

Roztroušená skleróza mozkomíšní, možnosti ovlivnění jejího průběhu výživou

prof. RNDr. Jan Krejsek, CSc.

Ústav klinické imunologie a alergologie, LF UK a FN Hradec Králové

Roztroušená skleróza mozkomíšní (RS) je chronické zánětlivé a neurodegenerativní onemocnění centrální nervové soustavy. Je charakterizováno ztrátou homeostatických regulací imunity a zesílenou aktivitou jak vrozené imunity, tak abnormální polarizací imunoregulačních subsetů T lymfocytů Th17 a Th1 spolu s abnormálním působením B lymfocytů. V klinické praxi jsou používána léčiva, která účinně zasahují do různých cílů v rámci poškozujícího zánětu. Jejich efekt může být zesílen vhodným životním stylem nemocných s RS. Jednoduše lze modulovat poškozující zánět prostřednictvím optimální výživy. Důraz by měl být kladen na pozitivní ovlivnění střevní mikrobioty. Ve stravě by měly být dostupné všechny složky, které pozitivně modulují zánětlivou reakci. Jmenovitě jde především o vitamin D, vitaminy skupiny B, vitamin C, dále vícenenasycené mastné kyseliny, prebiotika, probiotika a látky rostlinného původu charakteru polyfenolů.

Klíčová slova: roztroušená skleróza mozkomíšní, poškozující zánět, neurodegenerace, výživa, mikrobiota, vitaminy, mastné kyseliny, prebiotika, probiotika, polyfenoly.

Natural course of multiple sclerosis could be positively intervened by optimal nutrition

Multiple sclerosis (MS) is a chronic inflammatory and neurodegenerative disorder of the central nervous system. It is characterized by the loss of the homeostatic regulations of the immune system comprising both innate and specific T cell mediated immunity resulting in the abnormal functional polarisation of T cells into Th17 and Th1 subsets together with the participation of abnormal B cells. Drugs used in clinical practice are targeting different steps of the inflammatory immunopathological process. The effect of this treatment could be enhanced by the optimal life style of MS patients. The inflammation in MS patients could be simply targeted by optimal nutrition. The special emphasize should be paid to the optimisation of the gut microbiota. The nutrition should be enriched for all components modulating inflammation in MS patients. These comprise vitamins D, vitamins B, vitamins C, polyunsaturated fatty acids, prebiotics, probiotics and the substances of herbal origin, especially polyphenols.

Key words: multiple sclerosis, inflammation, neurodegeneration, nutrition, microbiota, vitamins, fatty acids, prebiotics, probiotics, polyphenols.

Úvod

Roztroušená skleróza mozkomíšní (RS) je chronické zánětlivé a neurodegenerativní onemocnění centrální nervové soustavy. V její patogenezi se významnou měrou uplatňuje poškozující zánět. I přes mimořádné dlouholeté úsilí je etiopatogeneze RS popsána pouze z části. Je zřejmé, že se jedná o multifaktoriální onemocnění, ve kterém sehrává relativně menší úlohu genetická predispozice (Parnell et Booth 2017).

Z neznámých důvodů je u nemocných s RS prolomena tolerance vlastních struktur. Specifická imunitní reakce je namířena především proti obalovým strukturám nervových vláken, např. myelinovému základnímu proteinu. V současnosti je však zřejmé, že aktivaci specifické T a B lymfocytární imunity musí předcházet aktivace vrozené imunity spolu s přispěním integrálních buněčných struktur CNS, především astrocytů, oligodendrocytů i neuronů. Důvodem pro

odpověď vrozené imunity jsou jednak podněty zprostředkované infekčními agens, které představují vzory PAMP (Pathogen Associated Molecular Patterns), jednak vzory vnitřního poškození označované jako DAMP (Damage Associated Molecular Patterns). Podněty DAMP/PAMP jsou rozpoznávány imuncyty i buňkami CNS neimunitní povahy prostřednictvím receptorů PRR (Pattern Recognition Receptors). Následuje aktivace nitrobuněčných signálních



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: prof. RNDr. Jan Krejsek, CSc., jan.krejsek@fnhk.cz
Ústav klinické imunologie a alergologie, LF UK a FN Hradec Králové
Sokolská tř. 581, 500 05 Hradec Králové

Cit. zkr: Neurol. praxi 2018; 19(5): 350–358
Článek přijat redakcí: 22. 2. 2018
Článek přijat k publikaci: 31. 8. 2018

drah, která po sestavení signalisomu vede k aktivaci transkripčních faktorů (NFκB) a buněčných kináz MAPK (Mitogen Associated Phospho Kinase). Výsledkem je přepis několika set genů, které kódují působky s obecně prozánětlivými účinky. Výše popsané procesy lze dobře studovat na zvířecím modelu EAE (Experimental Autoimmune Encephalitis). Je však nemožné nalézt tyto kořeny poškozujícího zánětu v klinické praxi (Ransohoff et Brown, 2012). Jedná se o souhru neblahých okolností, které změní individuální imunitní reaktivitu tak, že jsou ztraceny homeostatické regulace, které mají udržet pod kontrolou zánětlivou reakci. Výsledkem je sebezesilující poškozující zánětlivá reakce, která v důsledku destruuje CNS. Abnormální imunitní reaktivita u nemocných s RS je odpovědná i za omezenou dostupnost či absenci fyziologických podnětů, které imunocyty normálně poskytují strukturám CNS v podobě růstových faktorů, např. BDNF (Brain Derived Neurotrophic Factor). Výsledkem jsou neurodegenerativní procesy. Ještě v nedávné minulosti jsme chybně oddělovali časně fáze onemocnění RS, ve které měl dominovat poškozující zánět a procesy neurodegenerace působily pouze omezeně. V pozdější fázi měly zánětlivé procesy utlumovat a naopak, procesy neurodegenerace zesilovaly. Tato představa je překonána. Dnes víme, že zánětlivé procesy i neurodegenerace působí současně a jako takové jsou v různé míře ovlivňovány terapeutickými zásahy (Dargahi et Katsara, 2017).

V patogenezi RS se nepochybně uplatňují faktory vnějšího světa. Škodlivě mohou působit xenobiotika přítomná ve vdechovaném vzduchu. Jde například o škodliviny charakteru nanočástic vznikajících při spalování uhlovodíků (Morimoto et Izumi, 2014). Množství škodlivin je zásadně vyšší u kuřáků. Jsou epidemiologické doklady zvýšeného rizika rozvoje RS u kuřáků. Přímou i zprostředkovaně působí výživa. Jedná se o možné negativní působení xenobiotik v ní přítomných. Přinejmenším srovnatelné jsou dopady výživy na střevní mikrobiotu. Ta za normálních podmínek přispívá k bariérovým funkcím střevní sliznice a moduluje slizniční i systémovou imunitu. Je zde funkční propojení mezi trávicí trubicí, enterickým nervovým systémem a centrálním nervovým systémem zajišťované jednak přímou komunikací prostřednictvím nervových vláken, jednak transportem biologicky aktivních působků mezi CNS a trávicím traktem

zprostředkovaných krví a u nemocných s RS významně ovlivněných stavem krevně mozkové bariéry. Zatím co většinu nežádoucích faktorů vnějšího prostředí nemůžeme na individuální úrovni významně ovlivnit, můžeme sami jasně rozhodnout o kvalitativním i kvantitativním složení naší stravy. Prostřednictvím optimální výživy lze ovlivnit funkce všech tělních soustav, včetně imunitní. Dále se pokusíme o stručný popis, jak pozitivně u nemocných s RS intervenovat výživou (Kempuraj et Thangavel, 2016).

Modulace imunitní soustavy výživou u nemocných s RS

Příjem potravy, její metabolismus a využití je nutnou podmínkou fungování živého organismu. I když to na první pohled není patrné, imunitní odpověď jako součást obranného zánětu je kvalitativními i kvantitativními parametry výživy význačně modulována. Je zde zřetelné anatomické i funkční propojení mezi CNS a trávicí soustavou. Výsledkem je za normálních okolností přísná regulace příjmu potravy zprostředkovaná peptidovými mediátory, např. ghreliny, leptinem. Příjem a zpracování potravy musí odrážet momentální priority organismu. Je typické, že při akutní zánětlivé reakci, vyvolané např. infekcí, dochází k neuropsychickým změnám, které zahrnují např. nechutenství. To je součástí celkové adaptační reakce těla na zátěž označovanou jako „sickness behavior“. Odráží skutečnost, že tělo postupuje zcela účelově (teleologicky), tj. že v situaci, která vyžaduje rychlou mobilizaci zdrojů na obranu, neplýtvá energií na metabolismus živin a mobilizuje bezprostřední tělesné rezervy (Matarese et Procaccini, 2008).

Složení stravy každého člověka je vysoce individuální. Dostupnost potravy v rozvinutých zemích má bohužel za následek nerovnováhu mezi energetickým příjmem a výdejem ústící v nadváhu až obezitu se všemi negativními dopady na tělo. Fyziologicky by strava člověka měla být tvořena převahou potravin rostlinného původu. Potrava živočišného původu by měla tento základ vhodným způsobem doplňovat. Neuvažované přemrštění na každou z těchto stran je pro imunitní odpověď nežádoucí a škodlivé. Příjem sacharidů je obvykle dostatečný a výkon imunitní soustavy neomezuje. Sacharidy jsou rychle mobilizovatelným zdrojem energie, který imunitní systém člověka využívá.

Optimální fungování všech tělních soustav a především CNS, vyžaduje dostatečný příjem živočišných bílkovin. To platí jasně pro imunitní systém. V proteinech jsou obsaženy základní stavební kameny, tj. aminokyseliny. Některé z nich jsou esenciální a jejich zdrojem jsou pouze potraviny živočišného původu. Stejně platí i pro nukleotidy a některé stopové prvky. Základním rysem imunitní soustavy je rychlá buněčná proliferace a diferenciací. Ta není bez bílkovin a dalších složek potravy živočišného původu možná. Živočišná potrava obsahuje také pro tělo nejdostupnější minerály, např. vápník v mléce, zinek a selen v červeném mase a vnitřnostech. Biologický význam vápníku je ohromný. Zahrnuje nejenom kostní tkáň, ale vápník působí jako signální molekula prakticky při všech životních procesech v buňce. Zatím relativně nedocenená je úloha zinku. Zinek je pro své unikátní atomární vlastnosti součástí aktivních center několika set enzymů, které se uplatňují ve všech metabolických procesech v našem těle. Je nezastupitelný v procesech replikace DNA i v proteosyntéze bílkovin. Významně moduluje buněčné složky vrozené i specifické imunity. Zesiluje přirozené obranné bariéry zprostředkované epitelovými a kožními povrchy (Nie et He, 2018).

Bohužel, především prostřednictvím internetu, ale dokonce i informačními kanály zaměřenými na nemocné s RS, se šíří ničím nepodložené informace, že možnou příčinou vzniku a rozvoje RS je konzumace mléka a mléčných výrobků. Opírají se o jednoduché projekce, které dokládají, že nejvyšší incidence a prevalence RS je v oblastech, kde je nejvyšší konzumace mléka a mléčných výrobků. Opomenuta je přitom skutečnost, že v těchto oblastech žijí lidé evropského původu, pro které je konzumace mléka a mléčných výrobků historicky typická. Tyto názory v žádném případě nejsou opřeny o příčinnou souvislost, která by doložila, že tato složka naší stravy je riziková s ohledem na RS. V populaci evropského původu, včetně českého etnika, je zanedbatelný výskyt nesnášenlivosti laktózy či alergie na složky kravského mléka. S výjimkou těchto osob všichni profitujeme z konzumace mléka a mléčných výrobků, protože obsahují nejvyšší kvalitu živočišnou bílkovinu v optimální kombinaci s mléčným cukrem, mléčnými tuky a především minerály, vápníkem a dalšími (Ingram et Mulcare, 2009).

Energeticky nejbohatším substrátem jsou tuky. V návaznosti na jejich molekulární stavbu jsou zásadní odlišnosti v jejich biologické hodnotě pro tělo. Zde až donedávna byly zřetelně preferovány vícenenasycené mastné kyseliny rostlinného i živočišného původu. Jejich prostřednictvím lze účinně zasahovat do zánětlivé reakce, jak ještě bude uvedeno dále. Nyní popisujeme změnu ve vnímání nasycených tuků živočišného původu, které byly ještě donedávna zcela zatracovány. Nyní jsou některé pozitivní vlastnosti těchto tuků, zvláště pro regulaci imunitní soustavy, znovu docenovány. Nejvíce informací o schopnosti tuků modulovat zánětlivou reakci, máme o vícenenasycených ω -3 (α -linolenová kyselina) a ω -6 (γ -linoleová kyselina) mastných kyselinách. Pro zajištění metabolických potřeb i pro modulaci imunitního systému, naše tělo potřebuje ω -3 i ω -6 mastné kyseliny v optimálním poměru. Bohužel, ve stravě běžného člověka nyní vysoce převažují rostlinné oleje obsahující ω -6 mastné kyseliny. Ty se vyskytují ve spotřebiteli nezaslouženě preferovaných rostlinných olejích, např. slunečnicovém, sojovém. Tyto mastné kyseliny jsou metabolizovány v dráze kyseliny arachidonové a dávají vznik působkům s prozánětlivými účinky, např. prozánětlivým prostaglandinům a leukotrienům. Mastné kyseliny ω -3 jsou metabolizovány na docosahexaenovou kyselinu (DHA), která je nezbytná pro funkci a reparace mozku. V dalších metabolických krocích vzniká prostaglandin E3 a tromboxan. Oba tyto mediátory tlumí poškozující zánětlivou reakci a pozitivně modulují obranný zánět. Zdrojem ω -3 mastných kyselin je tuk některých mořských ryb obsažený např. v mase lososa, sardinek, sledů a v nejvyšší míře v játrech tresky dostupných v konzervách. Ti, kteří nemají v oblíbě mořské ryby, mohou ω -3 mastné kyseliny konzumovat v olejích většiny ořechů (vlašské). Bohatým zdrojem jsou semena lnu nebo lněný olej. Málo se ví, že pro zdraví nejčennější profil mastných kyselin má z běžně používaných olejů olej řepkový. Obsahuje ve vysoké míře i zmiňované ω -3 mastné kyseliny. Za nutričně přinejmenším nevýhodné až škodlivé můžeme považovat konzumaci ztužených tuků rostlinného původu.

Naše strava musí obsahovat dostatečné spektrum i množství vitaminů. Některé z nich mají dalekosáhlé dopady na funkci imunitní soustavy. Nejvíce dokladů v tomto směru má-

me o vitaminu C. Ten působí především jako součást antioxidačních systémů buněk a podílí se na odstraňování oxidačního stresu. Oxidační stres je pravděpodobně nejvýznamnější příčinou vzniku vzorů vnitřního poškození DAMP. Mimořádné jsou dopady oxidačního stresu ve strukturách CNS, především neuronech bohatých na mitochondrie, ve kterých probíhá oxidaativní fosforylace. CNS je mimořádně bohatá na lipidové struktury, které jsou v oxidačním stresu peroxidovány. Vitamin C posiluje bariérové funkce sliznic a kůže. Významně ovlivňuje některé složky vrozené imunity, především dendritické buňky. V nich tlumí signální cesty vedoucí k tvorbě prozánětlivých působků. V rámci T lymfocytů stimuluje preferenční vyžrávání subsetu Treg s komplexními homeostatickými účinky. Lze tedy očekávat, že dostatečný příjem vitaminu C nemocnými s RS bude pozitivně zasahovat do poškozujícího zánětu, protože stimulaci subsetu Treg T lymfocytů budou negativně regulovány subsety Th17 a Th1, které jsou považovány za podstatnou součást poškozujícího zánětu u nemocných s RS.

Vitaminy skupiny B se podílejí na biosyntéze nukleových kyselin, oxidaativní fosforylaci, zasahují do metabolismu proteinů, lipidů i sacharidů. Vitaminy skupiny B, thiamin (B_1), riboflavin (B_2), niacin (B_3), kyselina panthotenová (B_5), pyridoxin (B_6), kyselina listová (B_9) a kobalamin (B_{12}), jsou naprosto nezastupitelné pro biologii mozku a nervových tkání jako celku. Přinejmenším implicitně zasahují do regulací imunitní odpovědi, např. na úrovni diferenciaci imunocytů v kostní dřeni a do funkčních aktivit všech složek imunity. Zdrojem vitaminů skupiny B je maso, především červené, vnitřnosti. Nacházejí se také v některých potravinách rostlinného původu, především v obalech obilných zrn, např. v málo vymleté celozrnné mouce, otrubách, ořechách apod.

Lipofilní vitaminy, např. vitamin A a vitamin D, zasahují do regulace obranného i poškozujícího zánětu pravděpodobně nejvýznamněji. Vitamin A tlumí polarizaci do subsetů Th1 a Th17. Naopak, podporuje polarizaci do subsetu Treg, tlumícího v RS poškozující aktivity subsetu Th17 a subsetu Th2, který kontroluje terminální diferenciaci B lymfocytů stimulovaných antigenem v plazmatické buňce a působí antagonisticky vůči aktivitě subsetu Th1. Prokazatelně zvyšuje tvorbu sekrečního imunoglobulinu IgA. Vitamin D je pravděpodobně nekomplexnější vitamin,

co do jeho působení na imunitní odpověď. Velmi zjednodušeně můžeme konstatovat, že aktivní forma vitaminu D, 1,25 dihydroxikalcitriol, zesiluje bariérové funkce epitelů a kůže. Zesiluje tvorbu antimikrobiálních peptidů tvořených epitelními buňkami a keratinocyty. Tlumí regulačně nežádoucí polarizaci směrem k subsetům Th1 a Th17 za současné zvýšené polarizace k regulačním Treg. Stejně působí funkční přesmyk u makrofágů od prozánětlivého fenotypu M1a k M2c. Vlivem vitaminu D je v imunocytech regulován přepis cca 900 genů, jejichž produkty se podílejí v obranném zánětu.

Vitaminu D je věnována mimořádná pozornost s ohledem na jeho úlohu v metabolismu kostní hmoty. V naší populaci je samozřejmostí, že je vitamin D suplementován těhotným a kojícím ženám. Je běžně doplňován kojencům a batolatům. To je samozřejmě velmi žádoucí, protože případná karence vitaminu D v časných obdobích života vede k nezvratným změnám s negativními dopady na kosti i imunitu. Bohužel, daleko menší pozornost je věnována obsahu vitaminu D a jeho prekurzorů ve stravě zdravých dospělých. Lze konstatovat, že strava běžného člověka u nás neobsahuje v dostatečné míře samotný vitamin D nebo prekurzory vitaminu D, ze kterých za spolupůsobení ledvin, jater a keratinocytů kůže metabolizujeme aktivní vitamin D, tj. 1,25 dihydroxikalcitriol. Je to výsledek desetiletí trvajících zdravotních doporučení, které s cílem pozitivně ovlivnit metabolismus lipidů a preventovat tak rozvoj aterosklerózy jako nejčastější příčiny nemocí srdce a oběhové soustavy, doslova zakazovala konzumaci vajec, másla, tučného mléka a tučných sýrů. Tímto, z pohledu prevence kardiovaskulárních nemocí pozitivním dietním opatřením, však naše populace ztratila přirozený a nejvydatnější zdroj vitaminu D a dalších nutričně významných složek. Je smutné, že při dotazu do laické veřejnosti, kde budou hledat vitamin D, prakticky všichni uvedou rybí olej, tresčí játra, tučné mořské ryby. Až na výjimky opomíjejí skutečnost, že v našem běžném jídelníčku jsou nejvydatnějšími zdroji vitaminu D výše uvedené živočišné potraviny. Výsledkem je, že u zdravé dospělé populace a ve zvýšené míře u lidí vyššího věku, od cca 60 let je nedostatečný příjem vitaminu D v potravě. Navíc je známo, že pro konkrétní biokonverzi prekurzorů vitaminu D přijatých v potravě v keratinocytech, je zapotřebí působení UV světla.

V našich zeměpisných šířkách by běžně stačila expozice kůže obličej slunečnímu svitu, aby tento metabolický krok byl realizován. Bohužel, prevence vzniku rakoviny kůže vlivem UV záření slunečního světla, vede k nadměrnému používání protektivních látek pohlcujících UV světlo, které jsou běžně i součástí denní kosmetiky. Tak je navíc narušena přirozená tvorba aktivních forem vitamínu D z prekurzorů přijímaných v potravě.

Nedostatek vitamínu D je prokazatelný u nemocných s řadou patologií, ve kterých sehraává úlohu poškozuující zánět, včetně RS. Příjem vitamínu D musí být u nemocných s RS dostatečný, aby aktivní formy vitamínu D mohly přispět k homeostatickým regulacím poškozuujícího zánětu. Vhodná skladba stravy, obsahující v dostatečné míře prekurzory vitamínu D, by u nemocných s RS měla být pravidelně doplňována vhodnými léčivými s obsahem aktivní formy vitamínu D. Tímto způsobem lze prokazatelně pozitivně ovlivnit aktivitu poškozuujícího zánětu a zesílit pozitivní efekty standardní léčby RS (Alwarawrah et Kiernan 2018).

Prebiotika, probiotika, přirozená mikrobiota, možnost modulace u nemocných s RS

V současnosti začínáme docenovat význam přirozené mikrobioty trávicí trubice pro regulace slizniční i systémové imunity, pozitivní metabolické efekty i přímý a zprostředkovaný vliv na nervovou soustavu, včetně mozku. Přirozené osídlení střeva probíhá fyziologicky v časném období po narození. Podmínkou je kojení mateřským mlékem. Pouze mateřské mléko obsahuje tzv. prebiotické oligosacharidy, které jsou pro člověka bezprostředně nutričně nevyužitelné. Enzymatický aparát člověka totiž není schopen tyto cukry rozkládat. Přitom tvoří podstatnou část mateřského mléka, ve kterém dominuje především časné po porodu. Prebiotické cukry mateřského mléka stimulují fyziologické osídlení střeva, které je podmínkou pro udržení bariérových funkcí střevní sliznice. Střevní mikrobiota je ovlivněna zařazením pevné stravy kojenému dítěti, ke kterému má dojít ne dříve než ukončený 4. měsíc a ne později než 6. měsíc věku. Plynulý přechod na pevnou stravu vede k nastavení fyziologické střevní mikrobioty každého jedince, kterou si za normálních okolností udrží po celý život. Doslova určí individuální charakteristiky imunitní, tj. zánětlivé odpovědi i metabolické pa-

rametry jedince. Je prokázáno, že u nemocných s RS, stejně jako u jiných imunopatologických onemocnění, je střevní mikrobiota kvalitativně i kvantitativně abnormální při porovnání se zdravými jedinci. Obecně je zde tendence ke snižování druhové diversity s přesmykem k patogenním bakteriím. Hovoříme o tzv. dysbióze. U lidí s RS nemůžeme rozhodnout, zda se jedná o příčinu nebo následek patofyziologických procesů. Můžeme se však pokusit ovlivnit střevní mikrobiotu prostřednictvím vhodně zvolené stravy, případně s použitím potravních doplňků (Colpitts et Kasper 2017).

Prebiotické oligosacharidy se nacházejí ve stravě rostlinného původu jako tzv. rozpustná vláknina. Nejbohatšími zdroji prebiotik jsou česnek, cibule, luštěniny, celozrnná mouka, otruby, topinambury. Prebiotické cukry přijímané s potravou jsou v tlustém střevě metabolizovány střevní mikrobiotou za vzniku plynů. To je i důvod, proč mnozí lidé tyto nutričně velmi cenné potraviny rostlinného původu odmítají. Zapomínají, že určitá míra plynatosti, která jejich konzumaci logicky provází a je společensky málo přijatelná, svědčí pro zdravou a optimálně stimulovanou střevní mikrobiotu. Měli bychom si jasně uvědomit zdravotní benefity rostlinných potravin obsahujících prebiotika. Nejenom že optimalizují střevní metabolismus, usnadňují také vyprazdňování, což je u nemocných s RS běžným problémem. Zprostředkovaně zasahují homeostaticky i do bariérových funkcí střeva, protože stimulují střevní mikrobiotu k tvorbě mastných kyselin s krátkými řetězci, které jsou hlavním zdrojem energie epitelových buněk. Optimalizací spektra mastných kyselin s krátkými řetězci pozitivně zasahují i do funkcí mozku. V neposlední řadě prebiotiky optimalizovaná střevní mikrobiota zasahuje regulačně do poškozuujícího zánětu u nemocných s RS, především stimulací subsetu Treg T lymfocytů.

Fyziologické funkce střevní mikrobioty jsou dále pozitivně ovlivněny potravou, která obsahuje tzv. probiotika. Probiotika jsou definována jako zdraví prospěšné mikroorganismy, které jsou přijímány s potravou (Azad et Sarker 2018). Nejbohatším přirozeným zdrojem probiotických mikroorganismů jsou kvašené mléčné výrobky, např. jogurt, kefir, tvaroh, žitnice, podmáslí a další. Pro všechny tyto potraviny je typická přirozená přítomnost bakterií mléčného kvašení z rodů *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* a *Streptococcus*

s probiotickými vlastnostmi. K dispozici máme stále se rozšiřující spektrum potravních doplňků s vlastnostmi probiotik. Až na výjimku představovanou kvasinkou *Saccharomyces boulardii* se vždy jedná o bakterie několika vybraných rodů. Kromě již nahoře zmíněných jde o specifické izoláty *Escherichia coli* a některé další bakterie. Pro všechny mikroorganismy deklarované jako probiotika by měly být k dispozici experimentální důkazy, že vlastnosti probiotik skutečně mají. Především by měly být schopny přežít velmi agresivní prostředí na vstupu do trávicí trubice, tj. adaptovat se na životní podmínky v žaludku a tenkém střevě přepnutím do stresové regulace genů. Probiotika by se měla alespoň přechodně udržet a pomnožit jako součást normální střevní mikrobioty člověka. S cílem dosáhnout těchto vlastností jsou nejnověji konstruována probiotika ve formátu biofilmu. Probiotika prokazatelně pozitivně modulují střevní mikrobiotu. Jejich účinek je zřetelný v situacích, kdy je střevní mikrobiota narušena, např. působením antibiotik. Jsou doporučována jako řešení vedlejších efektů léčby antibiotiky. Preventivně i akutně mohou probiotika léčebně ovlivnit střevní dysbiózu provázející průjemovitá onemocnění. V experimentu na zvířatech a s řadou důkazů z klinické praxe je doloženo, že pozitivní zásah do střevní mikrobioty, zprostředkovaný probiotickými mikroorganismy, může bránit rozvoji poškozuujícího zánětu. U pacientů s již probíhajícím imunopatologickým onemocněním mohou probiotika pozitivně modulovat poškozuující zánět. Tak tomu je i u nemocných s RS. Probiotika ovlivňují i střevní fyziologii, vyprazdňování střeva. Mohou tvořit působky, které přímo nebo zprostředkovaně ovlivňují enterický nervový systém i struktury CNS. V naší stravě se probiotika, vedle již zmíněných kvašených mléčných výrobků, vyskytují v mléčně kvašené zelenině, např. kvašeném zelí apod. Jsou součástí kvalitních zrajících masných výrobků, konkrétně fermentovaných salámů a šunek (Tremlett et Bauer 2017; Vieira et Fukumori, 2016).

Pro úplnost dodáváme, že k dispozici jsou ve formě potravních doplňků kombinace prebiotických cukrů a probiotických mikroorganismů. Tyto potravní doplňky označujeme jako synbiotika. Spojují v sobě přirozeně vlastnosti prebiotik a probiotik. V této formě jsou schopny pravděpodobně účinněji pozitivně ovlivnit střevní mikrobiotu s bezprostředními i zprostředkovanými účinky na obranný i poškozuující zánět.

Zcela nedávno byl vědecky doceněn nutriční význam zkvašených mléčných produktů, ve kterých jsou bakterie mléčného kvašení usmrce-ny šetrnou sterilizací. Tyto produkty označujeme jako postbiotika. Stručně lze říci, že v sobě nesou pozitivní nutriční účinky fermentovaného mléka, ve kterém jsou lépe dostupné částečně natrávené bílkoviny a ve kterých je kvašením sníženo množství mléčného cukru, laktózy. Jsou obohaceny o produkty mléčného kvašení, především vitaminy a řadu bioaktivních substancí produkovaných bakteriemi mléčného kvašení. Obsahují samozřejmě také celá těla šetrně usmrcených bakteriálních kultur, která si zachovávají rozsáhlé imunomodulační účinky na sliznici i systémovou imunitu (Tsilingiri et Rescigno 2013).

Biologicky aktivní látky rostlinného původu modulují poškozuující zánět u nemocných s RS

Po celou evoluci byl člověk ve své stravě masivně exponován biologicky aktivním látkám přítomným především v rostlinách nebo hou-
bách. Tyto látky jsou součástí tradiční medicíny všech etnik. U moderního člověka, s ohledem na tempo života a především dostupnost účinnějších farmak, tento způsob modulace ustoupil do pozadí. Je to však na škodu. Z nesmírné palety biologicky aktivních látek ve stravě rostlinného původu zmíníme pouze polyfenoly. V současnosti je chemicky definováno cca 6 000 přírodních látek charakteru polyfenolů (Sujan et Hongmei 2018). U mnohých z nich máme odvěké důkazy jejich pozitivního vlivu na zdraví jako celek a imunitu zvláště. Patří mezi ně polyfenoly obsažené v zeleném čaji (katechin) i polyfenoly slupek červených hroznů (resveratrol). Obecně lze říci, že všechny barevné složky rostlinného původu v sobě tyto polyfenoly obsahují. Až donedávna jsme neměli vysvětlení, jak je zprostředkovaně blahodárný účinek rostlinných polyfenolů na člověka. Nyní je doloženo, že jedním z mechanismů je stimulace transkripčního faktoru Nrf-2. Ten je po vazbě rostlinných polyfenolů translokován do jádra buňky. Zde ve spolupráci s dalšími molekulami stimuluje přepis cca 1000 genů, které kódují působky obecně s protizánětlivými, antioxidačními a detoxikačními účinky. Tyto důkazy jasně dokládají, že naše strava by měla v dostatečné míře v převaze obsahovat složky rostlinného původu (Battino et Giampieri 2018).

Nevyvážená strava, obezita, stravovací „mýty“ u nemocných s RS

Žijeme ve společnosti, kde je potrava naprosto dostupná. Nejsme prakticky omezeni ve výběru složení naší potravy finančními možnostmi. Naopak, většina lidí může preferovat energeticky bohatou stravu živočišného původu před stravou rostlinného původu. To je pro většinu lidí nezdravý trend, protože naše evoluční nastavení je jiné. Život moderního člověka je navíc stále více spojen se sníženou fyzickou aktivitou. Fyzická aktivita může být dále snížena z objektivních příčin i u lidí s RS. Výsledkem nerovnováhy mezi příjmem a výdejem energie je nadváha či dokonce obezita. Nebudeme popisovat negativní metabolické dopady tohoto stavu, které vedou ke zvýšení rizika kardiovaskulárních onemocnění, hypertenze a cukrovky II. typu. Zdůrazníme, že hypertrofovaná tuková tkáň, především lokalizovaná v břišní oblasti a v játrech, je abnormálně vydatným zdrojem prozánětlivých mediátorů, adipokinů. Hypertrofovaná tuková tkáň obsahuje ve zvýšené míře abnormálně funkčně polarizované makrofágy, které jsou rovněž zdrojem prozánětlivých cytokinů, např. TNF α , IL-1 β , IL-6 a chemokinů. Mělo by být základním cílem každého nemocného s RS, aby si udržel normální váhu. Pohybové omezení, které některé nemocné s RS provází, nesmí vést k nadváze, protože důsledkem by bylo zesílení aktivity poškozuujícího zánětu. Dosáhnout toho lze úpravou jídelníčku a fyzickou aktivitou podle možností každého (Fulop et Larbi 2018; Statovci et Aguilera 2017).

Na internetu lze stále častěji nalézat „dobře míněné rady“, jak zlepšit kvalitu života nemocných s RS. Tyto rady jsou obvykle nekvalifikované a jejich dodržování může mít dokonce negativní dopady na zdraví. O „škodlivosti“ kravského mléka a mléčných produktů jsme již hovořili. Časté jsou rady, že poškozuující zánět u nemocných s RS je třeba „vyhladovět“. Doporučuje se striktní omezení stravy živočišného původu, masa, vajec, mléka. Žádoucí by podle těchto „odborníků“ mělo být vegetariánství či ještě lépe veganství. Nic z toho neplatí. Jídelníček každého pacienta s RS by měl být zcela individuální, odrážet momentální i dlouhodobý zdravotní stav. Musí obsahovat v optimálních kvalitativních i kvantitativních poměrech všechny základní živiny, stopové prvky i vitaminy. To u vegetariánů či veganů není možné. Omezení nadměrné konzumace potravy živočišného původu, ma-

sa, nasycených tuků a jejich částečná náhrada rostlinnými složkami je nepochybně žádoucí i u nemocných s RS. Můžeme tak normalizovat střevní dysbiózu, pozitivně modulovat slizniční i systémovou imunitu s homeostatickými dopady na poškozuující zánět. Bezprostředním efektem může být zlepšení vyprazdňování střev.

Základem je pro nemocné s RS optimalizace jejich jídelníčku, jak jsme doporučili výše. Neměli by nekriticky podléhat doporučením, že nedostatkem v jídelníčku lze kompenzovat vitaminovými preparáty a různými potravními doplňky. Ty by měly být pouze doplňkem zdravé stravy. U některých z nich hrozí i riziko nežádoucích účinků. Za zcela škodlivé lze považovat „zaručené“ postupy, kdy má být trávicí trakt „detoxikován“ pomocí substancí MMS (Miracle Mineral Solutions). Tyto postupy jsou jednoznačně zdraví škodlivé a z jejich použití žádný nemocný s RS nebude profitovat. V rámci laické veřejnosti se šíří nekriticky informace, že zdravotní stav pacientů s imunopatologickými onemocněními může být pozitivně ovlivněn „svépomocnou“ transplantací fekální mikrobioty od zdravého jedince. Efekt těchto postupů zatím nebyl u nemocných s RS jednoznačně doložen. Jejich realizace, i pokud odmyslíme od značné nechutnosti celého procesu, spočívajícího v požití výkalů dárce, je riziková především s ohledem na přenos infekcí. Podobně zatím nemáme důkazy, že by požití vajčích střevních parazitů, nebo samotných parazitů, přinášelo nemocným s RS zdravotní benefity. Stejně nesmyslné jsou zaručené rady, že RS je způsobena přítomností parazitárních agens v mozku, detekovatelných tzv. zapery, která je zapotřebí pomocí antiparazitik eliminovat (Westfall et Lomis 2017).

Závěr

Je nepochybné, že kvalitu života i životní očekávání lze u nemocných s RS, kteří jsou řádně léčeni kvalifikovanými specialisty, neurology, zvýšit jednoduchými zásahy do stravování. Některé možnosti, jak uzpůsobit jídelníček tak, aby omezil poškozuující zánět u nemocných s RS a stimuloval reparační procesy v mozku, jsme uvedli. To s vědomím, že se vždy jedná o vysoce individuální rozhodnutí, které reflektuje danost každého nemocného s RS. Optimalizace stravování nemocných s RS by měla být součástí komplexní péče (Ma et Guo 2018; Krejsek et Andrys 2016).

*Práce byla podpořena projektem LF UK
Hradec Králové Progres Q40/10.*

LITERATURA

1. Alwarawrah Y, Kiernan K, MacIver NJ. Changes in nutritional status impact immune cell metabolism and function. *Frontiers Immunol* 2018; 9(1055): doi: 10.3389/fimmu.2018.01055.
2. Azad AK, Sarker M, Li T, Yin J. Probiotic species in the modulation of gut microbiota: an overview. *BioMed Research Int* 2018; doi.org/10.1155/2018/9478630.
3. Battino M, Giampieri F, Pistollato F, Sureda A, de Oliveira MR, Pittalá V, Fallarino F, Nabavi SF, Atanasov AG, Nabavi SM. Nrf2 as regulator of innate immunity: a molecular Swiss army knife! *Biotechnol Adv* 2018; 36(2): 358–370.
4. Colpitts SL, Kasper LH. Influence of the gut microbiome on autoimmunity in the central nervous system. *J Immunol* 2017; 198: 596–604.
5. Dargahi N, Katsara M, Tselios T, Androutsou ME, de Courten M, Matsoukas J, Apostolopoulos V. Multiple sclerosis: immunopathology and treatment update. *Brain Sci* 2017; 7(78): doi: 10.3390/brainsci7070078.
6. Fulop T, Larbi A, Dupuis G, Le Page A, Frost EH, Cohen AA, Witkowski JM, Franceschi C. Immunosenescence and inflamm-aging as two sides of the same coin: friends or foes? *Frontiers Immunol* 2018; 8(1960): doi: 10.3389/fimmu.2017.01960.
7. Ingram CJE, Mulcare ChA, Itan Y, Thomas MG, Swallow DM. Lactose digestion and the evolutionary genetics of lactase persistence. *Hum Genet* 2009; 124: 579–591.
8. Kempuraj D, Thangavel R, Natteru PA, Selvakumar GP, Saeed D, Zahoor H, Zaheer S, Iyer SS, Zaheer A. Neuroinflammation induces neurodegeneration. *J Neurol Neurosurg Spine*. 2016;1(1). pii: 1003.
9. Krejsek J, Andrýs C, Krčmová I. *Imunologie člověka*, Ga-ramon, Hradec Králové, 2016 ISBN: 978–80–86472–74–4.
10. Ma N, Guo P, Zhang J, He T, Kim SW, Zhang G, Ma X. Nutrients mediate intestinal bacteria-mucosal immune crosstalk. *Frontiers Immunol* 2018; 9(5): doi: 10.3389/fimmu.2018.00005.
11. Matarese G, Procaccini C, De Rosa V. The intricate interface between immune and metabolic regulation: a role for leptin in the pathogenesis of multiple sclerosis? *J Leukoc Biol* 2008; 84(4): 893–9.
12. Morimoto Y, Izumi H, Kuroda E. Significance of persistent inflammation in respiratory disorders induced by nanoparticles. *J Immunol Res* 2014; 962871. doi: 10.1155/2014/962871.
13. Nie C, He T, Zhang W, Zhang G, Ma X. Branched chain amino acids: beyond nutrition metabolism. *Int J Mol Sci* 2018; 19(4): pii: E954.
14. Parnell GP, Booth DR. The multiple sclerosis (MS) genetic risk factors indicate both acquired and innate immune cell subsets contribute to ms pathogenesis and identify novel therapeutic opportunities. *Front Immunol*. 2017 Apr 18;8:425. doi: 10.3389/fimmu.2017.00425. eCollection 2017.
15. Ransohoff RM, Brown MA. Innate immunity in the central nervous system. *J Clin Invest* 2012; 122(4): 1164–1171.
16. Statovci D, Aguilera M, MacSharry J, Melgar S. The impact of western diet and nutrients on the microbiota and immune response at mucosal interfaces. *Frontiers Immunol* 2017; 8(838): doi: 10.3389/fimmu.2017.00838.
17. Sujuan D, Hongmei J, Jun F. Regulation of immune function by polyphenols. *J Immunol Res* 2018. doi: org/10.1155/20181264074.
18. Tremlett H, Bauer KC, Appel-Cresswell S, Finlay BB, Wau-bant E. The gut microbiome in human neurological disease: a review. *Ann Neurol* 2017; 81: 369–382.
19. Tsilingiri K, Rencigno M. Postbiotics: what else? *Beneficial Microb* 2013; 4(1): 101–107.
20. Vieira AT, Fukumori C, Ferreira CM. New insights into therapeutic strategies for gut microbiota modulation in inflammatory diseases. *Clin Transl Immunol* 2016; 5: e87.
21. Westfall S, Lomis N, Kahouli I, Dia SY, Singh SP, Prakash S. Microbiome, probiotics and neurodegenerative diseases: deciphering the gut brain axis. *Cell Mol Life Sci* 2017; doi: 10.1007/s00018-017-2550-9.