

Specjalnie dla Farmakoterapii w Psychiatrii i Neurologii

Only for Pharmacotherapy in Psychiatry and Neurology

JERZY Z. NOWAK

Wielonienasycone kwasy tłuszczowe omega-3: aspekty biochemiczne, funkcjonalne i praktyczne

Omega-3 polyunsaturated fatty acids: biochemical, functional and practical aspects

Zakład Farmakologii, Katedra Farmakologii i Farmakologii Klinicznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

STRESZCZENIE

Kwasy tłuszczowe to związki o różnorodnej budowie chemicznej i wielu istotnych funkcjach biologicznych. Na szczególną uwagę z punktu widzenia profilaktyki i leczenia chorób cywilizacyjnych zasługują kwasy omega-3 i omega-6, których obecność jest niezbędna do funkcjonowania organizmu ludzkiego, wymagająca jednak stałego uzupełniania z zewnątrz, zwłaszcza kwasów omega-3, ze względu na niewystarczającą ich syntezę w ustroju. W pracy przedstawiona zostanie charakterystyka strukturalna tych związków, ze szczególnym uwzględnieniem funkcjonalnego znaczenia obecności bądź nieobecności wiązań podwójnych w określonym miejscu łańcucha węglowego kwasu tłuszczowego, stanowiącego o ich nienasyconej bądź nasyconej naturze. Przedmiotem szczególnej analizy będzie kwas dokozaheksaenowy (DHA) – wielonienasycony kwas tłuszczowy szeregu omega-3, który jest niezbędnym elementem budulcowym i funkcjonalnym w ośrodkowym układzie nerwowym. Niedostatek DHA, a także innego lipidu z szeregu omega-3 – kwasu eikozapentaenowego (EPA), może przyczyniać się do rozmaitych dysfunkcji błonowych i komórkowych, a także rozwoju procesu zapalnego i neurodegeneracji. Kwasy te, a zwłaszcza DHA, są niezbędnym elementem we wczesnym rozwoju osobniczym, np. w procesie neurogenezy i synaptogenezy, umożliwiając w późniejszym rozwoju prawidłowe kształtowanie się procesów poznawczych. Z drugiej strony DHA i EPA, posiadając w swojej strukturze odpowiednio 6 i 5 wiązań podwójnych, są szczególnie podatne – zwłaszcza w sytuacji niedostatecznej ochrony antyoksydacyjnej – na utlenianie i generację wolnych rodników tlenowych, a także strukturalną defragmentację i tworzenie immunogennych konjugatów z cząsteczkami białek. Analiza możliwych zalet i wad, związanych z suplementacją kwasami tłuszczowymi omega-3 (dieta, farmaceutyki), wskazuje na przewagę tych pierwszych, co sugeruje, iż spożywanie pokarmów bądź racjonalne przyjmowanie suplementów bogatych w DHA i EPA może być środkiem profilaktyczno-terapeutycznym w dysfunkcjach i/lub chorobach wielu narządów naszego organizmu, z ośrodkowym układem nerwowym włącznie.

SUMMARY

Fatty acids comprise a large family of compounds possessing diverse chemical structures and biological activities. Among various fatty acids, omega-3 and omega-6 ones are necessary for human function and they should be supplemented, particularly omega-3 acids, because of their insufficient synthesis in an organism. The characteristics of such compounds, including their chemical structure and function, will be discussed, taking into account the presence or absence of double bond/s localized to specific place/s of fatty acid carbon chain, which determines their unsaturated or saturated nature. A focus will be given to docosahexaenoic acid (DHA) – a polyunsaturated fatty acid that is an indispensable building and functional element of the central nervous system. Insufficient supply of DHA, as well as another omega-3 fatty acid – eicosapentaenoic acid (EPA), may contribute to various membrane and cell dysfunctions and pathologies, including inflammation and neurodegeneration. These fatty acids, especially DHA, are crucial for early development, e.g. neurogenesis and synaptogenesis, and later processes such as cognitive brain development. On the other side, DHA and EPA, possessing in their structures respectively 6 and 5 intracarbon double bonds, are particularly sensitive – especially under insufficient antioxidant defense – to peroxidation and generation of reactive oxygen species, structural defragmentation, and formation of immunogenic conjugates with proteins. Analysis of possible „pros” and „cons” related to supplementation with omega-3 fatty acids (diet, pharmaceuticals) indicates a clear advantage of the former, which suggests that intake with

either food or supplements rich in DHA and EPA may be a reasonable prophylactic-therapeutic strategy useful in combating various ailments of our organism, including disorders of the central nervous system.

Słowa kluczowe: nienasycone kwasy tłuszczowe, kwasy omega-3, kwas dokozaheksaenowy, DHA, kwas eikozapentaenowy, EPA, znaczenie biologiczne, suplementacja

Key words: unsaturated fatty acids, omega-3 fatty acids, docosahexaenoic acid, DHA, eicosapentaenoic acid, EPA, biological significance, dietary supplementation

WSTĘP

DHA i EPA to skrótowe nazwy związków kojarzonych w cywilizowanych społeczeństwach niemalże automatycznie z czymś co dobrze działa na organizm – stąd zainteresowanie dietą bogatą w owe substancje, a także olbrzymi popyt na komercyjnie dostępne preparaty wzbogacone o takie związki. Termin „omega-3” (ω -3), albo rozszerzone nazwy: „kwasy omega-3” lub „kwasy tłuszczowe omega-3”, a także „wielonienasycone kwasy tłuszczowe omega-3”, w obiegowym języku są równie często stosowane do jednoczesnego określenia DHA i EPA. Popularność nazw skrótowych bierze się stąd, że nazwy chemiczne omawianych (i innych strukturalnie podobnych) związków są skomplikowane i trudne do zapamiętania. Kwas dokozaheksaenowy (*docosahexaenoic acid*) i kwas eikozapentaenowy (*eicosapentaenoic acid*) – bo to o nich mowa – to tzw. długołańcuchowe wielonienasycone kwasy tłuszczowe serii omega-3, występujące powszechnie w organizmach żywych, zwłaszcza zwierząt i człowieka, i pełniące liczne, bardzo ważne dla życia funkcje. Jak podają statystyki, spożycie suplementów diety zawierających DHA i EPA systematycznie rośnie, m.in. jako skutek ich rekomendacji przez lekarzy różnych specjalności, wśród nich: kardiologów, dermatologów, okulistów, a także neurologów i psychiatrów, oraz nagłaśniania ich zalet przez mass media. W zdecydowanej większości preparatów suplementacyjnych dostępnych na rynku zawartość EPA jest większa od zawartości DHA – czy zatem stosunek ilościowy EPA do DHA, a także ogólnie kwasów tłuszczowych omega-3 do kwasów omega-6 mają jakiegokolwiek znaczenie? Na te i wiele innych pytań Czytelnik znajdzie odpowiedź w obecnym opracowaniu. Niniejszy artykuł, choć może zaciekać lekarzy wielu specjalności, jest kierowany do psychiatrów i neurologów – dlatego też koncentruje się na kwasie dokozaheksaenowym (DHA), którego rola w ośrodkowym układzie nerwowym jest kluczowa dla prawidłowej funkcji błony komórkowej, zwłaszcza neuronu (choć nie tylko – komórki glejowej i innych także) oraz sygnalizacji międzykomórkowej. W celu zrozumienia biologicznej roli DHA i EPA, ich miejsca wśród licznej rodziny związków strukturalnie

podobnych, niezbędnym jest wprowadzenie Czytelnika w arkana związków lipidowych, różnorodności ich budowy i nazewnictwa, wzajemnych interakcji, oraz specyfiki funkcjonalnej.

LIPIDY – ROZWAŻANIA OGÓLNE

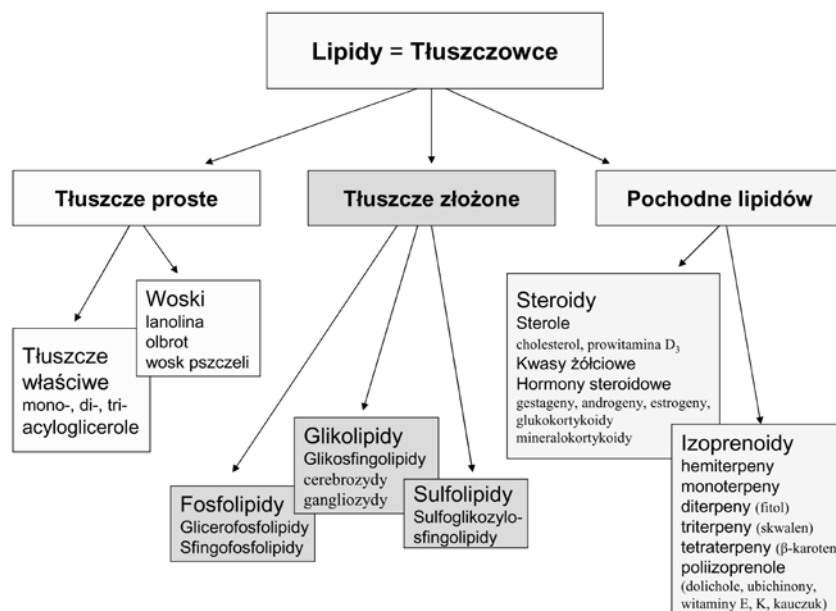
Lipidy, czyli tłuszczowce, stanowią heterogenną grupę związków, zbudowanych głównie z atomów węgla i wodoru i posiadających stosunkowo niewiele grup funkcyjnych zawierających tlen. Taka kompozycja sprawia, że cząsteczka lipidu ma właściwości hydrofobowe. Wszystkie lipidy charakteryzuje pewna strukturalna cecha zwana amfipatycznością; o takich związkach mówimy, że są amfifilowe – co oznacza, że oba krańce cząsteczki lipidowej wykazują odmienną charakterystykę: hydrofilową (polarną-jonową, tzw. hydrofilowa głowa) i hydrofobową (niepolarną, tzw. hydrofobowy ogon). Własności amfipatyczne (amfifilowe) lipidów błonowych leżą u podstaw organizacji dwuwarstwowej struktury błony biologicznej.

Wśród lipidów, obok steroli, izoprenoidów i tokoferoli (te ostatnie, choć mają odmienną budowę, są również zaliczane do lipidów), wyróżnia się ponadto grupę tłuszczów prostych i złożonych (ryc. 1.).

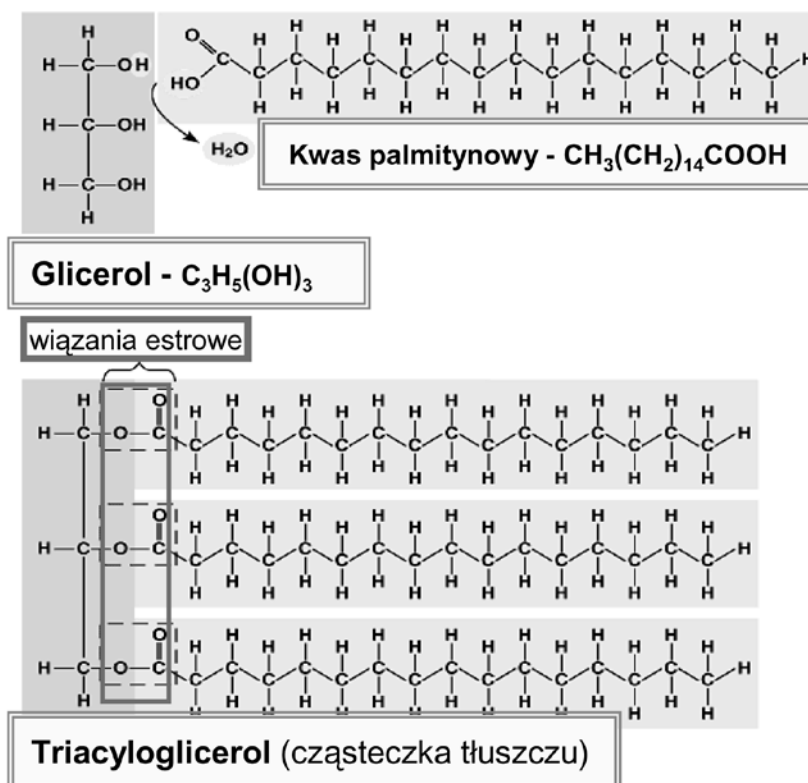
Tłuszcze proste obejmują tzw. tłuszcze właściwe, które są estrami zbudowanymi z jednej cząsteczki glicerolu (stanowiącego rdzeń lipidu) podstawionej, czyli zestryfikowanej 1-3 cząsteczkami kwasu tłuszczowego – powstają mono-, di- i triacyloglicerole, nazywane również mono-, di-, triglicerydami. Glicerol jest trójwęglowym alkoholem, w którym poszczególne atomy węgla oznakowane są symbolami: C_1 , C_2 i C_3 , a według numeracji stereospecyficznej: *sn*-1, *sn*-2 i *sn*-3. Rycina 2. przedstawia tworzenie triacyloglicerolu (triglicerydu), w którym glicerol przyłącza 3 cząsteczki kwasu tłuszczowego; przyłączane kwasy mogą być jednego rodzaju → triacyloglicerole proste, lub dwóch albo trzech rodzajów → triacyloglicerole mieszane. Częstą konformacją kompleksowej cząsteczki acyloglicerolu jest: glicerol + kwas palmitynowy oraz jeden lub dwa kwasy nienasycone. Choć acyloglicero-

Rycina 1. Podział lipidów (tłuszczowców) na tłuszcze proste, złożone i pochodne lipidów

W pracy omawiane są szczegółowo tłuszcze właściwe należące do grupy tłuszczów prostych. W grupie tej występują ponadto woski, które nie są omawiane w pracy. Zaznaczone woski reprezentują produkty zwierzęce: *lanolina* – mieszanina wosków oraz innych związków lipidowych zawierająca kwasy o 14-35 atomach węgla w łańcuchu (mogą występować kwasy rozgałęzione); *olbrot* – spermacet, półpłynna substancja występująca w głowie kaszalota (w przeszłości służył jako smar maszynowy, a także produkt do wyrobu świec, maści, kremów, kredek); *wosk pszczele* – główne składniki to kwas palmitynowy, palmitoolejowy, hydroksypalmitynowy i oleinowy, które są zestryfikowane przez długołańcuchowe alkohole; pszczołom służy do budowania plastrów w ulu.

**Rycina 2.** Tworzenie triacyloglicerolu

Trójwęglowy glicerol tworzy rdzeń struktury, który przyłącza – wiązaniem estrowym – jeden, dwa lub trzy kwasy tłuszczowe, tworząc mono-, di- lub triacyloglicerol. Schemat górny – glicerol przyłącza nasycony 16-węglowy kwas palmitynowy; schemat dolny – utworzona cząsteczka tłuszczu – triacyloglicerol. Częstą konfiguracją kompleksowej cząsteczki acyloglicerolu jest: glicerol plus kwas palmitynowy oraz jeden lub dwa kwasy nienasycone.



le stanowią przeważającą formę kwasów tłuszczowych obecnych w tkankach, związki te mogą występować również w formie niezestryfikowanej – jako wolne kwasy tłuszczowe, które są obecne w surowicy krwi.

Do tłuszczów prostych należą ponadto woski, które obejmują estry długołańcuchowych alkoholi oraz kwasów tłuszczowych; dzielą się na woski roślinne i zwierzęce (wśród tych ostatnich są m.in. lanolina, olbrot i wosk pszczeli).

Tłuszcze złożone zawierają w swojej cząsteczce dodatkowo związki fosforu (fosfolipidy), cukru (glikolipidy) i siarki (sulfolipidy); są one składnikami wszystkich błon biologicznych.

Głównymi komponentami lipidów błonowych są kwasy tłuszczowe zawierające najczęściej od 12 do 24 atomów węgla (C12 – C24), tworzące łańcuchy węglowodorowe. Związki takie mogą reprezentować zarówno **kwasy nasycone** – a więc nie zawierające żadnego podwójnego wiązania, jak i **kwasy nienasycone** – posiadające jedno lub więcej wiązań podwójnych między atomami węgla w łańcuchu węglowodorowym. Obecność jednego wiązania podwójnego „C=C” odnosi się do kwasów jednonienasyconych albo monoenowych, dwóch i więcej – do kwasów wielonienasyconych, a więc dienowych, trienowych, tetraenowych, itd. Przykładami kwasów tłuszczowych nasyconych są kwasy: laurynowy (C12), mirystynowy (C14), palmitynowy (C16), stearynowy (C18), arachidowy (C20), behenowy (C22), lignocerynowy (C24), posiadające łańcuch zbudowany z 12, 14, ..., 24 atomów węgla (C); naturalne kwasy tłuszczowe zawierają parzystą liczbę atomów węgla. Przykładem kwasu monoenowego może być np. kwas oleinowy (C18:1- ω 9), dienowego – kwas linolowy (C18:2- ω 6), trienowego – kwas α -linolenowy (C18:3- ω 3), tetraenowego – kwas arachidonowy (C20:4- ω 6).

Liczba i położenie wiązań podwójnych ma zasadnicze znaczenie dla kształtu cząsteczki kwasu tłuszczowego, ponieważ ich obecność powoduje odgięcie łańcucha węglowodorowego, skutkujące osłabieniem oddziaływań hydrofobowych między sąsiadującymi łańcuchami kwasów tłuszczowych. Ponadto, zależne od podwójnych wiązań zmiany konformacyjne w strukturze kwasów tłuszczowych wpływają na właściwości błon biologicznych, generalnie wzmagając ich płynność. Rycina 3. pokazuje przykłady konformacji nasyconego i nienasyconego kwasu tłuszczowego, z możliwymi izoformami „cis” i „trans” kwasu nienasyconego (w naturalnych kwasach tłuszczowych wszystkie podwójne wiązania występują w konfiguracji „cis”).

Wiele występujących w przyrodzie kwasów tłuszczowych posiada nazwy zwyczajowe, które są w po-

wszechnym użyciu. Jednak, ze względu na różnorodność form i duże możliwości przemian kwasów tłuszczowych (w wyniku których powstają różnorodne struktury o określonym potencjale biologicznym), niezbędnym stało się wprowadzenie pewnych reguł w zakresie nazewnictwa danych struktur. I tak, wszystkie atomy węgla w łańcuchu węglowodorowym są numerowane, przy czym węgiel grupy karboksylowej (COOH) jest węglem C1, a dalsze numerowane są kolejno: C2, C3, itd. Według innej klasyfikacji, węgiel przylegający do grupy karboksylowej, tj. C2, jest oznakowany literą grecką alfa – α , C3 – β , C4 – γ , itd.; węgiel najdalszy od grupy karboksylowej jest oznakowany literą omega – ω . Pozycja pierwszego podwójnego wiązania między atomami węgla w stosunku do węgla ω mówi o przynależności danego kwasu tłuszczowego do szeregu/serii kwasów omega-3, omega-6 czy omega-9 (ryc. 4.).

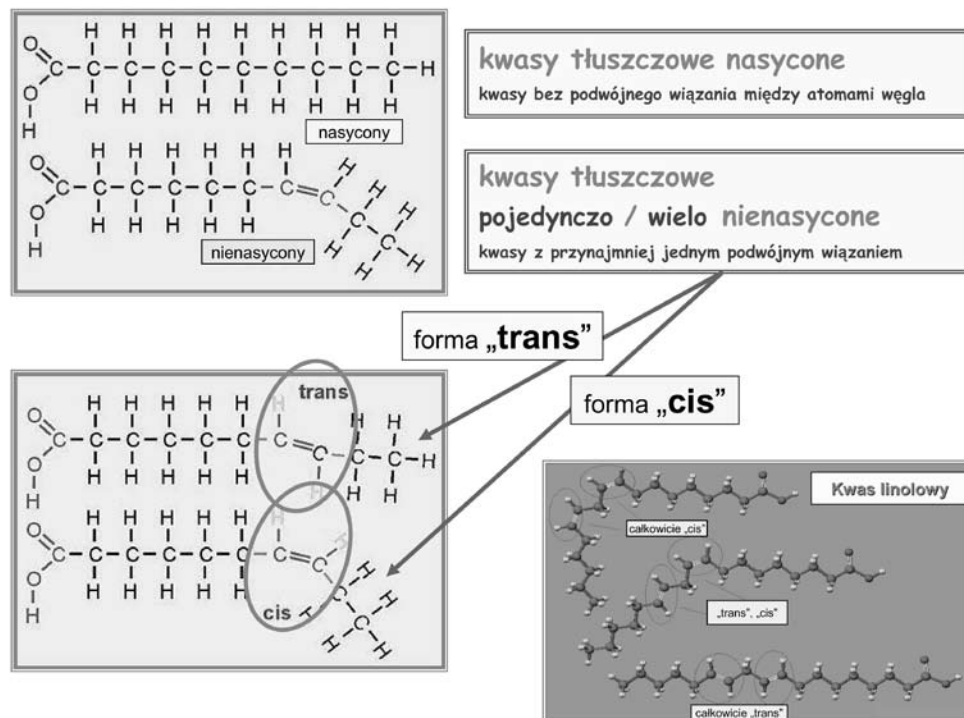
KWASY TŁUSZCZOWE SZEREGU OMEGA-3, OMEGA-6 I OMEGA-9: PRZEMIANY I INTERAKCJE

Występujące w organizmach zwierząt i ludzi nasycone i niektóre nienasycone kwasy tłuszczowe mogą być syntetyzowane *de novo* w wielu tkankach. Lipogeneza przebiega najintensywniej w komórkach wątroby, następnie w nerkach, mózgu, płucach, gruczole sutkowym i tkance tłuszczowej. Substratem wyjściowym jest acetylo-CoA pochodzący z przemian węglowodanów i białek, natomiast produktem końcowym jest 16-węglowy kwas palmitynowy (C16:0), który przy udziale specyficznych enzymów zwanych elongazami może być wydłużany do struktur 18- (kwas stearynowy, C18:0), 20-, 22- i 24-węglowych, jak wspomniano w poprzednim podrozdziale. Wprowadzanie wiązań podwójnych do struktury kwasu tłuszczowego, a więc tworzenie kwasów nienasyconych, jest procesem wymagającym obecności innych enzymów zwanych desaturazami, których zestaw występujący u ssaków pozwala na syntezę tylko niektórych związków. Na przykład, u ssaków nie występują enzymy odpowiedzialne za tworzenie wiązań podwójnych przy atomie węgla dalszym niż C9, co oznacza, że m.in. człowiek nie jest zdolny do syntezy kwasu linolowego i arachidonowego (szereg omega-6), czy α -linolenowego (szereg omega-3).

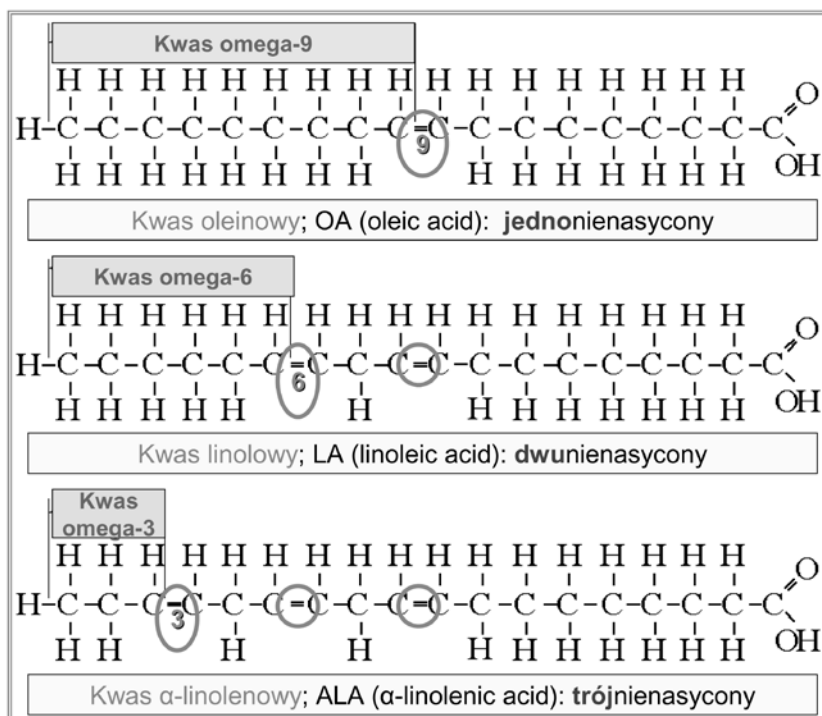
Prekursorem DHA i związkiem zapoczątkującym serię kwasów omega-3 (ω 3) jest kwas α -linolenowy (ALA - *α -linolenic acid*), zbudowany z 18 atomów węgla i posiadający 3 podwójne wiązania (C18:3- ω 3) (ryc. 4.). W wątrobie, a także – choć w mniejszym

Rycina 3. Budowa chemiczna kwasów tłuszczowych nasyconych (bez wiązań podwójnych między atomami węgla w łańcuchu węglowodorowym) i nienasyconych (obecność przynajmniej jednego wiązania podwójnego) oraz konformacja *cis* - *trans* kwasu nienasyconego

Obraz prawy – dolny pokazuje strukturę przestrzenną kwasu linolowego (C18:2- ω 6), posiadającego dwa wiązania podwójne, który może występować w trzech konfiguracjach *cis-trans*, jako: całkowicie *cis*, całkowicie *trans* i *cis-trans*. W naturalnych kwasach tłuszczowych wszystkie podwójne wiązania występują w konfiguracji *cis*.



Rycina 4. Struktura chemiczna kwasów tłuszczowych rozpoczynających szeregi metaboliczne: omega-3 (kwas α -linolenowy, trójnienasycony), omega-6 (kwas linolowy, dwunienasycony) i omega-9 (kwas oleinowy, jednonienasycony). Zwraca uwagę miejsce pierwszego wiązania podwójnego „C=C” w stosunku do węgla „omega” (ω) w pozycji (związki od dołu): trzeciej $\rightarrow \omega 3$, szóstej $\rightarrow \omega 6$, oraz dziewiątej $\rightarrow \omega 9$.



stopniu – w mózgowych komórkach glejowych (Moore i wsp., 1991; Moore, 2001), oraz innych tkankach, kwas α -linolenowy ulega przemianom katalizowanym przez wiele enzymów, wydłużających jego strukturę (elongazy) i tworzących podwójne wiązania (desaturazy) (ryc. 5.). W torze przemian kwasów omega-3 znajdują się, oprócz DHA, także kwasy: eikozapentaenowy (EPA – *eicosapentaenoic acid*; C20:5- ω 3) i dokozapentaenowy (DPA – *docosapentaenoic acid*; C22:5- ω 3); ten ostatni stanowi etap regulacyjny w endogennej syntezie DHA.

Pierwszym związkiem w szeregu omega-6 jest 18-węglowy kwas linolowy (LA – *linoleic acid*), posiadający dwa podwójne wiązania (C18:2- ω 6) (ryc. 4.). Najbardziej znanym przedstawicielem kwasów serii omega-6 jest kwas arachidonowy (AA lub ARA – *arachidonic acid*; C20:4- ω 6) – prekursor wielu biologicznie aktywnych związków takich jak: prostaglandyny, tromboksany i leukotrieny. Natomiast ostatnim produktem w szeregu omega-6 jest DPA (C22:5- ω 6), posiadający 5 wiązań podwójnych (tak jak w przypadku DPA z szeregu omega-3), przy czym pierwsze wiązanie podwójne występuje w pozycji omega-6; w sensie przemian metabolicznych jest on odpowiednikiem DHA w szeregu omega-3.

Z kolei kwas oleinowy (C18:1- ω 9) rozpoczyna szereg kwasów omega-9. W wyniku działania Δ 6-desaturazy, elongazy i Δ 5-desaturazy, kwas oleinowy ulega przemianie do kwasu oktadekadienowego (C18:2- ω 9), kwasu eikozadienowego (C20:2- ω 9) i następnie kwasu eikozatrienowego (C20:3- ω 9; MA – *mead acid*), który miejscem w szeregu omega-6 i omega-3 odpowiada kwasom: arachidonowemu i eikozapentaenowemu (EPA).

Warto wspomnieć, że kwas oleinowy może powstawać w tkankach/komórkach roślin z nasyconego kwasu stearynowego (C18:0) w procesie katalizowanym przez Δ 6-desaturazę, enzym wprowadzający podwójne wiązanie między C9 i C10 kwasu nasyconego. W przeciwieństwie do kwasów szeregu omega-3 i omega-6, kwasy szeregu omega-9 nie należą do kwasów niezbędnych, ponieważ organizm ludzki potrafi je syntetyzować.

Wewnątrzkomórkowym miejscem przemian metabolicznych kwasów tłuszczowych szeregu omega-3, -6 i -9 jest siateczka śródplazmatyczna, jedynie etap beta-oksydacji wymaga translokacji odpowiednich substratów (C24:6- ω 3, C24:5- ω 6 i C24:4- ω 9) do peroksyosomów.

W przemianach kwasów tłuszczowych wszystkich trzech szeregów uczestniczą te same enzymy, wskazując na funkcjonalne powiązania pomiędzy ścieżkami metabolicznymi kwasów omega-3, -6 i -9, polegające

na współzawodnictwie substratowym i regulacji danego etapu przemian na zasadzie ujemnego sprzężenia zwrotnego przez produkt bezpośredni lub dalszy. Dla przykładu, aktywacja jednego toru przemian, np. wynikająca z priorytetowej podaży określonego lipidu prekursorowego w danym szeregu, np. kwasu linolowego – ω 6 (którego jest bardzo dużo w takich roślinach spożywczych i ich olejach, jak: soja, kukurydza, słonecznik, orzech włoski), i/lub kwasu oleinowego – ω 9 (który znajduje się we wszystkich tłuszczach i olejach jadalnych, a którego najbogatszym źródłem są oleje z orzeszków ziemnych, oliwek czy rzepaku), spowoduje obniżenie intensywności przemian w szeregu omega-3. Należy zaznaczyć, że w przypadku niedoboru kwasu linolowego (omega-6) i α -linolenowego (omega-3), przemianom katalizowanym przez desaturazy Δ 6 i Δ 5 ulega kwas oleinowy (omega-9), którego metabolitem jest kwas eikozatrienowy (C20:3- ω 9) (ryc. 5. oraz opis do tej ryciny). Normalnie, stężenia tego kwasu w tkankach są niskie, lub wręcz śladowe; jego wysokie stężenia, odzwierciedlające zintensyfikowany metabolizm kwasów szeregu omega-9, informuje o niedoborze kwasów omega-3 i omega-6.

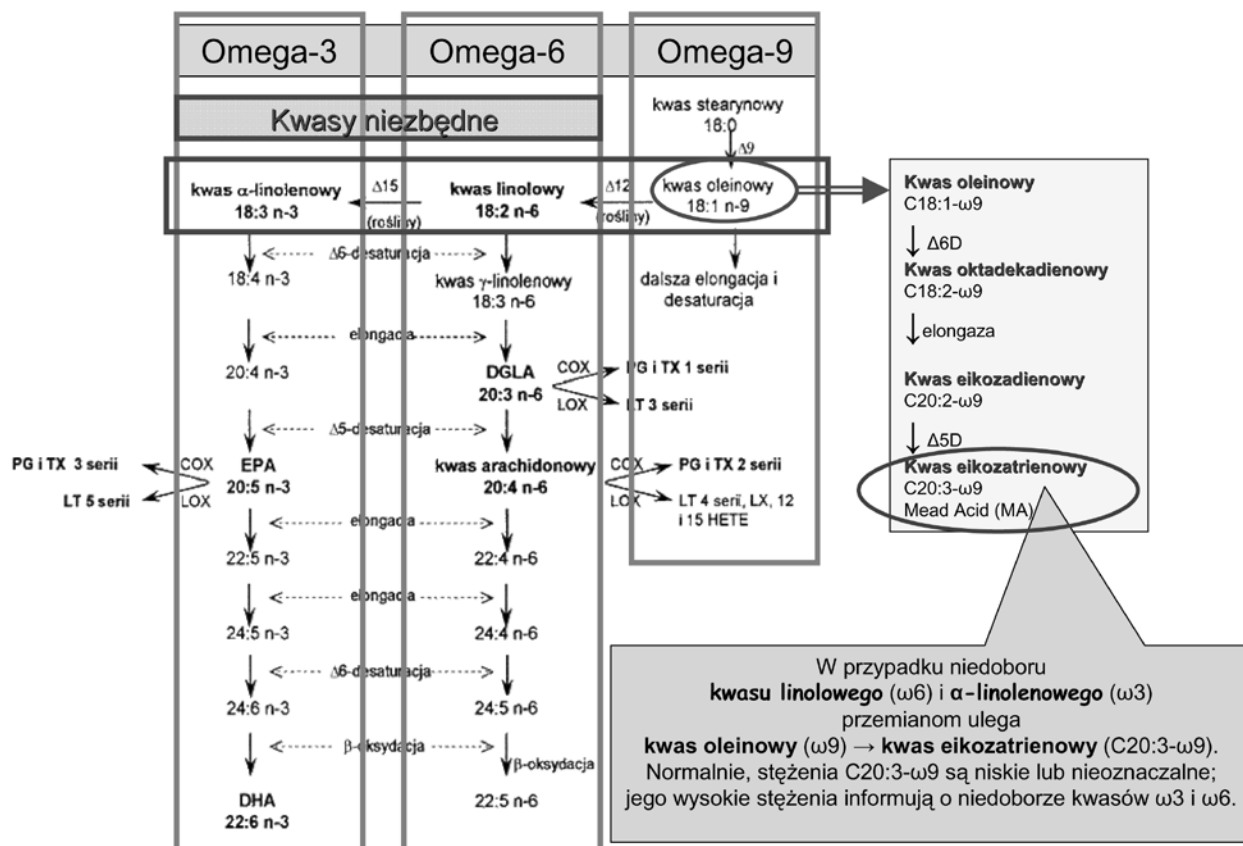
U człowieka współczesnego, nie preferującego pokarmów rybnych (bogatych w kwasy omega-3), kaskada przemian kwasów omega-3 nie będzie na tyle intensywna, aby sprostać wymaganiom organizmu; dlatego też kwasy te (EPA i DHA), istotne dla prawidłowej funkcji komórki/tkanki/narządu, powinny być dostarczane w pożywieniu bądź właściwie suplementowane.

Warto nadmienić, że u człowieka w warunkach fizjologii endogenna konwersja ALA do EPA, a zwłaszcza do DHA jest niewielka (<1%; w tym zakresie kobiety są bardziej efektywne od mężczyzn). O wielkości syntezy DHA decyduje trzy-etapowa sekwencja DPA, DHA, która podlega hamowaniu przez endogennie wytworzone i egzogenne (dieta, suplementacja) EPA i DHA. Ponadto, DHA może ulegać konwersji wstecznej do DPA i EPA: ok. 1,4% w warunkach fizjologii przy „normalnej” diecie (tj. nie zawierającej produktów szczególnie bogatych w DHA) i do 12% u ludzi intensywnie i przewlekłe przyjmujących DHA.

Rycina 5. przedstawia wieloetapową syntezę kwasów tłuszczowych szeregu omega-3 i omega-6, z zaznaczonymi enzymami katalizującymi podobne etapy przemian. Z niektórych powstałych kwasów tłuszczowych zarówno szeregu omega-6 i omega-3 (AA i DPA- ω 6, oraz EPA i DHA) powstają różnorodne związki biologicznie aktywne, m.in. prostanoidy serii 2 i 3, leukotrieny serii 4 i 5, lipoksyny, rezolwiny, neuroprotektyny, marezyny, wiele z nich wykazuje potencjał przeciwzapalny i neuroprotekcyny.

Rycina 5. Przemiany kwasów tłuszczowych szeregu omega-3, omega-6 i omega-9

Związkami wyjściowymi są: kwas α -linolenowy (C18:3- ω 3 lub 18:3 n-3) dla szeregu omega-3 i kwas linolowy (C18:2- ω 6 lub 18:2 n-6) dla szeregu omega-6. W zasygnalizowanym na rycinie szeregu przemian kwasów omega-9 (n-9) związkiem wyjściowym jest kwas oleinowy (C18:1- ω 9 lub 18:1 n-9), który przy udziale Δ 9-desaturazy powstaje z kwasu stearynowego (C18:0), a w wyniku działania Δ 6-desaturazy, elongazy i Δ 5-desaturazy ulega przemianom do, odpowiednio, kwasu oktadekadienowego (C18:2- ω 9), kwasu eikozadienowego (C20:2- ω 9) i kwasu eikozatrienowego (C20:3- ω 9; MA – *mead acid*), który miejscem w szeregu omega-6 i omega-3 odpowiada odpowiednio kwasom: arachidonowemu (C20:4- ω 6; AA) i eikozapentaenowemu (C20:5- ω 3; EPA). Pomiar stężenia kwasu eikozatrienowego (MA; C20:3- ω 9) w płynach ustrojowych może mieć znaczenie diagnostyczne, gdyż jego wysokie poziomy informują o niedoborze kwasów ω 3 i ω 6.



KWASY: EIKOZAPENTAENOWY I DOKOZAHEKSAENOWY

Kwasy eikozapentaenowy (*eicosapentaenoic acid*; EPA) i dokozaheksaenowy (*docosahexaenoic acid*; DHA) są długołańcuchowymi wielonienasyconymi kwasami tłuszczowymi (WNKT; LC-PUFA – *long-chain polyunsaturated fatty acids*; albo VLC-PUFA – *very long-chain polyunsaturated fatty acids*), występującymi powszechnie w błonach komórkowych/plazmatycznych całego organizmu. W tkankach ośrodkowego układu nerwowego głównym ω 3-kwasem jest DHA, który stanowi do 50% całej frakcji błonowych fosfolipidów w tkance mózgowej, a w siatkówce jeszcze więcej – ok. 60-80% błonowych fosfolipidów (Flisler i Anderson, 1983; SanGiovanni, 2005).

DHA i EPA mogą występować w stanie wolnym, jednak duża ich część tworzy połączenia z fosfatydyloetanoloaminą (PEA lub PE) i fosfatydylocholiną

(PC), niewielka część może także tworzyć połączenia z fosfatydyloseryną (PS) – mówimy wówczas o resztach DHA bądź EPA, wchodzących w skład fosfolipidów.

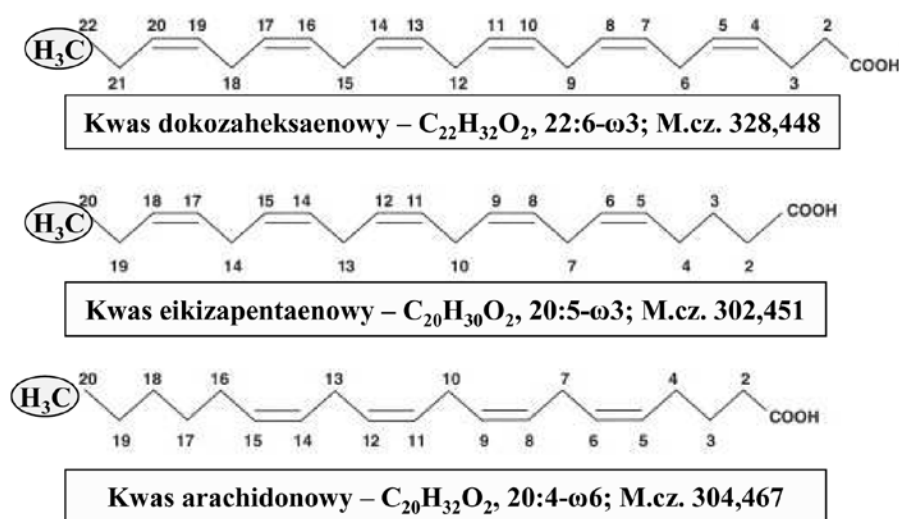
Łańcuch EPA zbudowany jest z 20 atomów węgla (C20) i posiada 5 podwójnych wiązań (5n) w określonych miejscach ($C_5=C_6$, $C_8=C_9$, $C_{11}=C_{12}$, $C_{14}=C_{15}$ i $C_{17}=C_{18}$, z których pierwsze „C=C” pojawia się w pozycji omega-3 (ω 3; $C_{18}=C_{17}$). DHA zbudowany jest z 22 atomów węgla (C22) i posiada 6 podwójnych wiązań (6n) w określonych miejscach ($C_4=C_5$, $C_7=C_8$, $C_{10}=C_{11}$, $C_{13}=C_{14}$, $C_{16}=C_{17}$ i $C_{19}=C_{20}$), z pierwszym „C=C” w pozycji omega-3 (ω 3), tj. $C_{20}=C_{19}$. Strukturę EPA można zatem określić zapisem C20:5- ω 3 albo 20:5n3 (lub 20:5n-3), a DHA – C22:6- ω 3 albo 22:6n3 (lub 22:6n-3); można spotkać również inne zapisy dla EPA i DHA, mianowicie 20:5n- ω 3 i 22:6n- ω 3. W niektórych publikacjach autorzy stosują jeszcze inne nazwy dla omawianych związków, mianowicie:

Rycina 6. Struktura chemiczna kwasu dokozaheksaenowego (DHA) i porównanie ze strukturami kwasu eikozapentaenowego (EPA) i kwasu arachidonowego

kwas Δ -4,7,10,13,16,19-dokozaheksaenowy - DHA

kwas Δ -5,8,11,14,17-eikozapentaenowy - EPA

kwas Δ -5,8,11,14-eikozatetraenowy (arachidonowy) - AA



22:6 Δ 4,7,10,13,16,19 dla DHA i 20:5 Δ 5,8,11,14,17 dla EPA (ryc. 6.).

TRANSPORT EGZOGENNEGO I „WĄTROBOWEGO” EPA I DHA DO MÓZGU

Dostarczany w pożywieniu (dieta, suplementacja) EPA i DHA, i inne WNKT trafiają do wątroby, gdzie ulegają estryfikacji do fosfolipidów. Podobnej estryfikacji podlegają kwasy endogenne, zsintetyzowane w wątrobie. Z wątroby są one uwalniane w postaci lipoprotein do krwi i drogą krążenia rozprowadzane do wszystkich komórek w organizmie, gdzie są wbudowywane do komórkowych błon plazmatycznych. Kwasy zsintetyzowane w mózgowych astrocytach z dostarczonego kwasu α -linolenowego (C18:3- ω 3) są uwalniane do matriksu zewnątrzkomórkowego i dalej wychwytywane przez sąsiadujące neurony (Moore, 2001). Wykazano, że glejowa produkcja DHA znajduje się pod precyzyjną ujemną autokontrolą, co oznacza, że dostarczony z zewnątrz bądź lokalnie wyprodukowany DHA hamuje własną syntezę – jednakże nie do końca. Istnienie konstytutywnego procesu syntezy DHA wskazuje, iż ten najbardziej nienasycony kwas tłuszczowy musi pełnić biologicznie ważną i niezbywalną rolę w całokształcie metaboliczno-funkcjonalnym mózgu (np. Williard i wsp., 2001; Beltz i wsp.,

2007). Inne obserwacje wykazały, że zestryfikowana forma DHA (np. kompleks DHA-lizofosfatydylcholina) jest preferencyjnie (wobec formy wolnej DHA) wychwytywana przez tkankę mózgową w procesie, w którym istotną rolę spełnia endotelium mózgowych mikronaczyń (Bernoud i wsp., 1999). Transport długołańcuchowych kwasów tłuszczowych do struktur ośrodkowego układu nerwowego jest procesem efektywnym i wysoce specyficznym, czego przykładem może być transport tychże kwasów do siatkówki. Warto przypomnieć, że właśnie w siatkówce, tej integralnej części mózgu (siatkówka wraz z nerwem wzrokowym są *de facto* wypustką mózgu), występują najwyższe stężenia DHA.

Drogą krążenia i systemu choriokapilarnego – tzw. pętlą długą – DHA i inne WNKT dostają się do komórek nabłonka barwnikowego siatkówki (RPE – *retinal pigment epithelium*). Część nowo utworzonych bądź rekonstruowanych fosfolipidów, zawierających DHA, trafia do segmentów wewnętrznych fotoreceptorów (które zawierają barwniki wzrokowe, np. rodopsynę) by służyć tam jako element budulcowy struktury segmentu zewnętrznego (POS – *photoreceptor outer segment*). Proces odbudowy POS od strony perikarionu, precyzyjnie kompensujący zużyte i złuszczone szczytowe fragmenty POS, jest kluczowy dla utrzymania funkcjonalnej stabilności fotoreceptora – wielkość POS ma bowiem kardynalne znaczenie dla przeżycia

komórki fotoreceptorowej i jakiegokolwiek zaburzenia tego procesu skutkują degeneracją komórki. Wraz ze złuszczanymi dyskopaketami bogatymi w DHA, kwas ten trafia ponownie do komórek RPE, skąd – tzw. pętlą krótką – zostaje wydzielony i skierowany do segmentu wewnętrznego fotoreceptora w celu odbudowy POS (SanGiovanni i wsp., 2005).

DHA – FUNKCJE I ZALETY

DHA pełni szereg funkcji fizjologicznych zasadniczych dla życia komórek i niewątpliwie można je utożsamiać z zaletami tego związku. Z punktu widzenia psychiatrii i neurologii dwa kierunki działań DHA można uznać jako kluczowe (Flisler i Anderson, 1983; SanGiovanni, 2005; Bazan, 2008; Feller i Gawrisch, 2005; Beltz i wsp., 2007; Gawrisch i Soubias, 2008; Wassell i Stillwell, 2008; Wurtman, 2008):

1. unikatowa rola DHA jako elementu budulcowego błon plazmatycznych komórek mózgu, zwłaszcza neuronów, a przede wszystkim siatkówkowych komórek fotoreceptorowych, oraz
2. pełnienie roli substratu dla związków o potencjale cytoprotekcyjnym i przeciwwzapalnym.

Ad 1. DHA, będąc integralnym elementem błon plazmatycznych, utrzymuje odpowiednią „płynność” błonowej dwuwarstwy lipidowej; również przyczynia się do eliminacji cholesterolu¹ i tym samym dalej zwiększa „upłynnienie” błony. DHA wpływa zatem na właściwości fizyczne błony, zwłaszcza błonowych

¹ O cholesterolu – lipidzie z grupy steroidów - mówi się wiele, zwłaszcza w odniesieniu do jego niekorzystnych aspektów nawiązujących do hipercholesterolemii jako czynnika ryzyka wystąpienia miażdżycy i chorób sercowo-naczyniowych (stężenia prawidłowe tego sterolu w osoczu są: < 200 mg/dl albo < 5,2 mmol/l; o umiarkowanej hipercholesterolemii mówimy przy stężeniach 200-250 mg/dl, 5,1-6,5 mmol/l; natomiast stężenia >250 mg/dl, a więc > 6,5 mmol/l, wskazują na znacznie podwyższony poziom cholesterolu). Oprócz ujemnych relacji cholesterolu z układem krążenia, lipid ten stanowi główny składnik kamieni żółciowych. Mówiąc o cholesterolu często jednak zapominamy o jego niezbędności w organizmie zwierząt i człowieka. Cholesterol i jego pochodne są fizjologicznymi składnikami błon biologicznych (z wyjątkiem błon mitochondrialnych) wszystkich komórek zwierząt i człowieka – mózg należy do narządów najbogatszych w te sterole; dużo cholesterolu stwierdza się w nadnerczach i osłonce mielinowej nerwów (gdzie funkcjonuje jako izolator). Cholesterol działa stabilizująco na błony biologiczne i decyduje o wielu ich właściwościach. W warunkach fizjologii wątroba syntetyzuje *de novo* ok. 1 g cholesterolu dziennie. Jest on prekursorem w syntezie kwasów żółciowych, przekształcanych następnie w sole żółciowe magazynowane i zagęszczane w pęcherzyku żółciowym; sole żółciowe stanowią główną postać wydzielania cholesterolu. Powstające na bazie cholesterolu sole żółciowe są niezbędne do emulgacji tłuszczów i absorbowania w jelicie witamin rozpuszczalnych w tłuszczach (A, D, E, K). Ponadto, cholesterol jest substratem do syntezy witaminy D i hormonów steroidowych: cholesterol (C27) → pregnenolon (C21) → progestageny (C21) → [glikokortykoidy (C21), mineralokortykoidy (C21), androgeny (C19), estrogeny (C18)].

mikrodomen sygnalizacyjnych, określanych jako „błonowe tratwy”², które zawiadują kompartmentalizacją procesów komórkowych. Należy zaznaczyć, że komórka nerwowa otrzymuje jednocześnie wiele sygnałów z zewnątrz – każdy może aktywować (bądź hamować) określoną ścieżkę sygnalizacyjną, prowadzącą do określonych białek/procesów efektorowych. Odpowiedź końcowa neuronu (generacja potencjału czynnościowego, bądź hiperpolaryzacja błony komórkowej, jaka występuje np. po zaabsorbowaniu fotonu przez fotoreceptor) jest wypadkową reakcją na wszystkie bodźce działające na daną komórkę w danym momencie, niezależnie od tego w jakim miejscu/kompartmencie komórki dany sygnał był „realizowany”. Przykładem dobrze ilustrującym skompartmentalizowaną odpowiedź biologiczną może być fotoaktywacja pigmentu wzrokowego (np. rodopsyny) w komórce fotoreceptorowej siatkówki, której przebieg, wraz z zachowaniem optymalnej funkcji barwnika, uzależniony jest właśnie od obecności DHA (Feller i Gawrisch, 2005).

Ujmując rzecz bardziej ogólnie można powiedzieć, że wywołane przez DHA zmiany błonowe w różnych komórkach organizmu mają znaczenie fundamentalne dla funkcji błonowych receptorów, kanałów jonowych i białek transporterowych, a także dla uwalniania z błony związków lipidowych, będących prekursorami dla molekuł sygnałowych. Wszystkie te procesy/zjawiska decydują o poziomie pobudliwości komórki na bodźce zewnętrzne i gotowości danej komórki do interakcji międzykomórkowych.

Ad 2. Będąc substratem dla lipooksygenazy (LOX), DHA ulega przemianom do związków dokozatrienowych o silnym działaniu neuroprotektynym. Takim związkiem powstałym z DHA w wyniku działania 15-LOX i następującej 16/17-epoksydacji jest kwas 10R,17S-dihydroksy-dokoza-4Z,7Z,11E,13E,15Z,19Z-heksaenowy, określany również jako 10,17S-dokozaatrien i znany pod nazwą neuroprotektyna D1 (NPD1; D od DHA). NPD1 jest tworzona zarówno w fotoreceptorach (segmenty wewnętrzne) jak i w komórkach RPE i najprawdopodob-

² Błonowe tratwy, zwane również tratwami lipidowymi (*lipid rafts*), albo raftami lipidowymi, są małymi (10-200 nm), heterogennymi domenami w błonie komórkowej, które kompartmentalizują różnorodne procesy komórkowe. Są wzbogacone w sterole (m.in. cholesterol), sfingolipidy i bogate w DHA fosfolipidy; charakteryzują się dużą dynamiką molekularno-funkcjonalną. Rafty mogą obejmować nawet 30-40% powierzchni błony komórkowej. Eliminacja komórkowego cholesterolu przez DHA przyczynia się do zwiększenia rozmiaru raftów. Przypuszcza się, że działania „dobroczynne” DHA o szerokim zasięgu mogą być przypisane koegzystencji błonowych domen bogatych w DHA i raftów lipidowych oraz oddziaływaniom DHA na rafty, co przyczynia się do zwiększenia aktywności białek sygnałowych i w konsekwencji funkcji komórki (Pike, 2006; Wassell i Stillwell, 2008).

niej w komórkach mózgu. Oddziałując na swoiste receptory, NPD1 uruchamia mechanizmy prowadzące do licznych prożyciowych efektów, m.in. hamowania ekspresji i aktywności czynników prozapalnych, hamowania pro-apoptotycznej kaspazy-3, czy stymulacji czynników anty-apoptotycznych (np. białek rodziny Bcl-2) (Mukherjee i wsp., 2007; Bazan, 2008).

Oprócz NPD1, z DHA (a także z EPA) powstają związki o potencjale przeciwzapalnym – rezolwiny (*resolvins* – endogenne związki czynnie „wygaszające” proces zapalny). Sekwencyjne działanie 15-LOX i 5-LOX (połączone z dodatkowymi reakcjami) powoduje konwersję DHA do 17SHpDHA w pierwszym etapie, z następującym powstaniem czterech rezolwin serii D (od DHA), nazywanych skrótowo RvD1, RvD2, RvD3 i RvD4 (Serhan, 2008). Według ostatniej publikacji Caldera (2009), rezolwin serii D może być więcej – w swojej pracy autor sugeruje istnienie dwóch kolejnych związków, mianowicie rezolwin D5 i D6, jednak nie podaje mechanizmu ich powstawania.

DHA jest także substratem dla cyklooksygenazy-2 (COX-2). Reakcja zachodząca przy udziale acetylowanego COX-2 (ASA:COX-2; acetylowanie następuje w obecności kwasu acetylosalicylowego, ASA - *acetylsalicylic acid*; popularnej aspiryny/polopiryny) skutkuje powstaniem 17RHpDHA, który za sprawą 5-LOX podlega dalszym przemianom do przynajmniej 4 rezolwin RvD1-RvD4. Dla podkreślenia roli ASA w inicjacji tej ścieżki przemian DHA powstające rezolwiny poprzedzane są adnotacją „zależne od aspiryny” (*aspirin-triggered resolvins*, ATRvDs; AT-RvD1 – AT-RvD4). Reakcje konwersji DHA do 17RHpDHA może także katalizować monooksygenaza z grupy cytochromu P450 (Serhan, 2008; Calder, 2009).

Podobnie jak w przypadku DHA, EPA również podlega sekwencyjnym przemianom przy udziale 15-LOX/5-LOX oraz ASA:COX-2/5-LOX. W pierwszym etapie powstaje 18R-hydro(peroksy)-EPE (18R-HpEPE = kwas hydro(peroksy)eikozapentaenowy), przetwarzany następnie do 5S-hydro(peroksy)-18R-hy-

Rycina 7. Kwasy szeregu omega-3 i omega-6 jako substraty dla wielu rodzin związków o różnych działaniach fizjologicznych

Zwracają uwagę efekty przeciwzapalne wywoływane głównie przez mediatory pochodzące od EPA i DHA (leukotrieny, rezolwiny i neuroprotektyny), ale także pochodzące od kwasu arachidonowego – lipoksyny (LXA₄) i rezolwiny DPA-ω6, oraz efekty prozapalne wywoływane przez mediatory pochodzące tylko od kwasu arachidonowego. Pusty prostokąt oznacza brak danych.

Typ związku	Omega-6 mediatory pochodne kwasu arachidonowego	←	→	Omega-3 mediatory pochodne EPA i DHA
		Działanie fizjologiczne	Działanie fizjologiczne	
Prostaglandyny	PGD ₂ , PGE ₂ PGF ₂ , PGI ₂	proarytmiczne	przeciwoarytmiczne	PGD ₃ , PGE ₃ PGF ₃ , PGI ₃
Tromboksany	TXA ₂ , TXB ₂	aktywator płytek skurcz naczyń	inhibitor płytek rozszerzenie naczyń	TXA ₃ , TXB ₃
Leukotrieny	LTA ₄ , LTB ₄ , LTC ₄ , LTD ₄ , LTE ₄	prozapalne	przeciwzapalne	LTA ₅ , LTB ₅ , LTC ₅ , LTD ₅ , LTE ₅
Pochodne Epoksyeikozatrienowe	5,6-EET, 8,9-EET 11,12-EET, 14,15-EET	zapalne		
Pochodne Hydroksyeikozatetraenowe	5-HETE, 12-HETE 15-HETE			
Lipoksyny	LXA ₄ , LXB ₄	przeciwzapalne		
Rezolwiny			przeciwzapalne	RvE1, RvE2 RvD1, -2, -3, -4
Neuroprotektyna			przeciwzapalne	NPD1
Marezyrna			przeciwzapalne	MaR1
Pochodne DPA-ω6	17-HDPA-ω6 10,17-HDPA-ω6	przeciwzapalne		

droksy-EPE, i dalej – w wyniku enzymatycznej epoksydacji połączonej z hydrolizą lub redukcji – do dwóch rezolwin serii E (od EPA), tj. odpowiednio rezolwiny E1 (RvE1) i rezolwiny E2 (RvE2). EPA może także podlegać przemianom do rezolwin serii E szlakiem zależnym od ASA:COX-2 i 5-LOX (Serhan, 2008; Calder, 2009).

Ostatnie dane wskazują na istnienie kolejnej ścieżki możliwych przemian DHA do jakościowo nowych związków o właściwościach przeciwzapalnych – tzw. marezyn. Obecnie scharakteryzowano jeden związek tej serii, któremu nadano nazwę skrótową MaR1. Oryginalny (angielski) termin *maresin* (marezyna) pochodzi od połączenia dwóch-trzech pierwszych liter trzech wyrazów angielskich: **m**acrophage, **r**esolution i **i**nflammation, określających miejsce i cel powstawania związku/ów. W przemianach DHA do marezyny mają uczestniczyć kolejno: 12-LOX (DHA → 14-hydro(peroksy)-DHA lub 14HpDHA), i dalej albo enzymatyczna redukcja do 14S-HDHA i/lub podwójna dioksygenacja (np. sekwencyjne działanie 12-LOX i 5-LOX) do produktu końcowego, mianowicie 7S,14S-dihydroksy-DHA (7S,14S-diHDHA) (Serhan i wsp., 2009).

Tak więc marezyny, obok rezolwin i protaktyn, stanowią trzeci typ związków o wysokiej aktywności

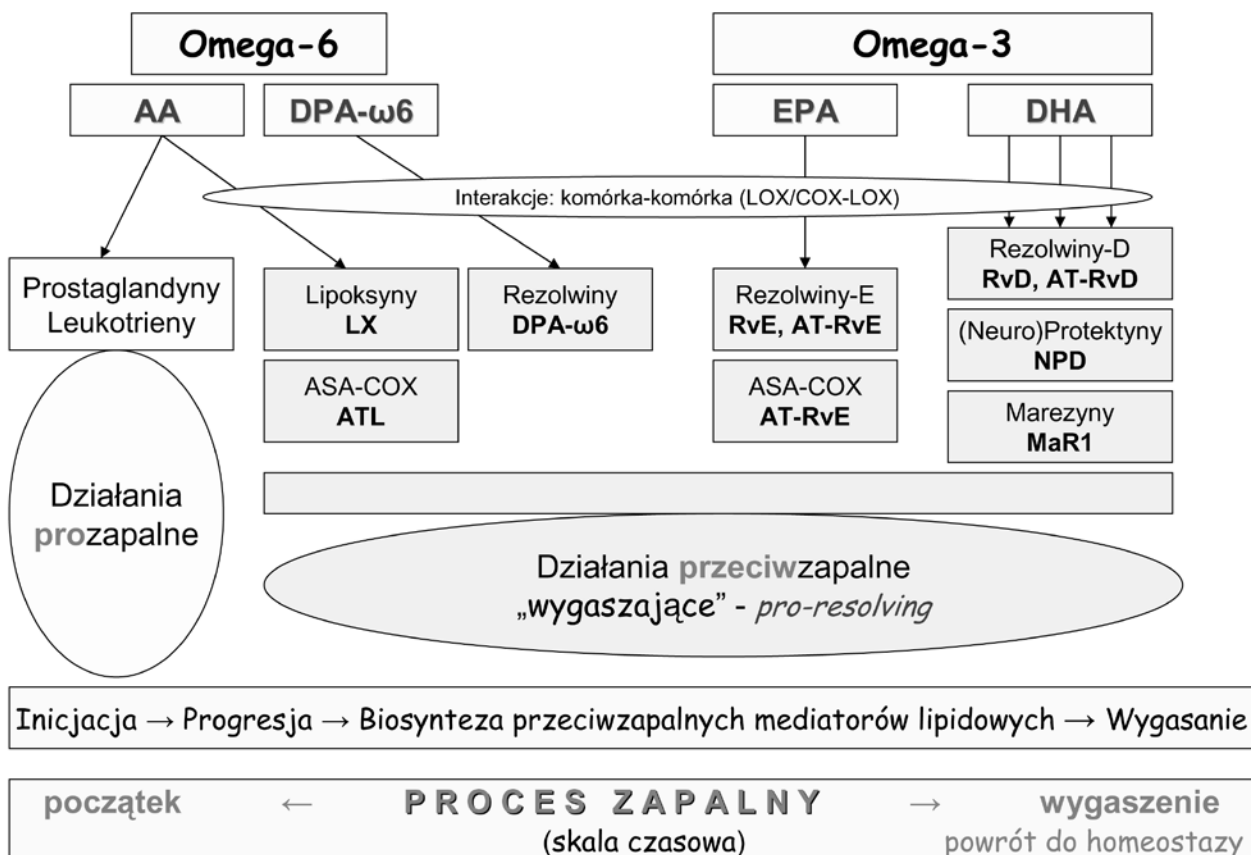
biologicznej, które powstają z DHA wskazując, iż ten długocząłuchowy najbardziej nienasycony kwas tłuszczowy jest związkiem o niebywałych możliwościach zarówno przemian strukturalnych, jak i wywierania różnorodnych bezpośrednich i pośrednich efektów w organizmie zwierząt i człowieka. Rycina 7. przedstawia pochodne WNKT omega-3 i omega-6 z zaznaczeniem ich aktywności pro- i przeciwzapalnej. Natomiast rycina 8. przedstawia miejsce działania lipidowych mediatorów prozapalnych i przeciwzapalnych (tj. mediatorów „prowygaszeniowych”) w czasowym przebiegu ostrego odczynu zapalnego.

Szczegółowe omówienie przemian DHA i EPA, a także kwasu arachidonowego (AA), do mediatorów o właściwościach przeciwzapalnych („prowygaszeniowych”) i (neuro)protektynnych zainteresowany Czytelnik znajdzie w innym opracowaniu autora niniejszego artykułu (Nowak, 2009).

DHA – CZY TYLKO ZALETY, CZY TEŻ SĄ I WADY?

Posiadając 6 wiązań podwójnych DHA jest kwasem najbardziej nienasyconym, i w konsekwencji najbardziej wrażliwym na utlenianie. Oznacza to,

Rycina 8. Czasowy przebieg ostrej reakcji zapalnej z uwzględnieniem lipidowych mediatorów pozapalnych i przeciwzapalnych (prowygaszeniowych – *pro-resolving*)



że w wyniku jego peroksydacji powstają nadtlarki, a struktura ulega rozbiciu do mniejszych fragmentów, przyczyniając się do tworzenia najpierw siedmiowęglowych struktur, a następnie – po przyłączeniu cząsteczki białka (np. albuminy) – koniugatów, nazywanymi również adduktami. Takim związkiem 7-węglowym jest kwas 4-hydroksy-7-oksohept-5-enowy (HOHA), który następnie ulega cyklizacji do 2-(ω -karboksyetylo)pirolu (CEP) w wyniku koniugacji z cząsteczką białka (addukt CEP-białko). Związki te posiadają potencjał patogenny, m.in. promujący reakcje prowadzące do zmian degeneracyjnych. Jednym z przykładów sekwencji procesów, przynajmniej w części zależnych od powstającego adduktu CEP-białko, jest zwyrodnienie plamki związane z wiekiem (AMD – *age-related macular degeneration*), choroby okulistycznej prowadzącej początkowo do deformacji i ubytków widzenia centralnego, a później częściowej bądź całkowitej ślepoty (Nowak, 2009). Można przypuszczać, że zmiany destabilizujące homeostazę czynnościową i fizjologię będą również zachodzić w obrębie mózgu. Taki ciąg reakcji może być niekorzystny dla sąsiadujących komórek/tkanek, ponieważ „nakręca” spiralę stresu oksydacyjnego. Jaki będzie dalszy skutek takich przemian (bo nie musi być obligatoryjnie niekorzystny) zależy od lokalnych możliwości neutralizowania powstających wolnych rodników przez systemy obrony antyoksydacyjnej. Gorzej rokuje powstawanie adduktów białkowych, ponieważ te są na ogół immunogenne i właśnie immunogenność, przyczyniająca się do mobilizacji układu odpornościowego i generacji reakcji autoagresji, może przekładać się na groźną w skutkach patologię – np. wspomniane wcześniej AMD. Taki scenariusz: „DHA plus peroksydacja $\rightarrow$ HOHA $\rightarrow$ CEP/CEP-białko” może budzić obawy tych wszystkich, którzy intensywnie suplementują WNKT serii omega-3. Obawy mogą być tym większe, że peroksydacyjna fragmentacja i tworzenie związków karboksylkilopirolowych nie ogranicza się do DHA, ale dotyczy najprawdopodobniej wielu innych (np. EPA, kwas linolowy), bądź nawet wszystkich WNKT, które są dostarczane z pokarmem lub przyjmowane jako suplementy diety (Nowak, 2009).

Warto jeszcze wspomnieć o neuroprostanach i ostatnio odkrytych neurofuranach – powstających w warunkach *in vivo* produktach nieenzymatycznej, wolnorodnikowej peroksydacji DHA (Roberts i wsp., 1998; Song i wsp., 2008). Związkami o zbliżonych właściwościach biochemicznych do neuroprostanów i neurofuranów są izoprostan i izofurany – struktury podobne do prostaglandyn, powstające z kwasu arachidonowego (AA) w wyniku ataku wolnych rodników na postać zestryfikowaną tego WNKT- ω 6,

a więc formę „związaną” AA występującą w błonowych fosfolipidach (Lawson i wsp., 1999; Milne i wsp., 2008). Ta cecha odróżnia nieenzymatyczne tworzenie izoprostanów od enzymatycznego formowania prostaglandyn czy leukotrienów, których biosynteza wymaga wolnego AA. Izo/neuro-prostan i izo/neuro-furany są ciekawe o tyle, że ich budowa charakteryzuje się trwałością metaboliczną i po rozszczepieniu (prawdopodobnie przy udziale fosfolipaz) ze struktur zakotwiczonych w błonie dostają się do układu krwionośnego i następnie do moczu, z którym są usuwane z organizmu. Występując powszechnie w płynach ustrojowych (krew, mocz, płyn mózgowo-rdzeniowy) i stanowiąc odzwierciedlenie procesu peroksydacji długołańcuchowych lipidów (m.in. AA, DHA, EPA), są wykorzystywane jako wiarygodne *in vivo* biomarkery stresu oksydacyjnego, posiadające wartość diagnostyczną, m.in. w chorobach neurodegeneracyjnych (Montine i wsp., 2004; Basu, 2008).

Czy jest zatem problem z suplementacją WNKT omega-3, czy też go nie ma? Analizując całokształt aktywności biologicznej DHA w kategoriach wad i zalet wydaje się, że wadą – być może jedyną – tej cząsteczki może być to, iż łatwo ulega utlenianiu. Ale z drugiej strony, właśnie dzięki swojej strukturze, DHA jest elementem niezbędnym do prawidłowego funkcjonowania komórek w organizmie, zwłaszcza w ośrodkowym układzie nerwowym, gdzie pełni wiele ról bardzo ważnych dla funkcji neuronów (np. Flisler i Anderson, 1983; Beltz i wsp., 2007; Mukherjee i wsp., 2007; Wurtman, 2008) – i ten aspekt należy postrzegać w kategorii niewątpliwych zalet. Podkreślenia wymaga fakt, że stężenia DHA w mózgu, należą do najwyższych w organizmie człowieka – plasują się zaraz za kompleksem: fotoreceptory-RPE w siatkówce, a mechanizmy odpowiedzialne za dostarczenie tego kwasu do tkanek mózgu i oka, oraz utrzymanie właściwego wysokiego poziomu – jak opisano wcześniej – mają znamiona procesów specyficznych i wysoce wyspecjalizowanych.

„NIEZBĘDNE” KWASY TŁUSZCZOWE I ICH WYSTĘPOWANIE W POKARMIE I SUPLEMENTACH DIETY

WNKT serii omega-3 i omega-6 nazywane są także niezbędnymi wielonienasyconymi kwasami tłuszczowymi (NWNKT; EFAs – *essential fatty acids*) dla podkreślenia ich znaczenia w funkcjonowaniu każdej komórki, oraz konieczności dostarczania organizmowi z zewnątrz.

Kwasy te są niezbędne do prawidłowego wzrostu, rozwoju i właściwego funkcjonowania wszystkich na-

rządów, a zwłaszcza siatkówki, mózgu i serca. Prac na temat zalet WNKT szeregu omega-3 w kontekście szeroko pojętej profilaktyki różnorodnych dysfunkcji poszczególnych narządów i organizmu jako całości, a niekiedy działań terapeutycznych, np. w kardiologii³, a także w okulistyce, psychiatrii i innych schorzeniach, jest bardzo dużo i wiele z nich reprezentuje dobrze udokumentowany materiał (Antoniak i Nowak, 2008; Bays i wsp., 2008; Simonopoulos, 2008; Riediger i wsp., 2009).

Uwzględniając zalety WNKT serii omega-3, suplementowanie tymi kwasami znajduje powszechną akceptację klinicystów, a do wszystkich potrzebujących kierowana jest szeroka oferta najprzeróżniejszych preparatów o różnej zawartości poszczególnych kwasów. Są również preparaty o większej zawartości DHA i te są specjalnie adresowane do pacjentów okulistycznych; pacjenci ze schorzeniami mózgu powinni również preferować preparaty o wyższej zawartości DHA, natomiast pacjenci „kardiologiczni” – niekoniecznie, ważne są wszystkie kwasy omega-3.

W oparciu o liczne badania kliniczne, zasadność suplementowania kwasami omega-3 u pacjentów z dolegliwościami ze strony serca nie podlega dyskusji. Problem nie jest tak oczywisty – zapewne z powodu braku jednoznacznych i przekonujących danych – w przypadku innych dolegliwości czy chorób. Przywołując pytanie często zadawane przez lekarzy okulistów, psychiatrów i neurologów, a także lekarzy pierwszego kontaktu: czy pacjenci z AMD oraz schorzeniami psychiatryczno-neurologicznymi powinni suplementować WNKT serii omega-3 preparatami bogatymi w DHA i EPA – odpowiedź brzmi „tak”, zwłaszcza jeśli suplementacja obejmuje jednoczesne stosowanie preparatów przeciwutleniających (w przy-

padku chorób degeneracyjnych siatkówki – luteina, zeaksantyna, mezozeaksantyna i inne, w przypadku chorób mózgu – witamina E, C, luteina, oraz zestawy antyoksydacyjnych mikroelementów typu cynk, selen, mangan), albowiem kalkulacja możliwych zysków i strat zdecydowanie jest po stronie tych pierwszych.

Z kolei pytania często zadawane przez pacjentów dotyczą głównie dwóch aspektów: 1) sposobu suplementacji – czy spożywać odpowiednie pokarmy bogate w kwasy omega-3, czy też stosować suplementację odpowiednimi farmaceutykami, tzw. suplementami diety, oraz 2) wielkości/dawkowania suplementacji – a więc jak często i jak obficie stosować specjalną dietę, lub ile kapsułek preparatu suplementacyjnego przyjmować jednorazowo i w ciągu dnia.

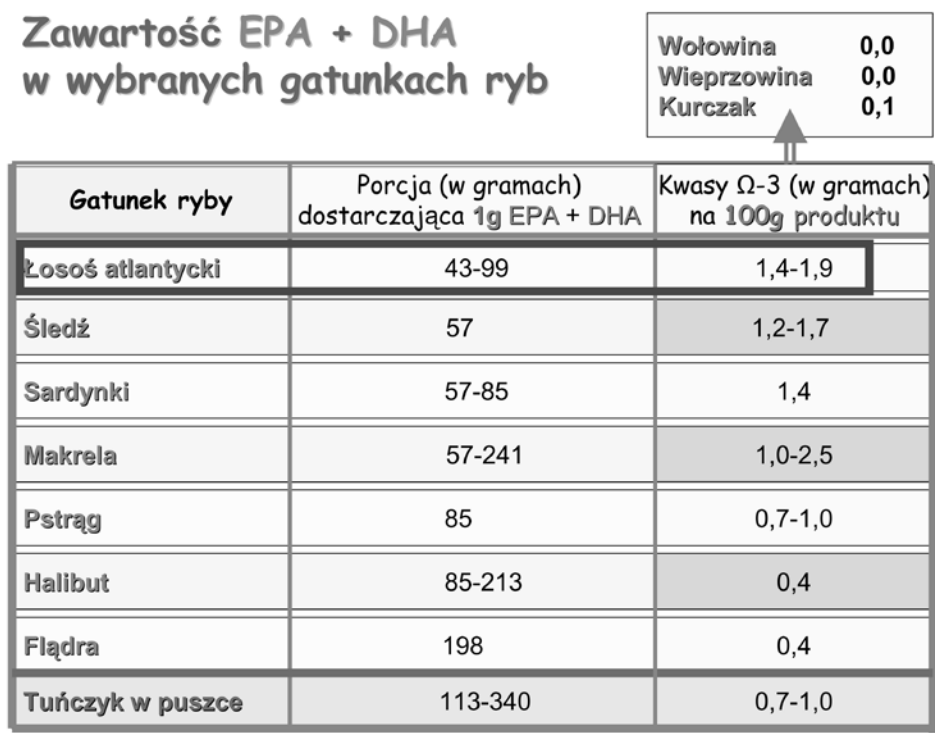
Międzynarodowe zalecenia mówią o potrzebie stałego, regularnego przyjmowania przez dorosłych ok. 200 mg DHA/dzień; kobiety ciężarne powinny przyjmować co najmniej 200 mg DHA/dzień. Danych polskich odnośnie przyjmowania DHA (bądź DHA+EPA, albo ogólnie kwasów omega-3) przez Polaków jak do tej pory nie ma – są jednakże dla innych krajów. Jak wyliczono przeciętny Amerykanin spożywa dziennie <100 mg DHA i ok. 130-150 mg DHA+EPA, co stanowi znacznie poniżej zalecanej normy. Dlatego też Amerykańskie Towarzystwo Dietetyczne (ADA – *American Dietetic Association*) rekomenduje – w celu utrzymania dobrego zdrowia – regularne spożywanie różnorodnych pokarmów bogatych w DHA i EPA (z rybami na czele) przynajmniej 2 razy w tygodniu, ale też nie wyklucza stosowania suplementacji środkami farmaceutycznymi zawierającymi takie kwasy (Kris-Etherton i Hill, 2008).

Najbogatszym źródłem pokarmowego DHA są drapieżne ryby zamieszkujące głębie morze i oceanów; inne ryby – np. łosoś atlantycki, śledź, sardynki, makrela, tuńczyk, halibut, flądra, oraz pstrąg, zawierają nieco mniej kwasów omega-3 (porcja wymienionych ryb dostarczająca 1 g DHA+EPA zawiera się w granicach 43-200 g, w zależności od gatunku; ryc. 9.). Różnorodne owoce morza i glony także zawierają kwasy omega-3, jednakże za najcenniejszy uznaje się wciąż olej ekstrahowany z wątroby rekina żyjącego w okolicy Nowej Zelandii i Tasmanii, który oprócz kwasów omega-3 zawiera także inne biologicznie aktywne substancje, jak alkiloglicerole i skwalen o właściwościach immunostymulujących. Ponadto, w niektórych krajach produkuje się żywność wzbogaconą niewielkimi ilościami kwasów tłuszczowych – dotyczy to pieczywa, przetworów mlecznych, margaryny, herbatników, soków.

Trwają poszukiwania alternatywnych źródeł kwasów omega-3 pozyskiwanych m.in. z hodowli mikro-

³ Suplementacja wielonienasyconymi kwasami tłuszczowymi – WNKT serii omega-3 (głównie EPA i DHA) – w formie gotowych preparatów uzyskiwanych z ekstraktów wątroby ryb morskich, lub znaczącego zwiększenia spożycia ryb, jest szeroko rekomendowanym rodzajem terapii prewencyjnej lub wspomagającej w wielu dysfunkcjach i chorobach organizmu, choćby wspomnieć zaburzenia/choroby układu sercowo-naczyniowego, choroby ośrodkowego układu nerwowego (neurologiczno-psychiatryczne), dermatologiczne, choroby o podłożu zapalnym, a nawet onkologiczne. Zalecane dawkowanie bywa bardzo różne – w tym aspekcie zwraca jednak uwagę stanowisko Europejskiego i Amerykańskiego Towarzystwa Kardiologicznego (EHA, AHA), które zdecydowanie w oparciu o liczne badania kliniczne zaleca suplementację WNKT omega-3 w dawce 1 g na dobę u wszystkich chorych po zawale serca oraz u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową. Ciekawostką jest to, że wg najnowszych danych AHA, wraz z suplementacją „omega-3” nie należy rygorystycznie eliminować kwasów serii omega-6 (np. kwasu linolowego, C18:2- ω 6, stanowiącego 85-90% kwasów omega-6 przyjmowanych w diecie), których nasz organizm nie jest w stanie syntetyzować, a które – wg różnych opiniotwórczych źródeł, w tym WHO – powinny stanowić 3-10% zapotrzebowania energetycznego.

Rycina 9. Zawartość kwasu eikozapentaenowego (EPA) i kwasu dokozaheksaenowego (DHA) w wybranych gatunkach ryb. Dla porównania, pokazano również brak kwasów omega-3 w mięsie wołowym i wieprzowym i śladowe ilości w mięsie kurczęcia. W hodowlach bez dostępu zwierząt do naturalnego środowiska, zawartość wielonienasyconych kwasów tłuszczowych omega-3 w ich organizmie jest uzależniona od jakości i składu stosowanych pasz.



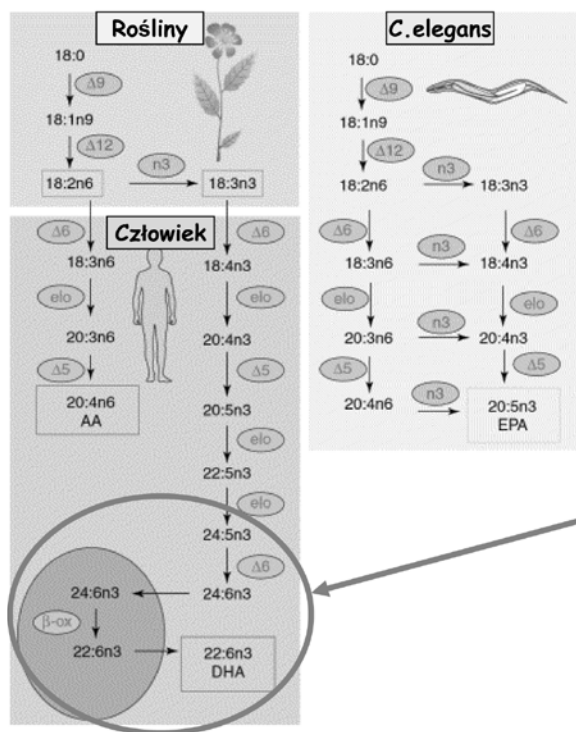
alg *Cryptocodinium cohnii*, których olej zawiera 40% DHA (przy znikomej ilości innych nienasyconych kwasów tłuszczowych). Takie źródło DHA nazywa się skrótowo DHASCO od angielskiej nazwy *DHA Single Cell Oil* (Martek Biosciences Corporation of Columbia, MD, USA). DHASCO (albo DHASCO-T) zyskało pozytywną opinię Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (US FDA) i zostało zakwalifikowane jako produkt klasy GRAS (*Generally Recognized As Safe*), rekomendowany do użycia u niemowląt i małych dzieci, w połączeniu z kwasem arachidonowym produkowanym przez grzyby *Mortierella alpina* (ARASCO, *ARA Single Cell Oil*). Innym produktem zawierającym DHA jest DHASCO-S, którego źródłem są mikroalgi *Schizochytrium* sp.; zawiera on 40% DHA i 2,5% EPA, oraz dodatkowo ok. 15% kwasu dokozapentaenowego (DPA, C22:5-ω6), przedstawiciela kwasów szeregu omega-6. Badania przeprowadzone na ludziach wykazały, że biorównoważność i skuteczność suplementacji (wyrażona poziomem DHA w osoczowych fosfolipidach i erytrocytach) jest podobna po spożyciu kapsułek zawierających oleje z obu typów alg (DHASCO-T i DHASCO-S) i nie różni się od ekwiwalentnej (odnośnie zawartości DHA) porcji przygotowanego do spożycia łososia. Zarejestrowano także stosunkowo mały wpływ opisaney suplementacji/diety na stężenia EPA (Arterburn i wsp.,

2006, 2008). Wyniki te dowodzą, że precyzyjnie kontrolowana produkcja, pochodzącego od alg, oleju zawierającego określoną ilość DHA może w przyszłości stanowić główne źródło suplementowanego kwasu.

Prowadzone są również hodowle roślin transgenicznych, które – po odpowiednich manipulacjach genetycznych – są w stanie syntetyzować kwasy tłuszczowe omega-3 (EPA, DPA, DHA), przy czym zawartość takich związków lipidowych jest bardzo zróżnicowana w analizowanych roślinach i zawiera się w przedziale: 3-20%. Wśród badanego materiału roślinnego są: liście i nasiona rzodkiewnika pospolitego (*Arabidopsis thaliana*), nasiona – siemienia lnianego zwyczajnego (*Linum usitatissimum*), nasiona i zarodki soi (*Glycine clandestina*; *Glycine max*), czy też nasiona kapusty sitowatej (*Brassica juncea*) (Venegas-Caleron i wsp., 2009). Niektóre z hodowanych roślin transgenicznych w swych nasionach zawierają kwas stearydonowy (C18:4-ω3), będący w syntezie kwasów omega-3 metabolicznie bardziej wydajnym pośrednikiem od kwasu α-linolenowego (ALA; C18:3-ω3). Należy zaznaczyć, że pierwsze doniesienia mówiące o (częściowym) sukcesie techniki inżynierii genetycznej w zakresie roślinnej biosyntezy EPA, DPA i DHA pojawiły się w roku 2004 i można oczekiwać, że w najbliższej przyszłości uda się wyselekcjonować gatunek, u którego biosynteza

Rycina 10. Wybrane szlaki przemian wielonienasyconych kwasów tłuszczowych u roślin, człowieka i nicienia *Caenorhabditis elegans*

Zaznaczony owalem fragment syntezy DHA z DPA u ssaków przebiega drogą najkrótszą, ale drogą okrężną – tzw. szlakiem „Sprechera”. Ze względu na niedostatek niektórych enzymów, człowiek musi dostarczać w diecie kwasy „startowe” do syntezy AA, EPA i DHA, które znajdują się w pokarmach/olejach roślinnych. Mała efektywność przemian szlaku omega-3 w tkankach ssaków sprawia, iż człowiek musi dostarczać EPA, DPA i DHA w diecie lub drogą suplementacji. Rośliny na ogół nie produkują kwasów szeregu omega-3, natomiast nicię *Caenorhabditis elegans* posiada wszystkie enzymy niezbędne do „całościowej” biosyntezy kwasów omega-3, jednakże tylko do EPA; nie potrafi on dokonać przemiany EPA do DHA.



Rośliny (zielony) produkują linolowy (C18:2-ω6) i linolenowy (C18:2-ω3) przy pomocy Δ9D i Δ12D oraz ω3D.

Ssaki (czerwony) nie mają desaturaz d12 i ω3 i pozyskują kwasy: 18:2-ω6 i 18:2-ω3 z diety, które następnie metabolizują, w stopniu uzależnionym jednak od aktywności metabolicznej innych szlaków (ω3, ω6, ω9).

Ponadto, końcowe etapy syntezy DHA wymagają translokacji procesu z siateczki śródplazmatycznej do peroksysomów.

Synteza DHA u ssaków przebiega tzw. szlakiem „Sprechera”:

EPA → (Δ5Elo) → DPA-ω3 (kwas dokozapentaenowy; 22:5-ω3) → (Δ7Elo) → TPA (kw.tetrakosapentaenowy; 24:5 Δ9,12,15,18,21) → (Δ6D) → THA (kw.tetrakosaheksaenowy; 24:6 Δ6,9,12,15,18,21) → (β-oks) → DHA (kw.dokosaheksaenowy; 22:6 Δ4,7,10,13,16,19).

Nicień *Caenorhabditis elegans* posiada wszystkie desaturazy do produkcji kwasu arachidonowego (AA lub ARA; 20:4-ω6) i eikozapentaenowego (EPA; 20:5-ω3), ale nie jest w stanie wydłużyć łańcuch węglowy powyżej C20 aby zsintetyzować np. DHA (22:6-ω3).

kwasów omega-3 będzie porównywalna z dobrymi źródłami zwierzęcymi.

Na rycinie 10. przedstawiono przykładowe „endogenne” szlaki biosyntezy kwasów tłuszczowych omega-3 u roślin, człowieka i szeroko wykorzystywanego w badaniach molekularno-genetycznych nicienia *Caenorhabditis elegans*, który posiada wszystkie niezbędne enzymy umożliwiające mu dokonanie *de novo* syntezy EPA.

Suplementacja olejami z nowych źródeł wydaje się szczególnie przekonująca dla osób, które ograniczyły spożycie ryb ze względu na nietolerancję smakową, a zwłaszcza ze względu na obawy i ryzyko ich zanieczyszczenia metalami ciężkimi, rtęcią, czy chlorem organicznym (Surette i wsp., 2004).

SUPLEMENTACJA – UWAGI PRAKTYCZNE

Lekarz, a zwłaszcza pacjent, powinni być świadomi, że zmiana diety (nierzadko będącej wynikiem upodobań smakowych, a nie wartości odżywczych)

na dietę skierowaną na osiągnięcie konkretnego celu medycznego, a także przyjmowanie jakichkolwiek suplementów diety, powinno być racjonalnym działaniem opartym na wiedzy i doświadczeniu. Dotyczy to przede wszystkim suplementów diety, które zawierają konkretne substancje i/lub mniej sprecyzowane wyciągi, ekstrakty, itd., ogólnie mieszaniny rozmaitych związków chemicznych, które są w wolnej sprzedaży i często owiane mitem unikatowości i sukcesu nagłaśnianym przez mass media.

Jeśli nie ma potrzeby wysokiej podaży kwasów omega-3 (a taka może wynikać z konkretnych wskazań i działań profilaktyczno-terapeutycznych), najlepiej uzupełniać magazyny takich związków poprzez wprowadzenie diety zawierającej produkty bogate w owe kwasy, np. spożywanie posiłku z tłustej ryby przynajmniej dwa razy w tygodniu, co w przybliżeniu odpowiada podaży 500 mg/dzień EPA+DHA+DPA.

Wiele narodowych i światowych organizacji o profilu medycznym (np. *Australia and New Zealand National Health and Medical Research Council*, *National Heart Foundation of Australia*, *European So-*

ciety for Cardiology, European Heart Association, American Heart Association, International Society for the Study of Fatty Acids and Lipids, U.K. Scientific Advisory Committee on Nutrition, World Health Organization) zaleca regularne spożywanie łączne EPA i DHA w granicach 400-650 mg/dzień. Rekomendacje krajowej Grupy Ekspertów, dotyczące spożycia i suplementacji diety kwasami omega-3 w populacji ludzi dorosłych, sugerują, iż „w codziennej diecie zdrowego człowieka powinno się znaleźć nie mniej niż od 0,5 do 1,5 g (średnio 1 g/dziennie) kwasów tłuszczowych EPA i DHA” (Rekomendacje Grupy Ekspertów, 2007). W przypadku dolegliwości ze strony układu sercowo-naczyniowego, zalecane dawkowanie kwasów omega-3 (EPA+DHA+DPA) może być dwu-, trzy-, a nawet czterokrotnie większe (Kris-Etherton i Hill, 2008). Warto nadmienić, że w celu obniżenia poziomu trójglicerydów w stanie hipertriglicydemii zalecane dawkowanie kwasów omega-3 (bez lub łącznie ze statyną lub fibratem) może dochodzić nawet do 4 g dziennie (cztery 1-g kapsułki, każda zawierająca kwasy tłuszczowe omega-3 w postaci estrów etylowych, głównie EPA – 465 mg i DHA – 375 mg; kuracja 8-tygodniowa) (Davidson i wsp., 2007), a u pacjentów z zaburzeniami afektywnymi dwubiegowymi i zaburzeniami depresyjnymi nawracającymi – do 6 g EPA dziennie (kuracja 4-miesięczna) (Keck i wsp., 2006), a nawet 9,6 g kwasów omega-3/dzień przez okres również 4 miesięcy (Stoll i wsp., 1999).

Ile zatem można przyjąć kwasów omega-3 w ciągu dnia bez obawy o stan zdrowia? Według danych FDA, spożycie kwasów omega-3 (DHA, EPA, DPA) do 3 g/dzień nie powinno wywołać efektów ubocznych (kwalifikacja GRAS); jednakże dawki wyższe, tj. >3 g/dzień, mogą nieść ryzyko możliwych krwotoków u wrażliwych biorców (zwłaszcza tych przyjmujących leki przeciwplatekcyjne i przeciwzakrzepowe), dlatego intensywne spożywanie kwasów omega-3 powinno odbywać się pod kontrolą lekarza. Tak więc górna granica dobowej dawki kwasów omega-3 nie jest definitywnie określona, jednak wydaje się zasadne, aby przestrzegać wytycznych FDA.

Według opinii autora niniejszego opracowania, który dokonał krytycznej analizy danych na temat dawkowania kwasów omega-3 u ludzi, opublikowanych w kilkudziesięciu pracach z ostatniej dekady, preferowana dzienna bezpieczna dawka łączna dla DHA+EPA+DPA powinna zawierać się w granicach 0,5-1 g, czasami do 1,5-2 g – w zależności od celu suplementacji (konkretne wskazania profilaktyczno-terapeutyczne); w sytuacjach wyjątkowych – do 3 g/dzień (wskazania terapeutyczne; kontrola lekarza). Nie ma zgodnej opinii, że dawki >3 g/dzień są bar-

dziej skuteczne, dlatego też – na dzień dzisiejszy – sugerowane powyżej dawkowanie wydaje się racjonalnym wyborem. Warto przypomnieć zasadę dotyczącą generalnie farmakoterapii mówiącą, że jeśli dany lek stosowany w zalecanych dawkach terapeutycznych jest nieskuteczny, to zamiast zwiększania dawki danego leku w dalszej terapii należy pomyśleć o zmianie leku, bądź wprowadzeniu innej strategii terapeutycznej, np. włączeniu kolejnego leku.

Co zatem z pacjentami psychiatrycznymi i neurologicznymi? Opublikowanych prac nt. stosowania strategii polegającej na zwiększaniu podaży kwasów omega-3 (dieta, suplementacja) w terapii różnych schorzeń neurologiczno-psychiatrycznych (głównie: choroby afektywnej, schizofrenii, chorób o podłożu neurodegeneracyjnym – choroba Alzheimera, Parkinsona, Huntingtona, stwardnienie rozsiane), a także zespołu nadpobudliwości psychoruchowej u dzieci (ADHD – *attention-deficit-hyperactivity disorder*), jest bardzo dużo, a uzyskiwane wyniki różne – od braku efektu po częściowy, a nawet pełny sukces terapeutyczny (McNamara, 2006; Peet, 2006; Calon i Cole, 2007; Krawczyk i Rybakowski, 2007; Ohara, 2007; Ross i wsp., 2007; Andreescu i wsp., 2008; Das, 2008; Dyll i Michael-Titus, 2008; Cole i Ma, 2009; Raz i Gabris, 2009; Su, 2009). Z w/w chorób, relatywnie najwięcej uwagi poświęcono chorobie Alzheimera i zespołom depresyjnym, ale nawet i w tych schorzeniach, w których wielokrotnie obserwowano efekty pozytywne po suplementacji kwasami omega-3, autorzy podsumowują swoje obserwacje jako wstępne i wymagające potwierdzenia w badaniach obejmujących większą liczbę chorych. O relatywności uzyskiwanych wyników świadczy rozległy zakres stosowanych w poszczególnych badaniach dawek EPA i DHA. Na przykład, dla choroby Alzheimera – DHA: 0,24-4,3 g/dzień, EPA: 0,5-1,1 g/dzień; czasokres kuracji: 3-12 miesięcy; dla depresji – DHA: 0,22-3,4 g/dzień, EPA: 0,33-6 g/dzień; czasokres kuracji: 1-13 miesięcy (np. Turnbull i wsp., 2008; Cunnane i wsp., 2009). Podobna sytuacja ma miejsce w odniesieniu do terapeutycznej suplementacji WNK ω 3 u schizofreników, którzy otrzymywali kwasy tłuszczowe w szerokim zakresie dawek przez różny okres czasu. Ostatnie opracowanie tego zagadnienia, w postaci obszernej meta-analizy danych opublikowanych, zawiera znamienne w swej treści podsumowanie, w którym Irving i wsp. (2009) konkludują: „*Three updates of this review have resulted in more included studies and more people randomised but still relatively little useful additional data. These results remain inconclusive. ... The use of omega-3 polyunsaturated fatty acids for schizophrenia still remains experimental*

and this review highlights the need for large, well-designed, conducted and reported studies.” Co z tego wynika i czy da się sformułować wiążące przesłanie dla lekarzy praktyków?

Biorąc pod uwagę rolę fizjologiczną jaką pełnią kwasy omega-3, ich występowanie i mechanizm działania – zarówno bezpośredni (efekty błonowe) jak i pośredni (poprzez powstające z DHA i EPA mediatory sygnałowe typu neuroprotektyn, rezolwin i marezyn), należałoby oczekiwać wielu efektów „dobroczynnych”, bardziej ogólnych niż skoncentrowanych na konkretnym układzie neuroprzekąźnikowym, czy też konkretnej strukturze mózgu. I co najważniejsze – podaż tych kwasów siłą rzeczy nie może skutkować efektem natychmiastowym; efekty działania takich kwasów narastają powoli (a więc kuracja musi być długofalowa: miesiące-lata) i w sposób bardzo zindywidualizowany. Tak więc nie można spodziewać się, że pozytywny efekt obserwowany po określonym czasie u jednego pacjenta wystąpi po takiej samej kuracji u innego pacjenta. Niemniej jednak, idąc za przykładem EHA i AHA (patrz przypis dolny nr 3), a także rekomendacje autora niniejszego opracowania dla pacjentów okulistycznych (Nowak, 2009), wydaje się, że pacjenci ze schorzeniami psychiatryczno-neurologicznymi powinni również przyjmować kwasy omega-3 w dawkach umiarkowanie większych, optymalnie do 1 g dziennie, pamiętając o proporcji: DHA > EPA. Przy dobrej tolerancji i skuteczności terapii kwasami omega-3 – dawkę dzienną można zwiększyć do 1,5, a nawet 2 g, przy czym wskazana jest kontrola lekarza psychiatry/neurologa, oraz opcjonalnie okulisty i kardiologa. Uwaga – pacjenci nie mogą suplementować kwasów omega-3 zalecanych przez np. okulistę, kardiologa, czy psychiatrę, niezależnie! Preparaty suplementacyjne w swoich nazwach mogą nawiązywać do schorzeń/wskazań okulistycznych czy kardiologicznych, czy innych, zawierają jednakże te same kwasy omega-3 (DHA, EPA, DPA i ewentualnie inne) – różnice mogą polegać jedynie na składzie i proporcji oferowanych substancji (dobry preparat powinien posiadać taką specyfikację). W porównaniu do wskazań kardiologicznych czy okulistycznych, proponowana optymalna dawka 1 g/dzień dla pacjentów psychiatryczno-neurologicznych jest relatywnie niska, jednak uwzględniając przewlekły i często postępujący charakter choroby, suplementowanie kwasami omega-3 (łącznie z zestawem odpowiednich antyoksydan-

tów) powinno odbywać się przez cały czas trwania schorzenia. Podaż DHA powinna być priorytetowa, a więc suplementy diety „okulistyczno-psychiatryczno-neurologiczne” winny zawierać więcej DHA niż EPA. Należy pamiętać, że EPA jest co prawda prekursorem DHA (ryc. 5.), ale wydajność konwersji EPA → // → DHA jest niewielka zarówno w fizjologii, jak i po przyjęciu nawet dużych dawek EPA (tak może być w przypadku suplementacji). Bardziej efektywnym od EPA prekursorem DHA jest DPA szeregu omega-3 (C22:5-ω3).

I na koniec jeszcze jedna uwaga. Choć w obecnej pracy podkreśla się zalety głównie kwasów omega-3, należy pamiętać, że istnieje konieczność dostarczania w pożywieniu lub suplementowania kwasami zarówno omega-3 jak i omega-6 – wszystkie bowiem są niezbędne do prawidłowego funkcjonowania komórki, tkanki, narządu, a organizm ludzki nie potrafi w dostatecznych ilościach wytworzyć tych cennych związków. Z podażą kwasów omega-6 na ogół nie ma większych problemów, bowiem w codziennej diecie przeciętnego człowieka dominują kwasy tego typu – są one dostarczane z pożywieniem pochodzenia roślinnego. Spożywane oleje zawierają m.in. duże ilości kwasu linolowego (LA, C18:2-ω6; 11-66% w zależności od rodzaju oleju), praktycznie nie zawierają EPA i DHA, zawierają natomiast różne ilości kwasu α-linolenowego (ALA, C18:3-ω3) – relatywnie niewielkie (< 1%) w większości olejów. Jednak olej sojowy i rzepakowy zawierają więcej ALA, odpowiednio 7 i 11%, a olej lniany nieoczyszczony i z pierwszego tłoczenia na zimno – aż 55%. Olej lniany zimno tłoczony nieoczyszczony i bogaty w kwasy omega-3 nie jest dostępny w sklepach, a ten dostępny jest tzw. „niskolinolenowym” – dzięki czemu jest mniej podatny na utlenianie, a więc jest bardziej trwałym olejem. Rycina 11. pokazuje procentowy skład kwasów tłuszczowych w wybranych olejach roślinnych i dla porównania w tłuszczu rybnym (śledź).

Dieta współczesnego człowieka, zwłaszcza tzw. dieta „zachodnia” jest bogata w kwasy z rodziny omega-6, a stosunek tych kwasów do kwasów ω-3 może wynosić ok. 20:1, a nawet 30:1(!). Ten stosunek powinien kształtować się w granicach 4:1, z dążeniem do wyrównywania podaży obu typów kwasów – stąd też naturalna potrzeba uzupełniania kwasów omega-3 (Antoniak i Nowak, 2008).

Rycina 11. Skład procentowy kwasów tłuszczowych w wybranych tłuszczach/olejach roślinnych i dla porównania w tłuszczu rybnym
Zwraca uwagę brak kwasów omega-3 (EPA i DHA) we wszystkich cytowanych olejach roślinnych, natomiast prekursor szeregu omega-3 – kwas α-linolenowy jest obecny w olejach roślinnych w ilościach od 0,2 do 54,5%.

Kwasy tłuszczowe	Oliwa	Olej rzepakowy	Olej sojowy	Olej słonecznikowy	Olej kukurydziany	Olej z pestek winogron	Olej lniany	Olej rybny (śledź)
14 : 0	0	0	0,1	0,1	0	0	0	7,4
16 : 0 Kw.palmitynowy	11,5	4,7	10,6	6,7	10,1	6,8	5,1	13,9
16 : 1	1,0	0	0,1	0,1	0	0,1	0	13,1
18 : 0 Kw.stearynowy	2,2	2,4	3,8	4,3	1,6	3,6	3,7	2,7
18 : 1 n-9 Kw.oleinowy	68,8	57,1	21,7	24,2	31,4	17,8	19,7	11,6
18 : 1 n-7	0	3,4	1,61	0,6	0	0	0,7	2,0
18 : 2 n-6 Kw.linolowy	10,5	21,2	55,1	63,6	56,3	65,9	16,2	12,4
18 : 3 n-3 Kw.α-linolenowy	0,7	11,2	6,9	0,2	0,4	0,4	54,5	2,1
20 : 1	0	0	0,3	0,3	0	0,3	0,1	1,5
20 : 5 n-3 EPA	0	0	0	0	0	0	0	17,2
22 : 6 n-3 DHA	0	0	0	0	0	0	0	9,0
n-6 / n-3	15,7	1,9	8,0	335,0	140,7	173,4	0,3	0,4

POSTSCRIPTUM

Będzie zdecydowanie korzystniej, kiedy kwasy omega-3 (zwłaszcza DHA i EPA) zajmą stosowne miejsce w dzisiejszym jadłospisie (dieta, suplementy), i tym samym uzupełnią rezerwuar właściwych lipidów w błonach komórkowych, w których są niezbędnym składnikiem. A na ogół nie lubiany przez dzieci tran⁴, zawierający składniki tłuszczowe wyjątkowo cenne dla człowieka i wszystkich organizmów zwierzęcych (w tym glicerydy kwasów EPA, DPA i DHA), powinien zyskać akceptację naszej „latorośli” (i nie tylko) i stać się nieodłącznym składnikiem diety w każdej rodzinie.

Praca finansowana przez Uniwersytet Medyczny w Łodzi w ramach działalności statutowej (503-10230-1).

⁴ Tran (olej wątluszywy) jest ciekłym tłuszczem otrzymywanym ze świeżej wątroby dorsza atlantyckiego (*Gadus morrhua*) lub innych ryb z rodziny dorszowatych (*Gadidae*). Jego skład jest zróżnicowany i zawiera różnorodne kwasy tłuszczowe, głównie nienasycone, w tym znaczne ilości glicerydów kwasów EPA, DPA i DHA, a także witaminy A i D; niektóre preparaty są wzbogacone o witaminę E. Choć posiada charakterystyczną woń i smak – co jest powodem jego nieakceptacji zwłaszcza przez dzieci (ten problem obecnie rozwiązuje dostępność tranu w kapsułkach), produkt ten powinien być regularnie spożywany przez ludzi w każdym wieku, jednak przede wszystkim przez dzieci.

PIŚMIENNICTWO

1. Andreescu C, Mulsant BH, Emanuel JE. Complementary and alternative medicine in the treatment of bipolar disorder – a review of the evidence. *J Affect Disord* 2008; 110 (1-2): 16-26.
2. Antoniuk K, Nowak JZ. Kwasy tłuszczowe omega-3: charakterystyka i zastosowania profilaktyczno-terapeutyczne. W: *Współczesna Terapia Dermatyz Alergicznych*. Red. Nowicki R., Firma AS Consulting, Łódź 2008, 169-179.
3. Arterburn LM, Hall EB, Oken H. Distribution, interconversion, and dose response of n-3 fatty acids in humans. *Am J Clin Nutr* 2006; 83 (suppl.): 1467-1476.
4. Arterburn LM, Oken HA, Hall-Bailey E, Hamersley J, Kuratko CN, Hoffman JP. Algal-oil capsules and cooked salmon: nutritionally equivalent sources of docosahexaenoic acid. *J Am Diet Assoc* 2008; 108 (7): 1204-1209.
5. Basu S. F₂-Isoprostanes in human health and disease: from molecular mechanisms to clinical implications. *Antioxid Redox Signal* 2008; 10: 1405-1434.
6. Bazan NG. Neurotrophins induce neuroprotective signaling in the retinal pigment epithelial cell by activating the synthesis of the anti-inflammatory and anti-apoptotic neuroprotectin D1. *Adv Exp Med Biol* 2008; 613: 39-44.
7. Bays HE, Tighe AP, Sadovsky R, Davidson MH. Prescription omega-3 fatty acids and their lipid effects: physiologic mechanisms of action and clinical implications. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2008; 6 (3): 391-409.
8. Beltz BS, Tlusty MF, Benton JL, Sandeman DC. Omega-3 fatty acids upregulate adult neurogenesis. *Neurosci Lett* 2007; 415 (2): 154-158.
9. Bernoud N, Fenart L, Moliere P, Dehouck MP, Legarde M, Cecchelli R, Lecerf J. Preferential transfer of 2-docosahexaenoyl-1-lysophosphatidylcholine through an in vitro blood-brain barrier over unesterified docosahexaenoic acid. *J Neurochem* 1999; 72 (1): 338-345.

10. Calder PC. Polyunsaturated fatty acids and inflammatory processes: new twists in an old tale. *Biochemie* 2009; 91 (6): 791-795.
11. Calon F, Cole G. Neuroprotective action of omega-3 polyunsaturated fatty acids against neurodegenerative diseases. Evidence from animal studies. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids (PLEFA)* 2007; 77 (5-6): 287-293.
12. Cole GM, Ma QL, Frautschy SA. Omega-3 fatty acids and dementia. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids (PLEFA)* 2009; 81 (2-3): 213-221.
13. Cunnane SC, Ploudre M, Pifferi F, Begin M, Feart C, Barberger-Gateau P. Fish, docosahexaenoic acid and Alzheimer's disease. *Prog Lipid Res* 2009; 48 (5): 239-256.
14. Das UN. Folic acid and polyunsaturated fatty acids improve cognitive function and prevent depression, dementia, and Alzheimer's disease – But how and why? *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids (PLEFA)* 2008; 78 (1): 11-19.
15. Davidson MH, Stein EA, Bays HE, Maki KC, Doyle RT, Shalwitz RA i wsp. Efficacy and tolerability of adding prescription omega-3 fatty acids 4g/d to simvastatin 40 mg/d in hypertriglyceridemic patients: an 8-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Ther* 2007; 29 (7): 1354-1367.
16. Dyal SC, Michael-Titus AT. Neurological benefits of omega-3 fatty acids. *Neuromolecular Med* 2008; 10 (4): 219-235.
17. Feller SE, Gawrisch K. Properties of docosahexaenoic acid-containing lipids and their influence on the function of rhodopsin. *Curr Opin Struct Biol* 2005; 15 (4): 416-422.
18. Flisler SJ, Anderson RE. Chemistry and metabolism of lipids in the vertebrate retina. *Prog Lipid Res* 1983; 22 (2): 79-131.
19. Gawrisch K, Soubias O. Structure and dynamics of polyunsaturated hydrocarbon chain in lipid bilayers – significance for GPCR function. *Chem Phys Lipids* 2008; 153 (1): 64-75.
20. Irving CB, Mumby-Croft R, Joy LA. Polyunsaturated fatty acid supplementation for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 4, 2009; DOI: 10.1002/14651858.CD001257.pub2.
21. Keck P, Mintz J, McElroy SL, Freeman MP, Suppes T, Frye MA i wsp. Double-blind, randomized, placebo-controlled trials of ethyl-eicosapentanoate in the treatment of bipolar depression and rapid cycling bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2006; 60 (9): 1020-1022.
22. Krawczyk K, Rybakowski J. Zastosowanie kwasów tłuszczowych omega-3 w leczeniu depresji. *Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii*, 2007; 2: 101-107.
23. Kris-Etherton PM, Hill AM. n-3 Fatty acids: food or supplements? *J Am Diet Assoc* 2008; 108 (7): 1125-1130.
24. Lawson JA, Rokach J, FitzGerald GA. Isoprostanes: formation, analysis and use as indices of lipid peroxidation in vivo. *J Biol Chem* 1999; 274: 24441-44.
25. McNamara RK. The emerging role of omega-3 fatty acids in psychiatry. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids (PLEFA)* 2006; 75 (4-5): 223-225.
26. Milne GL, Yin H, Morrow JD. Human biochemistry of the isoprostane pathway. *J Biol Chem* 2008; 283: 15533-37.
27. Montine KS, Quinn JF, Zhang J, Fessel JP, Roberts II LJ, Morrow JD, Montine TJ. Isoprostanes and related products of lipid peroxidation in neurodegenerative diseases. *Chem Phys Lipids* 2004; 128: 117-24.
28. Moore SA. Polyunsaturated fatty acid synthesis and release by brain-derived cells in vitro. *J Mol Neurosci* 2001; 16 (2-3): 195-200.
29. Moore SA, Yoder E, Murphy S, Dutton GR, Spector AA. Astrocytes, not neurons, produce docosahexaenoic acid (22:6 omega-3) and arachidonic acid (20:4 omega-6). *J Neurochem* 1991; 56 (2): 518-524.
30. Mukherjee PK, Marcheselli VL, Barreiro S, Hu J, Bok D, Bazan NG. Neurotrophins enhance retinal pigment epithelial cell survival through neuroprotectin D1 signaling. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104 (32): 13152-13157.
31. Nowak JZ. Wielonienasycone kwasy tłuszczowe omega-3 w siatkówce i praktyce medycznej. *Magazyn Lek Okul* 2009 (w druku).
32. Nowak JZ. W poszukiwaniu biomarkerów dla zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD). *Magazyn Lek Okul* 2009; 3: 132-143.
33. Ohara K. The n-3 polyunsaturated fatty acid/dopamine hypothesis of schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007; 31 (2): 469-474.
34. Peet M. The metabolic syndrome, omega-3 fatty acids and inflammatory processes in relation to schizophrenia. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids (PLEFA)* 2006; 75 (4-5): 323-327.
35. Pike LJ. Rafts defined: a report on the keystone symposium on lipid rafts and cell function. *J Lipid Res* 2006; 47 (7): 1597-1598.
36. Raz R, Gabis L. Essential fatty acids and attention-deficit-hyperactivity disorder: a systematic review. *Dev Med Child Neurol* 2009; 51 (8): 580-592.
37. Rekomendacje Grupy Ekspertów dotyczące spożycia i suplementacji diety kwasami omega-3 w populacji ludzi dorosłych. *Family Medicine Primary Care Review* 2007; 9: 175-177.
38. Riediger ND, Othman RA, Suh M, Moghadasian MH. A systematic review of the roles on n-3 fatty acids in health and disease. *J Am Diet Assoc* 2009; 109 (4): 668-679.
39. Roberts LJ, Montine TJ, Markesbery WR, Tapper AR, Hardy P, Chemtob S, Detbarn WD, Morrow JD. Formation of isoprostane-like compounds (neuroprostanes) in vivo from docosahexaenoic acid. *J Biol Chem* 1998; 273: 13605-12.
40. Ross BM, Seguin J, Sieswerda LE. Omega-3 fatty acids as treatments for mental illness: which disorder and which fatty acid? *Lipids Health Dis* 2007; 6: 21.
41. SanGiovanni JP, Chew EY. The role of omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acids in health and disease of the retina. *Prog Retin Eye Res* 2005; 24 (1): 87-138.
42. Serhan CN. Anti-inflammatory and proresolving lipid mediators. *Annu Rev Pathol* 2008; 3: 279-312.
43. Serhan CN, Yang R, Martinod K, Kasuga K, Pillai PS, Porter TF i wsp. Maresins: novel macrophage mediators with potent anti-inflammatory and proresolving actions. *J Exp Med* 2009; 206 (1): 15-23.
44. Simopoulos AP. The importance of the omega-6/omega-3 fatty acid ratio in cardiovascular disease and other chronic diseases. *Exp Biol Med* 2008; 233 (6): 674-688.
45. Song WL, Lawson JA, Reilly D, Rokach J, Chang CT, Giasson B, FitzGerald GA. Neurofurans, novel indices of oxidant stress derived from docosahexaenoic acid. *J Biol Chem* 2008; 283: 6-16.
46. Stoll AL, Severus WE, Freeman MP, Reuter S, Zboyan HA, Diamond E i wsp. Omega-3 fatty acids in bipolar disorder: a preliminary double-blind placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56 (5): 407-412.
47. 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 (2): 144-152.
48. Surette ME, Edens M, Chilton FH, Tramposch KM. Dietary echium oil increases plasma and neutrophil long-chain (n-3) fatty acids and lowers serum triacylglycerols in hypertriglyceridemic humans. *J Nutr* 2004; 134 (6): 1406-1411.
49. Turnbull T, Cullen-Drill M, Smaldone A. Efficacy of omega-3 fatty acid supplementation on improvement of bipolar symptoms: a systematic review. *Arch Psychiatr Nurs* 2008; 22 (5): 305-311.
50. Venegas-Caleron M, Sayanova O, Napier JA. An alternative to fish oils: metabolic engineering of oil-seed crops to produce omega-3 long chain polyunsaturated fatty acids. *Prog Lipid Res* 2009; doi: 10.1016/j.plipres.2009.10.001.

51. Wassell SR, Stillwell W. Docosahexaenoic acid domains: the ultimate non-raft membrane domain. *Chem Phys Lipids* 2008; 153 (1): 57-63.
52. Williard DE, Harmon SD, Kaduce TL, Preuss M, Moore SA, Robbins MEC, Spector AA. Docosahexaenoic acid synthesis from n-3 polyunsaturated fatty acids in differentiated rat brain astrocytes. *J Lipid Res* 2001; 42 (9): 1368-1376.
53. Wurtman RJ. Synapse formation and cognitive brain development: effect of docosahexaenoic acid and other dietary constituents. *Metabolism* 2008; 57 (suppl 2): 6-10.

Adres korespondencyjny:

Zakład Farmakologii, Katedra Farmakologii i Farmakologii Klinicznej

Uniwersytet Medyczny

ul. Żeligowskiego 7/9

90-752 Łódź

tel/fax: 042-639-32-90; e-mail: jznnowak@pharm.am.lodz.pl
