

Kompozycja żywnościowa wspomagająca leczenie odleżyn

Food composition to enhance healing of pressure ulcers

dr n. med. Maciej Świątkiewicz, prof. dr hab. n. med. Paweł Grieb

Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. Mossakowskiego PAN

E-ISSN 2353-8597; ISSN 1231-028X; nr art. Lek.202409.05 © P

Abstract

Malnutrition and cachexia, which are frequently encountered in older patients, do not favour the healing of wounds such as pressure ulcers. Food supplements applied to support wound healing contain a high amount of protein and some specific additives (zinc, vitamin C, and arginine). Unfortunately, many patients suffering from or threatened by pressure ulcers shall not take a high-protein diet because they also suffer from chronic kidney disease. Amino acid profiling of patients suffering from pressure ulcers or other chronic wounds has shown that these patients display decreased concentrations of some exogenous amino acids in blood serum: tryptophan (Trp), histidine (His) and threonine (Thr). There are nine amino acids essential for humans, but a common feature of these three is the low daily requirement, 4 to 15 mg/kg body weight, much less than for any other essential amino acid. The other common feature of Hts, Trp and Thr discovered in the animal experiments is that activation of metabolic pathways which increase demand for these amino acids occur is a stress situation. There is no doubt that various stresses significantly slow down the healing of wounds, both in animals and in humans. In particular, patients who developed pressure ulcers presented significantly increased level of the stress hormone cortisol in the blood. The effect of taking food composition Pellicar-F (containing carnosine as the source of histidine, threonine and tryptophan) has been the subject of clinical investigation. After six weeks only patients from the group taking Pellicar-F displayed a statistically significant reduction of the pressure ulcer area.

Keywords: pressure ulcers, wounds healing, essential amino acids, carnosine.

Streszczenie

Niedożywienie i wyniszczenie organizmu, szczególnie często spotykane u pacjentów w podeszłym wieku, nie sprzyja gojeniu ran, a w szczególności odleżyn. Odżywki podawane dla wspomagania leczenia ran zawierają dużą ilość białka oraz specyficzne dodatki (cynk, witamina C, arginina). Niestety wielu pacjentów mających odleżyny lub zagrożonych ich wystąpieniem ma istotne przeciwwskazania do stosowania diety wysokobiałkowej; wśród nich najczęstszym jest przewlekła niewydolność nerek. W badaniach profilu aminokwasowego pacjentów z odleżynami lub innymi ranami przewlekłymi wykazano obniżone stężenia kilku egzogennych aminokwasów w surowicy krwi: tryptofanu (Trp), histydyny (His) i treoniny (Thr). Aminokwasów niezbędnych dla człowieka jest dziewięć, ale wygląda na to, że przewlekłym ranom takim jak odleżyny towarzyszy obniżenie stężeń tylko trzech z nich. Ich wspólną cechą jest niewielkie zapotrzebowanie dzienne, wynoszące od 4 do 15 mg/kg ciężaru ciała, znacznie mniej niż dla każdego innego niezbędnego aminokwasu. Kolejną wspólną cechą His, Trp i Thr wykrytą w eksperymentach na zwierzętach jest to, że do aktywacji szlaków metabolicznych zwiększających zapotrzebowanie na te aminokwasy dochodzi w sytuacjach stresowych. Nie ulega wątpliwości, że stresy różnego rodzaju znacząco spowalniają gojenie ran zarówno u zwierząt, jak i u ludzi. W szczególności pacjenci, u których rozwinęły się odleżyny, prezentowali znacznie podwyższony poziom hormonu stresu kortyzolu we krwi. Efekt przyjmowania kompozycji żywnościowej Pellicar-F (zawierającej karnozynę jako źródło histydyny oraz treoninę i tryptofan) był przedmiotem badawczego eksperymentu medycznego. Po sześciu tygodniach tylko pacjenci z grupy przyjmującej Pellicar-F wykazali statystycznie istotne zmniejszenie powierzchni odleżyn.

Słowa kluczowe: odleżyny, gojenie ran, niezbędne aminokwasy, karnozyna.

Wprowadzenie

Powszechnie wiadomo, że niedożywienie i wyniszczenie organizmu, szczególnie często spotykane u pacjentów w podeszłym wieku, nie sprzyja gojeniu ran, a zwłaszcza odleżyn. Objawy niedożywienia, takie jak niepożądana utrata masy ciała, niedostateczne spożycie substancji odżywczych i niski poziom albumin w osoczu, są istotnymi, a co najważniejsze – potencjalnie odwracalnymi czynnikami ryzyka rozwoju odleżyn.

W roku 2013 Agency for Healthcare Research and Quality (agencja rządu USA oceniająca jakość i efektywność opieki zdrowotnej) opublikowała kompleksową analizę bezpieczeństwa i skuteczności różnych metod postępowania z odleżynami [1]. Stwierdzono w niej, że w badaniach wsparcia żywieniowego oceniano wiele odżywek zawierających białka i specyficzne dodatki w postaci witamin i składników mineralnych, takich jak kwas askorbinowy (witamina C) i cynk. Badania te dostarczyły średniej mocy dowodów, że suplementacja białkowa skutkuje poprawą stanu ran. Dowody na podobne działanie witaminy C były niskiej wartości, a dowody dotyczące suplementacji cynkiem niewystarczające do wysunięcia wniosków. Dość skuteczne były wzbogacone aminokwasem arginina odżywki wysokobiałkowe, co potwierdziły także późniejsze badania [2].

Niestety wielu pacjentów z odleżynami lub zagrożonych wystąpieniem odleżyn ma istotne przeciwwskazania do stosowania diety wysokobiałkowej; wśród nich najczęstszym jest przewlekła niewydolność nerek. Schorzenie to jest częstą konsekwencją cukrzycy lub/i nadciśnienia tętniczego. Według danych z USA zagrożona nim jest jedna trzecia dorosłych. U pacjentów cierpiących na odleżyny i jednocześnie na niewydolność nerek dochodzi do kolizji pomiędzy wskazaniami dietetycznymi związanymi z każdą z tych przypadłości [3].

Niedobór aminokwasów u pacjentów z ranami przewlekłymi

Czy są aminokwasy, których niedobór jest charakterystyczny dla niegojących się ran przewlekłych?

Australijskie badanie opublikowane w roku 2009 wykazało, że pacjenci z odleżynami lub innymi ranami przewlekłymi mieli obniżone stężenia tryptofanu (Trp) i histydyny (His) w surowicy krwi, podczas gdy stężenia osiemnastu innych aminokwasów były niezmiennione. Co ciekawe, niskie stężenia Trp i His notowano nawet u pacjentów, którzy nie mieli obniżonego stężenia albumin w osoczu, a więc nie byli niedożywieni [4]. W polskim badaniu porównano stężenia 14 aminokwasów w surowicy krwi pacjentów z odleżynami i bez odleżyn. Pacjenci z odleżynami mieli obniżone stężenia jedynie czterech. Trzy z nich, tryptofan, histydyna i treonina (Thr) [5] należą do aminokwasów egzogennych (niezbędnych), które nie są syntetyzowane w organizmie ludzkim i muszą być dostarczane z pożywieniem.

Dostarczony do organizmu z pożywieniem aminokwas egzogen jest wchłaniany w jelitach, transportowany przez krew i zużywany w komórkach przez różne, konkurujące ze sobą, szlaki metaboliczne. Jego poziom we krwi jest wynikiem równowagi pomiędzy tymi procesami. Jeśli z jakiejś przyczyny jedne szlaki metaboliczne zaczynają zużywać go w większej ilości niż zwykle, stężenie tego aminokwasu we krwi się obniży, stanowiąc świadectwo jego niedoboru.

Aminokwasów niezbędnych dla człowieka jest dziewięć, ale wygląda na to, że przewlekłym ranom, takim jak odleżyny, towarzyszy obniżenie stężeń tylko trzech z nich. Ich wspólną cechą jest niewielkie zapotrzebowanie dzienne, wynoszące od 4 do 15 mg/kg ciężaru ciała. Jest to znacznie mniej niż zapotrzebowanie dzienne dla każdego z pozostałych aminokwasów egzogennych (z wyjątkiem aminokwasów siarkowych) [6]. Sytuacja treoniny jest inna: aminokwas ten jest wykorzystywany przede wszystkim do syntezy śluzu jelitowego i w przypadku jego niedoboru pierwszeństwo tego szlaku metabolicznego jest utrzymane, nawet kosztem spadku stężenia Thr w osoczu [7].

Kolejną wspólną cechą His, Trp i Thr wykrytą w badaniach doświadczalnych (na zwierzętach) jest to, że do aktywacji szlaków metabolicznych zwiększających zapotrzebowanie na te aminokwasy dochodzi

w sytuacjach stresowych. Wówczas pewne metaboliczne skutki stresu można zniwelować, wyrównując taki niedobór. W szczególności obserwacje w tym zakresie dotyczyły gojenia ran.

Jeśli chodzi o histydynę, to w ludzkim organizmie znaczny depozyt tego aminokwasu znajduje się w mięśniach szkieletowych w postaci dipeptydu karnozyny (beta-alanylo-histydyny). Mięśnie szkieletowe stanowią 30 do 40% ciężaru człowieka, a stężenie karnozyny wynosi w nich ok. 1 g/kg [8], więc jest tam ok. 17 g histydyny. Prawie 50 lat temu w eksperymentach na zwierzętach (kurczakach oraz szczurach) wykryto, że stres wywołany raną skórną lub urazem kostnym w zakresie kończyny aktywuje uwalnianie histydyny z karnozyny w mięśniach i jej przemianę w histaminę; procesom tym zapobiegało podanie zwierzętom histydyny bądź karnozyny [9]. Nowsze badania [10] wykazały, że stres wywołany u myszy chronicznymi iniekcjami D-galaktozy upośledza gojenie ran skórnych. Towarzyszy temu zwiększenie poziomu kortykosteronu, który u tych zwierząt jest odpowiednikiem ludzkiego hormonu stresu kortyzolu. Podawanie histydyny i/lub karnozyny zmniejszało poziom kortykosteronu we krwi i równolegle pobudzało syntezę kolagenu w skórze i gojenie ran. Z kolei u myszy poddanych stresowi unieruchomienia podawanie tryptofanu poprawiało gojenie ran skórnych, które jest upośledzone [11]. Natomiast podawanie treoniny szczurom poddanym stresowi wywołanemu przez unieruchomienie w wodzie zapobiegało zarówno spowodowanemu stresem rozwojowi choroby błon śluzowych, jak i wzrostowi poziomów cytokin prozapalnych w krwi (m.in. IL-6, IL-8 i TNFa) [12].

Nie ulega wątpliwości, że stresy różnego rodzaju znacząco spowalniają gojenie ran zarówno u zwierząt, jak i u ludzi. Jest to skutkiem interakcji pomiędzy hormonami stresu (kortyzolem lub jego zwierzęcym odpowiednikiem – kortykosteronem) i wspomnianymi powyżej cytokinami prozapalnymi [13]. W tym kontekście należy koniecznie odnotować zaskakującą i zupełnie niedocenioną obserwację poczynioną ćwierć wieku temu w USA na pa-

cjentach, którzy byli przenoszeni do domów opieki. Chociaż przed przenosinami żaden z nich nie miał odleżyn, u wielu w krótkim czasie po trafieniu do domu opieki rozwijały się odleżyny. Pacjenci, u których rozwinęły się odleżyny, prezentowali znacznie podwyższony poziom kortyzolu we krwi; różnica ta była statystycznie wysoce znamienna i najbardziej nasiloną w drugim tygodniu po przeniesieniu [14].

Kompozycja żywnościowa z niezbędnymi aminokwasami

Omówione powyżej obserwacje nie dostarczyły odpowiedzi na pytanie, czy obniżony poziom wspomnianych trzech egzogennych aminokwasów we krwi jest przyczyną, czy skutkiem stresu. Natomiast stały się inspiracją do opracowania nowatorskiej, unikatowej kompozycji żywnościowej Pellicar-F. Produkt ten, formalnie zaliczany do żywności specjalnego przeznaczenia medycznego, ma za zadanie uzupełnić dietę pacjenta o trzy wspomniane powyżej niezbędne aminokwasy, których rezerwy w organizmie ulegają wyczerpaniu w sytuacjach stresowych współwystępujących z przewlekłymi, trudno gojącymi się ranami.

Pellicar-F zawiera trzy składniki. Pierwszym jest wspomniana już powyżej karnozyna. Ten dipeptyd znajduje się w pokarmach mięsnych (takich jak rosół z kury albo kotlet schabowy), ale w ogóle nie ma go w żywności pochodzenia roślinnego. W badaniu japońskim [15] monitorowano u pacjentów dynamikę gojenia ran odleżynowych i stwierdzono, że w ciągu dwóch miesięcy obserwacji przyjmowanie karnozyny w dawce 150 mg/dzień prawie dwukrotnie przyspieszało gojenie tych ran. W osoczu krwi ludzkiej karnozyna jest szybko hydrolizowana, ale jej pozytywny wpływ na gojenie ran może nie być wyłącznie efektem histydyny. Niedawne badanie niemieckie wykazało bowiem, że w ludzkiej krwi karnozyna jest transportowana przez czerwone krwinki, które chronią ją przed enzymatyczną degradacją. W ten sposób niehydrolizowany peptyd dociera do nerek [16] i zapewne może także docierać w inne miejsca

w organizmie. Warto też nadmienić, że karnozyna wykazuje właściwości nefroprotektoryjne [17].

Drugim składnikiem Pellicar-F jest treonina. W aktualnej literaturze naukowej nie znaleźliśmy danych bezpośrednio potwierdzających znaczenie treoniny dla gojenia ran, ale wiele źródeł podaje, że aminokwas ten jest wykorzystywany w syntezie kolagenu i elastyny. Wytwarzanie tych białek jest niewątpliwie ważnym składnikiem procesu gojenia ran.

Trzecim składnikiem Pellicar-F jest tryptofan. Aminokwas ten jest znany przede wszystkim jako prekursor mózgowego neuroprzekaźnika serotoniny, której niedobór występuje w chorobach psychicznych przebiegających z zaburzeniami nastroju i emocji. Z tego względu już od pół wieku tryptofan jest podawany pacjentom cierpiącym na depresję bądź bezsenność. Jednak dawki stosowane w tych wskazaniach, 1,8–3 g dziennie [18], bardzo znacznie przekraczają dzienne zapotrzebowanie zdrowego człowieka na ten aminokwas i nie są wolne od skutków ubocznych, takich jak uwolnienie do krwi kilku hormonów, m.in. kortyzolu [19].

W organizmie ludzkim tryptofan ulega przemianom w kilku kierunkach. Są to: synteza nowych białek, synteza kynureniny i jej metabolitów, degradacja Trp przez bakterie jelitowe oraz synteza serotoniny. Produktem metabolizmu serotoniny jest z kolei melatonina, powszechnie znana jako hormon wytwarzany w szyszynce i biorący udział w regulacji cyklu snu i czuwania. Jednak tylko 5% serotoniny znajdującej się w ludzkim organizmie zlokalizowane jest w mózgu, podczas gdy 90% znajduje się w jelitach [20]. Melatonina jest wytwarzana w jelitach przez komórki enterochromafinowe wchodzące w skład tzw. trzewnego układu nerwowego. Doustne przyjmowanie tryptofanu powodowało znaczny wzrost stężenia melatoniny we krwi [21]. Wyniki badań przedklinicznych pozwalają przypuszczać, że zarówno kynurenina [22], jak i melatonina [23] mogą poprawiać gojenie ran.

Efekt przyjmowania kompozycji żywnościowej Pellicar-F był przedmiotem badawczego ekspery-

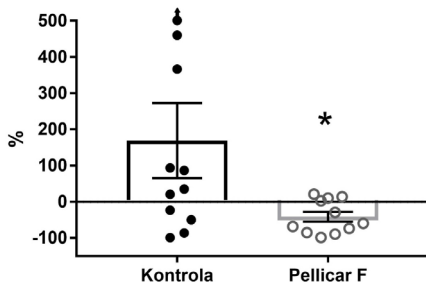
mentu medycznego (po otrzymaniu zgody Komisji Bioetycznej przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym), przeprowadzonego w Zakładach Opiekuńczo-Lecznicznych przez firmę Zofiamed sp. z o.o. Udział w badaniu proponowano pacjentom w wieku powyżej 18 lat (przy czym w znacznej większości były to osoby 70- i 80-letnie), z odleżynami, ale bez oczywistych znamion zakażenia i/lub niedokrwienia rany. Warunkiem było wyrażenie świadomej zgody na udział w badaniu. Uczestnicy zostali przypadkowo przyporządkowani do grupy przyjmującej kompozycję żywieniową Pellicar-F podawaną raz dziennie lub do grupy kontrolnej. Podczas badania pacjenci przyjmowali standardowe posiłki, a ich rany odleżynowe były poddawane codziennym procedurom pielęgnacyjnym, z miejscową aplikacją środków antyseptycznych. Jako punkt końcowy badania przyjęto zmianę powierzchni rany w 6. tygodniu wyrażoną jako procent powierzchni wyznaczonej na początku badania.

Powierzchnie ran odleżynowych zostały wyznaczone metodą cyfrowej planimetrii, opracowaną przez prof. dr. hab. inż. Piotra Foltińskiego z Instytutu Biocybernetyki i Inżynierii Biomedycznej PAN w Warszawie. Rany były fotografowane wraz z umieszczonymi na ich obrzeżu dwiema linijkami kalibracyjnymi, a ich obrazy były przetwarzane za pomocą autorskiego programu. W porównaniu do komercyjnie dostępnej referencyjnej metody (Silhouette firmy Arranz Medical, Nowa Zelandia) modyfikacja prof. Foltińskiego znacząco poprawia dokładność i precyzję pomiaru [24].

Pomiary wielkości ran odleżynowych wykonanych prawidłowo zarówno w dniu rozpoczęcia obserwacji, jak i po 6 tygodniach, uzyskano dla 11 pacjentów z grupy kontrolnej i 11 pacjentów przyjmujących Pellicar-F. Na początku powierzchnia obserwowanych odleżyn wynosiła średnio 6,53 cm² u pacjentów z grupy kontrolnej i 7,44 cm² u pacjentów z grupy mającej przyjmować Pellicar-F. Po 6 tygodniach u większości pacjentów z grupy kontrolnej nastąpiło (w kilku przypadkach bardzo znaczne) zwiększenie powierzchni odleżyn. Śred-

nia zmiana powierzchni rany w grupie kontrolnej wyniosła +169%, z 95% przedziałem ufności od -45% do +383%. Natomiast u pacjentów z grupy przyjmującej Pellicar-F doszło do statystycznie znaczącego zmniejszenia powierzchni odleżyn. Średnia zmiana wyniosła -42%, z 95% przedziałem ufności od -14% do -70%.

Zmiana procentowa powierzchni rany po 6 tyg.



Rycina 1. Zmiana procentowa powierzchni ran odleżynowych po 6 tygodniach w grupach kontrolnej (n=11) oraz przyjmującej Pellicar-F (n=11). Dane statystyczne analizowano za pomocą programu GraphPad Prism 7.0, za pomocą testu Manna-Whitneya (* p ≤ 0,05)

Podsumowanie

Uzyskane wyniki dostarczyły potwierdzenia, że przyjmowanie preparatu żywnościowego Pellicar-F znacznie zwiększa skuteczność leczenia ran odleżynowych. Podkreślić jednak należy, że środek ten nie ma aktywności przeciwko mikroorganizmom, toteż jego przyjmowanie nie zastąpi, lecz jedynie uzupełni środki stosowane miejscowo, do których należą antyseptyki, opatrunki, jak też metody fizjoterapeutyczne, takie jak laseroterapia, aplikacja zimnej plazmy, itp.

*

Opracowanie i wdrożenie produkcji preparatu Pellicar-F zostało wykonane w ramach realizacji projektu Bridge Alfa: „Pellicarnos – wykorzystanie dipeptydu karnosyny oraz aminokwasów (alaniny, histydyny, treoniny i tryptofanu) w celu stworzenia wyrobu medycznego w postaci suplementu dietetycznego przeznaczonego do wspomagania leczenia odleżyn, a także innych typów ran przewlekłych” sfinansowanego przez Narodowe Centrum Badań i Rozwoju ze środków Europejskiego Funduszu Rozwoju Regionalnego.

Nadesłano: 23-08-24

Adres do korespondencji: redakcja@lekwpolsce.pl

Piśmiennictwo:

- Chou R, i wsp. Pressure ulcer risk assessment and prevention: Comparative effectiveness [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2013 May. Report No. 12(13)-EHC148-EF.
- Chu AS, Delmore B. Arginine: What you need to know for pressure injury healing. *Adv Skin Wound Care.* 2021;34:630-636.
- Collins N, Arroyo GR. Wounds versus kidneys. Reconciling the protein dilemma. *Wound Management & Prevention*, 2022, www.hmpgloballearningnetwork.com/site/wmp/nutrition-matters/wounds-versus-kidneys
- Dawson B, Favaloro EJ. High rate of deficiency in the amino acids tryptophan and histidine in people with wounds: implication for nutrient targeting in wound management—a pilot study. *Adv Skin Wound Care.* 2009;22:79-82.
- Grieb P, Kryczka T. Farmaceutyczna kompozycja żywieniowa dla pacjentów z odleżynami. Patent PL 235153.
- WHO/FAO/UNU (2007) Protein and Amino Acid Requirements in Human Nutrition Report of a Joint WHO/FAO/UNU Expert Consultation. WHO Technical Report Series no. 935. Geneva: WHO.
- Munasinghe LL, i wsp. Protein synthesis in mucin-producing tissues is conserved when dietary threonine is limiting in piglets. *J Nutr.* 2017;147:202-210.
- Brosnan ME, Brosnan JT. Histidine metabolism and function. *J Nutr.* 2020;150(Suppl 1):2570S-2575S.
- Fisher DE, i wsp. A role for carnosine and anserine in histamine metabolism of the traumatized rat. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1978;158(3):402-5.
- Kim Y, i wsp. l-histidine and l-carnosine accelerate wound healing via regulation of corticosterone and PI3K/Akt phosphorylation in d-galactose-induced aging models in vitro and in vivo. *J Funct Foods* 2019;58:227-237.
- Bandeira LG, i wsp. Exogenous tryptophan promotes cutaneous wound healing of chronically stressed mice through inhibition of TNF-α and IDO activation. *PLoS One.* 2015;10:e0128439.
- An JM, i wsp. Dietary threonine prevented stress-related mucosal diseases in rats. *J Physiol Pharmacol.* 2019;70:467-447.
- Christian LM, i wsp. Stress and wound healing. *Neuroimmunomodulation.* 2006;13:337-346.
- Braden BJ. The relationship between stress and pressure sore formation. *Ostomy Wound Manage.* 1998;44(3A Suppl):26S-36S.
- Sakae K, i wsp. Effects of L-carnosine and its zinc complex (Polaprezinc) on pressure ulcer healing. *Nutr Clin Pract.* 2013;28:609-16.
- Oppermann H, i wsp. Erythrocytes prevent degradation of carnosine by human serum carnosinase. *Int J Mol Sci.* 2021;22:12802.
- Kilis-Pstrusinska K. Carnosine and kidney diseases: What we currently know? *Curr Med Chem.* 2020;27:1764-1781.
- Kikuchi AM, i wsp. A systematic review of the effect of L-tryptophan supplementation on mood and emotional functioning. *J Diet Suppl.* 2021;18:316-333.
- Porter RJ, i wsp. Elevated prolactin responses to L-tryptophan infusion in medication-free depressed patients. *Psychopharmacology (Berl).* 2003;169:77-83.
- Gibson EL. Tryptophan supplementation and serotonin function: genetic variations in behavioural effects. *Proc Nutr Soc.* 2018;77:174-188.
- Celinski K, i wsp. Effects of treatment with melatonin and tryptophan on liver enzymes, parameters of fat metabolism and plasma levels of cytokines in patients with non-alcoholic fatty liver disease—14 months follow up. *J Physiol Pharmacol.* 2014;65:75-82.
- Salimi Elizei S, i wsp. Effects of kynurenine on CD3+ and macrophages in wound healing. *Wound Repair Regen.* 2015;23:90-97.
- Pugazhenthii K, i wsp. Melatonin accelerates the process of wound repair in full-thickness incisional wounds. *J Pineal Res.* 2008;44:387-396.
- Foltynski P, Ladyzynski P. Digital planimetry with a new adaptive calibration procedure results in accurate and precise wound area measurement at curved surfaces. *J Diabetes Sci Technol.* 2022;16:128-136.