition*, 9th ed., chapter 22, pp. 278–301 [BA Bowman and RM Russel, editors]. Washington, DC: ILSI Press.
 17. Bansal V & Ochoa JB (2003) Arginine availability, arginase, and the immune response. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 6, 223–228.
 18. Barbul A (1990) Arginine and immune function. *Nutrition* 6, 53–58.
 19. Barone J, Hebert JR. Reddy MM. (1989) Dietary fat and natural-killer-cell activity. *Am J Clin Nutr* 50:861-7.
 20. Barreto ML, Santos LMP, Assis AMO, Araujo MP, Farenzena GG, Santos PA & Fiaccone RL (1994) Effect of vitamin A supplementation on diarrhoea and acute lower-respiratory tract infections in young children in Brazil. *Lancet* 344, 228–231.
 - Basu, T K (1996) *Vitamins in Human Health and Disease*. CAB International, Wallingford, Oxon, 1–345.
 21. Bassit RA, Sawada LA, Bacurau RFP, Navarro F, Martins E Jr, Santos RVT, Caperuto EC, Rogeri P & Costa LFBP (2002) Branched-chain amino acid supplementation and the immune response of long-distance athletes. *Nutrition* 18, 376–379.
 22. Bastard JP, Maachi M, Lagathu C, Kim MJ, Caron M, Vidal H, Capeau J, Feve B (2006) Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance. *Eur Cytokine Netw* 17:4–12.
 23. Basu S & Dasgupta PS (2000) Dopamine, a neurotransmitter, influences the immune system. *J Neuroimmunol* 102, 113–124.
 24. Baum MK, Miguez-Burbano MJ, Campa A, Shor-Posner G (2000) Selenium and interleukins in persons infected with human immunodeficiency virus type 1. *J. Infect. Dis.* 182, S69–S73
 25. Beale JR, Bryg DJ & Bihari DJ (1999) Immunonutrition in the critically ill: A systematic review of clinical outcome. *Critical Care Medicine* 27, 2799–2805
 26. Beard JL (2001) Iron biology in immune function, muscle metabolism and neuronal functioning. *J Nutr.* 131: 568S-580S.
 27. Beaton GH, Martorell R, Aronson KJ, Edmonston B, McCabe G, Ross AC & Harvey B. (1993) Effectiveness of vitamin A supplementation in the control of young child morbidity and mortality in developing countries. Geneva: Subcommittee on Nutrition, Administrative Committee on Coordination; World Health Organization; State of the Art Discussion Paper No 13.
 28. Beck MA. (2000) Nutritionally induced oxidative stress: effect on viral disease. *Am. J. Clin. Nutr.* 71, 1676S–1679S.
 - Biesalski HK & Grimm P (2005) *Pocket Atlas of Nutrition*. Georg Thieme Verlag, Germany
 29. Beck FWJ, Prasad AS, Kaplan J, Fitzgerald JT, Brewer GJ. (1997) Changes in cytokine production and T cell subpopulations in experimentally induced zinc-deficient humans. *Am. J. Physiol.* 272, E1002–E1007.

30. Bell MV, Sargent JR (1987) Effects of the fatty acid composition of phosphatidylserine and diacylglycerol on the in vitro activity of protein kinase C from rat spleen: influences of (n-3) and (n-6) polyunsaturated fatty acids. *Comp. Biochem. Physiol. B* 86, 227–232.
31. Berg AH, Scherer PE (2005) Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular disease. *Circ Res* 96: 939-949
32. Berry EM, Hirsch J, Most J, McNamara DJ, Cunningham-Rundles S. (1987) Dietary fat, plasma lipoproteins, and immune functions in middle-aged American men. *Nutr Cancer* 9:129-42.
33. Bertolo RF, Brunton JA, Pencharz PB, Ball RO (2003) Arginine, ornithine, and proline interconversion is dependent upon small intestinal metabolism in neonatal pigs. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 284:E915—E922.
34. Bhutta ZA, Black RE, Brown KH, Gardner JM, Gore S, Hidayat A, Khatun F, Martorell R, Ninh NX, Penny ME, Rosado JL, Roy SK, Ruel M, Sazawal S, Shankar A (1999) Prevention of diarrhea and pneumonia by zinc supplementation in children in developing countries: pooled analysis of randomized controlled trials. Zinc Investigators' Collaborative Group. *J. Pediatr.* 135, 689–697.
35. Biesalski H.K. & Grimm P (2005) Pocket Atlas of Nutrition. Georg Thieme Verlag, Germany
36. Boca Raton, FL: CRC Press Ogle CK, Ogle JD, Mao JX, Simon J, Noel JG, Li BG & Alexander JW (1994) Effect of glutamine on phagocytosis and bacterial killing by normal and pediatric burn patient neutrophils. *J Parenter Enter Nutr* 18, 128–133.
37. Bogdan CT, Rollingshoff M & Diefenbach A (2000) The role of nitric oxide in innate immunity. *Immunol Rev* 173, 17–26
38. Bohrer H, Qiu F, Zimmermann T, et al. (1997) Role of NfkappaB in the mortality of sepsis. *J Clin Invest* 100:972-985.
39. Bonham M, O'Connor JM, Hannigan BM & Strain JJ (2002) The immune system as a physiological indicator of marginal copper status? *Br J Nutr* 87, 393–403
40. Borregaard N, Kjeldsen L, Lollike K, Sengelov H. (1995), Granules and secretory vesicles of the human neutrophil. *Clin Exp Immunol*;101(Suppl 1): 6–9.
41. Bower RH, Cerra FB, Bershadsky B, et al. (1995) 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* 23: 436–49.
42. Bower RH, Cerra FB, Bershadsky B, Licari JJ, Hoyt DB, Jensen GL, Van Buren CT, Rothkopf MM, Daly JM & Adelsberg BR (1995) Early enteral administration of a formula (Impact®) supplemented with arginine, nucleotides and fish oil in intensive care patients: Results of a multicenter, prospective, randomized clinical trial. *Critical Care Medicine* 23, 436–449.
43. Brand K (1987) Role of ornithine decarboxylase on glycolytic enzyme-induction during thymocyte proliferation. *J Biol Chem* 262, 15232–15235.

44. Braga M, Gianotti L, Cestari A, et al. (1996) Gut function and immune and inflammatory responses in patients perioperatively fed with supplemented enteral formulas. *Arch Surg* 131:1257–64.
45. Braga M, Gianotti L, Nespoli L, Radaelli G, Di Carlo V (2002) Nutritional approach in malnourished surgical patients: a prospective randomized study. *Arch Surg* 137:174–80.
46. Braga M, Gianotti L, Radaelli G, et al. (1999) Perioperative immunonutrition in patients undergoing cancer surgery: results of a randomized double-blind phase 3 trial. *Arch Surg* 134:428–33.
47. Braga M, Gianotti L, Radaelli G, Vignali A, Mari G, Gentilini O & DiCarlo V (1999) Perioperative immunostimulation in patients undergoing cancer surgery: results of a randomized double-blind phase 3 trial. *Arch Surg* 134, 428–43
48. Braga M, Gianotti L, Vignali A, Cestari A, Bisagni P, Di Carlo V. (1998) Artificial nutrition after major abdominal surgery: impact of route of administration and composition of the diet. *Crit Care Med* 26:24–30
49. Bretkreutz R, Pittack N, Nebe CT, Schuster D, Brust J, Beichert M, Hack V, Daniel V, Edler L & Droge W (2000) Improvement of immune functions in HIV infection by sulfur supplementation: two randomized trials. *J Mol Med* 78, 55–62.
50. Brennan LA, Morris GM, Wasson GR, Hannigan BM, Barnett YA (2000) The effect of vitamin C or vitamin E supplementation on basal and H₂O₂-induced DNA damage in human lymphocytes. *Br. J. Nutr.* 84, 195–202. Brock JH, Mulero V (2000) Cellular and molecular aspects of iron and immune function. *Proc. Nutr. Soc.* 59, 537–540
51. Bronte V & Zanovello P (2005) Regulation of immune responses by L-arginine metabolism. *Nat Rev Immunol* 5, 641–654
52. Brouard C, Pascaud M (1993) Modulation of rat and human lymphocyte function by n-6 and n-3 polyunsaturated fatty acids and acetylsalicylic acid. *Ann. Nutr. Metab.* 37, 146–159.
53. Bunout D, Barrera G, Hirsch S, Gattas V, de la Maza MP, Haschke F, Steenhout P, Klassen P, Hager C, Avendano M, Petermann M & Munoz C (2004) Effects of a nutritional supplement on the immune response and cytokine production in free-living Chilean elderly. *J Parenteral Enteral Nutr* 28, 348–354.
54. Burns CP. (1975) Isoleucine metabolism by leukemic and normal human leukocytes in relation to cell maturity and type. *Blood.* 45:643–51.
55. Burrin DG, Davis TA. (2004) Proteins and amino acids in enteral nutrition. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 7:79—87.
56. Cabrero A, Laguna JC, Vazquez M. (2002) Peroxisome proliferator-activated receptors and the control of inflammation. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 1:243-248
57. Calder PC (1997) n-3 polyunsaturated fatty acids and cytokine production in health and disease. *Ann Nutr Metab* 41:203-234.

58. Calder PC (1998) Dietary fatty acids and the immune system. *Nutr. Rev.* 56, S70–S83.
59. Calder PC (1998) Dietary fatty acids and lymphocyte functions. *Proc. Nutr. Soc.* 57, 487–502.
60. Calder PC (2006) Branched-Chain Amino Acids and Immunity, American Society for Nutrition.0022-3166/06
61. Calder PC & Kew S (2002), The immune system: a target for functional foods? *British Journal of Nutrition*, 88: S165–S176
62. Calder PC, Newsholme EA (1993) Influence of antioxidant vitamins on fatty acid inhibition of lymphocyte proliferation. *Biochem. Mol. Biol. Int.* 29, 175–183.
63. Calder PC, Newsholme P. (2002) Glutamine and the immune system. In Calder PC, Field CJ, Gill HS, editors. *Nutrition and immune function*. Wallingford and New York: CABI Publishing p. 109–32.
64. Calder PC & Yaqoob P (2004) Amino acids and immune function. In *Metabolic & Therapeutic Aspects of Amino Acids in Clinical Nutrition*, 2nd ed., pp. 305–320 [LA Cynober, editor]. Boca Raton, FL: CRC Press.
65. Campbell JD, Cole M, Bunditratavorn B, Vella AT. (1999) Ascorbic acid is a potent inhibitor of various forms of T cell apoptosis. *Cell. Immunol.* 194, 1–5.
66. Cannell JJ, Vieth R, Umhau JC, Holick MF, Grant WB, Madronich S, Garland CF & Giovannucci E (2006) Epidemic influenza and vitamin D. *Epidemiol Infect* 134, 1129–1140.
67. Cantorna MT, Nashold FE, Hayes CE. (1995) Vitamin A deficiency results in a priming environment conducive for Th1 cell development. *Eur. J. Immunol.* 25, 1673–1679.
68. Cantorna MT, Zhu Y, Froicu M & Wittke A. (2004) Vitamin D status, 1,25-dihydroxy- vitamin D₃, and the immune system. *Am J Clin Nutr* 80, 1717S–1720S.
69. Canturk Z, Canturk NZ, Cetinarslan B, Utkan NZ, Tarkun I (2003) Nosocomial infections and obesity in surgical patients. *Obes Res* 11:769–775
70. Carver JD, Cox WI&Barness LA (1990) Dietary nucleotide effects upon murine natural killer cell activity and macrophage activation. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 14, 18–22.
71. Cerra FB (1991) Nutrient modulation of inflammatory and immune function. *American Journal of Surgery* 161, 230–234.
72. Cerra FB, Mazuski JE, Chute E, Nuwer N, Teasley K, Lysne J, Shronts EP & Konstantinides FN (1984) Branched-chain metabolic support. A prospective randomized, double-blind trial in surgical stress. *Ann Surg* 199, 286–291.
73. Cerra FB, Lehman S, Konstantinides N, Konstantinides F, Shronts EP & Holman R (1990) Effect of enteral nutrient on in vitro tests of immune function in ICU patients: a preliminary report. *Nutrition* 6, 84–87.
74. C. f. D. C. (2004) a. Prevention. *The Burden of Chronic Diseases and Their Risk Factors: National and State Perspectives 2004*.

75. Chandra RK. (1984) Excessive intake of zinc impairs immune responses. *JAMA* 252:1443–6.
76. Chandra RK (1997) Nutrition and the immune system: an introduction. *Am J Clin Nutr* 1997;66:460S-3S. Chandra RK & Sudhakaran L (1990) Regulation of immune responses by vitamin B6. *Ann NY Acad Sci* 585, 404–423.
77. Chandra RK, Kutty KM. (1980) Immunocompetence in obesity. *Acta Paediatr Scand* 69:25–30
78. Chen C, Sander JE & Dale NM (2003) The effect of dietary lysine deficiency on the immune response to Newcastle disease vaccination in chickens. *Avian Dis* 47, 1346–1351.
79. Chorezy M, Kontny E, Marcinkiewicz J & Mas'lin'ski W (2002) Taurine chloramine modulates cytokine production by human peripheral blood mononuclear cells. *Amino Acids* 23, 407–413.
80. Chuang JC, Yu CL, Wang SR (1990) Modulation of human lymphocyte proliferation by amino acids. *Clin Exp Immunology*. 81:173–6.
81. Closs EI, Scheld JS, Sharafi M & Forstermann U (2000) Substrate supply for nitric oxide synthase in macrophages and endothelial cells: role of cationic amino acid transporters. *Mol Pharmacol* 57, 68–74.
82. Combs Jr GF, Noguchi T, Scott ML. (1999) Increased neutrophil adherence and adhesion molecule mRNA expression in endothelial cells during selenium deficiency. *J. Leukoc. Biol.* 65, 658–664. Courtemanche C, Elson-Schwab I, Mashiyuama ST, Kerry N & Ames BN (2004) Folate deficiency inhibits the proliferation of primary human CD8⁺T lymphocytes in vitro. *J Immunol* 173, 3186–3189.
83. Cook-Mills JM, Wirth JJ, Fraker PJ. (1990) Possible roles for zinc in destruction of *Trypanosoma cruzi* by toxic oxygen metabolites produced by mononuclear phagocytes. *Adv. Exp. Med. Biol.* 262, 111–121.
84. Cosgrove M (1998) Perinatal and infant nutrition. *Nucleotides. Nutrition* 14, 748–751
85. Crott JW, Fenech M. (1999) Effect of vitamin C supplementation on chromosome damage, apoptosis and necrosis ex vivo. *Carcinogenesis* 20, 1035–1041.
86. Curtiss LK (1992) Cholesterol, apolipoprotein E, and immune cell function. In: Cunningham-Rundles 5, ed. *Nutrient modulation of the immune response*. New York: Marcel Dekker 169-82.
87. Cuthbert JA, East CA, Bilheimer DW, Lipsky PE (1986) Detection of familial hypercholesterolemia by assaying functional low-density lipoprotein receptors on lymphocytes. *N Engl J Med* 314:879–883.
88. Cuthbert JA, Lipsky PE (1989) Lipoproteins may provide fatty acids necessary for human lymphocyte proliferation by both low density lipoprotein receptor-dependent and -independent mechanisms. *J Biol Chem* 264:13468–13474
89. Daly JM, Lieberman MD, Goldfine J, Shou J, Weintraub F, Rosato EF & Lavin P (1992) Enteral nutrition with supplemental arginine, RNA, and

- omega-3 fatty acids in patients after operation: immunologic, metabolic, and clinical outcome. *Surgery* 112, 56–67
90. Daly JM, Reynolds J & Thom A (1988) Immune and metabolic effects of arginine in the surgical patient. *Annals of Surgery* 208, 512–523
 91. Davies AR, Froomes PR, French CJ, et al. (2002) Randomized comparison of nasojejunal and nasogastric feeding in critically ill patients. *Crit Care Med* 30:586–90.
 92. Davies DR, Metzger, H (1983), Structural basis of antibody function. *Ann. Rev. Immunol.* 1:87-117.
 93. Dauphinais C, Waithe WI. (1977) PHA stimulation of human lymphocytes during amino acid deprivation. Protein, RNA and DNA synthesis. *J Cell Physiol.* 91: 357–67
 94. Dawson HD, Li NQ, Deciccio KL, Nibert JA & Ross AC. (1999) Chronic marginal vitamin A status reduces natural killer cell number and activity and function in aging Lewis rats. *J Nutr* 129, 1510–1517.
 95. De Fabo EC & Noonan FP (1983) Mechanism of immune suppression by ultraviolet irradiation in vivo. I. Evidence for the existence of a unique photoreceptor in skin and its role in photoimmunology. *J Exp Med* 158, 84–98.
 96. Del Rio M, Ruedas G, Medina S, Victor VM, De la Fuente M. (1998) Improvement by several antioxidants of macrophage function in vitro. *Life Sci*; 63:871–81. DeLuca LM. (1977) The direct involvement of vitamin A in glycosyl transfer reactions of mammalian membranes. *Vitam. Horm.* 35, 1–57. Wolf, G. (1984) Multiple functions of vitamin A. *Physiol. Rev.* 64, 873–937.
 97. DeLong WG Jr, Born CT (2004) Cytokines in patients with polytrauma. *Clin Orthop*; 422:57-65.
 98. DeLuca HF & Cantorna MT (2001) Vitamin D: its role and uses in immunology. *FASEB J* 15, 2579–2585. Fawzi, W. W., Chalmers, T. C., Herrera, M. G., Mosteller, F. (1993) Vitamin A supplementation and child mortality. *J. Am. Med. Assoc.* 269, 898–903.
 99. DePasquale-Jardieu P, Fraker PJ. (1979) The role of corticosterone in the loss in immune function in the zinc-deficient A/J mouse. *J. Nutr.* 109, 1847–1855.
 100. Dhur A, Galan P & Hercberg S (1991) Folate status and the immune system. *Progr Food Nutr Sci* 15, 43–60.
 101. Dorshkind K & Horseman ND (2000) The roles of prolactin, growth hormone, insulin-like growth factor-I, and thyroid hormones in lymphocyte development and function: insights from genetic models of hormone and hormone receptor deficiency. *Endocr Rev* 21, 292–312
 102. Duval D, Demangel C, Munierjolain K, Miossec S & Geahel I (1991) Factors controlling cell proliferation and antibody production in mouse hybridoma cells 1. Influence of the amino acid supply. *Biotechnol Bioeng* 38, 561–570.
 103. Dy M & Schneider E (2004) Histamine–cytokine connection in immunity and hematopoiesis. *Cytokine Growth Factor Rev* 15, 393–410.

104. Efron D, Barbul A (2000) Role of arginine in immunonutrition. *J Gastroenterol*; 35 (Suppl 12):20—23.
105. Erickson KL, Medina EA, and Hubbard NE (2000), Micronutrients and Innate Immunity, *The Journal of Infectious Diseases*; 182(Suppl 1):S5–10
106. Esposito R, Betuel H, Manzo M, Cirillo D, Pluvio M, Fredel A, Lanzetti N, Perna N, Giordano C. (1985) The effect of branch chain amino acids on the proliferation of normal and uremic cells. *Kidney Int Suppl.* 17:S98–9.
107. Esteban S, Nicolaus C, Garmundi A, Rial RE, Rodriguez AB, Ortega E & Ibars CB (2004) Effect of orally administered L-tryptophan on serotonin, melatonin, and the innate immune response in the rat. *Mol Cell Biochem* 267, 39–46.
108. Eylar E, Baez I, Navas J, Mercado C. (1996) Sustained levels of ascorbic acid are toxic and immunosuppressive for human T cells. *P. R. Health Sci. J.* 15, 21–26.
109. Fang YZ, Yang S & Wu G (2002) Free radicals, antioxidants, and nutrition. *Nutrition* 8, 872–879
110. Fanslow WC, Kulkarni AD, Van BC & Rudolph FB (1988) Effect of nucleotide restriction and supplementation on resistance to experimental murine candidiasis. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 12, 49–52.
111. FAO/WHO. (1994) Fats and oils in human nutrition. Report of a joint expert consultation. Rome: Food and Agriculture Organization.
112. Fauci AS (1993), Multifactorial nature of human immunodeficiency virus disease: Implications for therapy. *Science*, 262:1011-1018
113. Federico A, D’Aiuto E, Borriello F, Barra G, Gravina AG, Romano M, De Palma R (2010), Fat: A matter of disturbance for the immune system, *16(38): 4762-4772*
114. Feihl F, Waeber B, Liaudet L (2001) Is nitric oxide overproduction the target of choice for the management of septic shock? *Pharmacol Ther* 91:179-213.
115. Field CJ, Johnson IR & Schley PD (2002) Nutrients and their role in host resistance to infection. *J Leukoc Biol* 71, 16–32.
116. Field CJ, Thomson CA, Van Aerde JE, Parrott A, Euler A, Lein E, Clandinin MT, (2000) Lower proportion of CD45R0(+) cells and deficient interleukin-10 production by formula-fed infants, compared with human-fed, is corrected with supplementation of long-chain polyunsaturated fatty acids. *J.Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 31, 291–299.
117. Field CJ, Wu G & Marliss EB (1994) Enhanced metabolism of glucose and glutamine in mesenteric lymph node lymphocytes from spontaneously diabetic BB rats. *Can J Physiol Pharmacol* 72, 827–832
118. Fish J, Sporay G, Eyer K, Jones J, Kihara T, Kennedy A, Aporan C & Jensen GL (1997) A prospective randomized study of glutamine enriched parenteral compared with enteral feeding in postoperative patients. *American Journal of Clinical Nutrition* 65, 977–983.

119. Flynn NE, Meininger CJ, Haynes TE & Wu G (2002) The metabolic basis of arginine nutrition and pharmacotherapy. *Biomed Pharmacother* 56, 427–438.
120. Fouillet H, Gaudichon C, Bos C, et al. (2003) Contribution of plasma proteins to splanchnic and total anabolic utilisation of dietary nitrogen in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 285:E302—E312.
121. Fowler KH, McMurray DN, Fan Y-Y, Aukema HM, Chapkin RS (1993) Purified dietary n-3 polyunsaturated fatty acids alter diacylglycerol mass and molecular species composition in concanavalin A-stimulated murine splenocytes. *Biochim. Biophys. Acta* 1210, 89–96.
122. Fraker P, King L. (1998) Changes in the regulation of lymphopoiesis and myelopoiesis in the zinc deficient mouse. *Nutr. Rev.* 56, 567–569.
123. Fraker PJ & King LE (2004) Reprogramming of the immune system during zinc deficiency. *Ann Rev Nutr* 24, 277–298.
124. Fraker PJ, King LE, Laakko T, Vollmer TL. (2000) The dynamic link between the integrity of the immune system and zinc status. *J. Nutr.* 130, 1399S–1406S.
125. Fraker PJ, Jardieu P, Cook J. (1987) Zinc deficiency and immune function. *Arch. Dermatol.* 123, 1699–1701. Fried SK, Bunkin DA, Greenberg AS. (1998) Omental and subcutaneous adipose tissues of obese subjects release interleukin-6: depot difference and regulation by glucocorticoid. *J Clin Endocrinol Metab* 83:847–850.
126. Franek F & Sramkova K (1996) Protection of B lymphocyte hybridoma against starvation-induced apoptosis: survival-signal role of some amino acids. *Immunol Lett* 52, 139–144
127. Fratelli M, Goodwin LO, Ørom UA, Lombardi S, Tonelli R, Mengozzi M & Ghezzi P (2005) Gene expression profiling reveals a signaling role of glutathione in redox regulation. *Proc Natl Acad Sci USA* 102, 13998–14003
128. Freund HR, Ryan JA Jr & Fisher JE (1978) Amino acid derangements in patients with sepsis: treatment with branched-chain amino acid rich infusions. *Ann Surg* 188, 423–430.
129. Froh M, Thurman RG & Wheeler MD (2002) Molecular evidence for a glycine-gated chloride channel in macrophages and leukocytes. *Am J Physiol* 283, G856–G863.
130. Fuentes-Orozco C, Anaya-Prado R, Gonzalez-Ojeda A, et al. (2004) L-alanyl-L-glutamine- supplemented parenteral nutrition improves infectious morbidity in secondary peritonitis. *Clin Nutr* 23:13-21.
131. Furst P & Stehle P (1993) The potential use of parenteral dipeptides in clinical nutrition. *Nutrition in Clinical Practice* 8, 106–114
132. Fürst P & Stehle P (1995) Parenteral nutrition substrates. In *Artificial Nutrition Support in Clinical Practice*, 1st ed., pp. 301–322
133. Gadek JE, DeMichele SJ, Karlstad MD, et al. (1999) Effect of enteral feeding with eicosapentaenoic acid, gamma-linolenic acid, and antioxidants in patients with acute respiratory distress syndrome. *Enteral Nutrition in ARDS Study Group. Crit Care Med* 27:1409–20.

134. Galban C, Montejo JC, Mesejo A, et al. (2000) An immune-enhancing enteral diet reduces mortality rate and episodes of bacteremia in septic intensive care unit patients. *Crit Care Med* 28:643–8.
135. Garcia-de-Lorenzo A, Zarazaga A, Garcia-Luna PP, et al. (2003) Clinical evidence for enteral nutritional support with glutamine: a systematic review. *Nutrition* 19:805-811.
136. Gaull GE & Rassin DK (1979) Taurine and brain development human and animal correlates. In *Development and Neurobiology*, pp. 461–477
137. Gelman L, Fruchart J-C, Auwerx J (1999) An update on the mechanisms of action of the peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) and their roles in inflammation and cancer. *Cell. Mol. Life Sci.* 55, 932–943.
138. Ghanim H, Aljada A, Hofmeyer D, Syed T, Mohanty P, Dandona P. (2004) Circulating mononuclear cells in the obese are in a proinflammatory state. *Circulation* 110: 1564-1571
139. Gianotti L, Braga M, Fortis C, et al. (1999) 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 J Parenter Enteral Nutr* 23:314–20.
140. Gianotti L, Braga M, Nespoli L, Radaelli G, Beneduce A, Di Carlo V. (2002) A randomized controlled trial of preoperative oral supplementation with a specialized diet in patients with gastrointestinal cancer. *Gastroenterology* 122:1763–70.
141. Gianotti L, Braga M, Vignali A, et al. (1997) Effect of route of delivery and formulation of postoperative nutritional support in patients undergoing major operations for malignant neoplasms. *Arch Surg* 132:1222–9.
142. Glassy MC, Furlong CE (1981) Neutral amino acid transport during the cell cycle of cultured human lymphocytes. *J Cell Physiol.* 107:69–74.
143. Gobert AP, McGee DJ, Akhtar M, Mendz GL, Newton JC, Cheng Y, Mobley HLT & Wilson KT (2001) *Helicobacter pylori* arginase inhibits nitric oxide production by eukaryotic cells: a strategy for bacterial survival. *Proc Natl Acad Sci USA* 98, 13844–13849.
144. Gogos CA, Ginopoulos P, Salsa B, Apostolidou E, Zoumbos NC, Kalfarentzos F, (1998) Dietary omega-3 polyunsaturated fatty acids plus vitamin E restore immunodeficiency and prolong survival for severely ill patients with generalized malignancy: a randomized control trial. *Cancer* 82, 395–402.
145. Goh J, O’Morain CA. (2003) Review article: nutrition and adult inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 17:307-320.
146. Gordon RE, Shaked AA & Solano DF (1986) Taurine protects hamster bronchioles from acute NO₂ induced alterations. *American Journal of Pathology* 125, 585–600.

147. Gore JL, Pham PT, Danovitch GM, Wilkinson AH, Rosenthal JT, Lipshutz GS, Singer JS. (2006) Obesity and outcome following renal transplantation. *Am J Transplant* 6:357–363
148. Gottschlich MM, Jenkins M, Warden GD, et al. (1990) Differential effects of three enteral dietary regimens on selected outcome variables in burn patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 14: 225–36.
149. Gottschlich MM, Mayes T, Khoury JC, Warden GD. (1993) Significance of obesity on nutritional, immunologic, hormonal, and clinical outcome parameters in burns. *J Am Diet Assoc* 93:1261–1268.
150. Greenberg AS, Obin MS. (2006) Obesity and the role of adipose tissue in inflammation and metabolism. *Am J Clin Nutr* 83:461S–465S.
151. Gounni AS, Lamkhioued B, Ochiai K, Tanaka Y, Delaporte E, Capron A, Kinet J-P, Capron M (1994) High-affinity IgE receptor on eosinophils is involved in defence against parasites. *Nature* 367:183-186
152. Griffith RS, Norins AL & Kagan C (1978) Multicentered study of lysine therapy in herpes-simplex infection. *Dermatologica* 156, 257–267
153. Griffiths RD (2004) Is parenteral nutrition really that risky in the intensive care unit? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 7:175-181.
154. Griffiths RD, Jones C & Palmer TE (1997) Six month outcome of critically ill patients given glutamine-supplemented parenteral nutrition. *Nutrition* 13, 295–302
155. Griffin MD, Xing N & Kumar R. (2003) Vitamin D and its analogs as regulators of immune activities and antigen presentation. *Annu Rev Nutr* 23, 117–145. McDowell, E. M., Keenan, K. P., Huang, M. (1984) Effects of vitamin A-deprivation on hamster tracheal epithelium A quantitative morphologic study. *Virchows Archiv. B Cell Pathol. Incl. Mol. Pathol.* 45, 197–219.
156. Grimble GK (1994) Essential and conditionally essential nutrients in clinical nutrition. In *Organ Metabolism and Nutrition. Ideas for Future Critical Care*. 1st ed., pp. 267–299 [JM Kinney and HN Tucker, editors]. New York: Raven Press.
157. Grimble RF. (1996) Interaction between nutrients, pro-inflammatory cytokines and inflammation. *Clin Sci (Lond)* 91:121-130.
158. Grimble RF (2005) Immunonutrition, *Current Opinion in Gastroenterology* 21:216-222
159. Grimble RF (2006) The effects of sulfur amino acid intake on immune function in humans. *J Nutr* 136, 1660S–1665S.
160. Grimble RF, Grimble GK (1998) Immunonutrition: role of sulfur amino acids, related amino acids, and polyamines. *Nutrition* 14:605—610.
161. Grimble RF, Tappia PS (1995) Modulatory influence of unsaturated fatty acids on the biology of tumour necrosis factor- α . *Biochem. Soc. Trans.* 23, 282–287.
162. Gruner S, Volk HD, Falck P, Baehr RV. (1986) The influence of phagocytic stimuli on the expression of HLA-DR antigens: role of reactive

- oxygen intermediates. *Eur. J. Immunol.* 16, 212–215. Stephensen CB. (2001) Vitamin A, infection, and immunity. *Annu Rev Nutr* 21, 167–192.
163. Ha EM, Oh CT, Bae YS & Lee WJ (2005) A direct role for dual oxidase in *Drosophila* gut immunity. *Science* 310, 847–850.
164. Haertel C, Strunk T, Bucsky P & Schultz C (2004) Effects of vitamin C on intracytoplasmic cytokine production in human whole blood monocytes and lymphocytes. *Cytokine* 27, 101–106. Hance KW, Rogers CJ, Hursting SD, Greiner JW. (2010) Combination of physical activity, nutrition, or other metabolic factors and vaccine response. *Front Biosci.* 12: 4997–5029.
165. Hall JC, Heel K & McCauley R (1996) Glutamine. *British Journal of Surgery* 83, 305–312.
166. Halle M, Berg A, Northoff H, Keul J. (1998) Importance of TNF-alpha and leptin in obesity and insulin resistance: a hypothesis on the impact of physical exercise. *Exerc Immunol Rev* 4:77–94.
167. Hallquist NA, McNeil LK, Lockwood JF, Sherman AR. (1992) Maternal-iron-deficiency effects on peritoneal macrophage and peritoneal natural-killer-cell cytotoxicity in rat pups. *Am. J. Clin. Nutr.* 55, 741–746.
168. Hayes CE, Nashold FE, Spach KM & Pedersen LB. (2003) The immunological functions of the vitamin D endocrine system. *Cell Molec Biol* 49, 277–300.
169. Haytowitz DB. (1995) Information from USDA's Nutrient Data Bank. *J Nutr* 125:1952–1955,
170. Hemila H. (1996) Vitamin C and common cold incidence: a review of studies with subjects under heavy physical stress. *Int. J. Sports Med.* 17, 379–383.
171. Hedley AA, Ogden CL, Johnson CL, Carroll MD, Curtin LR, Flegal KM. (2004) Prevalence of overweight and obesity among US children, adolescents, and adults, 1999-2002. *JAMA* 291:2847–2850.
172. Heiniger HI, Chen HW (1992) Oxygenated derivatives of cholesterol: their possible role in lymphocyte activation and differentiation. In: Cunningham- Rundles 5, ed. *Nutrient modulation of the immune response.* New York: Marcel Dekker, 183-99.
173. Heyland DK, MacDonald S, Keefe L, Drover JW. (1998) Total parenteral nutrition in the critically ill patient: a meta-analysis. *JAMA* 280:2013-2019.
174. Hibbs HB, Taintor RR & Vavrin Z (1987) Macrophage cytotoxicity: role for L-arginine deiminase and imino nitrogen oxidation to nitrite. *Science* 235, 473–476.
175. Hinds A, Sanders TA (1993) The effect of increasing levels of dietary fish oil rich in eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids on lymphocyte phospholipid fatty acid composition and cell-mediated immunity in the mouse. *Br. J. Nutr.* 69, 423–429.

176. Hotamisligil GS, Murray DL, Choy LN, Spiegelman BM. (1994) Tumor necrosis factor alpha inhibits signaling from the insulin receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 91:4854–4858
177. Hor LI, Chang YK, Chang CC, Lei HY, Ou JT. (2000) Mechanism of high susceptibility of iron-overloaded mouse to *Vibrio vulnificus* infection. *Microbiol. Immunol.* 44, 871–878. Hwang D. (1989) Essential fatty acids and the immune response. *FASEB J.* 3, 2052–2061
178. Houdijk AP, Rjinsburger ER, Jansen J, Wesdorp J, Weiss JK, McCarnish MA, Teerlink T, Meuwissen SG, Haarman HJ, Thijs LG & van Leeuwen PA (1998) Randomised trial of glutamine-enriched enteral nutrition on infectious morbidity in patients with multiple trauma. *Lancet* 352, 772–776
179. Howard L, Ashley C (2003) Nutrition in the perioperative patient. *Annu Rev Nutr* 23:263—282
180. Huang Y, Shao XM, Neu J (2003) Immunonutrients and neonates. *Eur J Pediatr* 162:122-128.
181. Hujanen ES, Seppa ST, Virtanen K. (1995) Polymorphonuclear leukocyte chemotaxis induced by zinc, copper and nickel in vitro. *Biochim Biophys Acta* 1245:145–52.
182. Hwang D (1989) Essential fatty acids and the immune response. *FASEB J.* 3, 2052–2061.
183. Hwang D (2000) Fatty acids and immune responses—a new perspective in searching for clues to mechanism. *Annu. Rev. Nutr.* 20, 431–456.
184. Huxtable RH (1992) Physiological actions of taurine. *Physiological Reviews* 72, 101–163.
185. Hyponen E, Laara E, Reunanen A, Jarvelin MR & Virtanen SM (2001) Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet* 358, 1500–1503. Villamor E & Fawzi WW (2005) Effects of vitamin A supplementation on immune responses and correlation with nutritional outcome. *Clin Microbiol Rev* 18, 446–464.
186. Ibs KH & Rink L (2003) Zinc-altered immune function. *J Nutr* 133, 1452S–1456S.
187. Iijima S, Tsujinaka T, Kido Y, Hayashida Y, Ishida H, Homma T, Yokoyama H & Mori T (1993) Intravenous administration of nucleosides and a nucleotide mixture diminishes intestinal mucosal atrophy induced by total parenteral nutrition. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 17, 265–270.
188. Institute of Medicine (1998) Dietary reference intakes for thiamin, riboflavin, niacin, vitamin B6, folate, vitamin B12, pantothenic acid, biotin, and choline. Washington, D.C.: Food and Nutrition Board, Institute of Medicine, National Academy Press, chapter 7: Vitamin B6, pp. 150–195.
189. Jarstrand C, Angelin B, Einarsson K (1979) Decreased nitroblue tetrazolinium reduction of granulocyte in type IV hyperlipoproteinemia. *J Lab Clin Med* 94:897-901.

190. Jeffery NM, Cortina M, Newsholme EA & Calder PC (1997) Effects of variations in the proportions of saturated, monounsaturated and polyunsaturated fatty acids in the rat diet on spleen lymphocyte functions. *Br. J. Nutr.* 77, 805–823.
191. Jeffery NM, Yaqoob P, Newsholme EA & Calder PC (1996) The effects of olive oil upon rat serum lipid levels and lymphocyte functions are due to oleic acid. *Ann. Nutr. Metab.* 40, 71–80.
192. Jiang WG., Bryce, R. P., Horrobin, D. F. (1998) Essential fatty acids: molecular and cellular basis of their anti-cancer action and clinical implications. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 27, 179–209.
193. Jones AL, Hulett MD & Parish CR (2005) Histidine-rich glycoproteins: a novel adaptor protein in plasma that modulates the immune, vascular and coagulation systems. *Immunol Cell Biol* 83, 106–118.
194. Jyonouchi H (1994) Nucleotide actions on humoral immune responses. *Journal of Nutrition* 124, 138S–143S.
195. Kaplan SS, Basford RE. (1976) Effect of vitamin B12 and folic acid deficiencies on neutrophil function. *Blood*; 47:801–5.
196. Keith ME, Jeejeebhoy KN (1997), Immunonutrition. *Baillieres Clin EndocrinolMetab* 11:709–38.
197. Kelley DS, Branch LB. Iacono JM. (1989) Nutritional modulation of human immune system. *Nutr Res* 9:965-75.
198. Kelley DS, Daudu PA, Branch LB, Johnson HL, Taylor PC, Mackey B. (1994) Energy restriction decreases number of circulating natural killer cells and serum levels of immunoglobulins in overweight women. *Eur J Clin Nutr* 48:9–18.
199. Kelley DS, Dougherty RM, Branch LB, Taylor PC, Iacono JM. (1992) Concentration of dietary n-6 polyunsaturated fatty acids and the human immune status. *Clin Immunol Immunopathol* 62:240-4.
200. Kenler AS, Swails WS, Driscoll DF, et al. (1996) Early enteral feeding in postsurgical cancer patients. Fish oil structured lipid-based polymeric formula versus a standard polymeric formula. *Ann Surg* 223: 316–33.
201. Kepka-Lenhart D, Mistry SK, Wu G & Morris SM Jr (2000) Arginase I: a limiting factor for nitric oxide and polyamine synthesis by activated macrophages? *Am J Physiol* 279, R2237–R2242.
202. Kidd MT, Kerr BJ & Anthony NB (1997) Dietary interaction between lysine and threonine in broilers. *Poultry Sci* 76, 608–614.
203. Kiessling R, Wasserman K, Horiguchi S, Kono K, Sjoberg J, Pisa P, Petersson M (1999) Tumor-induced immune dysfunction. *Cancer Immunol. Immunother.* 48, 353–362.
204. Kim SW, Mateo RD, Yin YL & Wu G (2007) Functional amino acids and fatty acids for enhancing production performance of sows and piglets. *Asian-Aust J Anim Sci* 20, 295–306.
205. Kin NW & Sanders VM (2006) It takes nerve to tell T and B cells what to do. *J Leukoc Biol* 79, 1093–1104

206. Kiremidjian-Schumacher L, Roy M. (1998) Selenium and immune function. *Z. Ernährwiss.* 37 (Suppl. 1), 50–56
207. Kiremidjian-Schumacher L, Roy M, Wishe HI, Cohen, MW, Stotzky G. (1990) Selenium and immune cell functions. I. Effect on lymphocyte proliferation and production of interleukin 1 and interleukin 2. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 193, 136–142.
208. Kiremidjian-Schumacher L, Roy M, Wishe HI, Cohen MW, Stotzky G. (1992) Regulation of cellular immune responses by selenium. *Biol. Trace Elem. Res.* 33, 23–35.
209. Klotz LO, Kroencke KD, Buchczyk DP & Sies H (2003) Role of copper, zinc, selenium, and tellurium in the cellular defense against oxidative and nitrosative stress. *J Nutr* 133, 1448S–1451S. Kodama M, Kodama T. (1995) Vitamin C and the genesis of autoimmune disease and allergy. *In Vivo* 9, 231–238.
210. Koch B, Schroder MT, Schafer G & Schauder P (1990) Comparison between transport and degradation of leucine and glutamine by peripheral human lymphocytes exposed to concanavalin A. *Am Physiol* 143, C94–C99.
211. Konashi S, Takahashi K & Akiba Y (2000) Effects of dietary essential amino acid deficiencies on immunological variables in broiler chickens. *Br J Nutr* 83, 449–456
212. Kornman KS, Martha PM, Duff GW (2004) Genetic variations and inflammation: a practical nutrigenomics opportunity. *Nutrition* 20:44-49.
213. Kremer JM, Lawrence DA, Jubiz W, DiGiacomo R, Rynes R, Bartholomew LE & Sherman M (1990) Dietary fish oil and olive oil supplementation in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis. Rheum.* 33, 810 – 820.
214. Kudsk KA (2006) Immunonutrition in surgery and critical care. *Annu Rev Nutr* 26, 463–479.
215. Kudsk KA, Minard G, Croce MA, et al. (1996) A randomized trial of isonitrogenous enteral diets after severe trauma. An immune-enhancing diet reduces septic complications. *Ann Surg* 224:531–40.
216. Kumari BS, Chandra RK. (1993) Overnutrition and immune responses. *Nutr. Res.* 13, S3–S18. Thurnham, D. I., Northrop-Clewes, C. A., McCullough, F. S. W., Das, B. S., Lunn, P. G. (2000) Innate immunity, gut integrity, and vitamin A in Gambian and Indian infants. *J. Infect. Dis.* 182, S23–S28.
217. Kulkarni A, Fanslow W, Higley H, Pizzini R, Rudolph F & Van BC (1989) Expression of immune cell surface markers in vivo and immune competence in mice by dietary nucleotides. *Transplantation Proceedings* 21, 121–124.
218. Kulkarni AD, Rudolph FB & Van BC (1994) The role of dietary sources of nucleotides in immune function: a review. *Journal of Nutrition* 124, 1442S–1446S
219. Kulkarni SS, Bhateley DC, Zander AR, Van BC, Rudolph FB, Dicke KA & Kulkarni AD (1984) Functional impairment of T-lymphocytes in mouse

- radiation chimeras by a nucleotide-free diet. *Experimental Hematology* 12, 694–699.
220. Kulkarni AD, Fanslow WC, Drath DB, Rudolph FB & Van BC (1986) Influence of dietary nucleotide restriction on bacterial sepsis and phagocytic cell function in mice. *Archives of Surgery* 121, 169–172.
 221. Lacey JM & Wilmore DW (1990) Is glutamine a conditionally essential amino acid, *Nutrition Reviews* 48, 297–309.
 222. Lee CY, Man-Fan WJ. (2000) Vitamin E supplementation improves cell-mediated immunity and oxidative stress of Asian men and women. *J. Nutr.* 130, 2932–2937.
 223. Lekka ME, Liokatis S, Nathanail C, et al. (2004) The impact of intravenous fat emulsion administration in acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 169:638-644
 224. Leklem JE (2001) Vitamin B6. In *Handbook of Vitamins*, 3rd ed, revised and expanded. chapter 10, pp. 339–396 [RB Rucker, JW Suttie, DB McCormick and LJ Machlin, editors]. New York: Marcel Dekker Inc.
 225. LeLeiko NS & Walsh MJ (1995) Dietary purine nucleotides and the gastrointestinal tract. *Nutrition* 11, 725–730.
 226. Lemire JM, Archer DC, Beck L & Spiegelberg HL (1995) Immunosuppressive actions of 1,25(OH)₂D₃: preferential inhibition of Th1 functions. *J Nutr* 125, 1704S–1708S.
 227. Lenarsky C, Jordan SC, Ladisch S (1982) Plasma inhibition of lymphocyte proliferation in nephrotic syndrome: correlation with hyperlipidemia. *J Clin Invest* 2:276–281.
 228. Liang C, Cattill D & Liang SGSH (1989) regulates IL-2 activity on cytotoxic T-cells. *J Biol Chem* 264, 13519–13523.
 229. Linos A, Kaklamanis E, Kontomerkos A, Koumantaki Y, Gazi S, Vaiopoulos G, Tsokos GC & Kaklamanis PH (1991) The effect of olive oil and fish consumption on rheumatoid arthritis—a case control study. *Scand. J. Rheumatol.* 20, 419 – 426.
 230. Lo CJ, Chiu KC, Fu M, Chu A, Helton S (2000) Fish oil modulates macrophage P44/P42 mitogen-activated protein kinase activity induced by lipopolysaccharide. *JPEN* 24, 159–163.
 231. Long KZ & Santos JL (1999) Vitamins and the regulation of the immune response. *Ped Inf Dis J* 18, 283–290 Linder MC & Hazegh-Azam M (1996) Copper biochemistry and molecular biology. *Am J Clin Nutr* 63, 797S–811S.
 232. Lo´pez-Varela S, Gonza´lez-Gross M and Marcos A. (2002) Functional foods and the immune system: a review, *European Journal of Clinical Nutrition* 56, Suppl 3, S29–S33
 233. Macy M, Okano Y, Cardin AD, Avila EM, Harmony JAK (1983) Suppression of lymphocyte activation by plasma lipoproteins. *Cancer Res* 43:24965-502S.
 234. Male D, Brostoff J, Roth D, Roitt I (2006), *Immunology*, 7:3

235. Malmberg KJ, Lenkei R, Petersson M, Ohlum T, Ichihara F, Glimelius B, Frodin JE, Masucci G, Kiessling R. (2002) A Short-Term Dietary Supplementation of High Doses of Vitamin E Increases T Helper 1 Cytokine Production in Patients with Advanced Colorectal Cancer. *Clin Cancer Res* 8: 1772–1778.
236. Malmezat T, Breuille D, Pouyet C, Buffiere C, Denis P, Mirand PP & Obled C (2000) Methionine transsulfuration is increased during sepsis in rats. *Am J Physiol* 279, 1391–1397.
237. Mantovani G, Maccio A, Madeddu C, et al. (2003) (1) The impact of different antioxidant agents alone or in combination on reactive oxygen species, antioxidant enzymes and cytokines in a series of advanced cancer patients at different sites: correlation with disease progression. *Free Radic Res* 37:213-233.
238. Mantovani G, Maccio A, Madeddu C, et al. (2003) (2) Antioxidant agents are effective in inducing lymphocyte progression through cell cycle in advanced cancer patients: assessment of the most important laboratory indexes of cachexia and oxidative stress. *J Mol Med*; 81:664-673
239. Mantovani G, Maccio A, Madeddu C, et al. (2002) Quantitative evaluation of oxidative stress, chronic inflammatory indexes and leptin in cancer patients: correlation with stage and performance status. *Int J Cancer* 98:84-91.
240. Mantovani G, Maccio A, Melis G, et al. (2000) Restoration of functional defects in blood mononuclear cells isolated from cancer patients by thio antioxidants, alpha-lipoic acid and N-acetyl cysteine. *Int J Cancer* 86:842-847.
241. Marignani PA, Sebaldt RJ (1996) The formation of diradylglycerol molecular species in murine peritoneal macrophages varies dose-dependently with dietary purified eicosapentaenoic and docosahexaenoic ethyl esters. *J. Nutr.* 126, 2738–2745.
242. Martin CM, Doig GS, Heyland DK, et al. Southwestern Ontario Critical Care Research Network. (2004) Multicentre, cluster-randomized clinical trial of algorithms for critical-care enteral and parenteral therapy (ACCEPT). *Can Med Assoc J* 170:197—204.
243. Mason KE (1979). A conspectus of research on copper metabolism and requirements of man. *J Nutr* 109:1979-2066
Meydani SN, Han SN & Wu D (2005) Vitamin E and immune response in the aged: molecular mechanism and clinical implications. *Immunol Rev* 205, 269–284.

244. Masuda M, Horiksaka K & Koeda T (1986) Effect of taurine on neutrophil function in hyperlipidaemic rats. *Japanese Journal of Pharmacology* 40, 478–480.
245. Mayer K, Meyer S, Reinholz-Muhly M, et al. (2003) (2) Short-time infusion of fish oilbased lipid emulsions, approved for parenteral nutrition, reduces monocyte proinflammatory cytokine generation and adhesive interaction with endothelium in humans. *J Immunol* 171:4837-4843.
246. Mayer K, Gokorsch S, Fegbeutel C, et al. (2003) (1) Parenteral nutrition with fish oil modulates cytokine response in patients with sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 167:1321-1328
247. McBurney M, Young LS, Ziegler TR & Wilmore DW (1994) A cost-evaluation of glutamine-supplemented parenteral nutrition following bone marrow transplantation. *Journal of the American Dietetic Association* 94, 1263–1266.
248. McCowen KC & Bistran BR, (2003) Immunonutrition: problematic or problem solving? , *Am J Clin Nutr* 77:764–70.
249. McHugh RS, Shevach EM (2002) The role of suppressor T cells in regulation of immune responses, *J. Allergy Clin. Immunol.* 110 693–702.
250. McKenzie RC, Rafferty TS, Beckett GJ. (1998) Selenium: an essential element for immune function. *Immunol. Today* 19, 342–345.
251. McLoughlin DM, Stapleton PP & Bloomfield FJ (1991) Influence of taurine and a substituted taurine on the respiratory burst pathway in the inflammatory response. *Biochemical Society Transactions* 19, 73–78
252. Meijer AJ & Dubbelhuis PF (2004) Amino acid signaling and the integration of metabolism. *Biochem Biophys Res Commun* 313, 397–403.
253. Melchior D, Seve B & Le Floc'h N (2004) Chronic lung inflammation affects plasma amino acid concentrations in pigs. *J Anim Sci* 82, 1091–1099.
254. Mendez C, Jurkovich GJ, Garcia I, Davis D, Parker A, Maier RV (1997) Effects of an immune-enhancing diet in critically injured patients. *J Trauma* 42:933–40
255. Mendez C, Jurkovich GJ, Wener MH, Garcia I, Davis D, Parker A & Maier RV (1996) Effects of supplemental dietary arginine, canola oil, and trace elements on cellular immune function in critically injured patients. *Journal of Trauma* 42, 933–941.
256. Mendall MA, Patel P, Asante M, Ballam L, Morris J, Strachan DP, Camm AJ, Northfield TC (1997). Relation of serum cytokine concentrations to cardiovascular risk factors and coronary heart disease. *Heart* 78: 273-277.
257. Meydani SN (1996) Effect of (n-3) polyunsaturated fatty acids on cytokine production and their biologic function. *Nutrition* 12, S8–S14.
258. Meydani SN, Barklund MP, Liu S, Meydani M, Miller RA, Cannon JG., Morrow FD, Rocklin R, Blumberg JB. (1990) Vitamin E supplementation enhances cell-mediated immunity in healthy elderly subjects. *Am. J. Clin. Nutr.* 52, 557–563.

259. Meydani SN, Leka LS, Fine BC, Dallal GE, Keusch GT, Singh MF, Hamer DH. (2004) Vitamin E and Respiratory Tract Infections in Elderly Nursing Home Residents: A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 292:828–836.
260. Meydani SN, Lichtenstein AH, Cornwall S, Dinarello CA, Rasmussen H, Schaefer EJ. (1992) Immunological effects of low fat high polyunsaturated fatty acid (NCEP-Step 2) diets on immune response of human. *FASEB J* 6:A1370 (abstr).
261. Meydani SN, Lichtenstein AH, Cornwall S, Meydani M, Goldin BR, Rasmussen H, Dinarello CA, Schaefer EJ (1993) Immunologic effects of National Cholesterol Education Panel Step-2 diets with and without fish-derived n-3 fatty acid enrichment. *J. Clin. Investig.* 92, 105–113.
262. Meydani SN, Meydani M, Blumberg JB, Leka LS, Siber G, Loszewski R, Thompson C, Pedrosa MC, Diamond RD, Stollar BD. (1997) Vitamin E supplementation and in vivo immune response in healthy elderly subjects. A randomized controlled trial. *J. Am. Med. Assoc.* 277, 1380–1386.
263. Miles EA & Calder PC (1998) Modulation of immune function by dietary fatty acids. *Proc. Nutr. Soc.* 57, 277 – 292.
264. Minatel L & Carfagnini JC (2000) Copper deficiency and immune response in ruminants. *Nutr Res* 2010, 1519–1529.
265. Mohaghehpour N, Waleh N, Garger SJ, Dousman L, Grill LK & Tuse D (2000) Synthetic melanin suppresses production of proinflammatory cytokines. *Cell Immunol* 199, 25–36.
266. Moore FA (1994) Issues in nutritional management of critically ill patients. *Nutrition in Clinical Practice* 9, 125.
267. Moore EE, Jones TN. (1986) Benefits of immediate jejunostomy feeding after major abdominal trauma-a prospective, randomized study. *J Trauma* 26:874–81.
268. Moore FA, Moore EE, Kudsk KA, et al.(1994) Clinical benefits of an immune-enhancing diet for early postinjury enteral feeding. *J Trauma* 37: 607-15.
269. Mora S, Lee IM, Buring JE, Ridker PM. (2006) Association of physical activity and body mass index with novel and traditional cardiovascular biomarkers in women. *JAMA* 295:1412–1419
270. Moriguchi S, Oonishi K, Kato M, Kishino Y. (1995) Obesity is a risk factor for deteriorating cellular immune function with aging. *Nutr Res* 15:151–160.
271. Morlion BJ, Stehle P, Wachtler P, Siedhoff HP, Koller M, Konig M, Furst P & Puchstein C (1998) Total parenteral nutrition with glutamine dipeptide after abdominal surgery: a randomized double blind, controlled study. *Annals of Surgery* 227, 302–308.
272. Mousa SA. (2005) Elevation of plasma von Willebrand factor and tumor necrosis factor- α in obese subjects and their reduction by the low molecular weight heparin tinzaparin. *Int Angiol* 24:278–281.

273. Muller JM, Brenner U, Dienst C, Pichlmaier H (1982) Preoperative parenteral feeding in patients with gastrointestinal carcinoma. *Lancet* 1:68–71
274. Murakami K, Ide T, Suzuki M, Mochizuki T, Kadowaki T (1999) Evidence for direct binding of fatty acids and eicosanoids to human peroxisome proliferators-activated receptor- α . *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 260, 609–613.
275. Murphy C & Newsholme P (1998) Importance of glutamine metabolism in murine macrophages and human monocytes to L-arginine biosynthesis and rates of nitrite or urea production. *Clin Sci* 89, 397–407
276. Murray PR., Pfaller MA & Rosenthal KS.(2009), *Medical Microbiology*, 6th edition, pp 110-113.
277. Neefjes JJ & Monbourg F (1993), *Cell biology of antigen presentation. Curr. Opin. Immunol.*, 5:27-34
278. Nelson HK, Shi Q, Van Dael P, Schiffrin EJ, Blum S, Levander OA, Beck M A (2001) Host nutritional selenium status as a driving force for influenza virus mutations. *FASEB J.* 15, 1846–1848.
279. Newsholme EA & Calder PC (1997) The proposed role of glutamine in some cells of the immune system and speculative consequences for the whole animal. *Nutrition* 13, 728–730.
280. Newsholme P. (2001) Why is L-glutamine metabolism important to cells of the immune system in health, postinjury, surgery or infection? *J Nutr.* 131: 2515S–22S.
281. Newsholme P, Brennan L, Rubi B & Maechler P (2005) New insights into amino acid metabolism, beta-cell function and diabetes *Clin Sci* 108, 185–194.
282. Newsholme P, Curi R, Curi TCP, Murphy CJ, Garcia C & de Melo MP (1999) Glutamine metabolism by lymphocytes, macrophages, and neutrophils: its importance in health and disease. *J Nutr Biochem* 10, 316–324.
283. Newsholme P & Newsholme EA (1989) Rates of utilization of glucose, glutamine and oleate and formation of end-products by mouse peritoneal macrophages. *Biochem J* 261, 211–218.
284. Newsholme P, Procopio J, Lima MMR, Pithon-Curi TC & Curi R (2003) Glutamine and glutamate – their central role in cell metabolism and function. *Cell Biochem Funct* 21, 1–9.
285. Nieman DC, Henson DA, Nehlsen-Cannarella SL, et al. (1999) Influence of obesity on immune function. *J Am Diet Assoc.* 99:294 –9.
286. Nieman DC, Henson DA, Nehlsen-Cannarella SL, Ekkens M, Utter AC, Butterworth DE, Fagoaga OR. (1999) Influence of obesity on immune function. *J Am Diet Assoc* 99:294–299
287. Nieman DC, Nehlsen-Cannarella SI, Henson DA, et al. (1996) Immune response to obesity and moderate weight loss. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 20:353– 60.

288. Nieman DC, Nehlsen-Cannarella SL, Henson DA, et al. (1998) Immune response to exercise training and/or energy restriction in obese women. *Med Sci Sports Exerc.* 30:679–86.
289. Nieman DC, Nehlsen-Cannarella SL, Henson DA, Koch AJ, Butterworth DE, Fagoaga OR, Utter A. (1998) Immune response to exercise training and/or energy restriction in obese women. *Med Sci Sports Exerc* 30:679–686.
290. Nunez MC, Ayudarte MV, Morales D, Suarez MD & Gil A (1990) Effect of dietary nucleotides on intestinal repair in rats with experimental chronic diarrhea. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 14, 598–604.
291. Obled C, Papet I & Breuille D (2004) Sulfur-containing amino acids and glutathione in diseases. In *Metabolic & Therapeutic Aspects of Amino Acids in Clinical Nutrition*, 2nd ed., pp. 667–687 [LA Cynober, editor].
292. Ockhuizen T, Spanhaak S, Mares N, Veenstra J, Wedel M, Mulder J & van den Berg H (1990) Short-term effects of marginal vitamin B deficiencies on immune parameters in healthy young volunteers. *Nutr Res* 10, 483–492.
293. O’Flaherty L, Stapleton PP, Redmond HP & Bouchier-Hayes DJ (1997) Dexamethasone and lipopolysaccharide regulation of taurine transport in Caco-2 cells. *Journal of Surgical Research* 69, 331–336
294. Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR, McDowell MA, Tabak CJ, Flegal KM (2006) Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999-2004. *JAMA*, 295:1549–1555.
295. Oppenheimer SJ. (2001) Iron and its relation to immunity and infectious disease. *J. Nutr.* 131, 616S–633S
296. O’Riordán MG, De Beaux DE & Fearon KCH (1996) Effect of glutamine on immune function in the surgical patient. *Nutrition* 12, S82–S84.
297. O’Rourke RW, Kay T, Scholz MH, Diggs B, Jobe BA, Lewinsohn DM, Bakke AC. (2005) Alterations in T-cell subset frequency in peripheral blood in obesity. *Obes Surg* 15:1463–1468.
298. Packer L, Landvik S. (1989) Vitamin E: introduction to biochemistry and health benefits. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 570, 1–6.
299. Pan YJ & Loo G (2000) Effect of copper deficiency on oxidative DNA damage in Jurkat T-lymphocytes. *Free Rad Biol Med* 28, 824–830.
300. Paoloni-Giacobino A, Grimble R, Pichard C (2003) Genomic interactions with disease and nutrition. *Clin Nutr* 22:507-514.
301. Parnham JJ, Graf E. (1987) Selenoorganic compounds and the therapy of hydroperoxide-linked pathological conditions. *Biochem. Pharmacol.* 36, 3095–3102.
302. Parry-Billings M, Evans JC, Calder PC & Newsholme EA (1990) Does glutamine contribute to immunosuppression after burns, *Lancet* 336, 523–525.
303. Paterson RL, Galley HF, Dhillon JK, Webster NR (2000) Increased nuclear factor kappa B activation in critically ill patients who die. *Crit Care Med* 28:1047-1051.

304. Paterson RL, Galley HF, Webster NR. (1999) Effect of N-actylcysteine on mononuclear leucocyte nuclear factor kappa B activation in patients with sepsis. *Br J Anaesth* 83:170P-171P.
305. Pelassy C, Breittmayer JP, Mary D & Aussel C (1991) Inhibition of phosphatidylserine synthesis by phosphatidic acid in the Jurkat T cell line: role of calcium ions released from intracellular stores. *J Lipid Mediat* 4, 199–209.
306. Percival SS (1988) Copper and immunity. *Am J Clin Nutr* 67, 1064S–1085S.
307. Percival SS. (1995) Neutropenia caused by copper deficiency: possible mechanisms of action. *Nutr Rev* 53:59–66.
308. Perianayagam MC, Oxenkrug GF & Jaber BL (2005) Immunomodulating effects of melatonin, N-acetylserotonin, and N-acetyldopamine. *Ann NY Acad Sci* 1053, 386–393.
309. Peterson JD, Herzenberg LA, Vasquez K & Waltenbaugh C (1998) Glutathione levels in antigen-presenting cells modulate Th1 versus Th2 response patterns. *Proc Natl Acad Sci USA* 95, 3071–3076
310. Peterson LD, Jeffery NM, Thies F, Sanderson P, Newsholme EA, Calder PC (1998) Eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids alter rat spleen leukocyte fatty acid composition and prostaglandin E2 production but have different effects on lymphocyte functions and cellmediated immunity. *Lipids* 33, 171–180
311. Phang JM (1985) The regulatory functions of proline and pyrroline- 5-carboxylic acid. *Curr Top Cell Regul* 25, 91–132
312. Philpott M, Lynnette RF (2004), Immunonutrition and cancer, *Mutation Research* 551 29–42
313. Pizzini RP, Kumar S, Kulkarni AD, Rudolph FB & Van BC (1990) Dietary nucleotides reverse malnutrition and starvation-induced immunosuppression. *Archives of Surgery* 125, 86–89.
314. Platten M, Ho PP, Youssef S, Fontoura P, et al. (2005) Treatment of autoimmune neuroinflammation with a synthetic tryptophan metabolite. *Science* 310, 850–855.
315. Porreca E, Sergi R, Baccante G, Reale M, Orsini L, Febbo CD, Caselli G, Cuccurullo F, Bertini R (1999) Peripheral blood mononuclear cell production of interleukin-8 and IL-8-dependent neutrophil function in hypercholesterolemic patients. *Atherosclerosis* 146: 345–350
316. Powanda MC, Beisel WR (2003) Metabolic effects of infection on protein and energy status. *J Nutr* 133:322S-327S.
317. Prasad, J.S. (1980) Effect of vitamin E supplementation on leukocyte function. *Am. J. Clin. Nutr.* 33, 606–608.
318. Prasad, AS (1998) Zinc and immunity. *Mol. Cell. Biochem.* 188,63–69
319. Prasad AS (2000) Effects of zinc deficiency on immune functions. *J Trace Elem Exp Med* 13, 1–30.
320. Prasad AS (2000) Effects of zinc deficiency on Th1 and Th2 cytokine shifts. *J. Infect. Dis.* 182 (Suppl. 1), S62–S68. (1ο άρθρο- 146)

321. Prasad, AS, Beck FWJ, Endre L, Handschu W, Kukuruga M, Kumar G (1996) Zinc deficiency affects cell cycle and deoxythymidic kinase (TK) gene expression in HUT-78 cell. *J. Lab. Clin. Med.* 128, 51–60.
322. Prasad AS, Beck FW, Kaplan J, Chandrasekar PH, Ortega J, Fitzgerald JT, Swerdlow P. (1999) Effect of zinc supplementation on incidence of infections and hospital admissions in sickle cell disease (SCD). *Am. J. Hematol.* 61, 194–202.
323. Prasad AS, Fitzgerald JT, Bao B, Beck FW, Chandrasekar PH. (2000) Duration of symptoms and plasma cytokine levels in patients with the common cold treated with zinc acetate. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann. Intern. Med.* 133, 245–252.
324. Prasad AS, Meftah S, Abdallah J, Kaplan J, Brewer GJ, Bach JF, Dardenne, M. (1988) Serum thymulin in human zinc deficiency. *J. Clin. Investig.* 82, 1202–1210.
325. Proceedings from Summit on Immune-Enhancing Enteral Therapy: J Parenter Enteral Nutr (2001) 25:S1—S63.
326. Rahman MM, Mahalanabis D, Alvarez JO, Wahed MA, Islam MA & Habte D (1997) Effect of early vitamin A supplementation on cell-mediated immunity in infants younger than 6 months. *Am J Clin Nutr* 65, 144–148.
327. Rall LC & Meydani SN (1993) Vitamin B6 and immune competence. *Nutr Rev* 51, 217–225.
328. Ramakrishnan U, Web AL & Ologoudou K. (2004) Infection, immunity, and vitamins. In *Handbook of Nutrition and Immunity*, pp. 93–115 [NE Gershwin, P Nestel and CL Keen, editors]. Totowa, NJ: Humana Press.
329. Rank N, Michel C, Haertel C, et al. (2000) N-acetylcysteine increases liver blood flow and improves liver function in septic shock patients: results of a prospective, randomized, double-blind study. *Crit Care Med* 28:3799-3807.
330. Rasmussen LB, Liens B, Pederson BK, Richter EA. (1994) Effect of diet and plasma fatty acid composition on immune status of elderly men. *Am J Clin Nutr* 59:572-7.
331. Ravaglia G, Forti P, Maioli F, Bastagli L, Facchini A, Mariani E, Savarino L, Sassi S, Cucinotta D & Lenaz G (2000) Effect of micronutrient status on natural killer cell immune function in healthy free-living subjects aged \geq 90 years. *Am J Clin Nutr* 71, 590–598.
332. Riso S, Aluffi P, Brugnani M, Farinetti F, Pia F, D'Andrea F (2000) Postoperative enteral immunonutrition in head and neck cancer patients. *Clin Nutr* 19:407–12
333. Robinson LE, Clandinin MT, Field CJ (2001) R3230AC rat mammary tumor and dietary long-chain (n-3) fatty acids change immune cell composition and function during mitogen activation. *J. Nutr.* 131, 2021–2027
334. Robinson LE, Field CJ (1998) Dietary long-chain (n-3) fatty acids facilitate immune cell activation in sedentary, but not exercise-trained rats. *J. Nutr.* 128, 498–504.

335. Rodriguez PC, Zea AH, Culotta KS, et al. (2002) Regulation of T cell receptor CD3zeta Ca²⁺ expression by arginine. *J Biol Chem* 277:21123–21129
336. Rodriguez PC, Zea AH, DeSalvo J, Culotta KS, Zabaleta J, Quiceno DG, Ochoa JB & Ochoa AC (2003) L-Arginine consumption by macrophages modulates the expression of CD3 xi chain in T lymphocytes. *J Immunol* 171, 1232–1239
337. Rose DP, Connolly JM. (1999) Omega-3 fatty acids as cancer chemopreventive agents. *Pharmacol. Ther.* 83, 217–244.
338. Ross AC (1992) Vitamin A status: relationship to immunity and the antibody response. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 200, 303–320.
339. Ross R (1993) The pathogenesis of atherosclerosis: a prospective for the 1990s. *Nature* 362:801–808.
340. Rotter V, Nagaev I, Smith U (2003) Interleukin-6 (IL-6) induces insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes and is, like IL-8 and tumor necrosis factor-alpha, overexpressed in human fat cells from insulinresistant subjects. *J Biol Chem* 278:45777–45784.
341. Roy M, Kiremidjian-Schumacher L, Wishe HI, Cohen MW, Stotzky G (1990) Selenium and immune cell functions. II. Effect on lymphocyte-mediated cytotoxicity. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 193, 143–148
342. Roy M, Kiremidjian-Schumacher L, Wishe HI, Cohen MW, Stotzky G (1992) Effect of selenium on the expression of high affinity interleukin 2 receptors. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 200, 36–43.
343. Roy M, Kiremidjian-Schumacher, L, Wishe HI, Cohen MW, Stotzky G (1994) Supplementation with selenium and human immune cell functions. I. Effect on lymphocyte proliferation and interleukin 2 receptor expression. *Biol. Trace Elem. Res.* 41, 103–114
344. Roy SK, Tomkins AM, Akramuzzaman SM, Behrens RH, Haider R, Mahalanabis D, Fuchs G (1997) Randomised controlled trial of zinc supplementation in malnourished Bangladeshi children with acute diarrhoea. *Arch. Dis. Child* 77, 196–200.
345. Roy SK, Tomkins AM, Haider R, Behren RH, Akramuzzaman SM, Mahalanabis D, Fuchs GJ (1999) Impact of zinc supplementation on subsequent growth and morbidity in Bangladeshi children with acute diarrhoea. *Eur. J. Clin. Nutr.* 53, 529–534.
346. Roy SK, Tomkins AM, Mahalanabis D, Akramuzzaman SM, Haider R, Behrens RH, Fuchs G (1998) Impact of zinc supplementation on persistent diarrhoea in malnourished Bangladeshi children. *Acta Paediatr.* 87, 1235–1239.
347. Sacks GS, Genton L, Kudsk KA (2003) Controversy of immunonutrition for surgical critical-illness patients. *Curr Opin Crit Care* 9:300–305

348. Saffle JR, Wiebke G, Jennings K, Morris SE & Barton RG (1997) Randomized trial of immune-enhancing enteral nutrition in burn patients. *Journal of Trauma* 42, 793–800
349. Sanderson P, Calder PC (1998) Dietary fish oil appears to prevent the activation of phospholipase C-gamma in lymphocytes. *Biochim. Biophys. Acta* 1392, 300–308.
350. Sazawal S, Black RE, Bhan MK, Bhandari N, Sinha A, Jalla S (1995) Zinc supplementation in young children with acute diarrhea in India. *N. Engl. J. Med.* 333, 839–844.
351. Sazawal S, Black RE, Bhan MK, Jalla S, Bhandari N, Sinha A, Majumdar S (1996) Zinc supplementation reduces the incidence of persistent diarrhea and dysentery among low socioeconomic children in India. *J. Nutr.* 126, 443–450
352. Sazawal S, Jalla S, Mazumder S, Sinha A, Black RE, Bhan MK (1997) Effect of zinc supplementation on cell-mediated immunity and lymphocyte subsets in preschool children. *Indian Pediatr.* 34, 589–597
353. Sazawal S, Black RE, Jalla S, Mazumdar S, Sinha A, Bhan MK (1998) Zinc supplementation reduces the incidence of acute lower respiratory infections in infants and preschool children: a double-blind, controlled trial. *Pediatrics* 102, 1–5.
354. Scanga CB, Verde TJ, Paolone AM, Andersen RE, Wadden TA. (1998) Effects of weight loss and exercise training on natural killer cell activity in obese women. *Med Sci Sports Exerc* 30:1666–1671.
355. Schafer G, Schauder P (1988) Assessment of effects of amino acids and branched chain keto acids on leucine oxidation in human lymphocytes. *Scand J Clin Lab Invest.* 48:531–6
356. Schauder P, Schafer G. (1987) Oxidation of leucine in human lymphocytes. *Scand J Clin Lab Invest.* 47:447–53.
357. Schauder P., Schroder MT., Schafer G. (1989) Regulation of leucine transport and oxidation in peripheral human lymphocytes by glutamine. *Metabolism.* 38: Suppl. 1:56–8.
358. Schreck R, Albermann K, Baeuerle PA (1992). Nuclear factor kappa B: an oxidative stress-responsive transcription factor of eukaryotic cells. *Free Radic Res Commun*; 17:221-237.
359. Schulzki C, Mertes N, Wenn A, et al. (1999) Effects of a new type of lipid emulsion based on soybean oil, MCT, olive oil and fish oil (SMOF) in surgical patients. *Clin Nutr* 18:27A.
360. Schuller-Levis GB, Gordon RE, Wang CH & Park E (2003) Taurine reduces lung inflammation and fibrosis caused by bleomycin. *Adv Exp Med Biol* 526, 395–402.
361. Seligman PA, Kovar J, Gelfand EW (1992) Lymphocyte proliferation is controlled by both iron availability and regulation of iron uptake pathways. *Pathobiology* 60, 19–26.
362. Self JT, Spencer TE, Johnson GA, Hu J, Bazer FW & Wu G (2004) Glutamine synthesis in the developing porcine placenta. *Biol Reprod* 70, 1444–1451.

363. Semba RD (1999) Vitamin A as “anti-infective” therapy. *J Nutr* 129, 783–791
364. Semba RD (2004) Vitamin A. In *Diet and Human Immune Function*, chapter 6, pp. 105–131 [DA Hughes, LG Darlington and A Bendich, editors]. Totowa, NJ: Humana Press.
365. Semba RD (2002) Vitamin A, infection and immune function. In *Nutrition and Immune Function (Frontiers in Nutritional Science, No. 1)* 8:151–170
366. Senkal M, Mumme A, Eickhoff U, et al. (1997) Early postoperative enteral immunonutrition: clinical outcome and cost-comparison analysis in surgical patients. *Crit Care Med* 25:1489–96.
367. Senkal M, Zumtobel V, Bauer KH, et al. (1999) Outcome and cost-effectiveness of perioperative enteral immunonutrition in patients undergoing elective upper gastrointestinal tract surgery: a prospective randomized study. *Arch Surg* 134:1309–16.
368. Senkal M, Mumme A, Eickhoff U, Geier B, Spath G, Wulfert D, Joosten U, Frei A & Kemen M (1997) Early postoperative enteral immunonutrition: clinical outcome and cost-comparison analysis in surgical patients. *Crit Care Med* 25, 1489–1496
369. Shade ED, Ulrich CM, Wener MH, Wood B, Yasui Y, Lacroix K, Potter JD, McTiernan A (2004) Frequent intentional weight loss is associated with lower natural killer cell cytotoxicity in postmenopausal women: possible long-term immune effects. *J Am Diet Assoc* 104:903–912.
370. Shevach EM (2002) CD4+ CD25+ suppressor T cells: more questions than answers, *Nat. Rev. Immunol.* 2: 389–400
371. Shi W, Meininger CJ, Haynes TE, Hatakeyama K & Wu G (2004) Regulation of tetrahydrobiopterin synthesis and bioavailability in endothelial cells. *Cell Biochem Biophys* 41, 415–433
372. Skaper SD, Molden DP, Seegmiller JE. (1976) Maple syrup urine disease: branched-chain amino acid concentrations and metabolism in cultured human lymphoblasts. *Biochem Genet.* 14:527–39
373. Sommer A, Katz J & Tarwotjo I (1984) Increased risk of respiratory disease and diarrhea in children with preexisting mild vitamin A deficiency. *Am J Clin Nutr* 40, 1090–1095.
374. Spapen H, Zhang H, Demanet C, et al. (1998) Does N-acetyl-L-cysteine influence cytokine response during early human septic shock? *Chest* 113: 1616-1624.
375. Spapen H, Zhang H, Demanet C, Velminckx W, Vincent JL & Huyghens L (1998) Does N-acetyl cysteine influence the cytokine response during early human septic shock? *Chest* 113, 1616–1624.
376. Speakman JR, (2004) Obesity: the integrated roles of environment and genetics. *J. Nutr.* 134 (Suppl. 8), 2090S–2105S.
377. Spittler A, Holzer S, Oehler R, Boltz-Nitulescu G & Roth E (1997) A glutamine deficiency impairs the function of cultured human monocytes. *Clin Nutr* 16, 97–99.

378. Stachlewitz RF, Li XL, Smith S, Bunzendahl H, Graves LM & Thurman RG (2000) Glycine inhibits growth of T lymphocytes by an IL-2-independent mechanism. *J Immunol* 164, 176–182.
379. Stallone DD, Stunkard AJ, Zweiman B, Wadden TA, Foster GD. (1994) Decline in delayed-type hypersensitivity response in obese women following weight reduction. *Clin Diagn Lab Immunol* 1:202–205
380. Standen J, Bihari D (2000). Immunonutrition: an update. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 3:149-157
381. Stubbs CD, Smith AD (1984) The modification of mammalian membrane polyunsaturated fatty acid composition in relation to membrane fluidity and function. *Biochim. Biophys. Acta* 779, 89–137.
382. Stuckey DJ, Anthony DC, Lowe JP, Miller J, Palm WM, Styles P, Perry VH, Blamire AM & Sibson NR (2005) Detection of the inhibitory neurotransmitter GABA in macrophages by magnetic resonance spectroscopy. *J Leukoc Biol* 78, 393–400
383. Suchner U, Heyland DK & Peter K (2002) Immune-modulatory actions of arginine in the critically ill. *Br J Nutr* 87, S121–S132
384. Suzuki F, Okayasu H, Tashiro M, Hashimoto K, Yokote Y, Akahane K, Hongo S & Sakagami H (2002) Effect of lignins and their precursors on nitric oxide, citrulline and asparagine production by mouse macrophage-like RAW 264·7 cells. *Anticancer Res* 22, 2719–2724
385. Suzuki K, Hara M, Kitani A, Harigai M, Norioka K, Kondo K, Hirata F, Sakata N, Kawakami M, Kawagoe M (1990) Augmentation of LDL receptor activities on lymphocytes by interleukin-2 and anti- CD3 antibody: a flow of cytometric analysis. *Biochim Biophys Acta* 1042:352–358.
386. Szondy Z & Newsholme EA (1990) The effect of various concentrations of nucleobases, nucleosides or glutamine on the incorporation of [3H] thymidine into DNA in rat mesenteric lymph- node lymphocytes stimulated by phytohaemagglutinin. *Biochemical Journal* 270, 437–440.
387. Tamura J, Kubota K, Murakami H, Sawamura M, Matsushima T, Tamura T, Saitoh T, Kurabayashi H & Naruse T. (1999) Immunomodulation by vitamin B12: augmentation of CD8+ T lymphocytes and natural killer (NK) cell activity in vitamin B12-deficient patients by methyl-B12 treatment. *Clin Exp Immunol* 116, 28–32.
388. Tanaka S, Inoue S, Isoda F, Waseda M, Ishihara M, Yamakawa T, Sugiyama A, Takamura Y, Okuda K. (1993) Impaired immunity in obesity: suppressed but reversible lymphocyte responsiveness. *Int J Obes Relat Metab Disord* 17:631–636.
389. Tanaka S & Ichikawa A (2006) Recent advances in molecular pharmacology of the histamine systems: immune regulatory roles of histamine produced by leukocytes. *J Pharmacol Sci* 101, 19–23.
390. Tapazoglou E, Prasad AS, Hill G, Brewer GJ, Kaplan J (1985) Decreased natural killer cell activity in zinc deficient subjects with sickle cell disease. *J. Lab. Clin. Med.* 105, 19–22.

391. Telford WG, Fraker PJ (1995) Preferential induction of apoptosis in mouse CD4₊CD8₊αβ TCR^{lo}CD3^ε thymocytes by zinc. *J. Cell. Physiol.* 164, 259–270.
392. Tepaske R, Velthuis H, Oudemans-van Straaten HM, et al. (2001) Effect of preoperative oral immune-enhancing nutritional supplement on patients at high risk of infection after cardiac surgery: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 358:696–701.
393. The EURODIAB substudy 2 study group (1999) Vitamin D supplement in early childhood and risk for type I (insulindependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 42, 51–54.
394. The Vitamin A and Pneumonia Working Group. (1995) Potential interventions for the prevention on childhood pneumonia in developing countries: a meta-analysis of data from field trials to assess the impact of vitamin A supplementation on pneumonia morbidity and mortality. *Bull WHO* 73, 609–619
395. Thurnham, D. I., Northrop-Clewes, C. A., McCullough, F. S. W., Das, B. S., Lunn, P. G. (2000) Innate immunity, gut integrity, and vitamin A in Gambian and Indian infants. *J. Infect. Dis.* 182, S23–S28.
396. Tian JD, Lu YX, Zhang HW, Chau CH, Dang HN & Kaufman DL (2004) g-Aminobutyric acid inhibits T cell autoimmunity and the development of inflammatory responses in a mouse type I diabetes model. *J Immunol* 173, 5298–5304.
397. Tilg H, Moschen AR (2006) Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol* 6: 772-783
398. Tomlinson S (1993), Complement defense mechanisms. *Curr. Opin. Immunol.* 5:83-89
399. Trakatellis A, Dimitriadou A & Trakatelli M (1997) Pyridoxine deficiency: new approaches in immunosuppression and chemotherapy. *Postgr Med J* 73, 617–622.
400. Traill KN, Huber LA, Wick G, Jurgens G (1990) Lipoprotein interactions with T cells: an update. *Immunol Today* 11:411–417.
401. Troen AM, Mitchell B, Sorensen B, Wener MH, Johnston A, Wood B, Selhub J, McTiernan A, Yasui Y, Oral E, Potter JD & Ulrich CM (2006) Unmetabolized folic acid in plasma is associated with reduced natural killer cell cytotoxicity among postmenopausal women. *J Nutr* 136, 189–194.
402. Tsune I, Ikejima K, Hirose M, Yoshikawa M, Enomoto N, Takei Y & Sato N (2003) Dietary glycine prevents chemical-induced experimental colitis in the rat. *Gastroenterology* 125, 775–785.
403. Urban T, Jarstrand C. (1986) Selenium effects on human neutrophilic granulocyte function in vitro. *Immunopharmacology*; 12:167–72.
404. U.S. Department of Agriculture. (1997) Continuing Survey of Food Intakes by Individuals (CD-ROM). Washington, DC: U.S. Department of Agriculture
405. VanBuren CT, Kulkarni AD & Rudolph FB (1994) The role of nucleotides in adult nutrition. *Journal of Nutrition* 124, 160S–164S

406. VanBuren CT, Kulkarni AD, Schandle VB & Rudolph FB (1983) The influence of dietary nucleotides on cell-mediated immunity. *Transplantation* 36, 350–352.
407. VanBuren CT, Rudolph FB, Kulkarni A, Pizzini R, Fanslow WC & Kumar S (1990) Reversal of immunosuppression induced by a protein-free diet: comparison of nucleotides, fish oil, and arginine. *Critical Care Medicine* 18, S114–S117.
408. Van der Hulst RR, van Kreel BK, von Meyenfeldt MF, Brummer RJ, Arends JW, Deutz NE & Soeters PB (1993) Glutamine and the preservation of gut integrity. *Lancet* 341, 1363–1365.
409. Veldman CM, Cantorna MT & DeLuca HF. (2000) Expression of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ receptor in the immune system. *Arch Biochem Biophys* 374, 334–338
410. Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, Wener MH, Harris TB. (1999) Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults. *JAMA* 282:2131–2135.
411. Vojdani A, Bazargan M, Vojdani E, Wright J (2000) New evidence for antioxidant properties of vitamin C. *Cancer Detect. Prev.* 24, 508–523.
412. Waithe WI, Dauphinais C, Hathaway P & Hirschhorn K (1975) Protein synthesis in stimulated lymphocytes. II. Amino acid requirements. *Cell Immunol* 17, 323–334
413. Walker Jr, EM, Walker SM (2000) Effects of iron overload on the immune system. *Ann. Clin. Lab. Sci.* 30, 354–365.
414. Wander RC, Hall JA, Gradin JL, Du SH, Jewell DE (1997) The ratio of dietary (n-6) to (n-3) fatty acids influences immune system function, eicosanoid metabolism, lipid peroxidation and vitamin E status in aged dogs. *J. Nutr.* 127, 1198–1205.
415. Watson RWG, Redmond HP & Bouchier-Hayes D (1994) Taurine upregulates antimicrobial function of human inflammatory cells. *Surgical Forum* 45, 679–681
416. Webb Y, Hermida-Matsumoto L, Resh MD (2000) Inhibition of protein palmitoylation, raft localization, and T cell signaling by 2-bromopalmitate and polyunsaturated fatty acids. *J. Biol. Chem.* 275, 261–270.
417. Weber C, Erl W, Pietsch A, Danesch U, Weber PC (1995) Docosahexaenoic acid selectively attenuates induction of vascular cell adhesion molecule-1 and subsequent monocytic cell adhesion to human endothelial cells stimulated by tumor necrosis factor- α . *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 15, 622–628.
418. Weinberg ED (1996) The role of iron in cancer. *Eur. J. Cancer Prev.* 5, 19–36.
419. Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW Jr. (2003) Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest* 112:1796–1808.

420. Weiss SJ, Klein R, Slivka A & Wein M (1982) Chlorination of taurine by human neutrophils, evidence for hypochlorous acid generation. *J Clin Invest* 70, 598–607.
421. Welbourne TC (1995) Increased plasma bicarbonate and growth hormone after an oral glutamine load. *Am J Clin Nutr* 61, 1058–1061.
422. Wellen KE, Hotamisligil GS (2003) Obesity-induced inflammatory changes in adipose tissue. *J Clin Invest* 112:1785–1788.
423. Wells SM, Kew S, Yaqoob P, Wallace FA & Calder PC (1999) Dietary glutamine enhances cytokine production by murine macrophages. *Nutrition* 15, 881–884.
424. Welsch CW, Oakley CS, Chang CC, Welsch MA (1993) Suppression of growth by dietary fish oil of human breast carcinomas maintained in three different strains of immune-deficient mice. *Nutr. Cancer* 20, 119–127.
425. Wessner B, Strasser EM, Spittler A, Roth E. (2003) Effect of single and combined supply of glutamine, glycine, N-acetylcysteine, and R,S-alpha-lipoic acid on glutathione content of myelomonocytic cells. *Clin Nutr* 22:515-522.
426. Wheeler MD & Thurman RG (1999) Production of superoxide and TNF- α from alveolar macrophages is blunted by glycine. *Am J Physiol* 277, L952–L959.
427. Wilmore DW (1983) Alterations in protein, carbohydrate and fat metabolism in injured and septic patients. *J Am Coll Nutr* 2:3–13.
428. Wintergerst ES, Maggini S & Hornig DH (2006) Immuneenhancing role of vitamin C and zinc and effect on clinical conditions. *Ann Nutr Met* 50, 85–94.
429. Wirth JJ, Fraker PJ, Kierszenbaum F (1989) Zinc requirement for macrophage function: effect of zinc deficiency on uptake and killing of a protozoan parasite. *Immunology* 68, 114–119.
430. Wojtecka-Lukasik E, Marton A, Krajewska K, Burakowski T, Gujski M, Maslinska D & Maslinska S (2004) Taurine chloramine modifies carrageenin- and casein-induced inflammation in the rat. *Inflamm Res* 54, S21–S22.
431. Wright CE, Tallan HH & Lin YY (1986) Taurine, biological update. *Annu Rev Biochem* 55, 427–453.
432. Wu G (1996) Effects of concanavalin A and phorbol myristate acetate on glutamine metabolism and proliferation of porcine intraepithelial lymphocytes. *Comp Biochem Physiol* 114A, 363–368.
433. Wu D, Meydani SN, Meydani M, Hayek MG, Huth P, Nicolosi RJ (1996) Immunologic effects of marine- and plant-derived n-3 polyunsaturated fatty acids in nonhuman primates. *Am. J. Clin. Nutr.* 63, 273–280.
434. Wu G (1998) Intestinal mucosal amino acid catabolism. *J Nutr* 128, 1249–1252
435. Wu G, Bazer FW, Cudd TA, Meininger CJ & Spencer TE (2004a) Maternal nutrition and fetal development. *J Nutr* 134, 2169–2172
436. Wu G, Bazer FW, Wallace JM & Spencer TE (2006) Intrauterine growth retardation: implications for the animal sciences. *J Anim Sci* 84, 2316–2337

437. Wu G & Brosnan JT (1992) Macrophages can convert citrulline into arginine. *Biochem J* 281, 45–48.
438. Wu G, Fang YZ, Yang S, Lupton JR & Turner ND (2004b) Glutathione metabolism and its implications for health. *J Nutr* 134, 489–492
439. Wu G, Field CJ & Marliss EB (1992) Enhanced glutamine and glucose metabolism in cultured rat splenocytes stimulated by phorbol myristate acetate plus ionomycin. *Metabolism* 41, 982–988
440. Wu G & Flynn NE (1995a) Regulation of glutamine and glucose metabolism by cell volume in lymphocytes and macrophages. *Biochim Biophys Acta* 1243, 343–350.
441. Wu G, Flynn NE, Flynn SP, Jolly CA & Davis PK (1999) Dietary protein or arginine deficiency impairs constitutive and inducible nitric oxide synthesis by young rats. *J Nutr* 129, 1347–1354
442. Wu G & Knabe DA (1994) Free and protein-bound amino acids in sow's colostrum and milk. *J Nutr* 124, 415–424.
443. Wu G & Meininger CJ (2002) Regulation of nitric oxide synthesis by dietary factors. *Annu Rev Nutr* 22, 61–86.
444. Wu G & Morris SM (1998) Arginine metabolism: nitric oxide and beyond. *Biochem J* 336, 1–17
445. Wu GH, Zhang YW, Wu ZH. (2001) Modulation of postoperative immune and inflammatory response by immune-enhancing enteral diet in gastrointestinal cancer patients. *World J Gastroenterol* 7:357–62.
446. Wuernik A, Jarstrand C, Angeliln B (1983) Opposite effect of different lipoprotein fractions on granulocyte function. *J Clin Lab Immunol* 11:207-8.
447. Xu H, Barnes GT, Yang Q, Tan G, Yang D, Chou CJ, Sole J, Nichols A, Ross JS, Tartaglia LA, Chen H (2003) Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J Clin Invest* 112:1821–1830.
448. Xu HE, Lambert MH, Montana VG, Parks DJ, Blanchard SG, Brown PJ, Sternbach DD, Lehmann JM, Wisely GB, Willson TM, Kliewer SA, Milburn MV (1999) Molecular recognition of fatty acids by peroxisome proliferator-activated receptors. *Mol. Cell* 3, 397–403.
449. Yaqoob P (1998) Lipids and the immune response. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care* 1, 153–161.
450. Yaqoob P & Calder PC (1998) Cytokine production by human peripheral blood mononuclear cells: differential sensitivity to glutamine availability. *Cytokine* 10, 790–794.
451. Yaqoob P, Knapper JA, Webb DH, Williams CM, Newsholme EA & Calder PC (1998) The effect of olive oil consumption on immune functions in middle-aged men. *Am. J. Clin. Nutr.* 67, 129 – 135.
452. Yaqoob P, Newsholme EA & Calder PC (1994a) The effect of dietary lipid manipulation on rat lymphocyte subsets and proliferation. *Immunology* 82, 603 – 610.
453. Zaloga GP (1998) Immune enhancing enteral diets: Where's the beef? *Critical Care Medicine* 22, 1192–1202.

454. Zhao Y, Joshi-Barve S, Barve S, Chen LH (2004). Eicosapentaenoic acid prevents LPS-induced TNF-alpha expression by preventing NF-kappaB activation. *J Am Coll Nutr* 23:71-78
455. Zhong Z, Wheeler MD, Li XL, Froh M, Schemmer P, Yin M, Bunzendaal H, Bradford B & Lemasters JJ (2003) Glycine: a novel anti-inflammatory, immunomodulatory, and cytoprotective agent. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 6, 229–240.
456. Ziegler TR, Bye RI, Persiner RI, Young LS, Antin JH & Wilmore DW (1998) Effects of glutamine supplementation: a pilot study. *American Journal of Medical Science* 315, 4–10.