

UNIVERZITA KARLOVA

FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ

KATEDRA BIOFYZIKY A FYZIKÁLNÍ CHEMIE



BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

**VÝZNAM ESENCIÁLNÍCH MASTNÝCH KYSELIN
PRO LIDSKÝ ORGANISMUS**

Lenka Hegrová

Vedoucí bakalářské práce: Mgr. Monika Kuchařová, PhD.

HRADEC KRÁLOVÉ, 2018

Poděkování

Tímto bych chtěla poděkovat vedoucí mé bakalářské práce Mgr. Monice Kuchařové, Ph.D. za poskytnutí cenných rad a připomínek při vedení této práce a za její vstřícný přístup při konzultacích.

„Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpala, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci jsou řádně citovány. Práce nebyla použita k získání jiného nebo stejného titulu.“

V Hradci Králové, 18. 4. 2018

LENKA HEGROVÁ

OBSAH

ÚVOD	6
1. LIPIDY	7
1.1 Dělení lipidů	7
1.2 Struktura lipidů	8
1.3 Mastné kyseliny	8
1.3.1 Dělení mastných kyselin	9
1.3.2 Biosyntéza mastných kyselin	11
1.3.3 Odbourávání mastných kyselin	14
2. ESENCIÁLNÍ MASTNÉ KYSELINY (EFA).....	17
2.1 Kyselina linolová.....	20
2.1.1 Kyselina γ -linolenová	21
2.1.2 Arachidonová kyselina.....	22
2.1.3 Konjugovaná kyselina linolová (CLA).....	23
2.2 Kyselina α -linolenová	24
3. EIKOSANOIDY.....	26
3.1 Dráhy vzniku eikosanoidů	27
3.1.1 Cyklooxygenasová dráha	27
3.1.2 Lipoxygenasová dráha	29
3.1.3 Cesta cytochromu P-450 (CYP450).....	29
3.2 Účinky eikosanoidů	31
3.2.1 Mechanismy účinku eikosanoidů odvozených od AA	31
3.3 Regulace tvorby eikosanoidů	34
3.4 Specializované lipidové mediátory - SPM	35
3.4.1 Lipoxiny (LX).....	36
3.4.2 Resolviny (Rv)	37
3.4.3 Protektiny	37
3.4.4 Maresiny (MaR)	38

4. STRAVA A EFA	39
4.1 Trans-mastné kyseliny (TFA)	41
4.2 Nežádoucí účinky EFA a jejich oxidace.....	42
5. VLIV EFA NA ZDRAVÍ A NEMOC.....	43
5.1 Zánět hraje důležitou roli ve zdraví a nemoci.....	43
5.2 Kardiovaskulární onemocnění	44
5.3 Dyslipidémie.....	45
5.4 Hypertenze.....	45
5.5 Diabetes mellitus.....	45
5.6 Obezita	46
5.7 Rakovina	47
5.8 Revmatologické stavy	48
5.9 Syndrom suchého oka.....	48
5.10 Těhotenství a kojení.....	49
5.11 Neurologické poruchy	49
ZÁVĚR.....	51
POUŽITÉ ZKRATKY.....	52
SEZNAM OBRÁZKŮ.....	53
SEZNAM TABULEK.....	53
POUŽITÁ LITERATURA	54

ÚVOD

Tato bakalářská práce shrnuje důležité poznatky o esenciálních mastných kyselinách (EFA), mezi něž patří kyselina linolová (LA) a α -linolenová (ALA). Tyto esenciální mastné kyseliny řadíme obecně mezi polynenasycené mastné kyseliny a je nutné je získávat potravou, protože lidské tělo je nedokáže samo syntetizovat.

EFA jsou významné pro člověka, protože jsou důležitou energeticky bohatou živinou a strukturální složkou všech buněčných membrán. Propůjčují jim vlastní tekutost a zajišťují intaktnost proti bakteriím a virům. Také slouží jako substráty pro syntézu příslušných metabolitů s dlouhým řetězcem – vznikají tak kyseliny dihomo- γ -linolenová (DGLA) a arachidonová (AA), které tvoří řadu ω -6 pocházející z kyseliny linolové; a kyseliny eikosapentaenová (EPA) a dokosaheptaenová (DHA), které vytvářejí řadu ω -3 odvozenou od kyseliny α -linolenové. Tyto metabolity jsou dále přeměněny na příslušné eikosanoidy a specializované lipidové mediátory (SPM), přičemž eikosanoidy jsou hlavní cestou, kterou EFA působí v těle. Nejen, že ovlivňují mnoho fyziologických procesů, ale podílejí se i na prevenci a léčbě různých zánětlivých nemocí, včetně onemocnění srdce a cév, diabetu mellitu, obezity a neurologických poruch.

Práce dále poskytuje informace o potravinových zdrojích EFA - mezi ty nejdůležitější stále patří mořské ryby a rostlinné oleje. Navíc je velmi důležité, aby tyto potraviny byly konzumovány bez jakýchkoliv úprav, protože EFA jsou látky citlivé na fyzikálně-chemické změny ve svém okolí a podléhají rychlé degradaci. V praxi k tomu dochází mnohdy již při výrobě nebo při špatném skladování.

1. LIPIDY

Lipidy tvoří heterogenní skupinu látek biologického původu, jejichž společnou vlastností je dobrá rozpustnost v nepolárních rozpouštědlech, jako jsou ether, metanol, aceton, chloroform, benzen. Naopak jsou relativně nerozpustné ve vodě. Špatná rozpustnost je ovlivněná malým obsahem polarizujících atomů N, O, S, nebo P. (Koolman a Röhm, 2012)

Lipidy patří společně s bílkovinami a sacharidy mezi základní složky potravy. Pro lidské tělo jsou důležité zejména jako zdroj energie. Dále mají velký význam jako mechanické a tepelné izolátory v podkožním vazivu a kolem některých orgánů. Nepolární lipidy se též podílejí na elektrické izolaci a tvorbě membránových potenciálů v nervové tkáni. Významné jsou také lipoproteiny, které tvoří součást buněčných a mitochondriálních membrán. Mezi typické membránové lipidy patří fosfolipidy, sfingolipidy a cholesterol. (Murray et al., 2002)

Některé lipidy (steroidní hormony, mastné kyseliny, eikosanoidy) se podílejí na signalizaci. Slouží jako hormony, mediátory a druzí posli. Další funkcí lipidů je, že tvoří kotvy a umožňují tak bílkovinám zachytit se do membrán. (Koolman a Röhm, 2012)

1.1 Dělení lipidů

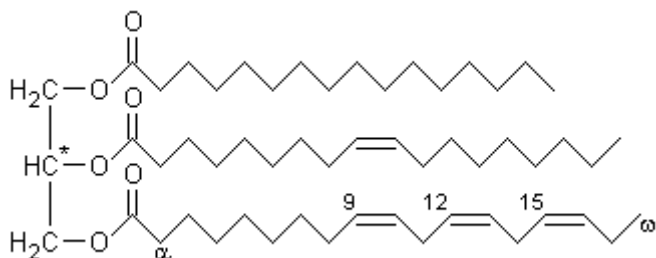
- A. Jednoduché:** estery vyšších mastných kyselin s různými alkoholy
 - a. Tuky (acylglyceroly):** estery mastných kyselin s glycerolem
 - b. Vosky:** estery mastných kyselin s vyššími jednosytnými alkoholy, jako je např. cetylalkohol, cerylalkohol a myricylalkohol
- B. Složené:** estery, které obsahují kromě mastné kyseliny a alkoholu i další složky, stávají se tak polárními sloučeninami vhodnými pro výstavbu buněčných membrán
 - a. Fosfolipidy:** obsahují navíc zbytek kyseliny fosforečné, do této skupiny patří glycerolfosfolipidy a sfingofosfolipidy

- b. **Glykolipidy:** obsahují navíc sacharidovou složku, řadíme sem cerebrosidy a gangliosidy
 - c. **Lipoproteiny:** vznikají spojením lipidů se specifickými bílkovinami
- C. Odvozené lipidy:** řadíme sem eikosanoidy, steroidy, karotenoidy, lipofilní vitaminy a hormony (Kastnerová, 2012)

1.2 Struktura lipidů

Tuky ve vlastním slova smyslu jsou nazývány triacylglyceroly (TAG), viz Obr. 1. Jsou to sloučeniny, které vznikají reakcí glycerolu se třemi mastnými kyselinami tzv. esterifikací. Tuky obsažené v potravě obsahují především kyseliny palmitovou, stearovou, olejovou a linolovou (nenasycené mastné kyseliny se nejčastěji váží na prostřední atom glycerolu). Každý ze tří acylových zbytků mastných kyselin může mít na jedné molekule tuku různou délku i různý počet dvojných vazeb. Tyto dva parametry určují bod tání tuku. Ten je tím vyšší, čím delší jsou řetězce a čím méně obsahují dvojných vazeb. (Koolman a Röhm, 2012)

Obr. 1 Struktura triacylglycerolu



Zdroj: Web Clinicalcorrelations.org

1.3 Mastné kyseliny

Mastné kyseliny patří do skupiny karboxylových kyselin. Obsahují tedy hydrofilní hlavičku (COOH skupina) a hydrofobní ocas (skupina CH₃). K přesnému popisu struktury se používají zkrácené zápisy, např. 18:2; 9,12 pro kyselinu linolovou. První číslo udává počet atomů uhlíku, druhé počet dvojných vazeb. Pozice dvojných vazeb je uvedena za středníkem. Oblíbený je i popis pomocí řeckých písmen, např. ω-3 označuje dvojnou vazbu na třetím uhlíku od konce. (Koolman a Röhm, 2012)

1.3.1 Dělení mastných kyselin

Mastné kyseliny můžeme dělit podle několika hledisek.

Dělení dle délky:

- A. Kyseliny s **krátkým řetězcem** (C₃-C₆)
- B. Kyseliny se **středně dlouhým řetězcem** (C₈-C₁₀)
- C. Kyseliny s **dlouhým řetězcem** (C₁₂-C₁₈)
- D. Kyseliny s **velmi dlouhým řetězcem** (>C₁₈)

Dělení dle nasycení:

A. Nasycené mastné kyseliny (SAFA)

V řetězci neobsahují dvojně vazby. Jsou obsaženy především v živočišných tucích, ale vyskytují se také v rostlinných tucích (kokosový a palmový olej). (Kastnerová, 2012) Prokazatelně zvyšují hladinu cholesterolu v krvi, protože jsou transportovány z jater na periferii pomocí lipoproteinů VLDL (very low density lipoprotein), které obsahují velké množství cholesterolu. (Fernandez a West, 2005)

B. Nenasycené mastné kyseliny

Najdeme je zejména v rostlinných olejích. Celkový přehled je uveden v Tab. 1.

- a. **Mononenasycené (MUFA)**: obsahují ve svém řetězci jednu dvojnou vazbu většinou v konformaci *cis*. Můžeme je nalézt zejména v olivovém a řepkovém oleji, dále v ořechích a jádrech.

Mononenasycené mastné kyseliny v konformaci *cis* snižují hladinu cholesterolu v krvi, protože urychlují odbourávání lipoproteinů LDL (low density lipoprotein). Naopak *trans*-mastné kyseliny prokazatelně hladinu cholesterolu zvyšují a s tím vzrůstá i riziko aterosklerózy. *Trans*-mastné kyseliny mohou vznikat teplem z *cis* nenasycených mastných kyselin a vyskytují se zejména v některých ztužených tucích.

- b. Polynenasycené (PUFA):** obsahují v řetězci více než jednu dvojnou vazbu. Patří mezi ně i tzv. esenciální mastné kyseliny, které jsou nutným substrátem pro syntézu eikosanoidů a dalších biologicky aktivních látek. Nejvýznamnější esenciální kyseliny pro člověka jsou kyseliny linolová a α -linolenová. (Kastnerová, 2012)

Tab. 1 Přehled nenasycených mastných kyselin

Monoenové	C16 (ω 7)	Palmitoolejová	9-hexadecenová
	C18 (ω 9)	Olejová	9-oktadecenová (<i>cis</i>)
	C18 (ω 9)	Elaidová	9-oktadecenová (<i>trans</i>)
	C22 (ω 9)	Eruková	13-dokosenová
	C24 (ω 9)	Nervonová	15-tetrakosenová
Dienové	C18 (ω 6)	Linolová	9,12-oktadekadienová
Trienové	C18 (ω 3)	α -linolenová	9,12,15-oktadekatrienová
	C18 (ω 6)	γ -linolenová	6,9,12-oktadekatrienová
Polyenové	C20 (ω 6)	Arachidonová	5,8,11,14-eikosatetraenová
	C20 (ω 3)	Timnodonová	5,8,11,14,17-eikosapentaenová
	C22 (ω 3)	Klupadonová	4,8,12,15,19-dokosapentaenová
	C22 (ω 3)	Cervonová	4,7,10,13,16,19-dokosahexaenová

Zdroj: převzato a upraveno podle (Matouš et al., 2010)

1.3.2 Biosyntéza mastných kyselin

Tvorba mastných kyselin probíhá v cytosolu buněk většiny tkání. Významná je především v játrech, ledvinách, tukové tkáni, mozku a v laktující mléčné žláze. Naopak syntéza mastných kyselin „*de novo*“ neprobíhá ve střevní sliznici, protože zde je dostatek mastných kyselin z absorbovaného střevního obsahu.

Výchozí látkou pro syntézu je acetyl-CoA, který se několika kroky přemění na terminální produkt reakce – tzv. palmitát. Další mastné kyseliny vznikají přeměnou tohoto palmitátu.

Dříve byla biosyntéza považována za obrácený pochod degradační β -oxidace. Nyní je však zřejmé, že tomu tak není, protože β -oxidace probíhá na jiném místě – v matrix mitochondrie. Dalším rozdílem oproti β -oxidaci jsou jiné enzymy a koenzymy. Syntéza vyžaduje zdroj vodíků v podobě NADPH, jenž byl syntetizován v cytosolu při pentosafosfátové dráze, naopak β -oxidace vyžaduje jako koenzymy FAD^+ a NAD^+ . Při syntéze jsou meziprodukty vázány na SH-skupinu bílkoviny ACP (acyl carrier protein) a nikoliv na CoA, jak je tomu u β -oxidace. (Ledvina et al., 2009)

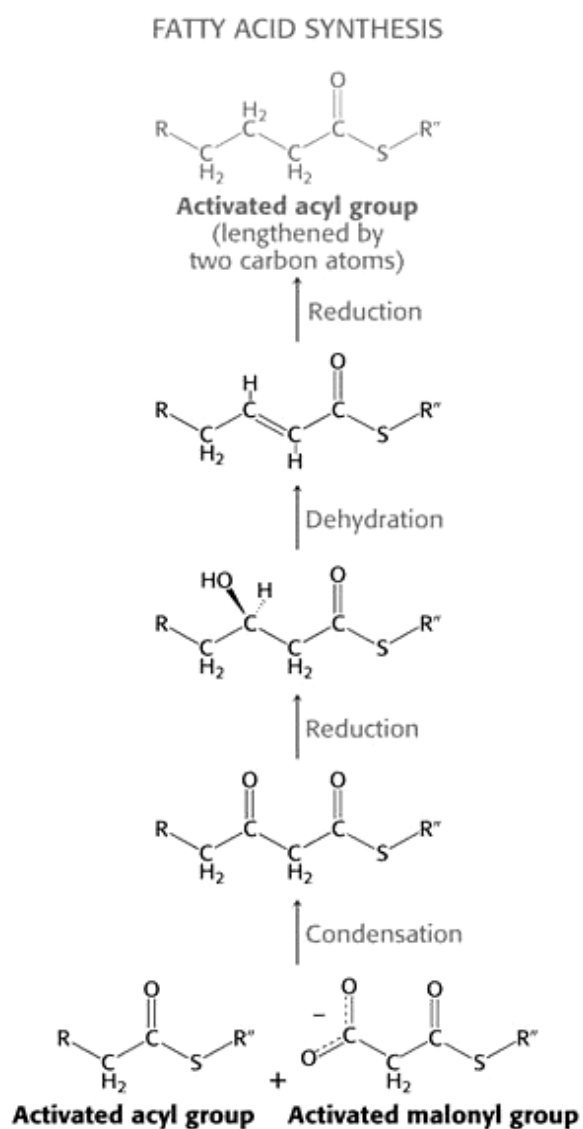
Významným klíčovým enzymem pro syntézu mastných kyselin je *acetyl-CoA karboxylasa*, která je potřebná pro karboxylaci acetyl-CoA na malonyl-CoA. Tato reakce vyžaduje ATP, vitamin biotin a HCO_3^- jako zdroj uhlíku ve formě CO_2 . K regulaci *acetyl-CoA karboxylasy* slouží inzulin, citrát (jedná se o alosterický aktivátor) a palmitoyl-CoA (alosterický inhibitor, jelikož to je koncový produkt biosyntézy).

Pro další sled reakcí, vedoucích k palmitátu, je nezbytný multienzymový komplex známý jako *synthasa mastných kyselin*. Jedná se o dimerní molekulu, která je složená ze dvou identických monomerů, jež jsou vůči sobě orientovány opačně, jsou tudíž v konformaci „hlavy k ocasu“. Každý monomer obsahuje 7 enzymů a protein ACP. Vzhledem k tomu, že na dvě různé SH-skupiny obou monomerů se váží zbytky z acetyl-CoA a malonyl-CoA, je *synthasa mastných kyselin* aktivní pouze jako dimer. (Matouš et al., 2010)

Po navázání zbytků z acetyl-CoA a malonyl-CoA na multienzymový komplex nastane kondenzace těchto reaktantů a řetězec se tak začíná prodlužovat, poté dochází

k redukci oxoskupiny za pomoci NADPH, odštěpení vody a redukci dvojné vazby C=C, viz Obr. 2. Celý cyklus se 7x zopakuje a vznikne tak palmitát (konečný produkt), který je většinou využit pro další syntézu jiných mastných kyselin díky procesu prodlužování, zkracování či vytváření dvojných vazeb. Prodlužování mastných kyselin probíhá za pomoci *elongas* v endoplazmatickém retikulu. Délka nově syntetizované molekuly je závislá na počtu malonyl-CoA, protože s každou touto molekulou dochází k prodloužení vždy o dva uhlíky - během myelinizace v mozku je důležité prodloužení kyseliny stearové na C₂₂ a C₂₄ mastné kyseliny. Tyto mastné kyseliny jsou zabudovány do lipidů mozkové tkáně. (Koolman a Röhm, 2012)

Obr. 2 Syntéza mastných kyselin



Popis: Aktivovaný acyl kondenzuje s malonylem, poté probíhá redukce sloučeniny s následnou dehydratací a nakonec probíhá znovu redukce za vzniku acylu prodlouženého o dva uhlíky.

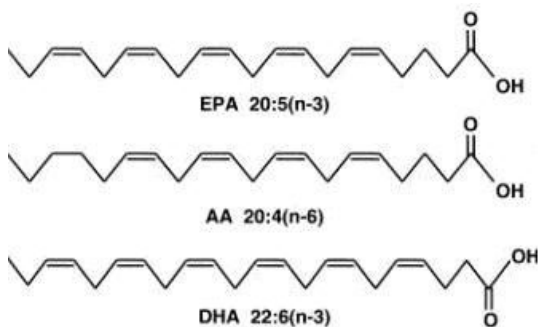
Zdroj: Web Orion.chemi.muni.cz

1.3.2.1 Biosyntéza nenasycených mastných kyselin

Biosyntéza nenasycených mastných kyselin vychází z nasycených řetězců a probíhá v endoplazmatickém retikulu jater. K tomuto ději je potřebný molekulární kyslík, NADPH, cytochrom b_5 a *desaturasy*. Jedná se o enzymy, které obsahují nehemové železo. Podle toho, v jaké poloze vytvářejí dvojnou vazbu, rozeznáváme několik druhů těchto enzymů: $\Delta 4$ -, $\Delta 5$ -, $\Delta 6$ -, $\Delta 9$ -*desaturasy*. Z toho vyplývá, že člověk je ve značné míře omezený v tvorbě nenasycených mastných kyselin oproti rostlinám, protože tvorba dvojných vazb v lidském těle končí u C_9 . Při tvorbě polynenasycených mastných kyselin mohou být další dvojně vazby zavedeny pouze mezi již existující dvojnou vazbu a karboxyl. Proto si lidský organismus nedokáže vytvořit ani kyselinu linolovou ani α -linolenovou. Obě tyto kyseliny jsou nutričně esenciální a musí být přijímány zejména rostlinou potravou, protože rostliny jsou schopné vytvářet dvojně vazby i za C_9 , přesněji řečeno v poloze $\Delta 12$ a $\Delta 15$.

Kyselina linolová (ω -6) se běžně vyskytuje jako složka fosfolipidů, nalezneme ji zejména v kůži a je navíc důležitým prekurzorem pro tvorbu zbývajících ω -6 podmíněně esenciálních mastných kyselin. To znamená, že kyselina arachidonová (ω -6) a γ -linolenová (ω -6) jsou pro člověka esenciální pouze, pokud ve stravě chybí kyselina linolová. Obdobně jsou z kyseliny α -linolenové (ω -3) vytvářeny ω -3 podmíněně esenciální mastné kyseliny, mezi něž patří kyselina eikosapentaenová a dokosahexaenová, která je nezbytná pro vývoj mozku a retiny. Jejich struktura je znázorněna na Obr. 3. (Ledvina et al., 2009)

Obr. 3 Chemická struktura vybraných nenasycených mastných kyselin



Zdroj: Web Medicabaze.cz

1.3.3 Odbourávání mastných kyselin

Odbourávání mastných kyselin slouží v některých orgánech (svaly, ledviny) jako zdroj energie v době mezi příjmem potravy. V játrech se využívá pro tvorbu ketolátek. Naopak v mozku ani v erytrocytech tento děj vůbec neprobíhá. (Koolman a Röhm, 2012) Proces degradace mastných kyselin se odehrává v matrix mitochondrií a označuje se jako β -oxidace. Tento termín znamená, že dochází k oxidaci na β -uhlíku (poloha C_3) mastné kyseliny a následnému odstraňování dvouuhlíkových jednotek, které skončí jako acetyl-CoA. (Matouš et al., 2010)

β -oxidace je aerobní děj, proto je vyžadována přítomnost kyslíku. Prostorově i funkčně je těsně napojená nejen na citrátový cyklus, kam putují vzniklé molekuly acetyl-CoA, ale také na dýchací řetězec, kde dochází k regeneraci redukovaných koenzymů $FADH_2$ a $NADH+H^+$. (Koolman a Röhm, 2012)

Rychlost degradace závisí nejen na přítomnosti kyslíku, ale také na dostupnosti substrátů, aktivitě enzymů a rychlosti odstraňování koncového produktu (acetyl-CoA). Pozitivně na degradaci působí hormony glukagon a adrenalin, naopak inzulin slouží jako inhibitor. (Ledvina et al., 2009)

Celý proces můžeme rozdělit do těchto fází:

- A. Aktivace mastných kyselin
- B. Transport mastných kyselin z cytosolu do matrix mitochondrie karnitinovým přenašečem
- C. Vlastní oxidační odbourávání a uvolňování acetyl-CoA

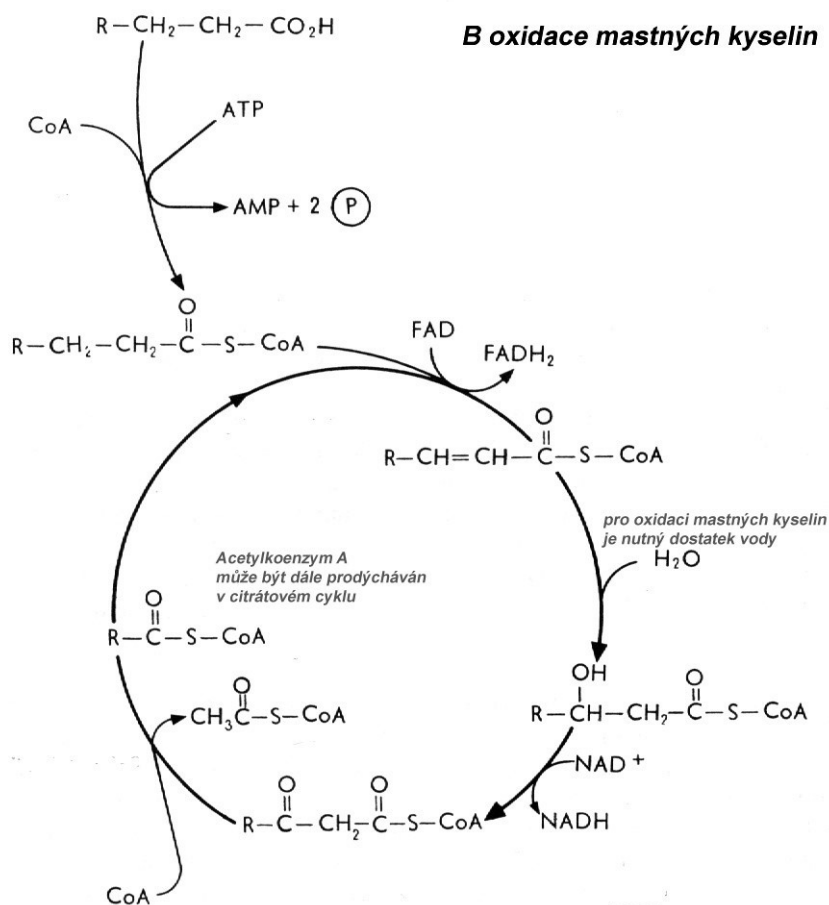
Aktivace mastných kyselin probíhá většinou na vnější mitochondriální membráně, kdy za pomoci ATP a *acyl-CoA-synthetasy* vzniká z mastné kyseliny aktivovaný acyl-CoA. (Matouš et al., 2010)

Vzhledem k tomu, že přímo přes vnitřní mitochondriální membránu nemohou procházet mastné kyseliny s dlouhým řetězcem, je nutný transport těchto kyselin pomocí specifického přenašeče - karnitinu. Jeho nedostatek z příčiny nedostatečné konzumace mléčné a masité stravy, případně jeho oslabená syntéza z lysinu

a methioninu, často vede ke vzniku vážných poruch. Rizikové skupiny jsou zejména předčasně narozené děti a hemodialyzovaní pacienti, protože mají sníženou hladinu karnitinu. Deficit se projevuje hypoglykemií, svalovou slabostí a ukládáním tuků. (Ledvina et al., 2009; Matouš et al., 2010)

Vlastní β -oxidace aktivované mastné kyseliny se skládá ze čtyř reakcí. Prvním krokem je oxidace, při které je přítomný enzym *dehydrogenasa*, která se podílí na vzniku dvojně vazby. Druhým krokem je hydratace dvojně vazby *hydratasou*. Následně dochází k oxidační reakci *dehydrogenasou* za vzniku β -ketoacyl-CoA, který je nakonec thiolyticky štěpen enzymem *thiolasou* a uvolní se acetyl-CoA. Zbýlý acyl-CoA zkrácený o dva uhlíky podléhá opět oxidaci a celý cyklus β -oxidace se opakuje, viz Obr. 4. Konečným produktem je acetyl-CoA, který může být přeměněn na ATP v Krebsově citrátovém cyklu, dále může být zpracován ketogenezí v játrech, nebo se může stát výchozí látkou pro syntézu jiné mastné kyseliny. (Matouš et al., 2010)

Obr. 4 β -oxidace mastných kyselin



Zdroj: převzato a upraveno dle (Vacík, 1995)

1.3.3.1 Odbourávání nenasycených mastných kyselin

Nenasycené mastné kyseliny se odbourávají v mitochondriích modifikovanou β -oxidací, protože téměř všechny tyto kyseliny obsahují ve své molekule dvojnou vazbu v konformaci *cis*, která je určitou překážkou ve zpracování.

Průběh reakce je identický s klasickou β -oxidací. Změna nastává až po dosažení dvojnou vazby. V tento okamžik musí být *cis* vazba přeměněna na *trans* izomer specifickou *isomerasou*. Poté může běžná oxidace pokračovat jako u nasycených řetězců, a to až k místu další dvojnou vazby. (Ledvina et al., 2009)

V případě kyseliny linolové vzniká během oxidace *trans*- Δ^2 , *cis*- Δ^4 -derivát (dienoyl-CoA). Tento derivát už není možné izomerovat. Namísto toho dochází k jeho redukcí, která vyžaduje $\text{NADPH} + \text{H}^+$. Tímto vzniká *trans*- Δ^3 -sloučenina, která už může být dále upravována *isomerasou* na *trans*- Δ^2 -sloučeninu a β -oxidace proběhne až do konce. (Matouš et al., 2010)

Další problém nastává u polynenasycených mastných kyselin. V jednom ze stupňů oxidace vzniká D-izomer, který musí být zvláštním enzymem (*epimerasou*) přeměněn na L-izomer. Teprve ten může podlehnout následné dehydrogenaci. (Ledvina et al., 2009)

1.3.3.2 Ketogeneze

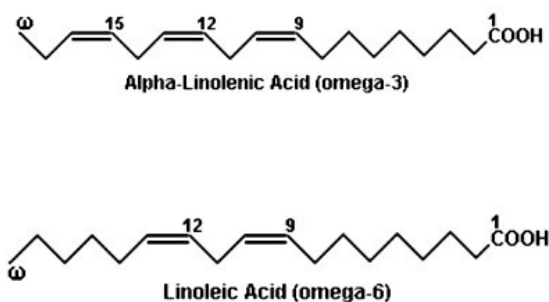
Ketogeneze je děj, při kterém z acetyl-CoA vznikají v játrech ketolátky. Mezi ně patří acetoacetát, β -hydroxybutyrát a aceton. U zdravého člověka je tvorba ketolátek malá. Nedostatek sacharidů ve stravě vede ke zvýšené tvorbě ketolátek, které dodávají energii zejména svalům, včetně myokardu. Mozek upřednostňuje využití glukosy, ale při dlouhodobém hladovění, kdy je glykogen vyčerpán, využívá jako palivo právě ketolátky.

Za některých patologických stavů, jako u neléčeného diabetu mellitu, dochází v důsledku snižování pH k narušení acidobazické rovnováhy. Tento stav se nazývá ketoacidosa. Dále se u takového onemocnění vyskytuje ketonémie a ketonurie. (Matouš et al., 2010)

2. ESENCIÁLNÍ MASTNÉ KYSELINY (EFA)

Esenciální mastné kyseliny jsou pro přežití lidí nezbytné. Lidské tělo je nedokáže syntetizovat, protože neumí zabudovat dvojnou vazbu za 9. uhlíkem molekuly mastné kyseliny. Proto musejí být tyto látky získány stravou. Z chemického hlediska se jedná o polynenasycené mastné kyseliny, které ve své molekule obsahují dvě nebo více dvojných vazeb. Existují dva typy přirozeně se vyskytujících EFA v těle, jedná se o kyselinu linolovou (LA, 18:2 ω -6) a kyselinu α -linolenovou (ALA, 18:3 ω -3). Jejich struktura je znázorněna na Obr. 5. (Das, 2006)

Obr. 5 Struktura esenciálních mastných kyselin



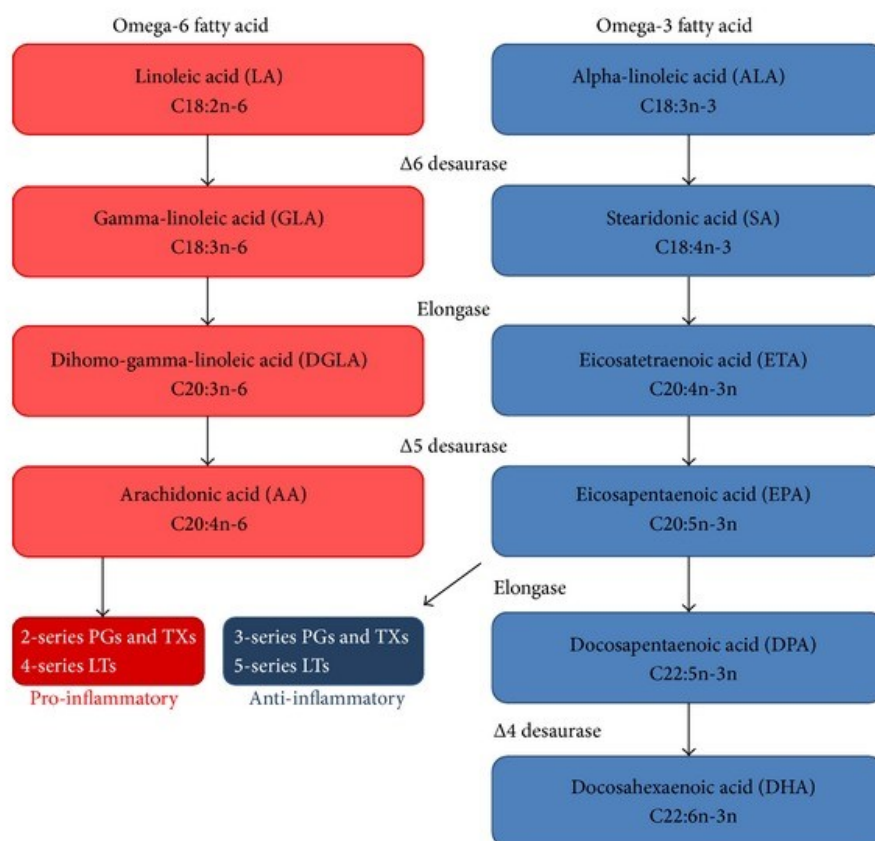
Popis: Na horní části obrázku je zobrazena struktura kyseliny α -linolenové (ω -3). Na spodní části obrázku je znázorněna kyselina linolová (ω -6).

Zdroj: Web Biochemistry3rst.wordpress.com

EFA se v těle neukládají jako zásobní tuk, ale jsou důležitou součástí všech buněčných membrán. Propůjčují jim vlastní tekutost a tím určují a ovlivňují chování enzymů a receptorů vázaných na membránu. Také zajišťují intaktnost buněčných membrán proti bakteriím a virům. Při jejich nedostatku jsou membrány oslabené a tělo se stává náchylnějším k infekcím. EFA jsou také významné pro vazbu cholesterolu a jeho odplavení krví z těla. Při nedostatku EFA se cholesterol váže na molekuly nasyceného tuku a dochází ke kornatění tepen. (Das, 2006; Gittleman et al., 2008)

Aby bylo možné plně využít přínos EFA, musejí být metabolizovány na příslušné deriváty s dlouhým řetězcem, tj. na kyselinu dihomo- γ -linolenovou (DGLA) a kyselinu arachidonovou (AA), které tvoří řadu ω -6 pocházející z kyseliny linolové; a na kyselinu eikosapentaenovou (EPA) a kyselinu dokosahexaenovou (DHA), které vytvářejí řadu ω -3 odvozenou od kyseliny α -linolenové. Přehledné schéma je uvedeno na Obr. 6. (Das, 2006)

Obr. 6 Metabolismus esenciálních mastných kyselin



Popis: LA se mění na kyselinu γ -linolenovou (GLA) působením enzymu $\Delta 6$ -desaturasy a GLA je prodloužena na DGLA (hlavní prekurzor prostanoidů řady 1). DGLA může být dále převedena na AA působením enzymu $\Delta 5$ -desaturasy. AA tvoří předchůdce prostanoidů série 2 a leukotrienů série 4. ALA je převedena na EPA pomocí $\Delta 6$ -desaturasy a $\Delta 5$ -desaturasy. EPA tvoří předchůdce prostanoidů série 3 a leukotrienů série 5. LA a ALA vzájemně soutěží o stejnou sadu enzymů. Avšak $\Delta 6$ - a $\Delta 5$ -desaturasy preferují více ω -3 než ω -6.

Zdroj: (Grosso et al., 2014)

Ačkoli se pojmy EFA a PUFA používají zaměnitelně, mělo by být zřejmé, že všechny EFA jsou PUFA, ale všechny PUFA nejsou EFA. Pouze LA a ALA se kvalifikují jako EFA, zatímco GLA, DGLA, AA, EPA a DHA jsou PUFA. (Das, 2010a)

EFA a jejich deriváty jsou zvláště důležité při regulaci membránové funkce, proto mají velký význam v mozku, sítnici, játrech, ledvinách, nadledvinách a pohlavních žlázách. Obecně mají tyto látky různé biologické účinky a zdá se, že se podílejí na mnoha fyziologických a patologických procesech. Některé z derivátů s dlouhým řetězcem tvoří nejen prekurzory příslušných prostaglandinů, prostacyklinů, thromboxanů a leukotrienů, ale také způsobují vznik lipoxinů, resolvinů, maresinů a (neuro)protektinů, které mají silné protizánětlivé účinky a jsou zapojeny do řešení procesu zánětu. Množství a typ uvolněných jednotek PUFA při reakci na zánětlivé podněty závisí na obsahu mastných kyselin ve fosfolipidové buněčné membráně. Protože esenciální mastné kyseliny musejí být získány přímo z výživy, obsah EFA ve stravě může určovat stupeň zánětu. (Das, 2006) Navíc přímý příjem různých ω -3 a ω -6 PUFA mění složení mastných kyselin buněčné membrány, což moduluje reakci buněk na infekci, poranění a zánětlivé události. Například pokud konzumujeme více rybí oleje s obsahem EPA, dochází k částečnému nahrazení AA v membránách touto mastnou kyselinou. To vede ke snížení produkce mediátorů odvozených od AA. Navíc, EPA je substrát pro *cyklooxygenasu* a *lipoxygenasu* a vyvolává mediátory, které mají často odlišné biologické účinky nebo různou intenzitu účinku než ty, které jsou tvořeny z AA. Produkce těchto mediátorů vede ke snížení chemotaxe monocytů a neutrofilů a ke snížení produkce prozánětlivých cytokinů. (Calder, 2001)

Obecně lze říci, že zvýšený přívod nejen EPA, ale i GLA, DGLA, a DHA ve stravě výrazně snižuje zánětlivou odezvu, protože snižují tvorbu prozánětlivých eikosanoidů a cytokinů, a zvyšují tvorbu příznivých protizánětlivých látek, jako jsou prostaglandiny PGE₁, PGI₂, PGI₃, lipoxiny, resolviny a neuroprotektin D₁. (Das, 2006)

Nedostatek EFA se vyskytuje u lidí, kteří nepřijímají dostatek esenciálních mastných kyselin v potravě. Deficit často pozorujeme u dětí, které jsou živené umělou výživou s nízkým obsahem tuku a rovněž u pacientů s dlouhodobě podávanou intravenózní výživou. (Murray et al., 2002) Projevuje se zejména kožními symptomy (akné, ekzém,

šupinatění kůže apod.) a poruchami v transportu lipidů. Také může vést k rozvoji zánětu a dalších nemocí. (Gittleman et al., 2008)

2.1 Kyselina linolová

Kyselina linolová (LA; 18:2) je nejhojnější polynenasycená mastná kyselina v lidské stravě, je obsažena zejména v rostlinných olejích (slunečnicový, sezamový, světlicový, brtnákový, pupalkový), ořeších, semenech, mase a vejcích. (Gittleman et al., 2008; Whelan a Fritsche, 2013)

Při konzumaci kyseliny linolové dochází k její absorpci pomocí enterocytů, které obklopují tenké střevo. Následně je v podobě fosfolipidů, TAG nebo esterů cholesterolu zabalena do chylomikronů, vstupuje do krevního oběhu a je transportována do jaterních a extrahepatálních tkání. Osud kyseliny linolové je určován potřebami tkáně. Může podstoupit β -oxidaci, čímž poskytne energii ve formě ATP, nebo může být esterifikována a začleněna do membránových fosfolipidů – v nich funguje jako strukturní složka, která udržuje určitou hladinu membránové tekutosti, nebo může být přeměněna na GLA či AA svou desaturací a elongací. Tyto přeměny probíhají obzvláště v játrech a v menším rozsahu v jiných tkáních. (Kaur et al., 2014) AA může být následně enzymaticky oxidována na nesčetné množství bioaktivních sloučenin nazývaných eikosanoidy, které se zapojují do buněčné signalizace. Tyto eikosanoidy jsou důležité při normální metabolické funkci buněk a tkání, ale pokud jsou trvale vytvářeny v nadbytku, je známo, že přispívají k řadě chronických onemocnění, jako jsou záněty, kardiovaskulární onemocnění a rakovina.

Proto se předpokládá, že vysoký příjem LA ve stravě zvyšuje výskyt chronických onemocnění. Vznik těchto nepříznivých zdravotních následků se týká přeměny LA na AA a její prozánětlivé deriváty. (Whelan a Fritsche, 2013) Avšak některé teorie naznačují, že příjem LA má malý vliv na obsah AA v jednotlivých tkáních. (Rett a Whelan, 2011)

Deprivace kyseliny linolové, například v důsledku intravenózního podávání stravy bez tuku, může mít za následek zpomalení růstu a vznik šupinatých lézí pokožky. Vzhledem

k tomu, že LA je hojně obsažena ve většině potravin, v lidském mateřském mléce a v umělé kojenecké výživě, je nedostatek této esenciální mastné kyseliny u zdravých jedinců mimořádně neobvyklý. Pokud se nejedná o vrozenou vadu metabolismu této kyseliny, jako například nedostatek $\Delta 6$ -desaturasy, je extrémně vzácný i deficit ω -6 PUFA. (Whelan a Fritsche, 2013)

2.1.1 Kyselina γ -linolenová

Kyselina γ -linolenová (GLA; 18:3) se v těle vytváří jako meziprodukt metabolismu ω -6 mastné kyseliny linolové působením enzymu $\Delta 6$ -desaturasy. Tato reakce je velmi pomalá. Navíc při nutričních nedostatcích vitaminů, minerálů (zinku, kobaltu atd.), při zánětlivých stavech a vlivem stárnutí je tato reakce omezena, což vede k nedostatečné produkci GLA v těle. (Kapoor a Huang, 2006)

GLA je následně rychle prodloužena na kyselinu dihomogamma-linolenovou (DGLA), což je aktivní forma, která zprostředkovává prostřednictvím svých metabolitů většinu fyziologických účinků GLA. Mezi tyto metabolity řadíme zejména prostaglandiny řady 1 (PGE_1) a thromboxany A_1 (TxA_1), které podporují vazodilataci, snižují krevní tlak, inhibují proliferaci buněk hladkých svalů, působí proti neoplastickým aktivitám a mají antiagregační účinky. Tyto protizánětlivé, antitrombotické a protirakovinové účinky GLA mohou pomoci při prevenci a léčbě onemocnění. (Kapoor a Huang, 2006; Sergeant et al., 2016)

Protizánětlivé účinky DGLA jsou přičítány nejen protizánětlivým vlastnostem metabolitů odvozených od DGLA, ale také schopnosti DGLA konkurovat AA při syntéze jejích prozánětlivých produktů. Trochu paradoxně z pohledu zánětu může být AA také syntetizována z DGLA s použitím $\Delta 5$ -desaturasy, ale k tomu dochází pouze v malém množství. Navíc je tato reakce pomalá a závisí na množství AA přijaté stravou. Kromě toho se kyselina eikosapentaenová (EPA) významně podílí na inhibici $\Delta 5$ -desaturasy.

Potravinová suplementace s GLA má proto schopnost zvýšit hladinu jak DGLA, která může vést k několika protizánětlivým metabolitům, tak AA, jejíž metabolické produkty obecně podporují zánět. (Sergeant et al., 2016)

Významnými komerčními zdroji GLA jsou oleje z černého rybízu, pupalky a boráku. GLA je také přítomna ve stopových množstvích v zelené listové zelenině, v ořeších, jitrocelu a konopí. Nejvýznamnějším zdrojem GLA pro kojence je mateřské mléko.

GLA může být také účinně použita v kombinaci s různými farmaceutickými léčivy pro zlepšení účinnosti těchto léků a rovněž ke snížení jejich nežádoucích účinků. (Kapoor a Huang, 2006)

2.1.2 Arachidonová kyselina

Kyselina arachidonová (AA; 20:4) je hlavní představitel ω -6 řady. Můžeme ji přijímat potravou - výlučně z živočišných produktů, jako je maso, vnitřnosti a vejce; nebo je tvořená z LA. (Whelan a Fritsche, 2013)

AA je zabudována v membránových fosfolipidech v celém těle, obzvláště v mozku, svalech a játrech. Obsahuje 4 *cis*-dvojnásobné vazby. Ty jsou zdrojem její flexibility a pomáhají poskytovat buněčným membránám jejich správnou tekutost při fyziologických teplotách, dokonce i při nízkých teplotách. Dvojitě vazby jsou také klíčem ke sklonu AA reagovat s molekulárním kyslíkem. Tato reakce může probíhat bez přítomnosti enzymů, což přispívá k oxidačnímu stresu nebo může probíhat enzymatickým působením tří typů *oxygenas*: *cyklooxygenasy* (COX), *lipoxigenasy* (LOX) a *cytochromu P-450*. (Brash, 2001)

AA je nepostradatelná pro růst mozku. Hraje zde důležitou roli v buněčném dělení a signalizaci. Pomáhá také udržovat plasticitu hipokampu, chrání mozek proti oxidativnímu stresu a pomáhá při syntéze nových proteinů v tkáni. Během těhotenství se AA, společně s DHA (22:6 ω -3), přednostně přenášejí přes placentu a akumulují se v rozvíjejícím se mozku od nejranějších fází jeho růstu. Po porodu jsou AA i DHA přítomny v mateřském mléce a hrají zásadní úlohu pro růst a vývoj dítěte, zejména během prvního roku života. AA má velký význam i pro zdraví, protože je hlavním prekurzorem eikosanoidů, které jsou důležité pro imunitu a imunitní odpověď. (Hadley et al., 2016)

Mozek je také schopen si sám syntetizovat AA z molekuly LA, protože má aktivní systém desaturace a elongace. Nicméně konverze LA na AA je nízká, a to zejména u kojenců, proto AA musí být získána z dietních zdrojů. (Hadley et al., 2016)

Při stárnutí je pozorována snížená inkorporace AA v mozkové tkáni, v případě závažného nedostatku EFA i těžká hypomyelinizace. (Bourre, 2004)

2.1.3 Konjugovaná kyselina linolová (CLA)

CLA je souhrnný název pro směs izomerů kyseliny oktadekadienové, která obsahuje ve své molekule dvě dvojně vazby oddělené jednou vazbou jednoduchou (-C=C-C=C-). Jednotlivé izomery se liší polohou dvojných vazeb v řetězci ($\Delta 7,9$; $\Delta 8,10$; $\Delta 9,11$; $\Delta 10,12$ a $\Delta 11,13$) – tzv. polohové izomery, ale také se mohou lišit svou konfigurací (*cis-cis*, *cis-trans*, *trans-cis* a *trans-trans*) – tzv. geometrické izomery. Nejvíce zastoupené jsou izomery *cis-9*, *trans-11* a *trans-10*, *cis-12*, které jsou znázorněny na Obr. 7. (Tvrzická et al., 2007) Odlišné prostorové uspořádání molekul pravděpodobně způsobuje i jejich odlišnou biologickou aktivitu. (Žák et al., 2011)

Obr. 7 Izomery konjugované linolové kyseliny



trans-10, cis-12 conjugated linoleic acid



cis-9, trans-11 conjugated linoleic acid

Zdroj: převzato od (Campbell a Kreider, 2008)

Některé potraviny obsahují vysoké množství CLA. Jedná se zejména o mléčné výrobky, jako jsou sýry, mléko a máslo, nebo červené maso – převážně hovězí a jehněčí. (Campbell a Kreider, 2008) Souvisí to s tím, že CLA se tvoří v zažívacím traktu přežvýkavců vlivem působení bakterií (obdobně jako *trans*-mastné kyseliny). Přirozeně se pasoucí zvířata mají ve svém mase a mléce obsah CLA mnohonásobně vyšší než zvířata, která jsou živená uměle. (Tvrzická et al., 2007)

Naopak rostlinné tuky a mořské plody obecně nejsou bohatými zdroji CLA. (Campbell a Kreider, 2008) V semenech rostlin klesá obsah CLA v řadě světlice > řepka > slunečnice > oliva > kukuřice > arašídy > kokos. (Tvrzická et al., 2007)

CLA je volně dostupná i jako doplněk stravy. Vyrábí se v podobě želatinových tobolek, které obsahují v poměru 1 : 1 oba hlavní izomery. Izomery jsou přítomny buď ve formě

TAG, které jsou pro lidskou stravu nejpřirozenější, nebo v podobě volných kyselin. (Žák et al., 2011)

CLA je do jisté míry pro náš organismus prospěšná. V některých experimentálních studiích bylo popsáno její příznivé působení na snížení tělesné hmotnosti, anti-aterogenní, antidiabetický a antikancerogenní účinek. (Bruen et al., 2017) Avšak konkrétní účinky na ovlivnění jednotlivých parametrů se prokázaly odlišně. Důvodem jsou mezidruhové rozdíly, různé složení základní diety, denní dávka a délka podávání experimentální diety. Také může být integrována do membránových fosfolipidů, ale pouze v omezeném množství. (Bourre, 2004; Tvrzická et al., 2007)

2.2 Kyselina α -linolenová

Kyselina α -linolenová (ALA; 18:3) je druhá významná esenciální mastná kyselina, která je nezbytná pro normální růst a vývoj lidského těla. Tvoří základ pro ω -3 polynenasycené mastné kyseliny a je hojně zastoupena v rostlinných olejích, zejména ve lněném, řepkovém a sójovém oleji. Dobrým zdrojem jsou i ryby (losos, makrela, tuňák a jiné), rybí oleje, ořechy, dýňová semínka a mateřské mléko. (Blondeau et al., 2015; Kris-Etherton, 2002)

Většina přijaté ALA prochází β -oxidací v mitochondriích. Tudíž je k dispozici omezené množství pro její konverzi na kyseliny s velmi dlouhým řetězcem - eikosapentaenovou kyselinu (EPA; 20:5) a dokosahexaenovou kyselinu (DHA; 22:6). (Kaur et al., 2014)

Konverze ALA na EPA je poměrně rychlá a měřitelná během několika dnů po konzumaci ALA ve stravě. DHA je tvořena pomaleji. Pokud tělo přemění ALA na EPA a DHA, pak nejsou tyto látky vyžadovány ve stravě. Naopak pokud tělo konvertuje v nedostatečné míře nebo vůbec, musíme přijímat zdroje, které mohou poskytnout EPA a DHA (zejména mořské ryby). (Connor, 1999; Kaur et al., 2014)

EPA má antiarytmický účinek na indukovanou ventrikulární tachykardii a fibrilaci. Dalším významným účinkem EPA je její antitrombotický účinek vlivem inhibice *cyklooxygenasy*, která je mimo jiné zodpovědná za konverzi AA na tromboxan A_2 , což vede k tvorbě méně lepivých krevních destiček. (Connor, 1999)

Vzhledem k tomu, že DHA je hlavní složkou fosfolipidových membrán mozku a sítnice, její nedostatek v těchto orgánech se odráží v jejich funkci. Kromě toho je DHA důležitá

pro tvorbu spermií a má protizánětlivé účinky díky produkci protizánětlivých mediátorů (resolviny, protektiny a maresiny). Obdobně jako EPA má i DHA protektivní účinky na srdce. (Connor, 1999)

Stručně řečeno, strava bohatá na kyselinu ALA je zvláště důležitá, protože tato kyselina se podílí na vývoji mozku a sítnice a má antiarytmické a antitrombotické účinky, které zabraňují srdeční zástavě u pacientů s ischemickou chorobou srdeční. Jiné potenciální účinky této kyseliny, které chrání proti ischemické chorobě srdce, zahrnují inhibici migrace makrofágů, protizánětlivý účinek omezením produkce cytokinů, inhibici buněčných růstových faktorů v arteriální stěně a zvýšení uvolňování oxidu dusnatého z endotelu.

Nedostatek ω -3 mastných kyselin je zdůrazněn tehdy, když je ve stravě současně přítomen vysoký obsah LA, která má tendenci inhibovat syntézu DHA z kyseliny ALA, což může mít za následek rozvoj neurodegenerativních poruch a kardiovaskulárních onemocnění, včetně cévní mozkové příhody. (Blondeau et al., 2015; Connor, 1999)

Obdobně může být nedostatkem DHA způsobeno zhoršení zraku a vyvolání předčasného nebo zrychleného stárnutí sluchového systému. (Bourre, 2004)

3. EIKOSANOIDY

Eikosanoidy poskytují spojení mezi polynenasycenými mastnými kyselinami, zánětem a imunitním systémem. Jsou to látky podobné hormonům pocházející z mastných kyselin obsahujících 20 atomů uhlíku („eicosa“=dvacet), jako je kyselina dihomo- γ -linolenová (DGLA, 20:3, ω -6), kyselina arachidonová (AA, 20:4, ω -6) a kyselina eikosapentaenová (EPA, 20:5, ω -3). Eikosanoidy zahrnují prostaglandiny (PG), prostacykliny (PI), thromboxany (TX) a leukotrieny (LT). (Calder, 2001)

Důležitým prekurzorem pro syntézu je zejména AA, jejímž zdrojem je esenciální kyselina linolová. Esenciální kyselina α -linolenová slouží jako prekurzor pro EPA resp. DHA, z nichž jsou eikosanoidy tvořeny v menším množství a s mírně odlišnou strukturou. Z tohoto důvodu se může nedostatek esenciálních mastných kyselin odrazit i v poklesu syntézy eikosanoidů. (Matouš et al., 2010)

Téměř všechny buňky v lidském těle, s výjimkou erytrocytů, mohou vytvářet eikosanoidy. K jejich tvorbě dochází v případě, že jsou buňky aktivovány mechanickým poškozením, specifickým cytokinem, či růstovým faktorem. Eikosanoidy nejsou nikde skladovány, ale jsou syntetizovány „*de novo*“ z volných mastných kyselin. (Funk, 2001)

Nomenklatura eikosanoidů souvisí s počtem dvojných vazeb ve struktuře. Například prostaglandiny odvozené od AA obsahují v molekule dvě dvojně vazby, a proto je řadíme do série 2. Prostaglandiny odvozené od EPA obsahují v molekule tři dvojně vazby, proto je řadíme do série 3. Obdobně leukotrieny pocházející z AA jsou kategorizovány do série 4, zatímco leukotrieny z EPA jsou řazeny do série 5. (Kaur et al., 2014)

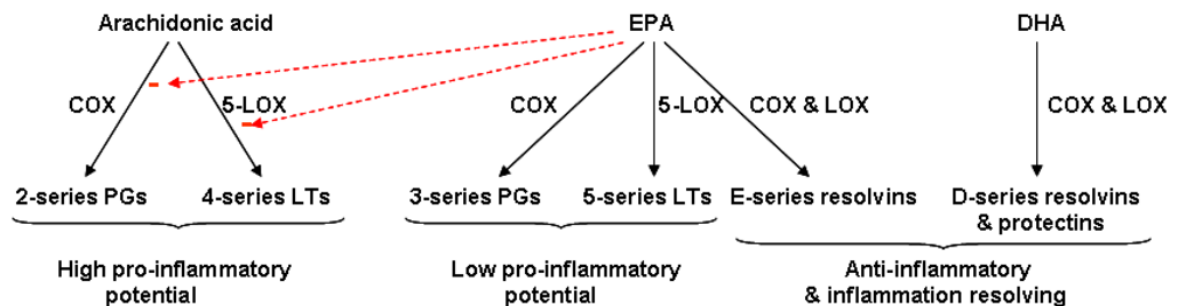
Zvláštní skupinu tvoří protizánětlivé sloučeniny tzv. SPM (specialized pro-resolving mediators), které zahrnují lipoxiny, resolviny, maresiny a protektiny. Tyto sloučeniny jsou tvořeny společně s eikosanoidy a mohou pocházet z AA (lipoxiny), EPA (resolviny) a DHA (resolviny, maresiny a protektiny). (Maehre et al., 2015)

Metabolické dráhy pro tvorbu eikosanoidů a SPM jsou vzájemně podobné. Syntéza začíná uvolněním FA z membránových fosfolipidů za účasti *fosfolipasy A₂*. Do vlastní

syntézy je zapojeno několik enzymů: *lipoxygenasy* (LOX), *cyklooxygenasy* (COX) a *cytochrom P-450* (CYP450). (Maehre et al., 2015)

Jak je znázorněno na následujícím Obr. 8, eikosanoidy vykazují různé účinky. Ty, které pocházejí z AA, jsou z velké míry prozánětlivé. Eikosanoidy odvozené z EPA (resp. DHA) jsou obecně méně zánětlivé nebo dokonce protizánětlivé. (Kaur et al., 2014)

Obr. 8 Tvorba lipidových mediátorů z AA, EPA a DHA



Popis: Z arachidonové kyseliny vznikají enzymatickou přeměnou vysoce prozánětlivé mediátory - prostaglandiny série 2 a leukotrieny série 4. Z EPA vznikají méně zánětlivé prostaglandiny série 3, leukotrieny série 5 a navíc protizánětlivé resolviny řady E. Z DHA vznikají protizánětlivé protektiny a resolviny řady D.

Zdroj: (Calder, 2010)

3.1 Dráhy vzniku eikosanoidů

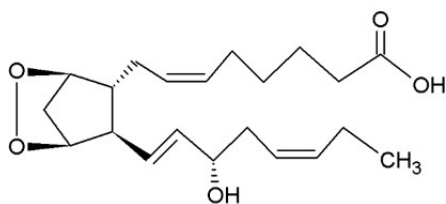
3.1.1 Cyklooxygenasová dráha

Prostaglandiny, prostacykliny a tromboxany (souhrnně označovány jako prostanoidy) vznikají cyklickou cestou, takzvanou cyklooxygenasovou. Pro syntézu těchto látek je hlavním zdrojem AA. Ta je navázána v membránových glycerofosfolipidech v poloze 2, ze které je hydrolyticky odštěpena pomocí enzymu *fosfolipasy A₂*. Volná AA je poté enzymaticky přeměněna prostřednictvím *prostaglandin G/H-synthasy* (více známá pod pojmem *cyklooxygenasa*) na prostaglandin H₂ (PGH₂) a z něj se vytvářejí jednotlivé prostanoidy (viz Obr. 11).

Cyklooxygenasa (COX) má dvě hlavní isoformy: COX-1 a COX-2. Hlavním principem činnosti tohoto enzymu je odstranění dvou dvojných vazeb C=C z molekuly FA (s tím souvisí i rozdělení eikosanoidů do jednotlivých sérií). Vlastní syntéza eikosanoidů začíná vložením dvou molekul kyslíku do FA za vzniku cyklopentanové kruhové struktury mezi C₈ a C₁₂ a kyslíkového mostu mezi C₉ a C₁₁. Kromě toho je hydroperoxy skupina vložena do S-chirality na C₁₅.

V případě, že výchozí látkou pro syntézu je EPA, vznikají prostanoidy série 3, viz Obr. 9. Meziproduktovou sloučeninou je v tomto případě prostaglandin PGG₃, který se rychle redukuje *peroxidasou* na PGH₃. Tkáňově specifické enzymy poté přeměňují PGH₃ na ostatní PG, PI a TX. (Kaur et al., 2014; Maehre et al., 2015)

Obr. 9 Prostaglandin G₃ odvozený od EPA



Zdroj: (Maehre et al., 2015)

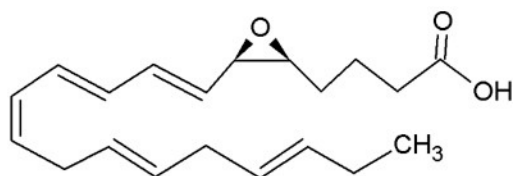
Obě isoformy enzymu COX mohou být acetylovány aspirinem, přičemž COX-1 se deaktivuje. Naopak aspirinem acetylovaný COX-2 (ASA-COX-2) může katalyzovat vložení hydroperoxy skupiny do R-chirality u C₁₈ v EPA vedoucí k tvorbě 18R-hydroperoxy-eikosapentaenové kyseliny (18R-HpEPE). Tento peroxid je pak převeden na resolviny E₁ a E₂ několika jinými enzymatickými reakcemi zahrnujícími *peroxidasy*, 5-LOX a *epoxidasy*. Aspirinem acetylovaný COX-2 může také vyvolat podobný proces s molekulou DHA, což vede k tvorbě resolinů D₁-D₄ nebo neuroprotektinu NPD₁. (Maehre et al., 2015)

3.1.2 Lipoxygenasová dráha

Leukotrieny vznikají na rozdíl od prostanoidů lineární cestou, takzvanou *lipoxygenasovou*, která probíhá v leukocytech, trombocytech, žírných buňkách a makrofázích za účasti enzymu *lipoxygenasy* (LOX). (Matouš et al., 2010)

Existují tři hlavní *lipoxygenasy* (5-, 12- a 15-LOX), které se podílejí nejen na tvorbě leukotrienů, ale i na SPM. Pro syntézu těchto látek je opět nutné nejdříve uvolnit FA z membránových fosfolipidů prostřednictvím *fosfolipasy* A_2 . Poté *lipoxygenasa* katalyzuje inzerci hydroperoxy skupiny v uhlíkatém řetězci FA bez odstranění dvojně vazby C=C. Číslování LOX odpovídá atomu C, na kterém se inzerce provádí. Pokud je výchozí látkou EPA, tak výsledné sloučeniny jsou hydroperoxyeikosapentaenové kyseliny (HpEPE), které se dále rychle redukují na hydroxyeikosapentaenové kyseliny (HEPE). Nejběžnější produkty získané z EPA prostřednictvím lipoxygenasové dráhy jsou leukotrieny série 5 (LTA_5), viz Obr. 10. Jejich utváření je katalyzováno 5-LOX. Několik enzymatických reakcí v různých buňkách pak převede LTA_5 na jiný LT, konkrétně LTB_5 , LTC_5 , LTD_5 a LTE_5 . Pokud je výchozí látkou AA, vznikají leukotrieny série 4 a jejich antagonisté – lipoxiny, viz Obr. 11. Také DHA může působit jako substrát pro resolvinu řady D, spolu s maresiny a neuroprotektiny D_1 . 12-LOX katalyzuje produkci maresinu-1 (Mar-1), zatímco 15-LOX katalyzuje tvorbu neuroprotektinu D_1 (NPD_1) a D-sérii resolinů (D_1 až D_6). (Kaur et al., 2014; Maehre et al., 2015)

Obr. 10 Leukotrien A_5 odvozený od EPA



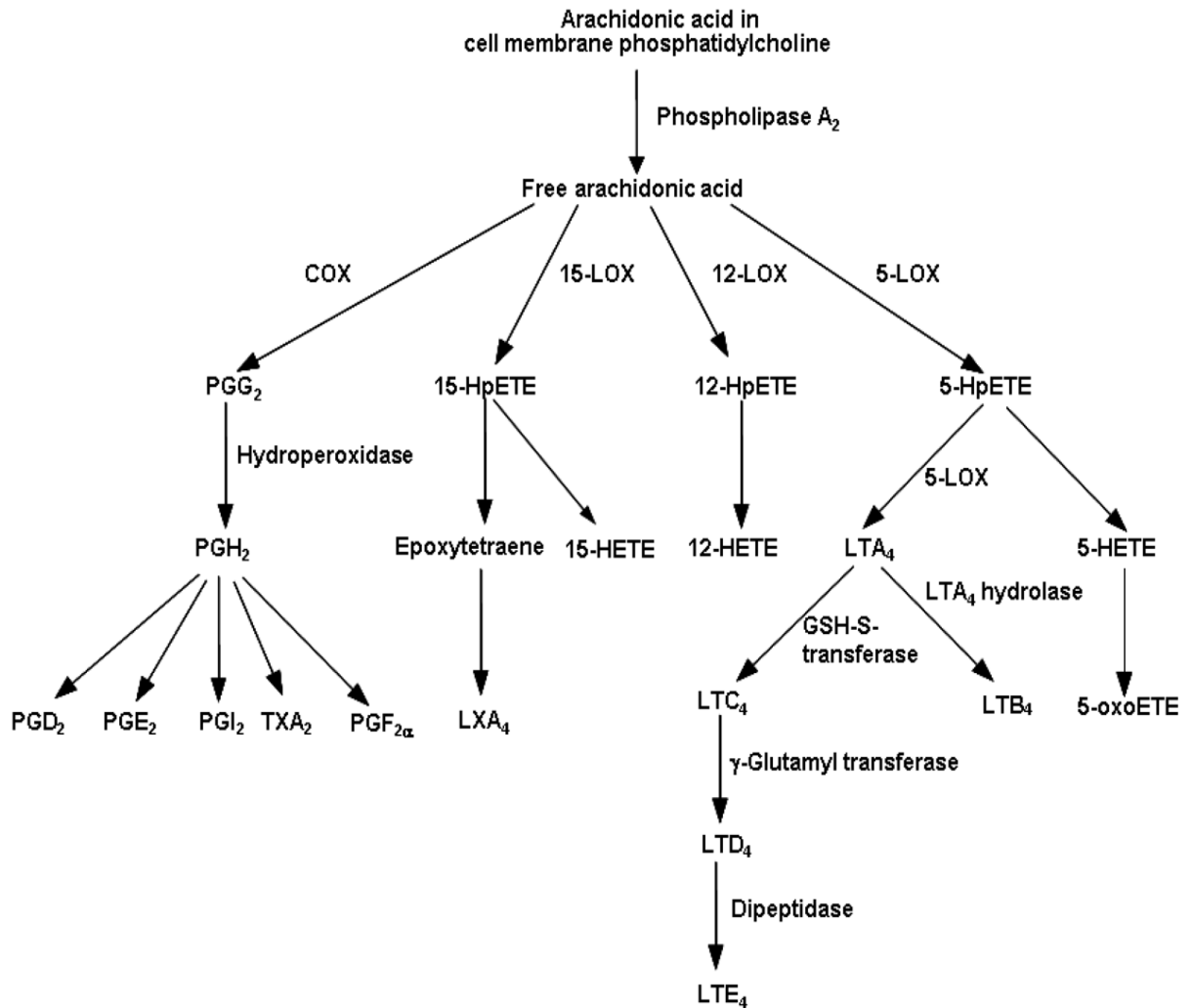
Zdroj: (Maehre et al., 2015)

3.1.3 Cesta cytochromu P-450 (CYP450)

Třetí enzymatickou cestou důležitou pro metabolizaci PUFA je CYP450. Zde *CYP monooxidasy* vkládají kyslík do AA, EPA nebo DHA, čímž se získá buď hydroxylovaná

nebo epoxidovaná FA. Hydroxylace probíhá na C₁₉ nebo C₂₀ v EPA a C₂₁ nebo C₂₂ v DHA, zatímco epoxidace může probíhat u každé dvojné vazby mastné kyseliny. Tato cesta může rovněž podporovat tvorbu resolvinů z EPA bez účasti aspirinu. Dochází k vložení hydroperoxy skupiny do S-chiralitě C₁₈, čímž vzniká 18-S-HpEPE. Tato sloučenina je dále přeměněna *peroxidasami*, 5-LOX a *epoxidasami* na resolviny. (Maehre et al., 2015)

Obr. 11 Metabolické dráhy kyseliny arachidonové



Popis: Arachidonová kyselina je uvolněna z fosfolipidu buněčné membrány pomocí *fosfolipasy* A₂, poté je enzymaticky přeměněna mechanismy popsány výše.

COX - *cyklooxygenasa*, LOX - *lipoxygenasa*, HETE - kyselina hydroxyeikosatetraenová, HpETE - kyselina hydroperoxyeikosatetraenová, LT - leukotrien, PG - prostaglandin, TX - tromboxan, LX – lipoxin

Zdroj: (Calder, 2010)

3.2 Účinky eikosanoidů

Eikosanoidy jsou hlavní cestou, kterou EFA působí v těle. Ovlivňují mnoho fyziologických procesů. Uplatňují se zejména při zánětlivé reakci, kdy ovlivňují tělesnou teplotu, intenzitu bolesti a srážení krve. Dále se podílejí na kontrakci hladké svaloviny, činnosti střev či dělohy. Inhibují sekreci žaludeční kyseliny HCl a současně podporují tvorbu ochranného žaludečního hlenu. Také ovlivňují permeabilitu cév a regulují krevní tlak. (Harizi et al., 2008; Kaur, 2014)

Eikosanoidy působí jak na buňku, která je tvoří, tak na buňky sousední. Své účinky vykazují vazbou na membránové receptory, čímž dochází ke zvýšení nebo snížení rychlosti tvorby cytosolických druhých posílů (cAMP, Ca²⁺ a inositolfosfát), aktivaci specifické *proteinkinasy* nebo změně membránového potenciálu. (Harizi et al., 2008; Koolman a Röhm, 2012)

Klasické eikosanoidy hrají důležité homeostatické role, proto mají často protichůdné účinky. Například TXA₂ hraje roli v homeostatické agregaci krevních destiček a v odpovědi na poranění. Naproti tomu PGI₂ produkovaný endotelovými buňkami inhibuje agregaci krevních destiček a podporuje vazodilataci, viz Tab. 2. (Dennis a Norris, 2015)

3.2.1 Mechanismy účinku eikosanoidů odvozených od AA

3.2.1.1 Prostaglandiny

Existují čtyři hlavní bioaktivní prostaglandiny: prostaglandin PGE₂, PGD₂, PGF_{2α} a PGI₂. Z buněk jsou uvolňovány převážně prostřednictvím prostaglandinového transportéru. (Funk, 2001)

PGE₂ je jedním z nejvíce produkovaných prostaglandinů. Svou vazbou na receptory může regulovat funkci mnoha typů buněk, jako jsou makrofágy, dendritické buňky, T a B lymfocyty. Za fyziologických podmínek je PGE₂ důležitým mediátorem mnoha biologických funkcí, jako je regulace imunitní reakce, krevního tlaku, gastrointestinální integrity, ovulace a oplodnění. V zánětu je PGE₂ zapojen do všech procesů vedoucích ke klasickým příznakům zánětu: zarudnutí, otok, horečka a bolest. Zarudnutí a otok je výsledkem zvýšení průtoku krve do zanícené tkáně pomocí dilatace a zvýšené

permeability cév. Bolest je výsledkem působení PGE₂ v periferních senzorních neuronech a na centrálních místech v míše a mozku. Obdobně v reakci na podráždění centra termoregulace v mozku vzniká i horečka. PGE₂ může vykazovat účinky nejen prozánětlivé, ale rovněž protizánětlivé. (Funk, 2001; Ricciotti a Fitzgerald, 2011) Je totiž účinným inhibítozem produkce dvou prozánětlivých cytokinů (TNF- α a IL-1), také inhibuje 5-LOX a tak snižuje produkci leukotrienů 4. řady a indukuje 15-LOX, což podporuje tvorbu lipoxinů, které mají protizánětlivé účinky. Porušená syntéza nebo degradace této látky byla spojena s celou řadou patologických stavů. (Calder, 2009)

PGD₂ je syntetizován periferními tkáněmi – především aktivovanými žírnými buňkami, které podporují akutní alergické reakce a astma. Receptor pro PGD₂ je exprimován na bronchiálním epitelu v plicích a byl navržen k zprostředkování produkce chemokinů a cytokinů, které aktivují prozánětlivé lymfocyty a eozinofily, což vede ke vzniku zánětu dýchacích cest a hyperaktivity pozorované při astmatu. PGD₂ také vyvolává bronchokonstrikci. Na syntéze se rovněž podílí dendritické buňky a mozková tkáň, kde se PGD₂ podílí na regulaci spánku, včetně vnímání bolesti. (Funk, 2001; Ricciotti a Fitzgerald, 2011)

PGF_{2 α} hraje důležitou roli v ženském reprodukčním systému. Uplatňuje se zejména při ovulaci, luteolýze (zánik žlutého tělíska), kontrakci hladkého svalu dělohy a iniciaci porodu. Je tvořen nejen dělohou ale i pupeční šňůrou. Kardiovaskulární rizikové faktory, včetně diabetu a obezity, byly variabilně spojeny se zvýšením metabolitů PGF_{2 α} v tělesných tekutinách společně s IL-6 a proteiny akutní fáze. (Ricciotti a Fitzgerald, 2011)

PGI₂ (prostacyklin) je protisrážlivá látka a je obecně jedním z nejdůležitějších prostanoidů, který reguluje kardiovaskulární homeostázu. Je produkován cévní stěnou (resp. endotelovými buňkami) a jeho hlavní funkcí je vazodilatace a inhibice agregace trombocytů, dále umožňuje adhezi leukocytů a proliferaci buněk hladké svaloviny cév. Tyto účinky jsou zprostředkovány přes specifické receptory, které jsou exprimovány v ledvinách, játrech, plicích, trombocytech, srdci a aortě. Vedle kardiovaskulárních účinků je PGI₂ důležitým mediátorem edému a bolesti, které doprovázejí akutní zánět. PGI₂ je nejhojnější prostanoid v synoviální tekutině u pacientů s artritickými kolenními klouby. (Murray et al., 2002; Ricciotti a Fitzgerald, 2011)

3.2.1.2 Tromboxany (TX)

TXA₂ je tvořen převážně trombocyty za pomoci COX-1, ale může být také produkován makrofágy za pomoci COX-2. Zprostředkovává několik fyziologických a patofyziologických odpovědí, včetně adheze a agregace destiček při srážení krve, vazokonstrikce a proliferace hladké svaloviny a aktivace endoteliálních zánětlivých odpovědí. (Maehre et al., 2015)

Vzhledem k tomu, že TXA₂ je nestabilní metabolit AA s poločasem rozpadu asi 30 sekund, musí působit blízko míst své syntézy. (Funk, 2001) Poté se neenzymaticky degraduje na biologicky neaktivní TXB₂.

3.2.1.3 Leukotrieny

Leukotrieny jsou vyráběny převážně granulocyty, makrofágy a žírnými buňkami, které jsou aktivované imunitními komplexy nebo bakteriálními peptidy. V aktivované buňce dojde k přeměně AA na LTA₄ - ten je přeměněn na LTB₄, který může být přenesen transportérem ven z buňky, kde může vyvolat chemotaxi neutrofilů a adhezi leukocytů k endotelovým buňkám. LTA₄ může být přeměněn také na LTC₄, který je poté metabolizován na další typy leukotrienů série 4. (Funk, 2001)

Leukotrieny způsobují permeabilitu cév a aktivaci leukocytů nejen při zánětlivých reakcích, ale i při astmatu. Směs leukotrienů C₄, D₄ a E₄ tvoří pomalu reagující anafylaktickou substanci (SRS-A), která způsobuje mnohonásobně silnější bronchokonstrikci než histamin nebo prostaglandiny. (Murray et al., 2002)

Tab. 2 Přehled účinků jednotlivých eikosanoidů

Vazokonstrikce	PGF ₂ , TXA ₂ , LTC ₄ , LTD ₄
Vazodilatace	PGI ₂ , PGE ₂ , PGD ₂
Agregace krevních destiček	TXA ₂
Antiagregace krevních destiček	PGE ₁ , PGI ₂
Bronchokonstrikce	PGF _{2α} , TXA ₂ , LTC ₄ , LTD ₄
Bronchodilatace	PGE ₂ , PGI ₂
Nevolnost, průjem	PGE ₁ , PGF _{2α}
Motilita střev	PGE ₁ , PGF _{2α}
Inhibice vylučování žaludeční kyseliny	PGE ₂ , PGI ₂
Kontrakce dělohy, porod	PGE ₂ , PGF ₂ , TXA ₂
Filtrace a průtok krve ledvin	PGH ₂ , PGE ₁ , PGI ₂
Zvýšení hypotalamické a hypofyzární sekrece hormonů	PGE ₁ , PGE ₂

Zdroj: vlastní zpracování podle (Harizi et al., 2008)

3.3 Regulace tvorby eikosanoidů

Omega-3 mastné kyseliny s dlouhým řetězcem (EPA a DHA) a GLA potlačují zánětlivé odpovědi snížením tvorby eikosanoidů odvozených od AA nebo jejich úplnou inhibicí exprese. Dochází k tomu třemi mechanismy: zejména vytěsněním molekul AA, kompetitivní inhibicí *fosfolipas* a působením protilátek. (Kaur et al., 2014; Maehre et al., 2015)

Před více než sto lety byly objeveny léky, které se zaměřují na eikosanoidní dráhy. Jedná se o nesteroidní protizánětlivé léky, známé jako NSAID, které se používají pro zmírnění horečky, bolesti, otoku a astmatických stavů. Aspirin je nejstarší z mnoha účinných léků, které byly uvedeny na trh. Objev, že NSAID inhibují syntézu prostaglandinu inhibicí COX, vedl k vývoji NSAID specifických pro COX-1 a COX-2. Inhibice COX je zprostředkována kovalentní acetylací serinového zbytku. To blokuje správný přístup a orientaci substrátu na aktivním místě. COX-1-specifické inhibitory

mohou způsobit žaludeční toxicitu a zpoždění srážení krve, proto je dlouhodobé užívání NSAID spojeno s gastrointestinálními komplikacemi, jako je ulcerace. Z toho důvodu byly vyvinuty COX-2-specifické inhibitory („koxiby“), které zamezují žaludeční toxicitě a podporují agregaci krevních destiček, avšak výsledná vaskulární nerovnováha PGI₂ a TXA₂ byla spojena se zvýšením rozvoje infarktu myokardu a cévní mozkové příhody u takto léčených pacientů. Nejsilnější specifický inhibitor COX-2, rofecoxib, byl odstraněn ze světových trhů před třinácti lety kvůli kardiovaskulárnímu riziku. (Dennis a Norris, 2015; Funk, 2001)

Existují i léky, které inhibují cestu 5-LOX, což je hlavním cílem pro léčbu alergických a astmatických stavů. Nejznámějším leukotrienovým inhibitorem je zileuton. Dalšími klinicky významnými léky při astmatu jsou montelukast a zafirlukast, které blokují vazbu LTD₄ na receptor. (Dennis a Norris, 2015; Funk, 2001)

3.4 Specializované lipidové mediátory - SPM

Pokroky ve studiu mechanismů uplatňujících se při řešení akutního zánětu odhalily novou skupinu endogenně produkovaných specializovaných lipidových mediátorů, tzv. SPM (specialized pro-resolving mediators), které zahrnují oddělené skupiny protizánětlivých molekul: lipoxiny, resolviny, protektiny a maresiny. Tyto látky jsou důležité pro lidský organismus, protože se podílejí na rozpoznání a ukončení akutní zánětlivé reakce a brání jejímu přechodu v chronický zánět. Tím zamezují rozvoji některých onemocnění. Také jsou zodpovědné za obnovu normální tkáňové funkce. (Serhan, 2014)

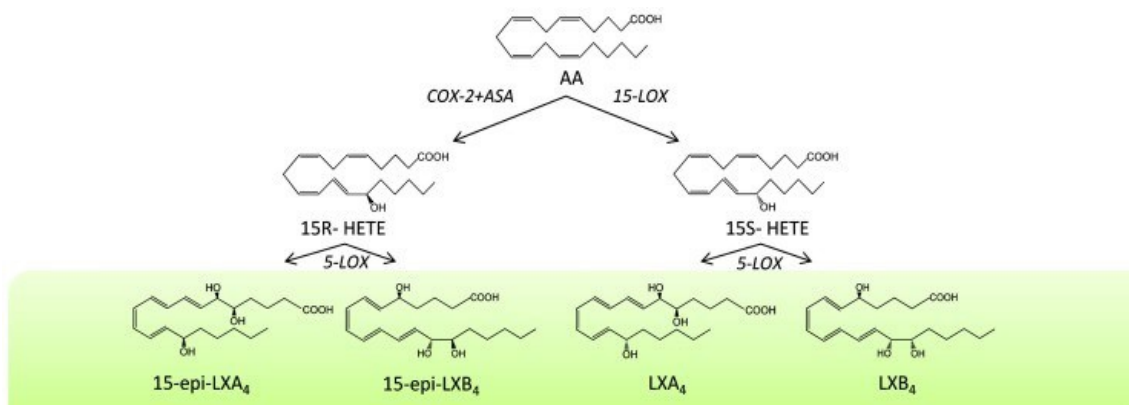
Mezi nejdůležitější účinky SPM patří:

- snížení migrace aktivovaných imunitních buněk (zejména neutrofilů) na poškozený endotel
- suprese produkce prozánětlivých cytokinů (IL-1, IL-6, IL-8 a TNF- α)
- vstřebání zánětlivého exudátu a celková reparace tkáně prostřednictvím stimulace aktivity fagocytárních monocytů/makrofágů (Nowak, 2010)
- potlačení tvorby volných radikálů (Das, 2010a)

3.4.1 Lipoxiny (LX)

Lipoxiny jsou tvořeny lipoxygenasovou dráhou společně s leukotrieny z AA, viz Obr. 12. V současné době byly identifikovány dva typy lipoxinů: LXA₄ a LXB₄. Ačkoliv lipoxiny A a B jsou strukturálně podobné, pouze LXA₄ a jeho epimer 15-epi-LXA₄ stimulují ALX receptor. Biologické účinky vyplývající ze stimulace receptoru ALX se liší v závislosti na místě jeho výskytu. Například v případě neutrofilů dochází k inhibici jejich chemotaxe a degranulace. V případě monocytů/makrofágů je naopak podpořena chemotaxe a fagocytóza apoptotických polymorfonukleárních leukocytů. (Nowak, 2010)

Obr. 12 Syntéza lipoxinů a jejich epimerů



Popis: Kyselina arachidonová (AA) se převede 15-lipoxygenasou (15-LOX) na 15S-hydroxyeikosatetraenovou kyselinu (15S-HETE), která se rychle převede pomocí 5-lipoxygenasy (5-LOX) na LXA₄ a LXB₄. Tvorba 15-epi-LXA₄ a 15-epi-LXB₄ z 15R-hydroxyeikosatetraenové kyseliny (15R-HETE) se může také objevit po acetylaci cyklooxygenasy-2 aspirinem (ASA-COX-2).

Zdroj: převzato a upraveno dle (Rius et al., 2012)

Nevýhodou lipoxinů je, že „*in vivo*“ podstupují velmi rychlou enzymatickou inaktivaci. Tato vlastnost zabraňuje použití exogenních lipoxinů jako protizánětlivých léků. Pokračují však pokusy o použití syntetických a metabolicky stabilních analogů lipoxinů. (Nowak, 2010)

3.4.2 Resolviny (Rv)

Resolviny jsou odvozeny od ω -3 PUFA a existují jako dvě série (D a E). Resolviny řady D jsou produkty metabolismu DHA a vznikají prostřednictvím aktivity enzymu 15-LOX. Resolviny řady E jsou syntetizovány z EPA pomocí ASA-COX-2 nebo CYP450. Celý přehled je znázorněn na Obr. 13. (Russell a Schwarze, 2014)

RvE1 a RvE2 regulují, či přímo inhibují transendoteliální migraci neutrofilů do oblasti zánětu, stimulují makrofágovou fagocytózu k usmrcení apoptotických neutrofilů a snižují uvolňování prozánětlivých cytokinů. Podporují katabázi, tj. ústup příznaků onemocnění nebo stádium zániku. Oba resolviny mají po intravenózním podání podobnou aktivitu, ale po intraperitoneálním podání je RvE1 účinnější než RvE2. RvE1 navíc ovlivňuje agregaci krevních destiček a inhibuje mobilizaci eosinofilů při alergické reakci. (Kohli a Levy, 2009; Nowak, 2010)

3.4.3 Protektiny

Protektiny jsou generovány pouze z DHA cestou zprostředkovanou 15-LOX, viz Obr. 13. Za fyziologických podmínek se biosyntéza protektinů vyskytuje primárně v těch strukturách, které obsahují mnoho DHA. (Russell a Schwarze, 2014)

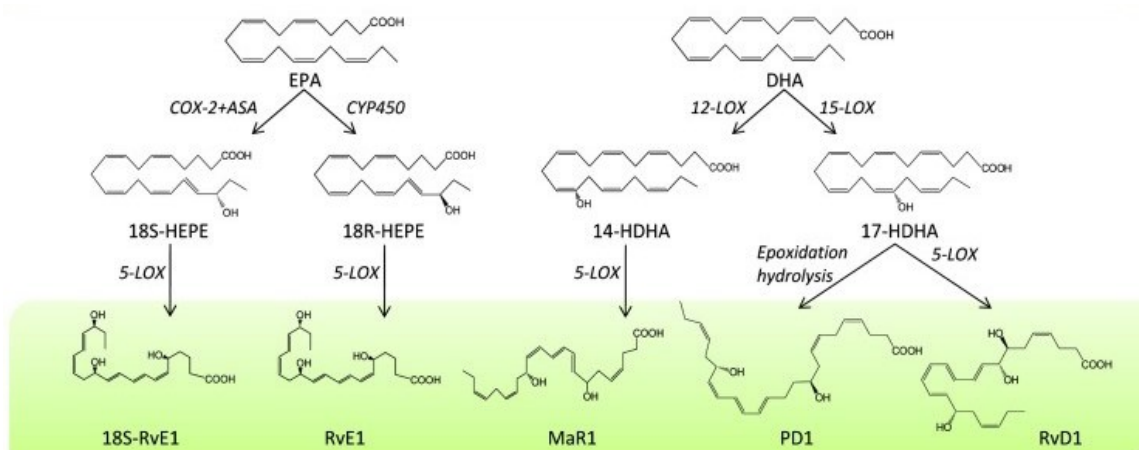
Protektin D1 (PD1) je syntetizován lidskými mononukleárními buňkami periferní krve a pomocnými T-lymfocyty. Pokud dochází k biosyntéze nervovou tkání, produktem je sloučenina s názvem neuroprotektin D1 (NPD1). Ten má ochranné vlastnosti na centrální nervový systém (CNS), včetně sítnice. Význam těchto neuroprotektivních vlastností spočívá v neutralizaci apoptózy buněk indukovaných oxidačním stresem. Také se účastní procesu zánětu, kde se podílejí např. na inhibici exprese genů kódujících prozánětlivé sloučeniny (IL-1, COX-2, apod.). Zatím ale nebyl identifikován žádný specifický receptor NPD1/PD1, kterým by protektiny vyvíjely své biologické aktivity. (Kohli a Levy, 2009; Nowak, 2010)

Předpokládá se, že absence (neuro)protektinů může přispět k urychlení vývoje degenerativních chorobných stavů včetně Alzheimerovy choroby. (Nowak, 2010)

3.4.4 Maresiny (MaR)

Maresiny jsou nejnovější skupinou identifikovaných lipidových mediátorů. Jsou produkovány lidskými makrofágy, přičemž vznikají cestou 12-LOX z DHA, viz Obr. 13. Maresiny se svými vlastnostmi podobají resolvinům, ale v tlumení zánětlivé odpovědi jsou účinnější. Slouží ke snížení akumulace granulocytů do oblasti zánětu v důsledku stimulace fagocytární aktivity makrofágů, a také snižují oxidační stres. (Nowak, 2010)

Obr. 13 Syntéza resolvinů, protektinů a maresinů



Popis: Omega-3 mastná kyselina eikosapentaenová se konvertuje na 18-hydroperoxy-EPE (18-HEPE) pomocí aspirinem-acetylovaného COX-2 nebo prostřednictvím cytochromu P-450 (CYP450) a následně se transformuje 5-LOX na 18S- nebo 18R-resolvin (Rv) E1. DHA se převede na 17-hydroxy-DHA (17-HDHA) pomocí 15-LOX, následně se tato sloučenina transformuje 5-LOX na RvD1 a epoxidační hydrolyzou na protektin D1 (PD1). Nakonec se DHA transformuje 12-LOX na 14-hydroxy-DHA (14-HDHA) a 5-LOX na maresin 1 (MaR1).

Zdroj: (Rius et al., 2012)

4. STRAVA A EFA

Esenciální mastné kyseliny jsou součástí naší stravy od počátku lidského života. Staré populace konzumovaly zhruba stejná množství ω -6 a ω -3 FA (poměr 1-2 : 1) a mnohem menší množství nasycených tuků a *trans*-mastných kyselin než současné západní populace. (Simopoulos, 1999)

Současná strava je velmi bohatá na ω -6 FA kvůli snížené spotřebě ryb a zvýšené spotřebě potravinářských polotovarů. Proto se poměr ω -6 ku ω -3 mastným kyselinám zvýšil až na 20-30 : 1. Protože přísun vyšších dávek ω -6 FA zvyšuje plazmatické koncentrace metabolických produktů AA (což přispívá nejen k tvorbě trombů a ateromů v cévách, ale i k rozvoji alergických a zánětlivých onemocnění), je důležitý přísun ω -3 FA, které neutralizují tyto škodlivé účinky. Z toho vyplývá, že vyvážený příjem ω -6 a ω -3 mastných kyselin je pro zdraví důležitý. (Yashodhara et al., 2009)

Zdroje EFA a jejich metabolitů jsou uvedeny v Tab. 3.

Tab. 3 Zdroje EFA a PUFA v potravinách rostlinného a živočišného původu:

omega-6	
LA	slunečnice, sója, sezam, kukuřice, vlašské ořechy
GLA	pupalka dvouletá, černý rybíz, brutnák lékařský
AA	vejce, vnitřnosti, mořští živočichové
omega-3	
ALA	lněná semínka, vlašské ořechy, řepka, dýňová semínka, sója
EPA a DHA	makrela, sardinka, losos, sled'

Zdroj: převzato od (Mourek, 2007)

LA a ALA jsou nepostradatelnou (esenciální) složkou naší stravy. Protože k jejich syntéze nemáme enzymatické vybavení, musí se jejich zisk zajistit potravou. Významným zdrojem EFA jsou zejména rostlinné oleje, viz Tab. 4. Rostliny jsou totiž, na rozdíl od lidí, schopné tvořit dvojnásobné vazby i za C_9 . (Koolman a Röhm, 2012)

Tab. 4 Obsah FA v nepoužívanějších rostlinných olejích (% ze sumy veškerých FA):

Druh oleje	SFA (%)	MUFA (%)	PUFA (%)	LA (%)	ALA (%)
Řepkový (bezerukový)	8,5	59,5	32,0	21	10
Olivový	20,8	64,3	14,8	9,5	1
Sojový	14,9	23,1	61,9	56	8
Slunečnicový	13,3	23,5	64,1	63	pod 0,3
Lněný	10	20	70	-	-

Zdroj: převzato a upraveno dle (Mourek, 2007), (Velíšek a Hajšlová, 2009), (Komprda, 2009)

Kvalita olejů, doba trvanlivosti a obsah prospěšných látek jsou ovlivněny procesem zpracování oleje. Proto bychom měli používat oleje nerafinované a za studena lisované, neboť jsou zdravější. Oleje by také neměly být vystaveny kyslíku, teplu a světlu, jinak oxidují. (Frej, 2004) ALA obsažená v olejích je na tyto faktory velmi citlivá, ve srovnání s LA je zničena až 5x rychleji. (Kaur et al., 2014)

Ryby a další mořské plody jsou rovněž důležitými zdroji EFA (zejména ω -3 FA), viz Tab. 5. Ryby sice nedokáží EFA samy syntetizovat, zato je akumulují ze své potravy, která je převážně rostlinného původu. (Koolman a Röhm, 2012) Navíc většina mořských ryb obsahuje malé množství ω -6 FA, což činí poměr ω -6 : ω -3 velmi nízký. (Maehre et al., 2015)

Tab. 5 Procentuální zastoupení vybraných FA v rybím tuku:

Druh ryby	LA	AA	ALA	EPA	DHA
Sleď	1,1-2,2	0,1-0,7	0,2-1,0	1,2-7,6	2,2-5,4
Sardinky	2,0	-	0,4-1,0	9-35	4-13
Tresčí játra	1-2	-	0,2-1,0	8-14	6-17
Tuňák	1,7	1,8	1,8	7,0	14,8
Makrela	1,4	1,4	2,1	5,3	9,4
Kapr	8,5	4,0	3,0	4,5	1,7

Zdroj: Převzato a upraveno dle (Mourek, 2007)

Přímá konzumace čerstvých potravin je velmi důležitá, a v některých případech dokonce nezbytná, protože v průběhu zpracování potravin a vaření dochází k podstatné ztrátě EFA/PUFA. Některé z těchto mastných kyselin mohou být také vlivem tepelné úpravy a během hydrogenace převedeny na *trans*-mastné kyseliny (TFA), které jsou chemicky podobné spíše plastům, a lidské tělo je nedokáže zužitkovat, proto mohou být pro náš organismus škodlivé. (Das, 2006)

4.1 *Trans*-mastné kyseliny (TFA)

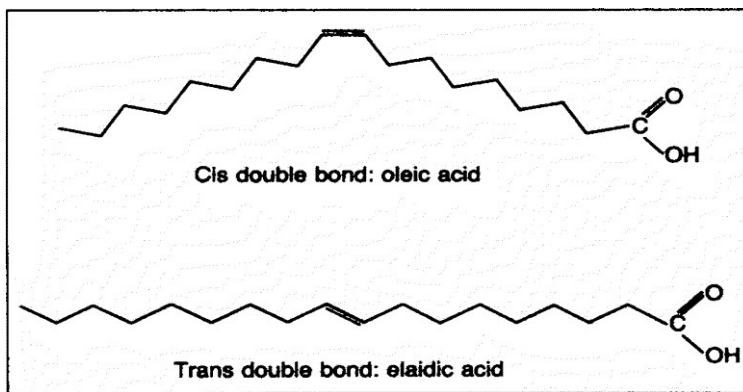
Jak už bylo uvedeno, tyto sloučeniny obsahují ve svém řetězci alespoň jednu dvojnou vazbu v poloze *trans*. Jsou tvořeny působením mikroorganismů v zažívacím ústrojí přežvýkavců, proto je můžeme nalézt v tuku, mase a mléce těchto zvířat. Odtud se pak dostávají do potravního řetězce v podobě masných a mléčných výrobků. Vysoký příjem TFA pochází ze ztužených tuků, které vznikají katalytickou hydrogenací rybích nebo rostlinných olejů. Hydrogenované tuky se nejčastěji používají k přípravě pokrmů ve fast-foodech nebo v cukrářských výrobcích. (Dlouhý a Anděl, 1998)

Trans dvojná vazba je nejčastěji v poloze 9, 10, 11, 12 a to u osmnáctiuhlíkatých kyselin. Proto mezi hlavní představitele TFA patří kyselina elaidová (18:1 n-9t) a *trans*-vakcenová (18:1 n-7t). (Žák et al., 2011)

Dvojná vazba v poloze *cis* mění tvar molekuly, což vede k zakřivení řetězce a vychýlení z osy. Naopak dvojná vazba v poloze *trans* nevede k zakřivení a molekula se podobá nasycené mastné kyselině, ze které je odvozena, viz Obr. 14. (Dlouhý a Anděl, 1998) Proto mají TFA podobný účinek na rigiditu a funkci buněčných membrán. TFA se totiž zabudovávají do fosfolipidů buněčné membrány, což vede nejen ke snížené fluiditě membrán, ale i k omezené vazbě inzulinu na receptor. Následkem toho se rozvíjí rezistence na inzulin, hyperinzulinémie, a také se může zrychlit proces stárnutí.

Obecně je známé, že kyseliny s *trans*-konfigurací jsou pro lidský organismus exogenními kyselinami, které mají vysoký aterogenní účinek a z jisté míry přispívají k rozvoji ischemické choroby srdeční. (Simopoulos, 1999; Žák et al., 2011)

Obr. 14 Znárodnění cis a trans dvojných vazb



Popis: Horní řetězec představuje *cis* dvojnou vazbu kyseliny olejové, spodní řetězec naopak znázorňuje *trans* dvojnou vazbu kyseliny elaidové.

Zdroj: převzato od (Mensink a Katan, 1990)

4.2 Nežádoucí účinky EFA a jejich oxidace

Nežádoucí důsledky na zdraví má nejen dlouhodobý nedostatek, ale i nadměrný přísun EFA a to zejména, pokud nejsou současně přijímány tokoferoly (vit. E), které zabraňují nežádoucí peroxidaci kyselin „*in vivo*“. (Mourek, 2007)

Oxidace tuků probíhá vlivem působení volných radikálů, a to nejen v potravinách při jejich zpracování a skladování, ale i v našem těle. Následkem oxidace dochází k poškození buněčných membrán, které tak ztrácejí své původní vlastnosti, což urychluje proces stárnutí a vede k rozvoji různých onemocnění. (Frej, 2004)

Vzhledem k tomu, že omega tuky jsou velmi náchylné k oxidaci, a navíc výskyt oxidace se zvyšuje s počtem přítomných dvojných vazeb, je potřeba, aby byl náš organismus chráněn před volnými radikály svým antioxidačním systémem. Proto je důležité, abychom konzumovali i dostatečně velké množství antioxidantů, mezi něž patří vitaminy A, C a E, selen, zinek, betakaroten, glutation, apod. (Frej, 2004)

Také je důležité si uvědomit, že EFA a PUFA potřebují pro své optimální působení i mnoho dalších kofaktorů, jako je kyselina listová, vitamín B₁₂, vitamín B₆, tetrahydrobiopterin, hořčík, vápník a L-arginin. (Das, 2010a)

5. VLIV EFA NA ZDRAVÍ A NEMOC

Polynenasycené mastné kyseliny mají obecně pozitivní vliv na zdraví. Kromě toho, že jsou energeticky bohatou živinou a nosičem vitamínů rozpustných v tucích, ovlivňují genovou expresi různých bioaktivních molekul. Také hrají důležitou roli při zprostředkování zánětlivých reakcí tím, že vytvářejí silné prozánětlivé a protizánětlivé látky, včetně eikosanoidů a cytokinů. (Kapoor a Huang, 2006) Příznivé účinky na zdraví mohou být zprostředkovány i změnami ve složení buněčné membrány. Zvýšené začlenění nenasycených mastných kyselin do membránových fosfolipidů zajišťuje větší tekutost membrány, což pomáhá navýšit počet inzulinových receptorů na membráně a snižuje se tak riziko vzniku inzulinové rezistence. (Das, 2006)

5.1 Zánět hraje důležitou roli ve zdraví a nemoci

Zánět je imunitní obranný mechanismus člověka. Můžeme ho popsat jako okamžitou reakci těla na infekci nebo poranění. Zahajuje zabíjení patogenů i reparativní procesy k opravení poškozené tkáně. Pomáhá obnovit homeostázu na infikovaných nebo poškozených místech vlivem interakcí mezi chemickými zánětlivými mediátory a mnoha typy buněk. (Calder, 2009) Typicky se při zánětu vyskytuje zarudnutí, otok, zvýšená teplota, bolest a ztráta funkce tkáně. Tyto znaky se objevují jako důsledek zvýšeného průtoku krve, zvýšeného pohybu leukocytů z krevního oběhu do okolní tkáně a zvýšené propustnosti krevní kapiláry, což umožňuje velkým molekulám (např. komplement, protilátky, cytokiny IL-1, IL-6, IL-8 a TNF- α), aby opustily krevní tok a prošly endoteliální stěnou. Eikosanoidy jsou klíčovými mediátory zánětu. Taktéž jsou zapojeny do modulace intenzity zánětlivých reakcí a době jejich trvání. (Calder, 2001) V místě zánětu se vyskytují i jiné mediátory jako je serotonin, histamin a C-reaktivní protein. (Nowak, 2010)

Zánětlivá odpověď je za normálních okolností dobře regulována. Regulace probíhá tak, aby nezpůsobovala nadměrné poškození hostitele, sama se omezuje a rychle odeznívá. Tato samoregulace zahrnuje aktivaci negativní zpětné vazby. To znamená, že dochází k aktivaci regulačních buněk, inhibici prozánětlivých signálních kaskád, sekreci protizánětlivých cytokinů (IL-4, IL-10 nebo TNF- β) a inhibici uvolňování receptorů pro

zánětlivé mediátory. Při ztrátě regulačních procesů se rozvíjí patologický (chronický, nebo též nekontrolovatelný) zánět - ten může vést až k nenapravitelnému poškození hostitelských tkání a rozvoji závažných onemocnění, mezi něž patří kardiovaskulární onemocnění, rakovina, diabetes, artritida, neurodegenerativní onemocnění atd. (Calder, 2009; Kapoor a Huang, 2006)

5.2 Kardiovaskulární onemocnění

Kardiovaskulární onemocnění (KVO) je společný termín pro poruchy srdce a cév. Dvě nejčastější poruchy jsou: koronární onemocnění srdce a cerebrovaskulární onemocnění (cévní mozková příhoda). Existuje několik rizikových faktorů spojených s rozvojem KVO. Jedná se o dyslipidémii, hypertenzi, kouření tabáku, obezitu a diabetes mellitus. Všechny tyto rizikové faktory jsou spojeny s oxidačním stresem, což je stav, který vzniká při nerovnováze oxidantů (zejména reaktivní druhy kyslíku – ROS a reaktivní formy dusíku - RON) a antioxidantů v těle. Kombinace více faktorů značně zvyšuje riziko vzniku KVO.

Jednou z hlavních příčin KVO je také ateroskleróza, která je klasifikována jako progresivní zánětlivé onemocnění postihující arterie. Zdravé endotelové buňky arterií působí antiaterogenně. Syntetizují a uvolňují adekvátní množství nejen GLA/DGLA/EPA/DHA, ale také oxidu dusnatého, PGI₂, PGI₃ a PGE₁, aby se zabránilo agregaci krevních destiček a snížila se exprese adhezních molekul a produkce prozánětlivých eikosanoidů a cytokinů (IL-1, IL-2, IL-6, TNF- α). Oxid dusnatý a PGI₂ jsou ale snadno inaktivovány působením volných radikálů, což se projevuje proliferací buněk hladké svaloviny v intimě cév, včetně rozvoje zánětu s následnou progresí aterosklerotického plátu. Tento plát je nebezpečný, protože pokud dojde k jeho uvolnění do krevního oběhu v podobě trombů, může způsobit infarkt myokardu nebo cévní mozkovou příhodu. (Das, 2006; Maehre et al., 2015)

Poskytnutí dostatečného množství různých PUFA, zejména omega-3 EPA a DHA, případně omega-6 GLA a DGLA, může obnovit normální fyziologický stav prostřednictvím svých protizánětlivých eikosanoidů a SPM. Navíc PUFA potlačují tvorbu volných radikálů, zpomalují růst aterosklerotického plátu, případně ho stabilizují. Mimo jiné se podílejí i na snížení krevního tlaku a působí antiarytmicky. (Das, 2010a)

Studie de Oliveira Otto et al. (2013) poukazuje na to, že zvýšená konzumace omega-3 FA z mořských živočichů může zabránit rozvoji KVO v multietnické populaci. Avšak ne všechny studie prokázaly pozitivní účinek omega-3 FA na KVO. (BOWEN et al., 2016)

5.3 Dyslipidémie

Dyslipidémie je uznávána jako rizikový faktor pro vývoj aterosklerózy, protože LDL cholesterol se v případě nadbytku usazuje na stěnách artérií a tím snižuje jejich vnitřní průměr.

Většina klinických studií ukazuje, že zvýšený příjem omega-3, buď v podobě mořských ryb, nebo jako potravinové doplňky, snižuje hladiny LDL cholesterolu prostřednictvím inhibice jeho syntézy v játrech. Dalším příznivým účinkem je snížení obsahu plazmatických TAG. Poměr TAG k HDL cholesterolu (tzv. aterogenní index) je důležitý aterogenní rizikový faktor. Bylo zjištěno, že u osob léčených omega-3 FA je tento index nižší. (Maehre et al., 2015; Yashodhara et al., 2009)

5.4 Hypertenze

Hypertenze je spojena se zvýšením periferního cévního odporu. Charakteristická je zvýšená tloušťka arteriální stěny, která je způsobena abnormálním růstem a hypertrofií buněk hladkého svalstva cév. Tento stav může vést až k úmrtí pacienta, pokud není léčený.

Pacienti s hypertenzí mají nízkou hladinu plazmatických koncentrací DGLA, AA, EPA a DHA. Dodání těchto kyselin do těla pacienta snižuje jak systolický, tak diastolický krevní tlak. Všechny uvedené kyseliny jsou totiž prekurzory vasodilatačních a anti-agregačních faktorů PGE₁, PGI₂ a PGI₃. Tyto kyseliny slouží také jako inhibitory systému renin-angiotenzin-aldosteron (snížením adrenální syntézy aldosteronu) a zvyšují syntézu endoteliálního oxidu dusnatého. (Das, 2010b)

5.5 Diabetes mellitus

Diabetes mellitus typu 2 (DM) představuje 90-95% všech případů diabetu. Jedná se o komplexní metabolickou poruchu, která je charakterizovaná chronickou

hyperglykemií. Za hlavní příčinu vzniku tohoto onemocnění je považována inzulinová rezistence a nesprávný životní styl. V různých studiích byl zjištěn heterogenní vliv omega-3 FA na DM. Při experimentech na zvířatech byly získány přínosné výsledky, naopak vliv omega-3 FA na riziko DM u lidí zůstává nejistý. Některé starší studie naznačují, že příjem omega-3 FA příznivě ovlivňuje nejen hladinu krevního cukru, ale snižuje i rezistenci na inzulin. Také bylo prokázáno, že omega-3 FA zlepšují lipidový profil pacientů, který je vysoce aterogenní. (Sirtori a Galli, 2002; Yashodhara et al., 2009)

Celkové poznatky z nedávno provedené meta-analýzy naznačují, že konzumace potravy s obsahem EPA + DHA a konzumace rybích a mořských produktů nemají významné prospěšné ani škodlivé asociace s vývojem DM. Také bylo zjištěno, že rostlinná ALA by mohla být ochranná, ačkoliv tento výsledek měl hraniční statistickou významnost. (Wu et al., 2012)

5.6 Obezita

Obezita se stala hlavním problémem veřejného zdraví téměř na celém světě. Jejím řešením je ztráta hmotnosti změnou životního stylu a prostřednictvím dietních opatření.

Omega-6 FA zvyšují obsah TAG v buňce, rezistenci na leptin a rezistenci na inzulin. Navíc vysoký obsah AA v tukové tkáni určuje množství různých prozánětlivých prostaglandinů, jejichž vznik však může být blokován prostřednictvím omega-3 FA. Omega-3 FA dále snižují ukládání tuků v tukových tkáních potlačením lipogenních enzymů a zvýšením β -oxidace. (Simopoulos, 2016)

Studie na zvířatech a na člověku ukázaly, že doplňky EPA a DHA z řady omega-3 FA mohou být ochranné nejen proti rozvoji obezity, ale také mohou snížit přírůstek hmotnosti u již obézních zvířat a lidí. Konkrétně pomáhají snížit hladiny viscerálního tuku vlivem snížení velikosti a počtu adipocytů. (Buckley a Howe, 2009) Také bylo prokázáno, že začlenění omega-3 FA do diety obézních pacientů bylo spojeno s větší redukcí plazmatických koncentrací inzulinu, glukózy a TAG. (Yashodhara et al., 2009)

Kunešová et al. (2006) kombinovali ve své 4-týdenní randomizované kontrolované studii omega-3 FA s nízkokalorickou stravou a cvičením. Prokázalo se, že to vede k celkovému zlepšení složení těla, a to zejména u žen.

Z výše uvedeného je patrné, že vysoký poměr omega-6 ku omega-3 je spojen s obezitou, proto je nezbytné, aby bylo vynaloženo veškeré úsilí ke snížení omega-6 FA ve stravě za současného zvýšení příjmu omega-3 FA.

5.7 Rakovina

Kouření, nezdravá strava a životní styl jsou považovány za rizikové faktory vzniku rakoviny. Zatímco omega-6 FA a jejich metabolity spíše podporují růst nádoru, omega-3 FA působí naopak. Je to dáno tím, že se podílejí na potlačení enzymu, který stimuluje růst rakovinných buněk. (Frej, D. 2004)

Mezi nejčastější nádorová onemocnění na světě se řadí rakovina prsu, prostaty, plic a kolorektální karcinom. Ve studii Kleina et al. (2000) bylo zjištěno, že nízký obsah ALA v tukové tkáni prsu je spojen se zvýšeným rizikem rakoviny prsu u žen. Proto je příjem omega-3 FA důležitý.

Zánět hraje významnou roli v progresi rakoviny, protože vykazuje jak pro-, tak protinádorovou aktivitu. Zatímco COX, 5-LOX a 12-LOX dráhy vykazují prokancerogenní účinek, dráhy 15-LOX mají spíše antikancerogenní úlohu. (Greene et al., 2011)

Bylo prokázáno, že aspirin a další nesteroidní protizánětlivé léky (NSAID) inhibují COX enzymy, a tím snižují hladiny PGE₂, což vede k protizánětlivé a protinádorové aktivitě. PGE₂ je hlavní eikosanoid, který může podporovat růst nádoru tím, že váže jeho receptory a aktivuje signální dráhy, které řídí proliferaci nádorových buněk, jejich invazi (metastázy) a angiogenezi. Kromě toho se také významně podílejí na imunosupresi. Nedávné epidemiologické a klinické studie naznačují, že užívání NSAID sice může snížit výskyt některých maligních nádorů, ale jejich dlouhodobé užívání je spojené s kardiovaskulárními a gastrointestinálními vedlejšími účinky. Proto je velmi důležité vyvinout účinnější léky s minimální toxicitou. (Wang, 2006)

Novým přístupem k léčbě rakoviny je podávání protizánětlivých mediátorů lipidů, jako jsou lipoxiny LXA₄, které vykazují snížení proliferace buněk, inhibují invazi nádorových buněk a potlačují růst nádoru. (Greene et al., 2011)

5.8 Revmatologické stavy

Omega-3 FA jsou účinné při léčbě bolesti spojené s několika zánětlivými onemocněními kloubů. Kromě bolesti odstraňují ranní ztuhlost, zmenšují otok a zlepšují pohyblivost kloubů. Pacienti s revmatoidní artritidou, což je komplexní autoimunitní porucha charakterizovaná progresivním zánětlivým ničením kloubních tkání, jsou léčeni NSAID a látkami potlačujícími imunitu. Tato léčiva ale mívají při dlouhodobém užívání nežádoucí účinky. Proto je výhodné současně s těmito léky podávat potravinové doplňky s obsahem rybího oleje, protože podporují účinek těchto léků a navíc snižují jejich dávky. (Lee et al., 2012)

Navíc se prokázalo, že příznivé účinky na revmatoidní artritidu může mít i jedna omega-6 FA, konkrétně kyselina GLA. (Veselinovic et al., 2017)

Suplementace omega-3 FA také zlepšuje kostní integritu ve stáří. Tyto mastné kyseliny totiž pomáhají lépe vstřebávat vápník a ukládat ho do kostí. Z toho vyplývá, že mohou snižovat riziko vzniku osteoporózy a zlomenin. (Yashodhara et al., 2009)

5.9 Syndrom suchého oka

Syndrom suchého oka (Dry eye syndrome; DES) je častou příčinou návštěv lékaře v důsledku očního nepohodlí, zejména při čtení, používání počítače, sledování televize, jízdy v noci apod. DES se projevuje více u starších lidí. Navíc postihuje více ženy než muže. (Al Mahmood a Al-Swailem, 2014)

Omega-3 a omega-6 FA byly použity k léčbě pacientů s tímto syndromem a vykazovaly slibné výsledky. Ve studii autorů Miljanovic' et al. (2007) bylo zjištěno, že vyšší příjem omega-3 FA je spojen se sníženou přítomností DES u žen. Aragona et al. (2005) hodnotili vliv suplementace omega-6 FA u pacientů se Sjögrenovým syndromem pomocí randomizované, dvojité zaslepené studie zahrnující 40 pacientů, přičemž byly

zaznamenány změny v následujících případech: zvýšené množství slz a hladiny PGE₁, snížené množství symptomů DES.

Léčba s omega-3 FA byla také spojená se zlepšením některých klinických výsledků u pacientů s retinitis pigmentosa. (Yashodhara et al., 2009)

5.10 Těhotenství a kojení

Příjem omega-3 FA během těhotenství snižuje šance na předčasné narození dítěte. Současně se také ukázalo, že suplementace během těhotenství i laktace zlepší psychický vývoj dítěte, včetně inteligence. (Yashodhara et al., 2009)

Růst mozku během perinatálního období a dospívání závisí na dostupnosti omega-3 a omega-6 mastných kyselin a různých růstových faktorů. Je pravděpodobné, že pokles dostupnosti omega-3 a omega-6 mastných kyselin během tohoto kritického období růstu může poškodit růst mozku a vývoj vhodných synaptických spojení. To může způsobit vývojové vady mozku, neuropsychické stavy, případně i rozvoj některých neurodegenerativních onemocnění. (Das, 2006)

5.11 Neurologické poruchy

Omega-3 FA jsou užitečné pro zmírnění příznaků různých zánětlivých neurologických onemocnění, jako je schizofrenie, Huntingtonova a Alzheimerova choroba. Navíc mají preventivní účinky a pomáhají těmto nemocem předcházet. Vysocenasycené mastné kyseliny, zejména DHA, hrají významnou roli v mozku, protože zvyšují fluiditu neuronálních membrán, a tím zajišťují přenos signálu mezi neurony. Také mají význam jako prekurzory endogenních kannabinoidů, jenž jsou zodpovědné za modulaci dopaminergní aktivity v bazálních gangliích, a tím regulují jemnou motoriku.

Při rozvoji neurologického onemocnění je v mozku i v plazmě patrné snížení koncentrací fosfolipidů obsahujících EPA a DHA, proto je vhodné jejich doplnění. Zatímco suplementace ethyl-EPA je přínosem pro Huntingtonovu chorobu a schizofrenii, strava s vysokým obsahem DHA zpomaluje progresi Alzheimerovy choroby. Konkrétně DHA snižuje vznik škodlivých plaků amyloidního proteinu, jež se nacházejí v mozku. (Das, 2006)

Nedávná metaanalýza Wu et al. (2015) ukázala, že vyšší příjem ryb obsahujících omega-3 FA byl spojen s nižším rozvojem Alzheimerovy choroby.

Dále bylo zjištěno, že lidé s vysokou hladinou omega-3 mají menší sklony k depresi. Ve studiích Conklina et al. (2007) bylo za pomoci strukturální magnetické rezonance prokázáno, že u zdravých dobrovolníků, užívajících vyšší množství omega-3 FA, dochází k navýšení šedé mozkové hmoty v oblastech důležitých pro emotivitu (přední cingulární kortex, hipokampus).

ZÁVĚR

Lipidy jsou považovány za jednu z nejdůležitějších živin pro člověka. Navíc správný výběr tuků hraje důležitou roli pro zdraví.

Cílem mé bakalářské práce bylo utřídit všechny aktuální informace týkající se esenciálních mastných kyselin (EFA) a jejich významu pro člověka. Proto jsem se zaměřila na metabolismus mastných kyselin v organismu, shrnula poznatky o eikosanoidech a nově objevené skupině specializovaných lipidových mediátorů (SPM). Dále jsem se zaměřila na nejdůležitější zdroje EFA v potravě a jejich vlivu na zdraví a nemoc.

Metabolismus EFA vytváří mnoho bioaktivních lipidových molekul, které se podílejí jak na signalizaci, tak na struktuře buněčných membrán. Jakékoliv změny metabolismu mohou vést ke změně složení membrány a následně ke změnám její permeability. Mohou vést i k narušení signalizace, což může být spojeno s některými zánětlivými a patologickými stavy, jako jsou rakovina, kardiovaskulární a neurodegenerativní onemocnění.

Správná strava hraje důležitou roli v prevenci onemocnění a udržení dobrého zdraví. Ačkoliv by konzumace nenasycených mastných kyselin měla převládat nad kyselinami nasycenými, ve většině zemí světa je tomu spíše naopak. Je třeba zdůraznit, že nejprospěšnější je pestrý a vyvážený jídelníček. Zejména bychom měli zvýšit příjem omega-3 mastných kyselin (eikosapentaenové a dokosahexaenové), protože jich je ve stravě omezené množství a tělo je vytváří z kyseliny α -linolenové v malé míře. Dále bychom měli dbát na omezení konzumace smažených pokrmů, protože obsahují vysoký podíl *trans*-mastných kyselin, které lidské tělo nedokáže využít.

Většina provedených výzkumů prokázala prospěšné účinky EFA a jejich metabolitů na lidské zdraví. Je to dáno tím, že se podílejí na udržování nízké hladiny tuků v krvi, pomáhají tepnám udržet svoji elasticitu a snižují tak riziko vzniku KVO. Velký význam mají i v šedé mozkové kůře, kde podporují činnost neuronů, zpomalují proces stárnutí a snižují riziko rozvoje neurodegenerativních poruch. Přesto existují i některé názory a studie, které pozitivní vliv některých EFA popírají. Neexistují však žádné vědecké publikace o tom, že by nám příjem EFA mohl uškodit.

POUŽITÉ ZKRATKY

AA	arachidonová kyselina
ACP	přenašeč acylového zbytku (acyl carrier protein)
ALA	α -linolenová kyselina
CLA	konjugovaná mastná kyselina
COX	cyklooxygenasa
CYP450	cytochrom P-450
DGLA	dihomo- γ -linolenová kyselina
DHA	dokosahexaenová kyselina
EFA	esenciální mastná kyselina
EPA	eikosapentaenová kyselina
FA	mastná kyselina
GLA	γ -linolenová kyselina
IL	interleukin
KVO	kardiovaskulární onemocnění
LA	linolová kyselina
LDL / HDL	lipoprotein s nízkou hustotou / lipoprotein s vysokou hustotou
LOX	lipoxygenasa
LT	leukotrien
LX	lipoxin
MaR	maresin
MUFA	mononenasyčená mastná kyselina
PG	prostaglandin
PUFA	polynenasycená mastná kyselina
Rv	resolvin
SAFA	nasyčená mastná kyselina
SPM	specializované lipidové mediátory (specialized pro-resolving mediators)
TAG	triacylglycerol
TFA	trans-mastná kyselina
TNF	tumor nekrotizující faktor
TX	tromboxan

SEZNAM OBRÁZKŮ

Obr. 1 Struktura triacylglycerolu	8
Obr. 2 Syntéza mastných kyselin	12
Obr. 3 Chemická struktura vybraných nenasycených mastných kyselin.....	13
Obr. 4 β -oxidace mastných kyselin	15
Obr. 5 Struktura esenciálních mastných kyselin.....	17
Obr. 6 Metabolismus esenciálních mastných kyselin	18
Obr. 7 Izomery konjugované linolové kyseliny	23
Obr. 8 Tvorba lipidových mediátorů z AA, EPA a DHA.....	27
Obr. 9 Prostaglandin G ₃ odvozený od EPA	28
Obr. 10 Leukotrien A ₅ odvozený od EPA.....	29
Obr. 11 Metabolické dráhy kyseliny arachidonové	30
Obr. 12 Syntéza lipoxinů a jejich epimerů	36
Obr. 13 Syntéza resolvinů, protektinů a maresinů	38
Obr. 14 Znázornění cis a trans dvojné vazby	42

SEZNAM TABULEK

Tab. 1 Přehled nenasycených mastných kyselin.....	10
Tab. 2 Přehled účinků jednotlivých eikosanoidů	34
Tab. 3 Zdroje EFA a PUFA v potravinách rostlinného a živočišného původu:	39
Tab. 4 Obsah FA v nepoužívanějších rostlinných olejích (% ze sumy veškerých FA):....	40
Tab. 5 Procentuální zastoupení vybraných FA v rybím tuku:	40

POUŽITÁ LETERATURA

1. AL MAHMOOD, Ammar M. a Samar A. AL-SWAILEM. *Essential fatty acids in the treatment of dry eye syndrome: A myth or reality?* Saudi Journal of Ophthalmology [online]. 2014, 28(3), 195-197 [cit. 2018-03-21]. DOI: 10.1016/j.sjopt.2014.06.004. ISSN 13194534. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1319453414000708>
2. ARAGONA, Pasquale et al. *Systemic Omega-6 Essential Fatty Acid Treatment and PGE 1 Tear Content in Sjögren's Syndrome Patients*. Investigative Ophthalmology & Visual Science [online]. 2005, 46(12), 4474- [cit. 2018-03-21]. DOI: 10.1167/iovs.04-1394. ISSN 1552-5783. Dostupné z: <http://iovs.arvojournals.org/article.aspx?doi=10.1167/iovs.04-1394>
3. BLONDEAU, Nicolas et al. *Alpha-Linolenic Acid: An Omega-3 Fatty Acid with Neuroprotective Properties—Ready for Use in the Stroke Clinic?*. BioMed Research International [online]. 2015, 1-8, [cit. 2018-02-26]. DOI: 10.1155/2015/519830. ISSN 2314-6133. Dostupné z: <http://www.hindawi.com/journals/bmri/2015/519830/>
4. BOURRE, J. M. *Roles of unsaturated fatty acids (especially omega-3 fatty acids) in the brain at various ages and during ageing*. The Journal of Nutrition, Health & Aging [online]. 2004, 8(3), 163-174 [cit. 2018-02-13]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15129302>
5. BOWEN, Kate J. et al. *Omega-3 Fatty Acids and Cardiovascular Disease: Are There Benefits?*. Current Treatment Options in Cardiovascular Medicine [online]. 2016, 18(11), - [cit. 2018-05-01]. DOI: 10.1007/s11936-016-0487-1. ISSN 1092-8464. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s11936-016-0487-1>
6. BRASH, Alan R. *Arachidonic acid as a bioactive molecule*. Journal of Clinical Investigation [online]. 2001, 107(11), 1339-1345 [cit. 2018-02-26]. DOI: 10.1172/JCI13210. ISSN 0021-9738. Dostupné z: <http://www.jci.org/articles/view/13210>

7. BRUEN, Robyn, Stephen FITZSIMONS a Orina BELTON. *Atheroprotective effects of conjugated linoleic acid*. *British Journal of Clinical Pharmacology* [online]. 2017, 83(1), 46-53 [cit. 2018-02-07]. DOI: 10.1111/bcp.12948. ISSN 03065251. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1111/bcp.12948>
8. BUCKLEY, J. D. a P. R. C. HOWE. *Anti-obesity effects of long-chain omega-3 polyunsaturated fatty acids*. *Obesity Reviews* [online]. 2009, 10(6), 648-659 [cit. 2018-03-21]. DOI: 10.1111/j.1467-789X.2009.00584.x. ISSN 14677881. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1467-789X.2009.00584.x>
9. CALDER, Philip C. *Omega-3 Fatty Acids and Inflammatory Processes*. *Nutrients* [online]. 2010, 2(12), 355-374 [cit. 2018-02-15]. DOI: 10.3390/nu2030355. ISSN 2072-6643. Dostupné z: <http://www.mdpi.com/2072-6643/2/3/355>
10. CALDER, Philip C. *Polyunsaturated fatty acids and inflammatory processes: New twists in an old tale*. *Biochimie* [online]. 2009, 91(6), 791-795 [cit. 2018-02-13]. DOI: 10.1016/j.biochi.2009.01.008. ISSN 03009084. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0300908409000224>
11. CALDER, Philip C. *Polyunsaturated fatty acids, inflammation, and immunity*. *Lipids* [online]. 2001, 36(9), 1007-1024 [cit. 2018-02-15]. DOI: 10.1007/s11745-001-0812-7. ISSN 0024-4201. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1007/s11745-001-0812-7>
12. CAMPBELL, Bill a Richard B. KREIDER. *Conjugated linoleic acids*. *Current Sports Medicine Reports* [online]. 2008, 7(4), 237-241 [cit. 2017-11-28]. DOI: 10.1249/JSR.0b013e31817f2aab. Dostupné z: <https://www.exerciseandsportnutritionlab.com/wp-content/uploads/sites/42/2016/02/Campbell-Kreider-CSMR-7-4-237-41-08.pdf>
13. CONKLIN, Sarah M. et al. *Long-chain omega-3 fatty acid intake is associated positively with corticolimbic gray matter volume in healthy adults*. *Neuroscience Letters* [online]. 2007, 421(3), 209-212 [cit. 2018-03-21]. DOI: 10.1016/j.neulet.2007.04.086. ISSN 03043940. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0304394007005356>
14. CONNOR, William E. *α -Linolenic acid in health and disease*. *The American Journal of Clinical Nutrition* [online]. 1999, 69(5), 827-828 [cit. 2018-02-26]. DOI:

- 10.1093/ajcn/69.5.827. ISSN 0002-9165. Dostupné z:
<https://academic.oup.com/ajcn/article/69/5/827/4714811>
15. DAS, Undurti N. *Essential fatty acids and their metabolites in the context of hypertension*. Hypertension Research [online]. 2010b, 33(8), 782-785 [cit. 2017-11-23]. DOI: 10.1038/hr.2010.105. ISSN 0916-9636. Dostupné z:
<http://www.nature.com/doifinder/10.1038/hr.2010.105>
16. DAS, Undurti N. *Essential fatty acids: biochemistry, physiology and pathology*. Biotechnology Journal [online]. 2006, 1(4), 420-439 [cit. 2018-02-09]. DOI: 10.1002/biot.200600012. ISSN 1860-6768. Dostupné z:
<http://doi.wiley.com/10.1002/biot.200600012>
17. DAS, Undurti N. *Lipoxins, Resolvins, Protectins, Maresins, and Nitrolipids: Connecting Lipids, Inflammation, and Cardiovascular Disease Risk*. Current Cardiovascular Risk Reports [online]. 2010a, 4(1), 24-31 [cit. 2018-02-18]. DOI: 10.1007/s12170-009-0068-x. ISSN 1932-9520. Dostupné z:
<http://link.springer.com/10.1007/s12170-009-0068-x>
18. DE OLIVEIRA OTTO, M. C. et al. *Circulating and Dietary Omega-3 and Omega-6 Polyunsaturated Fatty Acids and Incidence of CVD in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis*. Journal of the American Heart Association [online]. 2013, 2(6), e000506-e000506 [cit. 2018-03-26]. DOI: 10.1161/JAHA.113.000506. ISSN 2047-9980. Dostupné z: <http://jaha.ahajournals.org/cgi/doi/10.1161/JAHA.113.000506>
19. DENNIS, Edward A. a Paul C. NORRIS. *Eicosanoid storm in infection and inflammation*. Nature Reviews Immunology [online]. 2015, 15(8), 511-523 [cit. 2017-11-16]. DOI: 10.1038/nri3859. ISSN 1474-1733. Dostupné z:
<http://www.nature.com/doifinder/10.1038/nri3859>
20. DLOUHÝ, P. a M. ANDĚL. *Trans formy mastných kyselin ve výživě a jejich možná rizika pro zdraví*. Časopis lékařů českých [online]. 1998, 137(11), 330-337 [cit. 2017-12-05]. Dostupné z:
http://czvp.szu.cz/vedvybor/vvp_heslo/zasedani/9.zasedani/materialy/podklady_3.LFUK/Casopis%20lekaru%20ceskych.pdf

21. FERNANDEZ, Maria Luz a Kristy L. WEST. *Mechanisms by which Dietary Fatty Acids Modulate Plasma Lipids*. The Journal of Nutrition [online]. 2005, 135(9), 2075-2078 [cit. 2017-12-05]. Dostupné z: <http://jn.nutrition.org/content/135/9/2075.full>
22. FREJ, David. *Zdravé tuky omega: chrání před nemocemi srdce, rakovinou, cukrovkou a podporují hubnutí*. Praha: EB, 2004. ISBN 80-903234-1-3
23. FUNK, C. D. *Prostaglandins and Leukotrienes: Advances in Eicosanoid Biology*. Science [online]. 2001, 294(5548), 1871-1875 [cit. 2018-02-16]. DOI: 10.1126/science.294.5548.1871. ISSN 00368075. Dostupné z: <http://www.sciencemag.org/cgi/doi/10.1126/science.294.5548.1871>
24. GITTLEMAN, Ann Louise, James William TEMPLETON a Candelora VERSACE. *Výživa podle metabolických typů: revoluční stravovací program, který vám zaručí optimální tělesnou váhu a hojnost energie*. Praha: Eminent, 2008. ISBN 978-80-7281-372-8
25. GREENE, Emily R. et al. *Regulation of inflammation in cancer by eicosanoids*. Prostaglandins&Other Lipid Mediators [online]. 2011, 96(1-4), 27-36 [cit. 2018-03-22]. DOI: 10.1016/j.prostaglandins.2011.08.004. ISSN 10988823. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1098882311000748>
26. GROSSO, Giuseppe, et al. *Omega-3 Fatty Acids and Depression: Scientific Evidence and Biological Mechanisms*. Oxidative Medicine and Cellular Longevity [online]. 2014, 2014, 1-16 [cit. 2018-02-24]. DOI: 10.1155/2014/313570. ISSN 1942-0900. Dostupné z: <http://www.hindawi.com/journals/omcl/2014/313570/>
27. HADLEY, Kevin et al. *The Essentiality of Arachidonic Acid in Infant Development*. Nutrients [online]. 2016, 8(12), 216- [cit. 2018-02-26]. DOI: 10.3390/nu8040216. ISSN 2072-6643. Dostupné z: <http://www.mdpi.com/2072-6643/8/4/216>
28. HARIZI, Hedi, Jean-Benoît CORCUFF a Norbert GUALDE. *Arachidonic-acid-derived eicosanoids: roles in biology and immunopathology*. Trends in Molecular Medicine [online]. 2008, 14(10), 461-469 [cit. 2018-02-18]. DOI: 10.1016/j.molmed.2008.08.005. ISSN 14714914. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1471491408001639>

29. KAPOOR, Rakesh a Yung-Sheng HUANG. *Gamma Linolenic Acid: An Antiinflammatory Omega-6 Fatty Acid*. *Current Pharmaceutical Biotechnology* [online]. 2006, 7(6), 531-534 [cit. 2018-03-01]. DOI: 10.2174/138920106779116874. ISSN 13892010. Dostupné z: <http://www.eurekaselect.com/openurl/content.php?genre=article&issn=1389-2010&volume=7&issue=6&spage=531>
30. KASTNEROVÁ, Markéta. *Poradce zdravého životního stylu*. České Budějovice: Nová Forma, 2012. ISBN 978-80-7453-250-4
31. KAUR, Narinder, Vishal CHUGH a Anil K. GUPTA. *Essential fatty acids as functional components of foods- a review*. *Journal of Food Science and Technology* [online]. 2014, 51(10), 2289-2303 [cit. 2018-02-09]. DOI: 10.1007/s13197-012-0677-0. ISSN 0022-1155. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s13197-012-0677-0>
32. KLEIN, V. et al. *Low alpha-linolenic acid content of adipose breast tissue is associated with an increased risk of breast cancer*. *European Journal of Cancer* [online]. 2000, 36(3), 335-340 [cit. 2018-03-22]. DOI: 10.1016/S0959-8049(99)00254-3. ISSN 09598049. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0959804999002543>
33. KOHLI, Payal a Bruce D. LEVY. *Resolvins and protectins: mediating solutions to inflammation*. *British Journal of Pharmacology* [online]. 2009, 158(4), 960-971 [cit. 2018-02-17]. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2009.00290.x. ISSN 00071188. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1476-5381.2009.00290.x>
34. KOMPRDA, Tomáš. *Výživou ke zdraví*. Velké Bílovice: TeMi CZ, 2009. ISBN 978-80-87156-41-4
35. KOOLMAN, Jan a Klaus-Heinrich RÖHM. *Barevný atlas biochemie*. Praha: Grada, 2012. ISBN 978-80-247-2977-0
36. KRIS-ETHERTON, P. M. *Fish Consumption, Fish Oil, Omega-3 Fatty Acids, and Cardiovascular Disease*. *Circulation* [online]. 2002, 106(21), 2747-2757 [cit. 2018-02-28]. DOI: 10.1161/01.CIR.0000038493.65177.94. ISSN 00097322. Dostupné z: <http://circ.ahajournals.org/cgi/doi/10.1161/01.CIR.0000038493.65177.94>

37. KUNEŠOVÁ, M. et al. *The Influence of n-3 Polyunsaturated Fatty Acids and Very Low Calorie Diet during a Short-term Weight Reducing Regimen on Weight Loss and Serum Fatty Acid Composition in Severely Obese Women*. *Physiological Research* [online]. 2006, **55**(-), 63-72 [cit. 2018-03-21]. Dostupné z: http://www.biomed.cas.cz/physiolres/pdf/2006/55_63.pdf
38. LEDVINA, Miroslav, Alena STOKLASOVÁ a Jaroslav CERMAN. *Biochemie pro studující medicíny*. Vyd. 2. V Praze: Karolinum, 2009. ISBN 978-80-246-1416-8
39. LEE, Young-Ho, Sang-Cheol BAE a Gwan-Gyu SONG. *Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids and the Treatment of Rheumatoid Arthritis: A Meta-analysis*. *Archives of Medical Research* [online]. 2012, **43**(5), 356-362 [cit. 2018-03-22]. DOI: 10.1016/j.arcmed.2012.06.011. ISSN 01884409. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S018844091200166X>
40. MAEHRE, Hanne et al. *Ω-3 Fatty Acids and Cardiovascular Diseases: Effects, Mechanisms and Dietary Relevance*. *International Journal of Molecular Sciences* [online]. 2015, **16**(12), 22636-22661 [cit. 2018-02-12]. DOI: 10.3390/ijms160922636. ISSN 1422-0067. Dostupné z: <http://www.mdpi.com/1422-0067/16/9/22636>
41. MATOUŠ, Bohuslav et al. *Základy lékařské chemie a biochemie*. Praha: Galén, 2010. ISBN 978-80-7262-702-8
42. MENSINK, Ronald P. a Martijn B. KATAN. *Effect of Dietary trans Fatty Acids on High-Density and Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels in Healthy Subjects*. *The New England Journal of Medicine* [online]. 1990, **323**(7), 439-445 [cit. 2017-12-05]. Dostupné z: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejm199008163230703#t=article>
43. MILJANOVIĆ, Biljana et al. *Impact of Dry Eye Syndrome on Vision-Related Quality of Life*. *American Journal of Ophthalmology* [online]. 2007, **143**(3), 409-415.e2 [cit. 2018-03-21]. DOI: 10.1016/j.ajo.2006.11.060. ISSN 00029394. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S000293940601378X>
44. MOUREK, Jindřich. *Mastné kyseliny Omega-3: zdraví a vývoj*. Praha: Triton, 2007. ISBN 978-80-7254-917-7

45. MURRAY, Robert K. et al. *Harperova Biochemie*. 23. vyd., (4. české vyd.), Jinočany: H & H, 2002. Lange medical book. ISBN 80-7319-013-3
46. NOWAK, Jerzy Z. *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej* [online]. 2010, 64, 115-132 [cit. 2018-03-02]. Dostupné z: <http://www.phmd.pl/api/files/view/3445.pdf>
47. RETT, Brian S. a Jay WHELAN. *Increasing dietary linoleic acid does not increase tissue arachidonic acid content in adults consuming Western-type diets: a systematic review*. *Nutrition & Metabolism*[online]. 2011, 8(1), 36- [cit. 2018-02-26]. DOI: 10.1186/1743-7075-8-36. ISSN 1743-7075. Dostupné z: <http://nutritionandmetabolism.biomedcentral.com/articles/10.1186/1743-7075-8-36>)
48. RICCIOTTI, E. a G. A. FITZGERALD. *Prostaglandins and Inflammation*. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* [online]. 2011, 31(5), 986-1000 [cit. 2018-02-16]. DOI: 10.1161/ATVBAHA.110.207449. ISSN 1079-5642. Dostupné z: <http://atvb.ahajournals.org/cgi/doi/10.1161/ATVBAHA.110.207449>
49. RIUS, Bibiana et al. *Resolution of inflammation in obesity-induced liver disease*. *Frontiers in Immunology* [online]. 2012, 3, - [cit. 2018-03-05]. DOI: 10.3389/fimmu.2012.00257. ISSN 1664-3224. Dostupné z: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2012.00257/abstract>
50. RUSSELL, Clark D. a Jürgen SCHWARZE. *The role of pro-resolution lipid mediators in infectious disease*. *Immunology* [online]. 2014, 141(2), 166-173 [cit. 2018-03-02]. DOI: 10.1111/imm.12206. ISSN 00192805. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1111/imm.12206>
51. SERGEANT, Susan, Elaheh RAHBAR a Floyd H. CHILTON. *Gamma-linolenic acid, Dihomo-gamma linolenic, Eicosanoids and Inflammatory Processes*. *European Journal of Pharmacology* [online]. 2016, 785, 77-86 [cit. 2018-03-01]. DOI: 10.1016/j.ejphar.2016.04.020. ISSN 00142999. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0014299916302345>
52. SERHAN, Charles N. *Pro-resolving lipid mediators are leads for resolution physiology*. *Nature* [online]. 2014, 510(7503), 92-101 [cit. 2018-03-05]. DOI:

- 10.1038/nature13479. ISSN 0028-0836. Dostupné z:
<http://www.nature.com/articles/nature13479>
53. SIMOPOULOS, Artemis. *An Increase in the Omega-6/Omega-3 Fatty Acid Ratio Increases the Risk for Obesity*. *Nutrients* [online]. 2016, 8(3), 128- [cit. 2018-03-21]. DOI: 10.3390/nu8030128. ISSN 2072-6643. Dostupné z:
<http://www.mdpi.com/2072-6643/8/3/128>
54. SIMOPOULOS, Artemis. *Essential fatty acids in health and chronic disease*. *The American Journal of Clinical Nutrition* [online]. 1999, 70(3), 560s-569s [cit. 2018-02-21]. DOI: 10.1093/ajcn/70.3.560s. ISSN 0002-9165. Dostupné z:
<https://academic.oup.com/ajcn/article/70/3/560s/4715011>
55. SIRTORI, C. R. a C. GALLI. *N-3 fatty acids and diabetes*. *Biomedicine&Pharmacotherapy* [online]. 2002, 56(8), 397-406 [cit. 2018-03-22]. DOI: 10.1016/S0753-3322(02)00255-X. ISSN 07533322. Dostupné z:
<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S075333220200255X>
56. TVRZICKÁ, E., M. VECKA a A. ŽÁK. *Konjugovaná kyselina linolenová – dietní suplement v prevenci kardiovaskulárních onemocnění? Časopis lékařů českých*. 2007, 146(5), 459–465.
57. VACÍK, Jiří. *Přehled středoškolské chemie*. 3. dopl. vyd., v SPN-pedag. nakl. 1. vyd. Praha: SPN - pedagogické nakladatelství, 1995. ISBN 80-85937-08-5
58. VELÍŠEK, Jan a Jana HAJŠLOVÁ. *Chemie potravin*. Rozš. a přeprac. 3. vyd. Tábor: OSSIS, 2009. ISBN 978-80-86659-15-2
59. VESELINOVIC, Mirjana et al. *Clinical Benefits of n-3 PUFA and γ -Linolenic Acid in Patients with Rheumatoid Arthritis*. *Nutrients* [online]. 2017, 9(4), 325- [cit. 2018-03-22]. DOI: 10.3390/nu9040325. ISSN 2072-6643. Dostupné z:
<http://www.mdpi.com/2072-6643/9/4/325>
60. WANG, D. *Prostaglandins and cancer*. *Gut* [online]. 2006, 55(1), 115-122 [cit. 2018-03-22]. DOI: 10.1136/gut.2004.047100. ISSN 0017-5749. Dostupné z:
<http://gut.bmj.com/cgi/doi/10.1136/gut.2004.047100>

61. Web Biochemistry3rst.wordpress.com [online]. [cit. 2018-2-20]. Dostupné z: <https://biochemistry3rst.files.wordpress.com/2014/03/linoleic-and-linolenic-acid.jpg>
62. Web Clinicalcorrelations.org [online]. [cit. 2018-2-20]. Dostupné z: <https://www.clinicalcorrelations.org/?p=478>
63. Web Medicabaze.cz [online]. [cit. 2018-2-20]. Dostupné z: http://medicabaze.cz/index.php?sec=term_detail&catelId=15&cname=Hygiena+v%C3%BD%C5%BEivy&termId=2977&tname=Dopl%C5%88ky+stravy+ovliv%C5%88uj%C3%ADc%C3%AD+nervov%C3%BD+syst%C3%A9m&h=empty#jump
64. Web Orion.chemi.muni.cz [online]. [cit. 2017-12-05]. Dostupné z: http://orion.chemi.muni.cz/e_learning/=Texty/22-Metabolismus%20lipid%C5%AF/22-Metab_lipidu.htm
65. WHELAN, Jay a Kevin FRITSCHÉ. *Linoleic Acid. Advances in Nutrition* [online]. 2013, 4(3), 311-312 [cit. 2018-02-26]. DOI: 10.3945/an.113.003772. ISSN 2156-5376. Dostupné z: <https://academic.oup.com/advances/article/4/3/311/4644566>
66. WU, Jason H. Y. et al. *Omega-3 fatty acids and incident type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis*. *British Journal of Nutrition* [online]. 2012, 107(S2), S214-S227 [cit. 2018-03-22]. DOI: 10.1017/S0007114512001602. ISSN 0007-1145. Dostupné z: http://www.journals.cambridge.org/abstract_S0007114512001602
67. WU, Shunquan et al. *Omega-3 fatty acids intake and risks of dementia and Alzheimer's disease: A meta-analysis*. *Neuroscience&Biobehavioral Reviews* [online]. 2015, 48, 1-9 [cit. 2018-03-21]. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2014.11.008. ISSN 01497634. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0149763414002930>
68. YASHODHARA, B. M. et al. *Omega-3 fatty acids: a comprehensive review of their role in health and disease*. *Postgraduate Medical Journal* [online]. 2009, 85(1000), 84-90 [cit. 2018-02-12]. DOI: 10.1136/pgmj.2008.073338. ISSN 0032-5473. Dostupné z: <http://pmj.bmj.com/cgi/doi/10.1136/pgmj.2008.073338>

69. ŽÁK, Aleš et al. *Ateroskleróza: nové pohledy*. Praha: Grada, 2011. ISBN 978-80-247-3052-3