

MÔŽU OMEGA-3 MASTNÉ KYSELINY OVPLYVNIŤ DUŠEVNÉ ZDRAVIE?

původní práce

Jana Trebatická¹
Zdeňka Ďuračková²

¹Klinika detskej psychiatrie
LF UK a DFNSP, Bratislava,
Slovenská republika

²Ústav lekárskej chémie, biochémie
a klinickej biochémie LF UK,
Bratislava, Slovenská republika

Kontaktní adresa:

prof. Ing. Zdeňka Ďuračková, PhD.
Ústav lekárskej chémie, biochémie
a klinickej biochémie LF UK
Bratislava
Slovenská republika
e-mail: zdenka.durackova@fmed.
uniba.sk

Práca bola finančne podporená
grantom VEGA 1/0703/13
a Rozum a Zdravie, občianske
združenie.

SÚHRN

Trebatická J, Ďuračková Z. Môžu omega-3 mastné kyseliny ovplyvniť duševné zdravie?

Výrazná zmena stravovacích návykov ľudí po priemyselnej a poľnohospodárskej revolúcii na konci 18. a začiatku 19. storočia priniesla so sebou prudký nárast kardiovaskulárnych ochorení a neskôr aj psychických porúch, ktorých patofyziológia má spoločného menovateľa. Je to zmena pomeru konzumovaných polynenasýtených mastných kyselín (MK). Najvýznamnejšia omega-6 MK v potrave je kyselina linolová (C18:2), z ktorej sa syntetizuje účinkom enzýmov desaturáz a elongázy kyselina arachidónová (C20:4). Zdroj pre syntézu omega-3 MK v potrave je kyselina alfa-linolénová (C18:3). Z nej sa syntetizujú omega-3 MK, kyselina eikozapentaénová (C20:5) a dokozaheptaénová (C22:6). Pomer omega-6 ku omega-3 MK sa zmenil po zmene stravovacích návykov z hodnoty 1 : 1 na 15–16 : 1. Zvýšená hladina omega-6 MK sa prejavuje, okrem iných tkanív, aj v bunkách nervového systému. Prostredníctvom tvorby pro-zápalových eikozánoidov z kyseliny arachidónovej sa spúšťajú zápalové reakcie. Okrem toho sa mení fluidita membrán nervových buniek s dopadom na funkciu membrán. To ovplyvňuje membránové kanály pre transport rôznych látok vrátane neurotransmitérov, prenos signálu, aktivitu membránových receptorov a všeobecne funkciu nervových buniek. Ochrana buniek metabolitmi, ktoré sa tvoria z omega-3 MK (proti-zápalové eikozánoidy, resolvíny, protektíny), sa pri obrátenom pomere omega-6 ku omega-3 MK znižuje.

SUMMARY

Trebatická J, Ďuračková Z. Can omega-3 fatty acids affect mental health?

Significant change in eating habits of people after industrial and agricultural revolutions in the late 18th and early 19th century has brought about a sharp increase in cardiovascular diseases and later also psychiatric disorders, which pathophysiology has a common denominator. It is the change in the ratio of consumed polyunsaturated fatty acids (FA). The most important omega-6 FA in the diet is linoleic acid (C18:2), from which arachidonic acid (C20:4) is synthesized by desaturases and elongases. The source for synthesis of omega-3 fatty acids in the diet is alpha-linolenic acid (C18:3). From it omega-3 fatty acids are synthesized such as eicosapentaenoic acid (C20:5) and docosahexaenoic (C22:6). The ratio of omega-6 to omega-3 fatty acids has changed after changing the eating habits from the value of 1 : 1 to 15–16 : 1. Besides other tissues, the increased level of omega-6 FA can be found, also in the cells of the nervous system. Through the formation of proinflammatory eicosanoids from arachidonic acid, inflammatory reactions commence. In addition, the fluidity of nerve cell membranes changes affecting the function of the membranes. This affects membrane channels for the transport of various substances, including neurotransmitters, signal transduction, membrane receptors activity and the function of nerve cells in general. Cell protection by metabolites, which are formed from omega-3 fatty acids (anti-inflammatory eicosanoids, resolvins, protectins) decreases at the inverse ratio of omega-6 to omega-3 fatty acids.

Preto je potrebné znížiť pomer omega-6 : omega-3 MK minimálne na 2 : 1, čo by zabezpečila zvýšená konzumácia rýb 2–3krát týždenne. V prípade užívania potravinových doplnkov sa odporúča pre psychické poruchy zloženie omega-3 MK v pomere eikozapentaénová kyselina : dokozahehexaénová kyselina – 3 : 2 pri minimálnom dennom príjme 250 mg omega-3 mastných kyselín (eikozapentaénová + dokozahehexaénová kyselina).

Z prehľadu vyplýva významný vplyv správnych stravovacích návykov na zdravý duševný vývin detí, adolescentov aj dospelých.

Kľúčové slová: ADHD, depresívna porucha, duševné zdravie, omega-3 mastné kyseliny, omega-6 mastné kyseliny, výživa.

It is therefore necessary to reduce the ratio of omega-6 : omega-3 fatty acids to at least 2 : 1, which could ensure the increased consumption of fish 2–3 times per week. In case of food supplements taken for psychological disorder, the recommended ratio of omega-3 fatty acids eicosapentaenoic acid : docosahexaenoic acid is 3 : 2 with minimal daily intake of 250 mg of omega-3 fatty acids (eicosapentaenoic acid + docosahexaenoic acid). The survey implicates a significant effect of good eating habits on the mental development of health.

Key words: ADHD, major depression, mental health, omega-3 fatty acids, omega-6 fatty acids, nutrition.

ÚVOD

Duševné zdravie podľa WHO je „stav telesnej a duševnej pohody, v ktorom si jednotliviec uvedomuje svoje schopnosti, dokáže zvládnuť obvyklý životný stres, môže pracovať produktívne a úspešne a dokáže byť prínosom pre svoju spoločnosť“. Detské a adolescentné obdobie života je dôležité pre formovanie základov pre zdravý spôsob života v oblasti správneho stravovania, potreby fyzickej aktivity, zmysluplného trávenia voľného času, osobného rozvoja prostredníctvom života v rodine a širšej komunite, tj. mimo školu.

Mentálne, fyzické a sociálne zdravie reprezentuje základnú súčasť všeobecného blaha človeka. Tieto faktory sú úzko previazané a závislé jeden od druhého. Napríklad, zvyšujúca sa prevalencia depresívnej poruchy v západných krajinách v posledných rokoch sprevádza paralelne zvyšujúca sa prevalencia kardiovaskulárnych ochorení (KVO) spolu so zásadnou zmenou stravovacích zvyklostí. Z viacerých štúdií vyplýva, že napríklad depresívna porucha a KVO majú niektoré patofyziologické charakteristiky a rizikové faktory rovnaké, ako napr. zvýšená tvorba prozápalových cytokínov, endotelová dysfunkcia, zvýšená hladina homocysteínu, abnormality v krvnom prietoku (hypoperfúzia v limbickom systéme a prefrontálnom kortexe u depresie) a znížený metabolizmus glukózy (napr. u depresie je to znížená utilizácia glukózy v niektorých oblastiach mozgu, ktorá negatívne koreluje so závažnosťou symptómov).¹ Toto všetko hypoteticky podčiarkuje význam environmentálnych faktorov v mentálnych a KVO ochoreniach. Jeden z faktorov, ktorý by mohol vysvetliť paralely v týchto ochoreniach, by mohol súvisieť s dramatickou zmenou spôsobu stravovania a príjmu polynenasýtených mastných kyselín (PUFAs, polyunsaturated fatty

acids) v prospech nasýtených mastných kyselín (MK) a so zvýšeným pomerom omega-6 MK ku omega-3 MK v posledných 150–180 rokoch.

Hlavným zdrojom potravy u našich predkov pred poľnohospodárskou a priemyselnou revolúciou v polovici 19. storočia bolo chudé mäso, ryby, zelené listnaté rastliny, ovocie a rôzne bobuľoviny. Potrava obsahovala len málo obilnín a sacharidov a sladilo sa medom. Na tento typ stravy bola zariadená naša genetická výbava, ktorá riadila v tomto kontexte metabolizmus človeka. Najmä v posledných 150 rokoch sa však zaznamenal dramatický odklon od potravy, na ktorú bol ľudský organizmus po tisícročia geneticky programovaný a adaptovaný. Po priemyselnej a poľnohospodárskej revolúcii ľudia menili spôsob obživy, cereálie sa stali hlavnou súčasťou potravy, menilo sa výrazne zloženie tukov, zvýšil sa príjem omega-6 MK a pomer omega-6 MK ku omega-3 MK sa zmenil z pôvodných 1 : 1 na 15–16 : 1. Na rozdiel od našich dávnych predkov, kedy 90 % potravy tvorila veľmi široká škála rôznych rastlín, dnes sú hlavnou zložkou potravy cereálne zrná, najmä pšenica, kukurica a ryža. Tieto zmeny v stravovaní viedli a vedú k rozvoju a nárastu viacerých ochorení, ako sú KVO, diabetes mellitus a psychické poruchy. Viaceré epidemiologické a experimentálne štúdie zdôraznili možnú úlohu omega-3 MK v prevencii a liečbe psychických porúch, ako je depresívna porucha,^{1–5} hyperkinetická porucha aktivity a pozornosti (ADHD),^{6,7} schizofrénia.^{7,8}

Každý, kto pozoruje deti, vie, že dramaticky menia správanie, ak sú hladné. Pričom sa predpokladá, že deti získavajú potravou dostatočné, skôr nadmerné množstvo kalórií. Toto však nezaručuje, že mozog dostáva z potravy dostatočné množstvo látok potrebných pre správnu fun-

kciu mozgu. Takýto nedostatok základných zložiek potravy, medzi ktoré patria najmä jód, folát, vitamíny B, železo, zinok, mikronutrienty a omega-3 mastné kyseliny, môže vyústiť v poruchy správania a a nesprávny fyzický a duševný vývoj.⁶

Zvyšujúce sa informácie z oblasti neurofyziológie a neuropatológie poukazujú na významnú úlohu polyneenasýtených mastných kyselín (PUFAs, polyunsaturated fatty acids) s 20 a viac uhlíkmi v molekule v ochrane nervových buniek pred oxidačným poškodením, v kontrole zápalovej odpovede buniek, regulácii neurogenézy a udržiavania funkcie nervových buniek a sú významné pre správny rast, fyzický aj psychický vývoj detí. Nedostatok omega-3 mastných kyselín môže ovplyvniť hladinu neurotransmiterov (serotonínu) v kritickom štádiu vývoja nervového systému, môže limitovať reguláciu limbického systému mozgu, odpoveď sympatiku na stres a zníženie variability srdcovej frekvencie, čo môže spätne ovplyvniť behaviorálnu dysreguláciu.⁹

Na Slovensku vzrastá počet samovrážd a depresívnych stavov, najmä v adolescencii. Príčinou sú často zlé výsledky v škole, užívanie tabaku, alkoholu, omamných a psychotropných látok, poruchy výživy a neusporiadané rodinné zázemie.

Duševné poruchy sú podľa odborníkov u nás na treťom mieste medzi chorobami spôsobujúcimi invalidizáciu. Predpokladá sa, že v roku 2020 bude depresia druhou najrozšírenejšou chorobou po KVO vo svete.¹ Táto prognóza súčasne predpokladá významnú finančnú záťaž štátneho rozpočtu z dôvodu ekonomicky náročnej liečby ako aj straty z dôvodu práceneschopnosti psychiatrických pacientov, alebo rodičov detí s psychickou poruchou.

Odborníci zo Spoločnosti pre výskum vplyvu výživy na psychický stav (International Society for Nutritional Psychiatry Research) označili súčasnosť za obdobie rozpoznanie významu výživy a výživových doplnkov v psychiatrii a podporili názor o hlavnej úlohe diéty pre fyzické a mentálne zdravie. Výživová medicína by mala byť hlavným elementom psychiatrickej praxe so súbehom vzdelávania, postupu a podpory zdravia. Lepšie vzdelávanie rodičov, všeobecnej populácie, ale aj lekárov o úlohe výživy a jednotlivých jej zložiek na mozog a jej vzťah k duševnému zdraviu je zásadne potrebné a nevyhnutné.

Nárast problematiky duševných porúch je na jednej strane dôsledok demografického starnutia ľudstva a predlžovania veku a na druhej strane dôsledok zmeny životného štýlu a tempa, spôsobu života a schopnosti vyrovnávať sa so záťažovými situáciami. To všetko vedie k tomu, že sa na duševné poruchy pozerá ako na epidémiu 21. storočia. V súčasnosti trpí duševnou poruchou asi 400 miliónov ľudí. Dnes je najfrekvencovanejšou psychickou poruchou depresia. Trpí ňou na svete asi 121 miliónov ľudí. Najrizikovejšou skupinou sú ľudia v produktívnom veku, a čo je alarmujúce, trpí ňou aj mládež a deti.¹⁰ Na Slovensku navštívi psychiatra ročne 250 000 ľudí, ak každý z nich pochádza zo štvorčlennej rodiny, má každý rok s duševnou chorobou bezprostrednú skúsenosť milión ľudí.

MAJÚ MASTNÉ KYSELINY VPLYV NA DUŠEVNÉ ZDRAVIE?

V roku 1998 Hibbeln (1998)¹¹ objavil nepriamy vzťah medzi konzumáciou rýb a ročnou prevalenciou **depresívnej poruchy**. Avšak z iných prác vyplýva, že konzumáciou rýb sú na prevenciu pred depresiou citlivé ženy a nie muži. Podobne sa zistil vzťah medzi porušením rovnováhy medzi omega-6/omega-3 MK a depresiou. Z viacerých štúdií vyplýva, že podávanie eikozapentaénovej (EPA) a dokozahexaénovej (DHA) kyseliny má pozitívny účinok na psychické poruchy,¹² napr. predlžuje remisiu a znižuje riziko relapsu u pacientov s bipolárnou poruchou.¹³ Metaanalýza 14 štúdií dokázala, že u pacientov s depresiou je hladina omega-3 MK signifikantne znížená.¹⁴ Iná metaanalýza 5-tich klinických štúdií potvrdila účinok omega-3 MK na bipolárnu depresiou, ale nie na bipolárnu mániu. Pričom účinné sú suplementy, ak obsahujú viac ako 60 % EPA.¹⁵ Presná odpoveď na otázku, prečo je účinnejšia EPA v porovnaní s DHA omega-3 MK, nie je celkom známa. Mohlo by to súvisieť s výraznejším protizápalovým účinkom EPA ako DHA.

Podobne sa potvrdil pozitívny **účinnok omega-3 MK na symptómy ADHD**, a to buď ako monoterapia, alebo ako adjuvant k farmakologickej intervencii.⁶ Dostatočný prísun omega-3 MK už v gravidite a počas kojenia môže znížiť riziko výskytu ADHD v detskom a adolescentnom veku.¹⁶ Metaanalýza 10 štúdií s celkovo hodnotených 699 detí s ADHD vyhodnotila signifikantný pozitívny účinok na symptómy ADHD účinkom podávanej EPA.¹⁷ V Cochrane databáze a review¹⁸ analyzovali 13 štúdií. V inej meta analýze Puri a Martins¹⁹ analyzovali 18 štúdií, z ktorých vyplýva zníženie kombinovaných symptómov ADHD, avšak len hodnotenie rodičmi dosiahlo štatistickú významnosť. Okrem toho, dlhodobé podávanie EPA a GLA (gama linolénovej kyseliny) signifikantne znížilo nepozornosť, avšak neovplyvnilo symptómy hyperaktivity a impulzivity.

U pacientov so **schizofréniou** sa v poslednom období sústredila pozornosť na úlohu zápalovej odpovede v patofyziológii tohto chronického ochorenia. Keller et al. sa zamerali v prehľadnej práci²⁰ na účinok medikácie s protizápalovým účinkom na symptómy schizofrénie podávané väčšinou ako adjuvantná terapia. Okrem nesteroidných protizápalových látok, ako sú inhibitory cyklooxygenázy-2, acylpyrín, neurosteroidy, analyzovali aj účinok omega-3 MK. Peet et al.²¹ zistili pozitívny účinok po 8 týždňoch podávania 2 g EPA/deň. Avšak podávanie DHA (2 g/deň) alebo placebo nepreukázalo účinok. Emsley et al.²² podobne v zaslepenej a placebo kontrolovanej štúdií ukázali redukciu pozitívnych aj negatívnych symptómov po trojmesačnom podávaní etylesteru EPA. Ammingen et al.²³ zistili zníženie rizika progresie po podávaní 1,2 g omega-3 MK po dobu 3 mesiacov pacientom so schizofréniou. V prehľadnej práci z Cochrane databázy²⁴ porovnali účinok samotnej EPA a jej esteru na symptómy schizofrénie, avšak autori uvádzajú, že nie je možné vyvodit' klinické závery a poznatky sú na experimentálnej úrovni. Z tohto prehľadu však vyplýva, že dávky antipsychotík boli znížené pri súbežnom podávaní omega-3 MK. Niekoľko prác prezentovalo zistenie nevýznamných poznatkov.²⁵

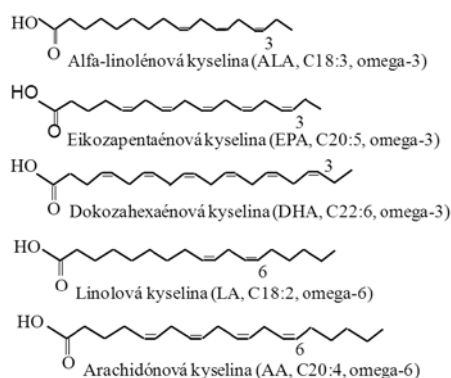
ČO VIEME O MASTNÝCH KYSELINÁCH A ICH VPLYVU NA MENTÁLNE ZDRAVIE?

Mastné kyseliny (MK) (fatty acid, FA) sú monokarboxylové kyseliny, ktoré sa nachádzajú prevažne viazané v lipidoch.

MK majú viac ako 10 uhlíkov v molekule a môžu byť nasýtené a nenasýtené. Nenasýtené MK s obsahom viac nenasýtených (dvojitých) väzieb (polyunsaturated fatty acid, PUFA) sa delia do niekoľkých skupín podľa polohy prvej dvojitej väzby od tzv. *n* konca (ω , omega konca) reťazca MK (posledný uhlík od karboxylovej skupiny, $-\text{COOH}$): i) **omega-3** MK (napr. kyselina linolénová, C18:3, alpha linolenic acid, ALA; kyselina eikozapentaénová, EPA, C20:5; kyselina dokozaheptaénová, DHA, C22:6); ii) **omega-6** MK (napr. kyselina linolová, C18:2, linoleic acid, LA; kyselina arachidónová, AA, C20:4); iii) **omega-9** MK (kyselina olejová, C18:1, oleic acid); (obr. 1).

Bunkové membrány nervových buniek sú zložené z glycerofosfolipidov, sfingolipidov, cholesterolu a bielkovín. Zloženie membrán nervových buniek výrazne ovplyvňuje vlastnosti membrán a tým aj celých buniek a funkciu mozgu a centrálného nervového systému (CNS).

Mastné kyseliny a iné lipidy sa do organizmu dostávajú exogénne potravou, alebo sa syntetizujú endogénne v malom množstve priamo v bunkách. Cirkulujúce MK v plazme sa získavajú z potravy,²⁶ prevažne z triacylglycerolov po hydrolyze lipázami. Koncentrácia MK v plazme je výsledkom dvoch protichodných procesov: zisku MK z potravy alebo ich endogénnej syntézy a spotreby

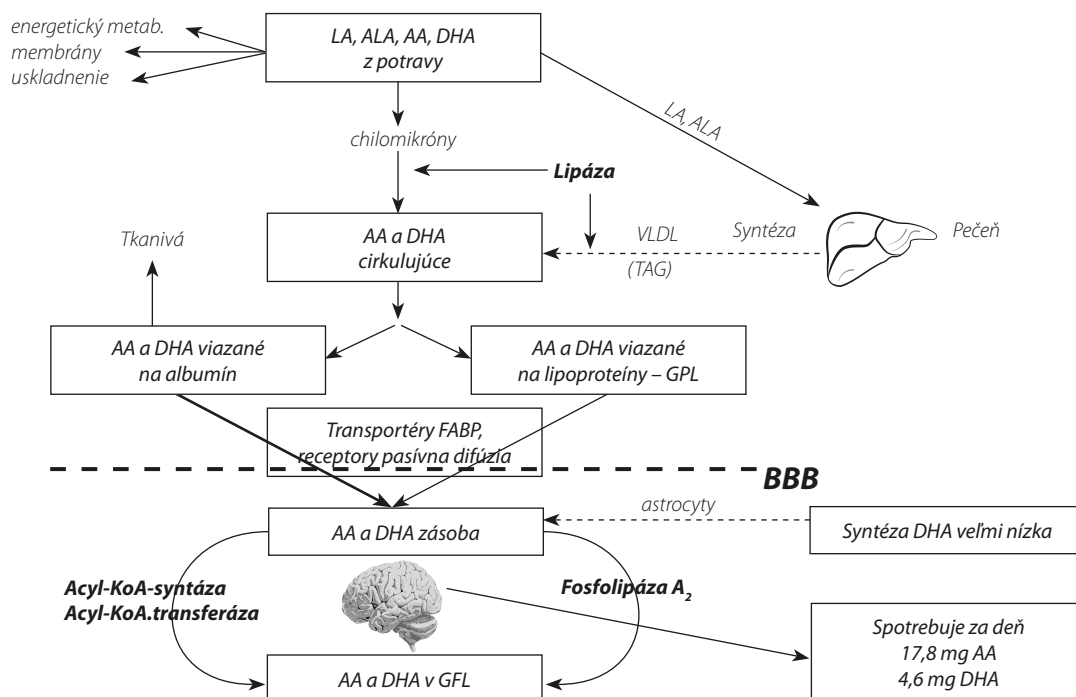


Obr. 1. Omega-3 a omega-6 mastné kyseliny

MK na tvorbu energie, ich inkorporácie do bunkových membrán a ich uskladnenie (obr. 2).

Medzi esenciálne MK získavané z potravy z triacylglycerolov patria:

- LA (omega-6 MK, obsiahnutá najmä v rastlinných olejoch, ako je slnečnicový, repkový, konopný, sójový a kukuričný olej, alebo olej z boráku lekárskeho a z pupalky dvojročnej či bodliakový olej). Menej LA je v oleji z ľanových semienok. Omega-6 MK obsahuje aj tofu, mandle, vlašské orechy, semenka čiernej ríbezle). Okrem esenciálnej LA, medzi omega-6 MK patrí **kyselina arachidónová**, C20:4 (AA), ktorú môže organizmus človeka v malom množstve syntetizovať z LA pomocou desaturačných a elongačných enzýmov.
- ALA (omega-3 MK nachádzajúca sa najmä v tučných rybách ako losos, tuniak sled, makrela, sardely alebo sardinky, ale aj v semenkách ľanu, konope a vo vlašských



Obr. 2. Transport AA a DHA do mozgu

Pozn.: AA – kyselina arachidónová, BBB – hematoencefalická bariéra (Blood Brain Barrier), DHA – kyselina dokozaheptaénová, LA – kyselina linolová, ALA – kyselina alfa linolénová, FABP – proteín viažuci mastné kyseliny (fatty acid binding protein), GFL – glycerofosfolipid, TAG – triacylglycerol, VLDL – lipoproteíny s veľmi nízkou hustotou (very low density lipoprotein)

orechoch a v niektorých druhoch zeleniny, ako je kel, špenát, šaláty). Malé množstvo ALA sa do organizmu dostáva aj k konzumovaného kuracieho a hovädzieho mäsa. K najdôležitejším omega-3 MK patria **kyselina eikozapentaénová, C20:5 (EPA)** a najviac nenasýtená MK **kyselina dokozahexaénová, C22:6 (DHA)**, ktoré sa môžu v organizme tiež v malom množstve syntetizovať z kyseliny ALA, a to pomocou rovnakých desaturáčnych a elongačných enzýmov ako u kyseliny AA.

Hlavným miestom syntézy AA a DHA z LA a ALA potrebných pre mozog v ľudskom organizme je pečeň. Syntéza sa uskutočňuje na endoplazmatickom retikule a dokončuje sa na peroxizómoch buniek. Avšak, na rozdiel od iných cicavcov, u ľudí je tvorba DHA z ALA veľmi pomalá a predstavuje asi len 0,5 % z celkového množstva získanej ALA potravou (1–1,5 g/deň). Syntéza DHA vyžadujú tie isté desaturázy ako syntéza AA, ktoré sú v neustálej vzájomnej kompetícii.²⁷

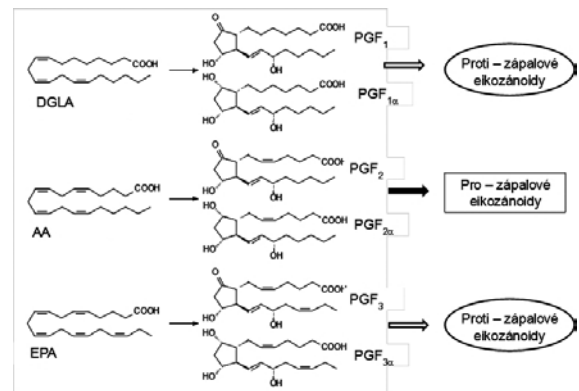
Polynenasýtené mastné kyseliny sa z potravy prenášajú do pečene, kde sa z LA a ALA syntetizujú AA a DHA a ukladajú sa vo VLDL v podobe triacylglycerolov. Z TAG sa uvoľňujú účinkom lipáz. Cirkulujúce mastné kyseliny AA a DHA sa prenášajú krvou naviazane na albumín, prípadne na glycerofosfolipidy lipoproteínov. Do nervových buniek prechádzajú cez hematoencefalickú bariéru (BBB, Blood-Brain-Barrier) pasívnou difúziou, pomocou rôznych bielkovinových transportérov a receptorov (obr. 2).

Mozog má iné zastúpenie lipidov, ako je v krvi. Distribúcia MK je tiež odlišná od ostatných orgánov a krvi. V mozgu je relatívne málo linolovej a alfa-linolénovej kyseliny a viac nasýtených kyselín s 18 uhlíkmi a menej so 16 uhlíkmi v porovnaní s ostatnými tkanivami. Z omega-3 mastných kyselín je zastúpená najmä DHA v sivej hmote vo fosfatidyletanolamíne a fosfatidylseríne (menej vo fosfatidylcholíne) a málo v myelíne. Avšak EPA je prítomná len v stopových množstvách.²⁸

DHA sa môže syntetizovať aj v mozgu, avšak jej rýchlosť v porovnaní s pečeňou je veľmi nízka. Zabudovanie DHA/EPA do glycerofosfolipidov membrán buniek je v kompetícii so zabudovaním AA. DHA v bunkových membránach mozgu ovplyvňuje mnohé vlastnosti membrány, ako je hrúbka dvojvrstvy, voľný objem acylových reťazcov, teplota fázevého prechodu, laterálna separácia membránových lipidov do DHA-rich/cholesterol-poor a opačne DHA-poor/cholesterol-rich oblasti a tvorba lipidových mikrodomén (raft) zodpovedných za moduláciu a integráciu prenosu signálu.^{29,30} DHA v membráne nervových buniek ovplyvňuje jej fluiditu, čím ovplyvňuje aktivitu integrálnych membránových proteínov, iónových kanálov a neurotransmiterových receptorov.

Hlavnou príčinou škodlivosti kyseliny arachidónovej v porovnaní s omega-3 MK je tvorba pro-zápalových eikozánoidov, zatiaľ čo z EPA sa syntetizujú proti-zápalové eikozánoidy (obr. 3). Štruktúry pro-zápalových a proti-zápalových eikozánoidov tvorených z AA, EPA a prekursoru syntézy AA, kyseliny dihomogama-linolénovej (DGLA) sú na obr. 3. Pričom pro-zápalové eikozánoidy majú párny počet dvojitých väzieb a proti-zápalové eikozánoidy majú nepárny počet dvojitých väzieb.

Okrem toho, z DGLA sa syntetizujú, okrem proti-zápalových PGF₁, aj ďalšie proti-zápalové eikozánoidy, ako je tromboxán TXA₁. Z omega-3 mastnej kyseliny, EPA sa okrem

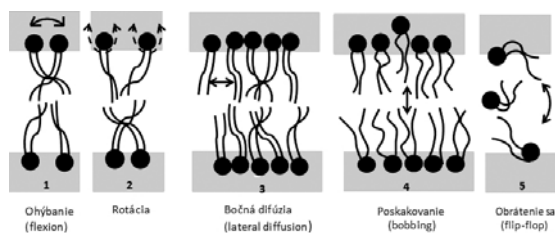


Obr. 3. Pro-zápalové a proti-zápalové eikozánoidy tvorené z AA, EPA a DGLA

Pozn.: PG – prostaglandín, AA – kyselina arachidónová, EPA – kyselina eikozapentaénová, DGLA – kyselina dihomogama-linolénová

proti-zápalových PGF₃ syntetizujú aj proti-zápalové eikozánoidy tromboxán TXA₃ a leukotrién LT₅.³¹ Navyše, z kyseliny EPA a DHA sa syntetizujú tzv. **resolvíny a protektíny**, ktoré blokujú tvorbu pro-zápalových prostanoidov. Resolvíny prvýkrát opísal Prof. Charles N. Serhan ako oxigenačné produkty kyseliny EPA (E séria) a DHA (D séria), ktoré sa vyskytujú v mieste zápalu v nanomolových a pikomolových koncentráciách. Tieto látky boli izolované z exudátu zo zápalového miesta (resolving inflammatory exudate).³² Resolvíny sa študujú v posledných rokoch najmä v súvislosti s KVO. Sú to najmä etanolamid kyseliny dokozahexaénovej (DHEA) a derivát inhibujúci COX2, podobne ako to robí kyselina octová uvoľnená z acylpyrínu pri inhibícii COX1 (aspirin-triggered form of protectins, ATPD1). Tieto látky blokujú chemotaxiu PMNL, redukujú expresiu P-selektínu, adhéziu tromboxánov na leukocyty, čím ochraňujú orgány pri ischemicko-reperfúznom poškodení. ATPD1 znižuje transendotelovú migráciu PMNL a zvyšuje eferocytózu apoptických PMNL makrofágmi.³³ Či tieto proti-zápalové a imunoregulačné účinky nájdu uplatnenie aj pri zápalových odpovediach nervového tkaniva v mozgu, ukážu ďalšie výskumy.

Omega-3 MK môžu prispievať k ochranným účinkom na bunky CNS nielen prostredníctvom biochemických procesov, ale aj mechanickým/biofyzikálnym mechanizmom cez ovplyvnenie **fluidity (tekutosti) bunkových membrán** nervových buniek. Pod fluiditou membrány rozumieme voľnosť pohybu hydrofóbných reťazcov MK v dvojvrstve biologickej membrány. Zvyšky reťazcov MK vo vnútri membrány môžu vykonávať v závislosti od štruktúry (dĺžka reťazca, počet dvojitých väzieb) kývavý pohyb – ohýbanie, rotáciu, bočnú difúziu, poskakovanie a prevrátenie sa – flip-flop (obr. 4). Zmena vo fluidite membrány má za následok zmenu vlastností membrány a jej funkcie, ako je hustota, väzobná afinita neurotransmiterov a neurohormónov vrátane serotonínu, noradrenalínu a dopamínu. Zlepšenie fluidity membrány všeobecne súvisí so znížením pomeru: nasýtených fosfolipidov k nenasýteným, sfingomyelínu ku fosfatidylcholínu, cholesterolu ku fosfolipidom.³⁴ Fluiditu membrány zvyšujú viac nenasýtené MK a znižujú nasýtené MK a cholesterol. Dlhšie polynenasýtené MK viac fluidizujú membránu ako kratšie MK (potrebujú viac miesta pre kývavý pohyb hydrofóbného reťazca v membráne). Okrem toho, dlhšie



Obr. 4. Pohyb hydrofóbných reťazcov MK v biologickej membráne

MK zabudované v membráne (napr. DHA) prispievajú k väčšej veľkosti lipoproteínových častíc LDL a HDL pre ktoré je charakteristický ateroprotektívny účinok.^{35,36}

Avšak vyššie dávky omega-3 MK môžu vykazovať aj nežiaduce vedľajšie účinky. Medzi ne patrí zvýšené riziko krvácania, napr. do gastrointestinálneho traktu alebo do mozgu (náhla cievna mozgová príhoda). Pre pacientov s plánovanou operáciou sa odporúča 3–7 dní pred operáciou vynechať konzumáciu polynenasýtených mastných kyselín. Gastrointestinálny diskomfort môže zahŕňať riedku stolicu, hnačky, nevoľnosť, zvracanie a nechutenstvo. Niektoré prejavy sa odstránia, ak sa MK konzumujú s jedlom. Chronické podávanie MK môže spôsobiť nedostatok vitamínu E, preto niektorí klinici odporúčajú aj doplnkové podávanie vitamínu E, obzvlášť pri vyšších dávkach polynenasýtených MK. Avšak, pozorované vedľajšie účinky sú väčšinou zaznamenané u dospelých, preto profil prípadných vedľajších účinkov u detí môže byť odlišný od profilu u dospelých.⁶

ODPORÚČANIA

Komisia pre výskum a liečbu psychických porúch Americkej psychiatrickej spoločnosti vydala odporúčanie konzumácie minimálne 1 g omega-3 MK denne so zovšeobecnením pozitívneho účinku pre celkové zdravie. Register FDA (Food and Drug Administration) označil dávky omega-3 MK dospelým do 3 g denne za bezpečné a European Food Safety Authority označila za bezpečné užívanie omega-3 MK (EPA + DHA + dokozapentaénová kyselina) maximálne 5 g denne – (majú status GRAS – Generally Recognized As Safe).⁶ Avšak pre deti špecifikácie neboli uverejnené. Pre tehotné a dojčiacie ženy sa odporúča denná dávka 200 mg DHA pre správny vývoj nervového systému dieťaťa, avšak autori nešpecifikujú dávky pre deti a adolescentov.³⁷ EFSA (European Food Safety Authority) odporúča minimálny denný príjem 250 mg omega-3 MK pre dospelých. Všeobecné odporúčania pre konzumáciu EPA a DHA (GOED – Global Recommendations for EPA and DHA Intake, Rev 16 April 2014) odporúčajú pre dospelých Európanov konzumáciu minimálne 250 mg EPA + DHA denne, pre tehotné a dojčiacie ženy minimálne 100–200 mg DHA/deň, pre deti 7–24 mesiacov minimálne 100 mg DHA/deň a pre deti 2–18 rokov minimálne 250 mg EPA + DHA/deň. Okrem toho Európska kardiologická spoločnosť odporúča konzumáciu rýb minimálne 2krát týždenne (z toho aspoň 1krát olejovité ryby) a obzvlášť pre pacientov s TAG viac ako 150 mg/dl = 1,7 mmol/l).

V prípade psychických porúch sa odporúča zloženie omega-3 MK s minimálnym obsahom 60 % EPA a 40 %

DHA. Treba si však uvedomiť, že fajčenie inhibuje absorpciu omega-3 MK do erytrocytov.

Deťom, ktoré netolerujú rybaciú chuť, treba dodávať omega-3 MK v podobe suplementov. Na trhu je dostať viacero dostupných prípravkov buď ako emulzie, alebo kapsuly (tobolky). Odporúča sa sledovať v príbalovom letáku obsah omega-3 MK a ich zloženie (pomer EPA a DHA). Kapsuly (tobolky) a emulzie nemajú rovnakú schopnosť sa absorbovať zažívacím traktom. Lepšie sa absorbujú omega-3 MK z emulzie v porovnaní s ich absorpciou z triacylglycerolov z rybieho oleja obsiahnutého v kapsuliach. Navyše, emulzia umožňuje upraviť chuť pridaním rôznych príchutí a zlepšuje prístup lipáz, enzýmov potrebných na uvoľnenie MK z lipidov.³⁸

ZÁVER

- Zmena stravovania po priemyselnej a poľnohospodárskej revolúcii pred asi 150–180 rokmi vyústila v prudký nárast kardiovaskulárnych (KVO) a iných ochorení a v neskorších rokoch aj psychických ochorení. KVO a psychické poruchy majú viacero spoločných patofyziologických znakov – zvýšenú tvorbu pro-zápalových cytokínov, endotelovú dysfunkciu, zvýšenú tvorbu homocysteínu, abnormality v prietoku krvi (u depresie je to hypoperfúzia v limbickom systéme a prefrontálnom kortexe), zníženú utilizáciu glukózy. Znamená to, že tieto tak rozdielne ochorenia majú určitého spoločného menovateľa. Tým je zmena pomeru konzumovaných omega-6 ku omega-3 mastných kyselín.
- Podávanie omega-3 MK je bezpečné, jednoduché a relatívne lacné.
- Vysoké a chronické dávky môžu vykazovať vedľajšie nežiaduce účinky – dyskomfort GITu (riedka stolica, hnačky, nevoľnosť, zvracanie, nechutenstvo), krvácanie do gitu, prípadne do mozgu (odporúča sa suplementáciu prerušiť 3–7 dní pred operačným zákrokom), nedostatok vitamínu E (odporúča sa doplnková suplementácia). Mnohé prejavy sa odstránia pri užívaní mastných kyselín s jedlom.
- Suplementy sú k dispozícii buď ako emulzie, alebo v podobe kapsúl/toboliek. Emulzie sa lepšie vstrebávajú, umožňujú lepší prístup lipáz a môže sa upraviť farba a chuť.
- Odporúča sa sledovať údaje na príbalovom letáku.
- Pomer omega-6 : omega-3 by nemal presiahnuť 5 : 1 (optimum je 2 : 1).
- Lepšie je prísun omega-6 znížiť, ako podávanie omega-3 MK zvýšiť.
- Kardiológovia odporúčajú pomer DHA : EPA = 2 : 1.
- Psychiatri odporúčajú pomer EPA : DHA = 3 : 2.
- Týždenne by sa mali konzumovať 2–3krát ryby (lepšie mastné).
- Minimálne denné dávky (Global Recommendations for EPA and DHA Intake zo 16. 4. 2014): dospelý Európan – 250 mg EPA + DHA, tehotné a dojčiacie ženy – 200–300 mg, deti 7–24 mesiacov – 100 mg DHA, deti 2–18 rokov – 250 mg EPA + DHA.^{1,2,6,29}

Podakovanie: Autori ďakujú p. L. Míkovej za pomoc pri spracovaní literatúry a p. M. Ebringerovej za pomoc pri kreslení obrázkov.

LITERATÚRA

- Grosso G, Galvano F, Marventano S, Malaguarnera M, Bucolo C, Drago F, Caraci F. Omega-3 fatty acids and depression: scientific evidence and biological mechanisms. *Oxid Med Cell Longev* 2014; Art no. 313570.
- Sinopoulos, AP. The importance of the ratio of omega-6/omega-3 essential fatty acids. *Biomed Pharmacother* 2002; 56 (8): 365–379.
- Lin PY, Su KP. A meta-analytic review of double-blind, placebo-controlled trials of antidepressant efficacy of omega-3 fatty acids. *J Clin Psychiatry* 2007; 68 (7): 1056–1061.
- Sublette ME, Ellis SP, Geant AL, Mann JJ. Meta-analysis of the effects of eicosapentaenoic acid (EPA) in clinical trials in depression. *J Clin Psychiatry* 2011; 72 (12): 1577–1584.
- Lin PY, Mischoulon D, Freeman MP, Matsuoka Y, Hibbeln J, Belmaker RH, Su KP. Are omega-3 fatty acids antidepressants or just mood-improving agents? The effect depends upon diagnosis, supplement preparation, and severity of depression. *Mol Psychiatry* 2012; 17 (12): 1161–1163; author's reply 1163–1167.
- Gow RV, Hibbeln JR. Omega-3 fatty acid and nutrient deficits in adverse neurodevelopment and childhood behaviors. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 2014; 23 (3): 555–590.
- Patrick RP, Ames BN. Vitamin D and the omega-3 fatty acids control serotonin synthesis and action, part 2: relevance for ADHD, bipolar, schizophrenia, and impulsive behavior. *FASEB J*, 2015; in press.
- Buoli M, Altamura AC. May Non-antipsychotic Drugs Improve Cognition of Schizophrenia Patients? *Pharmacopsychiatry* 2015; 48 (2): 41–50.
- Hibbeln JR, Ferguson TA, Blasbalg TL. Omega-3 fatty acid deficiencies in neurodevelopment, aggression and autonomic dysregulation: opportunities for intervention. *Int Rev Psychiatry* 2006; 18 (2): 107–118.
- Simopoulos AP, Robinson J. The omega diet. The lifesaving nutritional program based on the diet of the Island of Crete. New York: Harper Collins; 1999.
- Hibbeln JR. Fish consumption and major depression. *Lancet*, 351, 1998, 9110, 1213.
- Jiráček R, Zeman M. Vliv omega-3 a omega-6 mastných kyselin na psychické poruchy (The functions of omega-3 and omega-6 at polyunsaturated fatty acids on psychic disorders). *Čes a slov Psychiat* 2007; 103 (8): 420–426.
- Locke CA, Stoll AL. Omega-3 fatty acids in major depression. *World Rev Nutr Diet* 2001; 89: 173–185.
- Lin PY, Huang SY, Su KP. A meta-analytic review of polyunsaturated fatty acid compositions in patients with depression. *Biol Psychiatry* 2010; 68 (2): 140–147.
- Sarris J, Mischoulon D, Schweitzer I. Omega-3 for bipolar disorder: meta-analyses of use in mania and bipolar depression. *J Clin Psychiatry* 2012; 73 (1): 81–86.
- Konikowska K, Regulska-Ilow B, Rózańska D. The influence of components of diet on the symptoms of ADHD in children. *Rocz Panstw Zakł Hig* 2012; 63 (2): 127–134.
- Bloch MH, Qawasmi A. Omega-3 fatty acid supplementation for the treatment of children with attention-deficit/hyperactivity disorder symptomatology: systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2011; 50 (10): 991–1000.
- Gillies D, Sinn JKH, Lad SS, Leach MJ, Ross MJ. Polyunsaturated fatty acids (PUFA) for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 7, CD007986.
- Puri BK, Martins JG. Which polyunsaturated fatty acids are active in children with attention-deficit hyperactivity disorder receiving PUFA supplementation? A fatty acid validated meta-regression analysis of randomized controlled trials. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2014; 90 (5): 179–189.
- Keller WR, Kum LM, Wehring HJ, Koola MM, Buchanan RW, Kelly DL. A review of anti-inflammatory agents for symptoms of schizophrenia. *J Psychopharmacol* 2013; 27 (4): 337–342.
- Peet M, Brind J, Ramchand CN, Shah S, Vankar GK. Two double-blind placebo-controlled pilot studies of eicosapentaenoic acid in the treatment of schizophrenia. *Schizophr Res* 2001; 49 (3): 243–251.
- Emsley R, Myburgh C, Oosthuizen P, van Rensburg SJ. Randomized, placebo-controlled study of ethyl-eicosapentaenoic acid as supplemental treatment in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2002; 159 (9): 1596–1598.
- Amminger GP, Schäfer MR, Papageorgiou K, Klier CM, Cotton SM, Harrigan SM, Mackinnon A, McGorry PD, Berger GE. Long-chain omega-3 fatty acids for indicated prevention of psychotic disorders: a randomized, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 2010; 67 (2): 146–154.
- Joy CB, Mumby-Croft R, Joy LA. Polyunsaturated fatty acid supplementation for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 3, CD001257.
- Fenton WS, Dickerson F, Boronow J, Hibbeln JR, Knable M. A placebo-controlled trial of omega-3 fatty acid (ethyl eicosapentaenoic acid) supplementation for residual symptoms and cognitive impairment in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2001; 158 (12): 2071–2074.
- Visioli F, Crawford MA, Cunnane S, Rise P, Galli C. Lipid transport, dietary fats, and endogenous lipid synthesis: hypotheses on saturation and competition processes. *Nutr Health* 2006; 18 (2): 127–132.
- Salem N Jr, Pawlosky R, Wegher B, Hibbeln J. In vivo conversion of linoleic acid to arachidonic acid in human adults. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1999; 60 (5–6): 407–410.
- Cederholm T, Salem N Jr, Palmblad J. ω -3 fatty acids in the prevention of cognitive decline in humans. *Adv Nutr* 2013 4 (6): 672–676.
- Farooqui AA. Transport, synthesis, and incorporation of n-3 and n-6 fatty acids in brain glycerophospholipids. In: Farooqui AA. *Beneficial effects of fish oil on human brain*. Springer science & Business Media, LLC 2009: 47–78.
- Ma DWL, Seo J, Switzer KC, Fan YY, McMurray DN, Lupton JR, Chapkin RS. n-3 PUFA and membrane microdomains: a new frontier in bioactive lipid research. *J Nutr Biochem* 2004; 15: 700–706.
- Trebatická J, Vaváková M. Využitie omega mastných kyselín v pedopsychiatrii. *Pediatr prax* 2015; 16 (3): 95–99.
- Serhan CN, Yacoubian S, Yang R. Anti-inflammatory and proresolving lipid mediators. *Annu Rev Pathol* 2008; 3: 279–312.
- Shinohara M, Mirakaj V, Serhan CN. Functional Metabolomics Reveals Novel Active Products in the DHA Metabolome. *Front Immunol* 2012; 17 (3): 81.
- Yao JK, van Kammen DP. Red blood cell membrane dynamics in schizophrenia. I. Membrane fluidity. *Schizophr Res* 1994; 11 (3): 209–216.
- Oravec S, Dukát A, Gavorník P, Lovásová Z, Gruber K. Atherogenic normolipidemia – a new phenomenon in the lipoprotein profile of clinically healthy subjects. *Neuro Endocrinol Lett* 2011; 32 (3): 317–321.
- Muchová, J, Andrežalová L, Oravec S, Nagyová Z, Garaiova I, Ďuračková Z. HDL subfractions and paraoxonase in children, nepublikované výsledky.
- Freeman MP. Omega-3 fatty acids and perinatal depression: a review of the literature and recommendations for future research. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2006; 75 (4–5): 291–297.
- Raatz SK, Redmon JB, Wimmergren N, Donadio JV, Bibus DM. Enhanced absorption of n-3 fatty acids from emulsified compared with encapsulated fish oil. *J Am Diet Assoc* 2009; 109 (6): 1076–1081.