

Metabolismus lipidů u Crohnovy choroby

Hrabovský V.¹, Zadák Z.², Bláha V.³, Hyšpler R.³, Tichá A.³, Karlík T.⁴

¹Metabolická JIP, Fakultní nemocnice Ostrava-Poruba

²Centrum pro vědu a výzkum, LF UK v Hradci Králové

³Klinika gerontologická a metabolická, Fakultní nemocnice Hradec Králové

⁴Ústav biochemie, Fakultní nemocnice Ostrava-Poruba

SOUHRN

Crohnova choroba je v období akutního vzplanutí spojena s malnutricí a deficit nutričních substrátů se promítá do mnoha oblastí metabolismu včetně lipidového spektra. Neznalost etiologie znemožňuje kauzální terapii tohoto chronického zánětlivého onemocnění. Značná pozornost je proto věnována těm klinickým a laboratorním fenoménům, které vstupují nebo mohou vstupovat do procesu etiologie a patogeneze. Zdá se, že lipidy mají schopnost ovlivňovat vznik i průběh Crohnovy choroby. Navíc je známo, že pro mnohá akutní onemocnění je v časné fázi typická alterace metabolismu lipidů a konkrétně hypocholesterolemie je pak spojena s horší prognózou kriticky nemocných. Cílem tohoto sdělení je proto vytvořit přehledný souhrn stávajících znalostí o vztahu lipidů a Crohnovy choroby.

Klíčová slova: Crohnova choroba, lipidy, hypocholesterolemie.

SUMMARY

Hrabovský V., Zadák Z., Bláha V., Hyšpler R., Tichá A., Karlík T.: Lipid metabolism in Crohn's disease

Crohn's disease is characterised by malnutrition not only in acute phase. Nutritional deficiency is closely connected with various metabolic disturbances. It is known, that various acute diseases may be associated with hypocholesterolemia, which is connected with poor prognosis of critically ill patients. Moreover, lipids may play important role in the course of Crohn's disease. Due to these facts, it is important to understand evident and possible connections between alteration of lipid metabolism and clinical manifestation of Crohn's disease.

Key words: Crohn's disease, lipids, hypocholesterolemia.

Úvod

Crohnova choroba (CD) je chronické zánětlivé onemocnění zažívacího traktu nejasné příčiny. Pro onemocnění je typické střídání období klidu (remise) a zvýšené aktivity (exacerbace). Nejčastější lokalitou manifestace onemocnění je terminální ileum, ale postižena může být kterákoliv část trávicí trubice. Mezi hlavní klinické projevy akutní fáze onemocnění patří průjemy bez příměsí krve nebo s její příměsí, bolesti břicha, dehydratace a hmotnostní úbytek s průvodním metabolickým rozvratem (sideropenie, hypokalémie, hypomagnezémie, hypofosfatémie, alterace lipidového a proteinového metabolismu, deficit vitamínů a stopových prvků). Podle publikovaných dat se hmotnostní úbytek objevuje v 65–75 %. Pokles tělesné hmotnosti od lehkých ztrát (méně než 5 % standardní hmotnosti během posledních tří měsíců) až po těžkou (ztráty více jak 10 % standardní hmotnosti pacienta) a změny v metabolismu jednotlivých metabolických substrátů představují závažný problém spojený s vyčerpáním energetických rezerv organismu jako základního potenciálu pro úspěšnou stabilizaci projevů onemocnění a proces uzdravení. Na těchto změnách participuje několik faktorů. Zřejmě nejdůležitější je zánětlivými mediátory indukovaná anorexie a v jejím důsledku snížený příjem biologicky kvalitní potravy. Je přitom známo, že u pacientů s Crohnovou chorobou dochází ke zvýšení hladin zejména interleukinů IL-1 a IL-6 a tumor nekrosis faktoru alfa (TNF- α) [1]. Další příčinou je snížená absorpce

metabolitů z potravy v zánětem alterovaném střevě. Typickým příkladem je malabsorpce žlučových kyselin a vitamínu B₁₂ při těžké terminální ileitidě. Pro Crohnovu chorobu jsou dále typické zvýšené střevní ztráty, ať již stolicí nebo pštělemi. Bylo prokázáno, že ztráty proteinů ve stolici přetrvávají dokonce i v asymptomatickém stadiu. Dalším faktorem vstupujícím do etiologie malnutrice u Crohnovy choroby je vysoká energetická náročnost zánětlivého onemocnění. Všechny tyto příčiny se promítají do negativní metabolické bilance, která se projevuje hmotnostním úbytkem a laboratorním nálezem metabolického rozvratu. Těžká malnutrice je současně spojena s poškozením digestivních funkcí zažívacího traktu. To může vést k dalšímu snížení tolerance přijímané potravy a prohlubování malnutrice. Restituce narušených digestivních funkcí je přitom podmíněna právě adekvátní realimentací. Nedílnou součástí léčby, zejména akutní Crohnovy nemoci, je proto dlouhodobá arteficiální výživa podávaná enterálně či parenterálně.

Význam lipidů v potravě u Crohnovy choroby

Základem prováděné nutriční podpory u nemocných s Crohnovou chorobou je enterální výživa. Dříve publikované práce prokázaly jednoznačně příznivý vliv enterální výživy nejen na malnutrici, ale především na indukci a udržení následné remise onemocnění [2]. Totální parenterální výživa s tzv. střevním klidem u nemocných s nespecifickými záněty střevními neprokázala výraznější výhody v dosažení remise či ovlivnění

nutnosti chirurgické intervence oproti výživě enterální, včetně kombinované parenterální a enterální. Vyřazení gastrointestinálního traktu z pasáže není proto ve vztahu k dosažení remise u Crohnovy choroby nezbytné [3].

V souladu s těmito poznatky patří aplikace umělé výživy k základním opatřením v rámci primární terapie Crohnovy choroby. Jak bylo uvedeno výše, má enterální arteficiální výživa schopnost ovlivnit dosažení remise i její délku. Jako hlavní vysvětlení tohoto efektu se nabízí teorie sníženého přísunu tuků a antigen stimulujících proteinů v kuchyňské stravě, tedy snížení antigenní zátěže pro aktivovaný střevní lymfatický systém GALT. Současná pozornost je proto věnována množství a charakteru přijímaných tukových komponent v potravě [4]. Předpokládá se totiž, že během procesu trávení dochází ve střevní mukóze k interakci mezi lymfocyty a lipoproteiny v době, kdy jsou uvolňovány chylomikrony z enterocytů do intercelulárního prostředí a oblasti *lamina propria* [5]. Narušení této fyziologické reakce na úrovni střevního systému GALT může mít bezprostřední vztah ke vzniku či průběhu nemoci. Absorpce mastných kyselin s dlouhým řetězcem stimuluje tok lymfocytů a lymfocytární blastogenezi ve střevní lymfatické tkáni a zvyšují migraci T lymfocytů do Payerského plaku střeva. Na druhou stranu vysoký přísun nenasaturovaných mastných kyselin má na buňkami zprostředkovanou imunitu supresivní účinek [6]. Některé poslední práce potvrzují, že např. vysoký obsah triglyceridů s dlouhým řetězcem (LCT tuky) v enterální výživě zhoršuje příznivý efekt enterální výživy během léčby akutní Crohnovy choroby [7]. Současně je známo, že přísun rybího oleje obsahujícího ω -3 mastné kyseliny a vitamin E mají na průběh Crohnovy choroby příznivý vliv [8]. V závěru je nutno ještě zdůraznit fakt, že význam enterální výživy je diskutován na poli celé oblasti intenzivní medicíny. Je totiž známo, že udržení normální funkce střeva časnou enterální výživou snižuje septické i neseptické komplikace, zkracuje délku hospitalizace, zlepšuje dusíkovou bilanci, hojení ran, posiluje střevní slizniční bariéru a imunitní funkce [9]. Všechny tyto aspekty přitom hrají v patogenezi Crohnovy choroby velmi podstatnou úlohu.

Crohnova choroba a cholesterol

Je známo, že u pacientů s akutním onemocněním, např. u polytraumat nebo septických onemocnění, dochází ke změnám v sérových koncentracích lipidů [10, 11, 12]. Zatímco hladiny triglyceridů se u kriticky nemocných pacientů chovají nestandardně, hladina cholesterolu a zejména LDL cholesterolu rychle klesá [13]. Těžká hypocholesterolemie v akutním stadiu onemocnění může být spojena s nedostatečnou sekrecí hormonů nadledvin [14] a je obecně spojena s horší prognózou těchto nemocných [11]. Příčin, které způsobují hypocholesterolemii je mnoho a lze je charakterizovat jako nerovnováhu mezi nabídkou a spotřebou cholesterolu během akutního onemocnění. Důvodem jsou především zánětlivými mediátory indukovaná suprese syntézy cholesterolu *de novo* [15], krevní ztráty, zvýšená spotřeba při syntéze steroidních stresových hormonů a při reparaci poškozených tkání. Nezanedbatelnou příčinou je také

nemožnost zajistit přísun cholesterolu cestou běžně užívané arteficiální nutriční podpory, neboť současné přípravky určené k umělé výživě cholesterol standardně neobsahují. Cholesterol získává lidský organismus jednak absorpcí z potravy, jednak jeho syntézou *de novo*. Absorpce cholesterolu probíhá v tenkém střevě a syntéza ve tkáních, které nejsou fyziologicky schopny přijímat LDL lipoproteiny nebo tam, kde nabídka LDL lipoproteinů nepokrývá jeho potřebu (u tkání vybavených LDL receptorem). Navíc syntéza cholesterolu je energeticky velmi náročná, a tudíž v zátěžových situacích významně klesá. Stanovení vzájemného vztahu mezi syntézou a absorpcí cholesterolu lze dosáhnout relativně jednoduchým způsobem, pomocí specifických ukazatelů syntézy cholesterolu (stanovení plazmatické hladiny lathosterolu či lanosterolu) a absorpce cholesterolu (stanovení plazmatické hladiny sitosterolu nebo campesterolu). Jak se již dříve prokázalo, detekce změn syntézy a/nebo absorpce cholesterolu přináší důležité informace o změnách procesu získávání cholesterolu v průběhu akutních i chronických onemocnění [16]. Stejná je i vzájemná korelace těchto změn ke změnám hladin základních a běžně užívaných ukazatelů metabolismu tuků. Hypocholesterolemie tedy není doménou pouze akutních stavů. U chronicky nemocných pacientů byly rovněž opakovaně detekovány změny v metabolismu lipidů včetně prognosticky závažné hypocholesterolemie [17]. Recentních prací, které systematicky hodnotí změny metabolismu tuků u Crohnovy choroby, je však bohužel málo. Nicméně, podle publikovaných dat je i toto onemocnění spojeno se změnami sérových hladin lipidů, s poklesem koncentrace cholesterolu, lipoproteinů a deficitem ve spektru zejména polynenasaturovaných ω -3 a ω -6 mastných kyselin [18]. Tím se otevírá pole pro diskusi o eventuální úloze těchto abnormalit v patogenezi onemocnění. Kolísání sérové hladiny triacylglycerolů může být důsledkem různé kompozice a tolerance nutriční podpory během onemocnění, respektive rozdílného množství dodávaných lipidů a dalších substrátů s lipogéním účinkem v období realimentace. Prokázaný deficit polynenasaturovaných mastných kyselin (PUFA) může být vysvětlen zvýšenou spotřebou při reparaci poškozených tkání a dále konverzí PUFA na eikosanoidy. Důvody poklesu sérových hladin cholesterolu byly nastíněny v úvodu kapitoly. Nicméně, u pacientů s Crohnovou chorobou nebyla doposud prokázána jednoznačná souvislost mezi změnami lipidového metabolismu a aktivitou onemocnění nebo výskytem komplikací. Stejně tak nebyly blíže determinovány potenciační změny v syntéze či absorpci cholesterolu během tohoto onemocnění ve vztahu k různému stupni jeho manifestace (aktivity). Přitom právě změny těchto dvou zmiňovaných procesů získávání cholesterolu již nejednou umožnily hlouběji pochopit vzájemný patofyziologický vztah mezi metabolismem tuků a průběhem i léčbou rozmanitých onemocnění [19].

Další vztah lipidů ke Crohnově chorobě

Cholesterol má v organismu nezastupitelné místo také v imunitních funkcích. Lipoproteiny (Lp) jsou transportním médiem pro přenos a neutralizaci endotoxinu a bakteriálních lipopolysacharidů. Vazba komplexu li-

popolysacharid-lipopolysacharid binding protein na CD14 receptor povrchu buněk monocyto-makrofágového systému spouští produkci a uvolňování zánětlivých mediátorů jako TNF- α nebo interleukinu 1 a 6 [20]. Naopak vazba lipopolysacharidu na HDL cholesterol nebo jiné lipoproteiny redukuje intenzitu uvolňovaných mediátorů [21]. Akutní onemocnění tedy vede k produkci zánětlivých cytokinů, které způsobují rychlý pokles sérových hladin lipidů a lipoproteinů, čímž stoupá vnímavost na lipopolysacharidový antigen [15]. Pro Crohnovu chorobu je přítom vzestup zánětlivých cytokinů charakteristický [1].

V komplexním pohledu na Crohnovu chorobu a metabolismus lipidů nelze opomenout také vztah mezi lipidy a trombofilním stavem u tohoto onemocnění. Trombofilie u Crohnovy nemoci má multifaktoriální etiologii a je výsledkem existujícího hyperkoagulačního stavu a současné alterace fibrinolytického systému [22]. Podílí se na tom zejména zánětem indukovaná aktivace koagulace, zvýšené hladiny fibrinogenu i dalších koagulačních faktorů, zvýšená hladina aktivovaných trombocytů a hyperhomocysteinémie [23]. Dalším faktorem, který ovlivňuje trombofilní stav u pacientů s Crohnovou chorobou, je zvýšená hladina Lp(a), modifikované formy LDL-lipoproteinu. Jeho sérové koncentrace jsou nezávislé na dietních faktorech a jejich hladiny jsou zřejmě determinovány, zejména geneticky. Současně je známo, že zvýšená hladina Lp(a) je spojena s vyšším rizikem akutních koronárních a cerebrovaskulárních příhod. Zvýšená hladina Lp(a) byla u Crohnovy choroby poprvé detekována Hudsonem et al. v roce 1996, a to u žen, zatímco u mužů byly hodnoty zvýšené nesignifikantně [24]. Tato data byla posléze potvrzena v roce 2001 Koutroubakisem et al. [25]. Negativní účinek Lp(a) na hemostatické mechanismy se opírá o nálezy *in vitro*, kdy interference Lp(a) s fibrinolytickým systémem vede k poklesu trombolytické aktivity, zejména lokálně na endotelální výstelce [26].

Závěr

Crohnova choroba je chronické zánětlivé onemocnění zažívacího traktu. Jejím typickým rysem jsou však ataky akutního vzplanutí, které jsou doprovázené metabolickým rozvratem včetně změn v metabolismu lipidů. Významná alterace tukového metabolismu byla u akutně nemocných pacientů popsána opakovaně. Význam triglyceridů pro energetický metabolismus, stejně jako význam cholesterolu pro imunitní funkce, výstavbu buněčných membrán a syntézu steroidních stresových hormonů není jistě nutno zdůrazňovat. Zejména význam hypocholesterolemie je v současné době v intenzivní medicíně velmi diskutován. Hypocholesterolemie, pozorovaná u pacientů v kritickém stavu, případně na umělé výživě, je totiž podle publikovaných prací spojena s horší prognózou těchto nemocných. Cílem současného výzkumu je proto snaha o maximální definici tohoto fenoménu a získání sofistikovaných dat v této problematice. Crohnova choroba je podle

publikovaných prací v akutním stadiu rovněž spojena s významnou alterací lipidového metabolismu. Mění se spektrum mastných kyselin, dochází k poklesu cholesterolu i lipoproteinů a je současně narušena antioxidační ochrana. Chybí však informace o eventuelních změnách v procesu syntézy a absorpce cholesterolu v akutní fázi onemocnění a jejich vztahu k sérovým hodnotám základních ukazatelů metabolismu tuků. Tým autorů proto aktuálně intenzivně pracuje na sběru a zpracování požadovaných informací, které by měly objektivizovat výše nastíněné souvislosti s příslibem následné publikace dosažených výsledků. Na základě vyhodnocení těchto dat se pak nabízí možnost formulovat terapeutické důsledky těchto zjištění. Crohnova choroba, chronické komplikované onemocnění se závažnými medicínskými i socioekonomickými důsledky, si to jistě zaslouží.

Literatura

1. **McLane, S. J., Rombeau, J. L.** Cytokines and inflammatory bowel disease: a review. *J. Parent. Enter. Nut.*, 1999, 23, p. 20–24.
2. **O'Sullivan, M. A., O'Morain, C. A.** Nutritional therapy in Crohn's disease. *Inflamm. Bowel Dis.*, 1998, 4, p. 45–53.
3. **Greenberg, G. R., Fleming, C. R., Jeejeebhoy, K. N. et al.** Controlled trial of bowel rest and nutrition support in the management of Crohn's disease. *Gut*, 1998, 29, p. 1309–1315.
4. **Gassul, M. A., Fernandez-Bañares, F., Cabre E. et al.** Fat composition may be a clue to explain the primary therapeutic effect of enteral nutrition in Crohn's disease: results of a double blind randomized multicentre European trial. *Gut*, 2002, 51, p. 164–168.
5. **Miura, S., Tsuzuki, Y., Hokari, R., Ishii, H.** Modulation of intestinal immune system by dietary fat intake: Relevance to Crohn's disease. *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 1998, 13, p. 1183–1190.
6. **Miura, S., Imaeda, H., Schiozaki, H. et al.** Increased proliferative response of lymphocytes from intestinal lymph during long chain fatty acids absorption. *Immunology*, 1993, 78, p. 142–146.
7. **Gorard, D. A.** Enteral nutrition in Crohn's disease: fat in the formula. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2003, 15, p. 15–118.
8. **Belluzi, A., Brignota, C., Campieri, M. et al.** Effect of an enteric-coated fish-oil preparation on relapses in Crohn's disease. *N. Eng. J. Med.*, 1996, 334, p. 1557–1560.
9. **Peter, J. V., Moran, J. L., Phillips-Hughes, J.** A metaanalysis of treatment outcomes of early enteral versus early parenteral nutrition in hospitalized patients. *Crit. Care Med.*, 2005, 1, p. 213–220.
10. **Bakalář, B., Zadák, Z., Pachi, J., Hyšpler, R., Crhová, S.** Influence of severe trauma on cholesterol synthesis. *Int. Care Med.*, 2000, 26, S3, p. 357.
11. **Fraunberger, P., Nagel, D., Walli, A. K., Seidel, D.** Serum cholesterol and mortality in patients with multiple organ failure. *Crit. Care Med.*, 2000, 28, p. 3574–3575.
12. **Giovannini, I., Chiarla, C., Greco, F., Boldrini, G., Nuzzo, G.** Characterization of biochemical and clinical correlates of hypocholesterolemia after hepatectomy. *Clin. Chemistry*, 2003, 49, p. 317–320.

13. **Giovannini, I., Boldrini, G., Chiarla, C. et al.** Pathophysiologic correlates of hypocholesterolemia in critically ill surgical patients. *Int Care Med* 1999,25(7),748-51
14. **Bakalář, B., Zadák, Z., Pachi, J., Hyšpler, R., Crhová, Š., Karásek, J., et al.** Severe hypocholesterolemia is associated with adrenal insufficiency in multiple trauma patients. *Int. Care Med.*, 2001, 27, Suppl 2, p. 253–253.
15. **Gordon, B. R., Parker, T. S., Levine, D. M., Saal, S. D., Wang, J. C. L. et al.** Relationship of hypolipidemia to cytokine concentrations and outcomes in critically ill patients. *Crit. Care Med.*, 2001, 29, p. 1563–1568.
16. **Šmahelová, A., Zadák, Z., Hyšpler, R., Haas, T., Tichá, A., Stárková, J., Řeháček, V.** Klinický a patofyziologický význam necholesterolových sterolů. *Klin. Biochem. Metabol.*, 2004, 12, s. 152–154.
17. **Liu, Y., Coresh, J., Eustace, J. A., Longenecker, J. C. et al.** Association between cholesterol level and mortality in dialysis patients: Role of inflammation and malnutrition. *JAMA*, 2004, 291, p. 451–460.
18. **Levy, E., Rizwan, Y., Thibault, L., Lepage, G., Brunet, S., Bouthillier, L. et al.** Altered lipid profile, lipoprotein composition, and oxidant and antioxidant status in pediatric Crohn' disease. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2000, 71, p. 807–815.
19. **Šmahelová, A., Zadák, Z., Hyšpler, R., Haas, T.** Význam rostlinných sterolů u diabetiků. *Vnitř. Léč.*, 2004, 50, s. 147–152.
20. **Gallay, P., Heumann, D., Le Roy, D. et al.** Lipopolysaccharide-binding protein as a major plasma protein responsible for endotoxemic shock. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1993, 90, p. 9935–9938.
21. **Baumberger, C., Ulevitch R. J., Dayer, J. M.** Modulation of endotoxic activity of lipopolysaccharide by high-density lipoprotein. *Pathobiology*, 1991, 59, p. 378–383.
22. **Magro, F., Dinis-Ribeiro, M., Araújo, F. M., Pereira, P., Fraga, M. C., Cunha-Ribeiro, L. M. et al.** High prevalence of combined thrombophilic abnormalities in patients with inflammatory bowel disease. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2003, 15, p. 1157–1163.
23. **Degen, J. L.** Hemostatic factors and inflammatory bowel disease. *Thromb. Haemost.*, 1999, 82, p. 858–864.
24. **Hudson, M., Chitolie, A., Hutton, R. A., Smith, M. S. H., Pounder, R. E., Wakefield, A. J.** Trombotic vascular risk factors in inflammatory bowel disease. *Gut*, 1996, 38,p. 733–737.
25. **Koutroubakis, I. E., Malliaraki, N., Vardas, E., Ganotakis, E., Margioris, A. N., Manousos, O. N. et al.** Increased levels of lipoprotein(a) in Crohn' disease: a relation to thrombosis? *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2001, 13, p. 1415–1419.
26. **Palabrica, T. M., Liu, A. C., Aronovitz, M. J., Furie, B., Lawn, R. M., Furie, B. C.** Antifibrinolytic activity of apolipoprotein(a) in vivo: human apolipoprotein(a) transgenic mice are resistant to tissue plasminogen activator-mediated thrombolysis. *Nat. Med.*, 1995, 1, p. 256–259.

Podpořeno grantem IGA – NR/7854-3.

Do redakce došlo 2. 11. 2005.

Adresa pro korespondenci:

MUDr. Vladimír Hrabovský

Metabolická JIP

Interní klinika FN Ostrava

17. listopadu 1790

708 52 Ostrava-Poruba

e-mail: vladimir.hrabovsky@fnspo.cz