

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ
Katedra farmakologie a toxikologie

**Zhodnocení významu mastných kyselin pro prevenci a
léčbu patologických stavů**

Diplomová práce

Vypracovala: Pavla Trojancová
Vedoucí práce: Doc. PharmDr. František Trejtnar, CSc.

Hradec Králové

2011

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem tuto práci vypracovala samostatně a veškeré použité prameny byly v práci řádně citovány. Tuto práci jsem nepoužila k získání jiného nebo stejného titulu.

V Hradci Králové, 28. 8. 2011

Pavla Trojancová

Poděkování

Na tomto místě bych ráda poděkovala Doc. PharmDr. Františku Trejtnarovi, CSc. za odborné vedení při vypracování diplomové práce a jeho cenné připomínky.

Abstrakt

Univerzita Karlova v Praze

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra farmakologie a toxikologie

Kandidát: Pavla Trojancová

Školitel: Doc. PharmDr. František Trejtnar, CSc.

Název diplomové práce: Zhodnocení významu mastných kyselin pro prevenci a léčbu patologických stavů.

Mastným kyselinám a jejich vlivu na lidské zdraví je v moderní době věnována velká pozornost. V několika posledních desetiletích bylo provedeno mnoho studií zabývajících se vlivem mastných kyselin na lidský organismus. Byly zkoumány především n-3 a n-6 nenasycené mastné kyseliny a jejich potenciální vliv na fyziologické i patologické procesy. Tyto kyseliny a jejich deriváty mohou různými mechanismy příznivě ovlivňovat kardiovaskulární systém, působit jako prevence infarktu myokardu nebo snižovat hyperlipidemii, která je rizikovým faktorem dalších onemocnění. Také mají potenciální vliv při zánětlivých onemocněních, jako jsou revmatoidní artritida, astma nebo zánětlivá střevní onemocnění. Byl zjištěn i možný přínos podávání nenasycených mastných kyselin u žen v průběhu těhotenství a kojení, kdy může dojít k ovlivnění několika parametrů. Dále byl hodnocen benefit užívání mastných kyselin u diabetes mellitus a jejich pozitivní vliv na jednotlivé ukazatele úspěšnosti kompenzace onemocnění, jako jsou hodnoty glykemie a glykovaného hemoglobinu nebo produkce insulinu.

Abstract

Charles University in Prague
Faculty of Pharmacy in Hradec Králové
Department of Pharmacology and Toxicology

Candidate: Pavla Trojancová

Supervisor: Doc. PharmDr. František Trejtnar, CSc.

Title of diploma thesis: Evaluation of significance of fatty acids in prevention and treatment of pathologic conditions.

Fatty acids and their effects on human health have been paid attention in modern times. In the last few decades, many studies concerning the influence of fatty acids on human organism were conducted. Mainly n-3 and n-6 unsaturated fatty acids and their potential impact on physiological and pathological processes were investigated. These acids and their derivatives can positively influence the cardiovascular system by various mechanisms. They may protect from myocardial infarction or reduce hyperlipidemia, which is a risk factor for other diseases. They also have potential effects in inflammatory diseases such as rheumatoid arthritis, asthma or inflammatory bowel disease. There is also possible benefit of administration of unsaturated fatty acids to women during pregnancy and lactation, which can affect several parameters. In addition, clinical studies evaluated use of fatty acids in diabetes mellitus and their positive effect on various indicators of successful compensation of the illness, such as blood glucose concentration and glycated hemoglobin or insulin production.

Obsah

| | |
|--|-----------|
| Obsah | 6 |
| Zadání práce | 9 |
| 1. Úvod | 10 |
| 2. Mastné kyseliny | 11 |
| 2.1 Základní charakteristika | 11 |
| 2.2 Názvosloví | 11 |
| 2.3 Rozdělení | 13 |
| 2.3.1 Nasycené mastné kyseliny | 13 |
| 2.3.2 Nenasycené mastné kyseliny | 14 |
| 2.3.2.1 <i>cis</i> -mononenasycené mastné kyseliny | 14 |
| 2.3.2.2 Polynenasycené mastné kyseliny | 15 |
| 2.3.2.2.1 Polynenasycené mastné kyseliny n-6 (n-6 PUFA) | 16 |
| 2.3.2.2.2 Polynenasycené mastné kyseliny n-3 (n-3 PUFA) | 17 |
| 2.3.2.3 <i>Trans</i> mastné kyseliny | 18 |
| 2.4 Metabolismus | 19 |
| 2.4.1 Oxidace tuků | 19 |
| 2.4.2 Metabolismus LA a ALA, konverze na PUFA s dlouhým řetězcem | 20 |
| 2.4.2.1 Efektivita konverze ALA na EPA a DHA | 20 |
| 2.4.3 Tvorba eikosanoidů a dokosanoidů | 22 |
| 2.5 Fyziologické funkce derivátů mastných kyselin | 23 |
| 2.5.1 Fyziologické funkce eikosanoidů | 23 |
| 2.5.2 Další fyziologické funkce | 27 |
| 2.5.3 Lipoxiny, resolviny a protektiny | 29 |
| 2.5.4 Poměr n-6/n-3 | 30 |
| 3. Ovlivnění patologických stavů | 32 |
| 3.1 Kardiovaskulární systém | 32 |
| 3.1.1 Vliv na primární prevenci | 35 |
| 3.1.2 Vliv na infarkt myokardu | 35 |

| | |
|---|-----------|
| 3.1.3 Vliv u mozkové mrtvice | 37 |
| 3.1.4 Vliv na úmrtnost z různých příčin | 38 |
| 3.1.5 Vliv na hladiny lipidů | 38 |
| 3.1.6 Vliv EPA-DHA a statinů | 43 |
| 3.2 Ovlivnění zánětu | 44 |
| 3.2.1 Role eikosanoidů v zánětu | 45 |
| 3.2.2 Arachidonová kyselina a produkce mediátorů zánětu | 45 |
| 3.2.3 n-3 PUFA a produkce zánětlivých eikosanoidů | 46 |
| 3.2.4 Další protizánětlivé účinky PUFA | 47 |
| 3.2.4.1 Vliv n-3 PUFA na chemotaxi leukocytů | 47 |
| 3.2.4.2 Vliv n-3 PUFA na expresi adhezních molekul | 48 |
| 3.2.4.3 n-3 PUFA a produkce reaktivních forem kyslíku | 48 |
| 3.2.4.4 n-3 PUFA a produkce zánětlivých cytokinů | 49 |
| 3.2.5 Klinické využití protizánětlivých účinků n-3 PUFA s dlouhým řetězcem | 50 |
| 3.2.5.1 Revmatoidní artritida | 50 |
| 3.2.5.2 Zánětlivá střevní onemocnění | 52 |
| 3.2.5.3 Asthma | 53 |
| 3.3 Vliv nenasycených mastných kyselin na těhotenství a kojení | 55 |
| 3.3.1 Vliv na parametry těhotenství | 56 |
| 3.3.2 Vliv n-3 mastných kyselin na preeklampsii | 58 |
| 3.3.3 Vliv n-3 mastných kyselin na depresi a psychiku během těhotenství nebo krátce po těhotenství | 59 |
| 3.3.4 Vliv na opakované potraty | 60 |
| 3.3.5 Vliv příjmu n-3 mastných kyselin během těhotenství a kojení na vizuální funkce a nervový vývoj dítěte | 60 |
| 3.4 Vliv n-3 mastných kyselin u diabetes mellitus | 63 |
| 3.4.1 Vliv na lipidové spektrum | 63 |
| 3.4.2 Vliv na hemostázu | 64 |
| 3.4.3 Vliv na glykemii | 65 |
| 3.4.4 Vliv na insulin | 65 |

| | |
|------------------------------------|-----------|
| 4. Shrnutí závěrů práce | 67 |
| 5. Seznam použitých zkratek | 71 |
| 6. Seznam literatury | 73 |

Zadání práce

Cílem této diplomové práce bylo shrnout dosavadní poznatky o možnostech využití mastných kyselin při prevenci a léčbě vybraných patologických stavů. Za tímto účelem byly v odborné literatuře a vědeckých databázích vyhledány odborné články uvádějící výsledky studií o vlivu mastných kyselin na lidský organismus a fyziologické a patologické procesy v něm probíhající. Na základě analýzy dostupných informací byla sestavena rešeršní práce shrnující nejdůležitější údaje o vlivu mastných kyselin na kardiovaskulární systém, vybraná zánětlivá onemocnění, těhotenství a laktaci a diabetes mellitus.

1. Úvod

Mastné kyseliny obsažené v lipidech jsou důležitou součástí lidské potravy. V lidském těle plní různorodé funkce - jsou součástí biologických membrán, krevních lipidů i zásobního tuku, vznikají z nich důležité mediátory. Mastné kyseliny mohou být nasycené i nenasycené a právě nenasyceným mastným kyselinám je v posledních desetiletích věnována zvýšená pozornost pro jejich potenciální příznivé účinky na lidské zdraví.

Bylo provedeno mnoho studií zkoumajících účinky mastných kyselin na lidský organismus a jejich potenciální využití při prevenci a léčbě patologických stavů. Shrnutí dosavadních poznatků z těchto studií je cílem této literární rešerše.

Rešerše začíná obecnými informacemi o mastných kyselinách, je zde zmíněna základní charakteristika, názvosloví a rozdělení mastných kyselin, také jejich metabolismus a fyziologické funkce derivátů odvozených od mastných kyselin.

Další část shrnuje výsledky observačních i intervenčních studií. Zde se již jedná především o studie s n-3 a n-6 nenasycenými mastnými kyselinami, které mohou pozitivně ovlivňovat zdravotní stav na několika úrovních. Postupně jsou v jednotlivých kapitolách probírány různé stavy, u kterých může užívání nenasycených mastných kyselin příznivě působit v prevenci nebo podporovat léčbu onemocnění. Na začátku každé kapitoly se nachází krátký úvod do problému a následuje shrnutí výsledků studií. Postupně jsou zmiňovány účinky mastných kyselin na kardiovaskulární systém, zánět, těhotenství a kojení a diabetes mellitus.

V poslední části rešerše jsou učiněny závěry na základě shrnutí výsledků zmiňovaných studií.

2. Mastné kyseliny

2.1 Základní charakteristika

Mastné kyseliny jsou různorodou skupinou molekul charakterizovanou opakujícími se sériemi methylenových skupin, které jim propůjčují hydrofobní charakter. Představují hlavní stavební kámen komplexních lipidů, a proto jsou jednou z nejdůležitějších kategorií biologických lipidů. Tato skupina lipidů zahrnuje různé typy mastných kyselin, eikosanoidy, mastné alkoholy, mastné aldehydy, mastné estery, mastné amidy, mastné nitrily, mastné ethery a uhlovodíky. Mnoho látek této kategorie vykazuje znatelnou biologickou aktivitu, především eikosanoidy odvozené od n-6 a n-3 polynenasycených mastných kyselin.

Mastné kyseliny přítomné v molekulách různých lipidů jsou hlavní složkou přijímaných tuků. V těle jsou zabudovány do krevních lipidů, strukturních lipidů biologických membrán a zásobního tuku (Ratnayake a Galli, 2009).

Chemicky jsou mastné kyseliny karboxylové kyseliny s alifatickým řetězcem. Převládají mastné kyseliny s rovným řetězcem, mohou být nasycené nebo obsahující dvojnou vazbu uhlík-uhlík se sudým počtem atomů uhlíku. Mastné kyseliny obsahující jednu nebo více dvojných vazeb v řetězci se nazývají nenasycené mastné kyseliny. Pokud obsahují jednu dvojnou vazbu, jedná se o mononenasycené, pokud více než jednu dvojnou vazbu, nazývají se polynenasycené mastné kyseliny. Téměř ve všech přirozeně se vyskytujících mastných kyselinách mají dvojně vazby *cis* konfiguraci a typicky se vyskytují na 3., 6. nebo 9. uhlíku od terminální methylové skupiny. Délka řetězce mastných kyselin se může pohybovat v rozmezí 6 - 30 uhlíků (Ratnayake a Galli, 2009).

2.2 Názvosloví

Chemický název musí jednoznačně popisovat chemickou strukturu látky. V případě mastných kyselin je toho dosaženo používáním doporučeného názvosloví IUPAC. IUPAC názvosloví pojmenovává mastné kyseliny na základě počtu atomů uhlíku, počtu dvojných vazeb a jejich vzdálenosti od karboxylové skupiny. Také se rozeznává konfigurace dvojných

vazeb, pozice rozvětvení řetězce a heteroatomů i další strukturní rysy. Uhlík karboxylové skupiny nese číslo 1 a další uhlíky řetězce mastné kyseliny jsou následně číslovány od něj. Konkrétní dvojná vazba mezi dvěma uhlíky v řetězci je dle dohody identifikována podle toho uhlíku, který nese nižší číslo. Kde je to vhodné, jsou dvojně vazby podle jejich konfigurace označeny písmeny Z nebo E, často nahrazovanými označením *cis* respektive *trans*. Například systematický název LA je Z-9,Z-12-oktadekadienová kyselina neboli kyselina *cis*-9,*cis*-12-oktadekadienová (Ratnayake a Galli, 2009).

I když je IUPAC názvosloví přesné a technicky jasné, názvy mastných kyselin jsou příliš dlouhé, a proto se často používají triviální nebo historické názvy a zkratky. Existuje několik variant zkráceného označování potravních mastných kyselin, všechny však používají formu C:D, kde C je počet atomů uhlíku a D počet dvojných vazeb v uhlíkovém řetězci (Ratnayake a Galli, 2009).

V biochemii je velmi často používán „n mínus“ systém zápisu pro přirozeně se vyskytující *cis* nenasycené mastné kyseliny, který je založen na kategorizaci nenasycených mastných kyselin do různých rodin podle biosyntetických drah. Pojem „n mínus“ označuje pozici dvojně vazby, která je nejbližší k methylovému konci molekuly mastné kyseliny. V tomto systému názvosloví není specifikována konfigurace dvojně vazby, navíc je uváděna pouze pozice dvojně vazby nejbližší k methylovému konci molekuly. Pozice a potvrzení dalších dvojných vazeb nejsou uváděny. LA tedy může být zkracována jako 18:2T6 nebo 18:2n-6, protože první dvojná vazba je vzdálena 6 uhlíků od methylového konce. Tento systém se dá uplatnit pouze u přirozeně se vyskytujících mastných kyselin, protože jejich dvojně vazby jsou v *cis* konfiguraci a u polynenasycených mastných kyselin se vyskytuje systém konjugovaných dvojných vazeb. Nedá se uplatnit u mastných kyselin s *trans* konfigurací a PUFA s jinými než konjugovanými dvojnými vazbami. „N-mínus“ systém je také nazýván „omega“ systémem (Ratnayake a Galli, 2009).

Dalším používaným systémem klasifikace mastných kyselin je delta systém, ve kterém je klasifikace založena na počtu atomů uhlíku mezi uhlíkem karboxylové skupiny a nejbližší dvojnou vazbou. Tento systém označuje polohu všech dvojných vazeb, stejně jako jejich *cis/trans* konfiguraci. Je aplikovatelný u velkého množství mastných kyselin, kromě mastných kyselin s rozvětveným řetězcem nebo řetězcem obsahujícím heteroatomy, trojně vazby a další neobvyklé struktury. S použitím delta systému lze LA označit jako *cis*- Δ 9,*cis*- Δ 12-18:2 nebo také *cis*,*cis*- Δ -9, Δ -12-18:2. Někteří autoři používají zjednodušené označení *cis*-9,*cis*-12-18:2, případně 9c,12c-18:2. Delta systém je velmi užitečný pro isomery mastných kyselin s

dvojnými vazbami v *trans* konfiguraci a PUFA, jejichž dvojné vazby tvoří konjugovaný systém (Ratnayake a Galli, 2009).

2.3 Rozdělení

2.3.1 Nasycené mastné kyseliny

Nasycené mastné kyseliny jsou mastné kyseliny obsahující pouze jednoduché vazby mezi uhlíkovými atomy. Většina v přírodě se vyskytujících nasycených mastných kyselin má nerozvětvenou strukturu a sudý počet uhlíkových atomů. Mají obecný vzorec R-COOH, kde R značí nerozvětvený uhlovlík vzorce $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_x$. Nasycené mastné kyseliny jsou méně reaktivní, a proto jsou stabilnější a mají delší životnost než nenasycené mastné kyseliny. Teplota tání nasycených mastných kyselin roste s délkou řetězce. Kyseliny s řetězcem delším než 12 uhlíků jsou při pokojové teplotě pevné látky.

Nasycené mastné kyseliny se dále dělí do 4 podtříd podle délky řetězce: mastné kyseliny s krátkým, středně dlouhým, dlouhým a velmi dlouhým řetězcem.

Mastné kyseliny s krátkým řetězcem jsou dle definice FAO/WHO kyseliny obsahující 3 - 7 uhlíků v řetězci. Nejdůležitějšími zástupci jsou kyselina butanová (4:0) a kaproová (6:0), které jsou zastoupeny v mléčných tucích, ale obvykle se nenacházejí v rostlinných olejích.

Mastné kyseliny se středně dlouhým řetězcem obsahují 8 - 13 uhlíkových atomů v řetězci. Zástupci této skupiny jsou kyselina oktanová (8:0) a dekanová (10:0), které se vyskytují v mléčných tucích, a kyselina laurová (12:0) vyskytující se v kokosovém a palmovém oleji.

Mastné kyseliny s dlouhým řetězcem obsahují 14 - 20 uhlíků v řetězci. Nejdůležitějšími zástupci jsou kyselina palmitová (16:0) a stearová (18:0). Kyselina palmitová je nejčastěji se vyskytující nasycenou mastnou kyselinou, je přítomná prakticky v každém zkoušeném tuku, mořských olejích, v mléku a zásobních tucích suchozemských zvířat, v rostlinných olejích. Hlavní zdroje zahrnují palmový olej, bavlníkový olej, vepřové sádlo a hovězí lůj. Kyselina stearová je méně běžná než palmitová, je přítomná ve většině rostlinných tuků, ve výraznějším množství se však nachází pouze v některých, například v

kakaovém a bambuckém másle. Je také přítomná ve většině živočišných tuků a je významnou složkou v loji přežvýkavců.

Mastné kyseliny s velmi dlouhým řetězcem obsahují 21 a více uhlíkových atomů. Nejběžnějšími jsou behenová (22:0) a lignocerová (24:0) kyselina, které jsou přítomné ve většině pokrmových tuků, ale pouze ve velmi malém množství, obvykle pod 0.1 % všech mastných kyselin, vyšší obsah je v podzemnicovém oleji, slunečnicovém a světlicovém oleji, ve kterých představují 1,5 - 2 % z celkového množství mastných kyselin (Ratnayake a Galli, 2009).

2.3.2 Nenasycené mastné kyseliny

Nenasycené mastné kyseliny mohou být rozděleny do dvou kategorií: mononenasycené mastné kyseliny (MUFA) a polynenasycené mastné kyseliny (PUFA). Kvůli přítomnosti dvojných vazeb jsou chemicky reaktivnější než nasycené mastné kyseliny. Reaktivita se zvyšujícím se počtem dvojných vazeb stoupá.

Nenasycené mastné kyseliny se dále klasifikují do 3 podskupin podle délky řetězce. FAO/WHO doporučuje následující definice:

- nenasycené mastné kyseliny s krátkým řetězcem: mastné kyseliny s 19 a méně uhlíkovými atomy v řetězci
- nenasycené mastné kyseliny s dlouhým řetězcem: mastné kyseliny s 20-24 uhlíkovými atomy
- nenasycené mastné kyseliny s velmi dlouhým řetězcem: mastné kyseliny s 25 a více uhlíkovými atomy

2.3.2.1 Cis-mononenasycené mastné kyseliny

Bylo identifikováno více než 100 v přírodě se vyskytujících MUFA, většina z nich se vyskytuje vzácně. Obecně mají sudý počet atomů uhlíku (14-24), dvojná vazba je lokalizována nejčastěji na pozici $\Delta 9$. Nejběžnější je *cis*-9-oktadekanová kyselina, je také nejvíce rozšířena ze všech přírodních mastných kyselin. *Cis*-9-oktadekanová kyselina je velmi často doprovázena velmi malým množstvím kyseliny *cis*-vakcenové, která je jejím 11c isomerem.

Ostatní *cis*-MUFA jsou rozšířené v rostlinných a živočišných tkáních, ale velmi často jsou minoritní složkou lidské stravy. Palmitolejová kyselina (9C-16:1) je nejrozšířenější hexadekanovou kyselinou. Je menšinovou složkou (pod 1 nebo 2 %) většiny živočišných a rostlinných olejů, ve větším množství je obsažena v mořských olejích (obsah kolem 10 %) a je hlavní složkou několika rostlinných olejů (například makadamiový olej s obsahem 22 %). Mezi MUFA s 20 uhlíky jsou velmi často přítomny v mořských olejích izomery 9C a 11C. Izomer 11C je hlavním izomerem v mnoha rostlinných olejích, ale je přítomen pouze v malém množství (pod 0,5 %).

Nejvýznamnější kyselinou s 22 uhlíky v lidské stravě je kyselina eruková (13-*cis*-dokosenová kyselina nebo také 22:1n-9). Vyskytuje se obvykle ve větším množství v rostlinných olejích čeledi *Brassicaceae*, její obsah v hořčičném a řepkovém oleji dosahuje 40-60%. Ve mnoha zemích je eruková kyselina z řepkového oleje téměř odstraněna selektivním křížením kvůli jejím možným nežádoucím účinkům.

MUFA s řetězcem delším než 22 uhlíkových atomů jsou v lidské stravě vzácné, kromě 15c-24:1, která je přítomna jako minoritní složka (pod 0,2 %) v mnoha mořských zdrojích (Ratnayake a Galli, 2009).

2.3.2.2 Polynenasycené mastné kyseliny

Přírodní polynenasycené mastné kyseliny s izolovanými dvojnými vazbami a *cis* konfigurací mohou být rozděleny do 12 rodin podle umístění dvojných vazeb. Dvojně vazby se vyskytují na pozicích n-1 až n-12 při počítání od uhlíkového konce řetězce. Nejdůležitějšími rodinami z pohledu lidského zdraví a výživy jsou n-6 a n-3 nenasycené mastné kyseliny, založené na linolové (LA) a α -linolenové kyselině (ALA neboli 18:3n-3) (viz Tab.1).

Kyselina linolová i linolenová jsou pro člověka esenciální z několika důvodů. Jsou syntetizovány pouze v rostlinných zdrojích. Lidé potřebují LA a ALA k syntéze vysoce nenasycených mastných kyselin (HUFA). Tyto jsou zcela nezbytné pro optimální vývoj mozku, cirkulujících buněk (červených krvinek, leukocytů aj.) a kůže. Vysoce specializované membrány jako synaptická zakončení, buňky sítnice a srdeční myocyty obsahují velké množství kyseliny arachidonové (AA nebo 20:4 n-6) a kyseliny dokosahexaenové (DHA nebo 22:6 n-3), především ve strukturních lipidech (vysoce fluidní membrány, také v kontraktilních svalových buňkách) a s funkčním významem (receptory, iontové kanály, výdej

neurotransmitterů). C20 PUFA jsou postupně konvertovány do substancí podobných hormonům - eikosanoidů. Eikosanoidy zahrnují prostaglandiny (PG), tromboxany (TX), prostacykliny a lipoxiny. DHA je konvertována do dokosanoidů. Eikosanoidy a dokosanoidy hrají důležitou roli v regulaci různých fyziologických funkcí, například krevního tlaku, agregace trombocytů, srážení krve, profilu krevních lipidů, imunitní odpovědi a zánětlivé odpovědi na infekční ataku (Ratnayake a Galli, 2009).

2.3.2.2.1 Polynenasycené mastné kyseliny n-6 (n-6 PUFA)

LA je výchozí mastnou kyselinou rodiny n-6 nenasycených mastných kyselin. Obsahuje 18 uhlíkových atomů a 2 dvojná vazby. První dvojná vazba se nachází 6 uhlíků od methylového konce řetězce. Výskyt LA je srovnatelný s výskytem OA. Vyskytuje se téměř ve všech potravinových tucích, dosahuje výrazného podílu v některých běžných rostlinných olejích, především ve slunečnicovém, světlicovém, kukuřičném a sojovém oleji. Velká část populace nadměrně konzumuje LA právě díky jejímu rozšíření a dostupnosti v mnoha běžných pokrmových tucích, následkem toho je příjem n-3 nenasycených mastných kyselin často nižší, než je optimální.

V lidském těle může být LA přijímaná potravou desaturována a elongována za vzniku série n-6 nenasycených mastných kyselin. V této metabolické konverzi je prvním produktem $\Delta 6$ desaturasy kyselina gama-linolenová (18:3n-6 nebo GLA). GLA je stopovou složkou v některých zvířecích fosfolipidech a tuku přežvýkavců. Je rychleji dostupná z oleje ze semen pupalky dvouleté (8-10 %), brutnáku (20-25 %) a černého rybízu (15-18 %).

Fyziologicky jsou AA a dihomogama linolenová kyselina (DGLA nebo 20:3n-6) nejdůležitějšími produkty konverze LA. Obě představují substráty pro eikosanoidy a AA má další specifické funkce. Dobrým zdrojem AA jsou ryby, především sladkovodní. AA se vyskytuje v libovém mase, především volně žijících zvířat, játrech a vaječných lipidech. V rostlinách se vyskytuje vzácně, byla zjištěna v mořských řasách a dalších vodních rostlinách. Její přítomnost v mořských rostlinách je následkem adaptačního procesu, kdy složité podmínky prostředí vyžadovaly syntézu a inkorporaci HUFA, např. AA a speciálně eikosapentaenové kyseliny (EPA nebo 20:5n-3) a DHA do buněk. DGLA je také přítomna v živočišných tkáních, ale jen ve velmi malém množství (méně než 0,1 % celkového tuku) (Ratnayake a Galli, 2009).

2.3.2.2.2 Polynenasycené mastné kyseliny n-3 (n-3 PUFA)

ALA je výchozí kyselinou n-3 nenasycených mastných kyselin. Vyskytuje se zejména v rostlinné říši. Velmi často je zastoupena ve vysokých koncentracích ve lněném oleji (přibližně 55 %) a perilovém oleji (přibližně 60 %). Z běžných rostlinných olejů je dostupná v řepkovém oleji (6-10 %) a sojovém oleji (5-8 %). Prvním metabolitem konverze ALA na polynenasycené mastné kyseliny s dlouhým řetězcem je kyselina stearidonová (SDA nebo 18:4n-3). Nachází se ve stopovém množství v živočišných tucích a běžných rostlinných olejích, proto většina potravy obsahuje velmi málo SDA. Některé přírodní zdroje, zejména rybí oleje, obsahují až 4 % SDA. Některé novější oleje ze semen obsahují relativně velký podíl SDA, například semena černého a červeného rybízu, semena meruzalky alpské a semena rodu *Echium* (Li a kol., 2002). Nedávno byly geneticky upraveny sojové rostliny, aby produkovaly značné množství SDA (15-30% w/w celkových mastných kyselin) (Ursin, 2003).

Dalšími důležitými n-3 PUFA jsou EPA (20:5n-3), dokosapentaenová kyselina (n-3 DPA nebo 20:5n-3) a DHA (22:6n-3), které jsou hlavními složkami mořských lipidů. Mořské ryby, jako makrely, lososi, sardinky, sledi a ryby z čeledi koruškovitých jsou výbornými zdroji EPA, n-3 DPA a DHA (Ackman, 2008). Rybí oleje obsahující 60 % EPA a DHA jsou prodávány jako zdroje těchto důležitých n-3 HUFA. K zajištění příjmu EPA, DHA a AA jsou dostupnými zdroji olej z řas a oleje z mikroorganismů. Dále se rozvíjejí geneticky upravené oleje ze soji a dalších rostlin jako zdroje těchto kyselin a v blízké budoucnosti budou široce dostupné. EPA je prekurzorem pro prostaglandiny a tromboxany odvozené od n-3 kyselin, DHA je prekurzorem dokosanoidů. DHA se nachází ve velmi velkém množství v některých lidských tkáních, jako jsou kardiomyocyty, spermie, buňky sítnice a mozkové buňky (synaptické membrány) (Ratnayake a Galli, 2009).

Tab.1: Mastné kyseliny omega-3 a omega-6

(<http://www.eufic.org/article/cs/nutrition/fats/artid/omega-3-a-omega-6/>)

| Tab. 1 MASTNÉ KYSELINY OMEGA-3 A OMEGA-6 | |
|--|--------------------------|
| | Methylového konce |
| Alfa – linolenová kyselina (ALA, C18:3, omega-3) | |
| | |
| Eikosapentaenová kyselina (EPA, C20:5, omega-3) | |
| | |
| Dokosahexaenová kyselina (DHA, C22:6, omega-3) | |
| | |
| Linolová kyselina (LA, C18:2, omega-6) | |
| | |
| Arachidinová kyselina (AA, C20:4, omega-6) | |

2.3.2.3 *Trans* mastné kyseliny

I když dvojné vazby většiny v přírodě se vyskytující nenasycených mastných kyselin mají *cis* konfiguraci, dvojné vazby v konfiguraci *trans* se také v přírodě vyskytují. Malé množství (2-6 %) *trans* tuků se přirozeně vyskytuje v depozitech přežvýkavců a mléčných tucích (Huth, 2007). *Trans* mastné kyseliny vznikají v žaludku přežvýkavců jako produkt hydrogenace potravních nenasycených mastných kyselin v průběhu bakteriální fermentace (Kepler a kol., 1966).

Lidská strava neobsahuje pouze přírodní *trans* mastné kyseliny, ale také ty vzniklé technologickým zpracováním, jako je částečná hydrogenace olejů při výrobě margarínů, smažení na pokrmových tucích a ponorné smažení (Craig-Schmidt a Teodorescu, 2008). V některých částech světa jsou částečně hydrogenované rostlinné a mořské oleje hlavním zdrojem *trans* tuků v potravě. *Trans* mastné kyseliny vzniklé částečnou hydrogenací jsou často nazývány průmyslovými *trans*. *Trans* mastné kyseliny často vznikají nechtěně během rafinace rostlinných olejů (Ackman a kol., 1974). Rostlinné oleje následně obsahují malé množství (pod 2%) *trans* mastných kyselin (Ratnayake a Zehaluk, 2005).

Biohydrogenace i průmyslová částečná hydrogenace vedou k izomerizaci přírodních *cis* nenasycených mastných kyselin na *trans* izomery, stejně jako na polohové izomery. Částečná hydrogenace má tedy za následek vytvoření směsi nových *cis* a *trans* izomerů mononenasycených a polynenasycených mastných kyselin. V tuku přežvýkavců a částečně hydrogenovaných rostlinných olejích jsou nejdůležitější skupinou izomery *trans*-oktadecenové kyseliny (*trans*-olejová nebo *trans*-18:1) (Ratnayake a Galli, 2009).

2.4 Metabolismus mastných kyselin

2.4.1 Oxidace tuků

Tuk uložený jako TG je nejkoncentrovanějším zdrojem energie pro tělo. Energetický zisk z katabolismu 1g tuku je přibližně 9 kcal (37,7 kJ), v porovnání s 4 kcal (16,8 kJ) z proteinů nebo sacharidů.

Katabolismus tuků zahrnuje oxidaci jejich 2 stavebních složek, glycerolu a řetězců mastných kyselin. Většina buněk těla snadno konvertuje glycerol na glyceraldehyd fosfát. Glyceraldehyd je polovinou molekuly glukosy a energie z něj získaná představuje polovinu energie získané ze sacharidů, představuje přibližně 5% energie získané z tuku (FAO/WHO, 1994).

Mastné kyseliny uvolňují energii při β -oxidaci v mitochondriích. Během tohoto procesu jsou řetězce mastných kyselin rozštěpeny na fragment kyseliny octové a vážou acetyl CoA molekuly, které vstupují do trikarboxylového cyklu, kde jsou oxidovány na oxid uhličitý a vodu za uvolnění energie. Celkově proces β -oxidace není příliš efektivní, vyžaduje

karnitinem zprostředkovaný transport do mitochondrií v krocích: dehydrogenace na α - β uhlíkových atomech za vzniku *trans* dvojně vazby na $\Delta 2$, což vede k *trans*- $\Delta 2$ -enoyl-CoA, hydroxylace *trans* dvojně vazby, oxidace hydroxylových skupin na ketonové a odštěpení acetyl-CoA. To může být jedním z důvodů, proč jsou mastné kyseliny méně účinně využívány k produkci energie než sacharidy a jsou preferenčně ukládány do tukové tkáně. Oxidace mastných kyselin s dlouhým řetězcem navíc probíhá zpočátku v peroxisomech a není příliš pohotová. To je pravděpodobně jedním z důvodů, proč je kyselina eruková poněkud kardiotoxická, protože není oxidována v srdci a tudíž inklinuje k akumulaci vedoucí ke kardiální lipidose (Ratnayake a Galli, 2009).

2.4.2 Metabolismus LA a ALA, konverze na PUFA s dlouhým řetězcem

I když savci mohou snadno zavést dvojnou vazbu do polohy $\Delta 9$, nedokáží zavést další dvojně vazby mezi $\Delta 10$ a methylový konec. Savci tedy nedokáží syntetizovat LA a ALA, zatímco rostliny mohou syntetizovat obě zavedením dvojných vazeb do poloh $\Delta 12$ a $\Delta 15$. Jelikož jsou LA a ALA nezbytnými prekurzory pro syntézu polynenasycených mastných kyselin s dlouhým řetězcem a eikosanoidů, jsou esenciálními mastnými kyselinami a musí být přijímány potravou.

LA a ALA ze stravy jsou konvertovány sérií střídajících se desaturačních a elongačních reakcí na n-6 a n-3 PUFA. Tyto dvě cesty jsou na sobě nezávislé a neprobíhají zkřížené reakce. Nicméně obě cesty využívají stejné desaturasy a elongasy. Proto LA a ALA o tyto enzymy kompetují (Ratnayake a Galli, 2009).

2.4.2.1 Účinnost konverze ALA na EPA a DHA

Efektivita konverze ALA na C20 a C22n-3 PUFA je důležitou nutriční otázkou, jelikož existují důkazy, že zvýšené množství EPA a DHA v krvi a tkáních je důležité pro optimální zdraví, například prospěšný vliv na klíčové rizikové faktory ischemické choroby srdeční a u dětí pro rozvoj nervového systému. Navrhuje se, aby omega-3 index (erytrocytární hladiny EPA + DHA s ohledem na celkové množství mastných kyselin) pod 8 % byl považován za potenciální rizikový faktor ischemické choroby srdeční, především náhlé

srdeční smrti (Harris, 2008). Je nevyhnutelné vědět, v jakém rozsahu je ALA konvertována na EPA a DHA, neboť konzumace EPA a DHA (především z mořských ryb) je velmi nízká a ALA z rostlinných zdrojů je v mnoha částech světa hlavní konzumovanou n-3 mastnou kyselinou. Na rozdíl od ALA, velmi málo EPA, n-3 DPA a DHA se vyskytuje v tkáních zvířat žijících se suchozemskými rostlinami a živočichy (Ratnayake a Galli, 2009).

I když lidé a živočichové mají schopnost konvertovat ALA na EPA a DHA, efektivita této konverze se zdá být nízká, především v případě DHA. To odpovídá pozorování, že zvýšený příjem ALA z potravy má za následek zvýšené hladiny ALA, EPA a n-3 DPA, ale jen malé nebo žádné změny v hladině DHA v plazmě nebo tkáních. Studie týkající se složení tkání živočichů ukázaly, že potrava bohatá na ALA nevede k vysoké hladině DHA ve tkáních. Nicméně byl zaznamenán nárůst ALA a menší nárůsty EPA a n-3 DPA ve většině tkání. Převládajícím osudem ALA je katabolismus a recyklace uhlíku na acetát. U hlodavců se nachází ve tkáních pouze 16 % ALA z potravy, 6 % je konvertováno na PUFA s dlouhým řetězcem (Ratnayake a Galli, 2009).

Výstupy většiny studií s ALA na lidech byly podobné jako výstupy studií na zvířatech. Obecně vede zvýšený příjem ALA k nárůstu obsahu ALA, EPA a n-3 DPA, ale jen velmi malému nárůstu DHA v plazmě (trombocyty, leukocyty a erytrocyty) nebo mléku. Mnoho studií také odhalilo tendenci k poklesu DHA při značně zvýšené konzumaci ALA (Burdge a Calder, 2005).

Biosyntetická cesta v lidském organismu zřejmě nevede k dostatečné hladině ALA, aby mohla být náhradou za potravou přijímanou EPA a DHA. Vysoké hladiny EPA a DHA v krvi a dalších buňkách jsou dosaženy pouze tehdy, pokud jsou tyto mastné kyseliny konzumovány v potravě, především z ryb a rybího oleje, které jsou bohatými zdroji těchto PUFA s dlouhým řetězcem (Ratnayake a Galli, 2009).

Tab. 2: Účinky příjmu EPA a DHA z ryb nebo rybího oleje (Simopoulos, 2009)

-
- Snížení produkce metabolitů prostaglandinu E_2
 - Snížení množství tromboxanu A_2 , silného agregátoru trombocytů a vasokonstriktoru
 - Snížení množství vytvářeného leukotrienu B_4 , induktoru zánětu a silného induktoru leukocytární chemotaxe a adherence
 - Zvýšení množství tromboxanu A_3 , slabého agregátou trombocytů a slabého vasokonstriktoru
 - Zvýšení množství prostacyklinu PGI_3 vedoucí k celkovému zvýšení prostacyklinů
zvýšením PGI_3 bez snížení PGI_2 , oba jsou aktivními vasodilatátory a inhibitory agregace destiček
 - Snížení množství leukotrienu B_5 , slabého induktoru zánětu a slabého chemotaktního agens

2.4.3 Tvorba eikosanoidů a dokosanoidů

C20 a C22 PUFA v membránových fosfolipidech mají kromě strukturní funkce buněčných membrán také funkční význam jako prekurzory eikosanoidů a dokosanoidů. Eikosanoidy zahrnují prostaglandiny (PG), prostacykliny, tromboxany (TX), leukotrieny (LT), hydroxyeikosatetraenové kyseliny (HETE) a hydroxyperoxyeikosatetraenové kyseliny (HPETE) (Ratnayake a Galli, 2009).

Prvním krokem biosyntézy eikosanoidů je uvolnění C20 PUFA z buněčné membrány fosfolipasou A_2 . Volná kyselina je substrátem pro enzymy syntetizující různé eikosanoidy. Tkáně typicky obsahují vysoký podíl AA a nízký podíl n-3 PUFA, zejména EPA. AA je tedy dominantním substrátem pro syntézu eikosanoidů. Tromboxany a prostaglandiny řady 2 vznikají metabolizací enzymem cyklooxygenasou (COX). Existují 2 isoformy COX (COX-1 a COX-2). Obě jsou přítomny v mnoha lidských tkáních a jsou upregulovány při různých patologických stavech (Zidar a kol., 2008). COX-1 je konstitutivní enzym a účastní se především bazální produkce eikosanoidů za fyziologických podmínek, zatímco COX-2 je indukovatelný a ke zvýšené expresi dochází za patologických podmínek, např. při zánětu.

COX-2 je zodpovědný za značně zvýšenou produkci prostaglandinů. Přeměnou AA enzymem 5-lipoxygenasou (5-LOX) vznikají 5-HETE, 5-HPETE a leukotrieny řady 4 (Ratnayake a Galli, 2009).

EPA může být metabolizována oběma COX i 5-LOX za vzniku PG řady 3, tromboxanu A₃ (TXA₃) a LT řady 5 (Li a kol., 2002). EPA tedy představuje kompetitivní inhibitor vzniku eikosanoidů odvozených od AA. EPA je ale horším substrátem COX než AA, proto je produkce PG a TX řady 3 nízká. Zvýšená konzumace EPA a DHA z rybích olejů nebo jiných zdrojů vede ke zvýšené akumulaci těchto mastných kyselin v buněčných fosfolipidech, částečně na úkor AA. Protože je méně dostupného substrátu pro syntézu eikosanoidů z AA, potravní EPA a DHA mohou potlačit produkci PG, TX, LT a 5-HETE odvozených od AA v buňkách zánětu (Ratnayake a Galli, 2009). Některé základní účinky mediátorů odvozených od EPA a DHA uvádí tabulka 2.

V posledních letech byla objevena nová skupina mediátorů vznikajících z EPA pomocí aspirinem modifikované COX-2, nazvaná resolviny řady E. DHA je špatným substrátem pro COX, a proto nejsou známy žádné bioaktivní mediátory produkované z DHA. Přesto byly identifikovány bioaktivní dokosanoidy, nazvané resolviny a protektiny (neuroprotektiny D1) řady D, které jsou deriváty DHA vznikající působením COX-2 a LOX (Ratnayake a Galli, 2009).

2.5 Fyziologické funkce derivátů mastných kyselin

Lipidy z potravy mají širokou škálu fyziologických funkcí, které jsou důležité ve zdraví i v nemoci.

2.5.1 Fyziologické funkce eikosanoidů

Eikosanoidy odvozené od AA a EPA a dokosanoidy odvozené od DHA se účastní mnoha fyziologických dějů, včetně modulace zánětu, agregace trombocytů, imunitní odpovědi, růstu a proliferace buněk a kontrakce a dilatace hladkých svalových buněk (Lee a Hwang, 2008). Eikosanoidy jsou produkovány v důsledku stimulace buněk a jsou rychle metabolizovány, nehromadí se tedy v buňkách. Nerovnováha v syntéze eikosanoidů v tkáních

může vést k rozvoji určitých patologických procesů. Eikosanoidy odvozené od EPA jsou obvykle méně účinné než eikosanoidy odvozené od AA. PGE₂ a TXA₂ odvozené od AA jsou tvořeny v trombocytech a podporují zánět silnou chemoaktivitou, slouží jako vasokonstriktory a stimulují agregaci trombocytů. PG a TX z EPA působí jako vasodilatátory a antiagregátory. Prostaglandin I₂ (PGI₂) odvozený od AA je také inhibitorem agregace trombocytů.

Zvýšení tvorby PGI₂ potlačuje kromě antiagregačních účinků také proliferaci a migraci buněk hladkého svalstva jako odpověď na zranění. Ostatní produkty COX cesty z AA také vykazují různé fyziologické efekty. PGE₂ je zapojen do růstu buňky a proliferace, kontrakce a dilatace hladkých svalových buněk a zánětu. Prozánětlivé působení zahrnuje navození horečky, zvýšení cévní permeability a stupňování bolesti a otoku způsobených jinými činiteli, bradykininem a histaminem. I když má PGE₂ prozánětlivé působení, vykazuje také určité protizánětlivé efekty. Inhibicí aktivity 5-LOX potlačuje produkci zánětlivých LT řady 4 a indukuje aktivitu 15-LOX, která podněcuje tvorbu protizánětlivých lipoxinů (Calder, 2006). PGD₂ je hlavním eikosanoidem produkovaným v žírných buňkách v průběhu alergické reakce a astmatu. PGF_{2α} indukuje kontrakci hladkého svalstva (Ratnayake a Galli, 2009).

LT jsou vytvářeny v leukocytech pomocí 5-LOX, působí na cévní parametry a mají chemotaktické vlastnosti. Leukotrien A₄ (LTA₄) odvozený od AA je ihned po svém vzniku metabolizován na sérii mediátorů. LTB₄ zvyšuje adhezi leukocytů. LTC₄, LTD₄ a LTE₄ zvyšují permeabilitu endoteliálních buněk a aerobní kontrakci hladké svaloviny v průběhu anafylaktických reakcí. LT tvořené z EPA mají nižší chemotaktický a agregační účinek na lidské neutrofile než LT odvozené od AA (Ratnayake a Galli, 2009).

Zdá se, že resolvin, deriváty EPA a DHA, mohou mít silně protizánětlivý účinek kvůli inhibičnímu efektu na aktivaci leukocytů a syntézu mediátorů zánětu. Neuroprotektin D1 odvozený od DHA se vytváří v pigmentových epiteliálních buňkách retiny, pokud jsou vystaveny oxidativnímu stresu, v mozku v průběhu experimentální mrtvice a v lidském mozku pacientů s Alzheimerovou chorobou, stejně jako v kultuře lidských mozkových buněk. Neuroprotektin D1 vykazuje silnou protizánětlivou a neuroprotektivní bioaktivitu (Bazan, 2007).

Eikosanoidy odvozené od AA mají vysokou biologickou aktivitu a jsou převážně prozánětlivé, zatímco eikosanoidy odvozené od EPA a DHA mají biologickou aktivitu nižší a působí slabě protizánětlivě. Biosyntéza eikosanoidů může být regulována mastnými kyselinami přijímanými s potravou. Příмым prekurzorem eikosanoidů je mastná kyselina v *sn-2* poloze buněčných fosfolipidů, která postupně vzniká z mastné kyseliny v poloze *sn-2* potravního tuku. Množství a typ PUFA v poloze *sn-2* tedy ovlivňuje syntézu eikosanoidů.

Hladiny LA a ALA v potravě mají vliv na syntézu eikosanoidů, protože LA a ALA kompetují o desaturasy a elongasy při konverzi na jejich PUFA. Vyšší příjem ALA může potlačit produkci AA. Množství EPA a DHA v potravě má také vliv na produkci eikosanoidů a jejich vliv je efektivnější než účinek ALA. Konzumace EPA a DHA z ryb nebo rybího oleje má za následek inkorporaci těchto n-3 PUFA do zánětlivých buněk, jako jsou monocyty, makrofágy, neutrofily a lymfocyty, na úkor AA (Calder a kol., 2002). Je tedy méně dostupného substrátu pro syntézu eikosanoidů z AA. Protože EPA kompetitivně inhibuje metabolismus AA, požívání rybího oleje má za následek sníženou schopnost buněk syntetizovat eikosanoidy z AA. Studie se suplementací rybím olejem zjistily sníženou produkci od AA odvozených prostaglandinů, tromboxanů, leukotrienů a 5-HETE zánětlivými buňkami a zvýšení eikosanoidů odvozených od EPA - leukotrienu B₄, leukotrienu E₅ a 5-HEPE (Calder, 2006). N-3 polynenasycené mastné kyseliny upravují syntézu eikosanoidů nejen na úrovni substrátu, ale také na úrovni genové exprese. N-3 PUFA snižují expresi proteinu aktivujícího COX-2, 5-LOX a 5-LOX v chondrocytech (Curtis a kol., 2000, 2002). Zvýšený příjem EPA z rybího oleje tedy pravděpodobně potlačuje zánětlivou aktivitu spojenou s eikosanoidy odvozenými od AA a je tedy prospěšný pro potlačení zánětu (viz Tab.3).

Tab. 3: Vliv omega-3 mastných kyselin na faktory ovlivňující patofyziologii aterosklerosy a zánětu (Simopoulos, 2009)

| Faktor | Funkce | Efekt ω-3 MK |
|--|--|--------------|
| arachidonová kyselina | prekurzor eikosanoidů, agregace trombocytů, stimulace lymfocytů | ↓ |
| tromboxan A ₂ | agregace trombocytů, vazokonstrikce, nárůst intracelulárního Ca ²⁺ | ↓ |
| prostacyklin (PGI _{2/3}) | brání agregaci trombocytů, vasodilatace, nárůst cAMP | ↑ |
| leukotrien (LTB ₄) | chemoatrakce neutrofilů, nárůst intracelulárního Ca ²⁺ | ↓ |
| fibrinogen | součást akutní fáze odpovědi a faktor srážení krve | ↓ |
| aktivátor tkáňového plasminogenu | nárůst endogenní fibrinolýzy | ↑ |
| destičky aktivující faktor (PAF) | aktivuje trombocyty a lymfocyty | ↓ |
| růstový faktor odvozený od trombocytů (PDGF) | chemoatraktant a mitogen hladké svaloviny a makrofágů | ↓ |
| volné kyslíkové radikály | poškození buněk, zvýšené vychytávání LDL stimulace metabolismu arachidonové kyseliny | ↓ |
| lipidové hydroperoxydy | stimulace formace eikosanoidů | ↓ |
| interleukin-1 a tumor nekrotizující faktor | stimulace tvorby volných kyslíkových radikálů, stimulace proliferace lymfocytů, stimulace PAF, rychlá intercelulární adheze molekuly 1 na endoteliální buňky, inhibice aktivátoru plasminogenu, prokoagulans | ↓ |

| | | |
|----------------------------------|---|---------------------------------|
| interleukin-6 | stimulace syntézy všech proteinů akutní fáze zahrnutých v zánětlivé odpovědi: C-reaktivního proteinu, sérového amyloidu A, fibrinogenu, α 1-chymotrypsinu a haptoglobinu | ↓ |
| C-reaktivní protein | reaktant akutní fáze a nezávislý rizikový faktor kardiovaskulárních onemocnění | ↓ |
| endoteliální relaxační faktor | redukce vasokonstriční cévní odpovědi | ↑ |
| funkce insulinu | | zvyšuje citlivost k insulinu |
| VLDL | spojitost s hladinou LDL a HDL | ↓ |
| HDL | snížení rizika cévních onemocnění | ↑ |
| Lp(a) | lipoprotein(a) je geneticky determinovaný protein mající aterogenní a trombogenní vlastnosti | ↓ |
| triglyceridy a chylomikrony | přispívají k postprandiální lipidemii | ↓ |

2.5.2 Další fyziologické funkce

Ačkoliv hlavní protizánětlivý efekt EPA a DHA spočívá v antagonizování metabolismu AA, tyto n-3 mastné kyseliny vykazují řadu dalších protizánětlivých účinků. N-3 mastné kyseliny ovlivňují cytokiny a další faktory. Cytokiny jsou rodina proteinů produkovaných a uvolňovaných buňkami účastnicími se zánětlivého procesu a regulace imunitního systému. Studie s buněčnými kulturami prokázaly, že n-3 mastné kyseliny mohou

snížit endoteliální expresi množství cytokiny indukovaných leukocytárních adhezních molekul a sekrečních produktů proteinů zahrnutých v lokálním šíření zánětu. DHA je na rozdíl od EPA účinná ve snížení endoteliální exprese E-selektinu, intercelulární buněčné adhezní molekuly 1 a vaskulární buněčné adhezní molekuly 1 a snižuje schopnost adheze monocytů nesoucích ligandy (Ratnayake a Galli, 2009).

Střední objem trombocytů (MPV) je markerem aktivace destiček. MPV je zvýšen u pacientů s rizikem akutního infarktu myokardu. Velké trombocyty vykazují vyšší stupeň adheze než malé. N-3 DPA a EPA, ale ne DHA potenciálně snižují MPV u zdravých subjektů.

Další důležitou biologickou rolí n-3 a n-6 polynenasycených mastných kyselin je regulace enzymů zahrnutých v metabolismu lipidů. PUFA aktivují expresi genů k transportu a oxidaci mastných kyselin (acyl CoA syntetasy, acyl CoA oxidasy, jaterních proteinů vázajících mastné kyseliny, karnitin palmitoyltransferasy-1 a cytochromu P450A1) a potlačují expresi genů pro syntézu lipidů *de novo* (stearoyl CoA desaturasy, acetyl CoA karboxylasy a synthasy mastných kyselin). PUFA vyvolávají tyto účinky na genovou expresi regulací 3 hlavních transkripčních faktorů, ovládajících mnohé cesty zahrnuté v metabolismu lipidů. PUFA aktivují PPAR α receptor a potlačují nadbytek jaderných vazebných proteinů ChREBP (carbohydrate regulatory element binding protein). Aktivace PPAR α PUFA zvyšuje oxidaci mastných kyselin, zatímco suprese SREBP-1 a ChREBP/MLX PUFA má za následek inhibici syntézy mastných kyselin *de novo*. PUFA tedy napomáhají posunu metabolismu k oxidaci mastných kyselin od syntézy a ukládání mastných kyselin. Výsledkem je negativní tuková bilance, PUFA jsou tedy vhodným dietním opatřením při hyperlipidemii. Transkripční faktory vykazují rozdílnou odpověď na PUFA. EPA, ale ne DHA, je silným aktivátorem PPAR α . DHA, ale ne EPA, reguluje množství SREBP-1 v jádru. Množství ChREBP/MLX v jádru se zdá být reagující stejně na širokou škálu C18-C22 n-3 a n-6 PUFA. Zhodnocení významu těchto rozdílů vyžaduje další studie (Ratnayake a Galli, 2009).

V tukové tkáni n-3 a n-6 PUFA inhibují syntézu mastných kyselin. PUFA také potlačují transkripci genu pro leptin. Leptin je hormon regulující chuť, tělesnou hmotnost a množství tuku. Jeho zvýšené plazmatické hladiny jsou spojeny s větší tloušťkou, zatímco snížení váhy souvisí se sníženou plazmatickou hladinou leptinu. Substituce PUFA v dietě způsobuje snížení plazmatické hladiny leptinu (Ratnayake a Galli, 2009).

2.5.3 Lipoxiny, resolviny a protektiny

Studie ukázaly, že z AA, EPA a DHA jsou tvořeny další mediátory se silnými protizánětlivými účinky. Lipoxiny jsou deriváty AA vznikající jako výsledek interakce buňka-buňka a následné transformace různými lipoxygenasami. Leukocytární 5-lipoxygenasa vytváří z AA LT_4 , který je potom transformován na lipoxin LXA_4 v destičkách oxidasovou aktivitou jejich 12-lipoxygenasy. Lipoxiny mají kromě protizánětlivých vlastností také vlastnosti podporující degradaci, inhibují formaci zánětlivých cytokinů, proliferaci a migraci imunitních buněk. V přítomnosti aspirinu dochází k acetylaci cyklooxygenasy-2, což jí umožňuje působit jako lipoxygenasa, dochází ke vzniku prekursoru lipoxinu 15-hydroxyeikosatetraenové kyseliny z AA. Tato je potom transformována leukocytární 5-lipoxygenasou na 15-epi- LXA_4 nebo epi- LXB_4 , které se nazývají aspirinem indukované lipoxiny (ATL). Tyto ATL se zdají být silnějšími protizánětlivými látkami než konvenční LX_4 (McMahon a Godson, 2004).

Bioaktivní mediátory jsou produkovány také z EPA a DHA. Serhan a kol. (2008) použili lipidomiku a informatiku při studiu metabolitů EPA a DHA při zánětu, které se nazývají resolviny. Z EPA je formován resolvin RvE_1 . RvE_1 inhibuje nukleární faktor κB a tumor nekrotizující faktor- α (TNF- α). Receptorem RvE_1 je ChemR23, specifický receptor spřažený s G proteinem. K transkripci ChemR23 dochází v kardiovaskulární, gastrointestinální, renální, mozkové a myeloidní tkáni. ChemR23 je homologický s receptorem pro ATL, je však molekulárně odlišný (Simopoulos, 2009).

Resolviny se jako deriváty EPA a DHA vyskytují ve dvou chemicky rozdílných formách, řada E a řada D. Resolvin E_1 je tvořen u zdravých jedinců a jeho plazmatická koncentrace je zvýšena u jedinců užívajících aspirin nebo EPA (Simopoulos, 2009).

Resolviny odvozené od DHA jsou produkovány dvěma odlišnými biosyntetickými cestami, během odeznívání zánětlivých exsudátů se rozlišují resolviny řady 17S a 17D. Resolviny řady D mají silný protizánětlivý účinek a jsou zvláště zajímavé, protože mozek, synapse a retina obsahují velké množství DHA. Resolviny řady D mohou regulovat zmírnění zánětu v mnoha ochranných a nervových tkáních (Simopoulos, 2009).

Další skupinou lipidových mediátorů tvořených z DHA jsou 10,17S-dokosatrieny, známé jako protektiny. Pokud je protektin produkován nervovou tkání, označuje se jako neuroprotektin D_1 kvůli svému biosyntetickému původu. In vivo protektin D_1 blokuje migraci T buněk, redukuje sekreci TNF a interferonu- γ (IFN- γ) a podporuje apoptosu T buněk (Simopoulos, 2009).

Lipoxiny, resolviny a protektiny mají silné vícestupňové mechanismy působení při modelových nemocech a podporují odeznívání u zvířecích modelů zánětu dutiny ústní, plic, očí, ledvin, kůže a gastrointestinálního traktu, stejně jako reperfuzi ischemie a angiogenezi. Lipoxiny, resolvin E₁ a protektiny působí na T buňky, dendritické buňky a fagocytující buňky a proto představují spojení mezi vrozeným a získaným imunitním systémem (Simopoulos, 2009).

Zánět je podkladem mnoha chronických onemocnění, jako jsou kardiovaskulární onemocnění, diabetes, artritida, mentální onemocnění a nádorová onemocnění, stejně tak jako řady autoimunitních onemocnění. Tyto nemoci jsou charakterizovány zvýšeným množstvím IL-1 a IL-6. Zvýšený příjem n-6 mastných kyselin je spojen s vyššími hladinami TXA₂ a LTB₄. LTB₄ je metabolit AA, který společně s IL-1 a IL-6 přispívá k zánětu. Objevení mediátorů lipoxinů, resolvinů, protektinů a neuroprotektinů tvořených z AA (lipoxiny), EPA (resolviny) a DHA (protektiny a neuroprotektiny) signalizuje, že odeznívání zánětu není jen pasivním ukončením zánětu, ale spíše aktivním biochemickým a metabolickým procesem. Tyto skupiny endogenních proresolučních molekul nejsou imunosupresivní, ale aktivují specifické mechanismy k podpoře homeostasy (Simopoulos, 2009).

2.5.4 Poměr n-6/n-3

Buňky savců nedokáží konvertovat n-6 mastné kyseliny na n-3 mastné kyseliny, protože postrádají omega-3 desaturasu. LA je výchozí kyselinou n-6 mastných kyselin, ALA výchozí kyselinou n-3 mastných kyselin a jejich deriváty nejsou vzájemně zaměnitelné. Poměr n-6/n-3 tedy záleží na příjmu těchto mastných kyselin potravou. Pokud lidé požívají ryby nebo rybí olej, EPA a DHA ze stravy částečně nahrazují n-6 mastné kyseliny, především AA, v membránách buněk (Simopoulos, 2008).

V západní stravě se vyskytuje větší množství n-6 mastných kyselin, poměr n-6/n-3 se pohybuje v rozmezí 15/1 - 20/1, zatímco n-3 mastných kyselin je ve stravě nedostatek. Eikosanoidy vytvářené z AA, především prostaglandiny, tromboxany, leukotrieny, hydroxy mastné kyseliny a lipoxiny, tedy vznikají ve větším množství než ty formované z n-3 mastných kyselin, především z EPA. Eikosanoidy vznikající z AA jsou biologicky aktivní již ve velmi malých množstvích, dieta bohatá na n-6 mastné kyseliny tedy může způsobit protrombotický stav se zvýšenou agregací destiček, zvýšenou viskozitou krve, vasospasmem a vasokonstrikcí. Poměr n-6/n-3 má podle studií vliv na plazmatické fosfolipidy, agregaci

destiček, markery zánětu, genovou expresi a kardiovaskulární rizikové faktory (Simopoulos, 2008).

3. Ovlivnění patologických stavů

3.1 Kardiovaskulární systém

Bylo navrženo několik mechanismů, kterými by mohly EPA a DHA příznivě ovlivňovat kardiovaskulární onemocnění. Mezi ně patří předcházení arytmiím, snižování plazmatických triglyceridů, snižování krevního tlaku, snižování agregace destiček, zlepšení cévní reaktivity a snížení zánětu (Breslow, 2006).

Epidemiologické studie podporují antiarytmický mechanismus účinku (Leaf a kol., 2003). V GISSI-Prevenzione studii byla konzumace rybího oleje spojena s redukcí úmrtí na srdeční choroby, přičemž nejvyššího benefitu bylo dosaženo v prvních 9 měsících po prodělaném infarktu myokardu, nedošlo však ke snížení výskytu nefatálního infarktu myokardu (Marchioli a kol., 2002). Dosažení relativně okamžitého účinku a nejsilnějšího vlivu na náhlou koronární smrt naznačuje, že rybí olej působí preventivně proti fatálním arytmiím (Bucher a kol., 2002). Prospěšnost užívání statinů v sekundární prevenci naopak více v preventivním působení na nefatální koronární onemocnění než na kardiální úmrtnost (Cheung a kol., 2004). Terapie statiny hlavně snižuje LDL cholesterol, což postupně snižuje rychlost nárůstu plaků a stabilizuje jejich morfologii, i když byly navrhovány i další účinky statinů než snižující lipidy (Liao, 2005). Z různého času působení a odlišných hlavních rysů působení lze tedy vyvodit, že rybí olej a statiny působí rozdílnými mechanismy.

Studie provedené na zvířatech také ukazují na potenciální antiarytmické působení rybího oleje, který potlačoval ventrikulární fibrilace u potkanů, primátů a psů (Breslow, 2006). In vitro studie s buněčnými kulturami také dokládají tento mechanismus účinku. Přidávání EPA nebo DHA ke kulturám potkaních neonatálních kardiomyocytů snižuje tepovou frekvenci a inhibuje vyvolání tachyarytmií extracelulárním kalciumem, ouabainem, isoproterenolem, lysofosfatidylcholinem a acylkarnitinem, tromboxanem a kalcium ionoforem A23187 (Leaf a kol., 2003). Tito výzkumníci také ukázali v elektrofyziologických studiích, že rybí olej inhibuje rychlé napětově závislé sodné kanály a vápníkové kanály L typu.

Jako vysvětlení předpokládaného antiarytmického působení rybího oleje byla nabídnuta následující hypotéza (Leaf a kol., 2003). Po poškození, včetně ischemie, jsou kardiomyocyty částečně depolarizovány a mohou snáze generovat akční potenciály, které, pokud se objeví v průběhu napadnutelné periody srdečního cyklu, mohou spustit arytmiie. V

přítomnosti rybího oleje však dochází k napěťovému posunu směrem k vyšší hyperpolarizaci, primárně následkem inhibice rychlých napěťově řízených sodíkových kanálů. Toto efektivně uzavírá sodíkové kanály a zabraňuje jim přispívat ke generaci akčního potenciálu v poškozených, částečně depolarizovaných kardiomyocytech. Epidemiologické studie, studie na zvířatech a studie na kardiomyocytech in vitro představují významný důkaz, že n-3 mastné kyseliny s dlouhým řetězcem působí především při prevenci fatálních arytmií (Breslow, 2006).

Hypotézu, že n-3 mastné kyseliny s dlouhým řetězcem mají u lidí antiarytmické působení, testovalo několik klinických studií. V populační kohortě 4815 osob ve věku nad 65 let byl běžný příjem z potravy na počátku v letech 1989-1990 porovnán s incidencí atriálních fibrilací v období 12 let na základě nemocničních záznamů a ročních elektrokardiogramů. Během této doby se vyskytlo 980 případů. V analýze s množstvím proměnných byla konzumace tuňáka nebo jiných grilovaných či pečených ryb spojena se snížením výskytu o 28 % u těch, kteří přijímali tato jídla 1-4x týdně, snížením o 31 % u těch, kteří tato jídla přijímali více než 5x týdně v porovnání s těmi, kteří konzumovali ryby pouze méně než jednou měsíčně (Mozaffarian a kol., 2004).

V National Heart, Lung, and Blood Institute Family Heart Study s 3642 účastníky, byla zjištěna nepřímá úměra mezi příjmem ALA a EKG parametry používanými ke zjištění abnormálně prodloužené repolarizace (Djoussé a kol., 2005). V další studii bylo 84 pacientů s více než 1440 předčasnými ventrikulárními kontrakcemi náhodně rozděleno do skupiny přijímající 1,5 g EPA+DHA/den, nebo do placebo skupiny. EPA a DHA nesnižovaly signifikantně počet předčasných ventrikulárních kontrakcí, došlo však k signifikantnímu snížení tepové frekvence o 2,1 tepů za minutu. Tep/min je signifikantním prediktorem náhlé smrti a změna vyvolaná EPA a DHA může snižovat riziko náhlé smrti (Geelen a kol., 2005).

V další studii bylo 160 pacientů náhodně rozděleno do skupiny užívající 2 g EPA+DHA/den, nebo skupiny užívající placebo od doby 5 dní před provedením koronárního srdečního bypassu do doby propuštění z nemocnice. Pooperační atriální fibrilace byly pozorovány u 15,2% pacientů užívajících EPA+DHA a u 33% pacientů ze skupiny užívající placebo (Calo a kol., 2005).

EPA a DHA (1,8 g/den; 72% n-3 mastných kyselin) byly podávány osobám s implantabilním kardioverterem-defibrilátorem, u kterých se vyskytla nedávná epizoda ventrikulární arytmie. V porovnání s placebo skupinou nedošlo k nárůstu času do první epizody ventrikulární tachykardie nebo ventrikulární fibrilace v léčené skupině, spíše se vyskytl opak (Raitt a kol., 2005). Vysvětlení rozdílu mezi tímto výsledkem a výsledkem

očekávaným na základě studií GISSI a DART může spočívat v odlišných populacích vybraných pro studii (pacienti s nedávnou arytmií v porovnání s pacienty s nedávným infarktem myokardu) nebo odlišnými primárními výstupními ukazateli (čas do první epizody ventrikulární tachykardie nebo fibrilace v porovnání s náhlou srdeční smrtí) (Breslow, 2006).

Lze tedy konstatovat, že n-3 mastné kyseliny pravděpodobně mohou snižovat atriální fibrilace, tepovou frekvenci a prodlouženou repolarizaci, ale zatím nebylo prokázáno snížení pravděpodobně nejrelevantnějších klinických kritérií ventrikulární tachykardie nebo fibrilace (Breslow, 2006).

EPA a DHA také vykazují příznivé působení na rizikové faktory kardiovaskulárních onemocnění. V dávce přibližně 4 g EPA+DHA/den snižují triglyceridy o 25-30 %, zvyšují LDL cholesterol o 5-10 % a zvyšují HDL cholesterol o 1-3 % . Ekvivalentně nižší dávky EPA a DHA také snižují postprandiální hypertriglyceridemii. K upravení výrazné hypertriglyceridemie (nad 750 mg/dL) byly použity dávky 3-5 g EPA+DHA/den. Při dávkách v rozmezí 3 a 5,6 g EPA+DHA/den došlo k redukci krevního tlaku u osob s hypertenzí až o 5,5/3,5 mmHg. Dávky nad 3 g EPA+DHA/den také snižovaly agregaci destiček, zlepšovaly cévní reaktivitu a snižovaly zánět. Efekt EPA a DHA na rizikové faktory kardiovaskulárních onemocnění se tedy vyskytoval při značně vyšších dávkách, než byly efektivní dávky v DART a GISSI-Prevention studiích. Příznivý vliv EPA a DHA na ovlivnění kardiovaskulárních rizikových faktorů tedy může být méně důležitý než jiné mechanismy, jako je jejich vliv na arytmiie (Breslow, 2006).

3.1.1 Vliv při primární prevenci

Jednoduchá randomizovaná klinická studie vlivu suplementace n-3 mastnými kyselinami na primární prevenci (Natvig a kol., 1968) zahrnovala 13578 subjektů ve věku 50 - 59 let, kteří byli náhodně rozděleni do skupiny přijímající 10 ml lněného oleje (5,5 g ALA/den), nebo slunečnicového oleje (0,14 g ALA/den) po dobu jednoho roku. Studie byla provedena v Norsku před více než 30 lety a zaznamenala velmi nízkou míru výskytu kardiovaskulárních onemocnění v kontrolní skupině a žádný signifikantní vliv ALA suplementace na tyto nemoci. Příjem ryb a rybího oleje v této populaci byl už také poměrně vysoký, což mohlo limitovat potenciální prospěšný vliv přijímané ALA.

Většina velkých kohortových studií, které zahrnovaly celkově více než 340000 účastníků, zaznamenala signifikantní pokles jednoho nebo více kardiovaskulárních ukazatelů. (Wang a kol., 2006).

3.1.2 Vliv na infarkt myokardu

Pět kohortových studií a jedna studie případ - kontrola sledovaly vliv na fatální i nefatální infarkt myokardu. Tři z těchto velkých kohortových studií - Nurses' Health Study (Hu a kol., 2002), Health Professionals Follow-Up Study (Ascherio a kol., 1995) a čínská studie provedená Yuan a kol. (2001) stejně jako jedna studie případ - kontrola zahrnující 148802 účastníků z Itálie provedená Tavanim a kol. (2001) prokázaly přínos konzumace mastných kyselin. Mezi 84688 zdravotními sestrami byl vyšší příjem EPA a DHA spojen se snížením rizika nefatálního infarktu myokardu, 31% snížením rizika v porovnání skupin s nejvyšším a nejnižším příjmem. Na druhou stranu, ani Physicians Health Study, ani Zutphen Elderly Study (která sledovala 667 nizozemských starších mužů bez ischemické choroby srdeční po dobu 10 let) nezaznamenaly snížení rizika infarktu myokardu při zvýšení příjmu EPA+DHA nebo ryb (Morris a kol., 1995; Oomen a kol., 2001).

Devět prospektivních kohortových studií a čtyři studie případ - kontrola posuzovaly vliv konzumace ryb na akutní infarkt myokardu. Čtyři z devíti kohortových studií a jedna studie případ - kontrola prokázaly statisticky významné snížení výskytu koronárních příhod, zatímco tři kohortové studie a jedna studie případ - kontrola takového snížení rizika nezaznamenaly (Wang a kol., 2006).

V Cardiovascular Health Study, studii případ - kontrola, bylo od roku 1989 zahrnuto 5201 amerických žen a mužů ve věku nad 65 let, od roku 1992 dalších 687 afroameričanů, kteří prodělali buď fatální, nebo nefatální infarkt myokardu, nebo smrt na následky srdeční ischemie do roku 1996. Tradiční rizikové faktory ischemické choroby srdeční se obecně více vyskytovaly u případů než u kontrol, málo rozdílů však bylo signifikantních. Případy, u nichž se vyskytla fatální ischemie, měly signifikantně nižší základní plazmatické koncentrace EPA a DHA než jejich kontroly a vyšší koncentrace linolenové kyseliny. Naproti tomu spodní základní koncentrace PUFA se signifikantně nelišily u lidí s nedávno prodělaným nefatálním infarktem myokardu a jejich kontrol. Žádná z PUFA nebyla spojena s rizikem nefatálního infarktu myokardu (Lemaitre a kol., 2003).

Ve studii GISSI-Prevenzione byli pacienti náhodně rozděleni do skupiny přijímající samotné n-3 PUFA (2836), samotný vitamin E (2830), n-3 PUFA v kombinaci s vitaminem E (2830) nebo žádný doplněk (kontrolní skupina, 2828). Byly stanoveny dva kombinované výsledné parametry: byl sledován vliv na celkové množství úmrtí z různých příčin, nefatální infarkt myokardu, nefatální mrtvice a kumulativní množství náhlých kardiovaskulárních úmrtí, nefatálních infarktů myokardu a nefatální mrtvice. V porovnání s výchozími hodnotami došlo u n-3 PUFA skupiny k signifikantnímu 10% relativnímu snížení u prvního kombinovaného ukazatele - smrti, nefatálního infarktu myokardu a nefatální mrtvice, ale snížení rizika u druhého kombinovaného ukazatele - náhlého kardiovaskulárního úmrtí, nefatálního infarktu myokardu a nefatální mrtvice nebylo signifikantní (Marchioli a kol., 1999).

V Alpha Omega - multicentrické, randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii bylo zahrnuto 4837 pacientů po prodělaném infarktu myokardu ve věku 60 - 80 let. Pacienti užívající antihypertenziva, antihyperlipidemika a antitrombotickou léčbu byli náhodně rozděleni do čtyř skupin přijímajících různé typy margarínů po dobu 40 měsíců: margarín obsahující EPA+DHA (s cíleným denním příjmem 400 mg EPA+DHA), margarín obsahující ALA (2 g ALA/den), margarín obsahující EPA+DHA a ALA a placebo margarín. Ve sledovaném období se vyskytla závažná kardiovaskulární příhoda u 671 pacientů (13,9 %), bez rozdílů mezi jednotlivými skupinami. Suplementace nízkými dávkami EPA+DHA a ALA tedy nesnižovala signifikantně riziko dalších závažných kardiovaskulárních příhod u těchto pacientů (Geleijnse a kol., 2010).

3.1.3 Vliv u mozkové mrtvice

Pět prospektivních kohortových studií a jedna studie případ - kontrola poskytly informace o vlivu n-3 mastných kyselin na mrtvici. Mezi těmito studiemi jsou i velká studie Nurses' Health Study (Iso a kol. 2001) a Health Professionals Follow-Up Study (He a kol., 2002). Pouze novější studie, do které bylo zahrnuto 43671 mužů bez kardiovaskulárních onemocnění, trvající 12 let, zaznamenala signifikantní redukci ischemických příhod u všech osob s vyšším příjmem rybiho oleje než kvantilu s nejnižším příjmem (He a kol., 2002). Nurses' Health Study zjistila nesignifikantní trend nižšího počtu mozkových mrtvic se zvyšujícím se příjmem rybiho oleje (Iso a kol., 2001).

Dvanáct prospektivních kohortových studií a jedna studie případ - kontrola poskytly informace o vlivu konzumace ryb na mozkovou mrtvici. Tři velké kohortové studie prokázaly statisticky významnou redukci mozkových mrtvic, zvláště ischemických příhod (Wang a kol., 2006).

Health Professionals Follow-Up Study zaznamenala signifikantní redukci ischemických příhod při konzumaci ryb v jakémkoli množství (He a kol., 2002).

Hiroshima/Nagasaki Life Span Study, ve které bylo sledováno 30827 mužů a žen, kteří přežili útok atomovou bombou v Japonsku, zjistila, že osoby s konzumací ryb v horní třetině příjmu měly nižší riziko úmrtí následkem mozkové mrtvice než ty ve spodní třetině (Sauvaget a kol., 2003).

V Cardiovascular Health Study byla vyšší konzumace tuňáka nebo jiných nesmažených ryb spojena s nižším výskytem všech mrtvic i ischemických příhod. Naopak zvýšená konzumace smažených ryb a rybích sendvičů byla spojena se zvýšením rizika mrtvice (Mozaffarian a kol., 2005).

V dalších dvou studiích nebylo prokázáno žádné spojení s hemoragickými příhodami. Tři kohortové studie a jedna studie případ - kontrola zjistily nesignifikantní trend redukce mozkových příhod se zvyšující se konzumací ryb. Dalších pět kohortových studií neposkytlo žádné důkazy, které by podpořily hypotézu o možnosti snižování rizika mozkových příhod vyšší konzumací ryb (Wang a kol., 2006).

3.1.4 Vliv na úmrtnost z různých příčin

Tři velké prospektivní kohortové studie, které zahrnovaly více než 53000 osob z Číny, Japonska a USA, poskytly data týkající se konzumace rybího oleje a zaznamenaly signifikantní pokles celkové mortality (Wang a kol., 2006).

V kohortové studii, ve které bylo zahrnuto 41836 amerických žen původně bez srdečního onemocnění, nebyl odhadovaný příjem n-3 mastných kyselin z mořských zdrojů v souvislosti s celkovou mortalitou. Nicméně autoři v sekundární analýze příjmu ALA po různých úpravách zaznamenali mírné spojení s celkovou mortalitou (Folsom a Demissie, 2004).

Jedenáct prospektivních kohortových studií poskytlo data o vlivu konzumace rybího oleje na celkovou mortalitu. Osm z těchto studií nezaznamenalo žádné snížení celkové mortality. Naopak 3 studie - Physicians' Health Study (Hu a kol., 2002), velká kohortová studie (n = 63000 mužů) z Číny a podmnožina 5103 diabetických žen v Nurses' Health Study - zaznamenaly spojení mezi zvýšenou konzumací ryb a snížením mortality (Wang a kol., 2006).

3.1.5 Vliv na hladiny lipidů

V sedmítýdenní dvojitě zaslepené studii na zdravých dobrovolnících, do které bylo zahrnuto 234 zdravých mužů, vedlo podávání 3,8 g EPA/den nebo 3,6 g DHA/den ke snížení triglyceridů o 21%, respektive 26%, pouze ve skupině DHA došlo k nárůstu HDL o 0,06 mmol/l (Grimsgaard a kol., 1997).

V jiné studii bylo 22 pacientům s ischemickou chorobou srdeční podáváno 3,4 g EPA-DHA/den a došlo ke snížení hladiny triglyceridů o 17% (Eritslund a kol., 1989).

V dvanáct týdnů trvající randomizované zkřížené studii byl 50% koncentrát ethylesteru EPA-DHA („Himega“) porovnáván s rybím olejem založeným na triglyceridech u 13 hypertriglyceridemických osob. Oba přípravky snižovaly triglyceridy o 50% v dávkách 2 g/den nebo 4 g/den (Simons a kol., 1990).

V randomizované šest týdnů trvající studii hypercholesterolemických mužů bylo zaznamenáno, že podávání 3,4 g EPA-DHA/den, ale ne ALA nebo LA, snižovalo hladiny triglyceridů (Kestin a kol., 1990).

Ve střednědobé randomizované studii, do které bylo zahrnuto 20 hypertriglyceridemických pacientů podstupujících koronární bypass, bylo podávání 4 g EPA-DHA/den srovnáváno s podáváním kukuřičného oleje po dobu 5 - 6 měsíců. Na konci studie byl zjištěn pokles triglyceridů o 39 % u skupiny přijímající EPA-DHA (Nilsen a kol., 1991).

Desetitýdenní randomizovaná studie porovnávala příjem 5,1 g EPA-DHA/den s příjmem 6 g kukuřičného oleje/den u 156 osob. Ve skupině EPA-DHA došlo k poklesu hladiny triglyceridů o 21 %, přičemž EPA se zdála být účinnější (Bonaa a kol., 1992).

V randomizované, dvojitě zaslepené studii, ve které bylo sledováno 43 osob s hypertenzí po dobu 6 týdnů, bylo použito 4,3 g EPA-DHA/den. Došlo k redukci triglyceridů o 21 %, zatímco ve skupině, které byl podáván kukuřičný olej, k poklesu nedošlo (Lungershausen a kol., 1994). K podobným závěrům došla i podobná studie, kterou uskutečnil McKeone a kol. (1997). Stejně dávky těchto látek byly podávány 57 osobám po dobu 12 týdnů. Došlo k redukci triglyceridů o 28 % ve skupině přijímající EPA-DHA (McKeone a kol., 1997). U 40 pacientů s vážnou hypercholesterolemií (500 - 2000 mg/dl) bylo podáváno 3,4 g EPA-DHA/den po dobu 4 měsíců. Došlo ke snížení triglyceridů o 45 % ve srovnání s pacienty užívajícími placebo (Grundt a kol., 1995).

V randomizované studii bylo sledováno 935 osob s hypertriglyceridemií a dalšími kardiovaskulárními rizikovými faktory, kterým bylo podáváno 1,7 g EPA-DHA/den po dobu 6 měsíců. Došlo ke snížení hypertriglyceridemie (Sirtori a kol., 1998).

V randomizované studii bylo u 28 hypertriglyceridemických osob srovnáváno podávání 3,4 g EPA-DHA/den s gemfibrozilem, v obou skupinách došlo ke snížení hladiny triglyceridů (Stalenhoef a kol., 2000).

V randomizované zkřížené studii bylo sledováno 14 pacientů s familiární kombinovanou hyperlipidemií, u kterých podávání EPA-DHA v dávce 3,4 g/den vedlo ke snížení triglyceridů o 44 % (Eritslan a kol., 1996).

V randomizované studii 14 pacientů s familiární kombinovanou hyperlipidemií došlo po podávání 3,4 g EPA-DHA/den ke snížení hladiny triglyceridů o 44 %, zatímco v placebo skupině ke snížení nedošlo (Calabresi a kol., 2004).

V otevřené studii vedlo podávání 2,7 g EPA/den u primární hypercholesterolemie ke snížení hladiny triglyceridů (Nozaki a kol., 1992). V jiné studii u 141 postmenopauzálních lehce hypercholesterolemických japonských žen randomizovaných k hormonální substituční terapii +1,8 g EPA/den, EPA snižovala triglyceridy o 27 % (Kurabayashi a kol., 2000).

V randomizované srovnávací studii bylo použito 3 g/den buď EPA, nebo DHA u 49 normolipidemických osob. EPA snižovala signifikantně triglyceridy, zatímco u DHA k

signifikantnímu snížení triglyceridů nedošlo (Rambjor a kol., 1996). U lehce dyslipidemických mužů 4 g EPA nebo DHA/den po dobu 6 týdnů dokázaly snížit triglyceridy o 18, respektive 20 % (Mori a kol., 2000). K podobným závěrům dospěla i randomizovaná studie s použitím kontrol, která porovnávala příjem 4 g EPA/den a 4 g DHA/den u diabetických pacientů s hypertenzí po dobu 6 týdnů (Woodman a kol., 2002).

Vliv na snížení triglyceridů byl zaznamenán rovněž v některých studiích s klinickými výstupy, které byly prováděny s použitím ethylesterů EPA a DHA. Ve studii SHOT došlo ke snížení triglyceridů z 175±99 mg/dl na 142±89 mg/dl (Eritsland a kol., 1996).

V GISSI Prevenzione trial došlo ke snížení triglyceridů o 3,4 % při příjmu 0,85 g EPA-DHA/den (GISSI, 1999). V menší norské studii došlo ke snížení triglyceridů o 18,56 % příjmem 1,7 g EPA-DHA/den (Nilsen a kol., 2001). Mírný efekt byl pozorován také v Japan EPA Lipid Intervention Study (JELIS), prováděné s EPA.

Bylo bezpochyby dokázáno, že EPA-DHA snižuje u lidí triglyceridy, tím více, čím vyšší byly výchozí hodnoty. K větší redukci dochází při měření postprandiálních hodnot. Efekt je na dávce závislý a neslábne v čase. Kombinací se statinem dochází k aditivnímu působení (Nordoy a kol., 2000).

Dvojitě zaslepená placebem kontrolovaná studie zkoumala vliv dokosahexaenové kyseliny na lipidové spektrum mírně hyperlipidemických, jinak zdravých mužů. Studie probíhala 98 dní, byli v ní zapojeni muži ve věku 39 - 66 let s mírnou hyperlipidemií, kteří přijímali buď 7,5 g DHA oleje/den, nebo placebo ve formě 7,5 g olivového oleje/den. Suplementace DHA po 45 dnech snižovala koncentrace triglyceridů, poměr triglyceridů k HDL a koncentrace apoCIII o 24 %, respektive 33,5 a 13,5 % v porovnání s výchozími hodnotami. Nicméně plazmatické koncentrace LDL cholesterolu a poměr LDL k HDL, HDL k apoA1 a LDL k apo B se zvýšily o 12,6 %, respektive 4,5 %, 6,2 % a 9,6 %. Suplementace DHA nevedla ke změně celkových plazmatických koncentrací HDL cholesterolu, apo A1, apo B, apo E a apo Lp(a) a poměru k celkovému HDL cholesterolu. U hodnot měřených nalačno, suplementace DHA po 45 dnech vedla ke snížení koncentrace velkých VLDL částic o 92 % a nárůst malých VLDL částic o 133 %. Za stejnou dobu došlo ke snížení koncentrace středně velkých LDL částic o 53 % a nárůstu velkých LDL částic o 120 %. DHA také zvyšovala koncentraci velkých HDL částic o 63 % a snižovala koncentraci malých HDL částic o 14 %. Celkové množství VLDL částic, množství středních VLDL částic, množství malých LDL částic, celkové množství LDL částic, středních HDL částic a střední průměr HDL částic nebyly signifikantně ovlivněny. Maximálního vlivu DHA na plazmatické proteiny bylo dosaženo v prvních 45 dnech podávání DHA, mezi 45. a 91. dnem nebyly pozorovány žádné

další změny. V placebo skupině zůstaly lipoproteiny nezměněny. U postprandiálních hodnot bylo dosaženo maximální koncentrace triglyceridů v obou skupinách mezi 4. a 6. hodinou. Suplementace DHA po dobu 45 nebo 90 dní snižovala koncentrace triglyceridů nalačno o 24 % ve srovnání s výchozími hodnotami. Nejen že došlo ke snížení triglyceridů nalačno, ale stejný rozdíl se udržel i po 2, 4, 6 a 8 hodinách po testovací snídani. Efekt DHA na postprandiální koncentrace triglyceridů tedy napodobil vliv DHA na koncentrace triglyceridů nalačno. V placebo skupině se postprandiální koncentrace triglyceridů nelišily od počátečních hodnot. Suplementace DHA významně snižovala srdeční tep (8,3 %) a systolický (5,6 %) a diastolický (4,0 %) krevní tlak (Kelley a kol., 2007).

Randomizovaná studie provedená s 11 muži ve věku 58 a koncentrací triglyceridů nalačno 1,3 mmol/l, celkovým cholesterolem o koncentraci 4,7 mmol/l nalačno, koncentrací glukosy 5,0 mmol/l nalačno a koncentrací insulinu nalačno 4,6 mU/l naměřených před studií. Dále jim bylo podáno referenční jídlo buď běžné, nebo se zvýšeným obsahem EPA a DHA (rybí olej, HFO). Byly naměřeny významné rozdíly ve velikosti částic VLDL. Nebyly zaznamenány významné rozdíly v koncentraci VLDL, velikosti LDL částic nebo jejich koncentraci nebo velikosti HDL částic a jejich koncentraci. Byl zaznamenán vliv složení jídla na koncentraci VLDL v čase. Po konzumaci referenčního jídla nedošlo ke změně v koncentraci v porovnání s výchozími hodnotami. Po konzumaci HFO jídla došlo k významnému nárůstu koncentrace VLDL částic v porovnání s výchozími hodnotami po 3 a 6 h. Mezi 3. a 5. hodinou byla změna v koncentraci VLDL v porovnání s výchozí hodnotou významně větší po HFO jídle v porovnání s REF jídlem. Nebyl zaznamenán významný vliv složení jídla nebo času na koncentraci LDL částic. Byl zaznamenán také významný vliv času, ne však složení jídla, na koncentraci HDL částic. Koncentrace HDL byla významně nižší než výchozí hodnota mezi 3. a 4. hodinou po konzumaci HFO jídla. Také byl zaznamenán významný vliv času, ne však složení jídla, na velikost HDL částic. Došlo k nárůstu velikosti HDL částic po obou jídlech, nárůst byl ovšem významný pouze v případě HFO jídla. Konzumace HFO jídla tedy zvýšila koncentraci VLDL, snížila velikost VLDL částic během postprandiálního času, ovšem nedošlo k významné změně koncentrací LDL nebo HDL nebo ke změně velikosti těchto částic (Burdge a kol., 2009).

V randomizované placebem kontrolované paralelní studii OPTILIP byla porovnávána 4 dietní opatření s kontrolou. Cílem bylo stanovení vlivu sníženého poměru n-6/n-3 PUFA na kardiovaskulární rizikové faktory, především senzitivitu k insulinu, velikost lipoproteinů, postprandiální lipemie a fibrinogen a srážecí faktory u starších lidí ve věku 45 - 70 let. Studie byla jedinečná využitím 6 měsíční potravní intervence místo doplňků stravy nebo

jednotlivých jídel v relativně velké kohortě v porovnání s ostatními studii (23-26). Strava byla navržena tak, aby poskytla příjem v poměru n-6/n-3 PUFA mezi 3:1 a 5:1 ve srovnání s kontrolou (10:1), přičemž n-3 PUFA byly poskytovány buď ve formě ALA, nebo n-3 PUFA s dlouhým řetězcem (EPA a DHA), nebo obou. Studii dokončilo celkem 258 subjektů. Došlo k lehkému nárůstu celkového tuku, mononenasyčených tuků a sacharidů (přibližně o 3 %), naopak ke snížení nasycených tuků (-0,7 %) (Griffin, 2008).

Ve skupině konzumující stravu, která poskytovala navíc n-3 s dlouhým řetězcem (0,5 g navíc ve srovnání s počátečním příjmem, což zajišťovalo příjem přibližně 1 g EPA+DHA/den), ale ne ALA, došlo k signifikantnímu nárůstu EPA a DHA fosfolipidů v erytrocytární membráně. Biochemické výsledky neodhalily žádný vliv poměru n-6/n-3 PUFA přijímaných potravou na markery senzitivity k insulinu, hemostatické funkce, aktivitu plazmatické postheparinové lipasy nebo sérových lipidů. Sérový HDL cholesterol se signifikantně zvýšil, stejně jako proporce podtřídy větších HDL₂ mezi kontrolní skupinou a skupinou přijímající kombinaci n-3 PUFA s dlouhým řetězcem a ALA (n:6/n:3 poměr 3:1). Také bylo zaznamenáno jisté zvýšení celkového i LDL cholesterolu u žen přijímajících více n-3 PUFA s dlouhým řetězcem, které neužívaly HRT (Griffin, 2008).

Zvýšení LDL cholesterolu na základě konzumace rybího oleje zjistily také některé další studie. Zdá se, že pochází ze snížení obsahu triglyceridů ve VLDL částicích a zvýšení velikosti LDL částic. Jakýkoliv nepříznivý efekt vznikající na základě tohoto zvýšení LDL je pravděpodobně vykompenzován množstvím jiných příznivých efektů EPA/DHA na sérové triglyceridy, malé denzní LDL částice, reaktivitu destiček a vaskulární funkce. Další analýza dat ze studie OPTILIP zahrnující stratifikaci sérových lipidů a poměru n-6/n-3 PUFA do kvartil odhalila předvídatelný vztah mezi poměrem PUFA v potravě a tkáňovým n-3 indexem (% EPA a DHA v erytrocytárních membránách), ale žádný vztah mezi poměrem n-6/n-3 PUFA a sérovými lipidy. Na rozdíl od celkového nedostatečného působení při rozdílných poměrech n-6/n-3 PUFA byly změny sérových lipidů zřetelnější, pokud byly skupiny zkombinovány na ty, které přijímaly n-3 PUFA s dlouhým řetězcem, a ty, které je nepřijímaly. Ve skupině přijímající n-3 PUFA s dlouhým řetězcem (přibližně 1 g EPA+DHA/den) došlo k signifikantnímu poklesu hladin sérových triglyceridů, malých denzních LDL částic a doby postprandiální lipémie. Tito starší muži a ženy konzumovali přibližně 0,5 g EPA+DHA/den, což je množství doporučené pro primární prevenci kardiovaskulárních chorob. Po 6 měsících intervence dosáhli signifikantních změn v hodnotách sérových lipidů při zvýšeném příjmu EPA/DHA doporučeném pro sekundární prevenci (Griffin, 2008).

Souhrnně lze tedy komentovat, že ve studii OPTILIP byly pozorovány pouze malé změny n-6 PUFA, snížení poměru n-6/n-3 PUFA a pozorovaného biologického vlivu bylo dosaženo přidáním n-3 PUFA s dlouhým řetězcem, nikoli ALA. Bylo opakovaně dokázáno, že biologická aktivita ALA z potravy není ekvivalentní s n-3 PUFA s dlouhým řetězcem v biologické aktivitě, a to především při hodnotách, kterých může být dosaženo příjmem potravy (přibližně 1,7 g/den) (Griffin, 2008).

3.1.6 Vliv EPA-DHA a statinů

V randomizované studii bylo porovnáváno podávání 3 g EPA-DHA/den se 40 mg pravastatinu/den u 32 pacientů po dobu 6 týdnů. EPA-DHA, ale ne pravastatin, redukovaly triglyceridy o 30%, zatímco pravastatin snižoval low-density lipoprotein (LDL).

Kombinovaná terapie přinesla kombinovaný účinek (Contacos a kol., 1993).

V randomizované studii trvající 5 týdnů bylo 41 osobám s kombinovanou hyperlipidemií k terapii 20 mg simvastatinu podáváno navíc 3,4 g EPA-DHA/den, což dále snižovalo hladinu triglyceridů. Tento efekt byl patrnější u postprandiálních hladin (Nordoy a kol., 2000). V obdobné 8 týdnů trvající studii na 14 pacientech s familiární kombinovanou hyperlipidemií došlo ke snížení triglyceridů o 27 % ve srovnání s placebem (Calabresi a kol., 2000).

V randomizované studii provedené na 59 mužích s ischemickou chorobou srdeční léčenou simvastatinem bylo podáváno 3,4 g EPA-DHA po dobu 1 roku. Došlo ke snížení triglyceridů o 20 - 30 % ve skupině EPA-DHA, zatímco ve skupině užívající kukuřičný olej (kontrola) ke snížení nedošlo (Durrington a kol., 2001).

V šestitýdenní, randomizované, placebem kontrolované studii u 52 mužů s viscerální obezitou, jak 3,4 g EPA-DHA/den, tak 40 mg atorvastatinu/den snižovaly triglyceridy o 25 %, při podávání obou došlo k aditivnímu působení (Chan a kol., 2002).

3.2 Ovlivnění zánětu

Zánět je součástí normální odpovědi organismu na infekci a zranění. Typickými příznaky zánětu jsou rubor, calor, tumor a dolor. Tyto se projevují v důsledku zvýšeného prokrvení, zvýšené permeability krevních kapilár, která umožňuje velkým molekulám (komplement, protilátky a cytokiny) opustit krevní řečiště a projít endoteliální stěnou, a zvýšeného pohybu leukocytů z krve do okolní tkáně. Význam zánětu spočívá v zahájení imunologického procesu eliminace patogenů a toxinů a obnovy poškozené tkáně. Tyto odpovědi musí být uspořádány a kontrolovány. Pohyb buněk do zánětlivého nebo infikovaného místa je indukován up-regulací adhezních molekul, jako je intercelulární adhezní molekula 1 (ICAM-1), vaskulární buněčná adhezní molekula 1 (VCAM-1) a E-selektin na povrchu endoteliálních buněk, které umožňují leukocytům navázání a následnou diapedesu. Nejdříve se v zaníceném místě objeví granulocyty, později monocyty, makrofágy a lymfocyty. Granulocyty, makrofágy a monocyty se podílejí na usmrcení patogenu a vyčištění buněčného a tkáňového odpadu a na opravě tkáně. Aktivitu těchto buněk indukují jisté spouštěče. Jedním z důležitých exogenních spouštěčů je bakteriální endotoxin (lipopolysacharid), složka buněčné stěny gramnegativních bakterií, který může přímo aktivovat monocyty a makrofágy, které začnou tvořit cytokiny, jako je tumor nekrotizující faktor α (TNF- α), interleukin 1 (IL-1), IL-6 a IL-8, eikosanoidy (prostaglandin E₂), oxid dusnatý, metaloproteinasy v matrix a další mediátory. Endotoxin také indukuje expresi adhezních molekul na povrchu endoteliálních buněk a leukocytů (Calder, 2006).

Cytokiny produkované monocyty a makrofágy také slouží k regulaci celkové odpovědi na infekci a zranění. Zánět a zánětlivá odpověď jsou tedy součástí normální, vrozené imunitní odpovědi. Mediátory zánětu také zajišťují spojení mezi vrozenou a získanou imunitní odpovědí. Proti efektům zánětlivých cytokinů, které zahajují kaskádu mediátorů zánětu a amplifikují úvodní zánětlivý podnět, stojí účinky protizánětlivých cytokinů, jako je IL-10, a antagonistů receptorů, jako je antagonist receptoru pro IL-1 (Calder, 2006).

Přestože je zánět normální odpovědí organismu, pokud se vyskytuje nekontrolovaný, může vést k nadměrnému poškození tkání a nemoci. Takovéto zánětlivé odpovědi jsou charakterizovány hyperexpresí endoteliálních a leukocytárních adhezních molekul, výskytem rozpustných forem adhezních molekul v cirkulaci, sekvestrací leukocytů do míst, kde se obvykle nenacházejí, produkcí mediátorů zánětu a poškozením tkání. Vysoké koncentrace

TNF- α , IL-1 β a IL-6 jsou obzvláště destruktivní a jsou součástí některých patologických odpovědí, které se vyskytují při endotoxickém šoku, u syndromu akutní respirační tísně (ARDS) a při chronických zánětlivých onemocněních - revmatoidní artritidě a chronickém zánětlivém střevním onemocnění (IBD). Chronická nadprodukce TNF- α a IL-1 může způsobit atrofii svalů, úbytek tukové tkáně a ztrátu kostní hmoty a může být zodpovědná za změny v tělesné kompozici a úbytek tkání při zánětlivých onemocněních a nádorovou kachexii. Zánět hraje významnou roli v patogenezi dalších onemocnění, například kardiovaskulárních onemocnění a neurodegenerativních nemocí spojených se stárnutím. Protože tuková tkáň je zdrojem zánětlivých cytokinů, obezita, metabolický syndrom a diabetes druhého typu mají zánětlivou složku (Calder, 2006).

3.2.1 Role eikosanoidů v zánětu

Eikosanoidy, které patří k mediátorům a regulátorům zánětu, jsou odvozeny od 20-C PUFA. Protože zánětlivé buňky obvykle obsahují velký podíl AA a nízký podíl dalších 20-C PUFA, arachidonová kyselina je obvykle hlavním substrátem pro syntézu eikosanoidů. Eikosanoidy se účastní modulace intenzity a délky trvání zánětlivé odpovědi, mají pro buňky a pro stimulus specifické zdroje a často mají protichůdné efekty. Celkový fyziologický nebo patologický důsledek tedy závisí na přítomných buňkách, druhu podnětu, načasování tvorby eikosanoidů, koncentraci jednotlivých eikosanoidů a citlivosti cílových buněk a tkání k vytvořeným eikosanoidům. Studie ukázaly, že PGE₂ indukuje COX-2 ve fibroblastech a tím up-reguluje svou vlastní produkci, indukuje produkci IL-6 makrofágy, inhibuje 5-LOX a tím snižuje produkci LT řady 4 a indukuje 15-LOX, čímž podporuje formaci lipoxinů, které mají protizánětlivé účinky. PGE₂ tedy vykazuje jak prozánětlivé, tak protizánětlivé působení (Calder, 2006).

3.2.2 Arachidonová kyselina a produkce mediátorů zánětu

Množství AA v zánětlivých buňkách může být ovlivněno jejím příjmem potravou a také příjmem jejího prekursoru, kyseliny linolové (18:2n-6). Zvýšení množství přijímané linolenové kyseliny o 6,5 g/den u lidí, kteří obvykle konzumují 10-15 g/den, nezměnilo

množství arachidonové kyseliny obsažené v krevních mononukleárních buňkách (Yaqoob a kol., 2000). Nicméně význam AA jako prekursoru pro syntézu eikosanoidů naznačuje potenciál n-6 PUFA (linolové nebo arachidonové kyseliny) ovlivnit zánětlivé procesy. Suplementace 1,5g AA/den v potravě zdravých mladých mužů po dobu 7 týdnů měla za následek výrazné zvýšení produkce PGE₂ a LTB₄ endotoxinem stimulovanými mononukleárními buňkami. Produkce TNF- α , IL-1 β a IL-6 nebyla signifikantně ovlivněna. Zvýšený příjem arachidonové kyseliny může u lidí vyústit ve změny svědčící o selektivně zesílené zánětlivé odpovědi. Suplementace arachidonovou kyselinou (0,7 g/den navíc k obvyklému příjmu přibližně 0,15 g/den) ve stravě zdravých starších subjektů po dobu 12 týdnů neovlivnila endotoxinem stimulovanou produkci TNF- α , IL-1 β a IL-6 mononukleárními buňkami, neovlivnila produkci reaktivních kyslíkových forem (superoxid) neutrofilů nebo monocytů a nezměnila plazmatické koncentrace VCAM-1, ICAM-1 nebo E-selektinu. Tyto studie tedy naznačují, že mírně zvýšený příjem AA má za následek její inkorporaci do buněk ovlivňujících zánětlivé odpovědi, ale neovlivňuje produkci zánětlivých cytokinů, tvorbu superoxidu, nebo úbytek adhezních molekul, i když je produkce zánětlivých eikosanoidů zvýšená (Thies a kol., 2001; Kelley a kol., 1998).

3.2.3 n-3 PUFA a produkce zánětlivých eikosanoidů

Zvýšená konzumace EPA a DHA má za následek zvýšenou proporcii těchto mastných kyselin ve fosfolipidech zánětlivých buněk. Inkorporace EPA a DHA do lidských zánětlivých buněk je závislá na dávce a probíhá částečně na úkor arachidonové kyseliny. Suplementace rybím olejem tedy může snížit produkci PGE₂, tromboxanu B₂, LTB₄, 5-hydroxyeikosatetraenové kyseliny a LTE₄ zánětlivými buňkami. I když v těchto studiích byl používán rybí olej, Kelley a kol. (1998) prokázali, že příjem 6 g DHA/den měl za následek snížení produkce PGE₂ v endotoxinem stimulovaných mononukleárních buňkách o 60 % a snížení produkce LTB₄ o 75 % (Calder, 2006).

Také EPA může být substrátem pro COX a 5-LOX, vznikají eikosanoidy struktury mírně odlišné od eikosanoidů vznikajících z AA. Suplementace rybím olejem v lidské stravě měla za následek zvýšenou produkci LTB₅, LTE₅ a 5-hydroxyeikosapentaenové kyseliny zánětlivými buňkami, vznik PGE₃ byl obtížněji dokazatelný. Mediátory formované z EPA jsou zřejmě slabší než ty formované z AA. Například LTB₅ je desetkrát až stokrát slabším chemoatraktantem neutrofilů než LTB₄. Studie porovnávaly vliv PGE₂ a PGE₃ na produkci

cytokinů buněčnými liniemi a lidskými buňkami. Bagga a kol. (2003) došli k závěru, že PGE₃ je méně silným induktorem genu pro expresi COX-2 ve fibroblastech a produkci IL-6 v makrofázích. PGE₂ a PGE₃ však měly shodný inhibiční efekt na produkci TNF- α a IL-1 β lidskými mononukleárními buňkami stimulovanými endotoxinem. Konzumaci rybího oleje doprovází redukce tvorby mediátorů odvozených od arachidonové kyseliny, což vedlo k myšlence, že rybí olej má protizánětlivé účinky (Calder, 2006).

Kromě modulace vznikajících eikosanoidů n-3 PUFA s dlouhým řetězcem a EPA působící jako substrát pro vznik alternativních eikosanoidů, studie ukázaly, že z EPA vzniká také skupina mediátorů, nazvaných resolviny řady E, které jsou formovány z EPA působením COX-2. Resolviny vykazují protizánětlivé působení. Mediátory odvozené od DHA se nazývají resolviny řady D, dokosatrieny a neuroprotektiny, jsou také produkovány COX-2 a rovněž mají protizánětlivé účinky (Calder, 2006).

3.2.4 Další protizánětlivé účinky PUFA

Přestože hlavním mechanismem účinku v protizánětlivém působení n-3 PUFA je antagonismus kyseliny arachidonové, tyto mastné kyseliny mají několik dalších účinků, které mohou pozměňovat produkci eikosanoidů, nebo jsou na ní nezávislé. Ve studiích bylo zjištěno, že rybí olej konzumovaný v dostatečném množství může snižovat chemotaxi leukocytů, snižovat produkci reaktivních kyslíkových forem a prozánětlivých cytokinů a snižovat expresi adhezních molekul (Calder, 2006).

3.2.4.1 Vliv n-3 PUFA na chemotaxi leukocytů

V několika studiích bylo použito suplementace EPA a DHA v rozmezí 3,1-14,4 g/den a byl sledován vliv na chemotaxi leukocytů. Došlo k časově závislému snížení chemotaxe lidských neutrofilů a monocytů k různým chemoatraktantům, včetně LTB₄, bakteriálních peptidů a lidského séra. Snížila se jak vzdálenost migrace, tak počet migrujících buněk. Přestože v těchto studiích byly použity vysoké dávky n-3 PUFA s dlouhým řetězcem,

výsledky studie závislosti účinku na dávce naznačují, že k maximální inhibici chemotaxe dochází při příjmu 1,3 g EPA+DHA/den. Nižší příjem (0,55 g EPA+DHA/den) neovlivnil chemotaxi monocytů (Calder, 2006). Nicméně Healy a kol. (2000) neprokázali vliv několika dávek rybího oleje ve výši až 2,25 g EPA+DHA/den na chemotaxi neutrofilů. Rozdíl mezi výsledky těchto studií může být vysvětlen faktem, že v novějších studiích byl použit rybí olej s vyšším obsahem DHA a nižším obsahem EPA, nejvyšší dávka dodala 0,58 g EPA/den, což je méně než množství EPA, které obsahovaly nejnižší dávky použité v dřívějších studiích. Tento fakt naznačuje, že chemotaxi snižující efekt rybího oleje zajišťuje spíše EPA než DHA (Calder, 2006).

3.2.4.2 Vliv n-3 PUFA na expresi adhezních molekul

Ve studiích buněčných kultur a studiích na zvířatech byla zjištěna snížená exprese některých adhezních molekul na povrchu monocytů, makrofágů nebo endoteliálních buněk po expozici n-3 PUFA. Suplementace rybím olejem s přibližně 1,5 g EPA+DHA/den ve stravě zdravých lidí měla za následek sníženou úroveň exprese ICAM-1 na povrchu krevních monocytů stimulovaných ex-vivo interferonem- γ (Hughes a kol., 1996). Rybí tuk obsahující 1,1 g EPA+DHA/den snížil u starších subjektů koncentraci cirkulujícího VCAM-1, není však jasné, zda se tak stalo na základě snížené povrchové exprese VCAM-1 (Miles a kol., 2001).

3.2.4.3 n-3 PUFA a produkce reaktivních forem kyslíku

Studie zkoumající suplementaci 3,1-8,4 g EPA+DHA/den ukázaly 30-55% snížení produkce reaktivních forem kyslíku (superoxid nebo hydrogenperoxid) stimulovanými lidskými neutrofily. Suplementace 6 g EPA+DHA/den měla za následek snížení produkce hydrogenperoxidu v lidských monocytech. Studie používající nižší dávky n-3 PUFA s dlouhým řetězcem (0,55-2,3 g/den) neprokázaly vliv na produkci reaktivních forem kyslíku neutrofily nebo monocyty (Calder, 2006). Studie Halvorsena a kol. (1997) ukázala, že 3,8 g EPA nebo DHA/den neovlivnilo produkci hydrogenperoxidu lidskými monocyty (Halvorsen a kol., 1997). Tento výsledek může souviset s použitím jiného stimulu v této studii (*Escherichia coli*) ve srovnání s ostatními studiemi používajícími vysoké dávky a zkoumajícími vliv na

monocyty nebo s faktem, že 3,8 g n-3 PUFA/den je pod hranicí a 6 g/den je nad hranicí množství, které ovlivňuje produkci hydrogenperoxidu monocytů (Calder, 2006).

3.2.4.4 n-3 PUFA a produkce zánětlivých cytokinů

Z výsledků studií buněčných kultur vyplynulo, že EPA a DHA mohou inhibovat produkci IL-1 β a TNF- α monocytů a produkci IL-6 a IL-8 buňkami cévního endotelu. Podávání rybího oleje snižuje ex vivo produkci TNF- α , IL-1 β a IL-6 makrofágy hlodavců. Suplementace rybím olejem v potravě zdravých lidí poskytující více než 2 g EPA+DHA/den v některých studiích snížila produkci TNF nebo IL-1 nebo IL-6 mononukleárními buňkami (Calder, 2006). Caughey a kol. (1996) zjistili inverzní vztah mezi obsahem EPA v mononukleárních buňkách a jejich schopností produkovat TNF- α a IL-1 β jako odpověď na působení endotoxinu. Kelley a kol. (1999) ukázali, že 6 g DHA/den podávaných po dobu 12 týdnů vyústilo ve snížení produkce TNF- α v endotoxinem stimulovaných mononukleárních buňkách o 20% a produkce IL-1 β o 35%. Zdá se, že jak EPA, tak DHA mohou snižovat produkci zánětlivých cytokinů. Tato myšlenka byla potvrzena ve studii, kde byly podávány 4 g EPA nebo DHA/den osobám s diabetem 2. typu po dobu 6 týdnů. Jak EPA, tak DHA suplementace měla za následek snížení plazmatické koncentrace TNF- α , i když v případě DHA byl efekt silnější (redukce o 35% v porovnání s 20% u EPA) (Mori a kol., 2003). Nicméně několik dalších studií neprokázalo efekt n-3 PUFA s dlouhým řetězcem na produkci zánětlivých cytokinů u lidí. V některých z těchto studií bylo podáváno méně než 2 g EPA+DHA/den, v některých byly poskytovány dávky vyšší. Není jasné, co je příčinou těchto rozporů, jednou z příčin jsou pravděpodobně technické faktory (Calder, 2006). Podíl EPA a DHA v rybím oleji může být také důležitým rozhodujícím faktorem jeho účinků. Jedním z dalších faktorů je genový polymorfismus ovlivňující produkci cytokinů. Bylo zjištěno, že vliv rybího oleje na produkci cytokinů mononukleárními buňkami závisí na druhu -308 TNF- α a +252 TNF- β polymorfismu. Tato studie otevírá možnost identifikace jedinců, u kterých se více nebo méně projeví protizánětlivý efekt rybího oleje (Grimble a kol., 2002).

3.2.5 Klinické využití protizánětlivých účinků n-3 PUFA s dlouhým řetězcem

3.2.5.1 Revmatoidní artritida

Revmatoidní artritida je chronické zánětlivé onemocnění charakteristické zánětem kloubů, který se projevuje otokem, bolestí, zhoršením funkce, ranní ztuhlostí, osteoporosou a svalovou atrofií. Postižené klouby jsou charakterizované infiltrací aktivovaných makrofágů, T lymfocytů a plazmatických buněk do synovia a proliferací synoviálních buněk. Synoviální biopsie pacientů s revmatoidní artritidou obsahují vysoké koncentrace TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8 a GM-CSF, kultury synoviálních buněk ex vivo produkují TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8 a GM-CSF delší dobu bez dalšího stimulu (Feldmann a Maini, 1999). Exprese COX-2 v synoviu je zvýšená u revmatoidních pacientů i v kloubní tkáni v potkaním modelu artritidy. V synoviální tekutině pacientů s aktivní revmatoidní artritidou se nacházejí PGE₂, LTB₄, 5-hydroxyeikosatetraenová kyselina a destičky aktivující faktor (Calder, 2006). Účinnost nesteroidních protizánětlivých látek v léčbě revmatoidní artritidy dokazuje význam prozánětlivých produktů vznikajících pomocí COX pro patofyziologii onemocnění. U pacientů s artritidou dochází ke zvýšení exprese E-selektinu, VCAM-1 a ICAM-1. Blokování ICAM-1 nebo VCAM-1 protilátkami u zvířecích modelů nemoci snižuje leukocytární infiltraci do synovia a synoviální zánět (Faull, 1995).

Příjem rybího oleje v potravě má u zvířecích modelů artritidy prospěšný efekt. Například podávání rybího oleje myším ve srovnání s podáváním rostlinného oleje zpozdilo nástup (34 dní oproti 25) a snížilo četnost výskytu (69% v porovnání s 93%) a závažnost kolagenem indukované artritidy typu 2. Jak EPA, tak DHA potlačovaly buněčnou stěnou streptokoků indukovanou artritidu u potkanů, EPA byla efektivnější (Calder, 2006).

Z několika studií vyplynulo, že rybí olej podávaný pacientům s revmatoidní artritidou má protizánětlivý efekt, snižuje produkci LTB₄ neutrofilů a monocytů, snižuje produkci IL-1 monocytů, snižuje plazmatické koncentrace IL-1 β , snižuje koncentrace sérového C-reaktivního proteinu a normalizuje chemotaktickou odpověď neutrofilů. Bylo uskutečněno několik randomizovaných, placebem kontrolovaných, dvojitě zaslepených studií týkajících se vlivu rybího oleje na revmatoidní artritidu. Použitá dávka n-3 PUFA s dlouhým řetězcem se v těchto studiích pohybovala v rozmezí 1,6-7,1 g/den, v průměru přibližně 3,5 g/den. Téměř ve všech těchto studiích byl prokázán určitý benefit užívání rybího oleje, například zkrácení

doby trvání ranní ztuhlosti, snížení počtu oteklých kloubů, zmenšení bolesti kloubů, zkrácení doby do únavy, zvýšení síly úchopu a snížení nutných dávek nesteroidních protizánětlivých látek (Calder, 2006).

Arachidonová kyselina jako prekurzor eikosanoidů může přispívat k zánětlivému procesu při revmatoidní artritidě. N-3 PUFA s dlouhým řetězcem mohou působit jako protizánětlivé látky mechanismem kompetice s AA v membránách zánětlivých buněk a při metabolismu pomocí enzymů syntézy eikosanoidů. Vyššího efektu n-3 PUFA při revmatoidní artritidě tedy může být dosaženo při současném snížení příjmu n-6 PUFA, zvláště arachidonové kyseliny (Calder, 2006). Tímto se zabývali Adam a kol. (2003). Pacientům přijímajícím typickou západní stravu obsahující 0,1-0,25 g AA/den, nebo pacientům s dietním omezením příjmu potravin bohatých na AA (maso, vaječný žloutek aj.) s příjmem 0,025-0,09 g AA/den (protizánětlivá dieta) byl navíc podáván rybí olej obsahující 4,2 g EPA+DHA/den, nebo placebo. Snížení plazmatických koncentrací tromboxanu A₂ a LTB₄ a koncentrace PG metabolitů v moči vyvolané rybím olejem byly výraznější u pacientů konzumujících protizánětlivou dietu než u pacientů konzumujících běžnou západní stravu. Rovněž pokles počtu oteklých kloubů, celkové hodnocení pacientů, celkové hodnocení lékařů a hodnocení bolesti pacienty bylo lepší ve skupině pacientů s protizánětlivou dietou. U pacientů s protizánětlivou dietou také došlo ke snížení užívání protizánětlivých léků, na rozdíl od pacientů s normální západní stravou (Adam a kol., 2003).

Publikované přehledy o studiích vlivu rybího oleje na revmatoidní artritidu došly k závěru, že rybí olej má pozitivní vliv. Z metaanalýzy obsahující data z devíti studií publikovaných v letech 1985-1992 včetně a jedné nepublikované studie vyplynulo, že příjem rybího tuku v potravě v průběhu 3 měsíců signifikantně snižuje počet postižených kloubů a ranní ztuhlost. Byla provedena další metaanalýza obsahující data z 10 studií publikovaných v letech 1985 - 2002, včetně jedné studie se lněným olejem, jedné studie bez kontrolní skupiny a jedné studie s použitím transdermální aplikace n-3 PUFA ultrazvukem. Tato metaanalýza došla k závěru, že suplementace rybím olejem nemá vliv na vnímání bolesti pacientem, počet oteklých kloubů, aktivitu nemoci ani pacientův celkový stav. V kvalitativní analýze 7 studií, které zkoumaly vliv n-3 mastných kyselin na užívání protizánětlivých látek nebo kortikosteroidů, došlo v případě 6 z nich ke snížení užívání těchto léků a byl učiněn závěr, že n-3 mastné kyseliny mohou snižovat potřebu užívání kortikosteroidů. Efekt n-3 PUFA s dlouhým řetězcem na počet postižených kloubů nebyl stanoven (MacLean a kol., 2004), což podpořilo závěry předchozí metaanalýzy (Fortin a kol., 1995). Existují tedy důkazy o určité prospěšnosti n-3 PUFA s dlouhým řetězcem při léčbě revmatoidní artritidy.

3.2.5.2 Zánětlivá střevní onemocnění

Ulcerativní kolitida a Crohnova choroba jsou chronická zánětlivá onemocnění zažívacího ústrojí. Při ulcerativní kolitidě je postižena především mukosa v kolonu, kdežto při Crohnově chorobě může být postižena kterákoliv část zažívacího traktu od úst po konečník, obvykle se však vyskytuje v ileu a kolonu. Při obou nemocech obsahuje střevní mukosa zvýšené koncentrace zánětlivých cytokinů, jako je LTB₄. Tradiční role eikosanoidů odvozených od arachidonové kyseliny v patofyziologii zánětlivých střevních onemocnění předpokládá, že zvýšený příjem n-6 PUFA může hrát roli při nástupu nebo pokračování nemoci (Calder, 2006). Shoda a kol. pomocí analýzy množství proměnných vymezili, že zvýšený výskyt Crohnovy choroby v Japonsku byl signifikantně spojený se zvýšeným poměrem n-6/n-3 PUFA v potravě. Dokládají, že dieta bohatá na n-6 PUFA v porovnání s n-3 PUFA hraje kauzální roli v průběhu nemoci a zvýšení příjmu n-3 PUFA může být prospěšné (Shoda a kol., 1996).

U zvířecích modelů kolitidy má příjem rybího oleje v potravě prospěšný efekt. N-3 PUFA s dlouhým řetězcem jsou inkorporovány do střevní mukosní tkáně pacientů se zánětlivým střevním onemocněním, kteří doplňují svou stravu o rybí olej, což může mít za následek protizánětlivé účinky, jako snížení produkce LTB₄ neutrofilů a mukosou kolonu, sníženou produkci PGE₂ a tromboxanu B₂ mukosou kolonu a sníženou produkci PGE₂ krevními mononukleárními buňkami. Malé otevřené nebo pilotní studie ukázaly klinický benefit suplementace rybím olejem při ulcerativní kolitidě (Calder, 2006).

Bylo provedeno několik randomizovaných, placebem kontrolovaných, dvojitě zaslepených studií vlivu rybího oleje na zánětlivá střevní onemocnění. Dávka n-3 PUFA s dlouhým řetězcem se v těchto studiích pohybovala v rozmezí 2,7 - 5,6 g/den, průměrně 4,5 g/den. Některé z těchto studií zjistily prospěšnost podávání rybího oleje, včetně zlepšeného klinického skóre, zlepšené histologie střevní mukosy, lepšího sigmoidoskopického skóre, nižší míry relapsů a snížení užívání kortikosteroidů (Calder, 2006).

Významná je studie Belluzziho a kol. (1996), ve které byli pacienti s Crohnovou chorobou v remisi náhodně rozděleni do skupiny užívající placebo, nebo do skupiny užívající 2,7 g n-3 PUFA s dlouhým řetězcem/den z rybího oleje po dobu jednoho roku. Primárním ukazatelem byl relaps choroby. Byl zaznamenán signifikantní rozdíl v podílu pacientů s

relapsem po 12 měsících: 11/39 (28%) ve skupině dostávající rybí olej v porovnání s 27/39 (69%) v placebo skupině ($P < 0,001$). Podobný rozdíl se vyskytl i v podílu pacientů, kteří zůstali v remisi po 12 měsících: 59% ve skupině s rybím olejem a 26% v placebo skupině.

Byl publikován přehled studií zabývajících se vlivem rybího oleje na zánětlivá střevní onemocnění, tyto studie došly k závěru, že rybí olej je v léčbě těchto onemocnění přínosem. Metaanalýza identifikovala 13 studií suplementace rybím olejem ve vztahu k zánětlivým střevním onemocněním referujících o výstupech spojených s klinickým skóre, sigmoidoskopickým skóre, výsledky histologie střevní mukosy, indukci remise a relapsu. Data z těchto studií však dostačovala pouze k provedení metaanalýzy relapsu u ulcerativní kolitidy. Relaps byl udáván v 5 studiích ulcerativní kolitidy a 3 z nich byly použity pro metaanalýzu. Ve dvou z těchto studií se vyskytla vyšší míra relapsů u skupiny s rybím olejem než u placebo skupiny, i když zvýšení nebylo signifikantní v žádné z nich, zatímco jedna studie nezjistila žádný efekt. Celkové riziko relapsu ve skupině užívající n-3 PUFA v porovnání s placebo skupinou bylo 1,13. V této metaanalýze byl učiněn závěr, že „n-3 mastné kyseliny nemají žádný vliv na relativní riziko relapsu při ulcerativní kolitidě“ a „došlo ke statisticky nesignifikantnímu snížení potřeby kortikosteroidů v n-3 skupině v porovnání s placebo skupinou ve dvou studiích“ (MacLean, 2004). Další studie nezjistila žádný vliv užívání 2,7 g EPA+DHA/den po dobu 24 týdnů na aktivitu nemoci u pacientů s Crohnovou chorobou (Trebble a kol., 2005).

Navzdory několika studiím s příznivými výsledky, v současné době existují pouze slabé důkazy o příznivém vlivu n-3 PUFA s dlouhým řetězcem při zánětlivých střevních onemocněních. Zřejmá schopnost n-3 PUFA s dlouhým řetězcem udržet pacienty s Crohnovou chorobou v remisi je však překvapujícím zjištěním.

3.2.5.3 Asthma

Eikosanoidy odvozené od arachidonové kyseliny (PGD_2 , LTC_4 , LTD_4 a LTE_4) jsou produkovány buňkami zprostředkovávajícími plicní zánět při astmatu (např. mastocyty) a jsou považovány za hlavní mediátory astmatické bronchokonstrikce. Leukotrieny řady 4 byly detekovány v krvi, bronchoalveolární lavážní tekutině a moči astmatiků. Kromě eikosanoidů odvozených od AA, majících význam mediátorů při astmatu, PGE_2 se také účastní regulace

vývoje pomahačských T lymfocytů fenotypu 2, které predisponují k alergickému zánětu a podporují formování imunoglobulinu E v B lymfocytech (Calder, 2006).

Byla vyslovena hypotéza, že zvýšený příjem n-6 PUFA má kauzální roli ve zvýšené incidenci astmatu. Epidemiologická data dávají do souvislosti vysoký příjem n-6 PUFA nebo nízký příjem n-3 PUFA s dětským astmatem. Brzká expozice n-3 PUFA s dlouhým řetězcem pravděpodobně mění produkci cytokinů neonatálními T buňkami, i když dlouhodobější klinický význam zatím není objasněn. Nicméně význam eikosanoidů odvozených od arachidonové kyseliny ve vztahu k astmatu podnítil sérii studií, pokoušejících se zmírnit průběh onemocnění pomocí léčby rybím olejem. Několik studií dospělo k závěru, že rybí olej má u astmatických pacientů protizánětlivý efekt, projevující se snížením produkce leukotrienů řady 4 a leukocytární chemotaxe. Několik studií bez kontroly nebo otevřených studií s rybím olejem ukázalo klinickou prospěšnost rybiho oleje (Calder, 2006).

Byly zveřejněny výsledky několika randomizovaných, placebem kontrolovaných, dvojitě zaslepených studií zkoumajících vliv rybiho oleje na astma. Thien a kol. (2002) zahrnuli 8 studií publikovaných mezi lety 1988 a 2000 do systematického přehledu. Nebyl v nich zjištěn žádný konsistentní vliv na expirační objem, maximální výdechovou rychlost, astmatické symptomy, užívání astmatické medikace nebo bronchiální hyperreaktivitu. Autoři připouštějí, že jedna studie u dětí ukázala zlepšení výdechové rychlosti a snížení užívání léků. Pozdější přehled zahrnující 26 studií (randomizované, placebem kontrolované i jiné) učinil závěr, že „nemůže být koncipován definitivní závěr ohledně účinnosti suplementace n-3 mastnými kyselinami v léčbě astmatu u dětí a dospělých“ (Schachter a kol., 2004). Nicméně studie Broughtona a kol. (1997) a Nagakury a kol. (2000) signalizují, že mohou existovat podskupiny astmatických pacientů, pro které je suplementace n-3 PUFA s dlouhým řetězcem prospěšná. Pro vyjasnění této otázky jsou potřeba další studie.

3.3 Vliv nenasycených mastných kyselin na těhotenství a kojení

N-3 mastné kyseliny mají důležitý vliv na metabolismus eikosanoidů, vlastnosti membrán a genovou expresi a jsou tedy biologicky důležitými živinami. DHA je důležitou složkou nervových a retinálních membrán a intenzivně se akumuluje v mozku a retině v průběhu pozdního těhotenství a brzkého postnatálního období. Předpokládá se, že příjem n-3 mastných kyselin u matky může mít signifikantní vliv na několik těhotenských parametrů, stejně jako na následující vývoj vizuálních funkcí a nervové soustavy u dítěte. Byly uskutečněny observační i intervenční studie hodnotící vliv n-3 mastných kyselin během těhotenství nebo časného poporodního období na délku těhotenství a velikost dítěte při narození, na preeklampsii, deprese a vývoj vizuálních a nervových funkcí u dítěte. Příjem n-3 mastných kyselin se v těchto studiích výrazně lišil, neexistuje jasná shoda ohledně vlivu n-3 mastných kyselin na tyto hodnoty. Dostupná data předpokládají mírné působení těchto mastných kyselin na prodloužení délky těhotenství a možného příznivého působení na vývoj nervové soustavy dítěte (Jensen, 2006).

Vliv těhotenství na stav n-3 mastných kyselin u matky se zdá být závislý na množství n-3 mastných kyselin v období před otěhotněním a příjmu v průběhu těhotenství. Během těhotenství lze očekávat zvýšenou potřebu příjmu z potravy z důvodu růstu plodu - přibližně 50-60 mg n-3 mastných kyselin, především DHA, denně během posledního trimestru. Schopnost syntetizovat DHA matkou a plodem není známa a rovněž data týkající se množství n-3 mastných kyselin během těhotenství jsou rozporuplná. V některých studiích bylo pozorováno zvýšení koncentrací n-3 mastných kyselin s dlouhým řetězcem, ale ne ve všech studiích. Plazmatické koncentrace mateřských plazmatických DHA fosfolipidů se po porodu signifikantně snižovaly. Koncentrace DHA v lidském mléce je spojená s množstvím mateřské DHA, které se široce liší (Jensen, 2006).

3.3.1 Vliv na parametry těhotenství

Některé výsledky observačních i intervenčních studií naznačovaly, že zvýšený příjem n-3 nenasycených mastných kyselin s dlouhým řetězcem může mít za následek mírné prodloužení trvání těhotenství a možná i zvýšenou porodní váhu. Nicméně výsledky studií nejsou jednotné.

Olsen a kol.(1985, 1991, 1990, 1995) publikovali, že zvýšený příjem n-3 mastných kyselin s dlouhým řetězcem může prodloužit těhotenství a zvýšit porodní váhu. Observační data podporující tuto hypotézu zahrnovala méně častý výskyt porodů s nízkou porodní váhou dětí na Faerských ostrovech než v Dánsku (3,5 % ve srovnání s 5,9 %), nález mírně delšího trvání těhotenství a souvislost s obsahem n-3 mastných kyselin v erytrocytech (Olsen a kol., 1985; Olsen a kol., 1991). Také přezkoumání dat z velké kontrolované studie suplementace rybím olejem provedené v Londýně ve 30. letech ukázala redukcí množství předčasných porodů ve spojení se suplementací o 20,4 % (Olsen a kol., 1990). Nicméně v observační studii provedené v Dánsku s 965 ženami nebylo nalezeno spojení mezi příjmem n-3 nenasycených mastných kyselin nebo poměrem n-6/n-3 a délkou těhotenství nebo růstem plodu (Olsen a kol., 1995). Další nedávné observační studie dospěly ke smíšeným výsledkům.

Ve studii provedené ve Vancouveru byla zaznamenána signifikantní pozitivní korelace mezi triglyceridy a obsahem cholesterylesteru arachidonové kyseliny v pupečnickové plazmě a délkou těhotenství, porodní vahou dítěte a délkou porodu a mezi cholesterylesterem DHA a délkou porodu (Elias a Innis, 2001).

V observační studii na Faerských ostrovech byl vyšší příjem mořských olejů (rybího a velrybího) spojen s mírným prodloužením těhotenství (přibližně o 1,5 dne pro každé 1% relativního nárůstu množství obsahu fosfolipidů DHA v pupečnickovém séru) (Grandjean a kol., 2001).

Bylo provedeno několik intervenčních studií hodnotících vliv n-3 mastných kyselin na délku těhotenství a velikost dítěte při porodu. V randomizované kontrolované studii provedené v Dánsku byl ženám podáván buď rybí olej (1,57 g EPA/den; 1,13 g DHA/den; n = 266), olivový olej (n = 136), nebo žádný doplňkový olej (n = 131) během třetího trimestru.

Délka těhotenství se prodloužila v průměru o 4 dny a porodní váha byla lehce vyšší ve skupině přijímající rybí olej než ve skupině s olivovým olejem (Olsen a kol., 1992).

V randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii ve Velké Británii byl ženám s velmi rizikovým těhotenstvím podáván buď rybí olej (1,62 g EPA/den a 1,08 g DHA/den, n = 113), nebo placebo (n = 119) do 38. týdne těhotenství. Nebyl zaznamenán žádný vliv podávání rybího oleje na dobu trvání těhotenství (Onwude a kol., 1995).

V multicentrických studiích, ve kterých byl ženám s vysoce rizikovým těhotenstvím podáván buď rybí, nebo olivový olej od 20. týdne těhotenství (přibližně 2,7 g EPA+DHA/den) nebo 33. týdne těhotenství (přibližně 6,1 g EPA+DHA/den), rybí olej snižoval riziko opakování předčasného porodu z 33 % na 21 % u nedvojčetného těhotenství, neměl však žádný vliv na retardaci intrauterinního vývoje nebo předčasný porod u dvojčat (Olsen a kol., 2000).

V norské studii srovnávající olej z tresčích jater (přibližně 1200 mg DHA, 800 mg EPA) a kukuřičným olejem s podáváním od 18. týdne těhotenství, která byla uskutečněna především pro sledování vlivu na nervový vývoj, nebyl pozorován žádný vliv na délku těhotenství nebo porodní váhu dítěte (Helland a kol., 2001).

V prospektivní kohortové studii 8729 těhotných žen v Dánsku byl nízký příjem ryb považován za rizikový faktor předčasného porodu a nízké porodní váhy (incidence předčasného porodu byla 7,1 % u žen, které nikdy nejedly ryby, v porovnání s 1,9 % u žen, které konzumovaly ryby minimálně jednou týdně) (Olsen a Secher, 2002).

Ve studii provedené ve Velké Británii byly těhotné ženy náhodně rozděleny do skupiny přijímající přibližně 323 mg rybího oleje (100 mg DHA) denně z rybího oleje s vysokým obsahem DHA a nízkým obsahem EPA, nebo do skupiny přijímající slunečnicový olej od 15. týdne těhotenství do porodu. Doba gestace, porodní váha, doba porodu a obvod hlavičky nebyly signifikantně rozdílné mezi skupinami, nicméně doba gestace byla signifikantně delší u dětí v horním kvartilu DHA v pupečnickové plazmě než u dětí v dolních kvartilech (Malcolm a kol., 2003).

Smuts a kol. (2003) zjistili, že relativně nízká dávka suplementace DHA, přibližně 1 vejce s vysokým obsahem DHA (asi 133 mg DHA/vejce) v porovnání s běžným vejcem (přibližně 33 mg DHA/vejce) denně během posledního trimestru prodloužila těhotenství přibližně o 6 dní. Porodní váha, délka a obvod hlavičky byly vyšší ve skupině suplementované DHA, rozdíly však nebyly signifikantní. Studované subjekty byli převážně Afroameričané a většina dostávala vládní pomoc pro zdravotní péči.

Přestože výsledky výše zmiňovaných studií jsou rozporuplné, zdá se, že konzumace n-3 mastných kyselin v průběhu těhotenství může prodloužit těhotenství bez zjevných nežádoucích účinků.

3.3.2 Vliv n-3 mastných kyselin na preeklampsii

U preeklamptických žen byly nalezeny vyšší hladiny arachidonové kyseliny, vyšší příjem n-3 mastných kyselin dokázal potlačit syntézu mateřského tromboxanu A_2 a zvýšit odolnost vůči angiotensinu II. Navzdory některým slibným výzkumným datům, není v této oblasti mnoho důkazů o signifikantním vlivu na výskyt preeklampsie v randomizovaných, placebem kontrolovaných studiích (Jensen, 2006).

V observační studii provedené Wangem a kol. (1991) bylo zjištěno snížené množství celkových n-3 a n-6 polynenasycených mastných kyselin u žen s preeklampií a autoři spekulovali o možné roli EPA v patogenezi preeklampsie (Wang a kol., 1991).

Ve studii provedené v Angole byla ženám podávána kombinace rybího oleje a oleje z pupalky dvouleté (poskytující γ -linolenovou kyselinu) nebo magnesium oxidu v porovnání s olivovým olejem. Nebyl zaznamenán žádný znatelný efekt na hypertenzi vyvolanou těhotenstvím nebo hypertenzi s proteinurií, došlo však ke snížení výskytu edémů (D'Almeida a kol., 1992).

Ve studii s použitím suplementace 2,7 g rybího oleje ve srovnání s olivovým olejem a žádným olejem během třetího trimestru těhotenství zvyšovala suplementace rybím olejem produkci tromboxanu B_3 a prostacyklinu I_3 , zatímco došlo ke snížení produkce analogů syntetizovaných z arachidonové kyseliny. Klinický význam však nebyl potvrzen (Sorensen a kol., 1993).

Observační studie u 22 žen s preeklampií a 40 kontrol v Seattlu prokázala, že snížené erytrocytární koncentrace n-3 mastných kyselin u matek a vysoké koncentrace kyseliny arachidonové byly spojeny s vyšším rizikem preeklampsie (Williams a kol., 1995).

Randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie provedená ve Velké Británii Onwudem a kol. (1995) sledovala ženy, kterým byl podáván rybí olej (1,62 g EPA + 1,08 g DHA/den), nebo placebo do 38. týdnu těhotenství. Nebyl zaznamenán žádný signifikantní vliv na hypertenzi s proteinurií nebo bez ní.

I když zatím chybí přesvědčivé důkazy o prospěšném vlivu n-3 mastných kyselin na preeklampsii, v observačních studiích bylo pozorováno snížení výskytu edému u těhotných žen (Jensen, 2006).

3.3.3 Vliv n-3 mastných kyselin na depresi a psychiku během těhotenství nebo krátce po těhotenství

Fakta naznačují potenciální roli n-3 mastných kyselin v prevenci nebo léčbě deprese. V současnosti je však nedostatek dat z kontrolovaných studií o účinnosti n-3 mastných kyselin v prevenci nebo léčbě deprese během těhotenství nebo v poporodním období, i když data z observačních studií suplementace n-3 mastnými kyselinami se zdají být slibná.

Analýza dat shromážděných z několika zemí Hibbelnem ukázala negativní korelaci mezi výskytem poporodní deprese a konzumací mořských plodů nebo koncentrací DHA v mateřském mléce (Hibbeln, 2002).

V roce 2003 Chiu a kol. zaznamenali případ 34 leté ženy s opakujícími se depresivními epizodami v polovině těhotenství, která reagovala na terapii 4 g EPA + 2 g DHA/den.

De Vriese a kol. (2003) zaznamenali krátce po porodu nižší hodnoty DHA a celkových n-3 mastných kyselin v sérových fosfolipidech a chlesterylesterech a vyšší poměr n-6/n-3 PUFA ve fosfolipidech u 10 žen, u kterých se rozvinula poporodní deprese, než u 38 žen, u kterých se poporodní deprese nerozvinula.

Ve studii provedené v Nizozemsku byl poměr DHA k n-6 dokosapentaenové kyselině, který je indikátorem stavu DHA, nižší u skupiny s vyšší pravděpodobností deprese, než u skupiny bez depresí za použití Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS) krátce po porodu a 32 týdnů po porodu (Otto a kol., 2003).

Llorente a kol. (2003) nezaznamenali žádný vliv suplementace 200 mg DHA z mořských řas v období krátce po porodu až 4 měsíce po porodu na několik ukazatelů deprese. Toto však nebylo primárním výstupem studie a nebyla studována populace náchylná k depresi.

Plánovaná studie monoterapie n-3 mastnými kyselinami (rybí olej: 1730 mg EPA a 1230 mg DHA/den započatá mezi 34. a 36. týdnem těhotenství a dále pokračující do 12. týdne po porodu) pro prevenci poporodních depresí u žen s předchozí historií deprese byla

přerušena poté, co 4 z prvních 7 subjektů začaly trpět depresemi v průběhu studovaného období (Marrangel a kol., 2004).

Na druhé straně, studie přibližně 14000 žen s nižším příjmem mořských plodů v 32. týdnu těhotenství odhalila spojitost s přibližně zdvojnásobením rizika vážných depresivních symptomů během těhotenství a v poporodním období (Hibbeln a kol., 2003).

Pozitivní vliv na symptomy deprese v průběhu těhotenství a poporodního období byl popsán v malých otevřených studiích suplementace EPA + DHA, což je podporou pro další studie těchto mastných kyselin ve větších randomizovaných kontrolovaných studiích (Jensen, 2006).

Bylo publikováno několik studií hodnotících vliv n-3 mastných kyselin během těhotenství a poporodního období na kognitivní funkce. Ve studii suplementace DHA u kojících žen, kterou provedli Llorente a kol. (2003) nedošlo k signifikantním rozdílům při měření kognitivní poruchy mezi ženami ve skupině s DHA a ženami v kontrolní skupině. Nicméně se objevil trend příznivého efektu DHA, který by mohl být průkazný při studii větších skupin.

V další studii byla použita suplementace ALA v průběhu těhotenství, která měla malý efekt na množství DHA, neovlivnila kognitivní schopnosti ve 14. týdnu těhotenství nebo 32. týdnu po porodu (Groot a kol., 2004).

3.3.4 Vliv na opakované potraty

V otevřené studii byl podáván rybí olej (5,1 g DHA + EPA s poměrem EPA:DHA 1.5) u 23 těhotenství 22 žen s persistentním antifosfolipidovým syndromem a třemi nebo více potraty. Došlo k jednomu intrauterinnímu úmrtí v 27. týdnu těhotenství a 19 dětí se narodilo po 37 týdnech těhotenství (všechny s porodní vahou nad 2500 g). Dvě děti byly přivedeny na svět císařským řezem z důvodu preeklampsie (v 30. a 35. týdnu těhotenství). I když má tato studie nedostatky ohledně velikosti studie a je nezaslepená, výsledky naznačily potenciální možnost aplikace n-3 nenasycených mastných kyselin pro toto klinické využití (Cheruku a kol., 2002).

3.3.5 Vliv příjmu n-3 mastných kyselin během těhotenství a kojení na vizuální funkce a nervový vývoj dítěte

Zatím bylo publikováno limitované množství studií týkajících se vlivu příjmu n-3 mastných kyselin v průběhu těhotenství nebo kojení na vývoj vizuálních funkcí a nervové soustavy dítěte.

Cheruku a kol. (2002) zaznamenali, že děti, jejichž matky měly vyšší koncentrace plazmatických DHA fosfolipidů, měly nižší poměr aktivního a tichého spánku.

Ghys a kol. (2002) nenašli spojení mezi nervovým vývojem u 128 dětí narozených v termínu ve 4 letech a obsahem fosfolipidů DHA a AA v erytrocytech v plazmě pupečnickové krve.

V jiné observační studii bylo zjištěno, že děti, jejichž matky konzumovaly v průběhu těhotenství masné ryby, měly vyšší sklon k rozvoji prostorového vnímání zvuku ve 3,5 letech věku než děti, jejichž matky masné ryby v průběhu těhotenství nekonsumovaly (Jensen, 2006).

Observační studie z Vancouveru ukázala lepší vizuální přesnost ve 2 a 12 měsících u kojených dětí s vyšším obsahem fosfatidylethanolamin DHA ve 2 měsících věku a statisticky významnou pozitivní korelaci mezi několika ukazateli dětského stavu DHA u dětí ve 2 měsících věku a naměřeným jazykovým rozvojem v 9 a 18 měsících věku (Innis a kol., 2001; Innis, 2003).

Jsou k dispozici výsledky malého počtu intervenčních studií hodnotících vliv příjmu DHA matkou v průběhu těhotenství na vizuální schopnosti a nervový vývoj dítěte. Ve studii provedené Malcolmem a kol. (2003), byly těhotné ženy náhodně rozděleny do skupiny přijímající buď 323 mg rybího oleje (100 mg DHA) denně v rybím oleji s vysokým obsahem DHA a nízkým obsahem EPA (n = 50, 28 studií dokončilo), nebo slunečnicový olej (n = 50, 27 studií dokončilo) od 15. týdne těhotenství do porodu. V prvním týdnu života byly hodnoceny elektroretinogramy a bylo provedeno zjištění vizuální funkce v 50. a 66. týdnu postkoncepčního věku. Tato suplementace nízkými dávkami DHA nezvýšila signifikantně koncentrace DHA v pupečnickové krvi a také nebyly zaznamenány signifikantní rozdíly mezi skupinami na elektroretinogramu nebo měření vizuální funkce. Nicméně, vzrávání vizuálních funkcí a retinální citlivosti korelovala se stavem DHA (Malcolm a kol., 2003).

Ve studii, kterou v Norsku provedl Helland a kol. (2006) matky přijímaly buď olej z tresčích jater (přibližně 1200 mg DHA, 800 mg EPA), nebo kukuřičný olej od 18. týdne

těhotenství po 3 měsíce po porodu, a byla provedena baterie kognitivních testů dle Kaufmana (KABC) u dětí ve 4 letech věku. Děti, jejichž matky konzumovaly olej z tresčích jater, měly vyšší kompozitní testovací skóre ve 4 letech.

Colombo a kol. (2004) hodnotili vliv mateřské DHA na rozvoj pozornosti během dětství a batolecího věku u dětí narozených matkám zúčastněným ve studii DHA suplementace (Smuts a kol., 2003). Kontrola dětských návyků byla hodnocena v 4, 6 a 8 měsících věku a pozornost při hře a těkavost byly hodnoceny ve 12 a 18 měsících věku. Děti, jejichž matky měly vyšší hodnoty DHA (vyšší erytrocytární DHA fosfolipidy) v čase porodu, měly rychlejší vývoj při hodnocení prvního roku života a byly méně roztržité ve druhém roce života.

Bylo provedeno také několik studií hodnotících vliv suplementace DHA u matky v průběhu kojení na vizuální schopnosti a rozvoj dítěte. Ve studii Gibbsona a kol. byly kojící ženy rozděleny do skupiny přijímající placebo (n = 12), nebo skupiny přijímající 200 mg (n = 10), 400 mg (n = 12), 900 mg (n = 10), nebo 1300 mg (n = 8) DHA/den v průběhu prvních 12 týdnů po porodu. Vizuální ostrost byla hodnocena ve 12. a 16. týdnu věku, nervový vývoj byl hodnocen v prvním a druhém roce věku za použití škály pro vývoj novorozenců dle Bayleeye. Nebylo nalezeno spojení mezi vizuálními parametry a věkem ani stavem DHA dítěte (Gibbson a kol., 1997).

Lauritzen a kol. (2004) suplementovali dánské kojící ženy s nízkým příjmem n-3 mastných kyselin potravou rybím olejem obsahujícím 1,3 g n-3 mastných kyselin s dlouhým řetězcem/den (n = 53), nebo olivovým olejem (n = 44) po dobu prvních 4 měsíců po porodu a hodnotili vizuální parametry ve 2 a 5 měsících věku. Vizuální přesnost se významně nelišila mezi skupinami, byla však v pozitivním vztahu s erytrocytární DHA u dětí ve 4 měsících věku.

Ve studii, kterou publikovali Jensen a kol. (2005), porovnávali děti, jejichž matky konzumovaly 200 mg DHA z řas (s výsledným obsahem DHA v mateřském mléce 0,35 v porovnání s 0,2 mol% celkových mastných kyselin) během prvních 4 měsíců po porodu, dopadly významně lépe v testu psychomotorického vývoje dle Bayleeye ve 30 měsících věku než děti s placebem.

3.4 Vliv n-3 mastných kyselin u diabetes mellitus

Pacienti s diabetem mají třikrát až čtyřikrát zvýšené riziko kardiovaskulárních chorob ve srovnání s běžnou populací. U diabetiků se ve zvýšené míře vyskytují další tradiční rizikové faktory (především obezita, dyslipidemie a hypertenze), epidemiologické studie však prokázaly, že diabetes představuje další zvýšení rizika. n-3 nenasycené mastné kyseliny mohou být díky svým vlastnostem prospěšné u diabetických pacientů (De Caterina a kol., 2007).

3.4.1 Vliv na lipidové spektrum

U pacientů s diabetem 2. typu se projevuje pouze na dávce závislý efekt n-3 mastných kyselin na hladiny LDL cholesterolu a triglyceridů - s každým zvýšením množství přijímaných n-3 mastných kyselin o 1 g/den se zvýšila koncentrace LDL cholesterolu signifikantně o 0,14 mmol/l a množství triglyceridů se signifikantně snížilo o 0,36 mmol/l. Spojitost mezi dávkou n-3 PUFA a lipidovými parametry byla u pacientů s diabetem 1. typu méně výrazná. Doba léčby má také určitý efekt - za každý týden trvání studie došlo ke snížení triglyceridů o 0,05 mmol/l. Vliv na snížení triglyceridů bývá většinou připisován snížení jaterní syntézy VLDL, přestože některé studie také zaznamenaly zvýšení katabolismu VLDL (De Caterina a kol., 2007).

V dvojitě zaslepené, randomizované, placebem kontrolované studii subjektů s viscerální obezitou s insulinovou resistencí byl hodnocen vliv n-3 mastných kyselin na metabolismus apolipoproteinu (apoB). Studie prokázala, že n-3 mastné kyseliny efektivně snižují plazmatické koncentrace triglyceridů, především snížením produkce VLDL apoB, bez změny katabolismu lipoproteinů obsahujících apoB nebo chylomikronových remnant (Chan a kol., 2003).

V dvojitě zaslepené, randomizované, placebem kontrolované studii 24 pacientů s diabetem 2. typu, kteří přijímali 900 nebo 1800 mg ethylesterů EPA, nebo placebo (olivový olej) denně po dobu 8 týdnů, n-3 mastné kyseliny neovlivňovaly signifikantně koncentrace apoB (Westerveld a kol., 1993).

V randomizované, dvojitě zaslepené, zkřížené studii pacientů s diabetem 2. typu, kteří přijímali vyšší koncentrace ethylesterů EPA (3 g/den) po dobu dvou za sebou jdoucích osmítýdenních period, došlo k signifikantnímu snížení sérové hladiny apoB (Boberg a kol., 1992).

Redukce syntézy VLDL a změna v jejich složení může zvýšit nejen jejich katabolismus, ale také účinnost jejich konverze na lipoproteiny střední hustoty a LDL. Je možné, že LDL obsahující n-3 mastné kyseliny jsou méně aterogenní, protože jsou méně náchylné k oxidativním modifikacím, pravděpodobně vlivem variací v jejich struktuře (De Caterina a kol., 2007).

Většina studií n-3 mastných kyselin provedená u nediabetických pacientů ukázala 5-10% nárůst množství HDL cholesterolu. U diabetiků 1. typu byl také pozorován nárůst HDL, především zvýšení HDL₂. Nárůst HDL₂ během léčby n-3 mastnými kyselinami může být jejich dalším mechanismem jejich antiaterogenního působení (De Caterina a kol., 2007).

V malé kohortě diabetiků 1. typu n-3 mastné kyseliny redukovaly transfer cholesteryl-esteru a zvyšovaly koncentraci CET proteinu. Redukce CET u diabetiků 1. typu by měla snížit produkci potenciálně aterogenních CET modifikovaných apoB obsahujících lipoproteinové částice (Bagdade a kol., 1996).

U diabetiků 2. typu byly po podávání n-3 mastných kyselin zaznamenány pouze mírné nebo žádné změny HDL cholesterolu. U obézních mužů s insulinovou rezistencí došlo po podávání n-3 mastných kyselin ke snížení katabolismu a produkce HDL apoA-I a HDL apoA-II (De Caterina a kol., 2007).

3.4.2 Vliv na hemostázu

U pacientů s diabetem 1. typu zvýšení příjmu n-3 mastných kyselin v potravě vedlo ke snížení reaktivity destiček, bez změny plazmatických koncentrací fibrinogenu nebo dalších koagulačních faktorů. Jedna studie u diabetiků 1. typu prokázala zvýšené hodnoty inhibitoru aktivátoru plasminogenu typu 1 (PAI-1) po suplementaci n-3 mastnými kyselinami (De Caterina a kol., 2007).

U pacientů s diabetem 2. typu v jedné prospektivní, randomizované, dvojitě zaslepené studii docházelo ke snížení agregace destiček po podávání n-3 mastných kyselin v dávce 2,5 g/den (Axelrod a kol., 1994), v další studii n-3 mastné kyseliny v dávkách mezi 0,9 a 1,8

g/den signifikantně snižovaly množství destičkového agregačního faktoru, ale neměly žádný vliv na agregaci destiček po stimulaci kolagenem nebo ADP nebo adhezi destiček (Westerveld a kol., 1993).

3.4.3 Vliv na glykemii

Ve studiích sledujících hodnoty glykovaného hemoglobinu po podávání n-3 mastných kyselin nebyly zaznamenány signifikantní změny glykovaného hemoglobinu. Některé studie zaznamenaly snížení hodnot glykemie nalačno po podávání n-3 mastných kyselin (Hartweg a kol., 2009).

V multicentrické studii provedené Sirtorim a kol. (1998) bylo 89 pacientů s diabetem 2. typu náhodně rozděleno do skupiny přijímající 2,6 g EPA+DHA/den po dobu prvních 2 měsíců a poté 1,7 g/den po dobu dalších 4 měsíců, nebo placebo skupiny přijímající olivový olej. Po roce trvání studie nebyly zaznamenány signifikantní rozdíly mezi skupinami v hodnotách glykemie nalačno, A1C nebo hladin insulinu. Ve skupině přijímající EPA a DHA se vyskytli pacienti, u nichž se zhoršila metabolická kontrola, není však jasné, zda to bylo způsobeno n-3 mastnými kyselinami.

V posledním desetiletí několik studií popsalo u pacientů s diabetem 1. i 2. typu vedlejší účinky n-3 mastných kyselin na homeostázu glukosy, například zvýšené nároky na insulin, zvýšení glykovaného hemoglobinu, zvýšení posprandiální glykemie i glykemie nalačno, většina těchto studií však nezahrnovala kontrolní skupinu a často byly použity značně vyšší dávky PUFA než bylo potřeba (De Caterina a kol., 2007).

3.4.4 Vliv na insulin

Příjem n-3 i n-6 mastných kyselin potlačuje jaterní lipogenezi, redukuje jaterní triglyceridy, zvyšuje ketogenezi a indukuje oxidaci mastných kyselin v játrech a kosterním svalstvu. Tyto účinky mohou vysvětlit zlepšení utilizace glukosy a insulinové sensitivity po příjmu n-3 a n-6 mastných kyselin (De Caterina a kol., 2007).

Vessby a kol. (1994) popsali složení mastných kyselin séra u insulin resistantních pacientů a srovnali jej se složením u zdravých kontrolních subjektů. K insulinu resistantní osoby měly značně vyšší podíl nasycených mastných kyselin a nižší podíl PUFA. Sensitivita

k insulinu byla spojena s nižším podílem palmitové a palmitolejové kyseliny a vysokým podílem LA. Složení mastných kyselin séra u insulin resistantních osob naznačuje sníženou aktivitu desaturas, což může být alespoň částečně ovlivněno příjmem n-3 a n-6 PUFA potravou (Clarke, 2000).

V 15 studiích provedených u diabetiků 2. typu nebyla v porovnání s kontrolami suplementace n-3 PUFA spojena se signifikantní změnou hodnot insulinu nalačno. Hodnoty C peptidu jako měřítka sekrece insulinu byly hodnoceny ve 4 studiích zahrnujících 111 účastníků, suplementace n-3 PUFA nesignifikantně zvyšovala C peptid v porovnání s placebem (Hartweg a kol., 2009).

4. Shrnutí závěrů práce

1. Mastné kyseliny jsou důležitou složkou lidské potravy, jsou zabudovány do strukturních lipidů biologických membrán a krevních lipidů a ovlivňují řadu biologických pochodů v organismu.
2. Z polynenasycených mastných kyselin vznikají eikosanoidy a dokosanoidy, které jsou důležité pro regulaci mnoha fyziologických funkcí. AA je metabolizována cyklooxygenasou za vzniku tromboxanů a prostaglandinů řady 2 nebo lipoxygenasou za vzniku 5-HETE, 5-HPETE a leukotrienů řady 4. EPA je metabolizována cyklooxygenasou nebo lipoxygenasou za vzniku prostaglandinů řady 3, tromboxanu A₃ a leukotrienů řady 5, působí jako kompetitivní inhibitor vzniku eikosanoidů z AA. EPA a DHA se akumulují v buněčných fosfolipidech částečně na úkor AA a potlačují tím produkci eikosanoidů odvozených od AA, které působí většinou prozánětlivě.
3. Od AA, EPA a DHA jsou také odvozeny lipoxiny, resolviny a protektiny, které mají protizánětlivé působení.
4. Důležitý je poměr mastných kyselin n-6/n-3, které nejsou vzájemně zaměnitelné, proto záleží na jejich příjmu potravou. Poměr n-6/n-3 v západní stravě se pohybuje v rozmezí 15/1 - 20/1, n-3 mastných kyselin je v potravě nedostatek, což negativně ovlivňuje mnoho fyziologických parametrů.
5. Na základě výsledků několika studií lze konstatovat, že n-3 mastné kyseliny s dlouhým řetězcem mají u lidí antiarytmické působení. N-3 mastné kyseliny mohou snižovat atriální fibrilace, tepovou frekvenci a prodlužovat repolarizaci, v některých studiích však nebyly jejich účinky prokázány.
6. V některých kohortových studiích a studiích případ - kontrola byl prokázán příznivý vliv n-3 PUFA na fatální i nefatální infarkt myokardu, nicméně ostatní studie statisticky významné snížení výskytu koronárních příhod nezaznamenaly. V intervenčních studiích nedošlo k signifikantnímu snížení rizika kardiovaskulárních příhod po suplementaci nízkými dávkami EPA a DHA, jiné studie však zaznamenaly

signifikantní snížení kardiovaskulárního rizika po suplementaci EPA+DHA.

7. Některé studie zaznamenaly signifikantně nižší výskyt ischemických mozkových příhod při vyšší konzumaci EPA a DHA, v dalších studiích došlo k nesignifikantnímu snížení nebo nebyl vliv podávání EPA a DHA potvrzen. Ve studiích nebyl zaznamenán vliv na hemoragické příhody.
8. Z 11 kohortových studií odhadu celkové mortality pouze 3 studie zaznamenaly souvislost mezi zvýšenou konzumací ryb a snížením mortality.
9. Ve všech uvedených studiích sledujících vliv EPA a DHA na hladinu triglyceridů došlo po podávání vyšších dávek EPA a DHA ke snížení hladiny triglyceridů, v některých případech až o 50 %. Snížení triglyceridů je výraznější u lidí s vyššími výchozími hodnotami a při měření postprandiálních hodnot. Vliv EPA byl potvrzen ve všech studiích s purifikovanou EPA, vliv DHA v jedné studii nebyl potvrzen.
10. Ve většině studií nebyl zaznamenán signifikantní vliv EPA a DHA na koncentraci LDL částic, některé studie však zaznamenaly mírné zvýšení hladiny LDL cholesterolu. Současné podávání EPA+DHA a statinů vede k aditivnímu působení při snižování hyperlipidemie. Biologická aktivita ALA z potravy není při množství přijímaném potravou ekvivalentní s biologickou aktivitou n-3 PUFA s dlouhým řetězcem.
11. Zvýšená konzumace rybího oleje vedla k potlačení tvorby mediátorů zánětu odvozených od AA a zároveň ke vzniku protizánětlivě působících mediátorů z n-3 PUFA. Vyšší dávky rybího oleje snižovaly chemotaxi leukocytů, v tomto ohledu byl účinný rybí olej s vyšším obsahem EPA. Suplementace rybím olejem také na základě výsledků několika studií může snižovat expresi adhezních molekul.
12. Některé studie prokázaly vliv vyšších dávek EPA a DHA na snížení produkce reaktivních forem kyslíku, studie s nižšími dávkami vliv na reaktivní formy kyslíku neprokázaly. Některé studie prokázaly vliv EPA a DHA na snížení produkce TNF- α , IL-1 β a IL-6, přičemž DHA měla výraznější efekt než EPA. Nicméně některé další studie s vyššími i nižšími dávkami EPA a DHA tento efekt nezaznamenaly. Efekt

rybího oleje na produkci zánětlivých cytokinů byl ovlivněn poměrem EPA a DHA v oleji, ale také genovým polymorfismem ovlivňujícím produkci cytokinů.

13. Téměř ve všech studiích sledujících vliv užívání rybího oleje na revmatoidní artritidu byl prokázán určitý přínos, například snížení počtu oteklých kloubů, zmenšení bolesti kloubů, zkrácení doby trvání ranní ztuhlosti. Efekt rybího oleje je založen na kompetici n-3 PUFA s AA a může být dále prohlouben snížením příjmu n-6 PUFA, především AA. N-3 PUFA mohou snižovat potřebu užívání kortikosteroidů.
14. Některé studie sledující vliv n-3 PUFA na zánětlivá střevní onemocnění došly k závěru, že podávání rybího oleje v těchto indikacích je prospěšné, došlo ke zlepšení klinického skóre a zlepšení histologie mukosy, snížení míry relapsů a snížení užívání kortikosteroidů. Další studie však tento vliv nepotvrdily a důkazy o prospěšnosti n-3 PUFA u zánětlivých střevních onemocnění nejsou přesvědčivé.
15. Ačkoliv v některých převážně otevřených studiích nebo studiích bez kontrol byla prokázána prospěšnost rybího oleje při léčbě astmatu, publikované systematické přehledy dospěly k závěru, že pozitivní vliv n-3 PUFA na expirační objem, maximální výdechovou rychlost, astmatické symptomy ani další parametry nebyl v zahrnutých studiích potvrzen.
16. V průběhu těhotenství se zvyšuje potřeba příjmu n-3 PUFA, především DHA potravou. V některých studiích byl zaznamenán pozitivní vliv n-3 PUFA na délku těhotenství a porodní váhu, v jiných studiích však nebyl zaznamenán žádný efekt. Vliv n-3 PUFA na preeklampsii rovněž nebyl jednoznačně prokázán.
17. V některých studiích byl popsán pozitivní vliv EPA a DHA na deprese v průběhu těhotenství a krátce po porodu, je však nedostatek dat z kontrolovaných studií.
18. Studie zkoumající vliv n-3 PUFA na vizuální funkce a nervový vývoj dítěte rovněž došly k rozporuplným výsledkům, v některých byl potvrzen pozitivní vliv především suplementace DHA.

19. U diabetiků 2. typu byl ve většině studií prokázán pozitivní vliv příjmu n-3 PUFA na lipidové spektrum, především na dávce závislé snížení hladiny triglyceridů podmíněné převážně snížením syntézy VLDL, také na dávce závislé zvýšení hladiny LDL, které jsou při obsahu n-3 PUFA méně aterogenní. Ve většině studií došlo také ke zvýšení hladiny HDL u diabetiků 1. typu, u diabetiků 2. typu byly zaznamenány jen malé nebo žádné změny HDL cholesterolu.
20. U diabetiků 1. typu došlo po podávání n-3 PUFA ke snížení reaktivity destiček bez změny koagulačních faktorů, u diabetiků 2. typu byly ve studiích agregace destiček zaznamenány rozporuplné výsledky.
21. Ve většině studií nebyl potvrzen pozitivní vliv n-3 PUFA na hodnoty glykémie ani glykovaného hemoglobinu, několik studií především s vysokými dávkami PUFA však zaznamenalo nežádoucí vedlejší účinky.
22. Ve většině studií u diabetiků 2. typu nebyla konzumace n-3 PUFA spojena se signifikantní změnou hladiny inzulínu nalačno. Na insulin resistantní subjekty měly značně vyšší podíl nasycených mastných kyselin v séru.

5. Seznam použitých zkratk

| | |
|--------|---|
| AA | kyselina arachidonová |
| ALA | kyselina α -linolenová |
| ATL | aspirinem indukované lipoxiny |
| ChREBP | carbohydrate regulatory element binding protein |
| COX | cyklooxygenasa |
| DGLA | kyselina dihomo-gama linolenová |
| DHA | kyselina dokosahexaenová |
| DPA | kyselina dokosapentaenová |
| EPA | kyselina eikosapentaenová |
| GLA | kyselina gama-linolenová |
| GM-CSF | granulocytární makrofágový colonie stimulující faktor |
| HDL | vysokodenzitní lipoprotein |
| HETE | kyselina hydroxyeikosatetraenová |
| HPETE | kyselina hydroxyperoxyeikosatetraenová |
| HRT | hormonální substituční terapie |
| HUFA | vysoce nenasycené mastné kyseliny |
| ICAM-1 | intercelulární adhezní molekula 1 |
| IL | interleukin |
| LA | kyselina linolová |
| LDL | nízkodenzitní lipoprotein |
| LOX | lipoxygenasa |
| LX | lipoxin |
| MPV | střední objem trombocytů |
| MUFA | mononenasycené mastné kyseliny |
| OA | kyselina olejová |
| PG | prostaglandin |
| PPAR | receptory aktivované peroxisomovým proliferátorem |
| PUFA | polynenasycené mastné kyseliny |
| Rv | resolvin |
| SDA | kyselina stearidonová |

| | |
|---------|---|
| SREBP-1 | sterol regulatory element-binding protein 1 |
| TNF | tumor nekrotizující faktor |
| TX | tromboxan |
| VCAM-1 | vaskulární buněčná adhezní molekula 1 |
| VLDL | lipoprotein o velmi nízké hustotě |

6. Seznam literatury

Ackman RG: Fatty acids in fish and shellfish; in Chow CK (ed): Fatty Acids in Foods and Their Health Implications. London, CRC Press 2008;pp 155-185

Ackman RG, Hooper SN, Hooper LD: Linoleic acid artifacts from the deodorization of oils. J Am Clin Chem Soc 1974;51:42-49

Adam O, Beringer C, Kless T a kol.: Anti-inflammatory effects of a low arachidonic acid diet and fish oil in patients with rheumatoid arthritis. Rheumatol Int 2003;23:27-36

Ascherio A, Rimm EB, Stampfer MJ, Giovannucci EL, Willett WC: Dietary intake of marine n-3 fatty acids, fish intake, and the risk of coronary disease among men. N Engl J Med 1995;332:977-82

Axelrod L, Camuso J, Williams E, Schoenfeld D: Effects of a small quantity of omega-3 fatty acids on cardiovascular risk factors in NIDDM: a randomized, prospective, double-blind controlled study. Diabetes Care 1994;17:37-44

Bagdade JD, Ritter M, Subbaiah PV: Marine lipids normalize cholesteryl ester transfer in IDDM. Diabetologia 1996;39:487-491

Bagga D, Wang L, Farias-Eisner R, Glaspy JA, Reddy ST: Differential effects of prostaglandin derived from omega-6 and omega-3 polyunsaturated fatty acids on COX-2 expression and IL-6 secretion. Proc Natl Acad Sci U S A 2003;100:1751-6

Bazan NG: Omega-3 fatty acids, pro-inflammatory signaling and neuroprotection. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2007;10:136-141

Belluzzi A, Brignola C, Campieri M, Pera A, Boschi S, Miglioli M: Effect of an enteric-coated fish oil preparation on relapses in Crohn's disease. N Engl J Med 1996;334:1557-60

Bucher HC, Hengstler P, Schindler C, Meier G: n-3 polyunsaturated fatty acids in coronary heart disease: a meta analysis of randomized controlled trials. Am J Med 2002;112:298-304

Boberg M, Pollare T, Siegbahn A, Vessby B: Supplementation with n-3 fatty acids reduces triglycerides but increases PAI-1 in non-insulin-dependent diabetes mellitus. Eur J Clin Invest 1992;22:645-650

Bonaa KH, Bjerve KS, Nordoy A: Docosahexaenoic and eicosapentaenoic acids in plasma phospholipids are divergently associated with high density lipoprotein in humans. Arterioscler Thromb 1992;12:675-81

Breslow Jan L: n-3 Fatty acids and cardiovascular disease. Am J Clin Nutr 2006;83(suppl):1447S-82S

Burdge GC, Calder PC: Conversion of α -linolenic acid to longer-chain polyunsaturated fatty acids in human adults. Reprod Nutr Dev 2005;45:581-597

- Burdge GC, Powell J, Dadd T, Talbot D, Civil J, Calder PC: Acute consumption of fish oil improves postprandial VLDL profiles in healthy men aged 50-65 years. *British Journal of Nutrition* 2009;102:160-165
- Calabresi L, Donati D, Pazzuconi F a kol.: Omacor in familial combined hyperlipidemia: effects on lipids and low density lipoprotein subclasses. *Atherosclerosis* 2000;148:387-96
- Calabresi L, Villa B, Canavesi M a kol.: An omega-3 polyunsaturated fatty acid concentrate increases plasma high-density lipoprotein 2 cholesterol and paraoxonase levels in patients with familial combined hyperlipidemia. *Metabolism* 2004;53:153-8
- Calder PC: Polyunsaturated fatty acids and inflammation. *Pros Leuk EFA* 2006;75:197-202
- Calo L, Bianconi L, Colivicchi F et al.: n-3 Fatty acids for the prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery: a randomized, controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1723-8
- Caughey GE, Mantzioris E, Gibson RA, Cleland LG, James MJ: The effect on human tumor necrosis factor α and interleukin β production of diets enriched in n-3 fatty acids from vegetable oil or fish oil. *Am J Clin Nutr* 1996;63:116-22
- Chan DC, Watts GF, Mori TA a kol.: Factorial study of the effects of atorvastatin and fish oil on dyslipidemia in visceral obesity. *Eur J Clin Invest* 2002;32:429-36
- Chan DC, Watts GF, Mori TA, Barrett PH, Redgrave TG, Beilin LJ: Randomized controlled trial of the effect of n-3 fatty acid supplementation on the metabolism apolipoprotein B-100 and chylomicron remnants in men with visceral obesity. *Am J Clin Nutr* 2003;77:300-307
- CherukuSR, Montgomery-Downs HE, Farkas SL, Thoman EB, Lammi-Keefe CJ: Higher maternal plasma docosahexanoic acid during pregnancy is associated with more mature neonatal sleep-state patterning. *Am J Clin Nutr* 2002;76:608-13
- Cheung BM, Lauder IJ, Lau CP, Kumana CR: Meta-analysis of large randomized controlled trials to evaluate the impact of statins on cardiovascular outcomes. *Br J Clin Pharmacol* 2004;57:640-51
- Chiu CC, Huang SY, Shen WW, Su KP: Omega-3 fatty acids for depression in pregnancy. *Am J Psychiatry* 2003;160:385
- Clarke SD: Polyunsaturated fatty acid regulation of gene transcription: a mechanism to improve energy balance and insulin resistance. *Br J Nutr* 2000;83:S59-S66
- Colombo J, Kannass KN, Shaddy DJ a kol.: Maternal DHA and the development of attention in infancy and toddlerhood. *Child Dec* 2004;75:1254-67
- Contacos C, Barter PJ, Sullivan DR: Effect of pravastatin and omega-3 fatty acids on plasma lipids and lipoproteins in patients with combined hyperlipidemia. *Arterioscler Thromb* 1993;13:1755-62

Craig-Schmidt MC, Teodorescu CA: *Trans* fatty acids in foods; in Chow (ed): Fatty Acids in Foods and Their Health Implications. London, CRC Press 2008;pp 377-437

D'Almeida A, Carter JP, Anatol A, Prost C: Effect of a combination of evening primrose oil (gamma-linolenic acid) and fish oil (eicosapentanoic acid + docosahexanoic acid) versus magnesium, and versus placebo in preventing pre-eclampsia. *Women Health* 1992;19:117-31

De Caterina R, Madonna R, Bertolotto A, Schmidt EB: n-3 fatty acids in the treatment of diabetic patients. *Diabetes Care* 2007;30:4

De Vriese SR, Christophe AB, Maes M: Lowered serum polyunsaturated fatty acid (PUFA) levels predict occurrence of postpartum depression: further evidence that lowered n-PUFAs are related to major depression. *Life Sci* 2003;73:3181-7

Djousse L, Rautaharju PM, Hopkins PN, et al.: Dietary linolenic acid and adjusted QT and JT intervals in the National Heart, Lung, and Blood Institute Family Heart Study. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1716-22

Durington PN, Bhatnagar D, Mackness MI a kol.: An omega-3 polyunsaturated fatty acid concentrate administered for one year decreased triglycerides in simvastatin treated patients with coronary heart disease and persisting hypertriglyceridemia. *Heart* 2001;85:544-8

Elias SL, Innis SM: Infant plasma *trans*, n-6 and n-3 fatty acids and conjugated linoleic acids are related to maternal plasma fatty acids, length of gestation, and birth weight and length. *Am J Clin Nutr* 2001;73:807-14

Eritsland J, Arnesen H, Smith P a kol.: Effects of highly concentrated omega-3 polyunsaturated fatty acids and acetylsalicylic acid, alone and combined, on bleeding time and serum lipid profile. *J Oslo City Hosp* 1989;39:97-101

Eritsland J, Arnesen H, Gronseth K a kol.: Effect of dietary supplementation with n-3 fatty acids on coronary artery bypass graft patency. *Am J Cardiol* 1996;77:31-6

FAO/WHO: Fats and oils in human nutrition: report of a joint expert consultation. FAO Food and Nutrition Paper 57. Rome, FAO, 1994

Faull RJ: Adhesion molecules in health and disease. *Aust N Z J Med* 1995;25:720-30

Feldmann M, Maini RN: The role of cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 1999;38(suppl):3-7

Folsom AR, Demissie Z: Fish intake, marine omega-3 fatty acids, and mortality in a cohort of postmenopausal women. *Am J Epidemiol* 2004;160:1005-10

Geelen A, Brower IA, Schoten EG, Maan AC, Katan MB, Zock PL: Effects of n-3 fatty acids from fish on premature ventricular complexes and heart rate in humans. *Am J Clin Nutr* 2005;81:416-20

- Geleijnse JM, Kromhout D, Giltay EJ, et al.: n-3 fatty acids and cardiovascular events after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2010;363:2015-26
- Gibbson RA, Neumann MA, Makrides M: Effect of increasing breast milk docosahexaenoic acid on plasma and erythrocyte phospholipid fatty acids and neural indices of exclusively breast fed infants. *Eur J Clin Nutr* 1997;51:578-84
- Ghys A, Bakker E, Hornstra G, van den Hout M: Red blood cell and plasma phospholipids arachidonic and docosahexaenoic acid levels at birth and cognitive development at 4 years of age. *Early Hum Dev* 2002;69:83-90
- Grangjean P, Bjerve KS, Weihe P, Steurwald U: Birthweight in a fishing community: significance of essential fatty acids and marine food contaminants. *Int J Epidemiol* 2001;30:1272-8
- Griffin BA: How relevant is the ratio of dietary n-6 to n-3 polyunsaturated fatty acids to cardiovascular disease risk? Evidence from the OPTILIP study. *Current Opinion in Lipidology* 2008;19:57-62
- Grimble RF, Howell WM, O'Reilly G a kol.: The ability of fish oil to suppress tumor necrosis factor- α production by peripheral blood mononuclear cells in healthy men is associated with polymorphisms in genes that influence tumor necrosis factor α production. *Am J Clin Nutr* 2002;76:454-9
- Grimsgaard S, Bonna KH, Hansen JB a kol.: Highly purified eicosapentanoic acid and docosahexaenoic acid in humans have similar triacylglycerol-lowering effects but divergent effects on serum fatty acids. *Am J Clin Nutr* 1997;66:649-59
- de Groot RH, Adam J, Jolles J, Hornstra G: Alpha-linolenic acid supplementation during human pregnancy does not affect cognitive functioning. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2004;70:41-7
- Grundt H, Nilsen DW, Mansoor MA a kol.: Reduction in homocystein by n-3 polyunsaturated fatty acids after 1 year in a randomized double-blind study following an acute myocardial infarction: no effect on endothelial adhesion properties. *Pathophysiol Haemostas Thromb* 2003;33:88-95
- Halvorsen DA, Hansen J-B, Grimsgaard S, Bonna KH, Kierulf P, Nordoy A: The effect of highly purified eicosapentanoic and docosahexanoic acid on monocyte phagocytosis in man, *Lipids* 1997;32:935-42
- Harris WS: Fatty acids and health: da Vinci's Code. *Am J Clin Nutr* 2008;88:595-596
- Hartweg J, Farmer AJ, Holman RR, Neil A: Potential impact of omega-3 treatment on cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Current Opinion in Lipidology* 2009;20:30-38
- Healey DA, Wallace FA, Miles EA, Calder PC, Newsholme P: The effect of low to moderate amounts of dietary fish oil on neutrophil lipid composition and function. *Lipids* 2000;35:763-8

He K, Rimm EB, Merchant A, et al.: Fish consumption and risk of stroke. JAMA 2002;288:3130-6

Helland IB, Saugstad OD, Smith L a kol.: Similar effects on infants of n-3 and n-6 fatty acids supplementation to pregnant and lactating women. Pediatrics 2001;108:E82

Helland IB, Smith L, Saarem K, Saugstad OD, Drevon CA: Maternal supplementation with very-long-chain n-3 fatty acids during pregnancy and lactation augments children's IQ at 4 years of age. Pediatrics 2003;111:e39

Hibbeln JR: Seafood consumption, the DHA content of mothers' milk and prevalence rates of postpartum depression: a cross-national, ecological analysis. J Affect Disord 2002;69:15-29

Hibbeln JR, Davis JM, Heron J, Evans J, Wolke DFH, Golding J, ALSPAC Study Team: Low dietary omega-3s and increased depression risk in 14,541 pregnancies. American Psychiatric Association Annual Meeting, 2003, San Francisco, CA, New Research Abstracts

Hu FB, Bronner L, Willett WC, et al.: Fish and omega-3 fatty acid intake and risk of coronary heart disease in women. JAMA 2002;287:1815-21

Hughes DA, Pinder AC, Piper Z, Johnson IT, Lund EK: Fish oil supplementation inhibits the expression of major histocompatibility complex class II molecules and adhesion molecules on human monocytes. Am J Clin Nutr 1996;63:267-72

Huth PJ: Ruminant *trans* fatty acids: composition and nutritional characteristics; in List GR, Kritschewsky D, Ratnayake WMN (eds): *Trans* fats in foods. Urbana, AOCS Press 2007;pp 97-126

Innis SM, Gilley J, Werker J: Are human milk long-chain polyunsaturated fatty acids related to visual and neural development in breast-fed term infants? J Pediatr 2001;139:532-8

Iso H, Rexrode KM, Stampfer MJ et al.: Intake of fish and omega-3 fatty acids and risk of stroke in women. JAMA 2001;285:304-12

Jensen CL: Effects of n-3 fatty acids during pregnancy and lactation. Am J Clin Nutr 2006;83:1452S-7S

Jensen CL, Voigt RG, Prager TC a kol.: Effects of docosahexaenoic acid intake on visual function and neurodevelopment in breastfed term infants. Am J Clin Nutr 2005;82:125-32
Lauritzen L, Jorgensen MH, Mikkelsen TB a kol.: Maternal fish oil supplementation in lactation: effect on visual acuity and n-3 fatty acid content of infant erythrocytes. Lipids 2004;39:195-206

Kelley DS, Taylor PC, Nelson GJ, Mackey BE: Arachidonic acid supplementation enhances synthesis of eicosanoids without suppressing immune functions in young healthy men. Lipids 1998;33:125-30

Kelley DS, Taylor PC, Nelson GJ a kol: Docosahexaenoic acid ingestion inhibits natural killer cell activity and production of inflammatory mediators in young healthy men. Lipids 1999;34:317-24

- Kelley DS, Siegel D, Vemuri M, Mackey BE: Docosahexaenoic acid supplementation improves fasting postprandial lipid profiles in hypertriglyceridemic men. *Am J Clin Nutr* 2007;86:324-33
- Kepler CR, Hirons KP, McNeill JJ, Tove SB: Intermediates and products of the biohydrogenation of linoleic acid by *Butyrivibrio fibrisolvens*. *J Biol Chem* 1966;241:1350-1354
- Kestin M, Clifton P, Belling GB a kol.: N-3 fatty acids of marine origin lower systolic blood pressure and triglycerides but raise LDL cholesterol compared with n-3 and n-6 fatty acids from plants. *Am J Clin Nutr* 1990;51:1028-34
- Kurabayashi T, Okada M, Tanaka K: Eicosapentaenoic acid effect on hyperlipidemia in menopausal Japanese women. The Niigata Epadel Study Group. *Obstet Gynecol* 2000;96:521-8
- Leaf A, Kang JX, Xiao YF, Billman GE: Clinical prevention of sudden cardiac death by n-3 polyunsaturated fatty acids and mechanism of prevention of arrhythmias by n-3 fish oils. *Circulation* 2003;107:2646-52
- Lee J, Hwang DH: Dietary fatty acids and eicosanoids; in Chow CK (ed): *Fatty Acids in Foods and Their Health Implications*. London, CRC Press 2008,pp 713-739
- Lemaitre RN, King IB, Mozaffarian D, Kuller LH, Tracy RP, Siscovick DS: n-3 Polyunsaturated fatty acids, fatal ischemic heart disease, and nonfatal myocardial infarction in older adults:the Cardiovascular Health Study. *Am J Clin Nutr* 2003;77:319-25
- Liao JK, Laufs U: Pleiotropic effects of statins. *Anu Rev Pharmacol Toxicol* 2005;45:89-118
- Li D, Bode O, Drummond H, Sinclair AJ: Omega-3 (n-3) fatty acids; in Gunstone FD (ed):*Lipids for Functional Foods and Nutraceuticals*. The Oily Press, UK 2002;pp 225-262
- Llorente AM, Jensen CL, Voigt RG, Fraley JK, Berretta MC, Heird WC: Effect of maternal docosahexanoic acid supplementation on postpartum depression and information processing. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:1348-53
- Lungershausen YK, Abbey M, Nestel PJ a kol.: Reduction of blood pressure and plasma triglycerides by omega-3 fatty acids in treated hypertensives. *J Hypertens* 1994;12:1041-5
- MacLean CH, Mojica WA, Morton SC a kol.: Effects of omega-3 fatty acids on inflammatory bowel disease, rheumatoid arthritis, renal disease, systemic lupus erythematosus, and osteoporosis. Evidence report/technical assesment no.89. AHRQ publication no. 04-E012-2. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality, 2004
- Malcolm CA, McCulloch DL, Montgomery C, Shepherd A, Weaver LT: Maternal docosahexanoic acid supplementation during pregnancy and visual evoked potential development in term infants: a double blind, prospective, randomized trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003;88:F383-90

Marchioli R, Barzi F, Bomba E, et al.: Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. *Lancet* 1999;354:447-55

Marchioli R, Barzi F, Bomba E, et al.: Early protection against sudden death by n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction: time-course analysis of the results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI)-Prevenzione. *Circulation* 2002;105:1897-903

Marrangel LB, Martinez JM, Zboyan HA, Chong H, Puryear LJ: Omega-3 fatty acids for the prevention of postpartum depression: negative data from a preliminary, open-label pilot study. *Depress Anxiety* 2004;19:20-3

McKeone BJ, Osmundsen K, Brauchi D a kol.: Alterations in serum phosphatidylcholine fatty acyl species by eicosapentaenoic and docosahexaenoic ethyl esters in patients with severe hypertriglyceridemia. *J Lipid Res* 1997;38:429-36

McMahon B, Godson C: Lipoxins: endogenous regulators of inflammation. *Am J Physiol* 2004;286:F189-F201

Miles EA, Thies F, Wallace FA a kol.: Influence of age and dietary fish oil on plasma soluble adhesion molecule concentrations. *Clin Sci* 2001;100:91-100

Mori TA, Burke V, Puddey IB a kol.: Purified eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids have differential effects on serum lipids and lipoproteins, LDL particle size, glucose, and insulin in mildly hyperlipidemic men. *Am J Clin Nutr*;71:1085-94

Mori TA, Woodman RJ, Burke V, Puddey IB, Croft KD, Beilin LJ: Effect of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid on oxidative stress and inflammatory markers in treated-hypertensive type 2 diabetic subjects. *Free Radic Biol Med* 2003;35:772-81

Morris MC, Manson JE, Rosner B, Buring JE, Willett WC, Hennekens CH: Fish consumption and cardiovascular disease in the Physicians Health Study: a prospective study. *Am J Epidemiol* 1995;142:166-75

Mozaffarian D, Psaty BM, Rimm EB, et al.: Fish intake and risk of incident atrial fibrillation. *Circulation* 2004;110:368-73

Mozaffarian D, Longstreth WT Jr., Lemaitre RN, et al.: Fish consumption and stroke risk in elderly individuals: The Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med* 2005;165:200-6

Natvig H, Borchgrevink CF, Dedichen J, Owren PA, Schiotz EH, Westlund K: A controlled trial of the effect of linolenic acid on incidence of coronary heart disease. The Norwegian vegetable oil experiment of 1965-66. *Scand J Clin Lab Invest suppl* 1968;105:1-20

Nilsen DW, Dalaker K, Nordoy A a kol.: Influence of a concentrated ethylester compound of n-3 fatty acids on lipids, platelets and coagulation in patients undergoing coronary bypass surgery. *Thromb Haemost* 1991;66:195-201

Nilsen DW, Albrektsen G, Landmark K a kol.: Effects of a high-dose concentrate of n-3 fatty acids or corn oil introduced early after an acute myocardial infarction on serum triacylglycerol and HDL cholesterol. *Am J Clin Nutr* 2001;74:50-6

Nordoy A, Bonna KH, Sandset PM a kol.: Effect of omega-3 fatty acids and simvastatin on hemostatic risk factors and postprandial hyperlipemia with combined hyperlipemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:259-65

Nozaki S, Matsuzawa Y, Hirano K a kol.: Effects of purified eicosapentenoic acid ethyl ester on plasma lipoproteins in primary hypercholesterolemia. *Int J Vitam Nutr Res* 1992;62:256-60

Oomen CM, Ocke MC, Feskens EJ, Kok FJ, Kromhout D: alpha-linolenic acid intake is not beneficially associated with 10-y risk of coronary artery heart disease incidence: the Zutphen Elderly Study. *Am J Clin Nutr* 2001;74:457-63

Olsen SF, Joensen HD: High liveborn birth weights in the Faroes: a comparison between birth weights in the Faroes and in Denmark. *J Epidemiol Community Health* 1985;39:27-32

Olsen SF, Hansen HS, Sommer S a kol.: Gestational age in relation to marine n-3 fatty acids in maternal erythrocytes: a study of women in the Faroe Islands and Denmark. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164:1203-9

Olsen SF, Secher NJ: A possible preventive effect of low-dose fish oil on early delivery and pre-eclampsia: indications from a 50-year-old controlled trial. *Br J Nutr* 1990;64:599-609

Olsen SF, Hansen HS, Secher NJ, Jensen B, Sandstrom B: Gestation length and birth weight in relation to intake of marine n-3 fatty acids. *Br J Nutr* 1995;73:397-404

Olsen SF, Sorensen JD, Secher NJ a kol.: Randomized controlled trial of effect of fish-oil supplementation on pregnancy duration. *Lancet* 1992;339:1003-7

Olsen SF, Secher NJ, Tabor A, Weber T, Walker JJ, Gluud C: Randomized clinical trials of fish oil supplementation in high risk pregnancies. Fish Oil Trials In Pregnancy (FOTIP) Team. *BJOG* 2000;107:382-95

Olsen SF, Secher NJ: Low consumption of seafood in early pregnancy as a risk factor for preterm delivery: prospective cohort study. *BMJ* 2002;324:447

Onwude JL, Lilford RJ, Hjartardottir H, Staines A, Tuffnell D: A randomized double blind placebo controlled trial of fish oil in high risk pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1995;102:95-100

Otto SJ, de Groot RH, Hornstra G: Increased risk of postpartum depressive symptoms is associated with slower normalization after pregnancy of the functional docosahexanoic acid status. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2003;69:237-43

Raitt MH, Connor WE, Morris C, et al.: Fish oil supplementation and risk of ventricular tachycardia and ventricular fibrillation in patients with implantable defibrillators: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;293:2884-91

- Rambjor GS, Walen AI, Windsor SL a kol.: Eicosapentaenoic acid is primarily responsible for hypotriglyceridemic effect of fish oil in humans. *Lipids* 1996;31(suppl):S45-9
- Ratnayake WMN, Galli C: Fat and Fatty Acid Terminology, Methods of Anylysis and Fat Digestion and Metabolism: A Background Review Paper. *Ann Nutr Metab* 2009;55:8-43
- Ratnayake WMN, Zehaluk C: Trans fatty acids in foods and their labelling regulations; in Akoh CC, Lai OM (eds): *Healthful Lipids*. Urbana, AOCS Press 2005,pp 1-32
- Sauvaget C, Nagano J, Allen N, Grant EJ, Beral V: Intake of animal products and stroke mortality in Hiroshima/Nagasaki Life Span Study. *Int J Epidemiol* 2003;32:536-43
- Schachter H, Reisman J, Tran K a kol.: Health effects of omega-3 fatty acids on asthma. Evidence report/technical assesment no. 91. AHRQ publication no. 04-E013-2. Rockville, MD:Agency for Healthcare Research and Quality, 2004
- Shoda R, Matsueda K, Yamato S, Umeda N: Epidemiologic analysis of Crohn disease in Japan: increased dietary intake of n-6 polyunsaturated fatty acids and animal protein relates to the increased incidence of Crohn disease in Japan. *Am J Clin Nutr* 1996;63:741-5
- Simons LA, Parfitt A, Simons J a kol.: Effects of an ethyl ester preparation of fish oils (Himega) on lipids and lipoproteins in hyperlipidaemia. *Aust N Z J Med* 1990;20:689-94
- Simopoulos AP, Bazan NG (eds): *Omega-3 fatty acids, the Brain and Retina*. World Rev Nutr Diet. Basel, Karger, 2009;99:1-16
- Sirtori CR, Crepaldi G, Manzato E, Mancini M, Rivellesse A, Paoletti R, Pazzucconi F, Pamparana F, Stragliotto E: One-year treatment with ethyl esters of n-3 fatty acids in patients with hypertriglyceridemia and glucose intolerance: reduced triglyceridemia, total cholesterol and increased HDL-C without glycemc alterations. *Atherosclerosis* 1998;137:419-427
- Smuts CM, Huang M, Mundy D, Plasse T, Major S, Carlson SE: A randomized trial of docosahexanoic acid supplementation during the third trimester of pregnancy. *Obstet Gynecol* 2003;101:469-79
- Sorensen JD, Olsen SF, Pedersen AK, Boris J, Secher NJ, FitzGerald GA: Effects of fish oil supplementation in the third trimester of pregnancy on prostacyclin and thromboxane production. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:915-22
- Stalenhoef AF, de Graaf J, Wittekoek ME a kol.: The effect of concentrated n-3 fatty acids versus gemfibrozil on plasma lipoproteins, low density lipoprotein heterogeneity and oxidizability in patients with hypertriglyceridemia. *Atherosclerosis* 2000;153:129-38
- Tavani A, Pelucchi C, Negri E, Bertuzzi M, La Vecchia C: n-3 polyunsaturated fatty acids, fish, and nonfatal acute myocardial infarction. *Circulation* 2001;104:2269-72
- Thien FCK, Woods R, De Luca S, Abramson MJ: Dietary marine fatty acids (fish oil) for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;2:CD001283

Thies F, Miles EA, Nebe-von-Caron G a kol.: Influence of dietary supplementation with long chain n-3 or n-6 polyunsaturated fatty acids on blood inflammatory cell populations and functions and on plasma soluble adhesion molecules in healthy adults. *Lipids* 2001;36:1183-93

Treble TM, Stroud MA, Wootton SA a kol.: High dose fish oil and antioxidants in Crohn's disease and the response of bone turnover: a randomised controlled trial. *Br J Nutr* 2005;94:253-61

Ursin VM: Modifications of plant lipids for human health: development of functional land-based omega-3 fatty acids. *J Nutr* 2003;133:4271-4274

Vessby B, Tengblad S, Lithell H: Insulin sensitivity is related to the fatty acid composition of serum lipids and skeletal muscle phospholipids in 70-year-old men. *Diabetologia* 1994;37:1044-1050

Wang C, Harris WS, Chung M, Lichtenstein AH, Balk EM, Kupelnick B, Jordan HS, Lau J: n-3 Fatty acids from fish or fish-oil supplements, but not α -linolenic acid, benefit cardiovascular disease outcomes in primary- and secondary-prevention studies: a systematic review. *Am J Clin Nutr* 2006;84:5-17

Wang YP, Kay HH, Killam AP: Decreased levels of polyunsaturated fatty acids in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164:812-8

Westerveld HT, de Graaf JC, van Breugel HH, Akkerman JW, Sixma JJ, Erkelens DW, Banga JD: Effects of low-dose EPA-E on glycemic control, lipid profile, lipoprotein (a), platelet aggregation, viscosity, and platelet and vessel wall interaction in NIDDM. *Diabetes Care* 1993;16:683-688

Williams MA, Zingheim RW, King IB, Zebelman AM: Omega-3 fatty acids in maternal erythrocytes and risk of preeclampsia. *Epidemiology* 1995;6:232-7

Woodman RJ, Mori TA, Burke V a kol.: Effects of purified eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids on glycemic control, blood pressure, and serum lipids in type 2 diabetic patients with treated hypertension. *Am J Clin Nutr* 2002;76:1007-15

Yaqoob P, Pala HS, Cortina-Borja M, Newsholme EA, Calder PC: Encapsulated fish oil enriched in alpha-tocopherol alters plasma phospholipid and mononuclear cell fatty acid compositions but not mononuclear cell functions. *Eur J Clin Invest* 2000;30:260-74

Yuan JM, Ross RK, Gao YT, Yu MC: Fish and shellfish consumption in relation to death from myocardial infarction among men in Shanghai, China. *Am J Epidemiol* 2001;154:809-16

Zidar N, Odar K, Glavac D, Jerse M, Zupanc T, Stajer D: Cyclooxygenase in normal human tissues: is COX-1 really a constitutive isoform, and COX-2 an inducible isoform? *J Cell Mol Med* 2008; Epub ahead of print. DOI:10.1111/j.1582-4934.2008.00430.x

<http://www.eufic.org/article/cs/nutrition/fats/artid/omega-3-a-omega-6/>