

Omega-3 mastné kyseliny nezbytné pro centrální nervový systém

MUDr. Jiří Slíva, Ph.D.

Ústav farmakologie 3. LF UK, Praha

Omega-3 polynenasycené mastné kyseliny jsou vysoce ceněné pro svůj blahodárný vliv na lidské zdraví. V přítomném článku je kladen důraz na zmapování jejich přínosu z pohledu psychiatrických onemocnění (zejména deprese), nicméně jsou intenzivně studovány prakticky napříč všemi odvětvími medicíny.

Klíčová slova: polynenasycené mastné kyseliny, PUFA, omega-3, kyselina dokosaheptaenová, DHA, kyselina eikosapentaenová, EPA, poruchy nálad, deprese.

Omega-3 fatty acids essential to the central nervous system

Omega-3 polyunsaturated fatty acids (FA) are highly valued for their beneficial effects on human health. The article focuses on mapping their benefits from the point of view of psychiatric illnesses (namely depression), however, they are intensively studied practically across all branches of medicine.

Key words: polyunsaturated fatty acids, PUFA, omega-3, docosahexaenoic acid, DHA, eicosapentaenoic acid, EPA, mood disorders, depression.

Úvod

Poprvé na příznivé účinky nenasycených mastných kyselin (MK) bylo upozorněno již v 70. letech minulého století, kdy dánští vědci Bang a Dyerberg při hodnocení zdravotního stavu Inuitů (populace žijící za severním polárním kruhem v oblasti Grónska, Kanady, Aljašky a severovýchodní Sibiře) zaznamenali výrazně nižší výskyt srdečně-cévních onemocnění, cukrovky či např. astmatu. Dosud jediným a nejpravděpodobnějším vysvětlením je konzumace stravy bohaté právě na omega-3 nenasycené MK, které jsou mimo jiné bohatě zastoupeny v těle mořských živočichů, tedy nejenom ryb, ale i tzv. mořských plodů apod.

Omega-3 mastné kyseliny (s první dvojnou nenasycenou vazbou na třetím uhlíkovém atomu metylového konce molekuly), spolu s omega-6 MK (s první dvojnou vazbou na šestém atomu uhlíku tohoto konce molekuly), patří do skupiny esenciálních nenasycených MK. Strava

západoevropského typu obsahuje velký podíl omega-6 MK, jejichž zdrojem jsou rostlinné oleje, bohaté na kyselinu linolovou. U člověka ovšem chybí enzymy, které by umožňovaly konvertovat omega-6 MK na omega-3 MK, které je proto třeba dodávat ve stravě. Do této skupiny patří kyselina α -linolenová (ALA; 18 : 3), jež je obsažena v některých rostlinách, například v sóji, či kyselina eikosapentaenová (EPA; 20 : 5) a kyselina dokosaheptaenová (DHA; 22 : 6), obsažené zejména v tělech mořských živočichů. Ideální poměr omega-6 : omega-3 MK v lidském těle je 1 : 1.

Mechanismus působení omega-3 mastných kyselin

Mechanismů, resp. postulátů, kterými je možné vysvětlit příznivý vliv omega-3 MK na lidské zdraví, je celá řada – z odborné literatury lze shrnout tyto jako nejvýznamnější (1):

- mají příznivý vliv na metabolismus tuků a buněčné membrány;

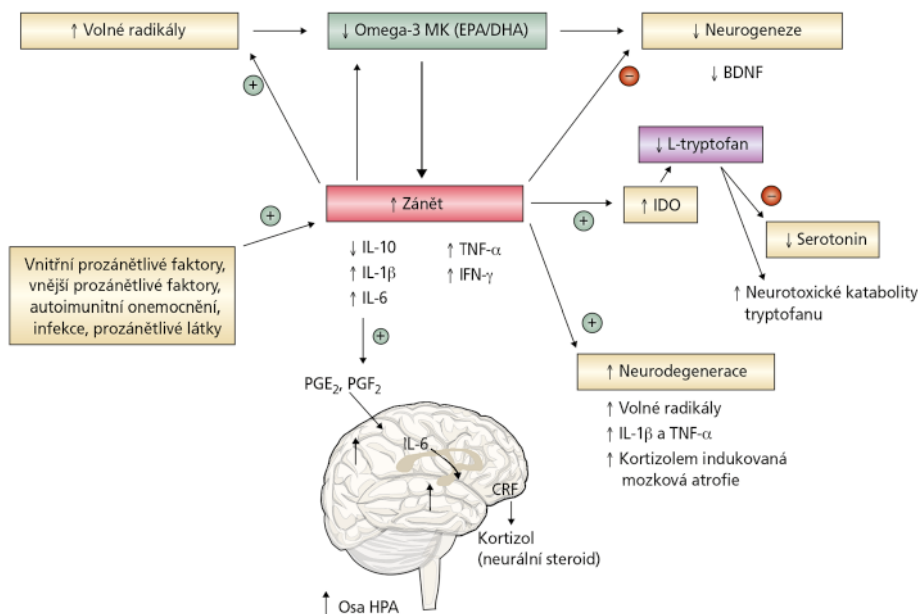
- omega-3 i omega-6 MK (např. 20 : 4, AA) jsou významnou součástí buněčných membrán a slouží jako prekurzory eikosanoidů (prostaglandiny, leukotrieny a tromboxany);
- eikosanoidy vzniklé z omega-3 MK mají protizánětlivý, antiaterogenní, antitrombotický, antiarytmický a vazodilatační účinek;
- eikosanoidy vzniklé z omega-6 MK mají spíše účinek prozánětlivý a protrombotický;
- vzájemná kompetice mezi omega-3 a omega-6 MK vede k tvorbě eikosanoidů příznivějších pro náš organismus (mj. tvorba tzv. resolvinů – tj. zánět potlačujících mediátorů); zlepšují dysfunkce endotelu;
- snižují hladinu triglyceridů;
- mají antioxidační účinek;
- podporují mitochondriální respirační cyklus prostřednictvím stimulace syntézy koenzymu Q10;
- mohou ovlivňovat NK-buňky, monocyty a lymfocyty;
- mohou ovlivňovat interleukiny či TNF- α ;

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

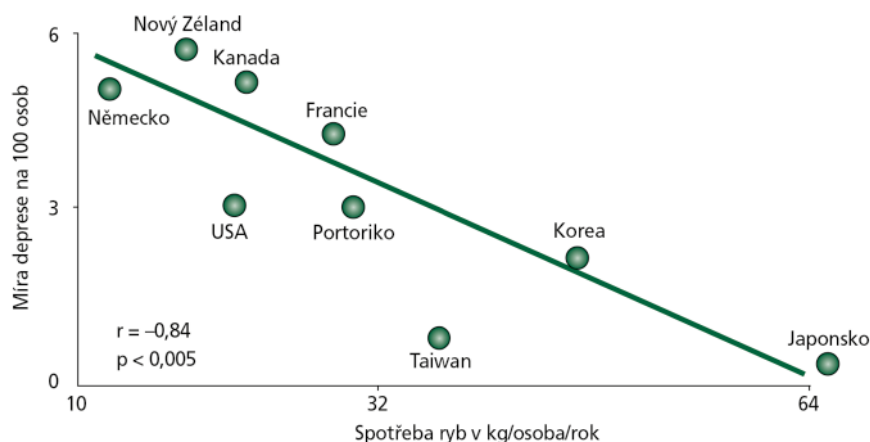
MUDr. Jiří Slíva, Ph.D., jiri.sliva@lf3.muni.cz

Ústav farmakologie 3. LF UK, Ruská 87, 100 00 Praha

Převzato z: Farmakoterapie 2019; 15(1): 100–104

Obr. 1. Zánět a mechanismus vzniku neurodegenerativních změn u deprese (podle 32)

BDNF – mozkový neurotrofický faktor; CRF – hormon uvolňující kortikotropin; HPA – osa hypothalamus-hypofýza-nadledvinky; INF – interferon; IL – interleukin; MK – mastné kyseliny; PGE2 – prostaglandin E2; PGF2 – prostaglandin F2; TNF – tumor nekrotizující faktor; IDO – indolamin-pyrrol-2,3-dioxygenáza

Obr. 2. Spojitost mezi spotřebou ryb a výskytem deprese (podle 33)

- jsou nezbytné pro zdravý vývoj CNS a očního pozadí;
- DHA působí neuroprotektivně zvýšením intracelulární koncentrace fosfatidylserinu;
- mohou inhibovat HMG-CoA reduktázu či ACE.

Význam omega-3 mastných kyselin pro CNS

Význam omega-3 mastných kyselin bývá nejvíce skloňován v rámci kardiovaskulárních indikací, u nichž jsou akcentovány jejich vlastnosti antitrombotické a hypolipidemické. Nejen ve zvířecích modelech, ale i v klinických studiích se navíc dlouhodobá suplementace omega-3 MK po dobu několika měsíců ukázala jako antiaterogenní. Kyseliny se začleňují do již vytvořených ateroskle-

rotických plátů a tyto pláty se následně (na rozdíl od plátů vzniklých u osob bez suplementace PUFA) pokrývají vazivovou vrstvou, čímž se de facto stabilizují a stávají odolnějšími vůči možné ruptuře.

Navíc disponují i výrazným protizánětlivým účinkem, jenž spočívá v inhibici konverze eikosanoidů díky kompetici o stejný enzymatický systém, čímž snižují produkci prozánětlivých mediátorů (omega-6 eikosanoidy), které ještě podporují agregaci trombocytů (tromboxan TxA_2). Vzniklé omega-3 eikosanoidy (metabolity EPA) mohou účinky omega-6 eikosanoidů dokonce antagonizovat. Kromě toho omega-3 MK omezují i expresi adhezivních molekul na buňkách endotelu.

Pravidelným podáváním omega-3 nenasycených MK rovněž klesá hladina triglyceridů jako

důsledek snížení částic s velmi nízkou densitou (VLDL). Současně je zmiňována i zvýšená β -oxidace MK v jaterních peroxisomech, která vede k poklesu triglyceridů snížením množství volných MK potřebných pro jejich syntézu. Rovněž je zmiňován jejich antioxidační účinek. Všechny tyto vlastnosti omega-3 MK mají vysoký potenciál působit preventivně v kontextu kognitivního deficitu, a to jednak vzhledem k ovlivnění reologie v mozkových cévách, jednak ovlivněním tvorby eikosanoidů a také ovlivněním složení buněčných membrán (pouze pro zajímavost uvedme, že za fyziologických podmínek představuje DHA přibližně 8 % suché hmotnosti mozku).

Omega-3 nenasycené mastné kyseliny (PUFA) se uplatňují především v procesech neurogeneze či neurotransmise a participují rovněž na tvorbě oxidu dusnatého, zvyšují koncentraci acetylcholinu, zvyšují koncentrace protizánětlivých a potlačují i tvorbu prozánětlivých cytokinů. Zmíněné nenasycené kyseliny jsou současně prekurzory sloučenin, jako jsou lipoxiny, resoliny či neuroprotektin D1 (NPD1), jež působí neuroprotektivně vůči řadě škodlivých stimulů. Předpokládá se tedy, že koadministrace folátu s PUFA by mohla výrazně zlepšit kognitivní funkce (2).

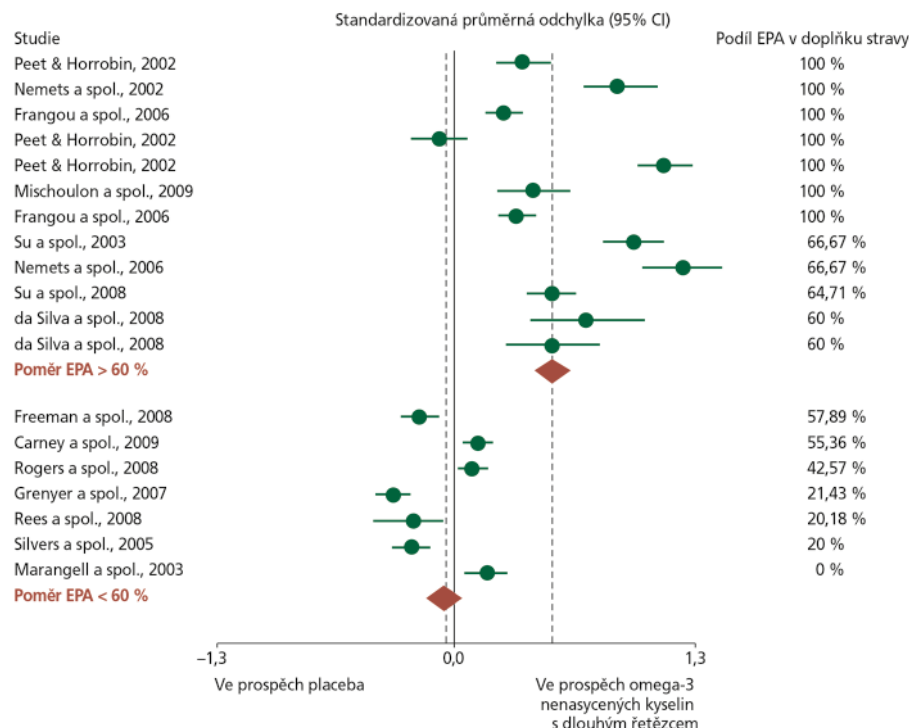
Kyselina dokosaheptaenová je hlavní součástí fosfolipidů v mozku a v sítnici (zejm. ve světločivých buňkách). S ohledem na výše zmíněný neuroprotektin D1 bylo zjištěno, že působí proti apoptóze zvýšením exprese proteinů rodiny Bcl-2. Navíc inhibuje expresi cyklooxygenázy-2 stimulovanou interleukinem IL-1 β . V lidských neuronech DHA rovněž omezuje sekreci β -amyloidu, který se zvýšeně tvoří u Alzheimerovy choroby (3).

Omega-3 mastné kyseliny a deprese

V posledních letech je studován možný vztah mezi omega-3 MK a afektivními poruchami, zejm. depresí. Je totiž zřejmé, že přítomnost různých MK významně definuje složení buněčné membrány, a tedy i její funkci. U modelu transgenních myší schopných vyšší konverze omega-6 na omega-3 MK byly v jejich mozcích zjištěny vyšší koncentrace DHA, což korespondovalo se zvýšenou úrovní neurogeneze v hipokampu a také s lepší schopností učit se, resp. vstřípit si nové informace (4).

V 90. letech minulého století se objevily první studie, které prokázaly nejen nižší koncentrace omega-3 nenasycených mastných kyselin v mozku a krevní plazmě pacientů s depresí oproti zdra-

Obr. 3. Význam správného poměru EPA/DHA pro pacienty s depresí (podle 20)



vým kontrolám, ale i vyšší zastoupení omega-6 vs. omega 3. Právě vyšší poměr omega-6 : omega-3 pozitivně koreluje se závažností a také délkou deprese. Zvýšený příjem EPA a DHA je dáván do spojitosti se zvětšením objemu šedé hmoty mozku (5). Nenasycené MK také podporují tvorbu neurotransmiterů a prostaglandinů, díky čemuž zásadně ovlivňují celou fyziologii mozku (6). Dále úprava poměru omega-6 : omega-3 snižuje i míru produkce prozánětlivých cytokinů nejen v CNS. Deplece EPA/DHA je např. spojována s abnormální aktivitou serotonergní, dopaminergní i noradrenergí synapse (7). Omega-3 MK, obzvláště DHA, podporují hipokampální neurogenезi, čímž mohou snižovat riziko rozvoje deprese (8). Nevýznamným jistě není ani to, že množství kyseliny arachidonové a její obrát se výrazně snižují např. při užívání thymoprotektivně působících lithia; analogicky působí též např. valproát (9).

Klinické zkušenosti

Možný vztah mezi saturací organismu omega-3 MK a afektivními poruchami byl hodnocen v řadě studií i přehledových prací (10). Ukázalo se, že např. zvýšený obsah omega-3 v mateřském

mléce a vyšší konzumace plodů moře kojících matek snižuje prevalenci poporodní deprese (11).

Vliv PUFA na depresi je prokazován i ve vztahu k poměru omega-3/omega-6 MK zastoupených ve fosfolipidech erytrocytů – nižší obsah EPA koreloval s vyšším výskytem deprese (12). K obdobným výsledkům dospěli rovněž autoři belgické studie v souboru 625 pacientů starších 60 let (13), stejně jako autoři dalších publikovaných prací (14–17).

Podle některých zdrojů je přínos EPA u nemocných s lehkou až středně těžkou formou depresivní poruchy výraznější nejen oproti placebo, ale i ve srovnání s DHA (18, 19). Tyto závěry jsou v souladu s dříve prezentovanými výsledky metaanalýzy randomizovaných klinických studií sledujících význam podávání omega-3 MK u pacientů s depresí. Vyplyvá z ní především důležitost optimálního nastavení poměru EPA vůči DHA – takovým se přitom jeví alespoň 60% podíl EPA (20). Význam podávání omega-3 MK byl hodnocen též při současném užívání inhibitoru SSRI, fluvoxaminu. Ukázalo se, že tato kombinace ve srovnání s monoterapií fluvoxaminem poskytuje významně větší úlevu od symptomů deprese (21).

V současné době medicíny založené na důkazech mají největší váhu výsledky metaanalýz. Již v roce 2007 se objevuje první publikace (22), která potvrzuje přínos suplementace omega-3 MK u pacientů s depresí. Závěrem publikace z roku 2011 publikované ve stejném časopise je zjištění, že suplementace pacientů s depresí je přínosná při poměru EPA nad 60 % (20). K obdobným závěrům dospěli ve svých metaanalýzách i další autoři (23, 24). Jednou z posledních metaanalýz je ta od autorů Scheffta a spol. publikovaná v časopise European Neuropsychopharmacology v roce 2017 (25). Výsledkem této práce je potvrzení přínosu potenciace antidepresivní terapie pomocí omega-3 MK u depresivních pacientů.

S odkazem na zvýšené riziko suicidy u pacientů mladších 25 let (dle FDA), kteří užívají antidepresiva, je zřejmá poptávka po bezpečné a současně účinné alternativě. Proto byla spuštěna dvojité zaslepená placebem kontrolovaná studie YoDA-F, která by měla možný přínos PUFA ověřit, či vyvrátit (26). Na výsledky však stále čekáme. Aktuálně tak k dané problematice přispívají především autoři studie PREDIMED-Plus, v níž poukazují na vztah mezi přiměřenou konzumací omega-3 PUFA a nižším výskytem deprese (27).

Závěr

Komerčně dostupné přípravky s obsahem rybího oleje mají poměrně heterogenní složení, co se jak kvantity, tak i kvality týče. Důvodem je mj. využití jeho různých zdrojů (druh ryby, způsob chovu, sezóna odlovu apod.), což může vysvětlovat i možné odlišnosti ve výsledcích dosud realizovaných studií. Z pohledu výrobce, pokud chce nabízet kvalitní přípravky, je nezbytné, aby byl přesně definován zdroj vstupních surovin výroby v souladu s GMP (good manufacturing practice) a také poměr EPA/DHA, nejen obsah rybího oleje.

Rozhodování o nasazení omega-3 mastných kyselin však může usnadnit fakt, že jejich suplementace u pacientů s depresí je součástí nejen českých novelizovaných Doporučených postupů u deprese (28), ale též významných zahraničních guidelines (APA 2010 (29), BAP Guidelines 2015 (30) či CANMAT 2016 (31)).

LITERATURA

1. Das UN. Essential fatty acids and their metabolites could function as endogenous HMG-CoA reductase and ACE enzyme inhibitors, anti-arrhythmic, anti-hypertensive, anti-atherosclerotic, anti-inflammatory, cytoprotective, and cardioprotective molecules. *Lipids Health Dis* 2008; 7: 37.

2. Das UN. Folic acid and polyunsaturated fatty acids improve cognitive function and prevent depression, dementia, and Alzheimer's disease-but how and why? *Prostaglandins Leu-*

kot Essent Fatty Acids 2008; 78: 11–19.

3. Bazan NG. Cellular and molecular events mediated by docosahexaenoic acid-derived neuroprotectin D1 signaling in photoreceptor cell survival and brain protection. *Prostaglan-*

dins Leukot Essent Fatty Acids 2009; 81: 205–211.

4. He C, Qu X, Cui L, et al. Improved spatial learning performance of fat-1 mice is associated with enhanced neurogenesis and neurogenesis by docosahexaenoic acid. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106: 11370–11375.
5. Conklin SM, Gianaros PJ, Brown SM, et al. Long-chain omega-3 fatty acid intake is associated positively with cortico-limbic gray matter volume in healthy adults. *Neurosci Lett* 2007; 421: 209–212.
6. Haag M. Essential fatty acids and the brain. *Can J Psychiatry* 2003; 48: 195–203.
7. Su KP. Biological mechanism of antidepressant effect of omega-3 fatty acids: how does fish oil act as a 'mind-body interface'? *Neurosignals* 2009; 17: 144–152.
8. Kang JX, Gleason ED. Omega-3 Fatty acids and hippocampal neurogenesis in depression. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2013; 12: 460–465.
9. Rapoport SI, Bosetti F. Do lithium and anticonvulsants target the brain arachidonic acid cascade in bipolar disorder? *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59: 592–596.
10. Wani AL, Bhat SA, Ara A. Omega-3 fatty acids and the treatment of depression: a review of scientific evidence. *Integr Med Res* 2015; 4: 132–141.
11. Hibbeln JR. Depression, suicide and deficiencies of omega-3 essential fatty acids in modern diets. *World Rev Nutr Diet* 2009; 99: 17–30.
12. Adams PB, Lawson S, Sanigorski A, et al. Arachidonic acid to eicosapentaenoic acid ratio in blood correlates positively with clinical symptoms of depression. *Lipids* 1996; 31(Suppl): S157–S161.
13. Tiemeier H, van Tuijl HR, Hofman A, et al. Plasma fatty acid composition and depression are associated in the elderly: the Rotterdam Study. *Am J Clin Nutr* 2003; 78: 40–46.
14. Edwards R, Peet M, Shay J, et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acid levels in the diet and in red blood cell membranes of depressed patients. *J Affect Disord* 1998; 48: 149–155.
15. Peet M, Murphy B, Shay J, et al. Depletion of omega-3 fatty acid levels in red blood cell membranes of depressive patients. *Biol Psychiatry* 1998; 43: 315–319.
16. Maes M, Smith R, Christophe A, et al. Fatty acid composition in major depression: decreased omega 3 fractions in cholesteryl esters and increased C20:4 omega 6/C20:5 omega 3 ratio in cholesteryl esters and phospholipids. *J Affect Disord* 1996; 38: 35–46.
17. McNamara RK, Jandacek R, Rider T, et al. Effects of fish oil supplementation on prefrontal metabolite concentrations in adolescents with major depressive disorder: a preliminary 1H MRS study. *Nutr Neurosci* 2016; 19: 145–155.
18. Krawczyk K, Rybakowski J. Augmentation of antidepressants with unsaturated fatty acids omega-3 in drug-resistant depression. *Psychiatr Pol* 2012; 46: 585–598.
19. Mozaffari-Khosravi H, Yassini-Ardakani M, Karamati M, et al. Eicosapentaenoic acid versus docosahexaenoic acid in mild-to-moderate depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol* 2013; 23: 636–644.
20. Sublette ME, Ellis SP, Geant AL, et al. Meta-analysis of the effects of eicosapentaenoic acid (EPA) in clinical trials in depression. *J Clin Psychiatry* 2011; 72: 1577–1584.
21. Safa M, Fallah TS, Ghassem BF, et al. Clinical trial in the treatment of 80 Iranian patients with major depression disorder by the combination of omega 3 fatty acid and a selective serotonin reuptake inhibitor. *Ther Adv Psychopharmacol* 2013; 3: 186–190.
22. 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: 1056–1061.
23. Grosso G, Pajak A, Marventano S, et al. Role of omega-3 fatty acids in the treatment of depressive disorders: a comprehensive meta-analysis of randomized clinical trials. *PLoS One* 2014; 9: e96905.
24. Sarris J, Murphy J, Mischoulon D, et al. Adjunctive nutraceuticals for depression: a systematic review and meta-analysis. *Am J Psychiatry* 2016; 173: 575–587.
25. Scheff C, Kilarski LL, Bschor T, et al. Efficacy of adding nutritional supplements in unipolar depression: a systematic review and meta-analysis. *Eur Neuropsychopharmacol* 2017; 27: 1090–1109.
26. Rice SM, Hickie IB, Yung AR, et al. Youth depression alleviation: the Fish Oil Youth Depression Study (YoDA-F): A randomized, double-blind, placebo-controlled treatment trial. *Early Interv Psychiatry* 2016; 10: 290–299.
27. Sanchez-Villegas A, Alvarez-Perez J, Toledo E, et al. Seafood consumption, omega-3 fatty acids intake, and life-time prevalence of depression in the PREDIMED-Plus trial. *Nutrients* 2018; 10.
28. Deprese. Doporučené diagnostické a terapeutické postupy pro všeobecné praktické lékaře 2018. Novelizace 2018 [online]. Dostupné z: www.svl.cz/files/files/Doporucene-postupy/2017/DP-Deprese.pdf
29. American Psychiatric Association Practice Guidelines for Major Depressive Disorder. (November 2010)
30. Cleare A, Pariante CM, Young AH, et al. Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: A revision of the 2008 British Association for Psychopharmacology guidelines. *J Psychopharmacol* 2015; 29: 459–525.
31. Ravindran AV, Balneaves LG, Faulkner G, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical guidelines for the management of adults with major depressive disorder: Section 5. Complementary and alternative medicine treatments. *Can J Psychiatry* 2016; 61: 576–587.
32. Maes M, Yirmiya R, Norberg J, et al. The inflammatory & neurodegenerative (I&ND) hypothesis of depression: leads future research and new drug developments in depression. *Metab Brain Dis* 2009; 24: 27–53.
33. Hibbeln JR. Fish consumption and major depression. *Lancet* 1998; 351: 1213.