

A diétás rostok és a sztatinok hatása a krónikus légúti gyulladásra

Dr. Endre László

Vasútegészségügyi Központ, Budapest

Bevezetés

Tankönyvi adat, hogy a rostokban dús étkezés bizonyos fokú védelmet nyújt a gyomor-bélrendszeri gyulladások és a vastagbélrák ellen. Klinikai vizsgálatok és állatkísérletek alapján úgy tűnik, hogy emellett – az immunrendszerre gyakorolt hatásán keresztül – mérsékli az allergiás kórképek, ezen belül is az asztma kialakulásának valószínűségét, továbbá csökkenti – a világ harmadik vezető halálkaként szereplő – krónikus obstruktív tüdőbetegség (COPD) kockázatát és progressziójának ütemét. Ez utóbbi, kevésbé ismert megállapításokat alátámasztó vizsgálati eredményeket ismertetem a továbbiakban.

A rövid szénláncú zsírsavak szerepe asztmában

Svájci kutatók¹ abból a tényből indultak ki, hogy az iparilag fejlett országokban nőtt az allergiás asztmában szenvedők száma, ugyanakkor csökkent a rost tartalmú ételek fogyasztása. A mediterrán országokban jóval több rostot esznek és ott kevesebb az allergiás asztmás.

Az elfogyasztott rostok komplex szénhidrátok, oldható és oldhatatlan összetevőket is tartalmaznak. Az oldható részüket bizonyos bélbaktériumok élettanilag fontos végtermékeké tudják fermentálni. Ilyen termékek többek között a rövid szénláncú zsírsavak (*short-chain fatty acid*, a továbbiakban rövidítve: SCFA), mint amilyen az acetát, a propionát és a butirát. Ezek nemcsak a vastagbélben, hanem a vékonybélben (sőt a keringésben is) kimutathatóak, és hatásukat az endogén receptorukhoz történő kötődésük révén tudják kifejteni. Ilyen például a

G-proteinhez kapcsolódó 41-es és 43-as receptor (GPR-41 és GPR-43).

A rotszegény diéta pulmonális hatásai

A már említett lausanne-i kutatók azt vizsgálták, hogy a táplálkozásnak lehet-e bármilyen hatása a kísérleti egerek immunitására¹. E cél érdekében az egyik csoport egér standard (4% rostot tartalmazó) diétát kapott, egy másik csoport rotszegényet (0,3% rosttal). Mindkét csoport egereit az orrukon keresztül háziporátka allergénnel szenitizálták (6× kaptak 15 µg-ot), majd az utolsó adag után 1–6 nappal leölték őket.

Az alacsony rosttartalmú diétán lévőek tüdejében igen sok gyulladós sejt (főleg eozinofil sejt és limfocita), emellett kehelysejtes hiperplázia és fokozott nyáktermelés volt látható. Ugyanakkor a tüdő homogenizátum IL-4, IL-5, IL-13 és IL-17A koncentrációja is emelkedett. A szérum össz-IgE és allergén-specifikus IgG1 koncentrációja is szignifikánsan magasabb volt a kontrollokénál. Élő állatokon végzett teljes-test-pletizmográfiával, metakolin-provokáció után, megnövekedett légúti rezisztenciát mértek.

Ezt követően azt vizsgálták, hogy a rost melyik összetevője felelős a változásokért. Az egyik egércsapat étrendjét nehezen fermentálható cellulózzal, a másikat könnyen oldódó pektinnel egészítették ki. A pektinben gazdag diétát kapók tüdejében a háziporátka provokációt követően sokkal kisebb mértékű volt a sejtbeáramlás (főként az eozinofil sejtek aránya volt alacsonyabb). A hörgők és az erek körüli sejtbeszűrődés, a kehelysejt hiperplázia és a nyák-

termelés is sokkal kisebb mértékű volt, mint a cellulózos csoportban. Különösen érdekes, hogy a pektinnel kiegészített diétát kapó egerek tüdejében lévő dendritikus sejtek nem voltak aktiválva (nem volt a sejtek felszínén CD40, CD80, PDL1 és PDL2 molekula).

Az étkezési rostok hatása a bélbaktériumokra

A következő vizsgálatok a bélflóra változására irányult. Az alacsony rosttartalom jelentősen csökkentette a bélflóra diverzitását és gazdagságát. A rostús étrend elsősorban a *Bifidobacteriaceae* és *Bacteroidaceae* arányát növelte. Az alacsony rosttartalmú diétán a *Firmicutes* családba tartozó baktériumok domináltak. A tüdő-homogenizátumban is hasonló eltolódást tudtak kimutatni a *Bacteroidaceae* és *Firmicutes* arány között. Az már korábbi vizsgálatok alapján ismert volt, hogy a *Bacteroidaceae* eredményesen tudja acetáttá vagy propionáttá fermentálni a rostokat. Azt is látták, hogy az oldható rostot kapó állatok székletében és a vérében több volt az SCFA, mint a többiekében.

A propionát kezelés hatása egerek tüdejére

Megfigyelték, hogy a pektinben gazdag diéta mellett leginkább az acetát és a propionát szintje nőtt meg a keringésben. Ennek ismeretében az állatok ivóvizébe propionátot vagy acetátot tettek. A várakozásnak megfelelően a háziporatka provokációt követően a tüdejükben kisebb fokú gyulladást találtak, főként az eozinofil sejtek beáramlása maradt el.

A propionát szerepének tisztázása végett intraperitoneálisan 1 g/kg nátrium-propionátot adtak a háziporatka szenzitizáció megkezdése előtt 2 héttel, majd a szenzitizáció alatt naponta. Meglepetésükre, a kezelés befejezése után 1 nappal leölt állatok tüdejében szövettanilag alig volt különbség a propionátot és kontrollként csak fiziológiás sóoldatot kapóké között.

Viszont a 6 nappal később leölt, propionáttal kezelt tüdejében már jóval kisebb mérvű volt a gyulladás, elsősorban az eozinofil sejt infiltráció hiányzott, ami visszaszorított Th2-es sejtválaszra utal. Ugyanígy a kezelés után 3–6 nappal, a propionátos csoportban jóval alacsonyabb volt a tüdőszövet IL-4, IL-5, IL-17A koncentrációja, mint a kontrollokban. Szövettanilag kisebb mértékű sejt infiltráció, kehelysejt hiperplázia,

nyákszekréció és IL-13 szint volt regisztrálható a propionátos csoportban.

A GPR-41 receptor szerepe

Ezt követően arra voltak kíváncsiak, hogy a GPR-41 vagy a GPR-43 receptor játszik-e szerepet a védőmechanizmus kialakulásában, ugyanis a propionát mindkettőhöz jól kötődik.

Normál egerek propionát kezelése esetén a háziporatka provokáció után 5 nappal a tüdőben csökkent mértékű eozinofil infiltráció látszott. Veleszületetten GPR-43 receptorhiányban szenvedő egerek propionát előkezelése ugyanígy csökkentette az eozinofil sejtek beáramlását, ami arra utal, hogy erre a receptorra nincs szükség a propionát kedvező hatásának kialakításához. Ha viszont GPR-41 receptorral nem rendelkező egerek kapták a propionátot, rajtuk nem jött létre ennek védő hatása, ebből következik, hogy ehhez a hatáshoz a GPR-41-es receptorra is szükség van, tehát ezen keresztül hat a propionát (és feltehetően a többi rövid szénláncú zsírsav is).

A propionát és a dendritikus sejtek

A tüdőt drenáló nyirokcsomókban propionát kezelés után nem változott a CD4+ regulátor sejtek aránya, viszont a háziporatka provokáció után 4 nappal éretlen dendritikus sejteket (csökkent a felszínükön a CD40, CD86 és PDL-2 molekulák száma) lehetett kimutatni a propionátos csoportban. Ugyanezekben a nyirokcsomókban háziporatka provokáció után 4 nappal (a propionát kezelés hatására) késleltetett aktivációs állapotú CD4+ T sejtek (csökkent a felszínükön a CD44 és PD1, viszont nőtt a CD45 expresszió) voltak. A propionáttal kezelt egerek sejtjeiben a háziporatka provokáció után 4-5 nappal csökkent az IL-4, az IL-5, az IL-13, az IL-10 és az IL-17A termelése, és antigén-specifikus restimuláció után a dendritikus sejtek aktivációja is elmaradt.

Az a tény, hogy a propionát kezelés védő hatása a háziporatka provokáció után 2 nappal kezdődik, arra utalhat, hogy újonnan keletkező dendritikus sejtek felelősek ezért a védelemért. Azt tapasztalták, hogy a propionát kezelés megnövelte a csontvelőben a dendritikus sejtek elősejtjeinek számát, és azt is kimutatták, hogy ezek a sejtek olyan speciális receptort expresszálnak, ami kizárólag az újonnan keletkező gyulladásszerű dendritikus sejtekre jellemző.

1. táblázat: A sztatinok immunstimulációs hatásai (Thurnher, Nussbaumer és Grünbacher nyomán)⁴

Sztatin	Mire hat?	Kostimulus	Mit serkent?
szimvasztatin ⁵	endothelsejtek	IL-1, TNF	adhéziós molekulák aktivitása
lovasztatin ⁶	csontvelői eredetű dendritikus sejtek	LPS	TNF- α , IL-6, IL-12 termelődés
lovasztatin ⁷	makrofágok	LPS	TNF- α termelődés
atorvasztatin ⁸	monociták	PHA	T sejt eredetű IFN- γ termelődés
szimvasztatin ⁹	CD56+ dendritikus sejtek	IL-2	NK sejt eredetű IFN- γ termelődés

Rövidítések – IL: interleukin; LPS: lipopoliszacharid; NK: natural killer; PHA: fitohemagglutinin; TNF: tumor nekrozis faktor

A propionáttal kezelt egerek tüdejéből származó dendritikus sejtek sokkal kevésbé voltak képesek effektor Th2-es sejtek proliferációját előidézni, mint a csak fiziológiás sóoldattal kezelték. Az IL-4-et termelő Th2-es sejtek száma és a sejtenkénti IL-4 termelés is jóval alacsonyabb volt a rostos diétát kapó egereken, mint a kontrollokon. Az interferon-gamma termelést viszont nem befolyásolta a diéta.

A kísérletsorozat eredményeit összefoglalva megállapították, hogy a fermentálható rostokat tartalmazó diéta hatására azok a bélbaktériumok szaporodnak el, amelyek rövid szénláncú zsírsavakat termelnek, és ezek a zsírsavak befolyásolják a dendritikus sejtek hematopoiesisét és működését. Mindez a GPR-41-es receptoron keresztül történik. Tehát a rostok hatnak a bélflórára, ezen keresztül a keringő SCFA szintre. A rövid szénláncú zsírsavak (pl. a propionát) fokozzák a dendritikus sejtek keletkezését a csontvelőben, és hatásukra olyan dendritikus sejtek keletkeznek, amelyek alig képesek az effektor Th2-es sejteket a tüdőben aktiválni.

A bél–csontvelő–tüdő tengely

Mindezek alapján úgy vélik, hogy létezik egy bél–csontvelő–tüdő tengely, amely ellenőrzése alatt tartja az allergiás légúti gyulladásokat¹.

Ennek a megtámadhatatlanul precíz kísérletsorozatnak az eredménye a *Nature Medicine* szerkesztőségét vezérelő írására ösztönözte². Ebben kiemelték, hogy a propionát fokozta a dendritikus sejtek prekurzorainak hematopoiesisét, majd a keletkezett dendritikus sejtek aztán a tüdőbe vándoroltak, és a légutakban kevésbé voltak képesek aktiválni a Th2-es sejteket. Véleményük szerint ezzel függhet össze az a humán megfigyelés, hogy a bélflóra bizonyos megváltozása növeli az allergia és az asztma kialakulásának esélyét. Utalnak egy közlemény-

re, melyben állatkísérletben, rosszul felszívódó, széles spektrumú antibiotikummal történő kezeléssel elő tudták segíteni allergiás légúti betegség kialakulását. A vezércikkben megemlítik, hogy a csontvelő mellett a májat is érinthetik a mikrobák anyagcsere-termékei, vélhetően a leukocita-aktiváció befolyásolásával.

Ez a félmondat kíváncsivá tett, és találtam is egy svájci és új-zélandi kutatók által 2016-ban írott közleményt a májnak a tüdőbetegségek kialakulásában játszott lehetséges szerepéről³.

A máj és az idült légúti gyulladás

A szerzők abból indulnak ki, hogy a COPD-re a makrofágok és a fehérvérsejtek tüdőbe történő beáramlása jellemző. Ezek a sejtek a veleszületett immunvédekezés első vonalába tartoznak. Kifejezett oxidatív stresszt, proteolitikus enzim felszabadulást, tartósan fokozott nyáktermelést, valamint emfizémát okoznak. Egereken végzett kísérletben a légszennyezettség hatását vizsgálták. Ha az egereknek lovasztatint (egy koleszterinszint csökkentő gyógyszert) adtak, mérsékelni tudták a makrofágok tüdőkárosító hatását. Ez azért lehetséges, mert a sztatinok bizonyítottan gátolják a mevalonát májban történő lebomlását, ami viszont nagymértékben befolyásolja a veleszületett immunvédekezést.

A mevalonsav anyagcsere jelentősége

A mevalonát (vagy mevalonsav) kémiai neve dihidroxi-metil-valeriánsav. Bioszintézisének kiindulási anyaga lehet az izoleucin, vagy sokkal gyakrabban a hidroximetil-glutaril-koenzim A (HMG-CoA). A mevalonát minden izopropénből felépülő vegyület (pl. karotin, terpének, szteránvázis vegyületek) bioszintézisének kiindulási anyaga. A mevalonát (mely a HMG-CoA-ból keletkezik egy reduktáz enzim hatására) a koleszterin bioszintézisének is a kulcsfigurája. Ha ezt

a reduktáz enzimet gátolni tudjuk (pl. sztatínokkal), az a koleszterin szint csökkenését eredményezi (mert nem lesz mevalonát, ami kiindulópontként szükséges a koleszterin szintéziséhez).

A mevalonát anyagcseretermékei és köztes enzimek a fehérjék prenilációjában is kulcsfontosságúak⁴. A preniláció során egy prenil donor molekula (egy enzim segítségével) farnezil csoportot ad egy fehérjemolekula C-terminális végén lévő CAAX aminosav csoporthoz (ahol a C ciszteint, az A egy alifás aminosavat jelöl, az X pedig bármilyen aminosav lehet). Ennek hatására egy „lipidált” hidrofób domain jön létre, ami elengedhetetlen ahhoz, hogy a fehérje egy membránhoz vagy másik fehérjéhez kapcsolódjon, és kifejtsen biológiai hatását. Ez a preniláció nem csupán a CAAX motívummal rendelkező fehérjéken, hanem a guanozil-trifoszfátázokon és néhány G-proteinen is előfordul.

A prenilációt a mevalonát lebomlás végső stádiumában szereplő három enzim (a farnezil-transzferáz és geranyl-geranyl-transzferáz I. és II.) végzi. Mindezt azért érdemes tudni, mert a mevalonát anyagcsere termékei a dendritikus sejteken keresztül, a veleszületett immunvédekezést is befolyásolják. Mindennek a hiperkoleszterinémia mellett a COPD és a rosszindulatú daganatok kezelésében lehet jelentősége.

Tartósan magas gyulladási markerek krónikus obstruktív légúti betegségben

Sokszoros klinikai megfigyelés, hogy a gyulladási markerek (IL-6, CRP) tartósan magas szintje egyenes összefüggésben van a COPD súlyosságával és mortalitásával. Azt is megfigyelték, hogy ha egyébként egészséges embereknél tartósan magas a CRP szint, akkor romlani fog a légzésfunkciójuk. Ez a megfigyelés nemdohányzó egyénekre is vonatkozik. Ugyanígy a magas IL-6 koncentráció is rossz kimenetel előjele.

Amikor genetikailag olyan egértörzset hoztak létre, amelyik spontán, a normálnál jóval több IL-6-ot termel, légszennyezéstől mentes környezetben is gyorsan kialakult náluk a COPD, emfizemával együtt. Egy másik kísérletben normál egereknél intraperitoneális lipopoliszacharid injekcióval aktiválták a veleszületett immunvédekezést, amitől ugyanolyan tüdőelváltozásuk alakult ki, mintha cigarettafüstben tartották volna őket.

A sztatínok szerepe a veleszületett immunitásban

Szennyezett légtérben tartott egerek makrofágok okozta tüdőkárosodását jelentősen mérsékelni tudták lovasztatin kezeléssel. Ez azért lehetséges, mert a sztatínok a májban zajló mevalonát lebontás erős gátlói, és ezáltal a veleszületett immunvédekezést befolyásolhatják.

Ezt a hatást embereknél is kipróbálták. COPD-s betegek atorvasztatin kezelése során 30–60%-kal csökkent a tüdőben a gyulladási sejtek száma és a proinflammatorikus gének expressziója, továbbá szignifikánsan csökkent a szérum IL-6 és CRP koncentrációja (1. táblázat).

Sok százezer COPD-s beteg megfigyeléséből kiderült, hogy a veleszületett immunvédekezés aktivitása (magas CRP) összefügg a légzésfunkció romlásával, gyakoribb exacerbációkhoz és nagyobb mortalitáshoz vezet.

A máj szerepe a veleszületett immunitásban

Nyilvánvaló, hogy a veleszületett immunvédekezés direkt hatással van a tüdőre. Az is ismert, hogy a máj az immunszabályozás fontos szerve. Itt található a szöveti makrofágok 80%-a, és az elsődleges immunvédekezésben alapvető fontosságú IL-6 és CRP termelésének is a máj a fő helyszíne. A máj ugyancsak alapvető a makrofágok aktivációja és a neutrofil fehérvérsejteknek a gyulladás helyszínére (jelen esetben a tüdőbe) történő migrációja szempontjából. A májban zajló mevalonát anyagcsere a veleszületett immunvédekezés egyik fő szabályozója.

A rostos diéta hatása a COPD-re

A rostban gazdag diéta a mevalonát anyagcsere első lépését tudja gátolni. Emiatt indokolt volt megvizsgálni a rostos diéta hatását a COPD kialakulására. Több mint 120 ezer egyén sorsát követték 12–16 évig. A rostos diétát fogyasztók közül 33%-kal kevesebben lettek COPD-sek ezen időszak alatt, mint a többiek közül. Ez a védő hatás a teljes kiőrlésű gabonát fogyasztók között nagyobb mérvű volt, mint a gyümölcsökből vagy zöldségekből származó rostot evők között. Az ajánlott napi rostbevitel 25–30 g, és 15 g alatt már kifejezetten alacsonynak számít²³.

A rostos táplálkozás nem csupán a COPD eredetű halálozást képes mérsékelni. 452 717 ember adatainak elemzéséből kiderült, hogy a

rostdús diéta igen nagy mértékben csökkentette a fertőzésekből eredő halálozást (HR: 0,44), ennél valamivel kisebb mértékben a légúti eredetűt (HR: 0,69), de még a kardiovaszkuláris (HR: 0,76) és a rosszindulatú daganatokból származó halálozás (HR: 0,843) is csökkent²⁴. Egy másik vizsgálat szerint a rostdús diéta 20–30%-kal alacsonyabb bazális CRP szintet eredményezett.

COPD-s betegek három évig tartó utánkövetése során megállapították, hogy azoknál a betegeknek volt a legrosszabb a klinikai állapot, volt több exacerbáció és magasabb a mortalitás, akiknél folyamatosan magas volt a szisztémás gyulladásos markerek szintje (viszont ez nem függött össze a FEV₁ csökkenés mértékével).

Azt is megállapították, hogy a tartósan magas szérums CRP és IL-6 koncentráció alkalmas arra, hogy segítségével elkülönítsék azokat a dohányzókat, akiknek már van (vagy hamarosan lesz) COPD-je, azoktól, akiknek nincs. Több mint egy tucat közlemény alapján megállapították, hogy a rostdús táplálkozás hatással van veleszületett immunvédekezésre és véd a COPD progressziója ellen (2. táblázat).

A rostdús diéta hatása az immunitásra

Ennek egyik lehetséges magyarázata az, hogy a rostok serkentik a bélben élő „jó” baktériumokat, és azok fermentáció révén rövid szénláncú zsírsavakat állítanak elő. Ezek egy része (pl.

acetát, propionát, butirát) felszívódik a májba. Ott és a csontvelőben módosítják a veleszületett immunvédekezés aktivitását. Egérkísérlettel igazolták, hogy a vastagbélben mért SCFA koncentráció szorosan összefügg a májban és a szisztémás keringésben mért koncentrációjával.

Patkányoknál a rostdús diéta mérsékelte a dohányfüst által kiváltott emfizémát.

Mint arról korábban már szó esett, az SCFA-k a G protein 41-es receptorán keresztül befolyásolják a tüdő gyulladásos ingerekre adott választ, legnagyobb valószínűség szerint a neutrofil fehérvérsejtek és makrofágok migrációjára és aktivációjára gyakorolt hatáson keresztül.

Az SCFA-k gátolják a hiszton-deacetylázt, ezáltal segítik a regulatorikus T sejteket. Ehhez hasonlóan, gátolják a HMG-CoA reduktáz enzimet, ezáltal a mevalonát létrejöttét a májban. A HMG-CoA reduktáz gátlása csökkenti az IL-6 szintet és a veleszületett immunválaszt. Mivel a sztatinok eredményesen gátolják a HMG-CoA reduktáz enzimet, klinikai megfigyeléssel igazolták, hogy 48 órán belül felére csökkentik a szérums CRP és IL-6 koncentrációt.

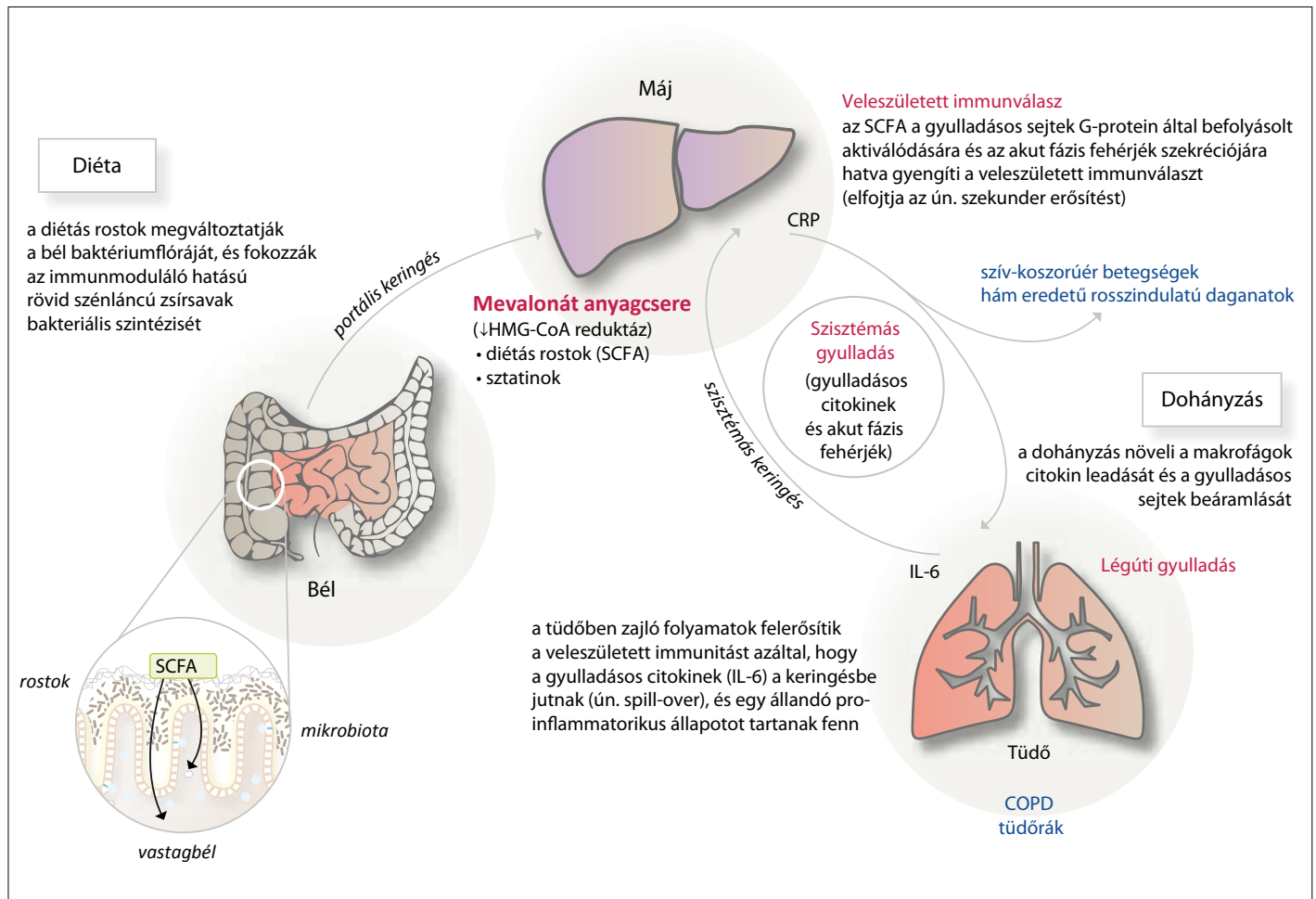
A sztatinok hatása a COPD mortalitásra

Egy nagy betegszámú vizsgálatból az is kiderült, hogy a sztatinok 30–50%-kal csökkentik a COPD mortalitását és a tüdőrák kockázatát. Az atorvasztatin például (a szisztémás gyulla-

2. táblázat: A diétás rostok tüdőre kifejtett hatásának lehetséges mechanizmusai (Young, Hopkins és Marsland nyomán)³

Mire hat?	Vizsgálati eredmények
autoimmunitás ¹⁰	a rostdús diéta megváltoztatja a bélbaktériumok működését, azok rövid szénláncú zsírsavakat, peptidoglikánt, poliszacharid A-t szintetizálnak, ezzel gátolják az autoimmun reakciókra való hajlamot
antioxidáns ^{11,12}	a teljes kiőrlésű gabonákban lévő fitoszterolek, fenol-vegyületek, növényi ligninek és az E-vitamin antioxidáns hatásúak
apoptózis ¹³	a rostdús diéta megváltoztatja a bélbaktériumok működését, és azok a rövid szénláncú zsírsavak szintézise révén gátolják a hiszton-deacetyláz enzimet, és ez elősegíti a sejtciklus leállítását és az apoptózist
anti-DNS károsodás ¹⁴	a diétás rostok komplex szénhidrátokat és rezisztens keményítőket tartalmaznak, melyek csökkentik a DNS károsodását, és védelmet nyújtanak a genotoxikus ágensekkel szemben
kóros immuntolerancia ¹⁵	a bélflóra metabolitjai, többek között a rövid szénláncú zsírsavak, hozzájárulnak az epithelium integritásának megőrzéséhez és az immuntoleranciához
veleszületett immunitás ^{1,2,16-21}	a rostdús diéta megváltoztatja a veleszületett immunrendszer működését (1) a neutrofil sejtek és a makrofágok felszínén lévő G-protein receptorok SCFA-mediált aktivációjával, (2) a hisztamin-deacetyláz gátlásával és (3) a pro-inflammatorikus citokinek NF-κB által történő aktivációjának gátlásával
veleszületett immunitás (mevalonát út) ²²	a rostdús diéta hatására megemelkedő SCFA szint gátolja a mevalonát anyagcserében meghatározó jelentőségű HMG-CoA reduktáz enzim működését (ugyanígy hatnak a sztatinok is)

Rövidítések – HMG-CoA: hidroximetil-glutaril-koenzim A; NF: nukleáris faktor; SCFA: rövid szénláncú zsírsav



1. ábra: A bél–máj–tüdő tengely alkotóelemei és hatásuk a krónikus obstruktív légúti betegségekre
Rövidítések – COPD: krónikus obstruktív légúti betegség; CRP: C-reactive protein; HMG-CoA: hidroximetil-glutaril-koenzim A; SCFA: rövid szénláncú zsírsav (Young, Hopkins és Marsland nyomán)³

dás csökkentése mellett) 30–60%-kal csökkenti a gyulladós sejtek tüdőbe történő áramlását is²⁴. Gyakran exacerbáló COPD-ben szenvedő betegek 7 éves követése alapján megállapították, hogy a rendszeres sztatin használat 50%-kal csökkentette a légúti betegségből eredő halálozást²⁵. A sztatinok ezen kedvező hatása valószínűleg a mevalonát anyagcsere gátlása révén, a veleszületett immunválasz csökkentésével valósul meg.

Jelenlegi ismereteink szerint annyi biztonsággal megállapítható, hogy a rostús diéta és a sztatin kezelés befolyásolja a COPD természetes lefolyását. Ennek legvalószínűbb módja a májban és a tüdőben a veleszületett immunválaszra gyakorolt immunmoduláló hatásuk.

Ezen eredmények felhasználásán alapul az a 12 hetes vizsgálat, melynek során sztatinot adtak COPD-s betegeknek, és az a várakozásnak megfelelően mérsékelte a tüneteiket és a tüdőben zajló gyulladást²⁶.

Igen sok irodalmi adat szól amellett, hogy a veleszületett immunrendszer tartósan aktivált állapota jelentős veszélyt jelent a tüdőfunkcióra és fokozza a mortalitást nemcsak COPD esetén, hanem az egyébként egészséges emberek között is. A szerzők a leírtakat összefoglalva

megállapítják, hogy a vastagbélben rostús diéta hatására a jó baktériumok SCFA-t termelnek, az bejut a májba, és ott a mevalonát lebontás gátlásával csökkenti az immunválaszt, 50%-kal mérsékli a szisztémás gyulladást, és ezáltal javítja a COPD-s betegek életkilátásait. Emiatt úgy vélik, hogy létezik egy bél–máj–tüdő tengely (1. ábra).

Megjegyzendő tudnivalók

A rostús diéta a mevalonát anyagcsere befolyásolása révén gátolja a veleszületett immunvédekezést a neutrofil sejtek vándorlásának és a makrofágok aktivációjának akadályozásával, ezáltal csökkenti a tüdőben zajló gyulladást. Végző soron az SCFA-k úgy fejtik ki hatásukat, hogy a GPR-41 receptorhoz kötődnek, így a HMG-CoA reductáz gátlása révén megakadályozzák a mevalonát szintézist (egyébként ezt teszik a sztatinok is).

A rostokban (különösen a teljes kiőrlésű gabona termékekből származókban) gazdag étrend gátolja a légúti allergia, az asztma és a COPD kialakulását, lassítja azok progresszióját. A COPD-ben szenvedő betegek kezelését (hacsak valami miatt nem kontraindikált) érdemes sztatinnal is kiegészíteni. ■

Irodalom

1. Trompette A, Gollwitzer ES, Yadava K, et al. Gut microbiota metabolism of dietary fiber influences allergic airway disease and hematopoiesis. *Nat Med* 2014; 20: 159-166.
2. Huffnagle GB. Increase in dietary fiber dampens allergic responses in the lung. *Nat Med* 2014; 20: 120-121.
3. Young RP, Hopkins RJ, Marsland B. The gut-liver-lung axis. Modulation of the innate immune response and its possible role in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2016; 54: 161-169.
4. Thurnher M, Nussbaumer O, Gruenbacher G. Novel aspects of mevalonate pathway inhibitor as antitumor agents. *Clin Cancer Res* 2012; 18: 3524-3531.
5. Sadeghi MM, Collinge M, Pardi R, Bender JR. Simvastatin modulates cytokine-mediated endothelial cell adhesion molecule induction: involvement of an inhibitory G protein. *J Immunol* 2000; 165: 2712-8.
6. Sun D, Fernandes G. Lovastatin inhibits bone marrow-derived dendritic cell maturation and upregulates proinflammatory cytokine production. *Cell Immunol* 2003; 223: 52-62.
7. Monick MM, Powers LS, Butler NS, Hunninghake GW. Inhibition of Rho family GTPases results in increased TNF-alpha production after lipopolysaccharide exposure. *J Immunol* 2003; 171: 2625-30.
8. Coward WR, Marei A, Yang A, et al. Statin induced proinflammatory response in mitogen-activated peripheral blood mononuclear cells through the activation of caspase-1 and IL-18 secretion in monocytes. *J Immunol* 2006; 176: 5284-92.
9. Gruenbacher G, Gander H, Nussbaumer O, et al. IL-2 costimulation enables statin-mediated activation of human NK cells, preferentially through a mechanism involving CD56b dendritic cells. *Cancer Res* 2010; 70: 9611-20.
10. Kranich J, Maslowski KM, Mackay CR. Commensal flora and the regulation of inflammatory and autoimmune responses. *Semin Immunol* 2011; 23: 139-145.
11. Vitaglione P, Napolitano A, Fogliano V. Cereal dietary fibre: a natural functional ingredient to deliver phenolic compounds into the gut. *Trends Food Sci Technol* 2008; 19: 451-463.
12. Slavin JL, Martini MC, Jacobs DR Jr, Marquart L. Plausible mechanisms for the protectiveness of whole grains. *Am J Clin Nutr* 1999; 70(3, Suppl): 459S-463S.
13. Macia L, Thorburn AN, Binge LC, et al. Microbial influences on epithelial integrity and immune function as a basis for inflammatory diseases. *Immunol Rev* 2012; 245: 164-176.
14. Zeng H, Lazarova DL, Bordonaro M. Mechanisms linking dietary fiber, gut microbiota and colon cancer prevention. *World J Gastrointest Oncol* 2014; 6: 41-51.
15. Karin M, Lawrence T, Nizet V. Innate immunity gone awry: linking microbial infections to chronic inflammation and cancer. *Cell* 2006; 124: 823-835.
16. Maslowski KM, Vieira AT, Ng A, et al. Regulation of inflammatory responses by gut microbiota and chemoattractant receptor GPR43. *Nature* 2009; 461: 1282-1286.
17. Kau AL, Ahern PP, Griffin NW, et al. Human nutrition, the gut microbiome and the immune system. *Nature* 2011; 474: 327-336.
18. Marsland BJ. Regulation of inflammatory responses by the commensal microbiota. *Thorax* 2012; 67: 93-94.
19. Aoyama M, Kotani J, Usami M. Butyrate and propionate induced activated or non-activated neutrophil apoptosis via HDAC inhibitor activity but without activating GPR-41/GPR-43 pathways. *Nutrition* 2010; 26: 653-661.
20. Sina C, Gavrilova O, Förster M, et al. G protein-coupled receptor 43 is essential for neutrophil recruitment during intestinal inflammation. *J Immunol* 2009; 183: 7514-7522.
21. Maslowski KM, Mackay CR. Diet, gut microbiota and immune responses. *Nat Immunol* 2011; 12: 5-9.
22. Marcil V, Delvin E, Garofalo C, Levy E. Butyrate impairs lipid transport by inhibiting microsomal triglyceride transfer protein in Caco-2 cells. *J Nutr* 2003; 133: 2180-2183.
23. Varraso R, Willett WC, Camargo CA. Prospective study of dietary fiber and risk of chronic obstructive pulmonary disease among US women and men. *Am J Epidemiol* 2010; 171(7): 776-784.
24. Chuang SC, Norat T, Murphy N, et al. Fiber intake and total and cause-specific mortality in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition cohort. *Am J Clin Nutr* 2012; 96(1): 164-74.
25. Young RP, Hopkins RJ, Chan W, et al. Effect of statin therapy on mortality in COPD: analysis of cause-specific deaths in a national cohort study. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187: A16017.
26. Mroz RM, Lisowski P, Tycinska A, et al. Antiinflammatory effects of atorvastatin treatment in chronic obstructive pulmonary disease: a controlled pilot study. *J Physiol Pharmacol* 2015; 66: 111-128.