

Az n-3 többszörösen telítetlen zsírsavak enteralis adása akut pancreatitisben – előzetes eredmények

Lásztity Natália, Hamvas József, Bíró Lajos, Németh Éva, Marosvölgyi Tamás, Decsi Tamás, Pap Ákos, Antal Magda

BEVEZETÉS – Akut pancreatitisben a hasnyálmirigyből kiinduló gyulladás és a következményes nekrosis mértéke döntően befolyásolja a betegség kimenetelét. Az n-3 többszörösen telítetlen zsírsavak az eikozanoidok szintézisének keresztül gyulladáscsökkentő hatással rendelkeznek és így megelőzhetik a súlyos szövődmények kialakulását.

MÓDSZER – Prospektív randomizált vizsgálatban 14, akut pancreatitisben szenvedő beteg kapott az enteralis tápszer kiegészítéseként n-3 zsírsavat (3,3 g/nap, öt-hét napig) halolaj formájában. Másik 14, enteralisan táplált beteg alkotta a kontrollcsoportot. A szerzők meghatározták az erythrocyták szuperoxid-dizmutáz-aktivitását, a szérumban teljes antioxidáns státusát, a C-reaktív protein és a prealbumin szintjét felvételnél, valamint a kezelés harmadik, hetedik és 14. napján. A rutin laboratóriumi és képalkotó vizsgálatok mellett vizsgálták a szérumlipid-frakciók zsírsav-, A- és E-vitamin-koncentrációját felvételnél és a jejunális táplálás hetedik napján A vizsgálat végpontjaként összehasonlították a kórházi kezelést és jejunális táplálás időtartamát és a szövődmények gyakoriságát.

EREDMÉNYEK – Az n-3 zsírsavakat kapó betegekben a szuperoxid-dizmutáz-aktivitás szignifikánsan magasabb volt a kezelés harmadik napján. Az n-3 zsírsav-kiegészítés következtében szignifikánsan nőtt az n-3 zsírsavak n-6 zsírsavakhoz viszonyított aránya a szérumlipid-frakciókban, míg a kontrollcsoportban változatlan maradt. Az n-3 zsírsavak adása mellett szignifikánsan csökkent a kórházi kezelés (13,1±6,7 szemben 19,3±7,2 nap) és a jejunális táplálás ideje (10,6±6,7 szemben 17,6±10,5 nap) ($p < 0,05$). A 14 fős kezelt csoportban hat (42%), a szintén 14 fős kontrollcsoportban kilenc (64%) betegnél lépett fel szövődmény.

ENTERAL ADMINISTRATION OF N-3 POLYUNSATURATED FATTY ACIDS IN ACUTE PANCREATITIS

BACKGROUND – The main determinant of outcome in acute pancreatitis is the extent of inflammation and pancreatic necrosis. Early administration of n-3 polyunsaturated fatty acids (PUFAs) may prevent the development of severe complications through modulation of eicosanoid synthesis and cytokine release.

PATIENTS AND METHODS – In the prospective, randomised clinical trial 14 patients with acute pancreatitis received n-3 PUFAs (3.3 g/day for 5-7 days) as a supplement to their enteral formula in the form of fish oil, and another 14 patients receiving enteral nutrition served as a control group. Measurements of erythrocyte superoxide-dismutase activity, serum total antioxidant status, C-reactive protein and prealbumin concentrations were performed at admission and at day 3, 7 and 14. Beside routine laboratory and imaging examinations, the fatty acid and vitamin A and E concentrations of the serum lipid fractions were also determined at admission and at day 7 of the jejunal nutrition. The endpoints of the study were the duration of hospitalisation, the duration of jejunal nutrition and the frequency of complications.

RESULTS – A significantly higher superoxide-dismutase activity was observed in patients receiving n-3 fatty acids at day 3 of the treatment. The n-3 to n-6 long chain PUFA ratio increased significantly in the serum lipids of the patients receiving n-3 PUFA supplementation, whereas remained unchanged in the controls. Supplementation resulted in a significant decrease in the length of hospitalisation (13.1±6.7 vs. 19.3±7.2 days, $p < 0.05$) and jejunal feeding (10.6±6.7 vs. 17.6±10.5, $p < 0.05$). Complications developed in 6/14 (42%) of the treated group and in 9/14 (64%) of the control patients.

Anyanyelvi másodközlés az Elsevier Kiadó és a European Society for Clinical Nutrition and Metabolism engedélyével.

Első megjelenés: Natália Lásztity, József Hamvas, Lajos Bíró, Éva Németh, Tamás Marosvölgyi, Tamás Decsi, Ákos Pap, Magda Antal: Effect of enterally administered n-3 polyunsaturated fatty acids in acute pancreatitis – a prospective randomized clinical trial.

Clinical Nutrition 2005;24:198-205.

KÖVETKEZTETÉSEK – Akut pancreatitisben az n-3 zsírsavak enteralis adása elősegítheti a betegek gyorsabb gyógyulását, a gyulladásos folyamatok mérséklését.

CONCLUSION – Enteral administration of n-3 PUFAs in acute pancreatitis may promote earlier recovery by moderating inflammation.

**akut pancreatitis,
n-3 és n-6 többszörösen telítetlen zsírsavak,
dokozahehexénsav, enteralis táplálás**

**acute pancreatitis,
n-3 and n-6 polyunsaturated fatty acids,
docosahexaenoic acid, enteral nutrition**

dr. Lásztity Natália (levelező szerző/correspondent): Heim Pál Gyermekkorház, Belgyógyászat/
Department of Children's Internal Medicine, Heim Pál Children's Hospital;
H-1089 Budapest, Üllői út 86. E-mail: nlasz@heimpalkorhaz.hu

dr. Bíró Lajos, dr. Antal Magda: Élelmiszerbiztonsági és Táplálkozástudományi Intézet/
National Institute of Food Safety and Nutrition; Budapest

dr. Hamvas József, Németh Éva, dr. Pap Ákos: MÁV Kórház, Gasztroenterológia/
Gastroenterology, MÁV Hospital; Budapest

Marosvölgyi Tamás, dr. Decsi Tamás: Pécsi Tudományegyetem, Gyermekklinika/
Department of Pediatrics, University of Pécs; Pécs

Érkezett: 2005. október 2. Elfogadva: 2006. április 4.

Heveny hasnyálmirigy-gyulladásban a kimenetel szempontjából igen fontos, hogy a betegség kezdeti fázisában a hasnyálmirigyből kiinduló gyulladásos folyamatok milyen mértékű szisztémás gyulladásos választ és mediátorfelszabadulást váltanak ki. Ha a szervezet védekezőmechanizmusai és a kezelés nem tudják megfékezni a gyulladást, súlyos pancreas-károsodás, -nekrózis, többszervi elégtelenség alakulhat ki, korai halálhoz vezetve (1, 2). Napjainkban egyre nagyobb érdeklődés övezi az enteralis vagy parenteralis táplálás nyújtotta terápiás lehetőségeket, így a különböző gyulladáscsökkentő és antioxidáns anyagok bevitelének kérdését, hatásosságának vizsgálatát akut pancreatitisben (3).

Az immunmoduláló tápanyagok, mint például a glutamin, az arginin és az n-3 többszörösen telítetlen zsírsavak parenteralis vagy enteralis tápszer formájában történő kombinált bevitelének előnyös hatásáról számoltak be különböző betegcsoportokban (4, 5).

Duerksen és munkatársai parciális pancreatoduodenectomián átesett betegeknek adtak jejunalisan kombinált, immunmoduláló polimer tápszert, amely nem váltott ki jelentős pancreasstimulációt az elementáris tápszerrel összehasonlítva (6). Magyar szerzők a glutaminnal kiegészített enteralis táplálás hatására az immunoglobulinok szintjének gyorsabb normalizálódását és a kórházi kezelés idejének csökkenését észlelték akut pancreatitisben (7). Más, akut stresszállapottal kísért kórképekben a glutamin parenteralis bevitelét követően fokozott lymphocytaproliferációt, csökkent IL-8-felszabadulást igazoltak (8, 9). Az arginin potenciális hasnyálmirigy-károsító hatása miatt pancreatitisben nem alkalmazható (10).

Az utóbbi időben az n-3 többszörösen telítetlen zsírsavak gyulladáscsökkentő, cardioprotectiv és anticancerogen hatásuk miatt kerültek az érdeklődés kö-

zéppontjába. Ezek a zsírsavak a szövetek foszfolipid-membránjába beépülve csökkentik az arachidonsav (C20:4n-6) arányát, és így befolyásolják az eikozanoidok szintézisét és a citokinfelszabadulást (11, 12).

Az eikozapenténsav (C20:5n-3, EPA) és a dokozahehexénsav (C22:6n-3, DHA) a halolaj fő hatékony összetevői, amelyek fontos élettani és farmakológiai hatással rendelkeznek. Antiinflammatorikus és antithromboticus tulajdonságuk mellett befolyásolják a helyi vérkeringési viszonyokat, megelőzhetik a pancreasdestrukció létrejöttében jelentős szerepet játszó intestinalis ischaemia és az endotoxinok kiváltotta szöveti keringéscsökkenést (13). Experimentális vizsgálatokban stressz folyamán a halolajat kapó állatok súlycsökkenése kisebb volt, javult a sejtes immunválasz és csökkent a mortalitás (14, 15).

Traumát, súlyos fokú égést követően, valamint akut respiratorikus distressz szindrómában az n-3 zsírsavak rövid távú, öt-hét napos enteralis adása csökkentette a szepszis szövődmények gyakoriságát és a kezelés idejét (16, 17). Nagy műtét után, parenteralisan bevitt n-3 többszörösen telítetlen zsírsav csökkentette a proinflammatorikus leukotrién B4 és a tumornekrózis-faktor α (TNF- α) szintjét a szérumban (18).

Az n-3 zsírsavak jótékony hatásával kapcsolatos nagyszámú közlemény ellenére akut pancreatitisben történő alkalmazásukról szóló vizsgálatot nem találtunk. Akut pancreatitisben a zsírok parenteralis adását korábban sok bizonytalanság övezte, mai ismereteink szerint sem parenteralis, sem enteralis adásuk nem kontraindikált.

Az n-3 zsírsavak adása csökkentette a szepszis szövődmények gyakoriságát és a kezelés idejét.

Jelen vizsgálatunk célja az enteralisan adott eikozapenténsav és dokozahexénsav gyulladáscsökkentő hatásának tanulmányozása akut pancreatitis korai fázisában a szövődmények gyakoriságának és a végső kimenetel tükrében.

Betegek és módszerek

A vizsgálat menete

Prospektív, randomizált, kontrollált vizsgálatunk során összehasonlítottuk egy speciális, n-3 zsírsavakkal (eikozapenténsav és dokozahexénsav) dúsított és egy standard polimer tápszer hatását heveny hasnyálmirigy-gyulladásban szenvedő betegekben. A vizsgálatokban részt vevő betegek a MÁV Kórház Gasztroenterológiai Osztályának kezelése alatt álltak. A betegek a vizsgálatba történő beválasztáskor írásos és szóbeli felvilágosítást kaptak, a részvételhez írásos beleegyezésüket adták. A klinikai vizsgálatokat a kórház etikai bizottsága, illetve a Haynal Imre Egészségtudományi Egyetem Tudományetikai Bizottsága engedélyezte.

Betegek

Felvételkor az akut pancreatitis diagnózisát az emelkedett szérumamiláz-értékek, a gyulladásos paraméterek, a pancreas ultrahangos vizsgálata és a klinikai kép alapján állítottuk fel. A felvételt követően az Atlanta kritériumoknak (19) és a Marseille II klasszifikációnak (20) megfelelően a betegeket középsúlyos és súlyos pancreatitiscsoportba soroltuk. Meg kell említeni, hogy a

vizsgálatba nem kerültek be akut hasi katasztrófa képében jelentkező fulmináns nekrotizáló pancreatitises esetek.

A súlyosság megítéléséhez felvételnél az APACHE II score-t használtuk. A gyulladás mértékének és az esetleges nekrozisnak a megítéléséhez hasi CT-vizsgálatot is végeztünk. A CT-vizsgálati eredmények értékelése a Balthazar-score szerint történt (21). Biliaris pancreatitis esetén a betegeknél retrográd kolangiográfia során endoszkópos sphincterectomiát és szükség esetén kőextrakciót végeztünk. A vizsgálatban

részt vevő betegekbe kezelésük első napján endoszkópos vizsgálat során 10 F átmérőjű nasojejunalis tápszondát juttattunk Seldinger-féle vezető segítségével a Treitz-szalag mögé, a II. jejunumkacsba. A beavatkozás napján a szondába fiziológiás sóoldatot infundáltunk 1 ml/perc sebességgel, másnap az enteralis táplálást felesre hígított tápszerrel kezdtük meg, gravitáció útján történő folyamatos adagolással. A napi bevitt tápszer mennyiség az első két napon 1500 ml, majd 2000 ml volt. A harmadik naptól hígítatlan tápszert kaptak a betegek.

Vizsgálatunkba 28, akut hasnyálmirigy-gyulladásban szenvedő beteget vontunk be. Tizennégy véletlenszerűen kiválasztott betegnél az enteralis táplálás bevezetésével egyidejűleg, azaz a kezelés első napjától az n-3 többszörösen telítetlen, hosszú szénláncú zsírsavak enteralis adását kezdtük. A betegek napi 3,3 g n-3 zsírsavat kaptak halolaj formájában (Biomarine plus, Pharma Nord, Velje, Dánia), három egyenlő részre elosztva. A többszörösen telítetlen zsírsavak ebben a halolajban szabad zsírsav formájában voltak jelen. A halolajjal 1,66 g eikozapenténsav, 1,19 g dokozahexénsav és 0,48 g egyéb zsírsav, összesen 3,33 g n-3 többszörösen telítetlen zsírsav bevitele történt naponta. A zsírsavak peroxidációjának megelőzése céljából a halolaj grammonként 1,2 mg E-vitamint is tartalmazott. Másik 14, akut pancreatitises beteg alkotta az ugyancsak enteralisan táplált kontrollcsoportot. A hasnyálmirigy-gyulladásban szenvedő betegek kezelése során alkalmazott polimer tápszer a hosszú szénláncú többszörösen telítetlen zsírsavak közül csak linolsavat (n-6 csoport) és α -linolénsavat (n-3-csoport) tartalmazott, arányuk 5:1 volt. A tápszerrel történő napi bevétel 3,9–5,8 g linolsavat és 0,9–1,2 g α -linolénsavat jelentett, azaz a kontrollbetegek vizsgálatunkban maximum napi 1,2 g n-3 zsírsavat kaptak enteralisan.

Felvételkor, valamint a kezelés harmadik, hetedik és 14. napján vizsgáltuk a betegek vörösvértestjeinek szuperoxid-dizmutáz-aktivitását Ransod Randox kittel, a szérum teljes antioxidáns státusát ugyancsak Randox kittel (Randox Laboratories, Crumlin, Egyesült Királyság). A rutin klinikai vizsgálatok mellett a fenti időpontokban meghatároztuk a C-reaktív proteint (CRP) és prealbumin szintjét. Vizsgáltuk a szérum összkoleszterin- és trigliceridszintjét, A- és E-vitamin-koncentrációját [nagy hatékonyságú folyadékromatográfiával (HPLC)], zsírsavösszetételét a kezelés első napján és az n-3 zsírsavak adását követő hetedik napon. A zsírsavösszetétel meghatározásához a zsírsav-extrakció kloroform/metanol keverékkel történt, belső standard hozzáadásával (foszfatidil-pentadekánsav, tripentadekanoil-glicerol, koleszterin-pentadekanoát). A lipidek frakcionálását szilikagél lemezen végeztük (Nr. 5721. E. Merck, Darmstadt, Németország) hexán:dietil-éter:kloroform:ecetsav oldószerrel. A foszfolipid-, szterinészter- és trigliceridfrakciók zsírsavait nagy felbontóképességű kapilláris gáz-folyadékromatográf segítségével mértük (Finnigan-Tremetrics Inc., Austin, TX, Amerikai Egyesült Államok) (22).

A vizsgálat végpontjaként összehasonlítottuk a két csoport kórházi kezelésének és jejunalis táplálásának időtartamát és a szövődmények gyakoriságát.

Statisztikai számítások

A statisztikai elemzést Windows SPSS 8.0 programmal végeztük (SPSS Inc., Chicago, IL, Amerikai Egyesült Államok), minden vizsgálati csoportban elvégeztük az átlagszámítást (átlag \pm SD), a zsírsavak esetében a mediánok és az első és harmadik kvartilis közötti tarto-

Az eikozapenténsav átalakulása során keletkező antiinflammatorikus hatást fejtenek ki.

mány (IQR) meghatározását. Az összehasonlítás ANOVA-val történt (Student t-teszt, Bonferroni szerint módosítva, szignifikáns érték $p < 0,05$ esetén), valamint nemparametrikus Wilcoxon rangkorrelációs tesztet alkalmaztunk a zsírsav-koncentrációk változásának összehasonlításához.

Eredmények

Az n-3 zsírsavakkal kezelt és a kontrollcsoport nem különbözött a betegek átlagéletkora, a pancreatitis etiológiája és súlyossága tekintetében (1. táblázat). A pancreasnekrózis előfordulása hasonló volt a két csoportban. Az enterális táplálással bejuttatott táplálék energia-, fehérje- és szénhidrátartalma azonos volt. Az enterális táplálást a betegek jól tolerálták, enyhe hasi panaszok (fájdalom, hányinger) azonban mindkét csoportban előfordultak.

Nem volt szignifikáns különbség a két csoport között a gyulladást jelző akutfázis-fehérjék, a CRP- és prealbuminszintekben, sem a szérumban teljes antioxidáns státuszban. Viszont az n-3 zsírsavakkal kezelt csoportban a kezelés harmadik napján szignifikánsan magasabb szuperoxid-dizmutáz-aktivitást észleltünk a kontrollcsoportéhoz képest, ami a megtartott anti-

oxidáns-kapacitás miatt a szabad gyökök kisebb mértékű felszabadulására utal (2. táblázat). A szérumban A- és E-vitamin-szintje, az E-vitamin/koleszterin hányados nem különbözött a két csoportban. A kezelés folyamán az átlagos összkoleszterin- és trigliceridszintek sem különböztek (3. táblázat).

Az akut pancreatitisese betegek n-3 zsírsavakkal kezelt és ilyen kezelésben nem részesült csoportját összehasonlítva, a hétnapos táplálékkiegészítést követően a

1. TÁBLÁZAT

A betegek klinikai jellemzői		
	n-3 PUFA (n=14)	Kontroll (n=14)
Nem (férfi/nő)	7/7	9/5
Életkor (év)	56,13±17,5	55,92±16,8
Etiológia (n)		
Alkohol	5	6
Biliaris	8	6
Egyéb	1	2
Súlyos/középsúlyos állapot (n)	3/11	3/11
Pancreasnekrózis (n)	3	3
Balthasar-score (tartomány)	7–10	8–10
Súlyos kimenetel (n)	1	2
Apache II score medián (tartomány)	8,0 (5–12)	7,58 (5–13)
Csúcs-CRP (mg/l) medián (tartomány)	143,5 (65–466)	129,0 (45–415)

CRP: C-reaktív protein, PUFA: többszörösen telítetlen zsírsavak

2. TÁBLÁZAT

Antioxidáns státusz és akutfázis-fehérjék változása a két csoportban (átlag±SD)								
	n-3 PUFA (n=14)				Kontroll (n=14)			
	Felvételkor	3. nap	7. nap	14. nap	Felvételkor	3. nap	7. nap	14. nap
SOD (U/Hgb)	1096±185	1151±213*	1072±181	997±179	1039±115	953±114*	1112±180	1007±217
TAS (mmol/l)	1,34±0,44		1,01±0,29	0,99±0,22	1,16±0,2		1,01±0,12	1,15±0,13
CRP (mg/l)	142,9±142,5	157,2±93,2	71,3±81,8	82,6±9,3	161,9±137,1	213,0±83,6	96,4±84,4	53,3±59,3
TTR (mg/dl)	16,60±11,42	10,18±3,92	16,42±9,28	17,12±10,01	14,97±7,12	8,85±2,91	13,51±6,95	14,97±6,31

* $p < 0,05$ a csoportok között.
PUFA: többszörösen telítetlen zsírsavak; SOD: szuperoxid-dizmutáz; TAS: teljes antioxidáns státusz; CRP: C-reaktív protein; TTR: transthyretin (prealbumin)

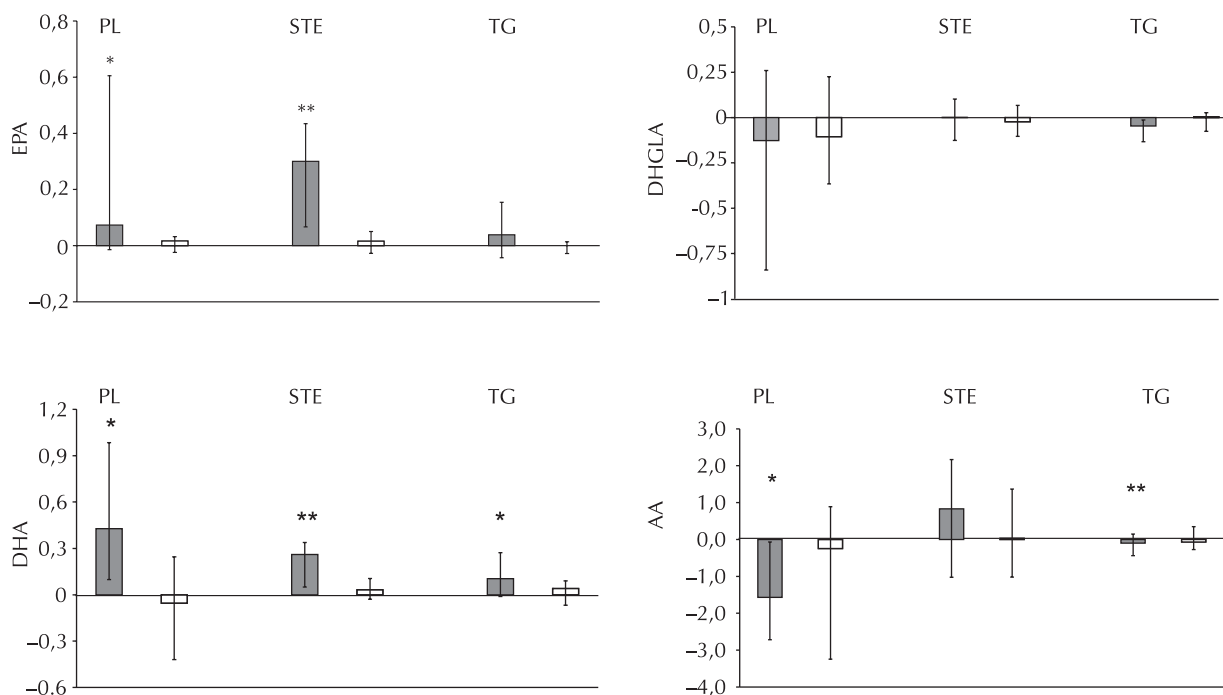
3. TÁBLÁZAT

Az antioxidáns vitaminok, összkoleszterin és triglicerid szérumszintjének változása (átlag±SD)				
	n-3 PUFA (n=14)		Kontroll (n=14)	
	Felvételkor	7. nap	Felvételkor	7. nap
A-vitamin (μmol/l)	2,18±1,36	2,41±1,76	1,09±0,54	1,23±0,41
E-vitamin (μmol/l)	22,38±47,91	23,93±16,63	24,84±19,72	20,85±5,67
E-vitamin/koleszterin	5,25±4,49	6,15±4,7	4,5±1,34	5,35±2,06
Koleszterin (mmol/l)	4,75±1,08	4,71±1,38	4,79±0,95	3,83±0,90
Triglicerid (mmol/l)	1,26±3,14	1,59±0,98	2,07±2,0	1,58±0,86

PUFA: többszörösen telítetlen zsírsavak

1. ÁBRA

Az n-3 többszörösen telítetlen zsírsav kiegészítés hatása az egyes lipidfrakciók eikozapenténsav-, dokozahexénsav-, dihomo-gamma-linolénsav- és arachidonsavtartalmára (szürke oszlop) a kontrollcsoporttal összehasonlítva (fehér oszlop)

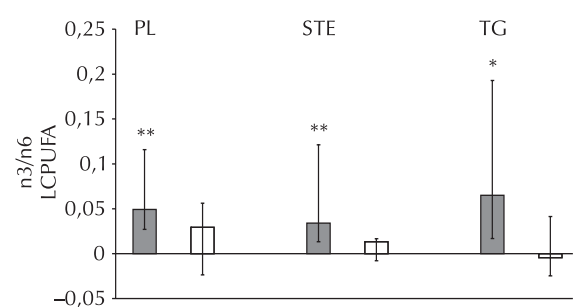


* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$

DHA: dokozahexénsav (C22:6n-3), EPA: eikozapenténsav (C20:5n-3), DHGLA: dihomo-gamma-linolénsav (C20:3n-6), AA: arachidonsav (C20:4n-6), PL: foszfolipid, STE: szterinészter, TG: triglicerid

2. ÁBRA

Az n-3 és n-6 hosszú szénláncú többszörösen telítetlen zsírsavak arányának változása a szérumlipidekben (szürke oszlop) a kontrollcsoportéhoz képest (fehér oszlop)



* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$

LCPUFA (long chain polyunsaturated fatty acid): hosszú szénláncú többszörösen telítetlen zsírsav, PL: foszfolipid, STE: szterinészter, TG: triglicerid

kezelt csoportban az n-3 hosszú szénláncú többszörösen telítetlenzsírsav-koncentrációk szignifikánsan magasabbak voltak, míg az n-6 zsírsavak szintjében szig-

nifikáns csökkenést észleltünk. A gyulladás szempontjából fontos n-3 és n-6 zsírsavak koncentrációjának változásait a szérum foszfolipid-, szterinészter- és trigliceridfrakciójában az 1. ábra szemlélteti.

Az eikozapenténsav, dokozahexénsav, dihomo-gamma-linolénsav (C20:3n-6, DHGLA) és az arachidonsavszintek nem változtak a kontrollcsoportban. Az n-3 többszörösen telítetlen zsírsavval kezelt betegekben a plazmaeikozapenténsav-szintek szignifikáns növekedést mutattak a foszfolipid- és a szterinészter-frakcióban, míg a dokozahexénsavszint mind a három lipidfrakcióban. Ezzel szemben a kezelt csoportban a szérumarachidonsav-szintek szignifikánsan csökkentek a foszfolipid- és trigliceridfrakciókban.

A kezelt csoportban mindhárom frakcióban nőtt az n-3 többszörösen telítetlen zsírsavak aránya az n-6 többszörösen telítetlen zsírsavakkal szemben. A jejunális táplálást, csak polimer tápszert kapott kontrollcsoportban nem észleltünk hasonló változásokat a pro-és antiinflammatorikus többszörösen telítetlen zsírsavak szintjében (2. ábra).

A kezelt csoportban az n-3 zsírsavak adása mellett szignifikánsan csökkent a kórházi kezelés és a jejunális táplálás időtartama, korábban lehetett bevezetni a per os táplálást. Csökkenő tendenciát mutatott a szövődemények száma is (4. táblázat).

Megbeszélés

Jelen vizsgálatunkban közepsúlyos és súlyos akut pancreatitisben az n-3 többszörösen telítetlen zsírsavakkal kiegészített enteralis táplálás a kórházi kezelés és a jejunalis táplálás idejének egyértelmű csökkenését eredményezte. A szérum lipidfrakcióinak elemzése alátámasztotta a klinikumban észlelt jótékony hatást, a halolajkiegészítésben részesülő csoportban ugyanis megváltozott az n-3 és n-6 többszörösen telítetlen zsírsavak aránya. Az eikozapenténsav és dokozahexénsav enteralis bevitele nemcsak az n-3 zsírsavak arányának növekedését eredményezte a szérumlipidek összetételében, hanem szignifikánsan csökkent az arachidonsav koncentrációja is.

A három többszörösen telítetlen zsírsav, az arachidonsav és a dihomó-gamma-linolénsav az n-6, valamint az eikozapenténsav az n-3 zsírsavcsaládból a prosztaglandin-, a tromboxán- és a leukotriénszintézis prekursoraiként speciális és részben antagonistikus szerepet töltenek be. Az arachidonsavból szintetizálódó eikozanoidok általánosságban proinflammatorikus, míg a dihomó-gamma-linolénsav és eikozapenténsav átalakulása során keletkező metabolitok antiinflammatorikus hatást fejtenek ki (23, 24). A membránok foszfolipidjeibe történő beépülésüket követően az arachidonsav és az eikozapenténsav további metabolikus átalakulása kompetitív folyamat, amelyben a releváns enzimek nagyobb affinitást mutatnak az eikozapenténsav iránt (25). Az eikozapenténsav megnövekedett aránya a pro- és az antiinflammatorikus eikozanoidok közötti egyensúlyt a gyulladást csökkentők irányába tolja el. Bár a dokozahexénsav nem játszik közvetlen szerepet az eikozanoidok szintézisében, azonban ismert az irodalomból a dokozahexénsav retrokonverziója eikozapenténsavvá (26), és ez a mechanizmus is hozzájárulhat a halolaj gyulladáscsökkentő hatásához.

A kezelés harmadik napján a kezelt csoportban észlelt szignifikánsan magasabb szuperoxid-dizmutáz-aktivitás, szemben a kontrollcsoportban kialakult jelentős csökkenéssel, ugyancsak az oxidatív szabad gyökök kisebb mértékű felszabadulására, a gyulladás csökkentésére utal. Az egyik elsődleges intracelluláris antioxidáns enzim, a szuperoxid-dizmutáz aktivitásának csökkenése a pancreasban zajló gyulladás és nekrozis súlyosságának jó indikátora (27). A gyulladással járó folyamatok mérséklődése esetén csökken a reaktív szabad gyökök termelődése, így a kisebb mértékű szabadgyök-képződést a fokozódó enzimaktivitás képes ellensúlyozni, nem jön létre az antioxidáns-védekező-rendszer kimerülése. Bár a szuperoxid-dizmutáz-aktivitás nem csökkent a halolaj-szupplementáció mellett, más, a gyulladás mértékét jelző paraméterekben nem

4. TÁBLÁZAT

Klinikai kimenetel és a szövődmények gyakorisága

	n-3 PUFA (n=14)	Kontroll (n=14)
<i>Klinikai kimenetel</i>		
Jejunalis táplálás (nap) (átlag±SD)	10,57±6,70*	17,57±10,52
Kórházi kezelés (nap) (átlag±SD)	13,07±7,75*	19,28±7,18
<i>Szövődmények</i>		
Többszervi elégtelenség	0	2
Cholangitis	2	2
Szepszis	3	5
Pseudocysta	1	0
Mortalitás	1	2
Összesen (beteg)	6/14 (42%)	9/14 (64%)
* <i>p</i> < 0,05 PUFA: többszörösen telítetlen zsírsavak		

tapasztaltunk javulást a vizsgálat folyamán. Súlyos pancreatitis eseteiben az n-3 zsírsavak gyulladáscsökkentő hatása kifejezettebb lehetne, hasonlóan magához a jejunalis tápláláshoz, amelyet több vizsgálat is igazolt (28).

Vizsgálatunkban a közepes mennyiségű n-3 többszörösen telítetlen zsírsav viszonylag rövid idejű bevitele klinikai javulást eredményezett akut hasnyálmirigy-gyulladásban. Az irodalmat áttekintve találhatunk közléseket az n-3 többszörösen telítetlen zsírsav rövid távú adását követő jótékony hatásról traumában és égési sérülésben (17). Jelen klinikai eredményeink alapján nagyobb, farmakológiai dózisok szükségesek a vizsgálatunkban tapasztaltnál kifejezettebb antiinflammatorikus hatás eléréséhez. Tekintettel arra, hogy az n-3 zsírsavak akut pancreatitisben történő alkalmazásával kapcsolatban nem állt rendelkezésünkre korábbi klinikai vizsgálati adat, a napi ajánlott mennyiség felső értékét, 4 g-ot választottuk a kezelés dózisének. Parenteralis bevittel feltehetően nagyobb koncentráció növekedés érhető el, de pancreatitisben az optimális enteralis bevittel (29) választva kell megtalálni a még tolerálható napi mennyiséget.

Eredményeink azt mutatják, hogy a többszörösen telítetlen, könnyen oxidálódó zsírsavaknak enteralis úton történő bevitele nem jelentett fokozott oxidatív stresszt a szervezet számára. A kettős kötéseik miatt oxidációra hajlamos zsírsavak E-vitaminnal történő kiegészítése megfelelőnek bizonyult, hiszen a kezelt csoportban nem csökkent az E-vitamin-koncentráció és az E-vitamin/koleszterin arány a halolajbevitel során, egyben erősödött az antioxidáns védelem. Sem a vörösvértestek szuperoxid-dizmutáz-aktivitása, sem a szérum teljes antioxidáns státusa nem jelzett halolaj okozta fokozott oxidatív stresszt.

Az n-3 zsírsavak enteralis pótlása újabb lehetőséget nyit meg az akut pancreatitis kezelésében. A kis eset-szám ellenére vizsgálati eredményeink arra utalnak, hogy akut pancreatitisben az n-3 zsírsavak korai adása csökkentheti a kezdeti stádiumban kialakuló gyulladás

mértékét, ami a kezelés időtartamának, a szövődmények gyakoriságának csökkenéséhez vezet. Enteralis úton történő bevitel nem fokozta a pancreatitis tüneteit. Takács és munkatársai vizsgálatukban igazolták, hogy már a jejunum distalis szakaszába történő enteralis táplálás hatására is kialakul a cholecysta kontrakciója, és fokozódik a cholecystokinin-elválasztás, így nem valószínű, hogy a zsírsavak bevitelével tovább fokozná ezt a hatást (30).

Az n-3 zsírsavak szérumszintjének szignifikáns növekedése a kezelt csoportban e zsírsavak jó felszívódására utal enteralis bevitel során akut pancreatitisben. A szérumszírsavak meghatározását a foszfolipid, szterin-észter, triglicerid és szabad zsírsav frakcióiban végeztük el. Az n-3 többszörösen telítetlen zsírsavak koncentrációjának szignifikáns emelkedését, az n-6 többszörösen telítetlen zsírsavak csökkenését észleltük minden frakcióban, a szabadzsírsav-frakciót kivéve. Nőtt az n-3/n-6 arány és ezáltal csökkent a proinflammatorikus mediátorok prekursorainak aránya. Nem találtunk szignifikáns különbséget a CRP- és prealbuminszintek változásában a két csoport között. Az n-3 zsírsavakat kapó csoportban a jejunalis táplálás és a kórházi kezelés időtartamának szignifikáns csök-

kenése jelezheti a gyulladási folyamatok mérséklődését.

A legújabb klinikai vizsgálatok egyes immunmoduláló tápszerek alkalmazását hasznosnak találták akut gyulladási megbetegedésekben, szepszisben, sokkban és szervi elégtelenségekben. Klinikai vizsgálatokban alkalmazásuk mellett csökkent a szeptikus szövődmények és a kezelési napok száma, valamint a respirációs támogatás, az intenzív és a kórházi kezelés időtartama (11). Belsőrendszeri szövődmények miatt az enteralis táplálás folyamán nem minden esetben biztosítható a létfontosságú tápanyagok megfelelő mennyisége. A gastrointestinalis rendszert ért oxidatív stressz következtében fokozott az igény az antioxidánsokkal szemben is. Egy összetett, gyulladáscsökkentő n-3 zsírsavakat és antioxidánsokat is tartalmazó immunmoduláló tápszere adása segíthet a gyulladás gyors megfékezésében, a szövődmények megelőzésében.

Az n-3 zsírsavakkal kiegészített enteralis tápszerek alkalmazásához további klinikai vizsgálatokra van szükség. Az eikozanoidok szintézisére gyakorolt, döntően antiinflammatorikus hatásuk miatt ezek a zsírsavak az akut hasnyálmirigy-gyulladás kezelésének részét képezhetik.

IRODALOM

1. Uhl WO, Warsaw A, Imrie C, et al. IAP guidelines for the surgical management of acute pancreatitis. *Pancreatol* 2002;2:565-73.
2. Eckertwall G, Andersson R. Early enteral nutrition in severe acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 2000;5:449-58.
3. Wyncoll DL. The management of severe acute necrotising pancreatitis: an evidence-based review of the literature. *Int Care Med* 1999;25:146-56.
4. Boyetti F. Lessons learned from studies on immune-nutrition in postoperative patients. *Clin Nutrition* 1999;18:193-6.
5. Heyland DK, Dhaliwal R, Drover WJ, et al. Canadian clinical practice guidelines for nutrition support in mechanically ventilated, critically ill adult patients. *J Parenter Enteral Nutr* 2003;27(5):355-72.
6. Duerksen DR, Bector S, Yaffe C, et al. Does jejunal feeding with polymeric immune-enhancing formula increase pancreatic exocrine output as compared with TPN? A case report. *Nutrition* 2000;16(1):47-9.
7. Hallay J, Kovács G, Szatmári K, et al. Early jejunal nutrition and changes in the immunological parameters of patients with acute pancreatitis. *Hepato-Gastroenterology* 2001(41):48:1488-92.
8. Ockenga J, Borchert K, Rifai K, et al. Effect of glutamine-enriched total parenteral nutrition in patients with acute pancreatitis. *Clin Nutr* 2002;21(5):409-16.
9. de Beaux AC, O'Riordan MG, Ross JA, et al. Glutamine-supplemented total parenteral nutrition reduces blood mononuclear cell interleukin-8 release in severe acute pancreatitis. *Nutrition* 1998;14(3):261-5.
10. Lasztity N, Schwab R, Schäffer E, et al. Pancreatic damage caused by excess lysine and arginine in rats. *Dig Dis Sci. In press.*
11. Alexander JW. Immunonutrition: the role of omega-3 fatty acids. *Nutrition* 1998;14:627-33.
12. Arrington JL, McMurray DN, Switzer KC, et al. Docosahexaenoic acid suppresses function of the CD28 costimulatory membrane receptor in primary murine and Jurkat T cells. *J Nutr* 2001;131:1147-53.
13. Shimokawa H. Beneficial effects of eicosapentaenoic acid on endothelial vasodilator functions in animals and humans. *World Rev Nutr Diet* 2001;88:100-108.
14. Mascioli E, Leader L, Flores E, et al. Enhanced survival to endotoxin in guinea pigs fed iv. fish oil emulsion. *Lipids* 1998;23:623-5.
15. Foitzik TG, Eibl P, Schneider FA, et al. Omega-3 fatty acid supplementation increases anti-inflammatory cytokines and attenuates systemic disease sequelae in experimental pancreatitis. *J Parenter Enteral Nutr* 2002;26(6):351-6.
16. Gottschlich M, Jenkins M, Warden GD. Differential effects of three enteral dietary regimens on selected outcome variables in burn patients. *J Parenter Enteral Nutr* 1990;14:225-36.
17. Gadek JE. Effect of enteral feeding with eicosapentaenoic acid, α -linolenic acid and antioxidants in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 1999;27(8):1409-20.
18. Wachtler P, König W, Senkal M, et al. Influence of a total parenteral nutrition enriched with omega-3 fatty acids on leukotriene synthesis of peripheral leukocytes and systemic cytokine levels in patients with major surgery. *J Trauma Injury Infect Crit Care* 1997;42:191-8.
19. Bradley EL III. A clinically based classification system for acute pancreatitis: Summary of the Atlanta International Symposium. *Arch Surg* 1993;128:586-90.
20. Singer MB, Gyr K, Sarles H. Revised classification of pancreatitis. *Gastroenterol* 1985;89:683-5.
21. Balthazar EJ, Ranson HJ, Naidich DP, et al. Acute pancreatitis: prognostic value of CT. *Radiology* 1985;56(3):767-72.
22. Decsi T, Burus I, Molnár Sz, et al. Inverse association between trans isomeric and long-chain polyunsaturated fatty acids in cord blood lipids in full-term infants. *Am J Clin Nutr* 2001;74:364-8.
23. Horrobin DF. Nutritional and medical importance of gamma-linolenic acid. *Prog Lipid Res* 1992;31(2):163-94.
24. Simopoulos AP. Omega-3 fatty acids in health and disease and in growth and development. *Am J Clin Nutr* 1991;54(3):438-63.
25. Gerster H. The use of n-3 PUFAs (Fish Oil) in enteral nutrition. *Internat J Vit Nutr Res* 1995;65:3-20.
26. Vidgren HM, Agren JJ, Schwab U, et al. Incorporation of n-3 fatty acids into plasma lipid fractions, and erythrocyte membranes and platelets during dietary supplementation with fish, fish oil, and docosahexaenoic acid-rich oil among healthy young men. *Lipids* 1997;32(7):697-705.
27. Lasztity N, Hamvas J, Németh É, et al. Malnutrition and antioxidant status in acute and chronic pancreatitis. *Clin Nutr* 2002;21:51-53.
28. Kalfarentzos F, Kehagias J, Mead N, et al. Enteral nutrition is superior to parenteral nutrition in severe acute pancreatitis: Results of a randomized prospective trial. *Br J Surg* 1997;84(12):1665-9.
29. Meier R, Beglinger C, Laver P, et al. ESPEN guidelines on nutrition in acute pancreatitis. *Clin Nutr* 2002;21(2):173-83.
30. Takacs T, Hajnal F, Németh J, et al. Stimulated gastrointestinal hormone release and gallbladder contraction during continuous jejunal feeding in patients with pancreatic pseudocyst is inhibited by octreotide. *Int J Pancreatol* 2000;28:215-20.