

Plicní zánět u COVID-19 ohrožuje život: omega-3 mastné kyseliny a vitamin D v prevenci

Zajímavý pohled na funkci eikosanoidů v patogenezi onemocnění COVID-19 se objevuje v nejnovější literatuře. Uvidíme, zda nové hypotézy budou skutečně efektivně fungovat. Testují se. Poznatky z praxe naznačují, jak životně důležitý je lipidový metabolismus v organismu. SZÚ, v souladu s doporučeními, propaguje zdravou výživu. Včetně správného poměru omega 3 a 6 mastných kyselin (MK) v dietě. V diagnostice používáme ověřený biomarker – omega-3 index, o kterém jsme již psali na webu SZÚ. Příspěvek jde více do hloubky vztahů zánětlivé reakce v plicích a roli metabolitů vznikajících z mastných kyselin eicosapentaenové, docosahexaenové a arachidonové. Přidáváme i naše praktická doporučení pro dietární přívod omega-3 MK a vitamin D3.

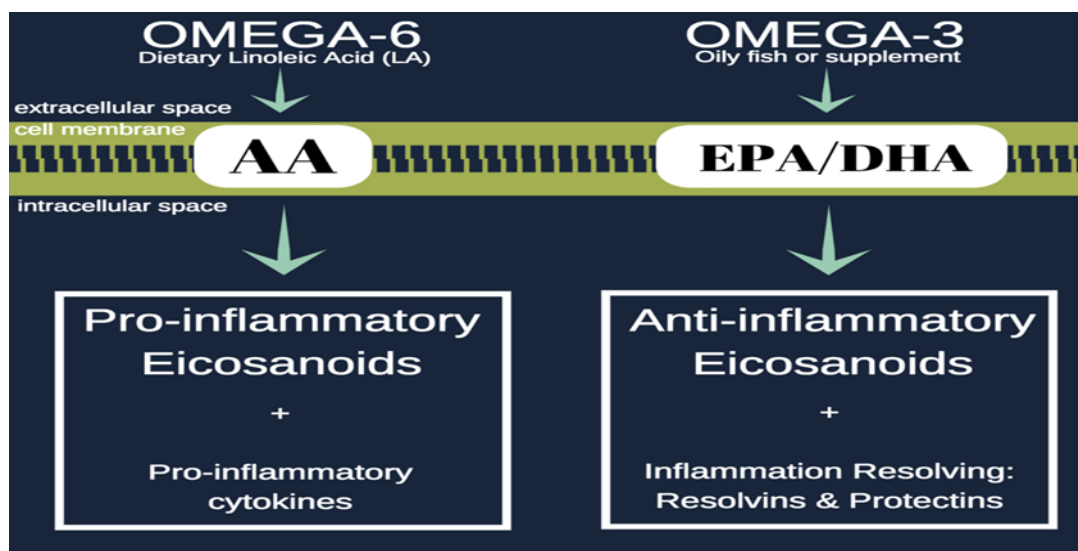
Onemocnění koronavirem (COVID-19) může být u některých osob charakterizováno plicním zánětem potenciálně ohrožujícím život. Tzv. „cytokinová bouře“, tedy prudká zánětlivá odpověď, při které se mj. uvolňují cytokiny (látky produkované buňkami imunitního systému), může přispět k rychlému selhání různých orgánů u pacientů s těžkým průběhem infekce COVID-19. Kontrola zánětlivé odpovědi, ať už na úrovni lokální či systémové, je stejně důležitá jako antivirová terapie. A právě na kontrolu zánětlivé odpovědi a faktory, které ji mohou ovlivňovat, se zaměřuje text níže.

Při vyvolání zánětu a produkci prozánětlivých cytokinů hrají klíčovou roli mj. i endogenní lipidové mediátory, označované jako eikosanoidy.

Co jsou eikosanoidy

Jedná se o sloučeniny vznikající z omega-3 MK (z kys. eicosapentaenové – EPA, kys. dokosahexaenové – DHA) a omega-6 MK (kys. arachidonové – AA).

Mezi eikosanoidy řadíme: prostanoidy (prostaglandiny, prostacykliny a tromboxany) a leukotrieny. Tato velká skupina látek (udává se až 100) podobná hormonům, řídí prakticky všechny fyziologické činnosti v těle. Jejich funkce mohou být protichůdné (viz obrázek níže), a to v závislosti na daném druhu eikosanoidu a na dané potřebě organismu. **Proto nejdůležitější věcí je udržovat jejich poměry v rovnováze, což primárně ovlivňuje skladba stravy, tedy složení a (ne)vhodné poměry přijatých tuků (zjednodušeně řečeno poměr omega-6 a omega-3 MK), v omezené míře i syntéza v játrech.**



Syntéza a funkce eikosanoidů v těle

K syntéze nejznámějších eikosanoidů je nezbytný arachidonát (eikosatetraenát) obsažený v membránách buněk v podobě fosfatidylinositolů. Odtud se štěpí působením fosfolipázy A2. Léčivě-li zánětlivé stavy kortikosteroidy, enzym je inhibován, což má za následek nižší produkci arachidonátu.

¹ Tři různé eikosanové kyseliny (kyselina eikosapentaenová ω 3, 20:5; kyselina arachidonová ω 6, 20:4; kyselina dihomo- γ -linolenová ω 6, 20:3) dávají vzniknout třem řadám eikosanoidů charakterizovaných počtem dvojných vazeb v postranních řetězcích (např. prostaglandiny PG1, PG2, PG3). Obecnou funkcí eikosanoidů je zajištění buněčné signalizace (účinkují na receptory napojené na G-proteiny). Mechanismus účinku je parakrinní nebo autokrinní. Ovlivňují kontrakci a relaxaci hladké svaloviny, srážení krve, bolest či například zánět. Poločas eikosanoidů je mimořádně krátký, v řádu minut. To je podstata správné výživy a následné diagnostiky poměru vhodných MK, které se analyticky měří v membránách erytrocytů, např. v podobě omega-3 indexu a dalších parametrů.

Teorie mechanismu zánětu při COVID-19 - cytokinové bouři předchází bouře eikosanoidová

Jak bylo řečeno výše, eikosanoidy hrají významnou roli při vzniku zánětu a produkci prozánětlivých cytokinů. Těžká infekce „novým“ typem koronaviru (SARS-CoV-2) může vyvolat rozsáhlou smrt při styku s buňkami. Buněčné zbytky a úlomky „mrtvých“ buněk aktivují tzv. inflamazomy², které následně aktivují makrofágy k uklizení „zbytků/trosek buněk“. Makrofágy pak spouštějí **eikosanoidovou bouři**, tedy nárůst tvorby prozánětlivých lipidových mediátorů jako jsou prostaglandiny a leukotrieny, které podporují lokální zánět. Prozánětlivé eikosanoidy stimulují produkci prozánětlivých cytokinů imunitními buňkami, čímž vzniká „**cytokinová bouře**“. Ta v případě závažného průběhu infekcí COVID-19 může vést např. k tvorbě hyalinní membrány v plicních sklípcích, čímž je znemožněna výměna kyslíku a dochází k **syndromu dechové tísní**³. Jak se dá zánět ovlivnit?

Tvorbu prozánětlivých cytokinů mohou snížit tzv. specializované mediátory (SPMs) a resolviny

Řešení zánětu je aktivní biochemický proces. „Hyperzánět“, tedy přehnaná reakce, může být důsledkem špatně fungujícího aktivního protizánětlivého biochemického procesu⁴. Objevem nových endogenních specializovaných pro-resolvinových mediátorů (SPMs), jako jsou resolviny, lipoxiny a protektiny, se mění pohled na dosavadní přístup k řešení zánětu⁵. **Resolviny jsou lipidové mediátory odvozené od omega-3 MK, které jsou schopné vyslat signál k zastavení a „vypnutí“ zánětu.**

Resolviny a další SPMs stimulují makrofágy k odstraňování buněčných trosek a potlačují produkci prozánětlivých cytokinů. SPMs a jejich lipidové prekurzory (vznikající z omega-3 MK EPA a DHA⁶) vykazují antivirovou aktivitu při dávkách nanogramů v případě chřipky, aniž by byly imunosupresivní. Zjednodušeně řečeno tedy jsou schopné ukončit zánět (vyvolaný např. covid-19), inhibují produkci prozánětlivých cytokinů, podporují návrat k homeostáze, působí ve výrazně nižších dávkách a nepotlačují imunitu. **Mechanismus potlačení zánětu SPMs a resolviny je navíc zcela odlišný od konvenčních protizánětlivých látek** (např. nesteroidní antiflogistika a inhibitory cyklooxygenázy-2), které specificky nerozlišují, které dráhy přeměny eikosanoidů ovlivní, a tudíž mohou zablokovat i ty žádoucí a prospěšné, vznikající z omega-3 MK².

¹ <https://www.wikiskripta.eu/w/Eikosanoidy>

² <https://en.wikipedia.org/wiki/Inflammasome#:~:text=Inflammasomes%20are%20cytosolic%20multiprotein%20oligomers,the%20activation%20of%20inflammatory%20responses.>

³ [https://www.wikiskripta.eu/w/Syndrom_dechov%C3%A9_t%C3%ADsn%C4%9B_\(pediatrie\)](https://www.wikiskripta.eu/w/Syndrom_dechov%C3%A9_t%C3%ADsn%C4%9B_(pediatrie))

⁴ <https://www.thebostonwellnessgroup.com/how-to-avoid-the-cytokine-storm-of-covid-19-that-could-kill-you/>

⁵ Cancer and Metastasis Reviews (2020) 39:337–340

⁶ Free Radical Biology and Medicine 156 (2020) 190-199

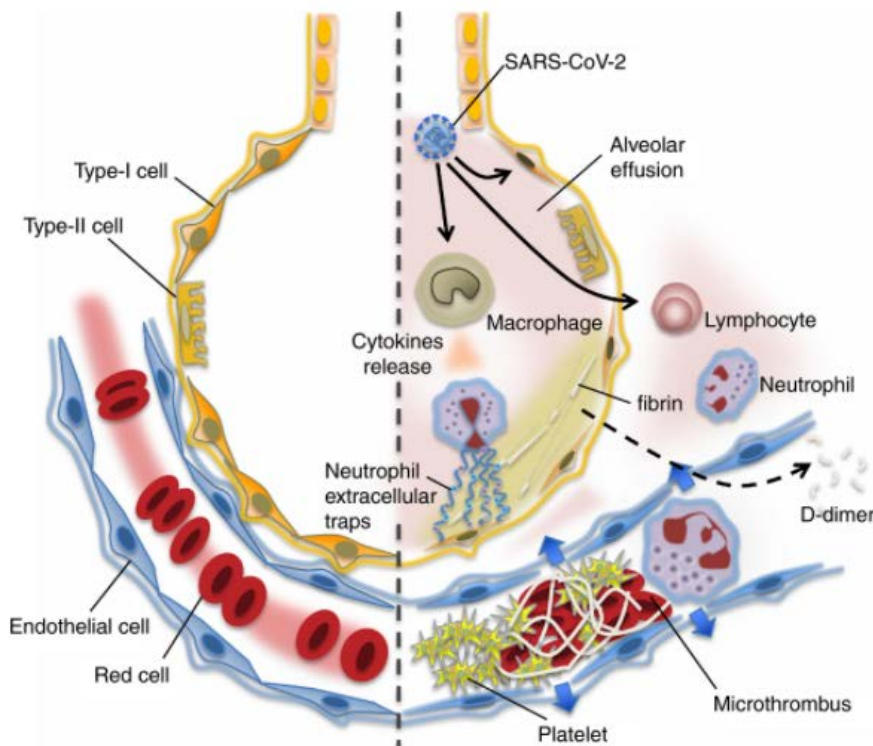
SPMs a inhibitory epoxid hydrolázy (sEH) mohou snižovat syndrom akutní respirační tísně (ARDS)

SPMs také podporují anti-virové B buněčné protilátky a aktivitu lymfocytů u chřipky, což naznačuje jejich potenciální použití a účinnost při léčbě COVID-19.

Řešení zánětu je stimulováno také jinou cestou zahrnující epoxyeikosatrienové kyseliny (EETs) odvozené od kys. arachidonové, které podporují rovněž odstraňování zbytků buněk a aktivují protizánětlivé programy k potlačení tvorby prozánětlivých cytokinů. EETs a další epoxidové MK podporují produkci SPMs (především lipoxinů). Protože EETs jsou ale rychle metabolizovány rozpustnou epoxid hydrolázou (sEH), podávání inhibitorů sEH může stabilizovat hladiny EETs, předcházet zánětu plic a zlepšit funkci plic (potvrzeno o zvířecích modelů). **To se může jevit jako potenciální terapeutická strategie u COVID-19.**

Jak resolviny, tak EET také tlumí patologickou trombózu a podporují odstraňování sraženin, které se objevují jako klíčová patologie infekce COVID-19. Jak SPMs, tak i inhibitory sEH mohou podporovat řešení zánětu u COVID-19, čímž snižují syndrom akutní respirační tísně (ARDS) a další život ohrožující komplikace spojené se silným virovým zánětem. Následující schéma představuje tvorbu plicních mikrotrombů v plicích.

V nepoškozených plicích (vlevo) je rozpoznán hladký průtok krve a efektivní okysličování. Infekce COVID-19 způsobuje intenzivní zánětlivou reakci (vpravo)⁷. Poškození plicní tkáně je vyvoláno nekontrolovanou aktivací lymfocytů a případně aktivací neutrofilů (tvorba extracelulárních pastí neutrofilů). Na obranném procesu se podílí také zvýšená produkce krevních destiček. **V poškozených plicích zánětlivá reakce způsobuje plicní mikrotromby, poškození endotelu a poškození cév.** Hostitel má v úmyslu regulovat tvorbu trombů intenzivní fibrinolýzou, protože plíce mají vysokou fibrinolytickou kapacitu. Fibrin degradovaný fragment (D-dimer) se rozlije do krve a je detekován ve vzorcích krve.



⁷ J Thromb Haemost. 2020;18:2103–2109.

SPMs a inhibitory sEH mohou být doplněk současných antivirových strategií proti COVID-19

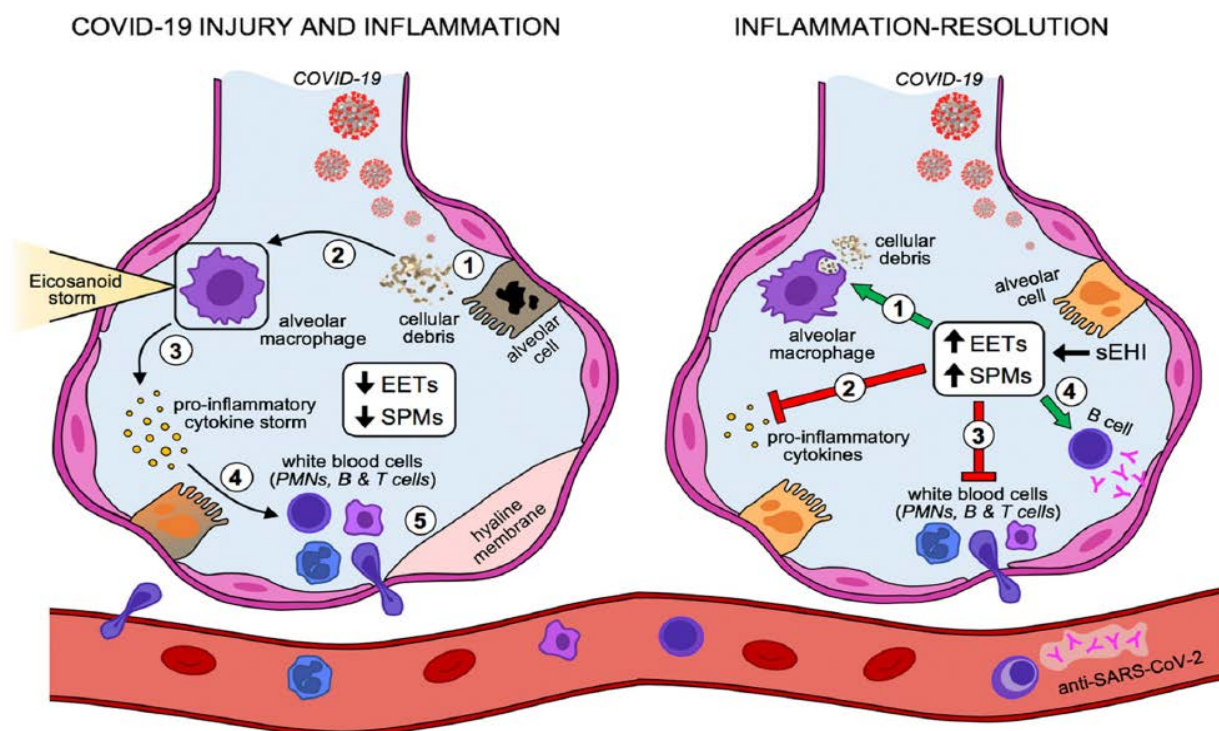
Zatímco většina klinických studií COVID-19 je zaměřena na „antivirové“ a „protizánětlivé“ strategie, je uvedené řešení zánětu, přes výše uvedené látky, novou cestou terapie.

Důležité je, že SPMs (vč. resolvinů, lipoxinů a protektinů) a inhibitory sEH jsou v současné době používány v klinických studiích pro léčbu jiných zánětlivých onemocnění. Mohly by tak být rychle vyzkoušeny pro léčbu COVID-19 jako potenciální doplněk současných antivirových strategií.

Rozlišení stavu zánětu plic u infekce COVID-19²

Levý plicní sklípek na obrázku níže demonstruje virem vyvolanou smrt alveolárních buněk a nahromadění odumřelých buněčných zbytků (bod 1 v kroužku). Tyto zbytky vyvolávají prozánětlivé účinky reakce makrofágů (bod 2). Ty produkují vysoké množství eikosanoidů generujících „eikosanoidovou bouři“. Eikosanoidy následně stimulují produkci prozánětlivých cytokinů (bod 3) imunitními buňkami, což vede k silné „cytokinové bouři“. Ta dále podporuje leukocytózu (zvýšení počtu bílých krvinek) a infiltraci imunitními buňkami (bod 4). Tato silná zánětlivá reakce jako odpověď na virovou infekci podporuje tvorbu hyalinní membrány (bod 5). Tato „pzměněná“ membrána přestává vykonávat své funkce (např. výměnu plynů) a vzniká tak následný syndrom akutní dechové tísně (ARDS). Hladiny SPMs a EET v tkáních jsou sníženy v tomto silném zánětlivém prostředí.

Pravý plicní sklípek ukazuje COVID-19 infekci, pokud se využije aktivní řešení zánětu, o němž byla zmínka výše, v případě mírné infekce nebo potenciálně po léčbě SPMs nebo sEH ke stabilizaci EET. EET podporují tvorbu SPMs z kyseliny arachidonové a omega-3 mastných kyselin. SPMs (bod 1 v kroužku) stimulují přes makrofágy fagocytózu a eferocytózu⁸, snižují tvorbu prozánětlivých cytokinů (bod 2), inhibují leukocytózu a snižují tvorbu zánětlivých infiltrátů (3) a mohou stimulovat adaptivní imunitní odpověď a produkci protilátek proti COVID-19 (4).



⁸ <https://cs.qaz.wiki/wiki/Efferocytosis>

Věda s hypotézami versus reálný život

Těžký akutní respirační syndrom vyvolaný koronavirem-2 (SARS-CoV-2), odpovědný za koronavirové onemocnění (COVID-19), je komplikace, která se rychle rozšířila po celém světě⁹. COVID-19 způsobil značné ztráty na životech a narušil globální společnost. Zatímco nemoc byla převážně charakterizována zpočátku respiračními příznaky, je zřejmé, že mohou být postiženy i jiné orgánové systémy, včetně kardiovaskulárního a nervového. Patří k nim i trombotické komplikace, žilní trombózy, vaskulitidy, kardiomyopatie a mrtvice. Trombóza a zánět se podílejí na různých chronických nemocech. Je to velmi znepokojivé, protože lidé s již existujícími zdravotními problémy, či rovnou multimorbiditami (jako jsou kardiovaskulární poruchy, poruchy ledvin, obezita, metabolický syndrom, diabetes), jsou logicky vystaveni většímu riziku závažné infekce COVID-19. Proto je důležitý výzkum strategií profylaxe a léčby COVID-19.

Výživa není všelék, ale ovlivňuje léčbu a rekonvalescenci

Zdravá dieta, dostatečná fyzická aktivita a další faktory životního stylu mohou snížit rizikové faktory spojené s neinfekčními nemocemi, a to včetně různých zánětlivých komplikací. Některé potraviny, nutraceutika (včetně omega-3)¹⁰ a anti-trombotické látky (např. rajčata)¹¹ mohou pomoci či bránit vzniku závažných zdravotních komplikací. I když výživa není všelékem na řešení COVID-19, je zřejmé že nutriční stav pacienta může ovlivnit léčbu a zejména rekonvalescenci pacienta. Další výzkum jistě přinese více důkazů a novou strategií, jak sníží výskyt předcházet komplikacím, ale i v průběhu a po onemocnění.

CZVP SZÚ aktivně studuje nutriční status omega-3 v populaci ČR – realizuje „Studii omega-3 index“

Řada informací týkající se primární prevence ve vztahu k příjmu omega-3 MK dietou, v populární podobě, je k dispozici na Facebookové stránce SZÚ¹².

Stav populace v ČR, který průběžně hodnotíme, shrnuje např. následující graf. Popisuje vztah mezi biomarkerem omega-3 index a poměrem omega-6/omega-3 MK. Optimální parametry složení MK buněčných membrán (podíl MK EPA, DHA) mělo v roce 2019/20 pouze cca 6 dospělých osob z 381 respondentů (1,6 %, zelený obdélník).

Jak naznačují studie, omega-6 MK máme ve výživě dostatek, ale chybí dostatek omega-3 MK s dlouhým řetězcem (EPA a DHA), díky kterým by v těle byla nastavena rovnováha, resp. jejich správné poměry, čímž se zvyšuje pravděpodobnost žádoucí tvorby protizánětlivých eikosanoidů - jako protiváha prozánětlivým eikosanoidům, které v těle rovněž potřebujeme, ale těch máme dost.

⁹ ALEXANDROS TSOUPRAS, RONAN LORDAN, IOANNIS ZABETAKIS Thrombosis and Covid-19: The Potential Role of Nutrition, *Frontiers in Nutrition*, 2020, Volume 7, 1 – 8.

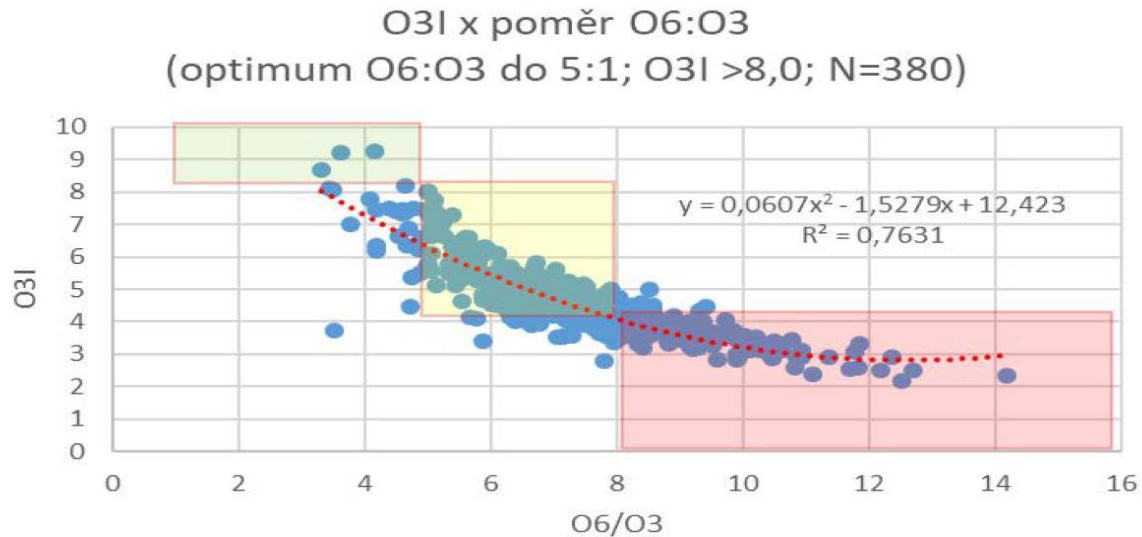
¹⁰ *AtheroRev* 2019; 4(1): 7-18

¹¹ *British Journal of Nutrition*, 90, 2003,1031–1038

¹² <https://www.facebook.com/omega3indexintervencnistudieszu>

© Ruprich, J. a kol., SZÚ: Stanovení omega 3 indexu – monitoring u dospělých osob (Teplice 2020)

Mezi omega-3 indexem a poměrem omega-6/omega-3 MK je vztah



Hledáte praktická doporučení pro současnou pandemickou situaci?

Na webu SZÚ¹³ jsme publikovali článek „Mohou omega-3 EPA a DHA mastné kyseliny chránit plíce a urychlit regeneraci u osob vyléčených z Covidu-19? Za zkoušku to stojí...“, ve kterém popisujeme naše doporučení, doplněné o údaje k vitamínu D3:

Omega-3 v erytrocytech souvisí i se stavem membrán plicních buněk

Poselství studie je, že závažnost zánětlivého onemocnění - tentokrát v plicích - nepřímo souvisí s hladinami omega-3 v krvi. "To znamená, že po statistickém přizpůsobení dalším faktorům, díky nimž by člověk mohl být náchylný k intersticiálnímu plicnímu onemocnění, byla nízká hladina DHA stále spojena se zvýšeným rizikemILD pomocí CT vyšetření plic. Výzkum naznačuje, že vyšší hladiny cirkulujících omega-3 nabízejí v tomto kontextu významnou ochranu, což je vzhledem k pandemii COVID-19 obzvláště hodné zřetele," říkají vědci.

Můžeme objektivně hodnotit omega-3 v organizmu

V současnosti je k dispozici test z kapilární krve nazývaný „omega-3 index“. Je to poměr množství kyseliny eikosapentaenové (EPA) a dokosahexaenové (DHA), někdy i dokosapentaenové (DPA), v membránách červených krvinek, vyjádřená jako procento celkových mastných kyselin. Hodnoty pro zdravotní interpretaci, založené na epidemiologických souvislostech, ze statistiků stanovení v celém světě, se definují následovně: vysoké riziko = <4 %, střední riziko = 4 – 8 %, nízké riziko = >8 %. Za optimum se dnes považuje hodnota indexu = 10 % (rozmezí 8 – 12 %).

¹³ http://www.szu.cz/tema/bezpecnost-potravin/mohou-omega-3-epa-a-dha-mastne-kyseliny-chranit-plice-a?fbclid=IwAR36kCuBvnn-VwY_Bam1xbqSzyhYDWT5e3KvoSDHMYNn6MrlvGyPGdxhKiU

Jaká dávka EPA a DHA je potřebná k dosažení optima

Samozřejmě záleží na jedinci. Z intervenčních studií, včetně studie provedené na zdravotnících v SZÚ v roce 2019/20, víme, že dávka má být alespoň 2 g na osobu a den, aby se omega-3 index zvýšil nad hodnotu 8 %. Za bezpečnou dávku omega-3 (EPA+DHA) se považuje dávka nad 5 g na osobu a den (EFSA Journal 2012;10(7):2815). V naší studii na SZÚ se hodnota omega-3 indexu po dávce mírně přes 2 g na osobu a den zvedla už po několika týdnech.

Chránit a regenerovat plíce – doporučení pro primární a sekundární prevenci

Udržet, zlepšit nebo regenerovat - zdravotní stav vyžaduje trvalou péči. V tomto případě můžeme nepřímo doporučit použít EPA, DHA a vitamin D3, který je obsažen v certifikovaném rybím oleji z tresčích jater, který dostanete jako doplněk stravy v lékárně. Dávka, kterou bychom doporučili, je založena na naší intervenční studii v SZÚ, tj. 2 - 3 g EPA+DHA na osobu a den vždy společně s jídlem a současně s dávkou 20 - 25 ug vitaminu D3 (800 IU). Tato hodnota by v krevním séru, po ustálení, měla v průměru (konverze z vitaminu D3 v dietě na 25-OH D v séru je 0,69-3,93¹⁴) představovat hodnotu asi Při počátečním zjištění omega-3 indexu lze navíc spočítat, jaká denní dávka EPA a DHA je potřebná k dosažení omega-3 indexu => 8%. Zohlední se tak i přívod z dalších potravin obvyklou dietou. Někdy jsou jednoduchá řešení možná docela prostá...a levná.

Dávka vitaminu D3 v kombinaci s omega-3 – je přirozeně v rybím oleji z tresčích jater

Doporučená dávka vitaminu D3 stanovená Evropským úřadem pro bezpečnost potravin (EFSA) je v současnosti stanovena na 15 ug (AI, 600 IU) na osobu >18 roků a den. Bezpečná dávka je stanovena na 100 ug (4000 IU) na osobu a den. V SRN dokonce doporučují hodnotu 20 ug (AI, 800 IU) na osobu >18 roků a den. Každý občan si může nechat přeměřit hodnotu obsahu vitaminu D3 (25-OH D) v rámci preventivní prohlídky u lékaře. Hodnota naměřená v krevním séru by měla být minimálně 50 nmol/litr séra, endokrinologické společnosti doporučují se však mít hodnoty vyšší než 75 nmol/litr séra¹⁵ (2,5 nmol/litr = 1 ug/litr). Za bezpečnou hraniční hodnotu se považuje hodnota max. 125 nmol/litr (= 50 ug/litr). Hodnot 50 nmol/litr séra se v průměru dosáhne při denní dietární dávce 25 ug vitaminu D3 (1000 IU) asi za 11 týdnů¹⁶.

Informací je v příspěvku mnoho.

Snad se v datech dá najít inspirace, jak podpořit své zdraví v této době.

Prof. J. Ruprich, Mgr. S. Bischofová, Ph. D., Ing. H. Pernicová, CZVP SZÚ, Brno, 22. 10. 2020

¹⁴ European Journal of Clinical Nutrition volume 73, 1630–1635(2019)

¹⁵ J Clin Endocrinol Metab 2011;96:1911-30; J Clin Endocrinol Metab 2012;97:1146-52

¹⁶ J Clin Endocrinol Metab, March 2008, 93(3):677–681