

# Możliwości zastosowania wybranych substancji biologicznie czynnych we wspomaganiu farmakologicznego leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna – przegląd wyników badań

Anna Czekajło<sup>1</sup>, Dorota Różańska<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Studenckie Koło Naukowe przy Zakładzie Dietetyki, Wydział Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Medyczny, Wrocław

<sup>2</sup> Zakład Dietetyki, Wydział Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Medyczny, Wrocław

Czekajło A, Różańska D. Możliwości zastosowania wybranych substancji biologicznie czynnych we wspomaganiu farmakologicznego leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna – przegląd wyników badań. *Med Og Nauk Zdr.* 2015; 21(4): 346–351. doi: 10.5604/20834543.1186903

## Streszczenie

**Wprowadzenie.** Choroba Leśniowskiego-Crohna (ChLC) to przewlekła i nieuleczalna choroba zapalna jelit, charakteryzująca się występowaniem okresów zaostrzenia i remisji. Nieodpowiednia dieta może pogarszać stan odżywienia, potęgować objawy choroby i skracać czas remisji. Dotychczasowe zalecenia dietetyczne dla pacjentów dotyczą głównie zmniejszenia spożycia produktów zaostrzających objawy choroby, jak również przeciwdziałania niedożywieniu.

**Cel pracy.** Przegląd piśmiennictwa dotyczący aktualnego stanu wiedzy na temat możliwości zastosowania substancji biologicznie czynnych we wspomaganiu farmakologicznego leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna.

**Stan wiedzy.** Niektóre substancje, takie jak: wielonienasycone kwasy tłuszczowe (WNKT) n-3, glutamina i arginina, probiotyki, prebiotyki i krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe (KKT), mogą wykazywać działanie przeciwzapalne, przede wszystkim poprzez regulację liczebności i składu fizjologicznej flory bakteryjnej w jelitach i hamowanie ekspresji prozapalnych cytokin. Chociaż korzystne działanie substancji biologicznie czynnych zostało wykazane w wielu badaniach na hodowlach komórkowych *in vitro* i ze zwierzętami doświadczalnymi, to wyniki badań z udziałem ludzi są niejednoznaczne. W większości badań wykazano jednak, że substancje te, chociaż stosunkowo rzadko efektywne, są bezpieczne dla chorych, a ich zastosowanie nie wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych ani pogorszenia stanu pacjentów.

**Podsumowanie.** Terapia z wykorzystaniem wyżej wymienionych substancji biologicznie czynnych nie ma obecnie zastosowania w rutynowym leczeniu pacjentów z ChLC, a wyniki badań nie są rozstrzygające. Konieczne są dalsze badania w celu oceny skuteczności WNKT n-3, aminokwasów, probiotyków i prebiotyków oraz KKT w leczeniu ChLC.

## Słowa kluczowe

choroba Leśniowskiego-Crohna, wielonienasycone kwasy tłuszczowe n-3, glutamina, probiotyki, prebiotyki, krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe

## WPROWADZENIE

Choroba Leśniowskiego-Crohna (ChLC) należy do nieswoistych chorób zapalnych jelit (NZJ). Jest to pełnościenne, zazwyczaj ziarniniakowe zapalenie, mogące umiejscowić się w dowolnym odcinku przewodu pokarmowego, od jamy ustnej aż po odbył. Charakterystyczne dla ChLC jest występowanie zmian zapalnych naprzemiennie z fragmentami zdrowymi. Proces zapalny rozpoczyna się w błonie śluzowej i stopniowo obejmuje wszystkie warstwy ściany przewodu pokarmowego. Diagnostyka ChLC, zwłaszcza o lokalizacji w jelicie grubym, wymaga różnicowania z inną zapalną chorobą jelit – wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) [1].

Brak przeprowadzonych badań uniemożliwia określenie dokładnej liczby chorych na ChLC w Polsce. Według danych Krajowego Rejestru Choroby Leśniowskiego-Crohna [2], w Polsce istnieją 93 ośrodki zajmujące się leczeniem tej choroby. Liczba pacjentów w rejestrze wynosi 6068.

Hou i wsp. [3] dokonali analizy badań na temat związku pomiędzy składem diety a ryzykiem zachorowania na NZJ. Wysokie spożycie nasyconych, jednonienasyconych i wielonienasyconych kwasów tłuszczowych, w tym n-3 i n-6, a także mięsa, disacharydów oraz cukrów prostych wiązało się z wyższym ryzykiem choroby. Odwrotną zależność stwierdzono natomiast przy wysokim spożyciu błonnika pokarmowego i owoców [3].

Dieta może wpływać na ryzyko wystąpienia, ale również na przebieg choroby Leśniowskiego-Crohna. Riordan i wsp. [4] stwierdzili, że zastosowanie przez pacjentów diety eliminacyjnej, z wykluczeniem produktów zaostrzających objawy ze strony układu pokarmowego, spowodowało wydłużenie okresu remisji do 7,5 miesiąca. W grupie osób leczonych kortykosteroidami i stosujących zwyczajną dietę okres ten wynosił średnio 3,8 miesiąca. Najczęstszymi pokarmami, które powodowały niepożądane objawy u chorych w okresie remisji ChLC, były zboża, produkty mleczne oraz drożdże [4]. Dzięki zastosowaniu diety ubogiej w produkty zawierające zdolne do fermentacji: oligo-, di- i monosacharydy oraz poliole (FODMAP – *fermentable, oligo-, di-, monosaccharides and polyols*) u 52 pacjentów z ChLC po 3–6 miesiącach wystąpiło złagodzenie objawów choroby w 56% przypadków [5].

Adres do korespondencji: Dorota Różańska, Zakład Dietetyki, Wydział Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, ul. Parkowa 34, 51-616 Wrocław  
E-mail: dorota.roza@gmail.com

Nadesłano: 24 marca 2015; zaakceptowano do druku: 19 października 2015

Levenstein i wsp. [6] nie wykazali natomiast, aby dieta ubogoresztkowa, z ograniczeniem zawartości błonnika i innych składników nietrawionych w całości w przewodzie pokarmowym, wpłynęła, w porównaniu ze zwyczajową dietą, na przebieg ChLC. Nie stwierdzono znaczących różnic w występowaniu objawów choroby i w ogólnym stanie zdrowia pomiędzy osobami stosującymi dietę ze znacznym ograniczeniem takich produktów jak: rośliny strączkowe, produkty pełnoziarniste, orzechy oraz owoce i warzywa (z wyłączeniem dojrzałych bananów i ziemniaków), a grupą kontrolną bez obostrzeń dietetycznych [6].

Do tej pory nie powstał jeden ogólnie przyjęty schemat postępowania dietetycznego u osób z ChLC. Często metody leczenia tej choroby różnią się między sobą w poszczególnych krajach. Zalecenia towarzyszą żywnościowym i gastroenterologicznym skupiają się głównie na monitorowaniu stanu odżywienia pacjenta, wykluczeniu z diety produktów drażniących przewód pokarmowy oraz zastosowaniu leczenia żywieniowego w okresie zaostrzenia choroby [7, 8, 9].

Celem pracy był przegląd piśmiennictwa dotyczącego aktualnego stanu wiedzy na temat możliwości zastosowania substancji biologicznie czynnych, takich jak: wielonienasycone kwasy tłuszczowe n-3, glutamina, probiotyki i prebiotyki oraz krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe, we wspomaganiu farmakologicznego leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna.

## DŁUGOŁAŃCUCHOWE KWASY TŁUSZCZOWE N-3

Długołańcuchowe wielonienasycone kwasy tłuszczowe (WNKT) z szeregu n-3, tj. kwas eikozapentaenowy (EPA, 20:5) i kwas dokozaheksaenowy (DHA, 22:6), mogą powstawać w organizmie człowieka z kwasu  $\alpha$ -linolenowego, bądź też są dostarczone z dietą. Źródłem kwasu  $\alpha$ -linolenowego są przede wszystkim olej lniany i rzepakowy, natomiast źródłem EPA i DHA – tłuste ryby morskie, w szczególności: łosoś, tuńczyk, halibut, pstrąg, śledź, makrela i sardynka. Zawartość kwasów tłuszczowych n-3 przewyższa w tych produktach spożywczych zawartość kwasów n-6. WNKT n-3 są niezbędne do prawidłowego wzrostu i rozwoju organizmów, a także wykazują działanie przeciwzapalne, przeciwmiażdżycowe, przeciwzakrzepowe i antynowotworowe. Zbyt wysoki stosunek WNKT n-6 do n-3 w diecie jest czynnikiem ryzyka rozwoju wielu chorób [10].

Wykazano, że przeciwzapalne działanie długołańcuchowych kwasów tłuszczowych może wynikać z hamowania syntezy prozapalnych cytokin, zmniejszenia syntezy metabolitów kwasu arachidonowego (n-6), hamowania chemotaksji neutrofilów, regulacji ekspresji genów związanych z indukowaniem reakcji zapalnej [11, 12, 13, 14]. Pomimo udowodnionych właściwości przeciwzapalnych WNKT n-3, wyniki badań dotyczących ich wpływu na ryzyko wystąpienia i rozwój ChLC u ludzi nie są jednoznaczne.

W badaniu przeprowadzonym w Kanadzie wśród dzieci z nowo rozpoznaną chorobą Leśniowskiego-Crohna zaobserwowano ochronne działanie spożywania kwasów tłuszczowych n-3. Wysoki stosunek podaży kwasów tłuszczowych n-3 do n-6 był ponadto związany ze zmniejszonym ryzykiem wystąpienia ChLC [15].

W japońskim badaniu wykazano natomiast dodatnią korelację między ryzykiem zachorowania na ChLC a spożyciem ryb, jak również wysoką podażą kwasów tłuszczowych n-3 w diecie [16]. Podobne wyniki, odnoszące się do spożycia

WNKT ogółem oraz n-3 i n-6, otrzymano w analizie 19 badań dotyczących wpływu czynników żywieniowych na ryzyko rozwoju NZJ [3].

W badaniu przeprowadzonym przez Lorenza-Meyera i wsp. [17] zbadano wpływ podaży kwasów tłuszczowych n-3 (5g dziennie) na utrzymanie remisji u chorych z ChLC. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic, pomiędzy grupą badaną i grupą kontrolną otrzymującą placebo, w liczbie osób, u których w ciągu roku pojawiło się zaostrzenie choroby [17].

Dieta chorych w okresie remisji ChLC była suplementowana kwasami tłuszczowymi n-3 i przeciwutleniaczami przez 3 miesiące. Po okresie suplementacji zarówno w tkance tłuszczowej, jak i we frakcji fosfolipidowej osocza stwierdzono większą zawartość kwasów tłuszczowych EPA i DHA oraz zmniejszenie zawartości kwasu arachidonowego (n-6). Zaobserwowano także zmiany w profilu prekursorów eikozanoidów, które mogą prowadzić do powstawania metabolitów niewykazujących działania prozapalnego [18].

Pozytywnych efektów zastosowania kwasów tłuszczowych n-3 u pacjentów w okresie remisji ChLC nie stwierdzono w randomizowanych badaniach European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-1 i EPIC-2) z zastosowaniem podwójnie ślepej próby placebo, które miały miejsce w Kanadzie, Europie, Izraelu i Stanach Zjednoczonych w latach 2003–2007. W obu tych badaniach wzięło udział łącznie 753 pacjentów [19].

W badaniu przeprowadzonym przez Uchiyama i wsp. [20] z udziałem chorych z nowo rozpoznanym NZJ, wdrożenie diety bogatej w kwasy tłuszczowe n-3 spowodowało znaczący wzrost stosunku kwasów n-3 do n-6 w błonach erytrocytów. W badaniu zastosowano ponadto interwencję dietetyczną u pacjentów w okresie remisji, trwającą 12–18 miesięcy. U osób z utrzymującą się remisją NZJ stosunek n-3 do n-6 był znacząco wyższy niż u chorych z nawrotem choroby. Stwierdzono jednocześnie obniżenie tego stosunku u pacjentów, u których nastąpiło zaostrzenie objawów choroby po rozpoczęciu badania [20].

Metaanaliza badań dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności kwasów tłuszczowych n-3 w utrzymaniu remisji choroby Leśniowskiego-Crohna została przeprowadzona przez Lev-Tziona i wsp. [21] w roku 2014, jako uaktualnienie poprzedniej metaanalizy Turnera i wsp. [22] z 2009 roku. Pod uwagę wzięto badania przeprowadzone do listopada 2013 roku. Do metaanalizy zakwalifikowanych zostało 6 randomizowanych badań, w których łącznie wzięło udział 1039 pacjentów z ChLC. Stwierdzono nieznaczące korzyści z zastosowania kwasów n-3 w utrzymaniu remisji ChLC. W badaniach nie wykazano poważnych działań niepożądanych, poza biegunką i objawami ze strony górnego odcinka przewodu pokarmowego. Prowadzi to do wniosku, że kwasy tłuszczowe n-3 są stosunkowo bezpieczne, ale prawdopodobnie nieefektywne w utrzymaniu remisji choroby Leśniowskiego-Crohna [21].

## AMINOKWASY

Glutamina należy do aminokwasów endogennych. W stanie zapalnym zapotrzebowanie na glutaminę wyraźnie jednak wzrasta, co doprowadziło do przeprowadzenia wielu badań na temat mechanizmów działania i możliwości zastosowania glutaminy w leczeniu chorób zapalnych, w tym nieswoistych zapaleń jelit [23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30].

Wykazano, że glutamina może regulować odpowiedź immunologiczną i hamować rozwój stanu zapalnego w jelicie cienkim poprzez ograniczenie produkcji cytokin prozapalnych IL-6 i IL-8 w przewodzie pokarmowym człowieka [23, 24]. Jest ona źródłem energii dla komórek śluzówki jelita oraz prekursorem glutationu, który ma działanie antyoksydacyjne. Niewystarczająca ilość glutaminy w śluzówce jelit powoduje aktywację procesów oksydacyjnych i apoptozę komórek. W badaniach na ludzkich komórkach nowotworowych jelita grubego stwierdzono, że glutamina hamuje apoptozę komórek indukowaną przez receptor dla liganda powiązanego z czynnikiem martwicy nowotworów (TRAIL) oraz przez czynnik martwicy nowotworów (TNF $\alpha$ ) i interferon gamma (IFN $\gamma$ ) [25]. Glutamina zwiększa również produkcję białek szoku cieplnego w komórkach nabłonkowych, które są istotnym czynnikiem adaptacyjnym jelita podczas choroby [26].

Lecleire i wsp. [27] zbadali wpływ glutaminy i argininy na produkcję cytokin prozapalnych w tkankach pobranych z jelita grubego pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna. Zapotrzebowanie organizmu na argininę, podobnie jak na glutaminę, wzrasta w stanach katabolizmu. Otrzymane tkanki były inkubowane przez 18 godzin w obecności aminokwasów w dawce fizjologicznej lub farmakologicznej. Wykazano niższą produkcję TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-8, and IL-6, a także zmniejszenie ekspresji MAPK p-38 i NF- $\kappa$ B p65 w tkankach inkubowanych z wysoką zawartością zarówno glutaminy (10 mmol/L), jak i argininy (2 mmol/L). Wysokie stężenie glutaminy i niskie stężenie argininy podczas inkubacji spowodowało obniżenie produkcji cytokin IL-6 i IL-8 i spadek ekspresji NF- $\kappa$ B p65 w tkankach, natomiast wysokie stężenie argininy i niskie stężenie glutaminy nie spowodowało istotnych zmian w produkcji cytokin i tlenku azotu (NO). NF- $\kappa$ B i MAPK p-38 biorą udział w modyfikowaniu odpowiedzi immunologicznej i ekspresji genów, a ich regulacja może być przyczyną zahamowania produkcji cytokin prozapalnych u pacjentów z ChLC [27].

Den Hond i wsp. [28] przeprowadzili badanie na temat wpływu doustnej suplementacji glutaminą na zmniejszenie przepuszczalności jelit u pacjentów z ChLC. Nie stwierdzono znaczącego wpływu glutaminy na unormowanie zwiększonej przepuszczalności śluzówki jelit, poprawę stanu odżywienia chorych, spadek aktywności choroby czy zmniejszenie stężenia białka C-reaktywnego [28].

W badaniach przeprowadzonych z udziałem dzieci z ChLC przez Akobenga i wsp. [29], również nie potwierdzono korzyści z zastosowania glutaminy w leczeniu tej choroby. Pomiędzy grupą, która otrzymywała dietę polimeryczną wzbogaconą w glutaminę, a grupą kontrolną, otrzymującą standardową dietę polimeryczną, nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w liczbie pacjentów, u których uzyskano remisję. Różnic pomiędzy grupami nie wykazano także w badaniach laboratoryjnych określających aktywność choroby. W grupie osób otrzymujących dietę standardową stwierdzono natomiast polepszenie wskaźnika PCDAI (*Pediatric Crohn's Disease Activity Index*) [29].

Zastosowanie żywienia pozajelitowego z dodatkiem glutaminy u pacjentów z ciężkim zaostrzeniem choroby Leśniowskiego-Crohna nie spowodowało polepszenia stanu chorych w porównaniu z grupą kontrolną, otrzymującą standardowe żywienie pozajelitowe. W badaniu wzięła udział niewielka liczba chorych (24 osoby), w tym 19 pacjentów z ChLC i 5 pacjentów z WZJG. Nie stwierdzono różnic w osoczym stężeniu glutaminy, przepuszczalności śluzówki jelita ani

aktywności choroby pomiędzy obiema grupami chorych. Podobna liczba pacjentów w obu grupach (41% vs 25%) wymagała interwencji chirurgicznej mimo zastosowanego leczenia żywieniowego. Wyniki badania wskazują na brak korzyści z zastosowania glutaminy w całkowitym żywieniu pozajelitowym u chorych z NZJ [30].

Wśród preparatów do żywienia enteralnego w ChLC znajdują się mieszanki wzbogacone w argininę oraz glutaminę. Zastosowanie aminokwasów nie zostało jednak uwzględnione w zaleceniach ESPEN (European Society for Clinical Nutrition and Metabolism), dotyczących żywienia enteralnego, jako przynoszące rzeczywiste korzyści chorym z aktywną ChLC [9].

## PREBIOTYKI I PROBIOTYKI

W badaniach z udziałem zwierząt doświadczalnych wykazano, że NZJ nie rozwijają się w sterylnych warunkach [31]. Układ immunologiczny związany ze śluzówką przewodu pokarmowego ma za zadanie odróżniać patogeny szkodliwe od fizjologicznej flory bakteryjnej. Jego zdolność rozpoznawania obcych antygenów odbywa się między innymi za pośrednictwem białek receptorowych, do których należą receptory typu TLR (*toll*-podobne). Receptory TLR biorą udział w rozpoznawaniu bakteryjnych peptydoglikanów, flagellin i lipopolisacharydów oraz wirusowych i bakteryjnych kwasów nukleinowych. Ich aktywacja powoduje wzmoczoną produkcję cytokin prozapalnych [32]. Antygenem bakteryjnym, który może odgrywać największą rolę w patogenezie ChLC są flagelliny. Wykazano, że poziom przeciwciał przeciwko flagellinom w osoczu chorych na ChLC był podwyższony [33].

Skład mikroflory pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna różnił się od flory bakteryjnej występującej u osób zdrowych. W tkankach pobranych z jelita chorych wykazano zwiększoną zawartość bakterii z grupy *Proteobacteria* oraz *Bacteroidetes* oraz zmniejszoną liczbę bakterii z rodzaju *Clostridium*. Nie stwierdzono natomiast różnic w składzie bakterii pomiędzy tkankami zdrowymi i tkankami z toczącym się procesem zapalnym pobranymi od tych samych pacjentów. Prowadzi to do wniosku, że mikroflora bakteryjna nie może być czynnikiem wystarczającym do rozwoju stanu zapalnego [34].

Probiotyki to żywe drobnoustroje, które po podaniu w odpowiednich ilościach pozytywnie oddziałują na gospodarza. Źródłem probiotyków mogą być zarówno produkty żywnościowe, leki, jak i suplementy diety. Do mikroorganizmów najczęściej wykorzystywanych jako probiotyki należą bakterie z rodzaju: *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* i *Bacillus*, *Escherichia coli* oraz drożdże *Sacharomyces cerevisiae*. Składniki pokarmowe nieulegające trawieniu w przewodzie pokarmowym gospodarza, które mogą stymulować wzrost i aktywność korzystnych bakterii w jelicie grubym, nazywane są prebiotykami. Do najbardziej znanych prebiotyków należą: inulina, maltodekstryny, fruktooligosacharydy i galaktooligosacharydy. Ich naturalnym źródłem są m.in.: banany, czosnek, cykoria, cebula, pszenica i miód. Synbiotyki to produkty będące źródłem zarówno probiotyków, jak i prebiotyków [35].

Guslandi i wsp. [36] wykazali, że u pacjentów z ChLC w okresie remisji, zażywanie mesalazyny w połączeniu z preparatem *Sacharomyces boulardii* spowodowało mniejszą



liczbę nawrotów choroby w porównaniu z grupą kontrolną, która otrzymywała samą mesalazynę. W badaniu przeprowadzonym przez Lindsay i wsp. [37] suplementacja fruktooligosacharydami wpłynęła na zmniejszenie aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna poprzez poprawę funkcjonowania komórek dendrytycznych śluzówki jelit i zwiększenie populacji bifidobakterii.

Zastosowanie synbiotyku u 10 pacjentów z zaostrzeniem ChLC, u których terapia prednizolonem i aminosalicylanami była nieefektywna, zmniejszyło nasilenie choroby. Przyjmowany przez chorych preparat składał się z prebiotyku – babki płesznik, a także probiotyku, w którego skład wchodziły przede wszystkim bakterie z rodzaju *Bifidobacterium* i *Lactobacillus*. Pacjenci mogli sami dostosować dawki preparatu, które spożywali. Średnie spożycie probiotyku przez wszystkich pacjentów wyniosło  $4,5 \times 10^{13}$  CFU dziennie, przy czym 6 pacjentów zażywało ponadto 7,9 g dziennie babki płesznik. Czas trwania badania wyniósł średnio 13 miesięcy, po których u 7 pacjentów stwierdzono polepszenie klinicznego obrazu choroby. U dwóch osób można było przerwać leczenie prednizolonem, a u kolejnych czterech zmniejszyć jego dawki. Nie zaobserwowano efektów ubocznych stosowania synbiotyku u badanych pacjentów [38].

Nie we wszystkich badaniach uzyskano jednak tak pomyślne rezultaty. Nie wykazano, aby zastosowanie preparatu *Lactobacillus GG* u pacjentów po operacyjnym usunięciu zajętego przez chorobę odcinka przewodu pokarmowego zmniejszyło częstość ponownego wystąpienia zmian chorobowych [39]. Również Schultz i wsp. [40] nie stwierdzili, aby podawanie preparatu *Lactobacillus GG* spowodowało u pacjentów korzyści w zakresie indukcji i utrzymania remisji choroby. Randomizowane badanie z podwójnie ślepą próbą przeprowadzone przez Bousvarosa i wsp. [41] polegało na dodaniu preparatu *Lactobacillus GG* do standardowej terapii dzieci w okresie remisji ChLC. Celem badania było wykazanie, czy zastosowanie probiotyku może mieć wpływ na wydłużenie czasu remisji u chorych. Pomimo dobrej tolerancji terapii z dodatkiem probiotyku przez chorych, nie stwierdzono, aby spożywanie preparatu *Lactobacillus GG* wywierało korzystny wpływ na wydłużenie u nich okresu remisji, w porównaniu z grupą kontrolną otrzymującą placebo [41]. Brak skuteczności preparatu *Lactobacillus johnsonii* w zapobieganiu potwierdzonych endoskopowo nawrotów ChLC u pacjentów po usunięciu zajętego przez chorobę odcinka przewodu pokarmowego wykazano również w badaniu GETAID [42].

## KRÓTKOŁAŃCUCHOWE KWASY TŁUSZCZOWE

Krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe (KKT) są końcowymi produktami fermentacji bakteryjnej polisacharydów ścian komórkowych i ich pochodnych, skrobi odpornej oraz oligosacharydów, które dostają się do jelita grubego po przejściu przez jelito cienkie. Głównymi krótkołańcuchowymi kwasami tłuszczowymi w jelicie ludzkim są: kwas octowy, kwas propionowy i kwas masłowy. Funkcją KKT jest regulowanie jelitowych procesów wchłaniania i metabolizmu. Masłany są głównym substratem energetycznym dla kolonocytów [43].

Masłany mogą wykazywać działanie przeciwzapalne poprzez zmniejszanie ekspresji cytokin prozapalnych wskutek hamowania NF- $\kappa$ B. Zaobserwowano korzyści wynikające z zastosowania kwasu masłowego w leczeniu zapalenia jelita grubego wywołanego u szczurów doświadczalnych [44].

Komórki nabłonkowe Caco-2 i komórki śluzówki okrężnicy pobrane od pacjentów z aktywną chorobą Leśniowskiego-Crohna poddano działaniu lipopolisacharydów *Escherichia Coli* w obecności maślanów. Lipopolisacharydy spowodowały wzrost stężenia wolnych rodników tlenowych, zwiększyły ekspresję NF- $\kappa$ B i wywołały odpowiedź zapalną. Masłany wykazały działanie hamujące ekspresję NF- $\kappa$ B i cytokin prozapalnych. Świadczy to o ich zdolności do hamowania procesu zapalnego, indukowanego przez lipopolisacharydy *E. coli*, poprzez regulowanie wewnątrzkomórkowych procesów oksydacyjnych [45].

Źródłem krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych mogą być fruktooligosacharydy, zaliczane do prebiotyków. W badaniach z udziałem zwierząt doświadczalnych wykazano, że oprócz zwiększania w jelitach populacji korzystnych bakterii z rodzaju *Lactobacillus* i *Bifidobacterium*, krótkołańcuchowe fruktooligosacharydy powodowały wzrost produkcji KKT. Zastosowanie krótkołańcuchowych fruktooligosacharydów u szczurów z zapaleniem jelita grubego przyczyniło się do zmniejszenia stanu zapalnego i zmniejszyło stopień uszkodzenia jelita [46]. Do innych prebiotyków, które mogą efektywnie zwiększać poziom krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych w jelicie grubym, należą galaktooligosacharydy [47].

Skuteczność krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna nie jest udowodniona w badaniach z udziałem ludzi. Ponadto spożycie dużych ilości błonnika, który stanowi istotne źródło substratów do produkcji KKT, jest niezalecane pacjentom w okresie zaostrzenia ChLC, ponieważ może powodować zaostrzenie objawów choroby [8]. Badania dotyczące zastosowania KKT w innej chorobie zapalnej jelit – wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego – dały jednak obiecujące rezultaty [48, 49], co skłania do przeprowadzenia dalszych badań na temat możliwości zastosowania KKT w leczeniu nieswoistych chorób zapalnych jelit.

## PODSUMOWANIE

Zastosowanie substancji biologicznie czynnych jako wspomaganie farmakologicznej terapii ChLC nie zostało jak do tej pory włączone do standardów leczenia tej choroby. Chociaż w badaniach przeprowadzonych na hodowlach komórkowych *in vitro* i z udziałem zwierząt doświadczalnych wykazano przeciwzapalne właściwości wielonienasyconych kwasów tłuszczowych (WNKT) n-3, są one prawdopodobnie nieefektywne w terapii osób z ChLC. Zapotrzebowanie na glutaminę w organizmie wzrasta w stanie katabolizmu. Mimo dobrych rezultatów osiągniętych w części badań, inne nie wykazały korzystnego wpływu suplementacji glutaminą na stan odżywienia chorych i zmniejszenie aktywności ChLC. Mikroflora przewodu pokarmowego chorych z ChLC różni się od składu flory bakteryjnej osób zdrowych. W przypadku części badań terapia z użyciem prebiotyków stymulujących wzrost korzystnych bakterii w jelitach oraz żywych bakterii probiotycznych spowodowała spadek aktywności choroby i polepszenie stanu pacjentów. W innych badaniach nie potwierdzono jednak korzystnego działania probiotyków i prebiotyków w leczeniu ChLC. Krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe (KKT) są źródłem energii dla kolonocytów i mogą regulować procesy metaboliczne zachodzące w jelitach. Brak jest jednak danych uzasadniających możliwość wdrożenia

KKT do terapii pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna. W większości badań nie wykazano niepożądanego oddziaływania wyżej wymienionych substancji na stan odżywienia pacjentów i aktywność choroby. Terapia z ich zastosowaniem wydaje się więc stosunkowo bezpieczna. Przeprowadzenie dalszych badań dotyczących wpływu WNKT n-3, glutaminy, probiotyków i prebiotyków oraz KKT na przebieg choroby jest konieczne, aby można było rozważyć możliwość włączenia tych substancji do standardowego postępowania leczniczego w chorobie Leśniowskiego-Crohna.

## PIŚMIENNICTWO

- Bartnik W. Choroby układu pokarmowego. W: Szczeklik A. (red.). Choroby wewnętrzne. Wyd 1. Kraków: Medycyna Praktyczna; 2005: 816–862.
- Rejestr choroby Crohna. <http://www.chorobacrohna.pl/> (dostęp 06.02.2015).
- Hou JK, Abraham B, El-Serag H. Dietary intake and risk of developing inflammatory bowel disease: a systematic review of the literature. *Am J Gastroenterol.* 2011; 106(4): 563–573.
- Riordan AM, Hunter JO, Cowan RE, Crampton JR, Davidson AR, Dickinson RJ, i wsp. Treatment of active Crohn's disease by exclusion diet: East Anglian multicentre controlled trial. *Lancet.* 1993; 342(8880): 1131–1134.
- Geary RB, Irving PM, Barrett JS, Nathan DM, Shepherd SJ, Gibson PR. Reduction of dietary poorly absorbed short-chain carbohydrates (FODMAPs) improves abdominal symptoms in patients with inflammatory bowel disease—a pilot study. *J Crohns Colitis.* 2009; 3(1): 8–14.
- Levenstein S, Prantera C, Luzi C, D'Ubbaldi A. Low residue or normal diet in Crohn's disease: a prospective controlled study in Italian patients. *Gut.* 1985; 26(10): 989–993.
- Working Group of the Japanese Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, Konno M, Kobayashi A, Tomomasa T, Kaneko H, Toyoda S i wsp. Guidelines for the treatment of Crohn's disease in children. *Pediatr Int.* 2006; 48(3): 349–352.
- Bernstein C, Fried M, Krabshuis J, Cohen H, Eiakim R, Fedail S. i wsp. World Gastroenterology Organization Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of IBD in 2010. *Inflamm Bowel Dis.* 2010; 16(1): 112–124.
- Lochs H, Dejong C, Hammarqvist F, Hebuterne X, Leon-Sanz M, Schütz T. i wsp. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Gastroenterology. *Clin Nutr.* 2006; 25(2): 260–274.
- Nettleton JA. Omega-3 fatty acids and health. New York: Chapman & Hall; 1995.
- Trebble T, Arden NK, Stroud MA, Wootton SA, Burdge GC, Miles EA, i wsp. Inhibition of tumour necrosis factor- $\alpha$  and interleukin 6 production by mononuclear cells following dietary fish-oil supplementation in healthy men and response to antioxidant co-supplementation. *Br J Nutr.* 2003; 90(2): 405–412.
- Mantzioris E, Cleland LG, Gibson RA, Neumann MA, Demasi M, James MJ. Biochemical effects of a diet containing foods enriched with n-3 fatty acids. *Am J Clin Nutr.* 2000; 72(1): 42–48.
- Sperling RI, Benincasa AI, Knoell CT, Larkin JK, Austen KF, Robinson DR. Dietary omega-3 polyunsaturated fatty acids inhibit phosphoinositide formation and chemotaxis in neutrophils. *J Clin Invest.* 1993; 91(2): 651–660.
- Knoch B, Barnett MP, Zhu S, Park ZA, Nones K, Dommels YE, i wsp. Genome-wide analysis of dietary eicosapentaenoic acid- and oleic acid-induced modulation of colon inflammation in interleukin-10 gene-deficient mice. *J Nutrigenet Nutrigenomics.* 2009; 2(1): 9–28.
- Amre D, D'Souza S, Morgan K, Seidman G, Lambrette P, Grimard G, i wsp. Imbalances in dietary consumption of fatty acids, vegetables, and fruits are associated with risk for Crohn's disease in children. *Am J Gastroenterol.* 2007; 102(9): 2016–2025.
- Sakamoto N, Kono S, Wakai K, Fukuda Y, Satomi M, Shimoyama T, i wsp. Dietary risk factors for inflammatory bowel disease: a multicenter case-control study in Japan. *Inflamm Bowel Dis.* 2005; 11(2): 154–163.
- Lorenz-Meyer H, Bauer P, Nicolay C, Schulz B, Purrmann J, Fleig WE, i wsp. Omega-3 fatty acids and low carbohydrate diet for maintenance of remission in Crohn's disease. A randomized controlled multicenter trial. Study Group Members (German Crohn's Disease Study Group). *Scand J Gastroenterol.* 1996; 31(8): 778–785.
- Geerling BJ, Badart-Smook A, van Deursen C, van Houwelingen AC, Russel MG, Stockbrügger RW, i wsp. Nutritional supplementation with N-3 fatty acids and antioxidants in patients with Crohn's disease in remission: effects on antioxidant status and fatty acid profile. *Inflamm Bowel Dis.* 2000; 6(2): 77–84.
- Feagan B, Sandborn W, Mittmann U, Bar-Meir S, D'Haens G, Bradette M, i wsp. Omega-3 free fatty acids for the maintenance of remission in Crohn disease: the EPIC Randomized Controlled Trials. *JAMA* 2008; 299(14): 1690–1697.
- Uchiyama K, Nakamura M, Odahara S, Koido S, Katahira K, Shiraishi H, i wsp. N-3 polyunsaturated fatty acid diet therapy for patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2010; 16(10): 1696–1707.
- Lev-Tzion R, Griffiths AM, Leder O, Turner D. Omega 3 fatty acids (fish oil) for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; 28(2): CD006320.
- Turner D, Zlotkin S, Shah P, Griffiths AM. Omega 3 fatty acids (fish oil) for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009; (1): CD006320.
- Coëffier M, Miralles-Barrachina O, Le Pessot F, Lalaude O, Daveau M, Lavoinne A, i wsp. Influence of glutamine on cytokine production by human gut in vitro. *Cytokine.* 2001; 13(3): 148–154.
- Marion R, Coëffier MM, Gargala G, Ducrotté P, Déchelotte PP. Glutamine and CXC chemokines IL-8, Mig, IP-10 and I-TAC in human intestinal epithelial cells. *Clin Nutr.* 2004; 23(4): 579–585.
- Evans ME, Jones DP, Ziegler TR. Glutamine prevents cytokine-induced apoptosis in human colonic epithelial cells. *J Nutr.* 2003; 133(10): 3065–3071.
- Phanvijhirsiri K, Musch MW, Ropeleski MJ, Chang EB. Heat induction of heat shock protein 25 requires cellular glutamine in intestinal epithelial cells. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2006; 291(2): C290–299.
- Lecleire S, Hassan A, Marion-Letellier R, Antonietti M, Savoye G, Bôle-Feysot C, i wsp. Combined glutamine and arginine decrease pro-inflammatory cytokine production by biopsies from Crohn's patients in association with changes in nuclear factor-kappaB and p38 mitogen-activated protein kinase pathways. *J Nutr.* 2008; 138(12): 2481–2486.
- Den Hond E, Hiele M, Peeters M, Ghoos Y, Rutgeerts P. Effect of long-term oral glutamine supplements on small intestinal permeability in patients with Crohn's disease. *J Parenter Enteral Nutr.* 1999; 23(1): 7–11.
- Akobeng A, Miller V, Stanton J, Elbadri AM, Thomas AG. Double-blind randomized controlled trial of glutamine-enriched polymeric diet in the treatment of active Crohn's disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2000; 30(1): 78–84.
- Ockenga J, Borchert K, Stüber E, Lochs H, Manns MP, Bischoff SC. Glutamine-enriched total parenteral nutrition in patients with inflammatory bowel disease. *Eur J Clin Nutr.* 2005; 59(11): 1302–1309.
- Sellon RK, Tonkonogy S, Schultz M, Dieleman LA, Grenther W, Balish E, i wsp. Resident Enteric Bacteria Are Necessary for Development of Spontaneous Colitis and Immune System Activation in Interleukin-10-Deficient Mice. *Infect Immun.* 1998; 66(11): 5224–5231.
- Vijay-Kumar M, Gewirtz AT. Guardians of the gut: newly appreciated role of epithelial toll-like receptors in protecting the intestine. *Gastroenterology.* 2008; 135(2): 351–354.
- Lodes MJ, Cong Y, Elson CO, Mohamath R, Landers CJ, Targan SR, i wsp. Bacterial flagellin is a dominant antigen in Crohn disease. *J Clin Invest.* 2004; 113(9): 1296–1306.
- Gophna U, Sommerfeld K, Gophna S, Doolittle WF, Veldhuyzen van Zanten SJ. Differences between Tissue-Associated Intestinal Microfloras of Patients with Crohn's Disease and Ulcerative Colitis. *J Clin Microbiol.* 2006; 44(11): 4136–4141.
- Guarner F, Khan A, Garisch J, Eliakim R, Gangl A, Thomson A, i wsp. Probiotics and Prebiotics. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines 2011. [http://www.worldgastroenterology.org/assets/export/userfiles/Probiotics\\_FINAL\\_20110116.pdf](http://www.worldgastroenterology.org/assets/export/userfiles/Probiotics_FINAL_20110116.pdf) (dostęp: 20.02.2015).
- Guslandi M, Mezzi G, Sorghi M, Testoni PA. Saccharomyces boulardii in maintenance treatment of Crohn's disease. *Dig Dis Sci.* 2000; 45(7): 1462–1464.
- Lindsay J, Whelan K, Stagg A, Gobin P, Al Hassi HO, Rayment N, i wsp. Clinical, microbiological, and immunological effects of fructo-oligosaccharide in patients with Crohn's disease. *Gut.* 2006; 55(3): 348–355.
- Fujimori S, Tatsuguchi A, Gudis K, Kishida T, Mitsui K, Ehara A, i wsp. High dose probiotic and prebiotic cotherapy for remission induction of active Crohn's disease. *J Gastroenterol Hepatol.* 2007; 22(8): 1199–1204.
- Prantera C, Scribano ML, Falasco G, Andreoli A, Luzi C. Ineffectiveness of probiotics in preventing recurrence after curative resection for Crohn's disease: a randomised controlled trial with Lactobacillus GG. *Gut.* 2002; 51(3): 405–409.

40. Schultz M, Timmer A, Herfarth H, Balfour Sartor R, Vanderhoof JA, Rath HC. Lactobacillus GG in inducing and maintaining remission of Crohn's disease. *BMC Gastroenterol.* 2004; 4: 5.
41. Bousvaros A, Guandalini S, Baldassano RN, Botelho C, Evans J, Ferry GD, i wsp. A randomized, double-blind trial of Lactobacillus GG versus placebo in addition to standard maintenance therapy for children with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2005; 11(9): 833–839.
42. Marteau P, Lémann M, Seksik P, Laharie D, Colombel JF, Bouhnik Y, i wsp. Ineffectiveness of *Lactobacillus johnsonii* LA1 for prophylaxis of postoperative recurrence in Crohn's disease: a randomised, double blind, placebo controlled GETAID trial. *Gut.* 2006; 55(6): 842–847.
43. Demigne C, Remesy C, Morand C. Short Chain Fatty Acids. W: Gibson G.R., Roberfroid MB, (red.). *Colonic Microbiota, Nutrition and Health.* Dordrecht: Kluwer Academic Publishers; 1999: 55–69.
44. Segain JP, de la Blétière DR, Bourreille A, Leray V, Gervois N, Rosales C, i wsp. Butyrate inhibits inflammatory responses through NFκB inhibition: implications for Crohn's disease. *Gut.* 2000; 47: 397–403.
45. Russo I, Luciani A, De Cicco P, Troncone E, Ciacci C. Butyrate attenuates lipopolysaccharide-induced inflammation in intestinal cells and Crohn's mucosa through modulation of antioxidant defense machinery. *PLoS One.* 2012; 7(3): e32841.
46. Lara-Villoslada F, de Haro O, Camuesco D, Comalada M, Velasco J, Zarzuelo A, i wsp. Short-chain fructooligosaccharides, in spite of being fermented in the upper part of the large intestine, have anti-inflammatory activity in the TNBS model of colitis. *Eur J Nutr.* 2006; 45(7): 418–425.
47. Pan XD, Chen FQ, Wu TX, Tang HG, Zhao ZY. Prebiotic oligosaccharides change the concentrations of short-chain fatty acids and the microbial population of mouse bowel. *J Zhejiang Univ Sci B.* 2009; 10(4): 258–263.
48. Fernández-Bañares F, Hinojosa J, Sánchez-Lombrana JL, Navarro E, Martínez-Salmerón JF, García-Pugés A, i wsp. Randomized clinical trial of *Plantago ovata* seeds (dietary fiber) as compared with mesalamine in maintaining remission in ulcerative colitis. Spanish Group for the Study of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis (GETECCU). *Am J Gastroenterol.* 1999; 94(2): 427–433.
49. Breuer RI, Soergel KH, Lashner BA, Christ ML, Hanauer SB, Vanaganas A, i wsp. Short chain fatty acid rectal irrigation for left-sided ulcerative colitis: a randomised, placebo controlled trial. *Gut.* 1997; 40(4): 485–491.

## Potential possibilities of using selected biologically-active substances in supporting pharmacological treatment of Crohn's Disease – Review of trial results

### Abstract

**Introduction.** Crohn's Disease (CD) is a chronic and incurable, inflammatory bowel disease, that is characterized by periods of remissions and relapses. An improper diet may impair nutritional status, exacerbate the symptoms and shorten the duration of remission. The to-date dietary recommendations for the patients concern mainly the reduction of intake of the products that exacerbate the symptoms, as well as combating malnutrition.

**Objective.** Review of the literature concerning the possibility of using certain biologically-active substances in supporting pharmacological treatment of Crohn's Disease.

**Scientific knowledge.** Certain substances, such as polyunsaturated fatty acids n-3, glutamine, probiotics, prebiotics and short-chain fatty acids may exhibit anti-inflammatory properties, primarily by regulating the number and composition of physiological gut microflora and inhibiting the expression of proinflammatory cytokines. Although the beneficial effects of using biologically-active substances have been confirmed in many *in vitro* and *in vivo* animal studies, the results of studies in humans are unclear. However, in most studies it has been revealed that those substances, despite their ineffectiveness, are probably safe and their use is not associated with an increased risk of side effects or exacerbation of patient's condition.

**Conclusion.** Therapy with the above-mentioned substances is not used for treatment Crohn's Disease and the results of studies are inconclusive. Therefore, other studies with polyunsaturated fatty acids n-3, glutamine, probiotics, prebiotics and short-chain fatty acids are needed in order to determine their effectiveness on the treatment of Crohn's Disease.

### Key words

Crohn's Disease, polyunsaturated fatty acids n-3, glutamine, probiotics, prebiotics, short-chain fatty acids