

# „Egoismus“ mozku a imunitního systému vyvolává nedostatek energie ve stáří a při chronických zánětech

**Prof. Dr. med. Rainer H. Straub**

Laboratoř experimentální revmatologie a neuroendokrinní imunologie Univerzitní kliniky Regensburg, Německo

Nejnovější studie ukazují, že symptomy chronických zánětlivých onemocnění (CID – chronic inflammatory diseases) mohou být způsobeny enormními energetickými nároky imunitního systému. Pokud tato onemocnění nejsou léčena, vyžadují od aktivního imunitního systému dodatečný energetický výdej o 10–15 %, což znamená, že příčinou některých charakteristických příznaků CID je nedostatek energie. Mezi tyto příznaky patří únava, deprese, poruchy spánku, ztráta chuti k jídlu, svalová atrofie, ztráta kostní hmoty, inzulinová rezistence, ztráta plodnosti, zvýšená aktivita sympatického a snížená aktivita parasympatického nervového systému, hypertenze, zvýšená krevní srážlivost a některé další příznaky. Je třeba zdůraznit, že pacienti s CID mají často podobné problémy, jaké by se daly očekávat při aktivní nemoci, ačkoliv je v tomto stavu imunitní systém poměrně neaktivní. Zánětlivý proces hraje pravděpodobně významnou roli i u sekundárních onemocnění seniorů, i když imunitní aktivita není příliš výrazná. Takže kde je chybějící spojení, jestliže imunitní odpověď nemůže být příčinou nedostatku energie?



tickým“ imunitním systémem vyvolat celou řadu známých příznaků a symptomů uvedených níže (tento výčet není vyčerpávající):

- **denní únava a depresivní symptomy**
- **poruchy spánku**
- **ztráta chuti k jídlu, anorexie a podvýživa**
- **anémie spojená se zánětem**
- **úbytek svalové hmoty**
- **úbytek kostní hmoty**
- **inzulinová rezistence**
- **snížená plodnost a ztráta sexuální touhy**
- **vysoký krevní tlak**
- **zvýšená srážlivost krve**

Spuštění, šíření a modulace adaptivní imunitní odpovědi závisí na přesné regulaci molekul MHC třídy II. Na rozdíl od molekul MHC třídy I, které jsou široce vytvářeny v různých typech buněk, exprese molekul MHC třídy II, jako je HLA-DR, je za normálních podmínek omezena na buňky prezentující antigen (professional antigen-presenting cells, APCs) včetně makrofágů, dendritických buněk a B-lymfocytů. Naproti tomu v zánětlivých podmínkách<sup>5</sup>, například takových, jaké nastávají během imunosenescence, exprese HLA-DR mohou být spuštěny v buňkách, které původně neprezentovaly antigeny (non-professional APCs), jako jsou epitelální buňky a keratinocyty.<sup>6,7,8</sup>

„Opakující“ se prezentace antigenů T-lymfocytům neprofesionálními APCs je jedna z příčin, které se projevují jako ztráty efektorové funkce T-buněk; mezi projevy tohoto stavu patří ztráta exprese receptoru CD28 těmito buňkami, zvláště v kontextu chronického zánětu.<sup>9,10</sup> CD28 je nezbytný kostimulační receptor zodpovědný za aktivaci, proliferaci a přežití T-buněk.<sup>11</sup> Kostimulace CD28 je také nutná pro účinnou aktivaci T-lymfocytů CD4+, neboť hraje klíčovou roli v nastavení efektorové funkce v těchto buňkách.<sup>12</sup>

V předchozím modelu (STRAUB a kol. 2010; STRAUB 2012,2014; STRAUB CUTOLO, PACIFICI 2015; STRAUB SCHRADIN 2016) byly tyto známky a symptomy popsány jako nežádoucí důsledky vysoce ak-

**Klíčová slova: Chronická zánětlivá onemocnění, záněty, mozek, imunitní systém, nedostatek energie, sekundární onemocnění**

Na základě evoluční medicíny a specifických funkcí imunitního systému a mozku při regulaci energetické rovnováhy a paměťové funkce se předpokládá, že u CID a ve stáří musí existovat další detekovatelná spotřeba kalorií mimo imunitní systém. Tato dodatečná spotřeba závisí na zvýšené mozkové aktivitě spojené s bolestí, chronickým psychickým stresem, chronickými poruchami spánku, chronickými stavy úzkosti a – také často – s kouřením, protože kouření je psychomotoricky aktivující. V tomto modelu je nedostatek energie založen na součtu těchto dodatečných energetických nároků, včetně skrytých zánětů, které se mohou vyskytnout u CID v remisi a u starších lidí.

Tato platforma ilustruje, proč je náš léčebný cíl remise zánětů v případě CID jen jednou částí dobré klinické péče. Další energetické potřeby CID dosud nebyly dostatečně studovány, přestože mohou mít zásadní dopad na pohodu a fyzickou aktivitu pacientů, stejně jako na chronické nemoci, které mohou skončit fatálně. Zvláštní posouzení těchto dodatečných potřeb může otevřít nové terapeutické strategie.

„Cítím se vyčerpaný duševním stresem a systémovými záněty, ale proč?“ V dřívějších publikacích (STRAUB a kol., 2010, STRAUB 2012, 2014, STRAUB, CUTOLO, PACIFICI 2015; STRAUB, SCHRADIN 2016) prokázal autor, že stejně jako u vysoce aktivních chronických zánětlivých onemocnění, může nedostatek energie způsobený aktivním a „egois-

Na základě evoluční medicíny a specifických funkcí imunitního systému a mozku při regulaci energetické rovnováhy a paměťové funkce se předpokládá, že u CID a ve stáří musí existovat další detekovatelná spotřeba kalorií mimo imunitní systém.

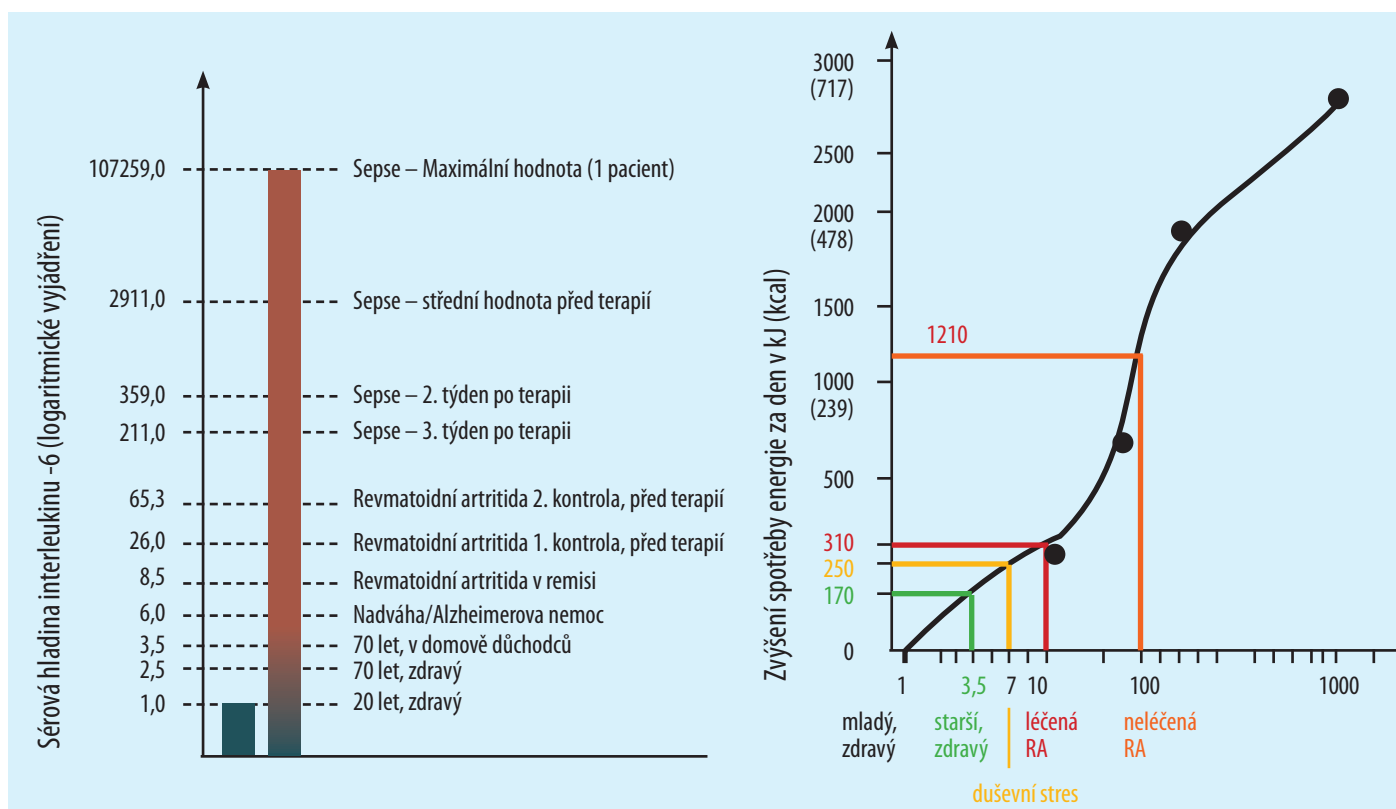
tivního imunitního systému spotřebovávajícího energii při CID, které působí na tělo velmi škodlivě a úzce souvisí s rizikem předčasné smrti. Vezmeme-li v úvahu výše uvedený seznam, okamžitě poznáme, že stejné známky a symptomy se mohou vyskytnout rovněž u starších osob a při chronických zánětlivých onemocněních v remisi bez větších zánětů. V posledních dvou případech je energetický výdej egoistické-

ho imunitního systému výrazně nižší než u vysoce aktivních zánětů (jako na začátku nebo při opětovném vzplanutí CID). Pokud je za tyto známky a symptomy zodpovědný nedostatek energie, proč se potom vyskytují také u starších osob nebo v průběhu remisí chronických zánětů bez známek onemocnění?

Než budeme diskutovat o chybějícím pojítku vyplývajícím z výše uvedené otázky, je třeba připomenout, že jedna osoba se sedavým způsobem života, výškou 1,80 m a tělesnou hmotností 85 kg potřebuje asi 10 000 kJ/den (STRAUB a kol., 2010).

Celková energetická náročnost celého imunitního systému v neaktivním stavu je ~1600 kJ za den, přičemž tato hladina může být při mírné aktivaci zvýšena o 25 % na ~2000 kJ za den (STRAUB a kol., 2010). Na základě této informace se nyní podíváme na různé úrovně zánětu a související potřebu energie, jak je znázorněno na následujícím obrázku.

Zabýváme-li se potřebou energie starších lidí nebo pacientů s revmatoidní artritidou, neměla by se energetická potřeba imunitního systému výrazně zvyšovat. Ve srovnání s neléčenými, aktivními chronickými zánětlivými onemocněními, nebo dokonce ve srovnání se sepsemi nepředstavují zvýšené úrovně zánětu, které se často vyskytují ve stáří, v období psychického stresu a u pacientů s CID v remisi, situace s vysokou



Obrázek: Různé úrovně systémového zánětu vedou k různým úrovním spotřeby energie. Levý obrázek popisuje různé úrovně systémového zánětu měřené pomocí sérové hladiny IL-6 s použitím vysoce citlivého přístroje ELISA. Záznamy jsou prezentovány jako sekvence od normálních zdravých jedinců k pacientům s chronickým zánětem a sepsí (viz odkazy níže). Je zřejmé, že starší osoby a pacienti s revmatoidní artritidou v remisi vykazují nízké sérové hladiny IL-6. Pravý obrázek ukazuje korelaci systémového zánětu (podle sérové hladiny IL-6) a výdejem energie (informace je schematické znázornění na základě článku Tsigos a kol., 1997). Zvyšující se hladiny sérového IL-6 zvyšují výdej energie (výdej energie je uveden v kJ/den [kcal/den]). Modrá čára objasňuje zkoumanou korelaci (TSIGOS a kol., 1997). Je zobrazeno pět situací pro 100 pg/ml séra IL-6 u neošetřené revmatoidní artritidy (RA) (RA; oranžová čára (Cutolo a kol., 1999)), 10 pg/ml u dobře ošetřené RA (červená čára (Straub a kol., 2003)), 6–7 pg/ml séra IL-6 při psychickém stresu (olivově hnědá čára - (LUTGENDORF a kol., 1999)), 3,5 pg/ml IL-6 v séru u zdravých starších osob (zelená čára (STRAUB a kol., 1998)), a 1 pg/ml IL-6 v séru pro mladé zdravé lidi (STRAUB a kol., 1998). Odpovídající nárůst spotřeby energie v klidu je indikován na ose Y jako 1210, 310, 250, 170 a 0 kJ/den. V souladu s tím vedou k vysoké spotřebě energie pouze vysoké sérové hladiny IL-6.

energetickou náročností (viz obrázek). Co je tím chybějícím pojtkem?

Ve všech výše uvedených úvahách (zaměřených na starší osoby a pacienty s chronickým zánětem) jsme navzdory lepším znalostem vynechali energetickou potřebu egoistického a aktivního mozku. Již víme, že mozek má podobný energetický požadavek jako imunitní systém (~2000 kJ za den (STRAUB a kol., 2010)). Psychomotorická aktivita vyvolaná mozkiem (mozek a svaly společně) skutečně vyžaduje, jak je vyplývá z tabulky 1, další potřebu energie navíc.

V dřívějších člancích (STRAUB a kol. 2010, STRAUB 2012, 2014, STRAUB, CUTOLO, PACIFICI 2015, STRAUB, SCHRADIN 2016) autor ukázal, že tyto známky a symptomy (viz seznam výše) jsou prostě nepříznivými důsledky CID. To se ukázalo jako nepřesné. Namísto toho nyní navrhuje nový model, v němž tyto známky a symptomy představují výhodné vyrovnávací mechanismy těla ve chvílích krátkodobého nedostatku energie. Tato adaptivní, pozitivně zvolená reakce není určena pro dlouhodobé použití: dlouhodobější používání těchto mechanismů nutně vede k vývoji nevyhovující energetické bilance, která je doprovázena ztrátou energetických rezerv.

Pokud nedostatek energie nemůže být překonán, pak v delším časovém úseku výrazně poklesne jak plánovaná/zamýšlená fyzická, tak i duševní energetická potřeba (obrázek 3). Dlouhodobé důsledky snížené fyzické a psychické aktivity vedou ke kardiovaskulárním onemocněním (ALVES a kol., 2016), metabolickým poruchám a obezitě, kognitivním dysfunkcím a bolestem (Chang a kol., 2017; Paley, JOHNSON 2016), neurodegenerativním onemocněním (Phillips a kol. 2014; PHILLIPS a kol., 2015).

Tato dodatečná poptávka po energii pro psychomotorické aktivity je často pozorována u pacientů s chronickým zánětem v remisi a u starších osob. Tato potřeba není spojena s aktivním imunitním systémem. Nový model je založen na předpokladu, že nedostatek energie v těchto skupinách je způsoben vysokou úrovní psychomotorické aktivity (mozku a svalů). Například bolest, psychický stres, poruchy spánku a úzkost potřebu energie zvyšují (viz. tabulka).

Psychomotorická aktivita	Potřeba energie navíc *	Reference
<b>Akutní bolest</b>	< 60 %	[1]
<b>Chronická bolest</b>	15 %	[2]
<b>Psychický stres</b>	< 30 %	[3], [4], [5]
<b>Poruchy spánku</b>	< 30 %	[6,7], [8]
<b>Strach</b>	< 10%	[9]
<b>Silné kouření</b>	< 15%	[10]

*Tabulka: Činnosti, které vedou ke zvýšení denních energetických požadavků. \* Potřeba energie navíc je u zdravých lidí relativní vzhledem k absolutní potřebě energie a je reprezentována jako procentuální podíl základní nebo celkové potřeby energie. K potřebě dodatečné energie vyvolané vysokou psychomotorickou aktivitou se přidává potřeba, která vyplývá z nízkoprahových zánětů. Ta se může nacházet až o 10 % nad normální bazální metabolickou rychlostí, jak je patrné z případu kompenzované hepatitidy C (PICHE a kol., 2000).*

Celková energetická náročnost celého imunitního systému v neaktivním stavu je ~1600 kJ za den, přičemž tato hladina může být při mírné aktivaci zvýšena o 25 % na ~2000 kJ za den (STRAUB a kol., 2010). Na základě této informace se nyní podíváme na různé úrovně zánětu a související potřebu energie.

Zabýváme-li se potřebou energie starších lidí nebo pacientů s revmatoidní artritidou, neměla by se energetická potřeba imunitního systému výrazně zvyšovat. Ve srovnání s neléčenými, aktivními chronickými zánětlivými onemocněními, nebo dokonce ve srovnání se sepsemi nepředstavují zvýšené úrovně zánětu, které se často vyskytují ve stáří, v období psychického stresu a u pacientů s CID v remisi, situace s vysokou energetickou náročností. Co je tím chybějícím pojtkem?

Ve všech výše uvedených úvahách (zaměřených na starší osoby a pacienty s chronickým zánětem) jsme navzdory lepším znalostem vynechali energetickou potřebu egoistického a aktivního mozku. Již víme, že mozek má podobný energetický požadavek jako imunitní systém (~2000 kJ za den (STRAUB a kol., 2010)). Psychomotorická aktivita vyvolaná mozkiem (mozek a svaly společně) skutečně vyžaduje, jak je vyplývá z níže uvedené tabulky, další potřebu energie navíc.

V dřívějších člancích (STRAUB a kol. 2010, STRAUB 2012, 2014, STRAUB, CUTOLO, PACIFICI 2015, STRAUB, SCHRADIN 2016) autor ukázal, že tyto známky a symptomy (viz seznam výše) jsou prostě nepříznivými důsledky CID. To se ukázalo jako nepřesné. Namísto toho nyní navrhuje nový model, v němž tyto známky a symptomy představují výhodné vyrovnávací mechanismy těla ve chvílích krátkodobého nedostatku energie. Tato adaptivní, pozitivně zvolená reakce není určena pro dlouhodobé použití: dlouhodobější používání těchto mechanismů nutně vede k vývoji nevyhovující energetické bilance, která je doprovázena ztrátou energetických rezerv.

Pokud nedostatek energie nemůže být překonán, pak v delším časovém úseku výrazně poklesne jak plánovaná/zamýšlená fyzická, tak i duševní energetická potřeba. Dlouhodobé důsledky snížené fyzické a psychické aktivity vedou ke kardiovaskulárním onemocněním (ALVES a kol., 2016), metabolickým poruchám a obezitě, kognitivním dysfunkcím a bolestem (Chang a kol., 2017; Paley, JOHNSON 2016), neurodegenerativním onemocněním (Phillips a kol. 2014; PHILLIPS a kol., 2015).

Tato dodatečná poptávka po energii pro psychomotorické aktivity je často pozorována u pacientů s chronickým zánětem v remisi a u starších osob. Tato potřeba není spojena s aktivním imunitním systémem. Nový model je založen na předpokladu, že nedostatek energie v těchto skupinách je způsoben vysokou úrovní psychomotorické aktivity (mozku a svalů). Například bolest, psychický stres, poruchy spánku a úzkost potřebu energie zvyšují (tabulka 1). psychiatrickým onemocněním (Hallgren a kol., 2016), kachexií (MCPHEE a kol., 2016) a dalšími chronickými onemocněními, jako onkologické nemoci (KYU a kol, 2016). Všechny tyto stavy působí jako rizikové faktory pro výskyt předčasného úmrtí.

Proto není současný cíl - dosažení remise CID - dostatečně ambiciózní. Lékaři a farmaceutické společnosti by měly učinit další krok směrem k integračnímu přístupu a randomizovaným klinickým studiím kontrolovaným studiím, které přesahují vlastní imunosupresi.

klinickým studiím. Rovněž by se měla také léčit psychomotorická hyperaktivita, neboť ta ubírá organismu velké množství energie.

## Literatura

1. Alves AJ, Viana JL, Cavalcante SL, Oliveira NIL, Duarte JA, Mota J, Oliveira J, Ribeiro F (2016): Physical activity in primary and secondary prevention of cardiovascular disease: Overview updated. *World J Cardiol*, 8, 575-83.
2. Chang YK, Chu CH, Chen FT, Hung TM, Etnier JL (2017): Combined Effects of Physical Activity and Obesity on Cognitive Function: Independent, Overlapping, Moderator, and Mediator Models. *Sports Med*, 47, 449-68.
3. Hallgren M, Herring MP, Owen N, Dunstan D, Ekblom O, Helgadottir B, Nakitanda OA, Forsell Y (2016): Exercise, Physical Activity, and Sedentary Behavior in the Treatment of Depression: Broadening the Scientific Perspectives and Clinical Opportunities. *Front Psychiatry* 7, 36.
4. Kyu HH, Bachman VF, Alexander LT, Mumford JE, Afshin A, Estep K, Veerman JL, Delwiche K, Iannarone ML, Moyer ML, Cercy K, Vos T, Murray CJ, Forouzanfar MH (2016): Physical activity and risk of breast cancer, colon cancer, diabetes, ischemic heart disease, and ischemic stroke events: systematic review and dose-response meta-analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *BMJ*, 354, f3857.
5. McPhee JS, French DP, Jackson D, Nazroo J, Pendleton N, Degens H (2016): Physical activity in older age: perspectives for healthy ageing and frailty. *Biogerontology*, 17, 567-80.
6. Paley CA, Johnson MI (2016): Physical Activity to Reduce Systemic Inflammation Associated With Chronic Pain and Obesity: A Narrative Review. *Clin J Pain*, 32, 365-70.
7. Phillips C, Baktir MA, Srivatsan M, Salehi A (2014): Neuroprotective effects of physical activity on the brain: a closer look at trophic factor signaling. *Front Cell Neurosci* 2014,8,170.
8. Phillips C, Baktir MA, Das D, Lin B, Salehi A. The link between physical activity and cognitive dysfunction in Alzheimer disease. *Phys Ther* 2015,95,1046-60.
10. Piche T, Schneider SM, Tran A, Benzaken S, Rampal P, Hebuteme X (2000): Resting energy expenditure in chronic hepatitis C. *J Hepatol*, 33, 623-7.
11. Straub RH, Cutolo M, Buttgerief F, Pongratz G. Energy regulation and neuroendocrine-immune control in chronic inflammatory diseases. *J Intern Med* 2010,267,543-60.
13. Straub RH. Evolutionary medicine and chronic inflammatory state - known and new concepts in pathophysiology. *J Mol Med* 2012,90,523-34.
14. Straub RH. Insulin resistance, selfish brain, and selfish immune system: an evolutionarily positively selected program used in chronic inflammatory diseases. *Arthritis Res Ther* 2014,16(Suppl 2),S4 (pages 1-15).
15. Straub RH, Cutolo M, Pacifici M. Evolutionary medicine and bone loss in chronic inflammatory diseases - a theory of inflammation-related osteopenia. *Semin Arthritis Rheum* 2015,45,220-8.
16. Straub RH, Schradin C. Chronic inflammatory systemic diseases: An evolutionary trade-off between acutely beneficial but chronically harmful programs. *Evol Med Public Health* 2016,2016,37-51.

## Literatura k obrázku

- Cutolo M, Foppiani L, Přete C, Ballarino P, Sulli A, Villaggio B, et al. (1999): Hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis function in premenopausal women with rheumatoid arthritis not treated with glucocorticoids. *J Rheumatol*; 26(2):282-8.
- Lutgendorf SK, Garand L, Buckwalter KC, Reimer TT, Hong SY, Lubaroff DM (1999): Life stress, mood disturbance, and elevated interleukin-6 in healthy older women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*;54(9):M434-M9.

- Straub RH, Konečná L, Hráč S, Rothe G, Kreutz M, Schülmerich J, et al. (1998): Serum dehydroepiandrosterone (DHEA) and DHEA sulfate are negatively correlated with serum interleukin-6 (IL-6), and DHEA inhibits IL-6 secretion from mononuclear cells in man in vitro: possible link between endocrinosenescence and immunosenescence. *J Clin Endocrinol Metab*;83(6):2012-7.
- Straub RH, Pongratz G, Schülmerich J, Kees F, Schaible TF, Antoni C, et al. (2003): Long-term anti-tumor necrosis factor antibody therapy in rheumatoid arthritis patients sensitizes the pituitary gland and favors adrenal androgen secretion. *Arthritis Rheum*;48(6):1504-12.
- Tsigos C, Papanicolaou DA, Defensor R, Mitsiades CS, Kyrou I, Chrousos GP (1997): Dose effects of recombinant human interleukin-6 on pituitary hormone secretion and energy expenditure. *Neuroendocrinology*;66(1):54-62.

## Literatura k tabulce

1. Holland-Fischer P, Greisen J, Grofte T, Jensen TS, Hansen PO, Vilstrup H (2009): Increased energy expenditure and glucose oxidation during acute nontraumatic skin pain in humans. *Eur J Anaesthesiol*, 26,311-7.
2. Xu Z, Li Y, Wang J, Li J (2013): Effect of postoperative analgesia on energy metabolism and role of cyclooxygenase-2 inhibitors for postoperative pain management after abdominal surgery in adults. *Clin J Pain*, 29,570-6.
3. Gaba AM, Zhang K, Marder K, Moskowitz CB, Werner P, Boozer CN (2005): Energy balance in early-stage Huntington disease. *Am J Clin Nutr*, 81,1335-41.
4. Hitzte B, Hubold C, van DR, Schlichting K, Lehnert H, Entringer S, Peters A (2010): How the selfish brain organizes its supply and demand. *Front Neuroenergetics*, 2,7-17.
5. Yokozeki T, Watanabe J, Makita M, Hasumura S, Hamano M, Fujinami J (1997): Work intensity during working hours and different types of care done by special nursing home workers. *Nihon Eiseigaku Zasshi*, 52,567-73.
7. Markwald RR, Melanson EL, Smith MR, Higgins J, Perreault L, Eckel RH, Wright KP, Jr. (2013): Impact of insufficient sleep on total daily energy expenditure, food intake, and weight gain. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 110,5695-700.
9. Jung CM, Melanson EL, Frydendall EJ, Perreault L, Eckel RH, Wright KP (2011): Energy expenditure during sleep, sleep deprivation and sleep following sleep deprivation in adult humans. *J Physiol*, 589,235-44.
10. Fekete K, Boutou AK, Pitsiou G, Chavouzis N, Pataka A, Athanasiou I, Ilonidis G, Kontakiotis T, Argyropoulou P, Kioumis I (2016): Resting energy expenditure in OSAS: the impact of a single CPAP application. *Sleep Breath*, 20,121-8.
11. Schmidt WD, O'Connor PJ, Cochrane JB, Cantwell M (1996): Resting metabolic rate is influenced by anxiety in college men. *J Appl Physiol* (1985), 80,638-42.
12. Gonseth S, Dugas L, Viswanathan B, Forrester T, Lambert V, Plange-Rhule J, Durazo-Arvizu R, Luke A, Schoeller DA, Bovet P (2014): Association between smoking and total energy expenditure in a multi-country study. *Nutr Metab (Lond)*, 11,48-11.