

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
3. LÉKAŘSKÁ FAKULTA

II. interní klinika 3.LF UK a Fakultní nemocnice
Královské Vinohrady



Jan Pavelka

**n-3 polynenasycené mastné kyseliny v
prevenci kardiovaskulárních onemocnění**

n-3 polyunsaturated fatty acids in prevention of cardiovascular diseases

Diplomová práce

Praha, 2010

Autor práce: Jan Pavelka
Studijní program: Všeobecné lékařství
Vedoucí práce: doc. MUDr. Pavel Kraml, Ph.D.
Pracoviště vedoucího práce: II. interní klinika 3. LF UK a Fakultní
nemocnice Královské Vinohrady
Datum obhajoby: září 2010

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem předkládanou práci vypracoval samostatně a použil výhradně uvedené citované prameny, literaturu a další odborné zdroje. Současně dávám svolení k tomu, aby má diplomová práce byla používána ke studijním účelům.

Prohlašuji, že odevzdaná tištěná verze diplomové práce a verze elektronická nahraná do Studijního informačního systému – SIS 3.LF UK jsou totožné.

V Praze dne 20. srpna 2010

Jan Pavelka

Poděkování

Děkuji panu doc. MUDr. Pavlu Kramlovi, Ph.D. za ochotné vedení mé diplomové práce.

Dále děkuji své rodině za podporu při studiu.

Obsah

Úvod	7
1 Kardiiovaskulární onemocnění	8
1.1 Ateroskleróza	9
1.1.1 Aterosklerotické léze	11
1.1.2 Rizikové faktory aterosklerózy	11
2 Plazmatické lipidy	13
2.1 Lipoproteiny	14
2.1.1 Lipoproteiny o nízké hustotě	14
2.1.2 Lipoproteiny o vysoké hustotě	15
2.2 Triacylglyceroly	16
2.3 Cholesterol	16
2.4 Mastné kyseliny	17
2.4.1 Názvosloví mastných kyselin	17
2.4.2 Nenasycené mastné kyseliny	18
2.4.3 Esenciální mastné kyseliny	18
2.4.4 Polynenasycené mastné kyseliny	19
2.4.5 Eikosanoidy	20
3 Účinky ω-3 polynenasycených mastných kyselin	22
3.1 Ovlivnění kardiiovaskulárního systému	22
3.1.1 Ochrana myokardu	24
3.1.2 n-3 PUFAs a ateroskleróza	25
3.2 Ovlivnění mechanismů zánětu	26

4 Polynenasycené mastné kyseliny v potravě	28
Závěr	31
Souhrn	32
Summary	33
Literatura	34
Seznam tabulek	39
Seznam obrázků	39

Úvod

Tato práce si klade za cíl vytvořit stručný přehled použití ω -3 mastných kyselin v prevenci kardiovaskulárních onemocnění. Kardiovaskulární onemocnění jsou stále vážným problémem moderní medicíny, je proto jistě žádoucí snížit jejich incidenci různými způsoby co možná nejvíce. ω -3 mastné kyseliny se zdají být velmi výhodným hráčem na poli primární i sekundární prevence u kardiologických pacientů zejména v problematice aterosklerózy a onemocnění koronárních tepen. Využity mohou být jak před vznikem potíží, například ke snížení hladiny cholesterolu a triacylglycerolů v krvi, v souvislosti se zmiňovanou aterosklerózou, tak v období po manifestaci ischemické choroby srdeční, například ke snížení výskytu následných maligních arytmií.

Pro snadnější orientaci v problematice využití ω -3 mastných kyselin je v první kapitole krátce shrnuta problematika kardiovaskulárních onemocnění, zejména ve vztahu k ateroskleróze, druhá kapitola rekapituluje základní aspekty lipidového spektra, zvláště mastných kyselin a eikosanoidů z nich odvozených. Třetí kapitola se již zabývá detailněji mechanismem účinků ω -3 mastných kyselin snižujících riziko kardiovaskulárních komplikací. Ve čtvrté kapitole jsou popsány zdroje mastných kyselin a jejich doporučený denní příjem.

Kapitola 1

Kardiovaskulární onemocnění

Přes velké úsilí výzkumu a terapie jsou kardiovaskulární onemocnění stále vedoucí příčinou úmrtí v rozvinutých zemích. V České republice v roce 2008 zemřelo na kardiovaskulární onemocnění 52280 osob[3], což je téměř polovina (49,82%) všech zemřelých v tomto roce. Celkem bylo v roce 2008 hospitalizováno 328629 osob z důvodů kardiovaskulárních onemocnění [2]. Je zřejmé, že kardiovaskulární onemocnění představují závažný problém jak medicínský, tak socioekonomický.

Graf na Obr. 1.1 ukazuje rozdělení jednotlivých příčin úmrtí u kardiovaskulárních onemocnění. Z našeho hlediska je nejzajímavější akutní infarkt myokardu, ischemická choroba srdeční (obě příčiny způsobeny aterosklerózou) a ateroskleróza samotná, proto jsou samostatně vyděleny. Tato onemocnění vznikají na podkladě aterosklerózy a jejich prevence použitím ω -3 nenasycených mastných kyselin je tedy možná. Příčiny jsou členěny dle klasifikace MKN, jak je používá Český statistický úřad. Ostatní kardiovaskulární příčiny smrti zahrnují revmatická onemocnění, hypertenzi, kardiomyopatie a poruchy srdečního rytmu.

Ateroskleróza tedy může způsobit ischemickou chorobu srdeční, akutní infarkt myokardu a následně i srdeční selhání a poruchy srdečního rytmu, které dohromady tvoří velkou část kardiovaskulárních onemocnění a příčin úmrtí. Další možnou příčinou úmrtí je srdeční selhání, které je v 70% [23] způsobeno ischemickou chorobou srdeční, mohli bychom jej proto z velké části považovat

za následek aterosklerózy.

1.1 Ateroskleróza

Ateroskleróza je multifaktoriálně podmíněné onemocnění arteriální stěny charakterizované ztrátou její elasticity, postupným ztlušťováním její vnitřní vrstvy - intimy a tvorbou tzv. plátů, které v konečném důsledku způsobují obliteraci cévního lumen. Podle současné, tzv. insultivní, teorie jde o fibroproduktivní (reparační) zánět, který je chápán jako důsledek poškození endotelové vrstvy fyzikálními, chemickými nebo biologickými faktory. V postižených místech dochází k infiltraci arteriální intimy monocyty/makrofágy, T-lymfocyty, migraci proliferujících buněk hladké svaloviny z média do intimy a ke zmnožení mezibuněčné hmoty. Jedním ze základních stavebních kamenů ateromového plátu jsou tzv. pěnové buňky (foam cells), což jsou modifikované makrofágy vyplněné tukovými vakuolami.

V patogenezi aterosklerózy hraje jednu z klíčových rolí oxidační stres. V lidském těle je dvouatomová molekula kyslíku přeměňována na reaktivní formy kyslíku (ROS – reactive oxygen species) v podobě superoxidu, peroxidu a hydroxylového radikálu. Tyto formy jsou potřebné k řadě reakcí a jejich koncentrace je udržována na určité hladině antioxidačním systémem. Zvýšení koncentrace reaktivních forem kyslíku má za následek porušení oxidoredukční rovnováhy, dochází tak k patologické oxidaci biomolekul. Tento stav je označován jako oxidační stres, jenž je jedním ze základních patogenetických mechanismů vyvolávajících různé chorobné procesy jako zánět, aterosklerózu, hypertenzi, nádorová onemocnění nebo degenerativní onemocnění centrálního nervového systému. Oxidační stres vedoucí k oxidaci biomolekul mění jejich funkci. Nenasycené mastné kyseliny v lipidech se oxidují na reaktivní peroxidy a štěpí na reaktivní deriváty (aldehydy). Tímto mechanismem dochází ke změně fluidity a propustnosti membrán a mění se také vlastnosti membránových proteinů. Vlivem oxidačního stresu se zvyšuje exprese proteinkináz (focal adhesion kinase aj.) a vnitrobuněčných adhezivních molekul (ICAM-

1). Vyjmenované změny vedou ke snadnější prostupnosti endotelu cév – endoteliální dysfunkci.

Monocyty, makrofágy a buňky hladké svaloviny nesou na svém povrchu tzv. scavenger (úklidové, acetyl-LDL) receptory pro oxidované LDL částice. Apolipoprotein B-100 se při lipoperoxidaci modifikuje a je tak rozpoznáván úklidovými makrofágy cévní stěny. Vazbou oxidovaných LDL částic se monocyty a makrofágy aktivují a stimulují k expresi Mn-SOD (superoxiddismutázy), což vede ke zvýšené koncentraci H_2O_2 . Následuje masivní apoptóza makrofágů vedoucí ke zvýšení poškození cévní stěny. Oxidovatelné mohou být kromě LDL i VLDL a IDL částice, které mají vlastní aterogenní potenciál.

Dále se v rozvoji aterosklerózy uplatňuje vliv hypertenze, kdy zvýšená hladina angiotenzinu II zvyšuje výdej prozánětlivého interleukinu 6 a adhezních molekul např. VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule) aj. Diabetes mellitus je v současné době považován za jeden z nejrizikovějších faktorů aterosklerózy. Hyperglykémie modifikuje makromolekuly, které vedou k vyšší produkci cytokinů v endotelových buňkách. Dále obezita, která nejen že představuje riziko inzulinové rezistence a diabetu, ale sama tuková tkáň produkuje například interleukin 6 a TNF- α (tumor necrosis factor α). TNF- α interaguje s receptory endoteliálních buněk, což vede k vzestupu vaskulární permeability umožňující leukocytům a monocytům prostup do stěny cévy. V posledních desetiletích se však pozornost obrací i k méně tradičním rizikovým faktorům. Řada autorů se domnívá, že chronické infekce či chronická systémová onemocnění pojiva (kollagenózy) mohou významným způsobem stimulovat inflamatorní procesy v cévní stěně. Dále se hledal kausální vztah některých infekčních agens s aterosklerózou, zejména *Chlamydia pneumoniae* a *Cytomegalovirus*, popř. *Helicobacter pylori* či *Herpes simplex virus*. Kromě infekce a zánětu jsou dalšími diskutovanými rizikovými faktory aterosklerózy hyperurikémie, zvýšení endogenní zásoby železa a hyperhomocysteinémie.

Poškození funkce endotelu (endoteliální dysfunkce) je počátečním a důležitým stádiem rozvoje aterosklerózy. Endoteliální poškození nastává z různých příčin – mechanické působení turbulentního proudění krve, společně s

vlivy chemickými, imunitními, degenerativními, metabolickými a infekčními. Endoteliální dysfunkce usnadňuje adhezi monocytů a adhezi a agregaci trombocytů, endotelie dále např. uvolňují PDGF (platelet-derived growth factor) a vazokonstrikční látky (zejména endotelin-1).

1.1.1 Aterosklerotické léze

Aterosklerózou jsou nejčastěji postiženy koronární artérie, následuje hrudní aorta, vnitřní karotidy, mozkový Willisův okruh a tepny dolních končetin. Aterosklerotické léze rozdělujeme podle patologickoanatomického hlediska na tři základní formy:

1. tukové proužky – zejména v intimě velkých cév, často již v dětském věku, neprominují do lumen tepny, obsahují pěnové buňky (vznikající z makrofágů a buněk hladké svaloviny)
2. fibrózní pláty (ateromy) – větší a tužší než tukové proužky, prominují do lumen tepny a snižují tak průtok, obsahují pěnové buňky, lymfocyty, kolagenní matrix a volná depozita tuků
3. komplikované léze – vznikají degenerativními změnami fibrózních plátů, kalcifikují, často způsobují vznik trombu po ruptuře plátu

Dále můžeme aterosklerotické pláty dělit na stabilní s nízkým obsahem tuků a bez tendence k ruptuře a nestabilní s vysokým obsahem tuků a se sklony k ruptuře a trombotizaci. Tím jsou nestabilní pláty zodpovědné za většinu kardiovaskulárních příhod [15].

Klasifikace dle AHA (American Heart Association) rozděluje léze do šesti typů, typ I-III označuje jako prekurzorové léze, typ IV-VI jako vyvinuté.

1.1.2 Rizikové faktory aterosklerózy

Rizikové faktory aterosklerózy se obvykle dělí na neovlivnitelné a ovlivnitelné [23].

Neovlivnitelné rizikové faktory:

- věk
- pohlaví
- genetické faktory

Ovlivnitelné rizikové faktory: mimo jiné

- hyperlipoproteinémie
- metabolický syndrom + diabetes mellitus 2. typu
- hypertenze
- obezita
- kouření cigaret
- alkoholismus

Kapitola 2

Plazmatické lipidy

Plazmatické lipidy jsou organické sloučeniny tvořící poměrně heterogenní skupinu.

Funkce lipidů v těle:

- zásobní funkce (triacylglyceroly)
- strukturní součást buněčných membrán (fosfolipidy, glykolipidy, cholesterol)
- tepelná izolace
- mechanická ochrana
- prekurzory signálních molekul (např. eikosanoidy)
- prekurzory hormonů
- prekurzory žlučových kyselin

Nepolární molekuly tuků jsou nerozpustné ve vodě (polárním rozpouštědle), proto musí být v krvi transportovány v podobě specifických částic – lipoproteinů, tvořených z triacylglycerolů, apolipoproteinů, cholesterolu, esterů cholesterolu a fosfolipidů. Polární obal částice složený z monovrstvy fosfolipidů, ve které jsou zanořeny molekuly apoproteinů a neesterifikovaného cholesterolu, umožňuje transport ve vodním prostředí. Nepolární jádro obsahuje triacylglyceroly a estery cholesterolu.

2.1 Lipoproteiny

Lipoproteinová částice je transportní podoba lipidů v krvi složená z apolipoproteinů, triacylglycerolů, volného a esterifikovaného cholesterolu a fosfolipidů. Apolipoproteiny váží lipidy a tvoří rozpustné polydisperzní částice. Mezi důležité funkce apolipoproteinů patří mimo jiné zprostředkování vazby lipoproteinové částice na specifický receptor a účast na přenosu lipidových částic mezi jednotlivými lipoproteiny.

Na základě fyzikálních a chemických vlastností dělíme lipoproteiny do 5 tříd:

- chylomikrony (CM, chylomicrons)
- lipoproteiny o velmi nízké hustotě (VLDL, very low density lipoproteins)
- lipoproteiny o intermediární hustotě (IDL, intermediate density lipoproteins)
- lipoproteiny o nízké hustotě (LDL, low density lipoproteins)
- lipoproteiny o vysoké hustotě (HDL, high density lipoproteins)

Charakteristiky jednotlivých tříd jsou uvedeny v tabulce 3.1.

Metabolismu lipoproteinů zajišťuje tyto základní úkoly:

1. vstřebávání lipidů přijatých potravou, případně jejich syntéza *de novo*
2. transport cholesterolu a triacylglycerolů plazmou k cílovým orgánům
3. reverzní transport cholesterolu (z periferních tkání do jater) a jeho exkrece

2.1.1 Lipoproteiny o nízké hustotě

Základní funkcí LDL částic v organismu je transportování cholesterolu do jater a ostatních tkání, přenášejí tak až 70% z celkového množství cholesterolu. Z oběhu jsou LDL částice vyloučeny pomocí LDL receptoru buněk všech

tkání, nebo pomocí scavengerových receptorů přítomných zejména na povrchu makrofágů. Zvýšení clearance LDL aktivitou scavengerových receptorů je spojováno s rizikem akcelerované aterosklerózy [15].

Částice LDL rozdělujeme dále do 3 podtříd, z nichž největší aterogenní potenciál má podtřída LDL-III, blíže v tabulce 3.2. Je to způsobeno jejich snadnějším pronikáním přes endotel, sníženou afinitou k LDL receptorům a zvýšenému podléhání oxidaci. Oxidované LDL částice jeví zvýšenou aterogenitu.

2.1.2 Lipoproteiny o vysoké hustotě

Své nezastupitelné místo mají HDL částice v reverzním transportu cholesterolu z tkání do jater. Jejich syntéza probíhá v játrech a tenkém střevě, odkud se do oběhu dostávají jako nascentní HDL částice (dále vznikají HDL katabolizováním chylomikronů a VLDL částic). V periférii přijímají nascentní HDL částice cholesterol vazbou na buněčný receptor ABC1 a jsou poté vychytávány HDL receptorem jaterních buněk.

Podobně jako u částic LDL rozlišujeme i u HDL celkem 5 podtříd, kardioprotektivní efekt je přisuzován podtřídě HDL2.

Snížením obsahu lipidů v aterosklerotickém plátu se mohou HDL částice uplatnit při jeho stabilizaci a při zpomalení procesu aterogeneze. Stabilizaci plátu napomáhá i zvýšený příjem ω -3 polynenasycených mastných kyselin, kdy jsou plaky častěji kryty silným fibrózním krytem, mají méně známek zánětu a obsahují méně makrofágů.

Antiaterogenní účinek HDL je zprostředkován následujícími mechanizmy:

- inhibice peroxidace lipidů (HDL transportuje paraoxonázu do arteriální stěny)
- snížení viskozity plazmy
- aktivace fibrinolýzy
- regulace syntézy prostanoidů

- stimulace NO-synthasy
- inhibice apoptózy
- snížení exprese adhezivních molekul a chemokinů

Vyjmenované mechanismy jsou rovněž užitečné při úpravě endoteliální dysfunkce, která je prvním stádiem aterosklerózy.

Zvýšení plazmatické koncentrace HDL o $0,026 \frac{\text{mmol}}{\text{l}}$ snižuje kardiovaskulární riziko o 2% u mužů a 3% u žen [15]. Naopak nízká koncentrace HDL cholesterolu představuje nezávislý rizikový faktor koronární aterosklerózy.

2.2 Triacylglyceroly

Triacylglyceroly jsou tvořeny estery mastných kyselin s glycerolem. V organismu plní hlavně funkci zásobní formy energie. Exogenní triacylglyceroly jsou přijímány v potravě, endogenní jsou syntetizovány převážně v játrech, tukové tkáni a tenkém střevě.

Hypertriacylglycerolémie je významným rizikovým faktorem ischemické choroby srdeční, různými mechanismy totiž přispívá k rozvoji aterosklerózy – např. zvyšuje koncentraci LDL-III, ovlivňuje metabolismus HDL, koagulační faktory a fibrinolýzu. VLDL tvořené vysokým podílem triacylglycerolů a esterů cholesterolu mají samy o sobě aterogenní potenciál.

2.3 Cholesterol

Cholesterol se v organismu vyskytuje buď volný, nebo esterifikovaný s mastnými kyselinami. Z cholesterolu vychází syntéza žlučových kyselin, steroidních hormonů nadledvin a pohlavních hormonů, vitamínu D nebo srdečních glykosidů. Je široce rozšířen ve všech buňkách těla, zvláště pak v nervové tkáni. Tvoří významnou složku plasmatické membrány a krevních lipoproteinů. V rostlinných tucích se nevyskytuje. Do organismu je přijímán potravou, nebo se syntetizuje *de novo* ve všech buňkách kromě erytrocytů, zejména pak v

játrech. Podle studie MRFIT (The Multiple Risk Factor Intervention Trial) stoupá riziko ischemické choroby srdeční kontinuálně s rostoucí koncentrací cholesterolu od hodnoty $4,8 \frac{\text{mmol}}{\text{l}}$, při cholesterolemii $7,8 \frac{\text{mmol}}{\text{l}}$ je riziko čtyřikrát vyšší.

2.4 Mastné kyseliny

Jako mastné kyseliny se označují vyšší monokarboxylové kyseliny. V lidském těle se vyskytují nejčastěji v esterifikované podobě vázané na glycerol – triacylglyceroly. Mohou však být i neesterifikované – volné mastné kyseliny, vázané na albumin jako transportní forma v krevní plazmě. Mastné kyseliny mají nejčastěji sudý počet atomů uhlíku, jsou postupně syntetizovány z dvouuhlíkatých prekurzorů. Obsahuje-li řetězec pouze jednoduché vazby mezi atomy uhlíku, jedná se o nasycené mastné kyseliny, obsah dvojně vazby/dvojných vazeb dává vznik mononenasycené/polynenasycené mastné kyselině. Všechny dvojně vazby v mastných kyselinách vyskytujících se u savců mají konfiguraci *cis*. Mastné kyseliny v konfiguraci *trans*, vznikající například při ztužování tuků, mají pro lidský organizmus škodlivý účinek, zvyšují hladinu LDL-cholesterolu a lipoproteinu Lp(a) a naopak snižují hladinu HDL, jejich zvýšený příjem představuje rizikový faktor aterosklerózy.

V organismu jsou mastné kyseliny součástí mnoha nezbytných sloučenin – triacylglyceroly, fosfolipidy, glykolipidy. Mají také důležitou zásobní funkci, jsou nejbohatším zdrojem energie. Nasycené mastné kyseliny slouží jako zdroj energie, v potravě jsou většinou přijímány společně s cholesterolem, jejich příjem by však měl být omezován vzhledem k jejich podpoře obezity, vývoji aterosklerózy a zvyšování hladiny celkového cholesterolu a LDL lipoproteinů. Zdroje mastných kyselin jsou uvedeny v tabulce 3.3.

2.4.1 Názvosloví mastných kyselin

Nejčastěji se používá systematické názvosloví založené na názvu uhlovodíku, od něhož je mastná kyselina odvozena. Často jsou však používány názvy triv-

iální. Polohu dvojné vazby v řetězci určujeme podle čísla atomu uhlíku, z něhož vychází. Atom uhlíku karboxylové skupiny značíme číslem 1, druhý atom uhlíku v pořadí číslem 2 (případně Δ^2) nebo řeckým písmenem α , stejným způsobem pokračujeme dále od karboxylové skupiny. Počítáme-li uhlíkové atomy od methylového konce karboxylové kyseliny, označíme první uhlík n-1, nebo řeckým písmenem ω . Kyseliny, které mají dvojnou vazbu na třetím uhlíku od methylového konce, označujeme jako ω -3 (případně n-3) polynenasycené mastné kyseliny (n-3 PUFAs, n-3 polyunsaturated fatty acids).

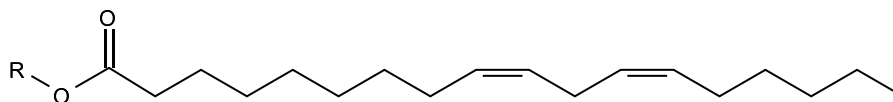
2.4.2 Nenasycené mastné kyseliny

U živočichů dovoluje enzymový aparát zavádět dvojnou vazbu do řetězce pouze mezi již existující dvojnou vazbu (např. v poloze ω -3, ω -6, ω -9) a karboxylovou skupinu, vznikají tak tři série mastných kyselin: ω -3, ω -6, ω -9. Do řetězce nasycené mastné kyseliny může být dvojná vazba zavedena pouze do polohy Δ^9 a nižší, ne však za polohu Δ^9 . Rostliny jsou schopny zavádět dvojnou vazbu do poloh Δ^6 , Δ^9 , Δ^{12} , Δ^{15} a jsou tak zdrojem mastných kyselin, které savci vytvořit neumí – esenciálních mastných kyselin.

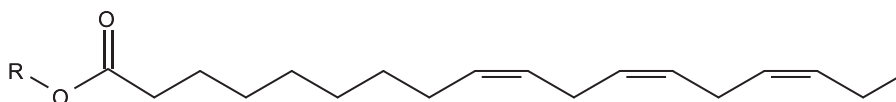
2.4.3 Esenciální mastné kyseliny

Nutričně esenciální mastné kyseliny jsou polyenové mastné kyseliny, které savci nemohou syntetizovat, musí být proto získávány v potravě. Primárně pocházejí z organismů schopných syntézy ω -3 a ω -6 mastných kyselin. Esenciální mastné kyseliny:

- linolová kyselina (ω -6, C18:2, $\Delta^{9,12}$)



- α -linolenová kyselina (ω -3, C18:3, $\Delta^{9,12,15}$)

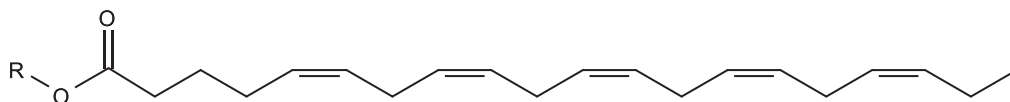


2.4.4 Polynenasycené mastné kyseliny

Řetězce esenciálních mastných kyselin mohou být v savčím organismu dále prodlužovány pomocí enzymů elongázy a desaturázy. Z potravou přijaté linolové a α -linolenové kyseliny dochází v lidském těle k syntéze ostatních členů rodu ω -6 respektive ω -3 polynenasycených mastných kyselin (Obr. 2.1):

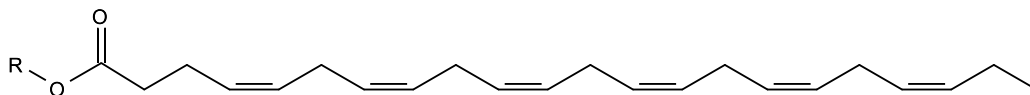
- ω -3 α -linolenová kyselina je tak prekurzorem eikosapentaenové kyseliny a z ní dále vznikající dokosahexaenové kyseliny (u lidí je však tato konverze nepříliš efektivní, je proto nutné přijímat EPA a DHA v potravě)
- ω -6 linolová kyselina může být metabolizována na arachidonovou kyselinu

Eikosapentaenová kyselina ω -3, C20:5, $\Delta^{5,8,11,14,17}$ (EPA, eicosapentaenoic acid)



Dvacetiuhlíkatá karboxylová kyselina obsahující ve svém řetězci pět dvojných vazeb. Jejím prekurzorem je α -linolenová kyselina. Eikosapentaenová kyselina má široké spektrum účinků, mimo jiné snižuje prozánětlivý stav organismu a je výchozí molekulou pro syntézu prostaglandinů řady 3, tromboxanů řady 3 a leukotrienů řady 5.

Dokosahexaenová kyselina ω -3, C22:6, $\Delta^{4,7,10,13,16,19}$ (DHA, docosahexaenoic acid)

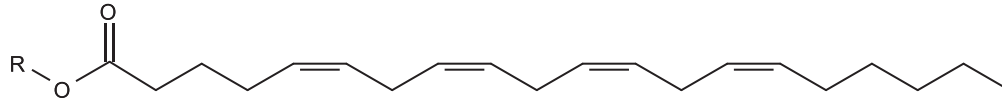


Dvacetidvouhíkatá karboxylová kyselina obsahující ve svém řetězci šest dvojných vazeb. Jejím prekurzorem je α -linolenová kyselina, nebo z ní vznikající eikosapentaenová kyselina.

V organismu se nachází vyšší koncentrace ve fosfolipidech centrálního nervového systému a v sítnici. Důležitá je zejména pro vývoj mozku, do plodu

je transportována přes placentu a později je přijímána mateřským mlékem. Její příjem v potravě může redukovat riziko kardiovaskulárních onemocnění snížením hladiny plazmatických triacylglycerolů.

Arachidonová kyselina Eikosatetraenová kyselina (ω -6, C20:4, $\Delta^{5,8,11,14}$)



Je přítomna v membránových fosfolipidech buněk, hraje důležitou roli v buněčné signalizaci a v mechanismu zánětu. Lidské tělo získává arachidonovou kyselinu buď v potravě jako ostatní esenciální mastné kyseliny, nebo přeměnou linoleátu na arachidonát. Konverze linoleátu snižuje požadavky nutričního příjmu arachidonátu. Z membránových fosfolipidů může být arachidonová kyselina uvolněna působením enzymu fosfolipázy A_2 . Arachidonová kyselina je prekurzorem signalizačních molekul – eikosanoidů.

2.4.5 Eikosanoidy

Eikosanoidy jsou autokrinně a parakrinně působící signalizační molekuly odvozené od dvaceti uhlíkatých mastných kyselin, zejména arachidonové kyseliny. Ta může projít dvěma metabolickými drahami – cyklizující (enzym cyklooxygenáza) – vznikají prostanoidy, nebo linearizující (enzym 5-lipoxygenáza) – vznikají leukotrieny, lipoxiny (Obr. 2.2). Eikosanoidy jsou přítomny prakticky ve všech tkáních a ovlivňují různé funkce organismu jako zánět, svalovou kontrakci, srážení krve, regulaci krevního tlaku či bolest.

Rozdělení:

1. klasické

- prostanoidy
 - prostaglandiny
 - prostacykliny
 - tromboxany

- leukotrieny

2. non-klasické – resolviny, lipoxiny, a další

Prostaglandiny (PG) řady A až I se liší substituenty na cyklopentanovém kruhu v jejich molekule. Číselný index v názvu se vztahuje k počtu dvojných vazeb v postranních řetězcích cyklopentanového kruhu.

PG₁ (řada 1) – odvozeny od eikosatrienové kyseliny (ω -6)

PG₂ (řada 2) – odvozeny od arachidonové kyseliny (ω -6)

PG₃ (řada 3) – odvozeny od eikosapentaenové kyseliny (ω -3)

(Obr. 2.3)

- Eikosanoidy z ω -6 polynenasycených mastných kyselin (řada 1, řada 2) snižují koncentraci LDL, ve vysokém příjmu však podle některých studií snižují i koncentraci HDL. Tyto eikosanoidy mají spíše prozánětlivé účinky, proagregační působení na trombocyty a vazokonstrikční účinky.
- Eikosanoidy z ω -3 polynenasycených mastných kyselin (řada 3) snižují VLDL a triacylglyceroly, mají protizánětlivé účinky, protiagregační působení na trombocyty, vasodilatační účinky.

Eikosanoidy řady 3 vzniklé z ω -3 mastných kyselin mají odlišný efekt než řady 1 a 2, nepůsobí prozánětlivý stav organismu, který napomáhá rozvoji různých onemocnění včetně aterosklerózy. Prostaglandiny série 3 (PG₃) a tromboxan série 3 (TX₃) inhibují uvolnění arachidonové kyseliny z fosfolipidů a tím i tvorbu PG₂ a TX₂.

Eikosapentaenová kyselina inhibuje tvorbu TXA₂. Vznikají z ní leukotrieny řady 5, které mají slabší účinky než leukotrieny odvozené od arachidonové kyseliny. To znamená, že méně zvyšují propustnost endotelu a mají menší chemotaktický efekt.

Složitý systém metabolizování a regulací naznačuje obrázek Obr. 2.4.

Kapitola 3

Účinky ω -3 polynenasycených mastných kyselin

3.1 Ovlivnění kardiovaskulárního systému

Je známé, že typ a množství lipidů přijímaných v potravě ovlivňují kardiovaskulární onemocnění. V rozvinutých zemích obsahuje strava vyšší podíl ω -6 polynenasycených mastných kyselin (n-6 PUFAs) a nízký ω -3 polynenasycených mastných kyselin (n-3 PUFAs). Provedené studie ukázaly, že nahrazení nasycených mastných kyselin nenasycenými se příznivě projevilo snížením mortality na ICHS, na druhou stranu podle některých dalších prací existuje pozitivní vztah mezi n-6 PUFAs a mortalitou na kardiovaskulární onemocnění. Vysoká hladina arachidonové a linolové kyseliny (obě n-6 PUFAs) mají vztah k náhlé smrti z kardiálních příčin [12]. Kvůli jisté nebezpečnosti n-6 PUFAs se pozornost obrátila na n-3 PUFAs. Epidemiologické a intervenční studie ukazují, že právě příjem ω -3 polynenasycených kyselin snižuje úmrtnost způsobenou kardiovaskulárními příčinami. Studie GISSI-Prevenzione provedená na více než jedenácti tisíci osobách prokazuje příznivý účinek podávání jednoho gramu n-3 PUFAs denně v sekundární prevenci. U pacientů po nedávno prodělaném infarktu myokardu zařazených do studie byl sledován výskyt následných kardiovaskulárních příhod: další infarkt myokardu, iktus a úmrtí z kardiovaskulárních příčin. Skupiny s navýšeným příjmem n-3

PUFAs (jedna navíc se suplementací vitamínem E) měly o 10% – 15% nižší riziko výskytu sledovaných kardiovaskulárních příhod než kontrolní skupina. Léčba n-3 PUFAs snížila riziko smrti o 14% – 20% a riziko smrti z kardiovaskulárních příčin o 17% – 30% [18].

n-3 PUFAs ovlivňují různé metabolické pochody:

- snižují hladinu triacylglycerolů [11]
- mírně zvyšují hladinu HDL-cholesterolu [11]
- snižují agregaci trombocytů
- působí antitromboticky a fibrinolyticky
- snižují viskozitu krve
- snižují reperfúzní poškození myokardu
- redukuje výskyt reperfúzních arytmií

Studie provedená v roce 2006 dokazuje, že upravení poměru n-6 a n-3 PUFAs na 3:1 způsobené vyšším příjmem EPA a DHA snižuje lačnou a postprandiální triacylglycerolémii. Poměr n-6 a n-3 u kontrolní skupiny byl 10:1 [27]. Jako esenciální nemohou být n-3 PUFAs syntetizovány v organismu a musí být dodávány potravou. Jsou vstřebány ze střeva a dopraveny do jater, zde může dojít k jejich případné elongaci a desaturaci, poté jsou vyplaveny do oběhu a inkorporovány do různých orgánů. Ve velké míře podléhají β -oxidaci a musí proto být neustále doplňovány potravou. Významné je začlenění n-3 PUFAs do fosfolipidů buněčných membrán (ve větší míře se jedná o DHA, méně pak EPA a α -linolenovou kyselinu), což umožňuje jejich využití v metabolismu eikosanoidů. Arachidonová kyselina a EPA spolu kompetují o využití cyklooxygenázy. Vyšší koncentrace EPA zvyšuje tvorbu prostaglandinu I_3 , E_3 a tromboxanu B_3 a tím méně je možný vznik prostaglandinu I_2 , E_2 a tromboxanu B_2 s jejich odlišnými biologickými účinky.

Účinky n-3 PUFAs jsou závislé na dávce. Ve vysoké dávce (více než 130 mg/kg/den) upravují „krevní“ rizikové faktory ICHS - hypolipidemický

efekt, inhibice agregace trombocytů, aktivace trombolýzy, mírný hypotenzní efekt, pozitivní změny v produkci eikosanoidů, protizánětlivé působení. Nízké dávky n-3 PUFAs mají sice prokázaný účinek na snížení mortality ICHS, ale pozitivní efekt na „krevní“ rizikové faktory se ztrácí, mechanismus účinku je odlišný. n-3 PUFAs mohou ve vysoké dávce redukovat aterosklerózu a vznik trombózy, ne však v nízké dávce.

Nicméně se objevily i práce, které příznivý účinek n-3 PUFAs na kardiovaskulární systém nepotvrdily. Studie [24] neprokázala snížení kardiovaskulárního rizika u pacientů po infarktu myokardu se zvýšeným příjmem n-3 PUFAs oproti kontrolní skupině.

3.1.1 Ochrana myokardu

Mechanismus, kterým n-3 PUFAs chrání myokard během ischemie, ještě není zcela objasněn, nicméně je prokázáno, že zmenšují ischemicko-reperfúzní buněčné poškození, zmenšují rozsah infarktu myokardu, zlepšují mechanickou funkci myokardu během úpravy průtoku koronárními tepnami a prodlužují přežití buněk během ischemie. Čím vyšší je hladina EPA v srdečních fosfolipidech, tím účinnější je ochrana během ischemie a reperfúze, děje se tak pravděpodobně ovlivněním intracelulární hodnoty Ca^{2+} a pH [12]. Hypoxie vede k intracelulární acidóze a snížení produkce energie, dochází k akumulaci Ca^{2+} , které dále snižuje produkci energie v mitochondrii. Mitochondrie s bohatým obsahem n-3 PUFAs je odolnější proti působení Ca^{2+} .

Výskyt arytmií v období akutní ischemie myokardu nebo v průběhu reperfúze mohou být podle své závažnosti letální. Riziko výskytu a závažnosti arytmií je možné snížit pomocí n-3 PUFAs ve vysoké dávce. Opět zde hraje roli produkce eikosanoidů řady 3 a ovlivnění metabolismu inositoltrifosfátu, jehož produkce je snižována. Dále n-3 PUFAs snižují excitabilitu kardiomyocytů a prodlužují refrakterní fázi [12].

Dle studie z roku 2005 neovlivňuje příjem 1,5 g n-3 PUFAs denně výskyt komorových extrasystol, ale dokáže snížit srdeční frekvenci v průměru o 2,1 úderu za minutu, čímž zároveň snižuje riziko náhlé smrti [17]. I přes prokázaný

antiarytmický účinek, nemá příjem n-3 PUFAs ochranný vliv na vznik fibrilace/flutteru síní [16].

3.1.2 n-3 PUFAs a ateroskleróza

Ateroskleróza je chronické zánětlivé onemocnění a jak již bylo zmíněno výše, mohou n-3 PUFAs regulovat a tlumit inflamatorní reakce v organismu (ovlivněním produkce interleukinů, cytokinů, dalších mediátorů zánětu a reaktivních forem kyslíku). Dále mohou pozitivně ovlivnit parametry lipidového spektra a tím pomoci snížit riziko vzniku, nebo zpomalit progresi aterosklerotických lézí. Studie [29] se zaměřila na možnost ovlivnění stability již vzniklých aterosklerotických plátů pomocí inkorporace n-3 a n-6 PUFAs. Pacientům očekávajícím endarterektomii byly podávány n-3 (1,4 g/den v rybím oleji) nebo n-6 (slunečnicový olej) PUFAs. Pláty odebrané z karotid od osob, kterým byl podáván rybí olej, obsahovaly vyšší množství EPA a DHA, větší část těchto plátů měla silný fibrózní kryt bez známek zánětu, menší část tenký fibrózní kryt a známky zánětu, infiltrace plátů makrofágy byla nižší (ve srovnání se skupinou užívající slunečnicový olej). Slunečnicový olej měl malý vliv na lipidové složení, morfologii plátů a na infiltraci makrofágy oproti kontrolní skupině. Příjem n-3 PUFAs tedy pomáhá zvýšit stabilitu plátů a tím snižuje riziko ischemických kardiovaskulárních příhod vzniklých akutním uzávěrem cévy.

EPA a DHA mají cytoprotektivní účinek na endotelové buňky, na rozdíl od satureovaných tuků, trans-izomerů nenasycených mastných kyselin a cholesterolu, které způsobují ve vyšších koncentracích endoteliální dysfunkci. EPA a DHA zvyšují v endoteliích produkci oxidu dusnatého endotelovými buňkami, který chrání před vznikem endoteliální dysfunkce a zároveň před toxickým působením superoxidových aniontů. Oxid dusnatý reaguje s n-3 PUFAs za vzniku nitrolipidů způsobujících relaxaci cévní stěny, inhibici degranulace neutrofilů a aktivace trombocytů [10]. EPA a DHA také příznivě redukuje hypertrofii cévní stěny a akumulaci cholesterolu v arteriální stěně.

3.2 Ovlivnění mechanismů zánětu

Protizánětlivě působí n-3 PUFAs na různých buněčných úrovních, od modulaace povrchových receptorů, přes ovlivnění iontových kanálů, G-proteinů, transkripčních faktorů, až po účinek na hladinu různých cytokinů [30].

Jak již bylo konstatováno, moderní dietní návyky vedou k vyššímu příjmu n-6 PUFAs na úkor n-3 PUFAs. To napomáhá k vysoké hladině n-6 arachidonové kyseliny, která je prekurzorem mimo jiných také prostaglandinu E_2 a leukotrienu B_4 , eikosanoidů s prozánětlivým účinkem. Dostatečný příjem EPA z rybího oleje, nebo α -linolenové kyseliny z rostlinných olejů a její následné konverzi na EPA, vede ke kompetitivní inhibici přeměny arachidonové kyseliny na eikosanoidy. Navíc vede dieta bohatá na α -linolenovou kyselinu k inhibici produkce prozánětlivých cytokinů interleukinu 6, interleukinu 1β a tumor necrosis faktoru α u osob s hypercholesterolémií [32], viz Obr. 3.1. Snížení jejich hladiny má kardioprotektivní efekt. Další studie u zdravých dobrovolníků a pacientů s revmatoidní artritidou potvrdily až 90% inhibici vzniku prozánětlivých cytokinů ($TNF\alpha$, $IL1\beta$) po doplnění diety rybím olejem [21]. Studie zaměřená na podávání vyšší dávky DHA (1,7 g) než EPA (0,6 g) po dobu šesti měsíců pacientům s Alzheimerovou chorobou potvrzuje snížení produkce $IL-6$ a $IL-1\beta$, nicméně neprokázala snížení $TNF\alpha$, $IL-8$ ani $IL-10$ [30]. Mechanismus snížení produkce cytokinů působením n-3 PUFAs není zcela objasněn, předpokládá se, že snížení množství tromboxanu A_2 (účinkem n-3 PUFAs) vede k menší autokrinní a/nebo parakrinní stimulaci syntézy cytokinů. Mimo množství prozánětlivých eikosanoidů a cytokinů snižují n-3 PUFAs také produkci ROS (reactive oxygen species) a expresi adhezivních molekul ($ICAM-1$, $VCAM-1$) – látek podílejících se na vzniku endoteliální dysfunkce a rozvoji aterosklerózy a kardiovaskulárních onemocnění.

Dalším způsobem, jak mohou n-3 PUFAs zasáhnout do pochodů spojených se zánětem, je vznik nedávno objevených resolvinů. Resolviny ($RvE1$ a $RvD1$) jsou unikátní skupinou lipidových mediátorů odvozených od n-3 PUFAs (EPA, DHA) činností cyklooxygenázy-2, zejména v přítomnosti acetyl-

salicylové kyseliny (Obr. 3.2). RvE1 vykazuje protizánětlivé působení, snižuje neutrofilní infiltraci, zvyšuje vychytávání a clearance prozánětlivých cytokinů a reguluje leukocytární expresi adhezivních molekul. RvE1 selektivně blokuje receptory trombocytů a brání tak jejich agregaci [14]. leukocytů v akutní fázi zánětu snižuje resolvin RvE1 cestou receptoru BLT1 (receptor pro leukotrien LTB_4) na povrchu polymorfonukleárních neutrofilů a receptoru ChemR23 na povrchu monocytů. Dále RvE1 oslabuje LTB_4 -dependentní prozánětlivou signalizaci jako je intracelulární mobilizace kalcia a aktivace nukleárního faktoru κB (NF- κB) [20].

Kapitola 4

Polynenasycené mastné kyseliny v potravě

Doporučení jednotlivých společností (WHO/Food and Agriculture Organisation, Institute of Medicine of The National Academies, Deutsche Gesellschaft für Ernährung) pro příjem tuků v potravě se pohybuje od 15% do 35% energie na den. Nasycené, mononenasycené mastné kyseliny i jejich trans-izomery jsou navrhovány v různých množstvích, polynenasycené mastné kyseliny by měly hradit kolem 5-10% denního příjmu energie. Nasycené mastné kyseliny je vhodné nahradit nenasycenými a příjem trans-izomerů nenasycených mastných kyselin omezit co nejvíce [13].

Ve vyšším množství se n-3 PUFAs (EPA a DHA) vyskytují zejména v rybách, rybím oleji a plodech moře, ALA pak v rostlinných olejích, ořechách a semenech. Tyto potraviny by proto měly být pravidelně zastoupeny v potravě, aby byl zajištěn dostatečný přísun nenasycených mastných kyselin.

V současné době American Heart Association doporučuje osobám bez onemocnění koronárních tepen jíst alespoň dvě rybí jídla týdně (což odpovídá přibližně 400 – 500 mg/den) pro hrazení dostatečného příjmu n-3 PUFAs a tím primární prevenci kardiovaskulárních onemocnění. Zejména jsou vhodné ryby tučné jako losos, tuňák, makrela, sled' nebo pstruh. U pacientů s již rozvinutým onemocněním koronárních tepen doporučuje AHA příjem jednoho gramu n-3 PUFAs (EPA a DHA) denně. Příjem 850 mg EPA a DHA denně (jako

sekundární prevence) snižuje riziko úmrtí na ICHS o 25% a riziko náhlé smrti o 45% [19].

Polynenasycené mastné kyseliny je vhodnější přijímat v potravě, lze je však podávat i jako potravinové doplňky. Osobám se zvýšenou hladinou triacylglycerolů je doporučeno množství dvou až čtyř gramů EPA a DHA denně ve formě kapslí. Substituce ve vyšším množství má probíhat pod dohledem lékaře vzhledem k možnému projevení nežádoucích účinků [6].

V tabulce 3.3 je přehled výskytu mastných kyselin v různých zdrojích.

V tabulce 3.4 je obsah n-3 PUFAs v jednotlivých druzích ryb.

Polynenasycené mastné kyseliny snadno podléhají oxidaci a jako oxidované se mohou účastnit procesu vzniku aterosklerózy. Mohou tak působit opačný efekt, než bychom chtěli. Zdá se proto být vhodné doplnit zvýšený příjem n-3 PUFAs zároveň také vyšším příjmem antioxidantně působících látek, čímž teoreticky zabránit snadné oxidaci dvojných vazeb. Nicméně studie GISSI-Prevenzione nepotvrdila příznivý účinek současného podávání vitamínu E společně s EPA a DHA pacientům po prodělaném infarktu myokardu. Výsledné snížení rizika dalších kardiovaskulárních příhod bylo přibližně podobné u dvou skupin pacientů se suplementací n-3 PUFAs bez ohledu na zvýšený příjem vitamínu E jedné skupiny [18].

Odborný závěr pro používání n-3 PUFAs z 34th Annual Scientific Meeting of European Society for Clinical Investigation zní [26]:

1. konzumace 1-2 pokrmů z ryb týdně je spojena se snížením mortality způsobené onemocněním koronárních tepen
2. 1 g n-3 PUFAs denně snižuje riziko úmrtí z kardiovaskulárních příčin u pacientů po prodělaném infarktu myokardu
3. 4 g n-3 PUFAs denně snižuje riziko uzávěru koronárního bypassu provedeného venózním graftem
4. 4 g n-3 PUFAs denně pomáhá snížit tlak u mírné hypertenze

5. 4 g n-3 PUFAs denně může ochránit před rozvojem hypertenze u pacientů po transplantaci srdce
6. 1 – 4 g n-3 PUFAs denně může snížit riziko kardiovaskulárních onemocnění u pacientů s dyslipidémií nebo postprandiální hyperlipémií, vhodná je kombinace se statiny
7. hrazení až 1% denní energetické potřeby n-3 PUFAs rostlinného původu může snížit riziko infarktu myokardu a smrti u pacientů s onemocněním koronárních tepen

Závěr

Vysoký počet klinických studií potvrzuje příznivý účinek n-3 PUFAs na lidský organizmus. Jejich vliv je studován v různých odvětvích medicíny. Pozitivně ovlivňují kardiovaskulární systém – pomáhají chránit před vznikem a progresí aterosklerózy, snižují riziko náhlé smrti, arytmií, infarktu myokardu a cévní mozkové příhody, působí proti agregaci trombocytů a vzniku trombů. V prevenci kardiovaskulárních onemocnění mohou být bezpečnou, efektivní, ale také ekonomicky výhodnější alternativou farmakologické léčby některých potíží. n-3 PUFAs pomáhají upravit lipidové spektrum plazmy, tlumí prozánětlivý stav organismu, čímž přispívají v prevenci řady chronických chorob, autoimunitních (např. lupus), onkologických i jiných (např. osteoporóza). Omega-3 polynenasycené mastné kyseliny jsou užitečné snížením produkce zánětlivých eikosanoidů, cytokinů, reaktivních kyslíkových forem a také exprese adhezivních molekul. V psychiatrii je zkoumáno jejich možné ovlivňování kognitivních funkcí, schizofrenie, deprese a Alzheimerovy choroby.

Některé mechanismy účinku n-3 PUFAs jsou detailně vysvětleny – např. produkce eikosanoidů, jiné je třeba ještě přesněji objasnit.

Přesto že se mohou n-3 PUFAs zdát jako ideální součást potravy s množstvím příznivých zdravotních účinků, jistě není jejich poznání dokonalé. Proto pracovní skupina National Institutes of Health a National Heart, Lung, and Blood Institute shrnula, že závěry studií odpovídají hypotéze, podle které příjem n-3 PUFAs kladně ovlivňuje kardiovaskulární onemocnění, nicméně je třeba provést rozhodující studii [4].

Souhrn

Klinické studie dokazují příznivý účinek ω -3 polynenasycených mastných kyselin na zdravotní stav. Pravidelný příjem n-3 PUFAs v potravě snižuje riziko kardiovaskulárních onemocnění. Tím mohou být efektivním a bezpečným doplňkem farmakoterapie, která se užívá ke snížení rizika infarktu myokardu, arytmií a náhlé smrti. N-3 PUFAs a jejich metabolity potlačují zánět, působí antiaterogenně a stabilizují ateromové pláty a působí proti dalším chronickým chorobám.

Jako primární prevence se doporučují alespoň dva pokrmy z ryb týdně, po prodělaném kardiovaskulárním onemocnění je vhodné přijímat 1 gram n-3 PUFAs denně. Bohatým zdrojem EPA a DHA je rybí olej a tučné ryby – losos, tuňák, treska, makrela. ALA se vyskytuje například ve lněném oleji.

Summary

Clinical trials have documented beneficial effect of n-3 polyunsaturated fatty acids on health. Regular dietary intake of n-3 PUFAs decreases the risk of cardiovascular diseases. n-3 PUFAs may be a safe and effective supplement to drug treatment for reducing the risk of myocardial infarction, arrhythmia and sudden cardiac death. n-3 PUFAs show antiatherogenic properties; e.g. they decrease inflammation, stabilize atherosclerotic plaques and prevent other chronic diseases.

For primary prevention it is recommended to eat fish at least twice a week, people with documented coronary heart disease should consume 1 gram of n-3 PUFAs daily. Fish oil and oily fish (losos, tuna, trout, mackerel) are rich in EPA and DHA. ALA is found e.g. in flax seed oil.

Literatura

- [1] Fish, Levels of Mercury and Omega-3 Fatty Acids. [on-line], [cit. 2010-06-20].
URL <<http://www.americanheart.org/presenter.jhtml?identifier=3013797>>
- [2] Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR. [on-line], [cit. 2010-06-20].
URL <<http://www.uzis.cz/cz/dps/index.html>>
- [3] Český statistický úřad. [on-line], 15.12. 2009, [cit. 2010-06-20].
URL <http://www.czso.cz/csu/2009edicniplan.nsf/kapitola/4017-09-v_letech_1994_az_2008-2008>
- [4] Working Group Report on Future Clinical Research Directions on Omega-3 Fatty Acids and Cardiovascular Disease. *National Institutes of Health Office of Dietary Supplements and National Heart, Lung, and Blood Institute*, 2. June 2004, meeting held in Bethesda, MD.
URL <<http://www.nhlbi.nih.gov/meetings/workshops/omega-3/omega-3-rpt.htm>>
- [5] [on-line], August 2009, [cit. 2010-06-20].
URL <http://en.wikipedia.org/wiki/File:Eicosanoid_synthesis.svg>
- [6] American Heart Association. [on-line], 21.5. 2010, [cit. 2010-06-20].
URL <<http://www.heart.org/HEARTORG/GettingHealthy/Nutriti>

onCenter/Frequently-Asked-Questions-About-Better-Fats_UCM_305985_Article.jsp>

- [7] ASCHERMANN, M.; et al.: *Kardiologie*. 1, Galén, první vydání, 2004, ISBN 80-7262-290-0, 753 s.
- [8] BENLIAN, P.: OMEGA-3 POLYNENASYCENÉ MASTNÉ KYSELINY (PMK): struktura a význam. [on-line], [cit. 2010-06-20].
URL <http://www.bausch.cz/professional/ocuvite/reti_5_a.htm>
- [9] BLANK, E. M.; LICHTENSTEIN, A. H.; CHUNG, M.; aj.: Effects of omega-3 fatty acids on serum markers of cardiovascular disease risk: A systematic review. *Atherosclerosis*, vol. 189, 2006: p. 19–30, issue 1.
- [10] DAS, U. N.: Essential fatty acids and their metabolites could function as endogenous HMG-CoA reductase and ACE enzyme inhibitors, anti-arrhythmic, anti-hypertensive, anti-atherosclerotic, anti-inflammatory, cytoprotective, and cardioprotective molecules. *Lipids in Health and Disease*, vol. 7, no. 37, 2008.
- [11] DAWCZYNSKI, C.; MARTIN, L.; WAGNER, A.; aj.: n-3 LC-PUFA-enriched dairy products are able to reduce cardiovascular risk factors: A double-blind, cross-over study. *Clinical Nutrition (v tisku!)*, 2010.
- [12] DEMAISON, L.; MOREAU, D.: Dietary n-3 polyunsaturated fatty acids and coronary heart disease-related mortality: a possible mechanism of action. *Cellular and molecular life sciences*, vol. 59, no. 3, 2002: p. 463–477.
- [13] DLOUHÝ, P.: Tuky ve výživě. *Postgraduální medicína*, vol. 9, č. 8, 2007: s. 12–16.
- [14] DONA, M.; FREDMAN, G.; SCHWAB, J. M.; aj.: Resolvin E1, an EPA-derived mediator in whole blood, selectively counterregulates leukocytes and platelets. *Blood*, vol. 112, no. 3, 2008: p. 848–855.

- [15] ČEŠKA, R.; et al.: *Cholesterol a ateroskleróza, léčba dyslipidemií*. Triton, první vydání, 2005, ISBN 80-7254-738-0, 343 s.
- [16] FROST, L.; VESTERGAARD, P.: n-3 Fatty acids consumed from fish and risk of atrial fibrillation or flutter: the Danish Diet, Cancer and Health Study. *American Journal of Clinical Nutrition*, vol. 81, no. 1, 2005: p. 50–54.
- [17] GEELEN, A.; BROUWER, I. A.; SCHOUTEN, E. G.; aj.: Effects of n-3 fatty acids from fish on premature ventricular complexes and heart rate in humans. *American Journal of Clinical Nutrition*, vol. 81, no. 2, 2005: p. 416–420.
- [18] GISSI-Prevenzione Investigators: Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. *The Lancet*, vol. 354, 1999: p. 447–455.
- [19] HARRIS, W. S.; von SCHACKY, C.: The Omega-3 Index: a new risk factor for death from coronary heart disease? *Preventive Medicine*, vol. 39, 2004: p. 212–220, issue 1.
- [20] HASTURK, H.; et al.: Resolvin E1 regulates inflammation at the cellular and tissue level and restores tissue homeostasis in vivo. *The Journal of Immunology*, vol. 179, 2007: p. 7021–7029.
- [21] JAMES, M. J.; GIBSON, R. A.; CLELAND, L. G.: Dietary polyunsaturated fatty acids and inflammatory mediator production. *American J*, vol. 71, no. 1, 2000: p. 343–348.
- [22] KALOUSOVÁ, M.; et al.: *Patobiochemie ve schématech*. Grada Publishing, první vydání, 2006, ISBN 80-247-1522-8, 264 s.
- [23] KLENER, P.; et al.: *Vnitřní lékařství*. Galén, třetí vydání, 2006, ISBN 80-7262-430-X, 1158 s.

- [24] KROMHOUT, D.; et al.: n-3 fatty acids and cardiovascular events after myocardial infarction. *The New England Journal of Medicine*, 2010: str. 12.
- [25] MURRAY, R. K.; et al.: *Harperova biochemie*. H&H, 1998, ISBN 80-85787-38-5, 872 s.
- [26] NORDØY, A.; et al.: N-3 polyunsaturated fatty acids and cardiovascular diseases. *Lipids*, vol. 36 Suppl., 2001: p. 129–129.
- [27] SANDERS, T. A.; LEWIS, F.; SLAUGHTER, S.; aj.: Effect of varying the ratio of n-6 to n-3 fatty acids by increasing the dietary intake of α -linolenic acid, eicosapentaenoic and docosahexaenoic acid, or both on fibrinogen and clotting factors VII and XII in persons aged 45-70 y: the OPTILIP Study. *American Journal of Clinical Nutrition*, vol. 84, no. 3, 2006: p. 513–522.
- [28] SERHAN, C. N.; HONG, S.; LU, Y.: Lipid Mediator Informatics-Lipidomics: Novel Pathways in Mapping Resolution. *AAPS Journal*, vol. 8, no. 2, 2006: p. E284–E297, doi:10.1208/aapsj080233.
- [29] THIES, F.; GARRY, J. M.; YAQOOB, P.; aj.: Association of n-3 polyunsaturated fatty acids with stability of atherosclerotic plaques: a randomised controlled trial. *The Lancet*, vol. 361, 2003: p. 477–485, issue 9356.
- [30] VEDIN, I.; et al.: Effects of docosahexaenoic acid-rich n-3 fatty acid supplementation on cytokine release from blood mononuclear leukocytes: the OmegAD study. *American Journal of Clinical Nutrition*, vol. 87, 2008: p. 1616–1622.
- [31] VOET, D.; VOET, J. G.: *Biochemie*. Victoria Publishing, první vydání, 1995, ISBN 80-85605-44-9, 1362 s.
- [32] ZHAO, G.; ETHEERTON, T. D.; MARTIN, K. R.; aj.: Dietary α -linolenic acid inhibits proinflammatory cytokine production by peripheral blood

mononuclear cells in hypercholesterolemic subjects. *American Journal of Clinical Nutrition*, vol. 85, no. 2, 2007: p. 385–391.

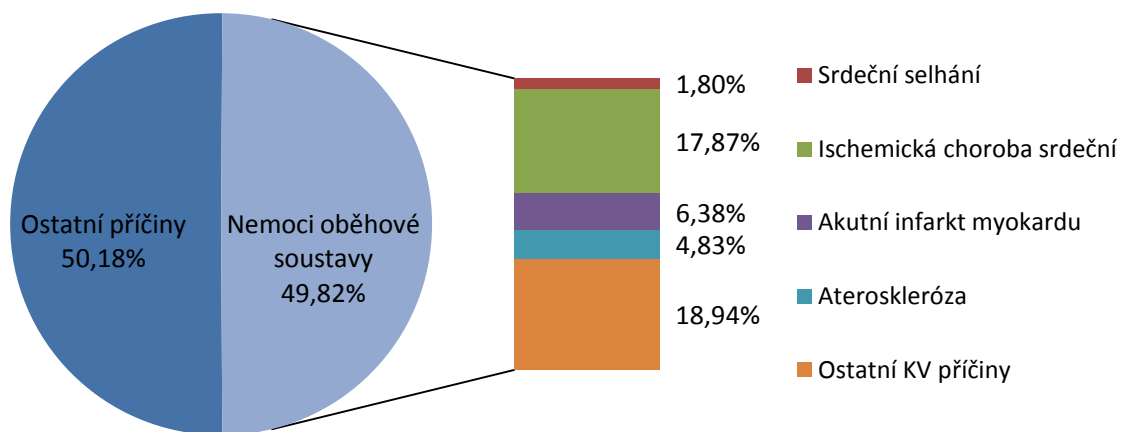
Seznam tabulek

3.1	Charakteristiky hlavních tříd lipoproteinů v lidské plasmě	46
3.2	Rozdělení LDL	46
3.3	Zdroje mastných kyselin	47
3.4	Obsah n-3 PUFAs v jednotlivých druzích ryb	48

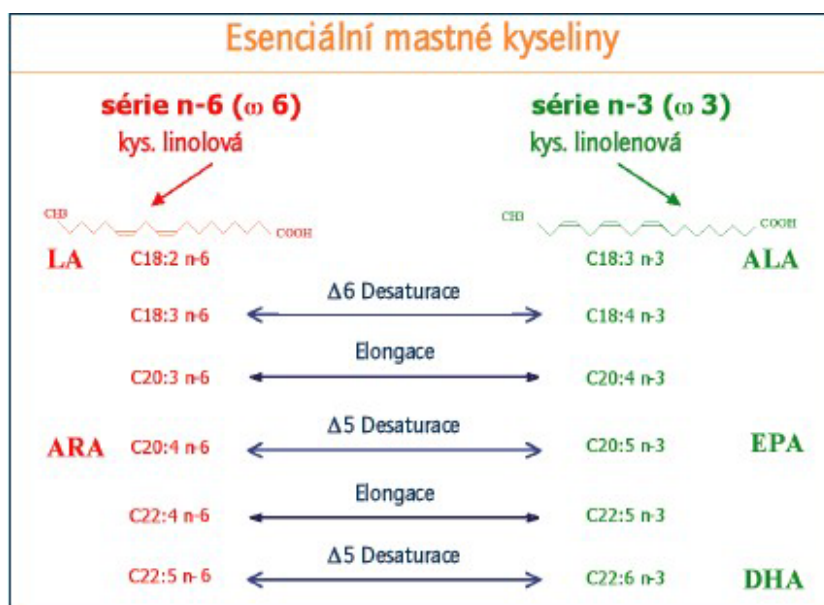
Seznam obrázků

1.1	Úmrtnost v ČR za rok 2008	40
2.1	Esenciální mastné kyseliny	40
2.2	Metabolizmus eikosanoidů	41
2.3	Přehled eikosanoidů	42
2.4	Metabolizmus a regulace PUFAs	43
3.1	Ovlivnění zánětu pomocí PUFAs	44
3.2	Vznik resolvinu E1 odvozeného z EPA a resolvinu D1 z DHA . .	45

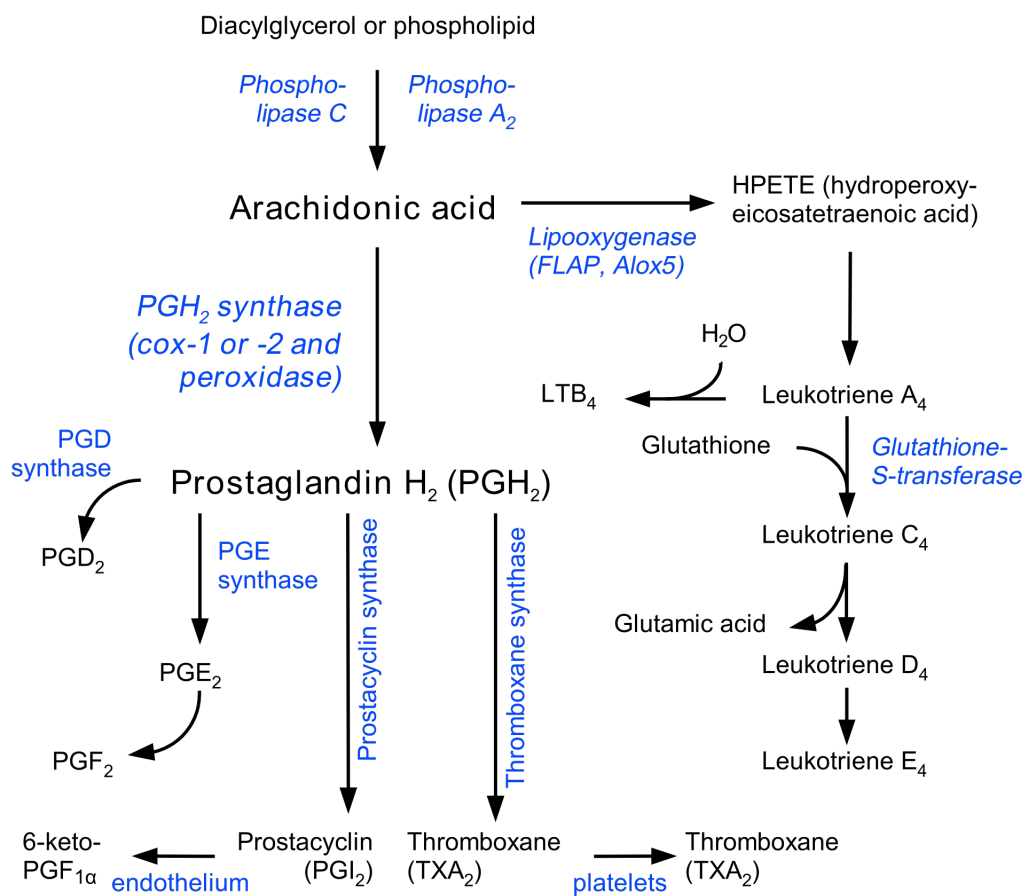
Obrázek 1.1: Úmrtnost v ČR za rok 2008. Data pochází z [3].



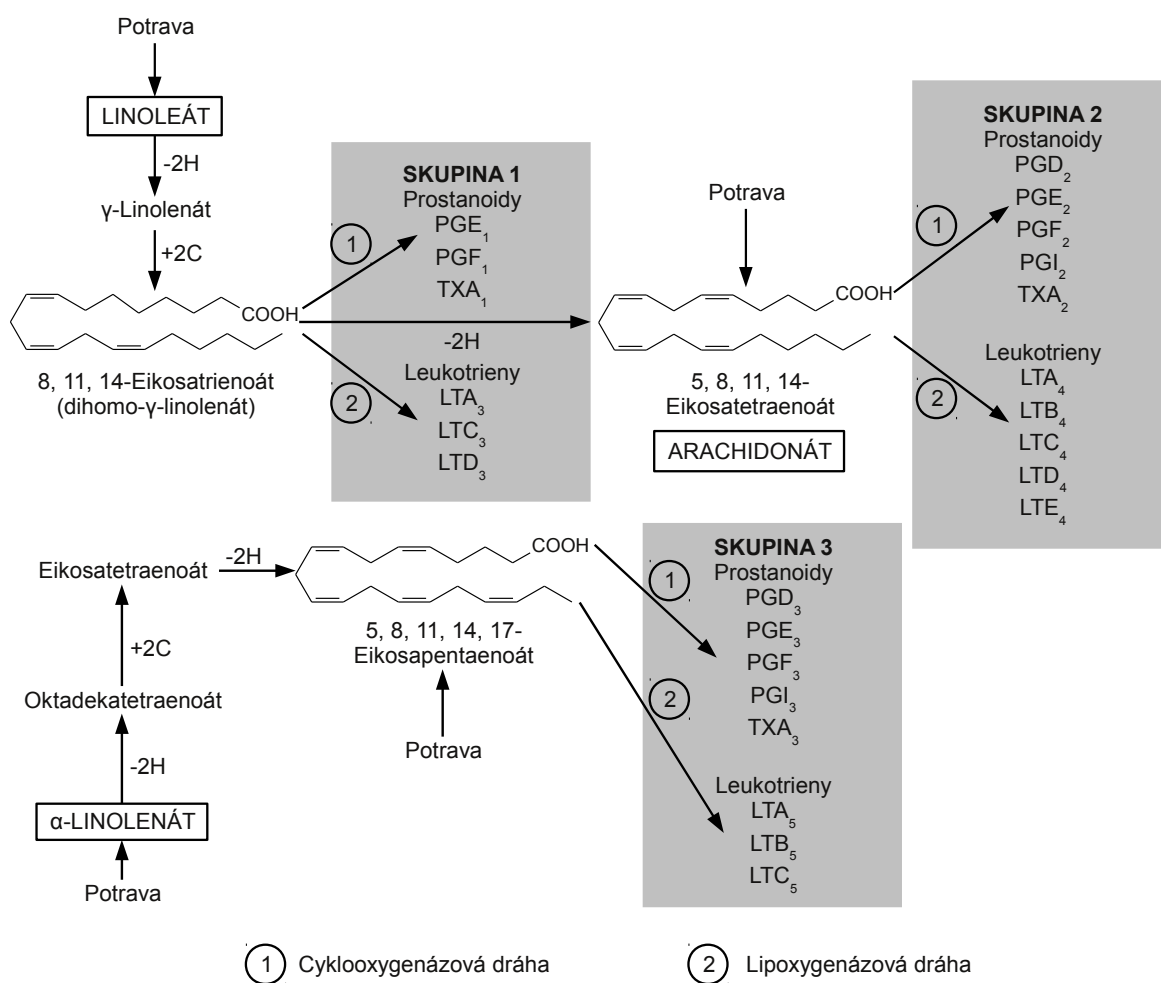
Obrázek 2.1: Esenciální mastné kyseliny. Převzato z [8].



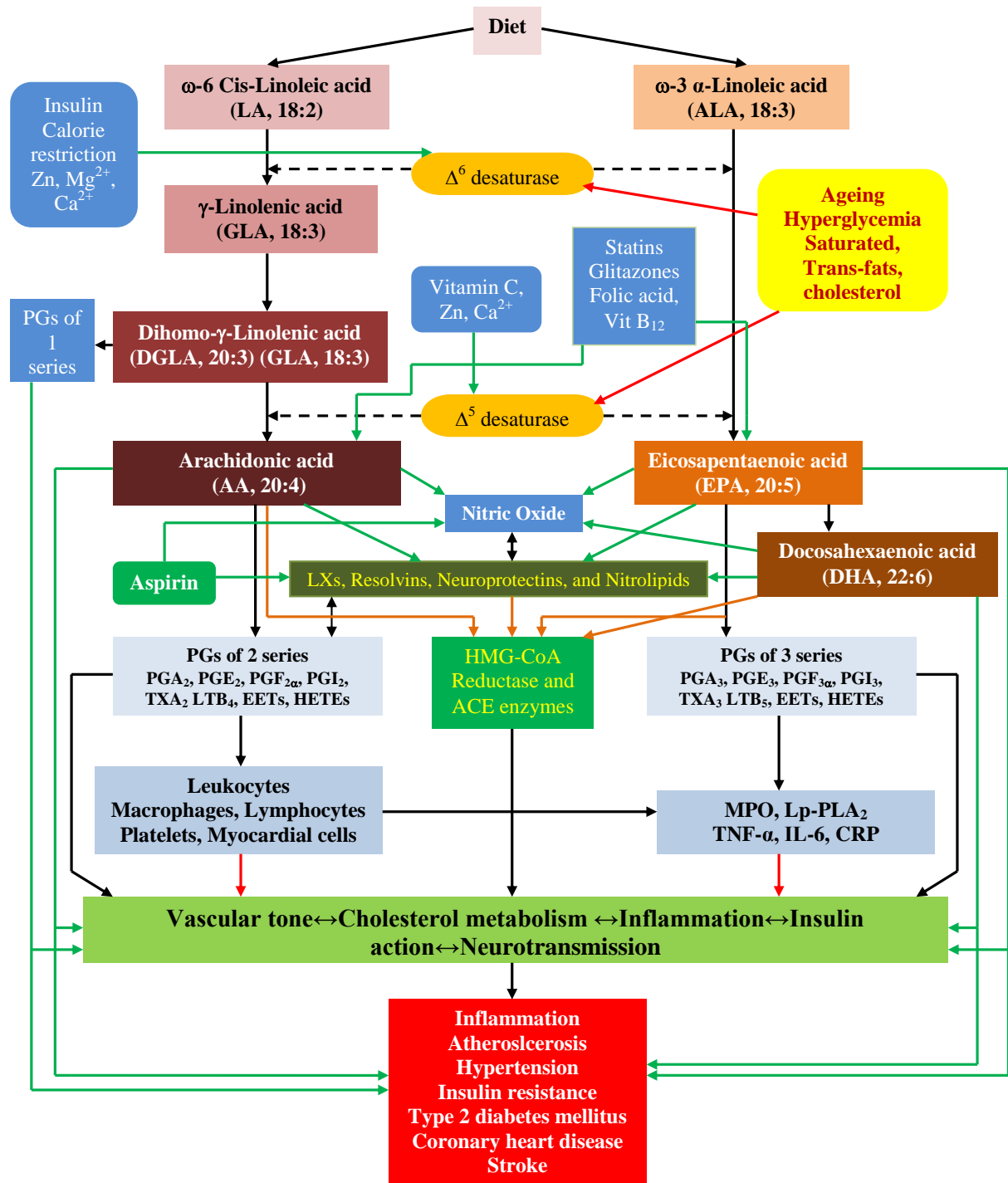
Obrázek 2.2: Metabolismus eikosanoidů. Převzato z [5].



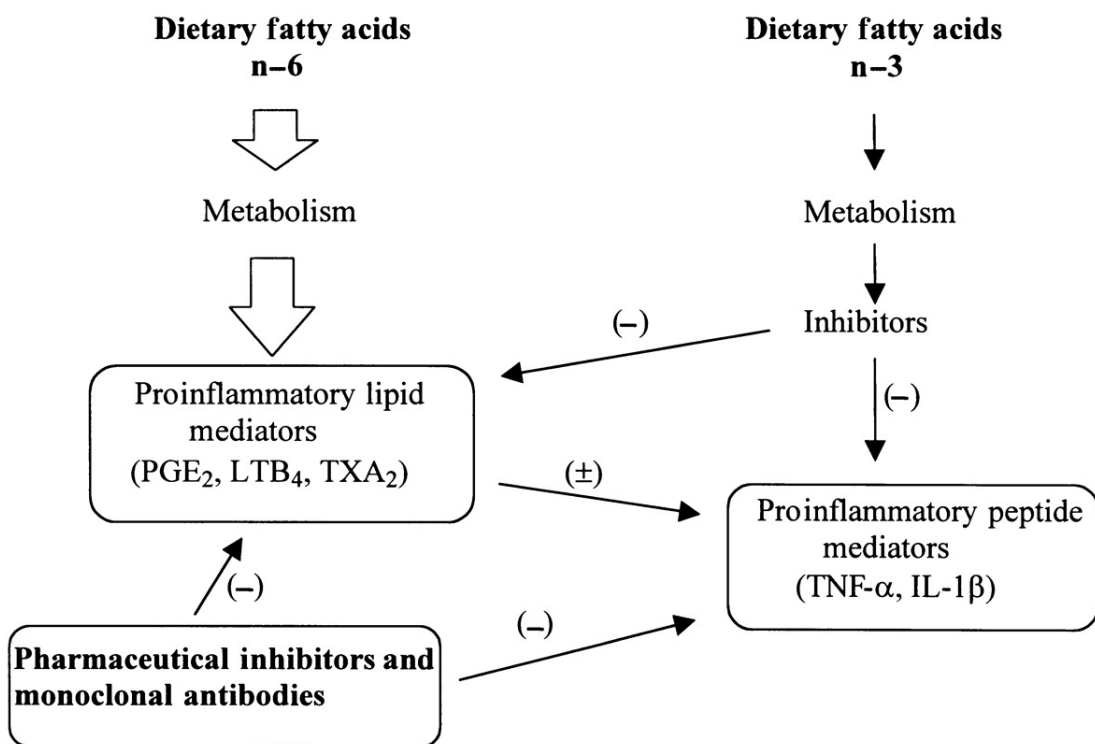
Obrázek 2.3: Přehled eikosanoidů. Převzato z [25].



Obrázek 2.4: Metabolismus a regulace PUFAs. Zelené šípky značí prospěšné působení ve smyslu zvýšení syntézy, akce, nebo zmírnění průběhu onemocnění; černé značí snížení syntézy, akce, nebo posílení patologického procesu; oranžové značí inhibici HMG-CoA a ACE enzymů prostřednictvím PUFA/EFA. Převzato z [10].

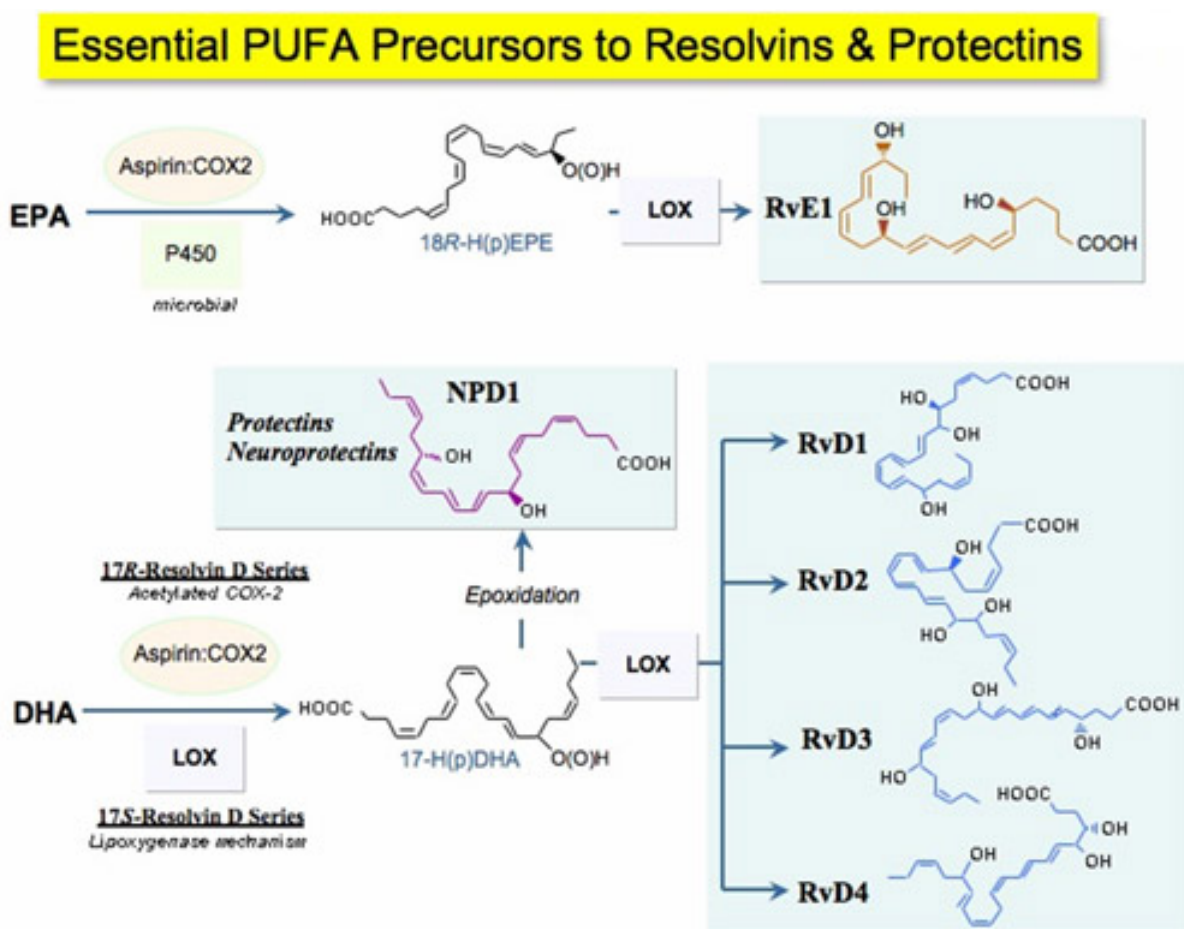


Obrázek 3.1: Ovlivnění zánětu pomocí PUFAs. Převzato z [21].



Obrázek 3.2: Vznik resolvinu E1 odvozeného z EPA a resolvinu D1 z DHA.

Převzato z [28].



Tabulka 3.1: Charakteristiky hlavních tříd lipoproteinů v lidské plasmě.

Převzato z [31].

Třída lipoproteinů	Hlavní lipidy	Apoproteiny	Hustota [g/cm ³]	Průměr částice [nm]
Chylomikrony a zbytky	triacylglyceroly v dietě	A-I, A-II, B-48, C-I, C-II, C-III, E	< 0,95	80 – 500
VLDL	endogenní TAG, estery cholesterolu, cholesterol	B-100, C-I, C-II	0,95 – 1,006	30 – 80
IDL	estery cholesterolu, TAG, cholesterol	B-100, C-III, E	1,006 – 1,019	25 – 35
LDL	estery cholesterolu, cholesterol, TAG	B-100	1,019 – 1,063	18 – 28
HDL	estery cholesterolu, cholesterol	A-II, A-II, C-I	1,063 – 1,210	5 – 12

Tabulka 3.2: Rozdělení LDL. Převzato z [23].

Třída	Hustota [g/cm ³]	Průměr částice [nm]	Aterogenní potenciál
LDL-I (velké)	1,02 – 1,03	26 – 27,5	0
LDL-II (intermediární)	1,03 – 1,04	25 – 26	±
LDL-III (malé denzní)	1,04 – 1,06	25	+++

Tabulka 3.3: Zdroje mastných kyselin

Linolová kyselina	kukuřičný, slunečnicový, světlicový a makový olej, zelenina, ořechy, vejce
α -linolenová kyselina	řepkový, sójový, lněný olej, vlašské ořechy, zelenina, tučné ryby
Arachidonová kyselina	burské oříšky, maso
Eikosapentaenová kys.	rybí olej, tresčí játra, makrela, losos, tuňák, sledř, sardinky, mateřské mléko, některé vodní řasy, vejce
Dokosahexaenová kys.	rybí olej, tresčí játra, makrela, losos, tuňák, sledř, sardinky, mateřské mléko, některé vodní řasy
ω 3 polynenasycené MK	rybí olej, v menším množství rostlinné oleje
ω 6 polynenasycené MK	slunečnicový, sójový a klíčkový olej
ω 9 polynenasycené MK	olivový, řepkový a slunečnicový olej
Nasycené MK	živočišné tuky, palmový olej
Mononenasycené MK	olivový, sezamový olej, ořechy, avokádo
Trans MK	mléko, živočišné tuky, ztužené tuky, tepelně zatížené tuky (smažení)

Tabulka 3.4: Obsah n-3 PUFAs v jednotlivých druzích ryb. Převzato z [1].

Druh ryby	g n-3 PUFAs/porci
tuňák (čerstvý nebo mražený)	0,21–1,1
konzervovaný tuňák	0,17–0,24
kreveta	0,29
treska	0,15–0,24
losos (čerstvý, mražený)	1,1–1,9
sumec	0,22–0,3
platýs	0,48
krab	0,27–0,40
humr	0,07–0,46
kanic	0,23
halibut	0,60–1,12
ústřice	0,37–1,14
sleď	1,9–2,0
žralok	0,83
mečoun	0,97
makrela	0,36