MARINEX
24 LATA BADAŃ NAUKOWYCH
NAD EFEKTAMI ODŻYWIANIA ZGODNEGO Z GENETYKĄ I FIZJOLOGIĄ ORGANIZMU CZŁOWIEKA

Wiadomości medyczne nr 28

16 październik 2023 r.

Kompendium wiedzy o tłuszczach.

Genetyczne i fizjologiczne procesy tłuszczozależne uruchamiane przez Organizm Człowieka.

www.marinex.com.pl/kompendium_wiedzy

Informacje przeznaczone dla lekarzy, farmaceutów, dietetyków lub osób zawodowo zajmujących się żywieniem.

Spis treści

Rodzaje tłuszczów 2
Metabolizm tłuszczów 4
Tłuszcze a dieta 9
Wyższe wielonienasycone kwasy tłuszczowe – czy wszystkie takie są dla nas dobre? 11
Receptory dla wolnych kwasów tłuszczowych 16
Wpływ wielonienasyconych kwasów tłuszczowych omega-3 na krzepliwość krwi 23
Genetyczne efekty wywoływane przez wielonienasycone kwasy tłuszczowe omega-3 30
Genetyczne efekty spożycia WWKT omega-3 w zaburzeniach stłuszczeniowych wątroby 32
Genetyczne efekty spożycia WWKT omega-3 w chorobach nowotworowych 34
Niezbędne substancje tłuszczowe a zdrowie układu nerwowego 36
Układ nerwowy potrzebuje kompozycji zróżnicowanych tłuszczów budulcowych 48
Ile tłuszczu należy spożywać? 52
Skwalen – tłuszcz ważny dla organizmu 53
Alkiloglicerole – tłuszcze istotne dla odporności 55
Inuici – przykład efektów wysokiego spożycia tłuszczów rybich 59
Oleje rybie czy oczyszczone kwasy tłuszczowe omega-3? 61
Podsumowanie 64
BioMarine® Medical Immuno & Neuro Lipids – unikatowa kompozycja tłuszczów rybich 65
Bibliografia 66

Człowiek jest genetycznie i ewolucyjnie uwarunkowany do spożywania lipidów. Są one stałym elementem naszej diety, a potrawy zawierające lipidy postrzegamy jako smaczniejsze i bardziej sycące. Lipidy tworzą jedną z trzech głównych grup składników odżywczych, zaraz obok węglowodanów i białek. Spośród wszystkich lipidów główne dwie grupy stanowią tłuszcze złożone oraz kwasy tłuszczowe. Powszechnie wiadomo, że są dobrym źródłem energii, jednak często zapomina się jak ważne pełnią funkcje budulcowe i regulatorowe. Zależy od nich aż 70% wszystkich procesów zachodzących w organizmie człowieka. Każdą komórkę otacza błona składająca się w głównej mierze z lipidów. Kluczowe dla organizmu narządy także składają się głównie z lipidów: szpik kostny, mózg, serce, skóra, siatkówka oka. Ich prawidłowe funkcjonowanie wynika bezpośrednio z ich budowy, czyli zawartości odpowiedniej kompozycji lipidowej. Fizjologiczne działanie narządów wewnętrznych przekłada się również na funkcjonowanie układów, które tworzą, czyli m. in. układu odpornościowego (którego centrum stanowi szpik kostny), nerwowego, krwiotwórczego i układu krążenia.

Rodzaje tłuszczów

Zarówno tłuszcze złożone (po rozbiciu struktury) jak i kwasy tłuszczowe spożywane są w formie trójglicerydów. Trójgliceryd to cząsteczka składająca się, jak sama nazwa wskazuje, z trzech kwasów tłuszczowych przyłączonych do cząsteczki glicerolu, stanowiącej jej szkielet. Jednym z kryteriów klasyfikacji kwasów tłuszczowych jest długość ich łańcucha węglowego. Dlatego też wyróżniamy:

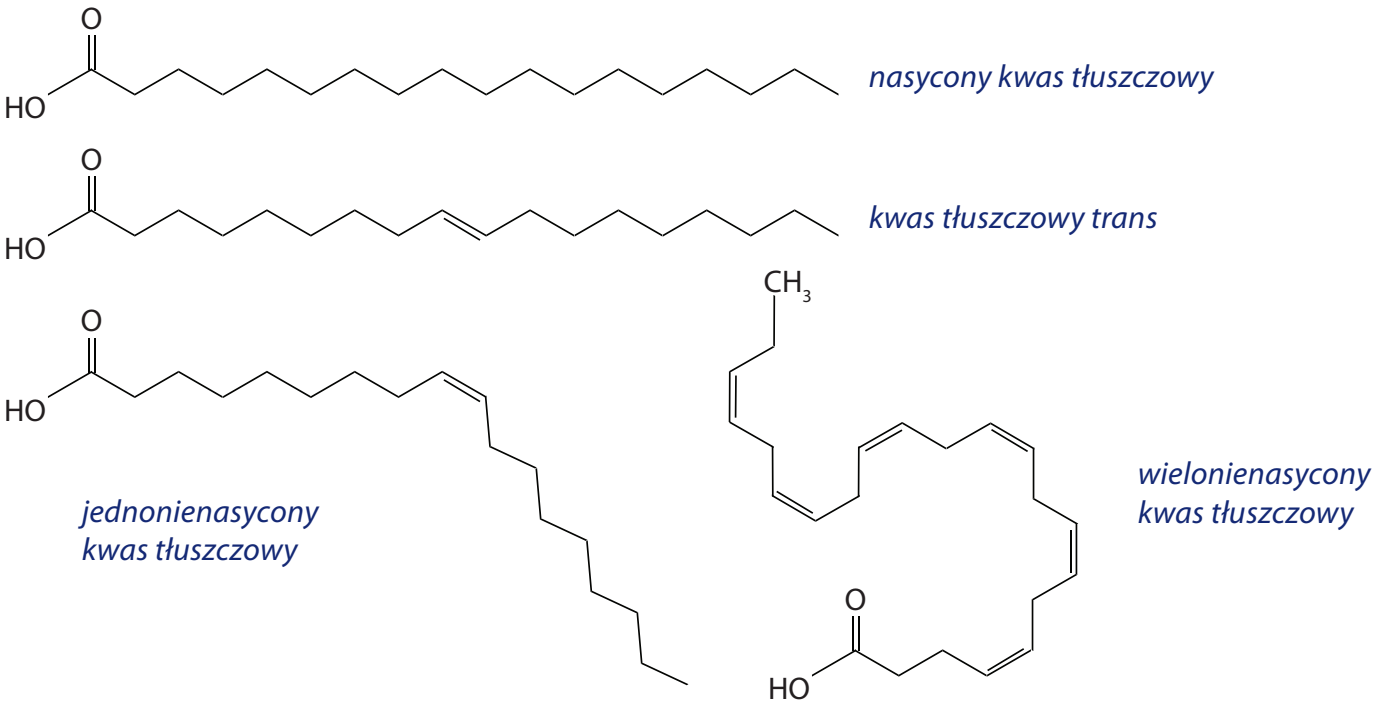
1. kwasy tłuszczowe o krótkim łańcuchu: < 6 atomów węgla w cząsteczce
2. kwasy tłuszczowe o średnim łańcuchu: 6-12 atomów węgla w cząsteczce
3. kwasy tłuszczowe o długim łańcuchu: 13-21 atomów węgla w cząsteczce

4. kwasy tłuszczowe o bardzo długim łańcuchu: 22 i więcej atomów węgla w cząsteczce

Najczęściej występującymi kwasami tłuszczowymi są te o długim i bardzo długim łańcuchu. Po spożyciu uwalniane są one do krwiobiegu i pobierane przez komórki według zapotrzebowania. Kwasy tłuszczowe o krótszych łańcuchach są głównie magazynowane przez wątrobę jako źródło energii.

Kwasy tłuszczowe podzielić można także na różne typy, w zależności od ich budowy:

1. **Nasycone kwasy tłuszczowe (NKT)** – atomy węgla w łańcuchu węglowym tego rodzaju kwasów tłuszczowych połączone są wyłącznie pojedynczymi wiązaniami chemicznymi. Sprawia to, że cząsteczki te mają bardzo prostą budowę przestrzenną i są odporne na działanie czynników fizycznych, takich jak na przykład temperatura. Z tego względu często używa się ich przy obróbce termicznej żywności.
2. **Tłuszcze trans** – stanowią swego rodzaju punkt przejściowy pomiędzy nasyconymi i nienasyconymi kwasami tłuszczowymi. Mimo, że zawierają w swojej budowie podwójne wiązania chemiczne, to zorganizowane są one w taki sposób, że budowa całej cząsteczki przypomina raczej nasycony kwas tłuszczowy. Mogą występować naturalnie m. in. w produktach mlecznych, jednak większość występujących w produktach spożywczych tłuszczów trans powstała sztucznie.
3. **Jednonienasycone kwasy tłuszczowe (JKT)** – zawierają w swojej budowie jedno wiązanie podwójne w konformacji cis, które sprawia, że ich łańcuchy węglowe są w pewnym sensie „złamane". Powoduje to, że występują one głównie w formie płynnej i nadal zachowują relatywnie dużą odporność na temperaturę.
4. **Wielonienasycone kwasy tłuszczowe (WKT)** – posiadają dwa lub więcej wiązań podwójnych w swojej strukturze, a ich cząsteczki mają złożoną strukturę. Tłuszcze te cechują się jeszcze większą płynnością od tłuszczów jednonienasyconych, jednak są także bardziej wrażliwe na działanie wysokiej temperatury i jełczenie.



Rysunek 1. *Budowa cząsteczek przykładowych kwasów tłuszczowych z różnych grup.*

Widoczne jest więc, że same kwasy tłuszczowe to bardzo różnorodna grupa związków. Różnice w ich budowie przekładają się również na ich wykorzystanie przez organizm człowieka.

Tłuszcze nasycone są w znacznej mierze pochodzenia zwierzęcego, zawarte w takich produktach jak masło, smalec, sery i wędliny, ale także spore ich ilości zawierają roślinne oleje palmowy i kokosowy. Nasycone kwasy tłuszczowe mogą być syntetyzowane w organizmie i dlatego też ich spożycie nie powinno przekraczać 10% dziennego zapotrzebowania kalorycznego. Choć stanowią element budulcowy błon komórkowych, to ich duża dostępność sprawia, że organizm wykorzystuje je głównie jako źródło energii.

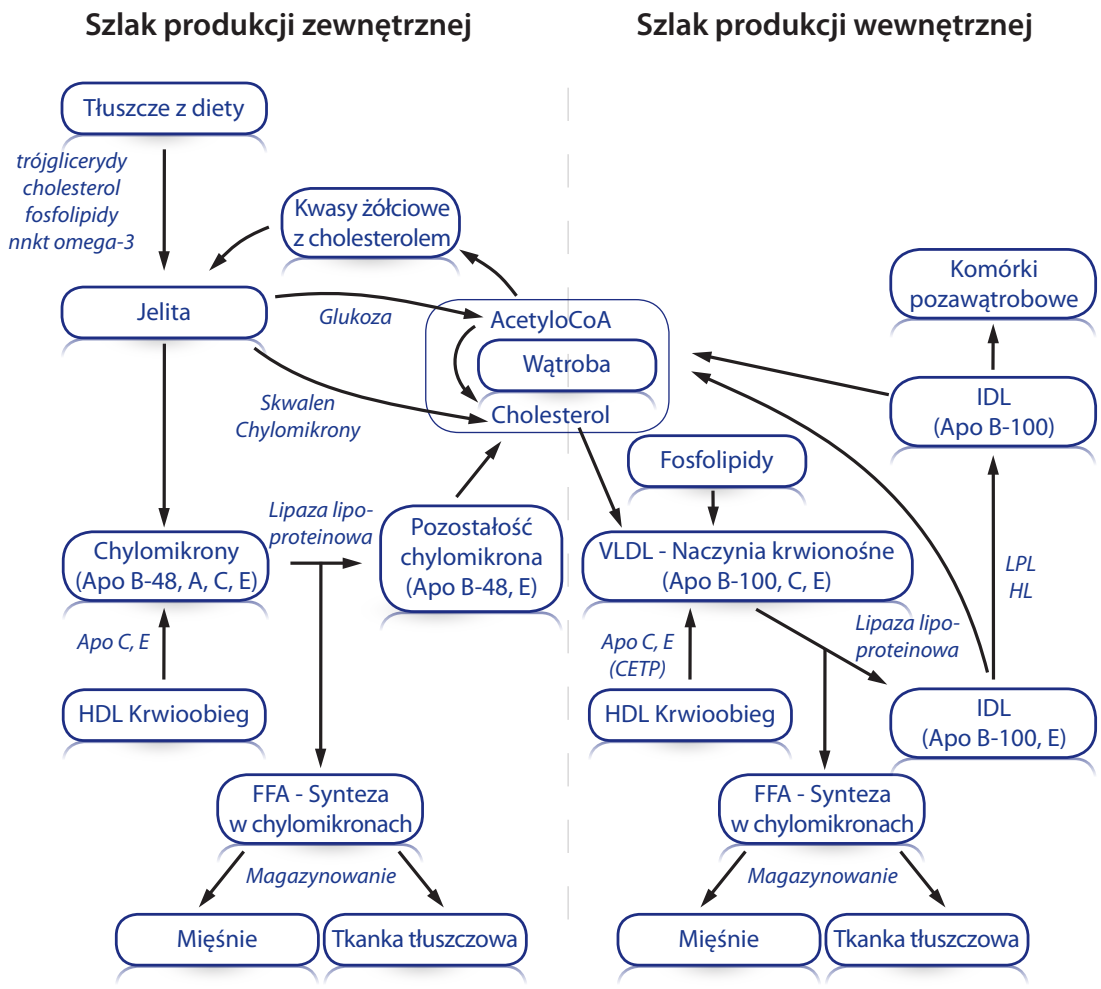
Inaczej sytuacja wygląda w przypadku wielonienasyconych kwasów tłuszczowych, wśród których najważniejsze są dwie grupy: omega-3 i omega-6. WKT omega-3 występują głównie w rybach, owocach morza i algach (EPA i DHA) oraz oleju lnianym (ALA). WKT omega-6 z kolei w olejach roślinnych (rzepakowy, słonecznikowy, kukurydziany, z pestek winogron), gdzie głównym ich przedstawicielem jest kwas linolowy (LA).

Kwasy tłuszczowe występują powszechnie w całym organizmie człowieka pod postacią wolnych kwasów tłuszczowych i w formie zestryfikowanej, tworząc głównie:

1. triacyloglicerole (lub trójglicerydy), razem z glicerolem
2. fosfolipidy, razem z kwasem fosforowym
3. glikolipidy, razem z glukozą lub innymi sacharydami
4. sfingolipidy

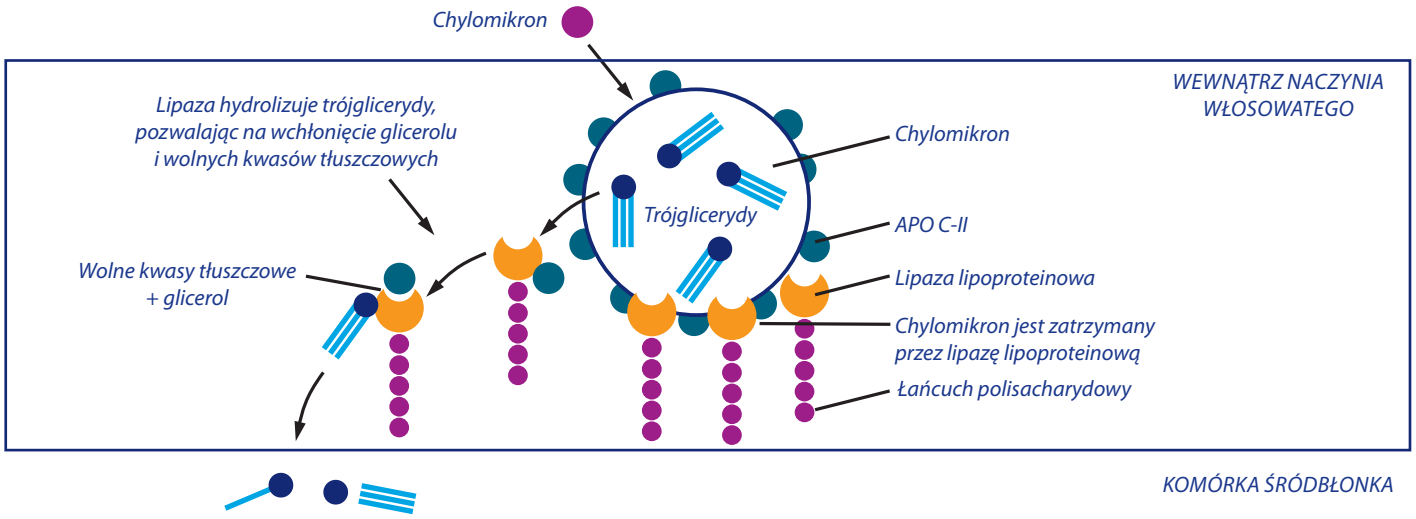
Metabolizm tłuszczów

U człowieka, spożywane lipidy takie jak cholesterol, trójglicerydy, a także długołańcuchowe kwasy tłuszczowe są wchłaniane pod postacią miceli przez komórki wyścielające jelita, czyli enterocyty. Równocześnie, lipidy o krótkim lub średnim łańcuchu (od 2 do 10 atomów węgla) mogą bezpośrednio przekraczać błony komórkowe enterocytów i trafiać do krwioobiegu. Enterocyty uwalniają lipidy do limfy i krwi pod postacią chylomikronów. Cząsteczki te są następnie wychwytywane przez wątrobę, która wykorzystuje zawarte w nich lipidy do wytwarzania lipoprotein o bardzo niskiej gęstości (VLDL) zawierających apolipoproteinę B-100 (apoB-100). Krążące VLDL oddają swoje lipidy do komórek całego organizmu stając się przy tym lipoproteinami o niskiej gęstości (LDL). Równolegle, enterocyty i komórki wątroby wydzielają apolipoproteinę A-I (apoA-I), która w kompleksie z niezwiązanymi chylomikronami tworzy cząsteczki lipoprotein o wysokiej gęstości (HDL). Ich główną funkcją jest wychwytywanie cholesterolu wydzielanego przez komórki organizmu i transportowanie go do wątroby[1] (Rys. 2).



Rysunek 2. *Drogi transportu lipidów w organizmie człowieka.*

Różne lipidy dostają się do komórek na różne sposoby. Cholesterol jest wychwytywany przez błonowy receptor SRB1, podczas gdy trójglicerydy z lipoprotein muszą być zhydrolizowane przez lipazę lipoproteinową na powierzchni komórek. Powstające wolne kwasy tłuszczowe są przenoszone do wnętrza komórek za pomocą białek transportujących (FATP) i translokaz (FAT/CD36)[2] (Rys. 3).

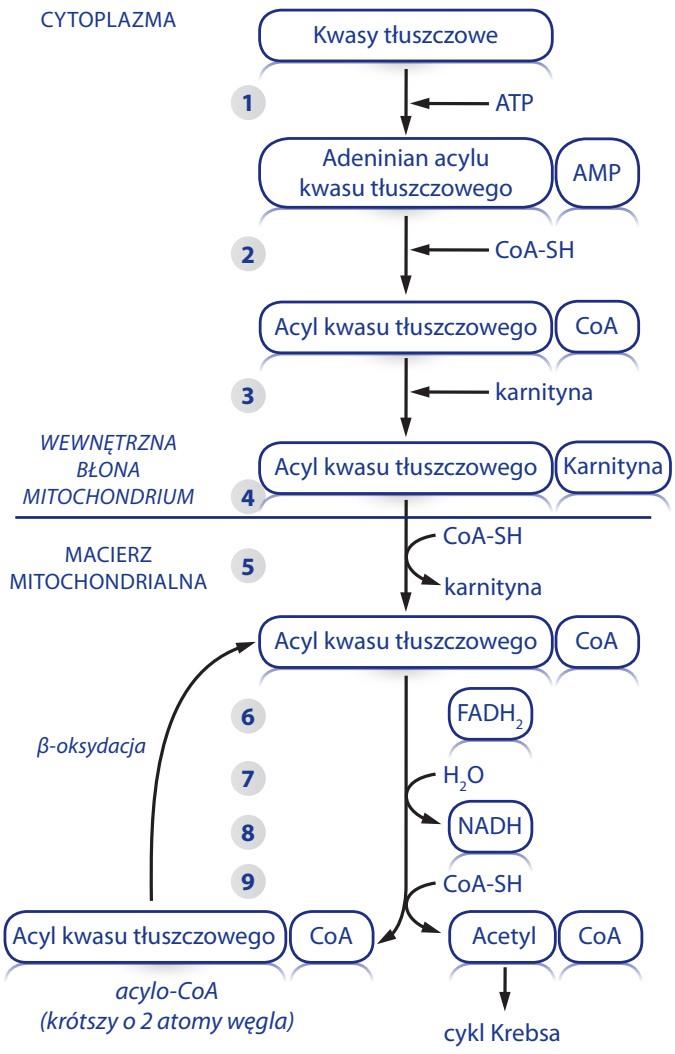


Rysunek 3. *Schemat wchłaniania trójglicerydów przez komórki śródbłonka naczyń włosowatych.*

Wchłonięte kwasy tłuszczowe są natychmiastowo łączone z koenzymem A (CoA) poprzez estryfikację i ponownie przekształcane do trójglicerydów. Te z kolei włączane są do wewnątrzkomórkowych kropel lipidowych, gdzie są przechowywane[3]. Krople te są obecne we wszystkich komórkach eukariotycznych, chociaż w normalnych warunkach lipidy przechowywane są w komórkach tkanki tłuszczowej, gdzie tworzą duże krople. W sytuacji, kiedy adipocyty są wysycone, krople lipidowe tworzą się także w innych komórkach, na przykład komórkach wątroby czy mięśni[4]. Ich obecność w zbyt dużej ilości często prowadzi do zaburzeń metabolicznych i związanego z nimi stanu zapalnego.

Innym źródłem lipidów w organizmie jest ich synteza *de novo*, określana jako lipogeneza. Proces ten zachodzi w większości komórek, chociaż u człowieka są to głównie komórki wątroby i tkanki tłuszczowej. Lipogeneza polega na syntezie długołańcuchowych nasyconych kwasów tłuszczowych z cząsteczek acetylo-CoA produkowanych w trakcie hydrolizy glukozy. Synteza jest katalizowana przez karboksylazę acetylo-CoA i syntazę kwasów tłuszczowych. Dalej, taki nasycony łańcuch węglowy jest wydłużany przez elongazy kwasów tłuszczowych (ELOVL) i/lub poddawany desaturacji, tworząc jednonienasycony kwas tłuszczowy.

Najprostszym sposobem wykorzystania magazynowanych kwasów tłuszczowych jest ich rozłożenie do cząsteczek mogących brać udział w tzw. cyklu Krebsa i łańcuchu oddechowym. Szereg biochemicznych reakcji przekształcania określa się mianem β-oksydacji i kończy się on wytworzeniem acetylokoenzymu A (acetylo-CoA) w przypadku kwasów tłuszczowych o parzystej liczbie węgli oraz acetylo-CoA i propionylo-CoA, gdy liczba ta jest nieparzysta.

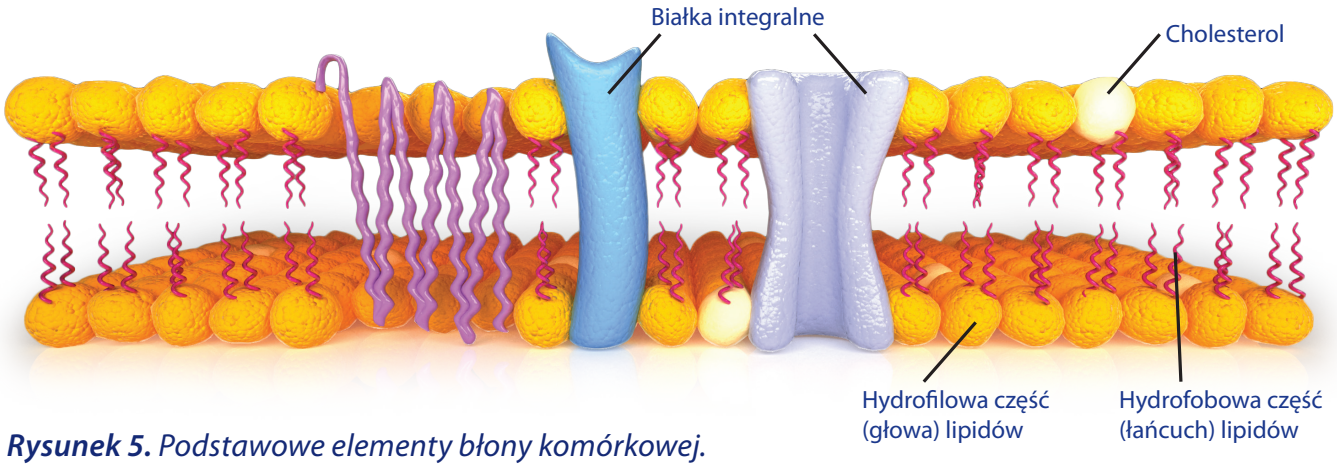


Oprócz tego, każdy „obrót cyklu" β-oksydacji skutkuje wytworzeniem równoważników redukcyjnych (1 cząsteczka $FADH_2$ i 1 cząsteczka NADH) służących wytwarzaniu ATP w trakcie łańcucha oddechowego. Utlenianie kwasów tłuszczowych dostarcza również wątrobie odpowiednich składników do syntezy ciał ketonowych, istotnych źródeł energii np.: mózgu w przypadku zaburzeń gospodarki cukrami (cukrzyca) (Rys. 4).

1. adenylacja
2. acylacja CoA-SH
3. transfer do karnityny
4. transport przez wewnętrzną błonę mitochondrialną
5. ponowne połączenie z CoA
6. odwodornienie
7. uwodnienie
8. odwodornienie
9. tioliza skutkująca wytworzeniem acetylo-CoA i tłuszczowego acylo-CoA krótszego o dwa atomy węgla od wyjściowego acylo-CoA

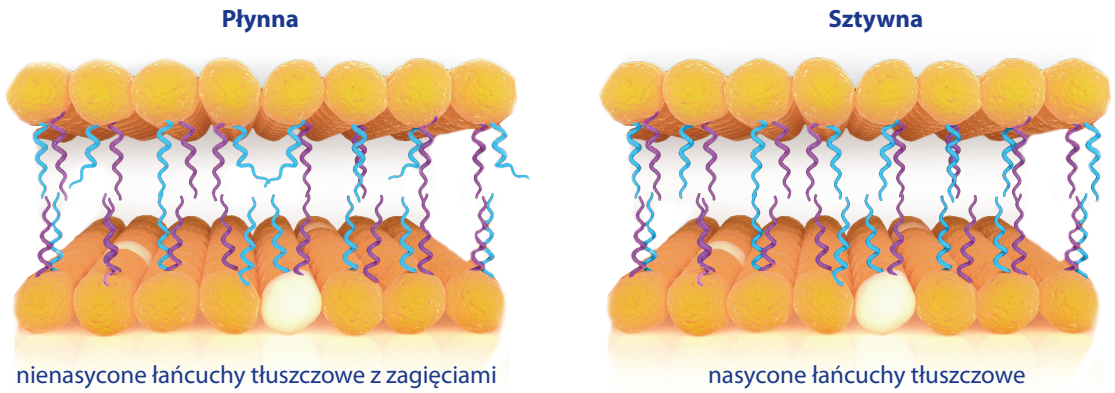
Rysunek 4. *Schemat szeregu reakcji utleniania kwasów tłuszczowych.*

Istotność kwasów tłuszczowych wynika jednak przede wszystkim z ich obecności w błonie plazmatycznej wszystkich komórek organizmu. Rodzaj kwasu tłuszczowego, nasycony czy nienasycony, o długim lub krótkim łańcuchu, to wszystko wpływa na fizjologię komórki. Każda ludzka komórka składa się z błony plazmatycznej, cytoplazmy z organellami i jądra komórkowego. Błona plazmatyczna jest barierą, która nie tylko chroni komórkę przed środowiskiem zewnętrznym, ale i reguluje transport substancji odżywczych do i z komórki.



Rysunek 5. *Podstawowe elementy błony komórkowej.*

Składa się ona z podwójnej warstwy fosfolipidów i wraz z zawartymi w niej białkami przepuszcza substancje w sposób zarówno pasywny jak i aktywny. Fosfolipidy błonowe mają dwoistą naturę: część fosforanowa cząsteczki jest hydrofilowa, natomiast reszty kwasów tłuszczowych – hydrofobowe (Rys. 5). Sprawia to, że są one w błonie ułożone w ten sposób, że reszta fosforanowa jest zawsze skierowana na zewnątrz błony komórkowej. Rodzaj kwasów tłuszczowych tworzących cząsteczki fosfolipidów ma niebagatelny wpływ na elastyczność błony plazmatycznej, jej stabilność i funkcjonowanie. Nasycone kwasy tłuszczowe tworzą gęstszą i sztywniejszą błonę, natomiast nienasycone kwasy tłuszczowe sprawiają, że błona komórkowa jest bardziej elastyczna (Rys. 6). Ma to wpływ na funkcjonowanie i aktywność związanych z błoną receptorów i enzymów. Przykładem tego wpływu jest związek zwiększonej elastyczności błony komórkowej z obniżoną insulinoopornością na skutek większej liczby i powinowactwa receptorów insulinowych na powierzchni komórek[5].



Rysunek 6. *Wpływ nienasyconych kwasów tłuszczowych na budowę i płynność dwuwarstwy lipidowej błony komórkowej.*

Najpowszechniej występującym fosfolipidem w komórkach organizmu człowieka jest fosfatydylocholina (**PC**). Dalej w kolejności są: fosfatydyloetanolamina (**PE**), fosfatydyloseryna (**PS**), sfingomielina (**SM**), kardiolipina (**CL**), a także fosfatydyloinozytol (**PI**) i jego ufosforylowane pochodne. Oprócz fosfolipidów, błona

komórkowa zawiera również lipidy takie jak cholesterol i glikosfingolipidy. Kompozycja poszczególnych lipidów w błonach komórkowych różni się w zależności od tego w jakiej organelli się one znajdują. Kardiolipina na przykład występuje jedynie w wewnętrznej błonie mitochondriów[6]. Poza tym, nierówna dystrybucja poszczególnych fosfolipidów występuje również pomiędzy dwiema powierzchniami tej samej błony komórkowej. Taki brak symetrii pełni bardzo istotne funkcje w wielu procesach. Na przykład, w czasie procesu apoptozy fosfatydyloseryna obecna głównie po wewnętrznej stronie błony plazmatycznej jest prezentowana od strony pozakomórkowej, tym samym sprawiając, że komórka jest rozpoznawana przez makrofagi jako „do sprzątnięcia" poprzez aktywację receptorów fosfatydyloseryny na ich powierzchni[7]. Ten sam mechanizm w błonie płytek krwi inicjuje kaskadę krzepnięcia[8].

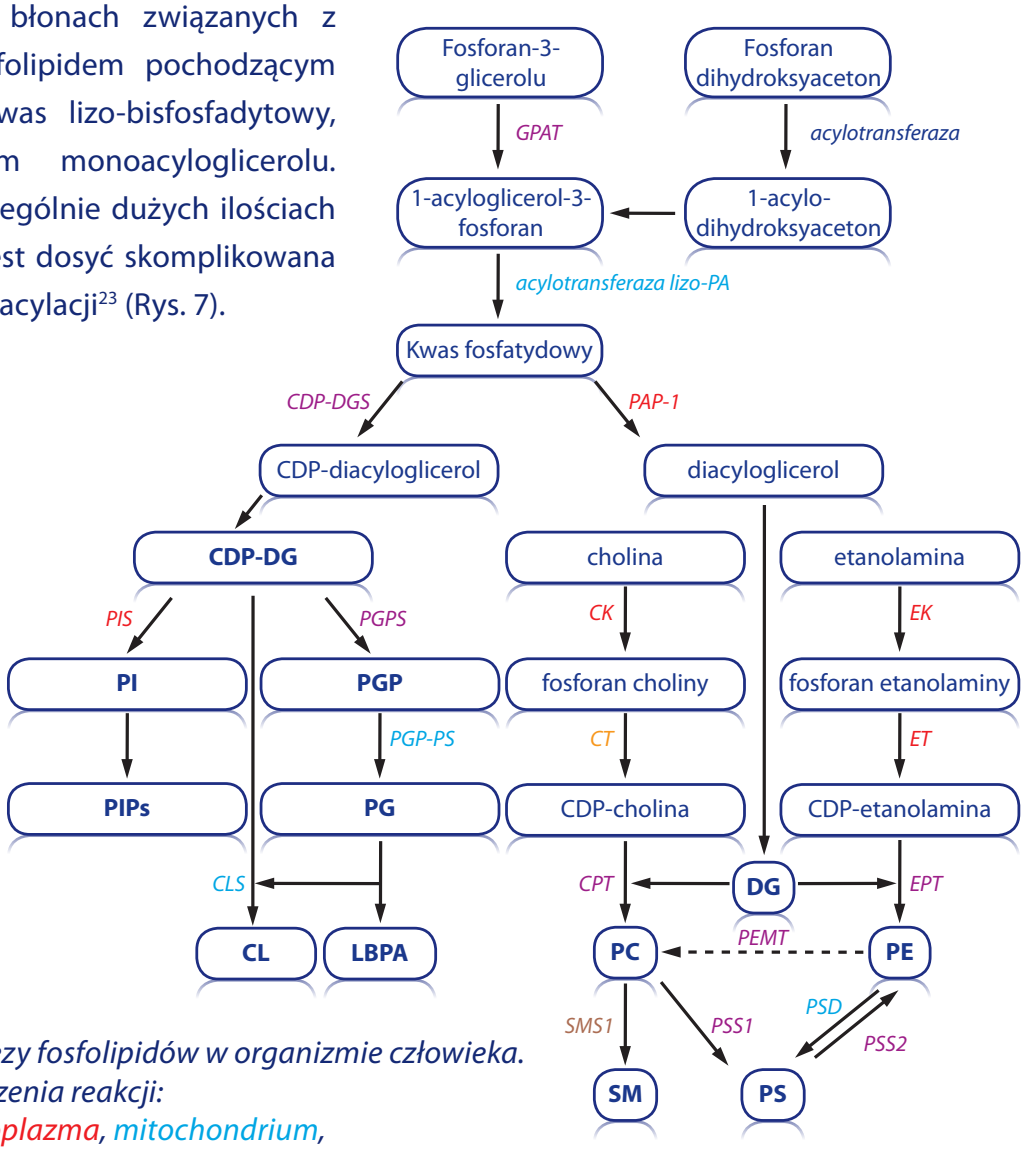
Synteza fosfolipidów rozpoczyna się od wytworzenia ich prekursorów, czyli diacyloglicerolu i CDP-diacyloglicerolu. Powstają one z kwasu fosfatydowego poprzez aktywność enzymów odpowiednio: fosfatazy-1 kwasu fosfatydowego (**PAP-1**) i syntazy CDP-diacyloglicerolu (CDP-DGS)[9]. Sam kwas fosfatydowy powstaje z fosforanu-3-glicerolu i fosforanu dihydroksyacetonu. Pierwsza ze ścieżek jest prostsza i polega na dwóch reakcjach acylacji, najpierw przez enzym acylotransferazę fosforanu-3-glicerolu (**GPAT**) do 1-acyloglicerolu-3-fosforanu i następnie przez enzym acylotransferazę lizo-PA do kwasu fosfatydowego[10, 11]. Druga ścieżka zaczyna się od acylacji fosforanu dihydroksyacetonu do fosforanu 1-acylodihydroksyacetonu, który jest następnie konwertowany do 1-acyloglicerolu-3-fosforanu i dalej do kwasu fosfatydowego. Cały proces syntezy prekursorów fosfolipidów zachodzi w błonach siateczki śródplazmatycznej i mitochondriów, z wyjątkiem reakcji katalizowanej przez fosfatazę-1 kwasu fosfatydowego, która jest enzymem cytoplazmatycznym.

Poszczególne rodzaje fosfolipidów są syntetyzowane w nieco inny sposób, jednak do ich powstania komórka wykorzystuje zmagazynowane i dostarczane na bieżąco kwasy tłuszczowe. Fosfatydyloseryna powstaje poprzez reakcję wymiany elektronów z fosfatydylocholiny [poprzez syntazę 1 PS (**PSS1**)] lub fosfatydyloetanolaminy [poprzez syntazę 2 PS (**PSS2**)] i oba te procesy zachodzą w ER[12]. Fosfatydyloseryna może być także przetransportowana do mitochondrium, gdzie ulega dekarboksylacji do fosfatydylo-eatnolaminy przez dekarboksylazę PS (**PSD**), która znajduje się wyłącznie w wewnętrznej błonie mitochodriów[13, 14]. PE powstawać może także w siateczce śródplazmatycznej z CDP-etanolaminy. Etanolamina jest najpierw fosforylowana do fosforanu etanolaminy przez kinazę etanolaminy (**EK**), która jest enzymem cytozolowym. Inny plazmatyczny enzym cytydylotransferaza CTP-fosfoetanolaminy (**ET**), przekształca fosforan etanolaminy do CDP-etanolaminy, która łączy się z diacyloglicerolem, tworząc fosfatydyloetanolaminę przy udziale etanolaminofosfotransferazy 1,2-diacyloglicerolu i CDP-etanolaminy (**EPT**) w ER[13, 15].

Fosfatydylocholina powstaje z kolei na drodze równoległych reakcji, w których bierze udział CDP-cholina[15, 16]. Cholina jest fosforylowana przez cytoplazmatyczną kinazę choliny (**CK**) do fosforanu choliny, który jest konwertowany do CDP-choliny przez cytydylotransferazę CTP-fosfocholiny (**CT**). Enzym ten jest obecny głównie w jądrze komórkowym, jednak występuje także w cytozolu i błonie mitochondrialnej. Ostatni etap syntezy PC zachodzi w ER i jest podobny do ostatniego etapu syntezy PE: cholinofosfotransferaza 1,2-diacyloglicerolu i CDP-choliny (**CPT**) katalizuje tworzenie PC z CDP-choliny i diacyloglicerolu. Fosfatydylocholina może także powstawać na alternatywnej drodze trzech reakcji metylacji katalizowanych w ER przez metylotranferazę PE, chociaż droga ta jest wykorzystywana na większą skalę jedynie w komórkach wątroby[17, 18]. Cząsteczki PC mogą być następnie wykorzystane

w aparacie Golgiego do produkcji sfingomieliny, która jest katalizowana przez syntazę 1 SM (**SMS1**) przy użyciu ceramidu[19].

Wcześniej opisywane szlaki syntezy zależne były od diacyloglicerolu. CDP-diacyloglicerol wykorzystywany jest natomiast do syntezy innych rodzajów fosfolipidów. Pierwszy z nich, fosfatydyloiozytol, powstaje z CDP-diacyloglicerolu i mio-inozytolu przy udziale obecnej w ER syntazy fosfatydyloinozytolu (**PIS**). Sam fosfatydyloinozytol jest prekursorem kilku cząsteczek z grupy PIP, które pełnią ważne funkcje w procesach sygnalizacji komórkowej. Fosforan fosfatydyloglicerolu jest drugim fosfolipidem powstającym z CDP-diacyloglicerolu. Reakcja ta jest katalizowana przez syntazę fosfatydyloglicerolu (**PGPS**) z wykorzystaniem fosforanu-3-glicerolu i zachodzi w ER, ale także w mitochondriach. Fosfataza fosforanu fosfatydyloglicerolu (**PGP-PS**) przekształca następnie fosforan fosfatydyloglicerolu do fosfatydyloglicerolu. Synteza kardiolipiny, wymaga z kolei połączenia się fosfatydyloglicerolu i kolejnej cząsteczki CDP-diacyloglicerolu w reakcji katalizowanej przez syntazę kardiolipiny (**CLS**), która znajduje się w wewnętrznej błonie mitochondriów[20, 21]. Powstająca kardiolipina musi następnie być przekształcona do aktywnej formy na drodze szeregu reakcji, z których część zachodzi w błonach związanych z mitochondriami. Kolejnym fosfolipidem pochodzącym od fosfatydyloglicerolu jest kwas lizo-bisfosfadytowy, zwanym także bisfosforanem monoacyloglicerolu. Fosfolipid ten występuje w szczególnie dużych ilościach w lizosomach[22]. Sama ścieżka jest dosyć skomplikowana i obejmuje reakcje deacylacji i reacylacji[23] (Rys. 7).



Rysunek 7. *Schemat ogólny syntezy fosfolipidów w organizmie człowieka. Kolory oznaczają miejsca zachodzenia reakcji: siateczka śródplazmatyczna, cytoplazma, mitochondrium, głównie jądro komórkowe, aparat Golgiego.*

Tłuszcze a dieta

Rodzaj lipidów obecnych w organizmie jest silnie zależny od diety[24]. Spożywane nasycone kwasy tłuszczowe mają szkodliwy wpływ na metaboliczne zdrowie jako, że biorą udział w rozwoju otyłości, zespołu

metabolicznego i przewlekłych stanów zapalnych[25]. Wysokie poziomy nasyconych kwasów tłuszczowych mogą być także, same w sobie, czynnikiem prozapalnym. Badania naukowe opisują wyraźną zależność pomiędzy typową dietą zachodnią, bogatą w nasycone kwasy tłuszczowe, a otyłością, stłuszczeniem wątroby i cukrzycą typu II u ludzi[26-28]. Duże spożycie produktów bogatych w nasycone kwasy tłuszczowe uruchamia rozwój profilu zapalnego w podskórnej tkance tłuszczowej, włączając w to ekspresję genów biorących udział w syntezie prozapalnych chemokin i cytokin[29]. Dodatkowo, w przeciwieństwie do diet opartych na nienasyconych kwasach tłuszczowych, diety bogate w nasycone kwasy tłuszczowe zwiększają stopień magazynowania lipidów w tkance tłuszczowej[27]. Adipocyty wykształcają większe krople lipidowe i tym samym zawierają więcej trójglicerydów. To z kolei prowadzi do zwiększonego wydzielania leptyny[28]. Jej wysokie stężenie w krwioobiegu związane jest ze zwiększonym uwalnianiem przez makrofagi interleukiny 1β i 6, a także TNF-α[29, 30]. Badania kliniczne wykazały, że pojedynczy posiłek o wartości energetycznej 1000 kcal, zawierający 60% tłuszczu (głównie w postaci nasyconych kwasów tłuszczowych) prowadzi do podniesienia stężenia IL-6 w osoczu krwi[31]. Taki ogólny stan zapalny związany jest z uszkodzeniami naczyń krwionośnych prowadzących do wykształcenia się choroby wieńcowej[31].

O ile nasycone kwasy tłuszczowe nasilają stany zapalne, nienasycone kwasy tłuszczowe mają odwrotny efekt. Jest on najlepiej udokumentowany w przypadku wielonienasyconych kwasów tłuszczowych, jednak istnieją przesłanki wskazujące na udział również jednonienasyconych kwasów tłuszczowych w procesach przeciwzapalnych, chociaż efekty te są wielokrotnie słabsze[29].

Spożywane lipidy są wchłaniane w jelitach i następnie dystrybuowane po całym organizmie, gdzie wpływają na metabolizm narządów. Większe spożycie jednonienaasyconych kwasów tłuszczowych zwiększa ich poziom w organizmie, jednocześnie ograniczając ilość NKT i WKT[32]. Można więc wpływać na profil lipidowy organizmu poprzez odpowiednią dietę.

Dostępność kwasów tłuszczowych omega-3, zwłaszcza DHA, w diecie prawdopodobnie miała duży wpływ na ewolucję ludzkiego mózgu. Dlatego też dieta musi dostarczać wyższych wielonienasyconych kwasów tłuszczowych, takich jak EPA, DPA, czy DHA. Należy również wziąć pod uwagę ilość spożywanych kwasów tłuszczowych omega-6, tak aby upewnić się że stosunek spożywanych omega-6 do omega-3 nie będzie większy niż 5. Stosunek ten jest zdecydowanie zbyt wysoki w diecie większości mieszkańców tzw. Zachodu. Można go skutecznie zmniejszyć jedynie poprzez zwiększenie spożycia kwasów tłuszczowych omega-3, a nie zmniejszenie spożycia kwasów tłuszczowych omega-6.

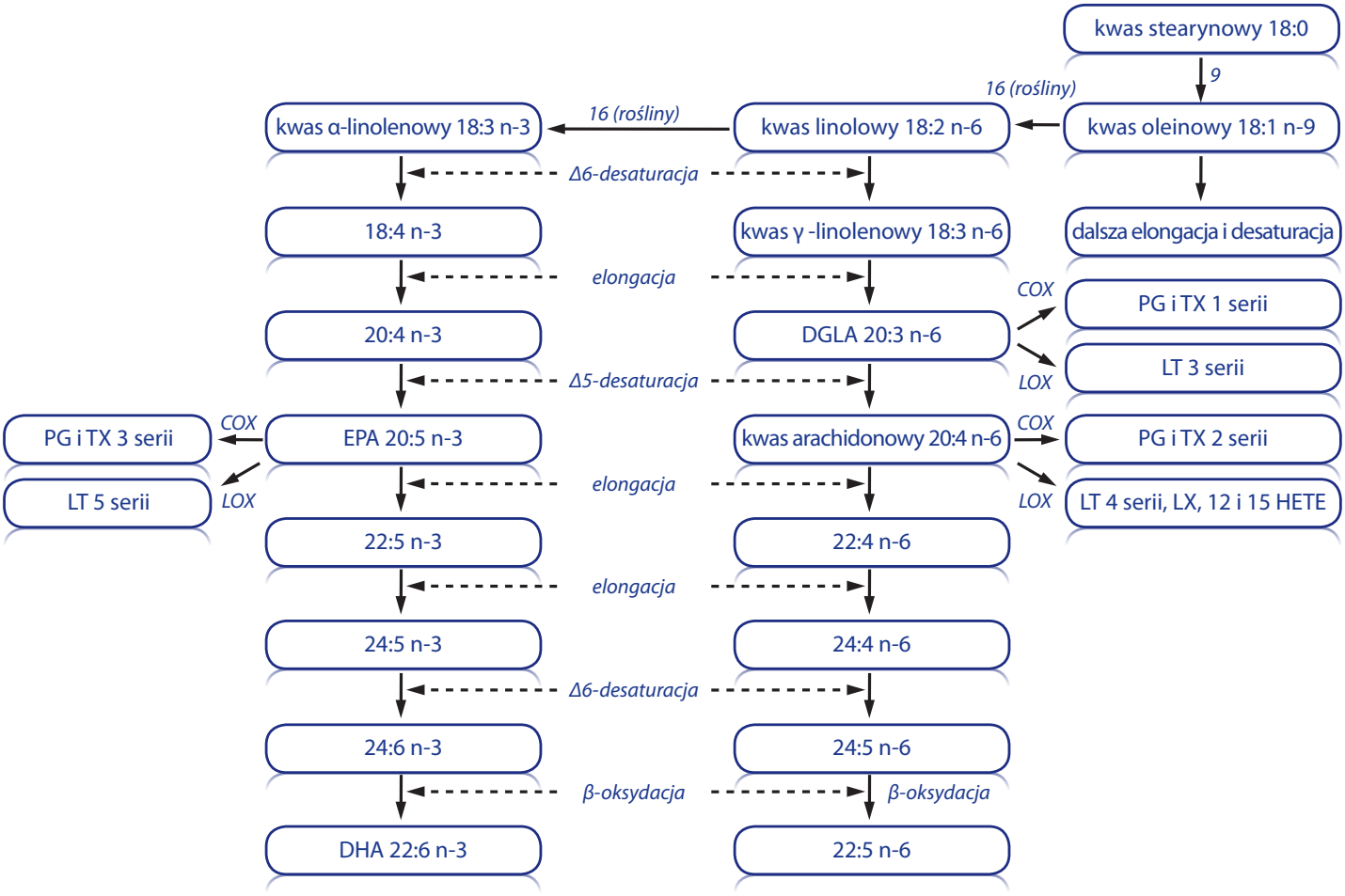
Warto zaznaczyć, że badania obserwacyjne u ludzi ujawniły, że istnieje różnica w ilości wielonienasyconych kwasów tłuszczowych pomiędzy płciami, z wyższym poziomem ARA i DHA u kobiet niż u mężczyzn. Różnica ta wynika najprawdopodobniej z wpływu hormonów płciowych, które mają wpływ na metabolizm wielonienasyconych kwasów tłuszczowych. Estrogen jest w stanie stymulować, a testosteron hamować syntezę długołańcuchowych kwasów tłuszczowych z grup omega-3 i omega-6.

Wpływ tzw. diety śródziemnomorskiej na zdrowie był wielokrotnie badany[33-35]. Charakteryzuje się ona dużą zawartością ryb, oliwy z oliwek, owoców, warzyw i pełnoziarnistych produktów zbożowych. W tego rodzaju diecie tłuszcz stanowi jedną trzecią wartości energetycznej, z czego prawie 60% to JKT i 20% to NKT[36]. Tzw. dieta zachodnia cechuje się podobną ilością tłuszczu, jednak jego profil jest zupełnie inny (36% JKT i 33% NKT)[33]. W porównaniu z innymi dietami, dieta śródziemnomorska jest związana z niższym ciśnieniem krwi i lepszymi poziomami glukozy i lipidów we krwi[37-39]. Spożycie oliwy z oliwek o dużej zawartości JKT związane jest z mniejszym ryzykiem otyłości, zespołu metabolicznego i przewlekłego stanu zapalnego[40, 41]. U osób stosujących dietę śródziemnomorską zwiększeniu ulega wydzielanie adiponektyny, czyli adipokiny o działaniu przeciwzapalnym[29, 42].

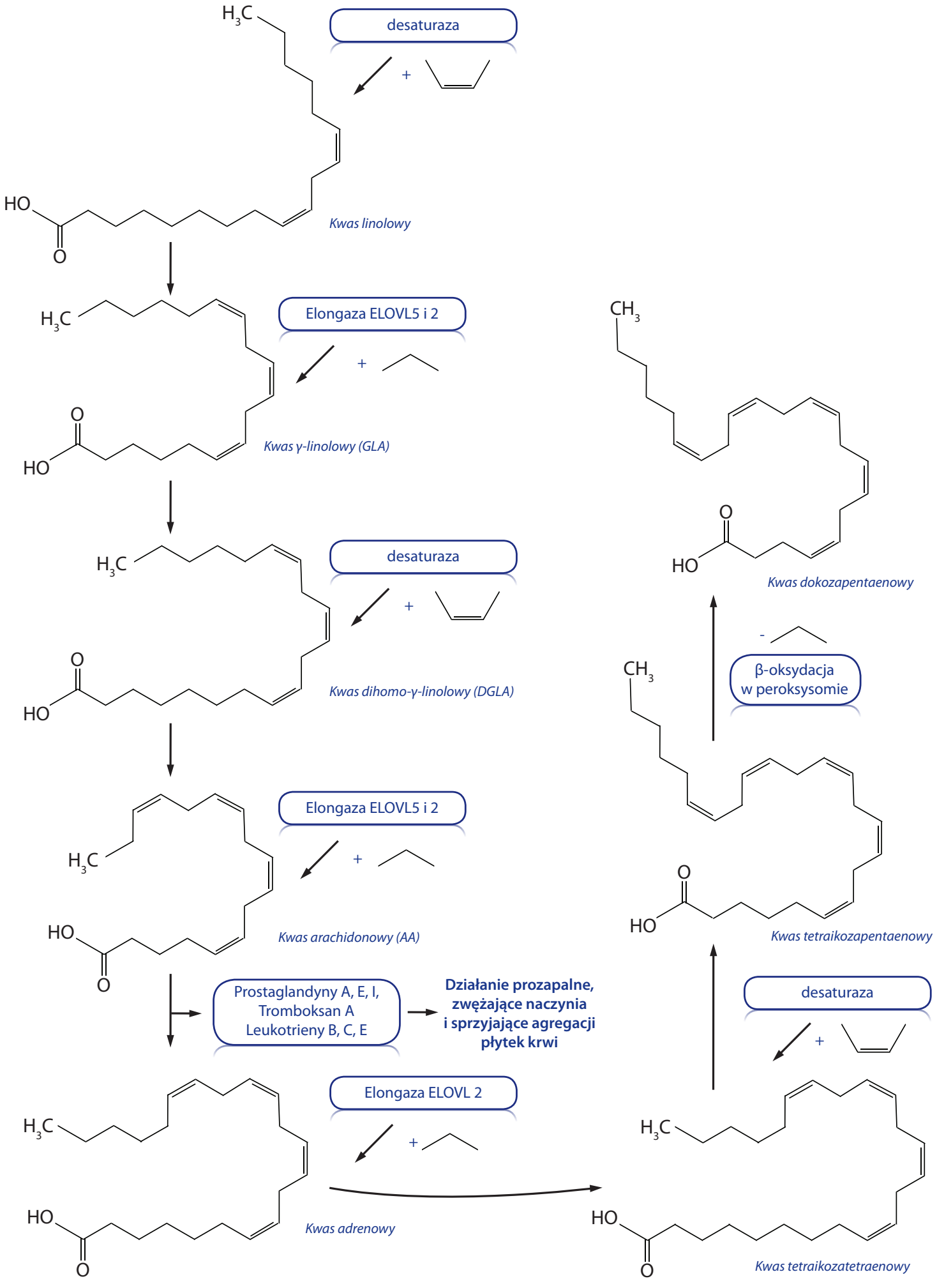
Mimo licznych dowodów na efekty przeciwzapalne spożycia JKT, podniesiony ich poziom w organizmie nie zawsze pozytywnie oddziałuje na stan zapalny. U osób z przewlekłymi chorobami nerek, podwyższony stosunek JKT/NKT w profilu lipidowym krwi wiąże się z wysokim poziomem CRP, wskazując na pogłębienie się stanów zapalnych[43]. Dodatkowo, pozytywne efekty stosowania diety śródziemnomorskiej nie mogą być przypisywane jedynie jednonienasyconym kwasom tłuszczowym, ponieważ oliwa z oliwek zawiera również dość dużą ilość wielonienasyconych kwasów tłuszczowych.

Wyższe wielonienasycone kwasy tłuszczowe – czy wszystkie takie są dla nas dobre?

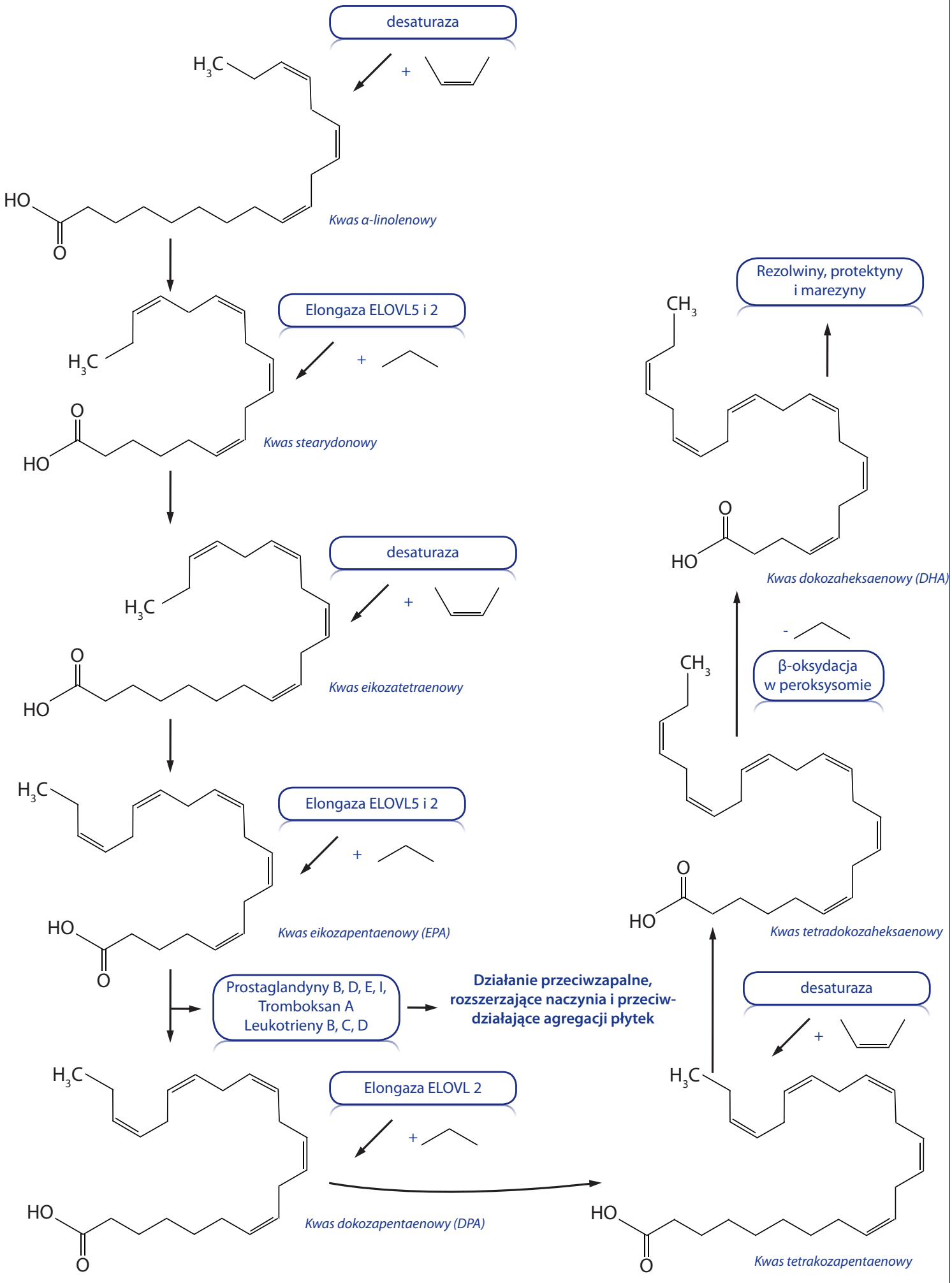
W kontraście do nasyconych kwasów tłuszczowych i jednonienasyconych kwasów tłuszczowych, wielonienasycone kwasy tłuszczowe biorą dodatkowo bezpośredni udział w syntezie cząsteczek uczestniczących w odpowiedziach immunologicznych i zapalnych. WKT mogą wpływać na różnego rodzaju ścieżki metaboliczne, zarówno bezpośrednio, jak i poprzez swoje metabolity wtórne. Wyższe wielonienasycone kwasy tłuszczowe (WWKT) mogą funkcjonować jako ligandy czynników transkrypcyjnych takich jak SREBP-1, NF-κB, HNF-4α i receptory PPAR, które biorą udział w lipogenezie, syntezie hormonów steroidowych i utlenianiu kwasów tłuszczowych[44, 45]. Kwasy omega-3 i omega-6 są długołańcuchowymi, wielonienasyconymi kwasami tłuszczowymi, u których pierwsze wiązanie podwójne występuje odpowiednio przy trzecim i szóstym atomie węgla od końca metylowego cząsteczki. Rodziny wielonienasyconych kwasów tłuszczowych omega-3 i omega-6 są tzw. niezbędnymi kwasami tłuszczowymi, z uwagi na brak możliwości efektywnej ich syntezy z innych związków chemicznych w organizmie człowieka. Kwasy omega-6 są najpowszechniej występującymi we wszystkich dietach WWKT, a ich głównym przedstawicielem jest kwas linolowy, który jest jednocześnie prekursorem dla całej rodziny omega-6. W przypadku grupy omega-3 funkcję tą pełni kwas α-linolenowy. Metabolizm zarówno kwasów omega-3 i kwasów omega-6 przebiega na tej samej drodze, z użyciem tych samych enzymów (Rys. 8).



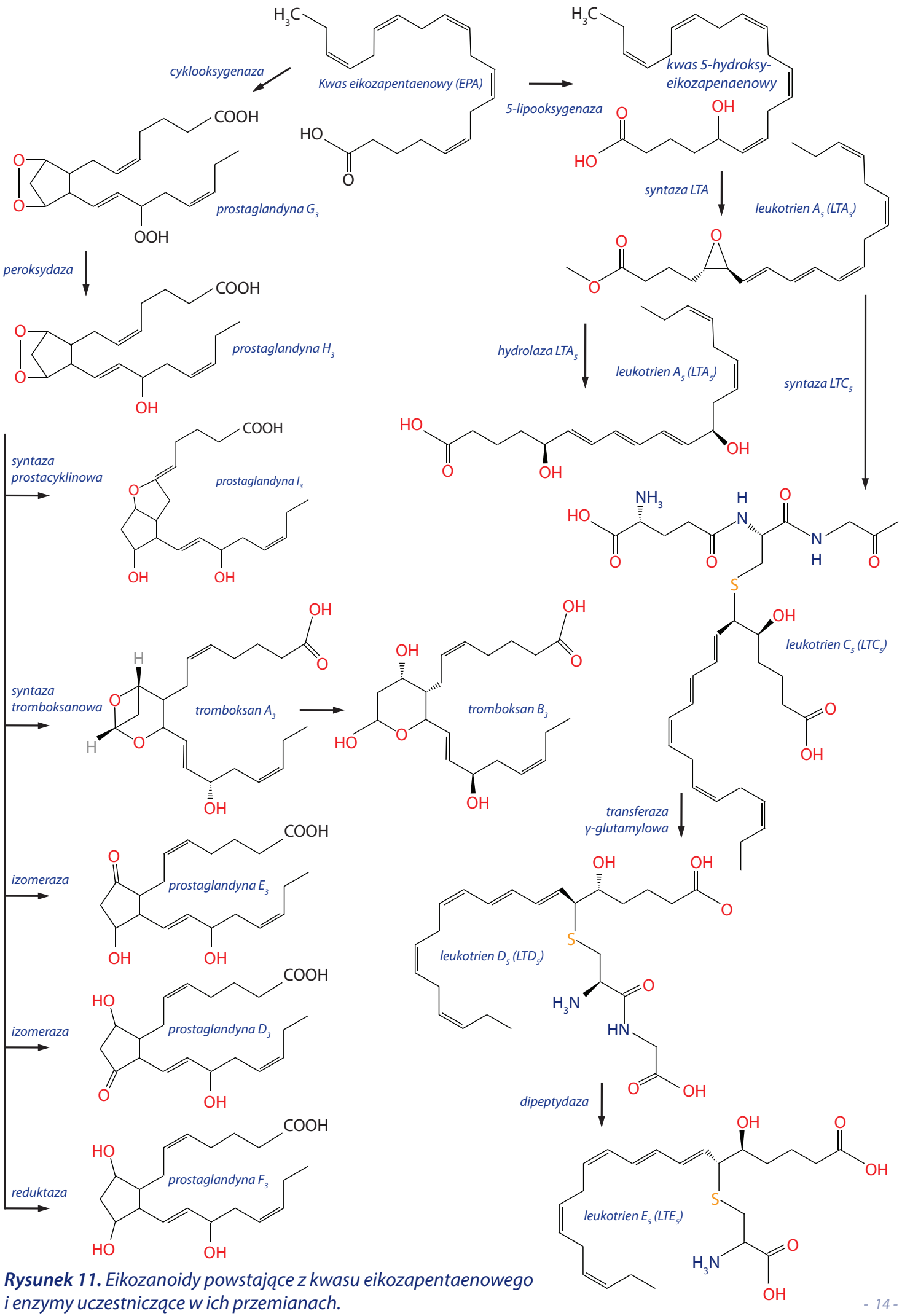
Rysunek 8. *Szlaki metaboliczne wielonienasyconych kwasów tłuszczowych omega-6 i omega-3 „konkurują" o ten sam zestaw enzymów.*



Rysunek 9. *Ścieżka metaboliczna kwasów tłuszczowych omega-6 w organizmie człowieka.*

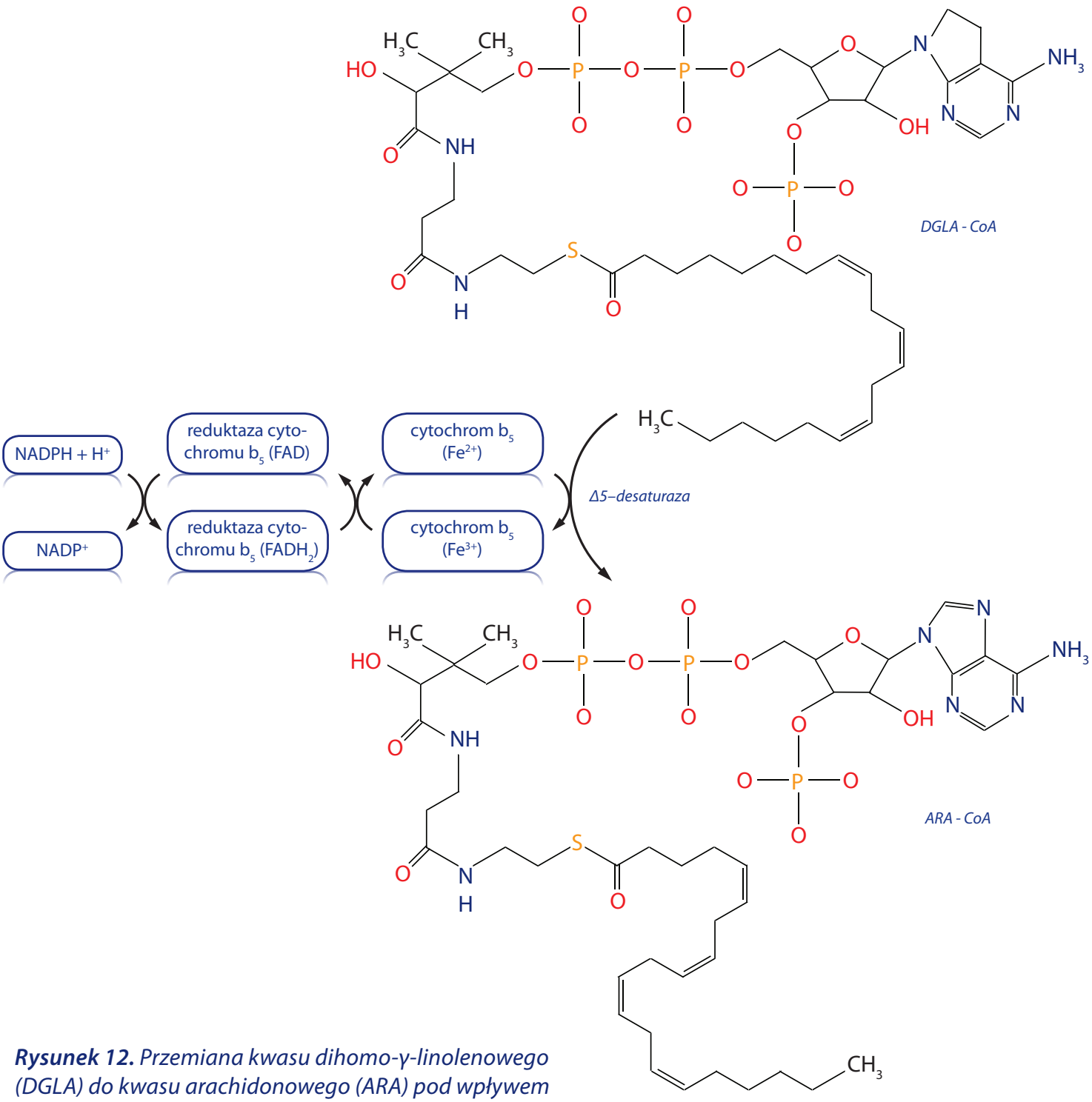


Rysunek 10. *Ścieżka metaboliczna kwasów tłuszczowych omega-3 w organizmie człowieka.*



Rysunek 11. *Eikozanoidy powstające z kwasu eikozapentaenowego i enzymy uczestniczące w ich przemianach.*

W przypadku kwasu linolowego, efektem końcowym metabolizmu jest wytworzenie kwasu arachidonowego, który jest kwasem omega-6 o największym wpływie na organizm człowieka. Może on być także uwalniany z błon komórkowych poprzez działanie fosfolipazy A_2 i pełni funkcje prekursora w syntezie biologicznie aktywnych eikozanoidów spośród których wyróżniamy prostaglandyny, tromboksany i leukotrieny. Istnieją trzy rodzaje prostaglandyn: PG1, PG2 i PG3. Prostaglandyny PG1 mają wiele korzystnych dla zdrowia właściwości, redukują stany zapalne i wspomagają regenerację organizmu po urazach, zmniejszając obrzęki i przekrwienie. Prostaglandyny PG2 wywołują efekty zupełnie odwrotne do działania PG1, są czynnikami prozapalnymi. PG3 to prostaglandyny o różnym profilu działania, a ich najważniejszą funkcją jest redukcja stanów zapalnych wywołanych przez PG2. Wśród kwasów tłuszczowych omega-6, kwas dihomo-γ-linolenowy (DGLA) jest prekursorem PG1, natomiast kwas arachidonowy to prekursor prostaglandyn PG2 (Rys. 9).



Rysunek 12. *Przemiana kwasu dihomo-γ-linolenowego (DGLA) do kwasu arachidonowego (ARA) pod wpływem enzymu Δ⁵-desaturazy.*

Kwas arachidonowy powstaje bezpośrednio z kwasu DGLA za pośrednictwem enzymu Δ^5-desaturazy. Enzym ten tworzy wiązanie podwójne przy piątym węglu od końca karboksylowego cząsteczki i ten sam efekt jest w stanie wytworzyć z użyciem kwasu eikozatetraenowego, tworząc kwas EPA. Desaturazy odpowiedzialne za metabolizm WWKT określa się mianem oksydoreduktaz o mieszanej funkcji, głównie z racji katalizowania reakcji utleniania dwóch substratów jednocześnie. Proces ten zachodzi w gładkiej siateczce śródplazmatycznej komórek i wymaga dostarczenia tlenu. W pierwszym etapie cząsteczka O_2 rozbijana jest na dwa wolne rodniki, których jeden jest redukowany do H_2O przez cząsteczkę NADPH, która przy okazji oddaje dwa elektrony, które następnie wykorzystane zostają do zredukowania akceptora elektronów – cytochromu b_5. Drugi z atomów tlenu, jako wysoce reaktywny, przyłącza się w miejscu przyszłego wiązania podwójnego jako grupa hydroksylowa (-OH). Δ^5–desaturaza wykorzystuje elektrony przenoszone przez cytochrom b_5 do wytworzenia wiązania podwójnego, utleniając przy tym cząsteczkę kwasu tłuszczowego i cytochrom b_5 (Rys. 12).

Przy zastosowaniu diety bogatej w kwasy omega-3 Δ^5-desaturaza jest głównie wykorzystywana w metabolizmie kwasów omega-3, więc cząsteczki DGLA są w dużej mierze zużywane do produkcji przeciwzapalnych prostaglandyn PG1 i nie zostają zdesaturyzowane do kwasu arachidonowego. Większa dostępność kwasów tłuszczowych EPA i DHA przekłada się na wzrost ilości produkowanych z nich cząsteczek o działaniu przeciwzapalnym (Rys.10 i Rys.11).

EPA jest metabolizowany do:

- prostaglandyn PG3 (G_3, H_3, E_3, I_3 i tromboksanu A_3 oraz B_3),
- leukotrienów serii 5 (B_5, C_5, D_6)

DHA także może być metabolizowany do autakoidów, takich jak:

- rezolwiny serii D (rezolwiny od D_1 do D_6),
- protektyny (neuroprotektyna D_1)
- marezyny (MaR_1 i MaR_2).

W sytuacji odwrotnej, czyli diecie ubogiej w kwasy omega-3, większa ilość DGLA zostaje przekształcona w kwas arachidonowy, skutkiem czego jest wzrost intensywności stanu zapalnego w organizmie.

Receptory dla wolnych kwasów tłuszczowych

Wykonano na podstawie: *Kimura I, Ichimura A, Ohue-Kitano R, Igarashi M. Free Fatty Acid Receptors in Health and Disease. Physiol Rev. 2020 Jan 1;100(1):171-210. doi: 10.1152/physrev.00041.2018. Epub 2019 Sep 5. PMID: 31487233*

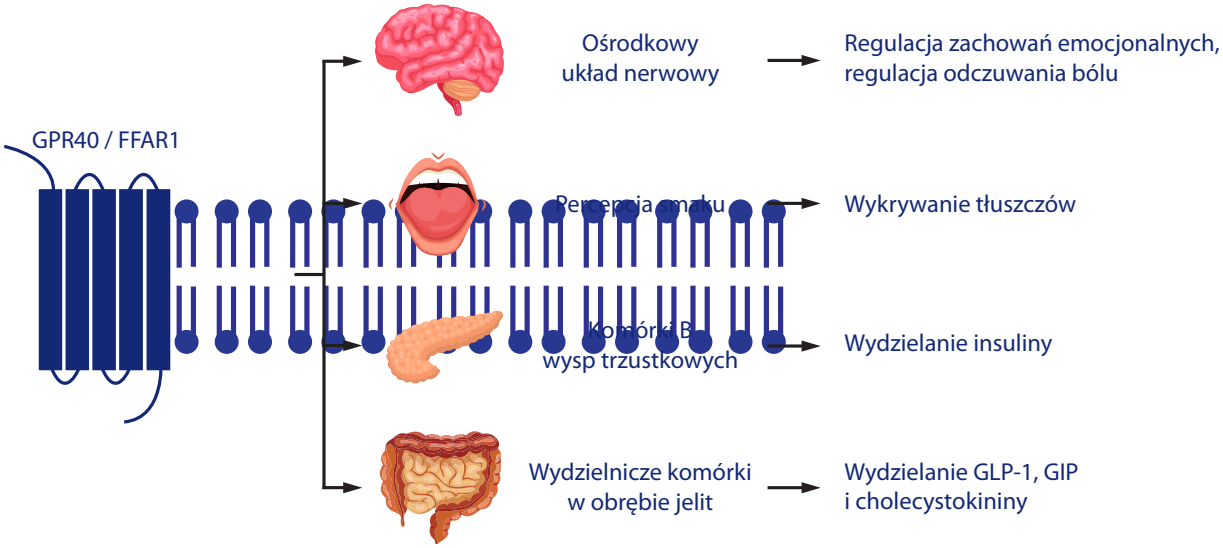
Także wolne kwasy tłuszczowe (FFA) mogą regulować różne procesy komórkowe i funkcje fizjologiczne organizmu, w zależności od ich długości łańcucha węglowego. W organizmie oddziałują poprzez receptory wolnych kwasów tłuszczowych (FFAR) sprzężone z białkiem G (GPCR). Receptory FFAR1 i FFAR4 są aktywowane przez MCFA i LCFA, natomiast FFAR3 i FFAR2 są aktywowane przez SCFA. GPCR są receptorami transmembranowymi, stanowiącymi dużą rodzinę receptorów proteinowych, które wykrywają cząsteczki zewnątrzkomórkowe, a następnie aktywują wewnątrzkomórkowe szlaki transdukcji sygnału i ostatecznie odpowiedzi komórkowej. W momencie aktywacji GPCR przez ligandy, podjednostki heterotrimerycznych białek G sprzężone z receptorem odłączają się i oddziałują na wewnątrzkomórkowe białka sygnalizacyjne lub bezpośrednio na funkcjonalne proteiny, w zależności od rodzaju podjednostek. Efektorem podjednostek Gs i Gi/o jest cyklaza adenylanowa, enzym związany z generacją cAMP. Oddziaływanie z podjednostką Gs promuje wytwarzanie cAMP, podczas gdy interakcja z podjednostkami Gi/o hamuje ten proces. Drugim czynnikiem efektorowym, związanym z Gq/11 jest fosfolipaza C (PLC). Jej aktywacja sprzyja hydrolizie

4,5-disfosforanu fosfatydyloinozytolu (PIP2) do diacyloglicerolu i 1,4,5-trifosforanu inozytolu (IP3). Następnie aktywacja receptorów IP3 zlokalizowanych w siateczce śródplazmatycznej prowadzi do uwolnienia jonów wapnia z siateczki śródplazmatycznej. Ważny jest również szlak sygnalizacyjny podjednostki Gβγ. Jej efektorami G są różne cząsteczki, w tym izoformy cyklazy adenylanowej czy kanały jonowe. Ważną rolę w sygnalizacji i funkcjach fizjologicznych GPCR odgrywają również modulatory allosteryczne GPCR. Modulatory allosteryczne oddziałują z miejscami wiążącymi, które zlokalizowane są w innych miejscach, niż obszary rozpoznawane przez endogenne ligandy. Modulatory allosteryczne będą wpływają na konformację receptora, przez co zmieniać się może jego odpowiedź farmakologiczna. Receptory GPCR mogą również łączyć się w dimery bądź większe oligomery, co również w sposób fizyczny wpływa na konformację.

Receptor FFAR1/GPR40

FFAR1 jest receptorem sprzężonym z białkiem Gq, który aktywuje PLC, powodując wzrost wewnątrzkomórkowego poziomu wapnia lub fosforylację kinazy białkowej C. W 2003 roku ustalono, że FFAR1 jest receptorem aktywowanym przez MCFA i LCFA. Nienasycone kwasy tłuszczowe mogą aktywować FFAR1 w większym stopniu niż nasycone kwasy tłuszczowe. **DHA jest najsilniejszym agonistą FFAR1** spośród nienasyconych kwasów tłuszczowych, a kwas palmitynowy spośród nasyconych. FFAR1 ulega ekspresji w komórkach produkujących insulinę, w jelicie, w komórkach odpornościowych, kubkach smakowych i OUN. Tak szerokie rozpowszechnienie wpływa na zróżnicowane funkcje biologiczne i fizjologiczne tego receptora. Receptor FFAR1 bierze udział w:

- **Wydzielanie insuliny** - Wykazano, że FFAR1 biorą udział w stymulowanej glukozą sekrecji insuliny (GSIS). Oznacza to, że LCFA, takie jak LA i DHA, promują wydzielanie insuliny. Wolne kwasy tłuszczowe mogą również stymulować uwalnianie hormonów z komórek wydzielniczych w obrębie jelit. Po aktywacji FFAR1 produkowane i wydzielane są glukagonopodobny peptyd-1 (GLP-1) i glukozozależny peptyd insulinotropowy (GIP).
- **Percepcja smaku** - Receptory FFAR1 i FFAR4 ulegają ekspresji w kubkach smakowych i odgrywają kluczową rolę w wykrywaniu smaku tłuszczów.
- **Mechanizmy przeciwzapalne** - FFAR1 jest zaangażowany w reakcje przeciwzapalne indukowane przez kwasy tłuszczowe. Ostatnio wykazano również, że kwas 17,18-ep-oksyeikosatetraenowy, metabolit kwasu eikozatetraenowego, działa jako ligand FFAR1 i wykazuje działanie przeciwalergiczne i przeciwzapalne poprzez hamowanie ruchliwości neutrofilów w modelach nadwrażliwości kontaktowej u myszy i makaków.
- **Ośrodkowy układ nerwowy** - FFAR1 ulega szerokiej ekspresji w komórkach nerwowych, w tym w neuronach kory mózgowej, hipokampa, ciała migdałowatego, podwzgórza, móżdżku i rdzenia kręgowego. Wykazano, że DHA indukuje różnicowanie neuronów oraz zwiększa wzrost aksonów i ich rozgałęzianie w badaniach in vitro.
- **Łagodzenie bólu** - FFAR1 ulega ekspresji w OUN, w tym w regionach mózgu związanych z bólem. W jednym z badań zasugerowano, że DHA oraz jego metabolity są generowane w mózgu podczas ustępowania ostrego stanu zapalnego. Dlatego też aktywacja FFAR1 przez DHA i inne FFA podczas stymulacji bólowej może być odpowiedzią kompensacyjną w celu tłumienia bólu.



Rysunek 13. *Fizjologiczne oddziaływanie receptora FFAR1.*

Zastosowanie terapeutyczne

Odkąd wykazano, że aktywacja FFAR1 sprzyja wydzielaniu insuliny i tolerancji glukozy, zaczęto poszukiwać syntetycznych agonistów FFAR1 jako celu terapeutycznego w leczeniu cukrzycy typu 2 i otyłości. Odkryto wiele związków ukierunkowanych na FFAR1, które sugerowano jako potencjalne leki, a kilka z nich poddano badaniom klinicznym, jednak żaden z nich nie został jeszcze zatwierdzony do stosowania klinicznego.

Receptor FFAR4/GPR120

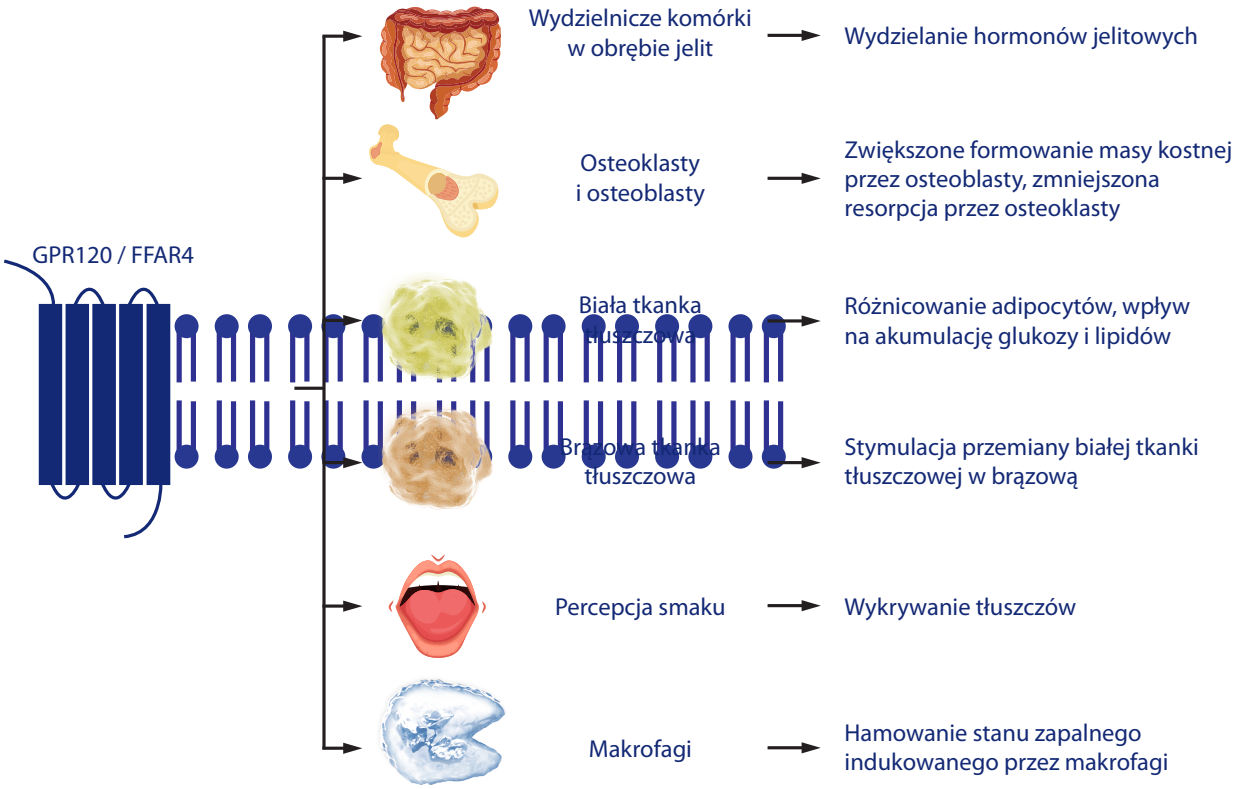
Liczne badania wskazują, że FFAR4 jest sprzężony z białkiem Gq i że aktywacja FFAR4 przez ligandy powoduje wzrost wewnątrzkomórkowego poziomu jonów wapnia. W przeciwieństwie do FFAR1, w żadnym z badań nie potwierdzono sprzężenia FFAR4 z białkami Gi lub Gs. Udowodniono, że aktywacja FFAR4 przez agonistów, takich jak syntetyczne ligandy i LCFA, zwiększa wewnątrzkomórkowe poziomy Ca2+ bez produkcji cAMP w ludzkich lub mysich komórkach wykazujących ekspresję FFAR4, co sugeruje, że FFAR4 jest sprzężony z białkiem Gq, ale nie z białkami Gi/o lub Gs. FFAR4 preferuje C18 PUFA jako endogenne ligandy. Chociaż FFAR4 ulega szerokiej ekspresji w różnych tkankach i typach komórek, wyższą jego ekspresję zaobserwowano w jelicie, komórkach układu odpornościowego, kubkach smakowych i adipocytach. FFAR4 jest zaangażowany w różne funkcje biologiczne i fizjologiczne:

- **Wydzielanie hormonów jelitowych** - Stymulacja FFAR4 przez wolne kwasy tłuszczowe promuje wydzielanie GLP-1 zwiększa stężenie krążącej insuliny. Ekspresja FFAR4 została potwierdzona w komórkach enteroendokrynnych, wykazujących ekspresję GLP-1 w okrężnicy myszy. Liczne inne badania potwierdzają tezę, że aktywacja FFAR4 wiąże się z wydzielaniem hormonów inkretynowych, w tym GLP-1 i GIP, jednak zrozumienie mechanizmów leżących u podstaw tego zjawiska wymaga dalszych badań. Wiadomo jednak, że działanie takie wpływa na metabolizm węglowodanów.
- **Działanie przeciwzapalne** - FFAR4 ulega wysokiej ekspresji w tkance tłuszczowej i makrofagach prozapalnych, co wskazuje na istotną rolę FFAR4 w tych tkankach i typach komórek. Wykazano przeciwzapalne funkcje FFAR4 w obecności ligandów DHA i EPA w monocytarnych komórkach RAW264.7 oraz w pierwotnych makrofagach wewnątrzotrzewnowych.

- **Adipogeneza** - FFAR4 ulega szerokiej ekspresji w adipocytach i tkance tłuszczowej, ale nie został wykryty w preadipocytach. Wykazano, że myszy z niedoborem FFAR4 karmione dietą wysokokaloryczną (HFD, 60 kcal% tłuszczu) wykazują fenotyp otyłości z obniżonym poziomem różnicowania adipocytów i lipogenezy w porównaniu do myszy typu dzikiego karmionych HFD, co sugeruje kluczową rolę FFAR4 w wyczuwaniu lipidów i kontroli energii. Udowodniono również, że FFAR4, ale nie FFAR1, ulega wysokiej ekspresji w białej tkance tłuszczowej (podskórnej, okołonerkowej, krezkowej i najądrzowej) u myszy i że poziom jej ekspresji jest podwyższony tkankach tłuszczowych myszy karmionych HFD.
- **Percepcja smaku** - W porównaniu z FFAR1, FFAR4 jest ważniejszym elementem systemu odpowiedzi smakowej. Wykazano, że myszy z niedoborem FFAR4 wykazywały zmniejszoną preferencję do FA. Sugeruje to, że nadekspresja FFAR4 w kubkach smakowych może prowadzić do nadmiernego spożycia lipidów, a w konsekwencji do otyłości.
- **Układ nerwowy** - Pomimo wykrycia ekspresji FFAR4 w OUN, jego rola pozostaje słabo poznana. Odpowiedź zapalna podwzgórza spowodowana nadmiernym spożyciem energii jest związana z indukcją otyłości i rozwojem cukrzycy typu 2. Wykazano, że domózgowe wstrzyknięcie agonisty FFAR4 GPR120 III zmniejsza pobór pokarmu i hamuje działanie nagradzające diety wysokotłuszczowej u myszy. W związku z tym sygnalizacja FFAR4 może poprawić zachowania żywieniowe i homeostazę energetyczną poprzez osłabienie neurozapalenia, chociaż wiadomo, że obwodowy FFAR4 kontroluje te funkcje poprzez regulację wydzielania hormonów jelitowych.

Zastosowanie terapeutyczne

Wykazano, że w porównaniu z myszami typu dzikiego karmionymi HFD, myszy karmione w ten sam sposób, ale z niedoborem FFAR4, wykazywały poważne fenotypy otyłości, w tym zwiększoną masę ciała, stłuszczenie wątroby, lipogenezę i zwiększony stan zapalny w obrębie tkanki tłuszczowej. Co więcej, ekspresja FFAR4 w tkance tłuszczowej jest istotnie wyższa u osób otyłych niż u szczupłych. Sugeruje to, że FFAR4 jest potencjalnym celem dla leków w otyłości i cukrzycy typu 2. Ponieważ wiele badań wskazuje, że FFAR4 odgrywa istotną rolę we wrażliwości na insulinę, syntetyczne ligandy FFAR4, takie jak TUG-891 i GW9508, są wskazywane jako potencjalne środki lecznicze w cukrzycy i otyłości; jak dotąd nie rozpoczęto jednak badań klinicznych. Zarówno TUG-891, jak i GW9508 mogą zwiększać wychwyt dezoksyglukozy w adipocytach myszy, jednak efekty te były niewielkie w porównaniu z działaniem insuliny i nie zależały od obecności insuliny. Wyniki te sugerują możliwość addytywnego lub nawet synergistycznego działania tych ligandów FFAR4 z insuliną w leczeniu otyłości lub cukrzycy. GSK137647 z kolei jest silnym i selektywnym agonistą FFAR4, który wykazuje ponad 50-krotnie wyższą selektywność dla FFAR4 niż dla FFAR1 u różnych gatunków. Wykazano, że GSK137647 i DHA zwiększają uwalnianie insuliny z komórek gryzoni, poprawiając poposiłkową hiperglikemię u myszy z cukrzycą. Wyniki te przemawiają za tym, że agoniści FFAR4 mogą być wykorzystywani jako leki uwrażliwiające na insulinę w leczeniu zaburzeń metabolicznych, takich jak otyłość i cukrzyca, jednak dalsze badania są niezbędne do skutecznego ich rozwoju.



Rysunek 14. *Fizjologiczne oddziaływanie receptora FFAR4.*

Receptor FFAR2/GPR43

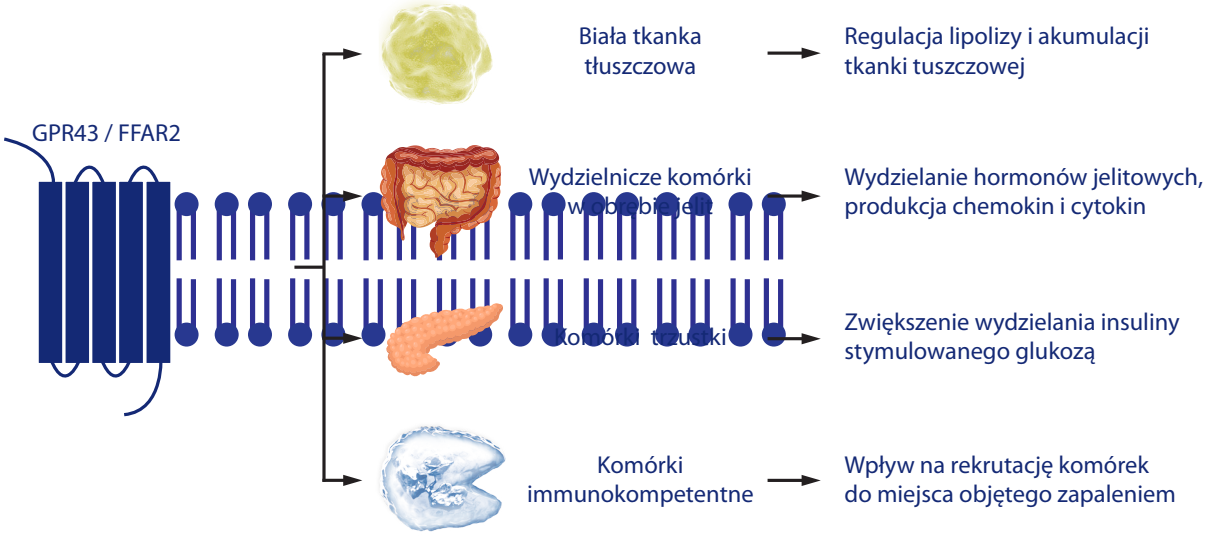
FFAR2 jest aktywowany przez SCFA: octan (C2), propionian (C3) i maślan (C4). Siła działania poszczególnych SCFA w aktywacji FFAR2 u ludzi jest uporządkowana jako C2 = C3 > C4 > inne SCFA. Aktywacja FFAR2 przez SCFA za pośrednictwem rodziny Gi/o białek G hamuje produkcję cAMP i aktywuje kaskadę ERK, podczas gdy aktywacja FFAR2 przez SCFA za pośrednictwem rodziny Gq białek G powoduje wzrost poziomu wapnia i promuje aktywację kaskady MAPK. Sygnalizacja FFAR2 hamuje translokację jądrową NF-B, zmniejszając w ten sposób ekspresję cytokin zapalnych, takich jak IL-1 i IL-6 w komórkach HeLa transfekowanych FFAR2. Receptor FFAR1 bierze udział w:

- **Wydzielanie hormonów jelitowych** - W jelitach FFAR2 bierze udział w regulacji apetytu i sygnalizacji insulinowej. Jelito pełni kluczową rolę w homeostazie energetycznej poprzez wydzielanie hormonów inkretynowych i wchłanianie składników odżywczych. Wykazano, że myszy pozbawione FFAR2 i FFAR3 wykazywały zmniejszoną sekrecję GLP-1 indukowaną SCFA i upośledzoną tolerancję glukozy. Stymulacja wydzielania GLP-1 przez FFAR2 kontroluje homeostazę energetyczną i może być wykorzystana w leczeniu zaburzeń metabolicznych, takich jak otyłość i zespół metaboliczny.
- **Adipogeneza i kumulacja lipidów** - FFAR2 ulegają ekspresji w adipocytach, gdzie regulują adipogenezę i patogenezę chorób, chociaż w literaturze istnieją sprzeczne doniesienia co do dokładnych mechanizmów leżących u podstaw tych efektów. Ostatnie badania wykazały, że FFAR2 jest zaangażowany w regulację akumulacji energii w tkankach tłuszczowych i przyczynia się do rozwoju otyłości. FFAR2 jest potencjalnie istotny w leczeniu otyłości i cukrzycy typu II. FFAR2 może wywierać fizjologiczne efekty w zależności od warunków energetycznych i stanu odżywienia organizmu, a tym samym przyczyniać się do utrzymania homeostazy energetycznej.
- **Działanie przeciwzapalne** - Wstępne badania wykazały, że FFAR2 ulega ekspresji w tkankach układu odpornościowego, takich jak śledziona, oraz w komórkach układu odpornościowego, takich jak neutrofile, co sugeruje, że SCFA odgrywają ważną rolę w odpowiedzi immunologicznej. Ekspresja FFAR2 jest również zwiększona w okresie dojrzewania pewnych typów komórek odpornościowych.

- **Układ nerwowy** - Układ nerwowy jest zaangażowany w homeostazę metaboliczną poprzez wyczuwanie obwodowych cząsteczek sygnałowych pochodzących z przyjmowanego pokarmu. Ostatnie badania sugerują, że SCFA i ciała ketonowe wpływają na funkcjonowanie mózgu poprzez stymulację obwodowego układu nerwowego lub odbudowę środowiska immunologicznego w mózgu. Propionian zwiększa wychwyt noradrenaliny, podczas gdy β-hydroksymaślan hamuje aktywność współczulnego układu nerwowego. Co więcej, istnieje wiele dowodów na to, że SCFA silnie wpływają na stan immunologiczny w mózgu. Obwodowe komórki immunologiczne wykazujące ekspresję FFAR2 mogą przedostawać się do mózgu przez barierę krew-mózg po przyjęciu SCFA, co sugeruje, że interakcje SCFA-FFAR2 są potrzebne do prawidłowego funkcjonowania mózgu. Warto zauważyć, że SCFA bezpośrednio przekraczają barierę krew-mózg i regulują funkcję lub dojrzewanie mikrogleju w mózgu. Dlatego też SCFA mogą kontrolować aktywność mikrogleju poprzez inne obwodowe komórki mieloidalne wykazujące ekspresję FFAR2. Zależny od FFAR2 wpływ SCFA na funkcje fizjologiczne gospodarza znacznie wybiega poza samo oddziaływanie na OUN.

Zastosowanie terapeutyczne

Stymulacja FFAR2 przez propionian powoduje wydzielanie GLP-1 i PYY. Ponadto, traktowanie adipocytów octanem hamuje lipolizę i uwalnianie glicerolu, a aktywacja FFAR2 przez dootrzewnowe wstrzyknięcie octanu sodu prowadzi do szybkiego wzrostu stężenia FA w osoczu *in vivo*. Szczegółowe zbadanie funkcji FFAR2 w chorobach było dotychczas trudne ze względu na małą siłę działania jego endogennych ligandów. Jednakże, w kilku badaniach zidentyfikowano i scharakteryzowano związki selektywne dla FFAR2, co umożliwiło opracowanie selektywnych agonistów lub antagonistów FFAR2. GLPG0974, cząsteczka opracowana przez firmę Galapagos (Mechelen, Belgia), jest dostępnym doustnie inhibitorem FFAR2 o małej cząsteczce, który znalazł się w II fazie badań klinicznych w leczeniu nieswoistych zapaleń jelit. Niektórzy z tych agonistów i/lub antagonistów FFAR2 mogą w niedalekiej przyszłości znaleźć zastosowanie terapeutyczne w leczeniu cukrzycy typu 2. Zaprojektowanie selektywnych modulatorów FFAR2 wymaga scharakteryzowania ortosterycznych i allosterycznych miejsc wiążących, w tym zidentyfikowania wymagań selektywnego działania FFAR2 (a nie FFAR3). Stwierdzono, że obecność dwóch arginin i jednej histydyny jest kluczowa dla rozpoznawania SCFA przez ludzkie ortologi obu receptorów. SCFA wywierają różnokierunkowe działania za pośrednictwem wielu szlaków, dlatego też konieczne jest opracowanie selektywnych agonistów i antagonistów FFAR2 w celu zidentyfikowania korzystnych efektów, które mogą być zależne od wiązania SCFA z FFAR2 oraz zbadania potencjału terapeutycznego modulacji aktywności FFAR2.



Rysunek 15. *Fizjologiczne oddziaływanie receptora FFAR2.*

Receptor FFAR3/GPR41

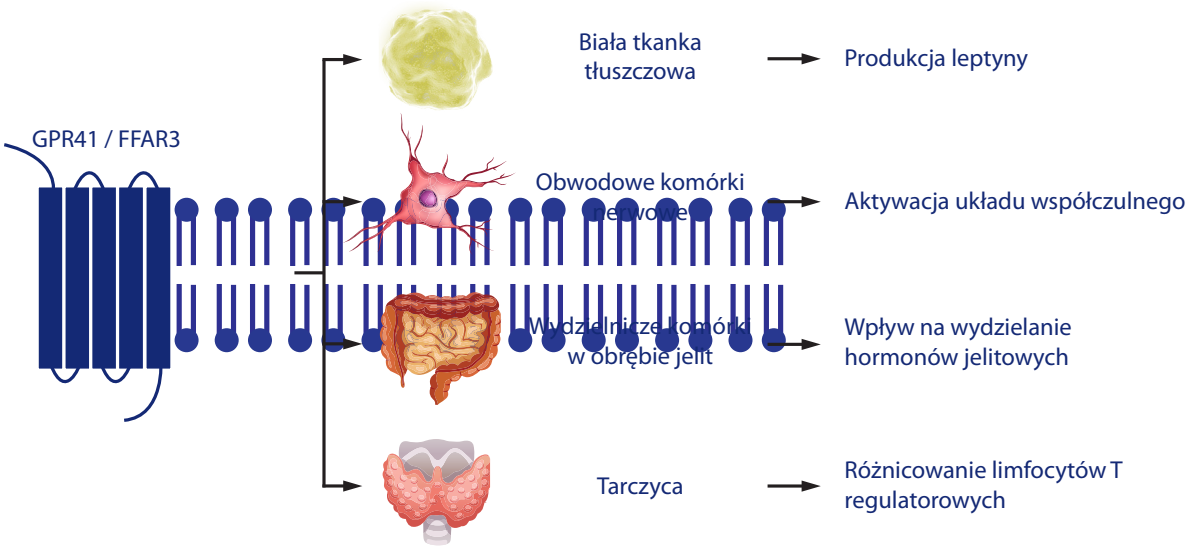
FFAR3, o którym donoszono, że przyczynia się do regulacji homeostazy energetycznej został w pełni zidentyfikowany w 2003 roku jako receptor dla SCFA. FFAR3 jest aktywowany przez SCFA takie jak propionian (C3), maślan (C4) i walerian (C5), które są wytwarzane w wyniku bakteryjnej fermentacji błonnika pokarmowego w jelicie grubym. Jednakże FFAR3 wykazuje silniejszą odpowiedź na dłuższe SCFA, takie jak walerian i kapronian (C6), niż ta wykazywana przez FFAR2. Stymulacja FFAR3 za pomocą SCFA hamuje produkcję cAMP i promuje fosforylację ERK1/2. Co więcej, odpowiedzi te są hamowane przez leczenie toksyną krztuścową, co wskazuje, że FFAR3 jest sprzężony z Gi/o. Ponadto stwierdzono, że FFAR3 ulega ekspresji w różnych tkankach organizmu, w tym w tkance tłuszczowej, jelitach, obwodowym układzie nerwowym i komórkach układu odpornościowego, oraz że pośredniczy w systemowej homeostazie energetycznej poprzez sygnalizację indukowaną SCFA. Receptor FFAR1 bierze udział w:

- **Wydzielanie adipokiny** - Aktywacja FFAR3 przez propionian prowadzi do uwalniania leptyny przez tkanki tłuszczowe. Wykazano również, że zależny od propionianu wzrost sekrecji leptyny może być zahamowany przez wstępne podanie inhibitora proteiny Gi/o. W toku badań odkryto, że octan, ale nie maślan, stymuluje uwalnianie leptyny przez krezkowe adipocyty u myszy. FFAR3 jest aktywowany zarówno przez octan, jak i maślan z równą siłą, podczas gdy FFAR2 jest aktywowany przez octan, a nie maślan. Odkrycia te wskazują, że stymulowane przez SCFA wydzielanie leptyny odbywa się za pośrednictwem FFAR2.
- **Wydzielanie hormonów jelitowych** - Ekspresja FFAR3 została potwierdzona w kilku typach komórek w jelitach. W porównaniu z myszami typu dzikiego, myszy pozbawione FFAR3 wykazywały zmniejszoną masę ciała i masę tłuszczu. Różnice te zostały wyeliminowane u myszy pozbawionych mutacji, co wskazuje, że funkcja FFAR3 zależy od SCFA produkowanych w wyniku fermentacji błonnika przez mikrobiotę jelitową. FFAR3 ulega również ekspresji w komórkach enteroendokrynnych L wydzielających peptyd YY (PYY, pobudzający uczucie sytości).
- **Układ nerwowy** - Wykazano, że FFAR3 w dużej ilości występuje w układzie współczulnym myszy. U dorosłych myszy z niedoborem FFAR3 obserwowano zmniejszenie uwalniania noradrenaliny i częstości akcji serca. Co więcej, podawanie propionianu zwiększało wydatek energetyczny i częstość akcji serca u dorosłych myszy typu dzikiego, czego nie obserwowano u myszy z niedoborem FFAR3. Co więcej, wpływ propionianu na częstość akcji serca był tłumiony przez wstępne leczenie blokerem receptorów β-adrenergicznych. Obserwacje te sugerują, że propionian działa na współczulny układ nerwowy pośrednio. FFAR3 zwiększa również wrażliwość na insulinę poprzez obwód neuronalny jelitowo-mózgowy, co wiąże się z aktywacją nerwu obwodowego FFAR3 przez SCFA produkowane przez mikrobiotę jelitową z pożywienia. FFAR3 ulega również ekspresji w komórkach trzustki mysiej i ludzkiej, jak również w linii komórek trzustki mysiej MIN6 i ludzkiej linii komórek trzustki EndoC-H1, co sugeruje, że bezpośrednio reguluje wydzielanie insuliny. Tak więc SCFA wywierają korzystny wpływ na metabolizm za pośrednictwem FFAR3 poprzez obwodowy układ nerwowy i wydzielanie insuliny w komórkach trzustki.
- **Układ odpornościowy** - Ekspresję FFAR3 obserwuje się również w śledzionie oraz w niektórych komórkach odpornościowych biorących udział we wrodzonej i nabytej odporności. SCFA, takie jak propionian, mogą wywierać wpływ na ogólnoustrojowe komórki wrodzone i podkreślają silny związek pomiędzy spożyciem błonnika pokarmowego a wieloma rodzajami odpowiedzi immunologicznej stymulowanej przez komórki dendrytyczne i makrofagi. Wykazano, że sygnalizacja FFAR3 przez SCFA

zmienia hematopoezę szpiku kostnego, co następnie wpływa na rozwój komórek Th2 i zapalenie dróg oddechowych w modelach choroby alergicznej. Potwierdzono również rolę propionianu i jego receptora FFAR3 w generowaniu prekursorów makrofagów i komórek dendrytycznych. Udowodniono również, że zmiany metaboliczne i funkcjonalne w komórkach T CD8+ są częściowo mediowane przez SCFA za pośrednictwem FFAR3. Sugeruje się, że SCFA pochodzące z błonnika pokarmowego chronią przed przewlekłym stanem zapalnym i zapobiegają infekcjom wirusowym za pośrednictwem FFAR3.

Zastosowanie terapeutyczne

FFAR3 przyczynia się do zachowania homeostazy energetycznej poprzez modulację aktywności współczulnej. W celu dokładnego określenia potencjału FFAR3 jako celu terapeutycznego w cukrzycy typu 2 konieczne jest opracowanie selektywnych ligandów FFAR3.



Rysunek 16. *Fizjologiczne oddziaływanie receptora FFAR3.*

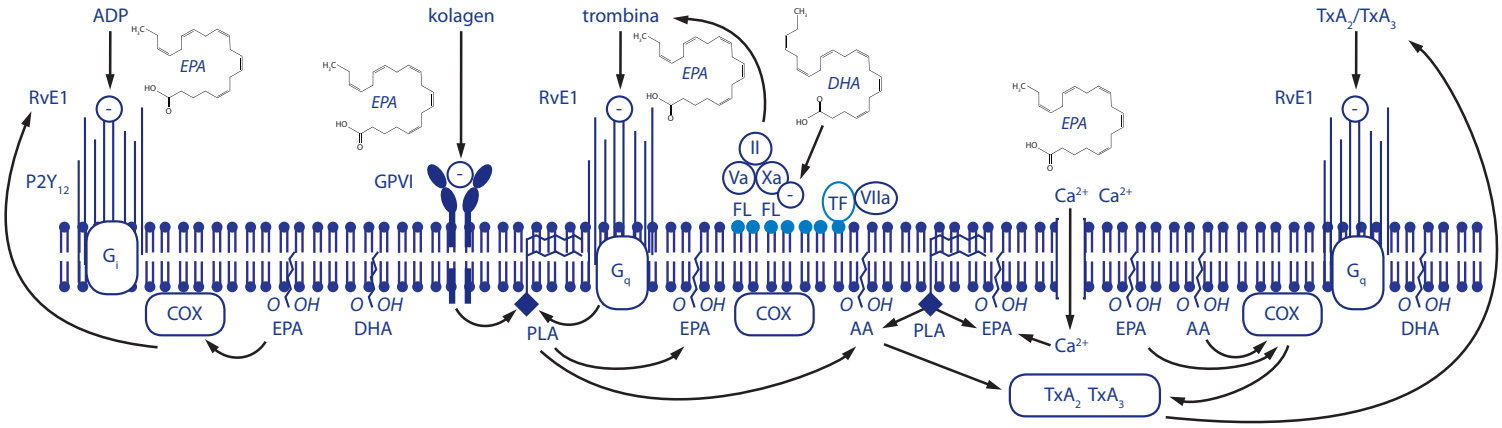
Wpływ wielonienasyconych kwasów tłuszczowych omega-3 na hemostazę

Hemostaza obejmuje zespół mechanizów obronnych organizmu, które umożliwiają utrzymanie płynności krwi krążącej, a ponadto zapobiegają utracie krwi na skutek naruszenia ciągłości naczyń krwionośnych. Układ hemostazy zaangażowany jest w regulację funkcjonowania łożyska naczyniowego oraz mechanizmów odpornościowych. Wśród głównych składników hemostazy należy wyróżnić przede wszystkim: ścianę naczyń krwionośnych (w tym śródbłonek naczyniowy), płytki krwi, układ krzepnięcia oraz układ fibrynolizy[46]. Zaburzenia hemostazy są ściśle powiązane z patogenezą różnego rodzaju chorób sercowo-naczyniowych, gdzie dochodzi do nadmiernej agregacji płytek krwi i ich nadreaktywności, a także dysfunkcją śródbłonka naczyniowego[47-49].

Spośród WKT omega-3, EPA i DHA odgrywają szczególnie ważną rolę w utrzymywaniu hemostazy i ograniczaniu ryzyka wystąpienia chorób układu krążenia. Są one w stanie hamować agregację płytek krwi. Same płytki krwi pełnią bardzo ważną rolę w procesach hemostazy, nie tylko poprzez aktywację i agregację. Są one także związane z produkcją trombiny, czyli enzymu odpowiedzialnego za powstawanie zakrzepów. Intensywna aktywacja i agregacja płytek krwi może skutkować zdarzeniami takimi jak zawał serca czy udar mózgu.

W tym kontekście, szczególnie warte uwagi są cząsteczki z grupy rezolwin, które posiadają właściwości przeciwzapalne. Powstają one z kwasów tłuszczowych EPA (rezolwiny E) i DHA (rezolwiny D). Przyczyniają się one do ograniczenia ostrych odpowiedzi zapalnych i hamują proces agregacji płytek, wywołany poprzez tromboksany[50, 51]. Wykazano, że metabolity kwasu tłuszczowego DHA powstające z udziałem enzymu 12-LOX hamowały reaktywność płytek krwi poprzez aktywację kinazy białkowej A. Metabolity te, a także sam kwas DHA miały również wpływ na agregację płytek wywoływaną kolagenem.

Powstające z AA prostaglandyny, zwłaszcza PGI2, działają antyagregacyjnie przez wiązanie się do receptora sprzężonego z białkiem Gs i zwiększanie wewnątrzkomórkowego stężenia cAMP oraz zmniejszają syntezę TXA2[52-55]. Korzystny wpływ metabolitów AA EPA i DHA obserwowany jest także wobec śródbłonka naczyniowego poprzez stymulowanie produkcji tlenku azotu (NO, *nitric oxide*) oraz PGI2[56-58]. W obu przypadkach EPA i DHA wbudowują się w błony komórkowe, zmieniając jej płynność i w ten sposób regulują całą hemostazę, w tym generację trombiny[59-61]. Kwasy EPA i DHA wpływają hamująco na agregację płytek krwi. Kwasy LA i ALA konkurują między sobą o enzymy (desaturazy i elongazy) niezbędne do dalszych przemian metabolicznych. Pobranie większej ilości kwasu ALA doprowadzi do zwiększonej syntezy metabolitów EPA i DHA w porównaniu do AA, co następnie skutkować będzie przeważającą produkcją TXA_3 nad agregacyjnym TXA_2. Możliwe jest również zahamowanie cyklooksygenaz, co uniemożliwi wytworzenie tromboksanów, a także bezpośredni antagonistyczny wpływ na receptor prostaglandyny H2 – TXA_2e, która jest prekursorem do syntezy innych prostaglandyn i tromboksanów[46].



Rysunek 17. *Mechanizmy przeciwpłytkowej aktywności EPA, DHA, i ich metabolitów.*

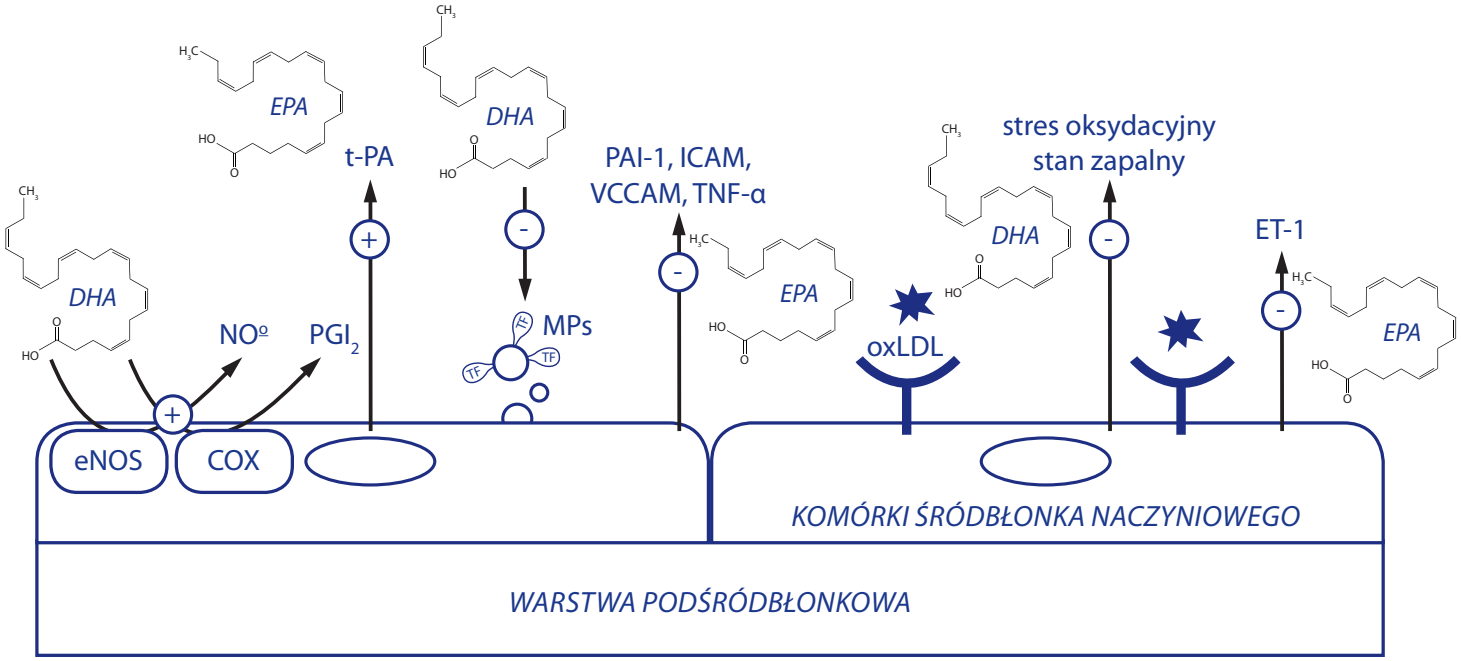
Skróty: II-Va-Xa, czynniki zespołu protrombiny; AA, kwas arachidonowy; COX, cyklooksygenaza; FL, fosfolipidy błonowe; GPVI receptor kolagenu, Giq, białka G; PLA, fosfolipaza; P2y12, receptor ADP; TF, czynnik tkankowy; TXA2, TXA3, tromboksany; RvE1, rezolwina E1.

Informacje zebrane w tabeli (Tab. 1), płytki krwi odgrywają istotną rolę w hemostazie, nie tylko poprzez aktywację i agregację, ale także uczestniczą w generacji trombiny, która jest silnym agonistą płytek krwi, oraz wytworzenia skrzepu, co ma znaczenie we wtórnej hemostazie. Nadmierna aktywacja i agregacja płytek krwi skutkować może niepożądanymi zdarzeniami sercowo-naczyniowymi, takimi jak udar niedokrwienny czy zawał mięśnia sercowego. Zadaniem kwasów omega-3 jest wspieranie tradycyjnej terapii lekami przeciwpłytkowymi w celu ograniczenia ryzyka wystąpienia niekorzystnych incydentów na tle zakrzepowym poprzez regulowanie czynności płytek krwi[64].

Element hemostazy	Skutek	Źródło
Kompleks protrombinazy, (czynniki Va, Xa, II) na powierzchni płytek krwi	Spowolnienie przekształcania protrombiny w trombinę. Hamowanie kaskady krzepnięcia i agregacji płytek krwi.	[60]
Błonowe kanały wapniowe jonotropowe	Hamowanie aktywacji płytek krwi.	[62]
Synteza TxA_2	Zmniejszenie syntezy TxA2 i powstawanie TxA3 o słabych właściwościach proagregacyjnych. Hamowanie aktywacji płytek krwi zależnej od TxA2.	[63-65]
Synteza TxA2	Hamowanie aktywacji płytek krwi zależnej od TxA2.	[65,66]
Receptor ADP i receptor trombiny	Hamowanie aktywacji płytek krwi zależnej od ADP i trombiny.	[51,67]
Receptor GPVI (receptor kolagenu)	Hamowanie aktywacji płytek krwi zależnej od kolagenu.	[68]

Tabela 1. *Proponowane mechanizmy przeciwpłytkowej aktywności EPA i DHA.*

Korzystne efekty kwasów tłuszczowych EPA i DHA, oraz ich metabolitów zostały także zaobserwowane w odniesieniu do komórek śródbłonka naczyniowego. Opierają się one na stymulowaniu produkcji tlenku azotu (NO)[65]. Wielonienasycone kwasy tłuszczowe omega-3 wywierają efekty protekcyjne na śródbłonek zarówno poprzez syntezę NO, jak i działanie przeciwutleniające i przeciwzapalne[66].



Rysunek 18. *Ilustracja opisanych w piśmiennictwie mechanizmów regulacji funkcji śródbłonka naczyniowego przez EPA, DHA i ich metabolity.*

Skróty: COX, cyklooksygenaza, ET-1: endotelina 1; eNOS – śródbłonkowa syntaza tlenku azotu; ICAM, cząsteczka adhezji międzykomórkowej; MPs, mikrocząstki, oxLDL, oksydowane lipoproteiny niskiej gęstości; NO, tlenek azotu, PAI-1, inhibitor tkankowego aktywatora plazminogenu 1; PGI2, prostacyklina; t-PA, tkankowy aktywator plazminogenu; TNF-α – czynnik martwicy nowotworu α, VCAM; cząsteczka adhezji komórkowej naczyń.

Element hemostazy	Skutek	Źródło
Śródbłonkowa syntaza tlenku azotu (eNOS)	Wazodylatacyjne działanie wobec naczyń krwionośnych.	[69,70]
Receptory adhezyjne	Brak danych	[71,72]
Synteza białek	Ochrona antykoagulacyjnej funkcji	[70]
Receptor dla t-PA	Zapobieganie powstawaniu skrzepu poprzez udział w rozpuszczaniu fibryny.	[73]
Receptor dla oxLDL	Hamowanie tworzenia utlenionych LDL.	[74]
Hamowanie tworzenia mikrocząsteczek.	Ograniczenie stresu oksydacyjnego, hamowanie generacji trombiny.	[75]

Tabela 2. *Proponowane mechanizmy protekcyjnego wpływu EPA i DHA na śródbłonek naczyniowy.*

Kwasy omega-3 wykazują ochronne działanie wobec śródbłonka naczyniowego zarówno poprzez syntezę NO, jak i antyutleniające oraz przeciwzapalne właściwości, co ma istotne znaczenie w prewencji i hamowaniu rozwoju miażdżycy, a następnie w zapobieganiu występowaniu udaru czy zawału mięśnia sercowego[58].

Koncepcja, iż PUFA n-3 mogą zapobiegać CVD rozpoczął się od obserwacji populacji Inuitów z Grenlandii, u których odnotowano zmniejszoną reaktywność płytek krwi, wydłużony czas krwawienia oraz niższy stosunek tromboksanów do antyagregacyjnych prostacyklin. Ich dieta charakteryzowała się wysokim spożyciem długołańcuchowych kwasów z grupy omega-3 ze szczególnym uwzględnieniem kwasów DHA i EPA pochodzących z tłustych ryb morskich. Badania kliniczne potwierdziły te przesłanki[76]. Dobrym przykładem tego nurtu badawczego jest praca McEwen i wsp., w której opisano wyniki czterotygodniowej suplementacji (640 mg/dobę) PUFA n-3 u zdrowych dawców i pacjentów z CVD. W przypadku dawców zarejestrowano zmniejszenie reaktywności i aktywacji płytek krwi, nie obserwując tego efektu u pacjentów. Sugestią autorów jest stosowanie wyższych dawek u pacjentów[54]. Zasadność stosowania większych dawek PUFA n-3 potwierdza praca Li i wsp. W badaniu tym wykazano, że do zahamowania adhezji płytek krwi konieczna jest suplementacja w zakresie 6 g EPA/dobę[77].

Metaanaliza uwzględniająca 15 badań randomizowanych udowodniła, iż PUFA n-3 zmniejszają agregację płytek krwi[53]. Kwasy omega-3 mogą być pomocne w przypadkach występowania oporności na przeciwpłytkowe działanie kwasu acetylosalicylowego (ASA, *acetylsalicylic acid*)[64, 78].

W badaniach z wykorzystaniem zwierząt laboratoryjnych wykazano, że ASA wspomaga przeciwpłytkowe działanie oleju rybiego[79].

Badanie REDUCE-IT (*Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl - Intervention Trial*) obejmowało 8179 pacjentów z rozpoznaną hipertriglicerydemią oraz współistniejącą cukrzycą lub dodatkową chorobą sercowo-naczyniową i w trakcie terapii statynami. Grupa badana otrzymywała łączną dawkę 4 g EPA/dobę (2 x 2 g). Zaobserwowana została redukcja częstości występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych o 25%[80, 81]. Jednakże inna podwójnie zaślepione badanie przeprowadzone na pacjentach z nadciśnieniem i cukrzycą typu 2 wykazało, iż tylko DHA znacząco zmniejsza agregację płytek krwi wywołaną czynnikami prozakrzepowymi. Synteza NO, PGI2 i t-PA jest istotna w zapobieganiu nadmiernej agregacji płytek krwi i występowaniu ostrych zdarzeń sercowo-naczyniowych. Bardzo ważnym elementem diety jest odpowiedni stosunek kwasów tłuszczowych z grupy omega-6 do omega-3[82]. Badacze wykazali, iż wysoki stosunek omega-6/omega-3 zwiększa agregację płytek krwi. Kwasy omega-6 mogą mieć działanie prozakrzepowe

i prozapalne. Kwas LA z grupy omega-6 jednocześnie obniża poziom LDL, ale zwiększa podatność LDL na utlenianie. Jest to niebezpieczny proces, który zwiększa ryzyko choroby wieńcowej. Omega-3 i omega-6 mają się wzajemnie równoważyć, gdy są spożywane w diecie w stosunku około 1 do 1,43[83]. Utlenione metabolity kwasu LA mogą nasilać zakrzepicę i zwężenie naczyń poprzez redukcję PGI2 w ścianie naczyniowej i zwiększanie TXA2. Wykazano, iż przyjmowanie oleju o wysokim stosunku kwasów omega-6 do omega-3 nasila agregację płytek krwi w porównaniu do grupy osób przyjmującej olej rzepakowy[83].

Suplementacja dietetyczna kwasami tłuszczowymi omega-3 i omega-6 jest stosowana w celu spowolnienia progresji chorób układu krążenia i zapobiegania ostrym incydentom sercowo-naczyniowym. Znalazła ona szerokie zastosowanie w profilaktyce zarówno wtórnej, jak i pierwotnej CVD[64]. Publikacje przedstawiające wyniki badań eksperymentalnych także sugerują, że kwasy tłuszczowe EPA i DHA hamują agregację płytek krwi in vitro, przy czym DHA wywiera silniejszy wpływ na aktywność płytek krwi[64]. Mimo, że dane epidemiologiczne sugerują, że dieta bogata w kwasy tłuszczowe omega-3 może być skuteczna w pierwotnej profilaktyce CVD, między innymi poprzez aktywność przeciwzapalną i przeciwpłytkową[64], w najnowszych zaleceniach skuteczność stosowania suplementacji omega-3 w tym zakresie jest kwestionowana przez wielu autorów[84-86].

Brak jednoznacznych wytycznych spowodowany jest także kontrowersyjnymi wynikami badań opisującymi wpływ PUFA n-3 na hemostazę. Z przeglądu piśmiennictwa wynika, że nie wszystkie publikacje potwierdzają korzystny wpływ omega-3 na hemostazę. W badaniu Poręby i wsp. badano wpływ codziennego podawania 2 g PUFA n-3 pacjentom z zaawansowaną miażdżycą i cukrzycą na płytki krwi, fibrynolizę i powstawanie skrzepu. Wynik badania był negatywny[87]. Podobnie nie wykazano takiego wpływu w niektórych badaniach wykonanych u zdrowych ochotników *in vitro*[88].

Zwiększone spożycie kwasów omega-3 w większym stopniu wpływa na wskaźniki stanu zapalnego niż na reaktywność płytek krwi[89, 90]. Brak opisanego wpływu PUFA n-3 na hemostazę w tych badaniach można wyjaśnić zbyt małym spożyciem EPA + DHA - poniżej 1 g/dobę. Obserwacja ta jest zgodna z wynikami badań Sing i wsp., które wykazały, że suplementacja EPA i DHA w dawce 1,24 g/dobę hamuje reakcję zapalną organizmu, co uwidacznia się poprzez zmniejszenie stężenia białka C-reaktywnego w surowicy[91].

Przyjmując, że działanie antyagregacyjne PUFA n-3 zależy w dużej mierze od rezolwin, konieczne jest dostarczenie w diecie (suplementacji) wyższych, od opisanych wyżej, dawek substratów koniecznych do ich wytworzenia w organizmie, czyli kwasów EPA i DHA. Z punktu działania antyagregacyjnego najbardziej interesująca jest rezolwina E1 (RvE1)[50, 92]. Wyjaśnienie antyagregacyjnych właściwości PUFA n-3 można przeprowadzić analizując metabolity EPA i DHA. To właśnie z EPA powstaje rezolwina E1 hamująca agregację płytek krwi indukowaną ADP[67].

Suplementacja diety pacjentów z chorobą wieńcową kwasami omega-3 w dobowej dawce 2 g, nie wykazała istotnego wpływu na funkcjonowanie śródbłonka naczyniowego, czy wydzielanie t-PA, który uczestniczy w syntezie plazminy ograniczającej tworzenie zakrzepów[93].

W kolejnym randomizowanym badaniu, pacjentów z chorobą tętnic suplementowano przez 6 tygodni, w porównaniu do grupy placebo, olejem rybim OMACOR w dobowej dawce 850-882 mg kwasów EPA i DHA. Po upływie czasu badania nie zauważono znaczącego wpływu tej suplementacji na aktywność płytek krwi i śródbłonka naczyniowego, a także nie odnotowano zmian w poziomie marketów stanu zapalnego[94].

Badanie He i wsp. oceniło powiązania między konsumpcją ryb smażonych i niesmażonych oraz spożyciem kwasów omega-3 a wpływem na śródbłonek naczyniowy i poziom markerów stanu zapalnego. Wykazano, że pobranie kwasów omega-3 wiązało się z niższym stężeniem prozapalnej interleukiny-6 (IL-6) w organizmie,

bez względu na pozostałe zmienne rejestrowane u pacjentów. Z kolei niższe poziomy białka C-reaktywnego (CRP) oraz IL-6 powiązano ze spożyciem ryb niesmażonych, podczas gdy spożycie smażonych ryb miało wpływ na obniżenie ekspresji ICAM. Zatem spożycie ryb oraz kwasów omega-3 wydaje się wykazywać efekt kardioprotekcyjny, m.in. z uwagi na wpływ na śródbłonek oraz obniżenie poziomu niektórych markerów zapalnych i ekspresji białek adhezyjnych[56].

Prawidłowe funkcjonowanie śródbłonka naczyniowego ogrywa ważną rolę w zapobieganiu rozwojowi chorób tętnic, jak np. miażdżycy, a dysfunkcja śródbłonka wiązana jest z zaburzonym wytwarzaniem NO, który wykazuje rozkurczowe działanie na naczynia. Wcześniejsze badania udowodniły ochronny wpływ zarówno statyn - leków stosowanych w terapii zaburzeń lipidowych, a także kwasu EPA. W omawianym badaniu sprawdzono łączny wpływ statyn (dokładniej metabolitu atorwastatyny - ATM) i kwasu EPA na kondycję śródbłonka podczas stresu oksydacyjnego. Leczenie skojarzone wywierało korzystniejszy wpływ niż stosowanie jedynie ATM lub EPA. Co więcej, takich samych efektów nie zaobserwowano zastępując EPA poprzez DHA lub innymi lekami obniżającymi poziom triglicerydów, jak np. fenofibrat czy gemfibrozyl. Odkrycie to jest niezwykle ważne przy chorobach, w których dysfunkcja śródbłonka stanowi podłoże do rozwoju schorzeń sercowo-naczyniowych[57].

Mimo sprzecznych wyników opisujących wpływ suplementacji preparatami zawierającymi wielonienasycone kwasy omega-3, należy podkreślić ich nowe zastosowania. Opisano przeciwzakrzepową i przeciwzapalną aktywność WNKT u pacjentów poddawanych zabiegom operacyjnym (interwencjom wieńcowym)[95, 96]. Warto także zwrócić uwagę na najnowsze publikacje analizujące przeciwzakrzepowe właściwości tych preparatów u pacjentów hospitalizowanych z powodu COVID-19[97, 98].

Tematem wpływu spożycia WWKT omega-3 EPA i DHA zajął się również, w ostatnim czasie, zespół badawczy prof. Jacka Golańskiego. Celem badania była ocena wpływu kwasu eikozapentaenowego (EPA) i dokozaheksaenowego (DHA) w diecie u pacjentów z chorobą wieńcową na poziom NLR i SII. W retrospektywnym badaniu oceniono sposób odżywiania oraz poziom markerów stanu zapalnego u pacjentów z zaawansowaną chorobą wieńcową przed poddaniem ich zabiegowi pomostowania aortalno-wieńcowego (CABG) (n=101). Pacjentów podzielono na podgrupy w zależności od poziomów NLR i SII. Wyniki. Podgrupy z niższym poziomem NLR i SII spożywały istotnie więcej EPA i DHA (p=0,02). Grupa z niższym stosunkiem kwasów tłuszczowych omega-6 do omega-3 (<4:1) miała również niższe poziomy NLR i SII (odpowiednio p=0,007 i p=0,01). Stwierdzono istotne statystycznie ujemne korelacje pomiędzy EPA i DHA oraz spożyciem kwasów omega-3 a wartościami NLR i SII. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w spożyciu polifenoli pomiędzy podgrupami o niższych i wyższych wartościach NLR i SII. Wynik pracy sugerują, że wysokie spożycie EPA i DHA ma związek z obniżeniem stężenia markerów zapalnych[99].

Kolejne badanie (wyniki przygotowywane do publikacji) jest eksperymentem z grupy podstawowych (*in vitro*). Badania prowadzone są u pacjentów przed wykonaniem pomostowania aortalno-wieńcowego (CABG) oraz u zdrowych ochotników. Z krwi uzyskiwane osocze bogatopłytkowe (PRP). Przygotowane próbki z PRP inkubowane są z dwoma wybranymi stężeniami rezolwiny E1 (100 nM i 10 nM) w temperaturze 37^{0}C przez 10 minut, a następnie agregację płytek krwi indukowano kolagenem (3,2 µg/ml). Pomiar agregacji oceniany był zarówno w czasie spoczynkowym (0-10 min), jak i po mieszaniu po upływie 60 minut w temperaturze pokojowej.

	Etanol (kontrola)	Rezolwina E1 10 nM	p	Rezolwina E1 100 nM	p
0-10 min	80.0	77.2	0.01	77.9	0.08
60 min	69.1	58.4	0.04	57.8	0.02

Tabela 3. *Wpływ rezolwiny E1 na reaktywność płytek krwi zdrowych dawców.*

Dane zostały przedstawione jako średnia. Istotność różnic oceniono dwustronnym testem t-Studenta dla danych sparowanych.

	Etanol (kontrola)	Rezolwina E1 10 nM	p	Rezolwina E1 100 nM	p
0-10 min	42.8	39.3	0.02	38.9	0.02
60 min	15.4	10.0	0.30	11.1	0.35

Tabela 4. *Wpływ rezolwiny E1 na reaktywność płytek krwi pacjentów przed CABG.*

Dane zostały przedstawione jako średnia. Istotność różnic oceniono dwustronnym testem t-Studenta dla danych sparowanych.

Wyniki uzyskane w badaniu potwierdzają korzystny wpływ EPA i DHA na ograniczanie stanów zapalnych i hamowanie reaktywności płytek krwi. Uzyskane wyniki wstępne sugerują, że rezolwina E1 w stężeniu 10 nM i 100 nM może zmniejszać reaktywność płytek krwi, poprzez hamowanie agregacji płytek krwi indukowanej kolagenem, zarówno u zdrowych dawców (Tab. 3), jak i u pacjentów z zaawansowaną chorobą wieńcową (Tab. 4).

Wpływ wielonienasyconych kwasów tłuszczowych z grupy omega-3 stanowi przedmiot badań zarówno doświadczalnych na zwierzętach, jak i badań epidemiologicznych oraz randomizowanych badań klinicznych. Łączne potraktowanie przeciwzakrzepowego i przeciwzapalnego działania preparatów PUFA n-3 (powyżej 4 g/dobę) w profilaktyce wtórnej u pacjentów leczonych statynami i lekami przeciwpłytkowymi. W badaniach prowadzonych na innych grupach chorych dawka 4 g/dobę stała uznana za skuteczną[100]. Ze wszystkich ocenianych parametrów hemostazy, zahamowanie reaktywności płytek krwi poprzez suplementację PUFA n-3 można uznać za najbardziej obiecującą obserwację kliniczną. Ponadto, można przyjąć, że opisane w publikacjach wysokie dawki nie wiążą się ze zwiększonym ryzykiem występowania krwawień. Pojawiły się jednak publikacje sugerujące związek wysokich stężeń EPA i DHA we krwi z takim ryzykiem[101]. Niestety nie ma jeszcze przekonywujących dowodów na skuteczność tych preparatów w profilaktyce pierwotnej CVD. Można założyć, że ciekawym obszarem wykorzystania PUFA n-3 będzie program profilaktyki wtórnej u pacjentów po interwencjach wieńcowych, ale wyniki nowych metaanaliz nie są optymistyczne[102]. Wykonany przegląd piśmiennictwa skłania do podjęcia badań wykorzystania przeciwzapalnego i przeciwzakrzepowego potencjału PUFA n-3 u pacjentów z zaawansowanymi stadiami chorób, u których podłoża leży przewlekły stan zapalny i nadaktywność płytek krwi. Niezbędne są też kolejne randomizowane badania, które pozwolą jeszcze dokładniej poznać wpływ kwasów omega-3 na procesy hemostatyczne, a także przyczynią się do ustalenia dokładniejszych zaleceń suplementacyjnych w chorobach CVD.

Niezależnie od rozważań na wpływu wielonienasyconych kwasów tłuszczowych z grupy omega-3 na hemostazę, należy przywołać dane z aktualnej metaanalizy, z której wynika, że **spożywanie EPA i DHA związane jest ze zmniejszeniem liczby zgonów z powodu chorób sercowo naczyniowych i nowotworowych. Nie zaobserwowano natomiast takiego działania w przypadku ALA[103]**.

Genetyczne efekty wywoływane przez wielonienasycone kwasy tłuszczowe omega-3.

Kwasy tłuszczowe mogą wpływać na aktywność czynników transkrypcyjnych i w konsekwencji ekspresję genów. Dzieje się to za pośrednictwem kilku niezależnych dróg:

PPAR – grupa receptorów jądrowych należących do rodziny steroli, funkcjonujących jako czynniki transkrypcyjne. Istnieją trzy podtypy tych receptorów (PPARα, PPARβ/δ, PPARγ) i każdy z nich cechuje się ekspresją specyficzną dla danego narządu. PPAR zawierają w swojej budowie domenę wiążącą DNA i domenę wiążącą specyficzny dla siebie ligand, czyli czynnik aktywujący. Aktywację tego receptora po raz pierwszy opisano w latach 90-tych XX wieku po zastosowaniu fibratów[104]. W kolejnych badaniach wykazano także istnienie innych, naturalnych ligandów PPAR, w tym kilku kwasów tłuszczowych[105-108]. Domena wiążąca ligand znajdująca się w receptorze zawiera dużą przestrzeń w kształcie litery Y. Przestrzeń ta tworzy polarną, rozgałęziającą się przestrzeń o hydrofobowym wejściu. Taka dosyć skomplikowana struktura przestrzenna tworzy sieć wiązań wodorowych, mogących wchodzić w interakcje z grupą karboksylową kwasów tłuszczowych lub kwasów eikozanowych[109]. W trakcie aktywacji PPAR łączą się z receptorem retinoidowym X (RXR). Taki heterodimer jest w stanie wiązać się specyficznie do fragmentów DNA zwanych PPRE (ang. PPAR response elements), które są powtarzającymi się sekwencjami 5'-AGGTCA oddzielonymi od siebie jednym lub dwoma nukleotydami[110]. Aktywacja transkrypcji przez PPAR zależy od dwóch fragmentów obecnych na końcach domeny wiążącej ligand: AF-1 i AF-2[111]. Kwasy tłuszczowe omega-3 i ich pochodne eikozanoidy wiążą się bezpośrednio do PPARα i PPARγ[107]. PPARα obecny jest głównie w tkankach o dużym potencjale utleniania kwasów tłuszczowych, takich jak: brązowa tkanka tłuszczowa, wątroba, serce, nerki, mięśnie szkieletowe i jelita[112, 113]. **Aktywowany przez WWKT omega-3 PPARα kontroluje ekspresję genów związanych z metabolizmem kwasów tłuszczowych, w tym ich transport przez błony komórkowe i β-oksydację[114]**. PPARγ jest z kolei głównym regulatorem różnicowania się komórek tłuszczowych i najprawdopodobniej nie jest związany z metabolizmem oksydacyjnym[115, 116]. PPARγ wpływa jednak na metabolizm lipidów poprzez regulowanie ekspresji genów biorących udział w lipogenezie i wrażliwości na insulinę[117].

Sygnalizacja PKC – kinazy białkowe C (PKC) są rodziną zależnych od fosfolipidów kinaz serynowo-treoninowych, które odgrywają ważną rolę w przekazywaniu sygnału komórkowego powiązanego z różnego rodzaju odpowiedziami komórkowymi, włączając w to wzrost i różnicowanie komórek, ekspresja genów, wydzielanie hormonów, apoptoza i funkcje błon komórkowych. PKC składa się z co najmniej 11 izoform wykazujących różnorodną strukturę, lokalizację komórkową i funkcje biologiczne. Na podstawie wymaganego przekaźnika dzieli się je na klasyczne, nowe i atypowe. Klasyczne izoformy PKC α, βI, βII i γ do aktywacji potrzebują fosfatydyloseryny i obecności jonów wapniowych. Nowe izoformy PKC δ, ε, η i θ mogą być aktywowane bez obecności Ca^{2+}, ale wiążą fosfatydyloserynę. Obie te grupy są aktywowane przez cząsteczki PMA (estry forbolu) lub diacyloglicerol (DAG)[118]. Interakcja DAG i PKC skutkuje zmianami wielu funkcji komórkowych zależnych od PKC, ponieważ są one substratami dla neuromoduliny, receptorów związanych z białkami G, receptorów czynników wzrostu, enzymów metabolicznych, enzymów sygnałowych (np. kinaza MAPK), białek cytoszkieletu, białek jądrowych i protoonkogenów[119].

NFκB – czynnik transkrypcyjny kontrolujący ekspresję genów związanych z apoptozą, stanami zapalnymi, adhezją i proliferacją komórek, odpornością nabytą, odpowiedzią na czynniki stresowe i remodeling tkankowy. Zaburzenia sygnalizacji przez NFκB skutkują chorobami o podłożu zapalnym i nowotworowym. W swojej nieaktywnej postaci, NFκB tworzy w cytoplazmie heterodimer z czynnikiem hamującym, jakim jest IκBα. Aktywacja następuje poprzez ufosforylowanie IKBa, co skutkuje jego odłączeniem od NFκB i migracją

czynnika transkrypcyjnego do jądra komórkowego, gdzie reguluje on ekspresję genów. Wielonienasycone kwasy tłuszczowe są w stanie hamować ten proces, blokując fosforylację IκB, tym samym uniemożliwiając aktywację transkrypcji na drodze NFκB[120, 121]. Dodatkowo, wykazują bardziej kompleksowe działanie na receptory TLR (ang. toll-like receptors) i w konsekwencji także na aktywność NFκB. TLR są receptorami błonowymi, których zadaniem jest rozpoznawanie tzw. molekularnych wzorów związanych z patogenami (PAMP, ang. pathogen-associated molecular patterns). Po rozpoznaniu konkretnego ligandu, TLR aktywują różnego rodzaju sygnalizację, w zależności od połączenia się z różnymi mediatorami, włączając w to cząsteczki MyD88, Mal, TIRAP, TRIF, TRAM[122]. Jednymi z ważniejszych aktywatorów TLR są: lipopolisacharydy dla TLR4 i lipopeptydy dla TLR2, które zawierają w swojej budowie nasycone kwasy tłuszczowe (laurynowy, mirystynowy i palmitynowy)[123, 124]. Wykazano, że to właśnie te kwasy tłuszczowe odpowiadają za aktywację NFκB poprzez sygnalizację TLR4. **Kwasy wielonienasycone, takie jak DHA i EPA natomiast powodowały preferencyjne zablokowanie aktywacji receptora[125].** Nie jest do końca jasne dlaczego różne rodziny kwasów tłuszczowych działają na TLR w różny sposób, chociaż sugeruje się, że mechanizm za to odpowiedzialny występuje już na etapie transportu receptorów i ich dimeryzację w tratwach lipidowych błony komórkowej[126, 127].

SREBP – grupa czynników transkrypcyjnych, które pośredniczą w działaniu spożywanych kwasów tłuszczowych na ekspresję genów. Przedstawiciele tej rodziny (SERBP-1a, SREBP-1c, SREBP-2) są błonowymi aktywatorami ekspresji genów związanych z biosyntezą i przyswajaniem cholesterolu, kwasów tłuszczowych, trójglicerydów i fosfolipidów[128]. SERBP-1c jest główną izoformą obecną w tkankach wątroby, makrofagach, białej tkance tłuszczowej, nadnerczach, mózgu, gruczole sutkowym i łożysku. Mimo, że występują pewne zbieżności pomiędzy funkcjami izoform, to SREBP-1c jest głównie odpowiedzialny za ekspresję genów związanych z lipogenezą, podczas gdy SREBP-2 aktywuje geny mające wpływ na metabolizm cholesterolu[112, 129, 130]. Co ciekawe, aktywacja SREBP również jest zależna od procesów zależnych od cholesterolu[131, 132]. W komórkach nasyconych cholesterolem SREBP zakotwicza się w błonie siateczki śródplazmatycznej[133]. Koniec C cząsteczki łączy się wtedy z białkiem Scap, które z kolei po połączeniu z cholesterolem, promuje wiązanie się całego kompleksu z cząsteczką Insig[134]. Proces ten utrzymuje SPREBP w błonie siateczki śródplazmatycznej i nie pozwala na jej przemieszczenie do aparatu Golgiego i interakcję z występującymi tam proteazami[135]. W przypadku obniżenia się poziomu cholesterolu w komórce, SREBP jest uwalniany z siateczki i w aparacie Golgiego jest trawiony przez proteazy. Powstająca domena ma właściwości czynnika transkrypcyjnego i po przemieszczeniu się do jądra aktywuje transkrypcję genów[136]. **Wielonienasycone kwasy tłuszczowe omega-3 są inhibitorami SREBP-1, ale nie SREBP-2. Duże ilości DHA i EPA hamują transkrypcję i aktywność SREPB-1c w wątrobie i innych tkankach, skutkując ograniczeniem lipogenezy[112, 137-139]. Omega-3 są także w stanie redukować ilość dojrzałych cząsteczek SREPB-1[140], co przekłada się na redukcję ekspresji genów enzymów lipogennych i glikolitycznych: syntaza kwasów tłuszczowych, karboksylaza acetylo-CoA, desaturaza steraroilo-CoA, enzymy jabłczanowe, kinaza L-piogronianu, dehydrogenaza glukozo-6-fosforanu, liaza cytrynianowa, stearoilo-ChREBP, desaturazy CoA, elongazy i glukokinazy[112, 140-143]. Zmiany te mogą tłumaczyć wyniki badań suplementacji omega-3 u pacjentów (4 g / dzień), u których redukcji ulegał poziom trójglicerydów we krwi. Z tego też powodu WWKT omega-3 zostały dopuszczone przez FDA jako wsparcie leczenia pacjentów z silną hipertrójglicerydemią[144, 145]. Stosowanie diety bogatej w omega-3 jest w stanie zredukować ilość zarówno formy prekursorowej (w błonie ER), jak i dojrzałej (jądrowej) SREBP-1 o około 60-85%, przy czym najsilniejszym inhibitorem wydaje się być DHA[140].**

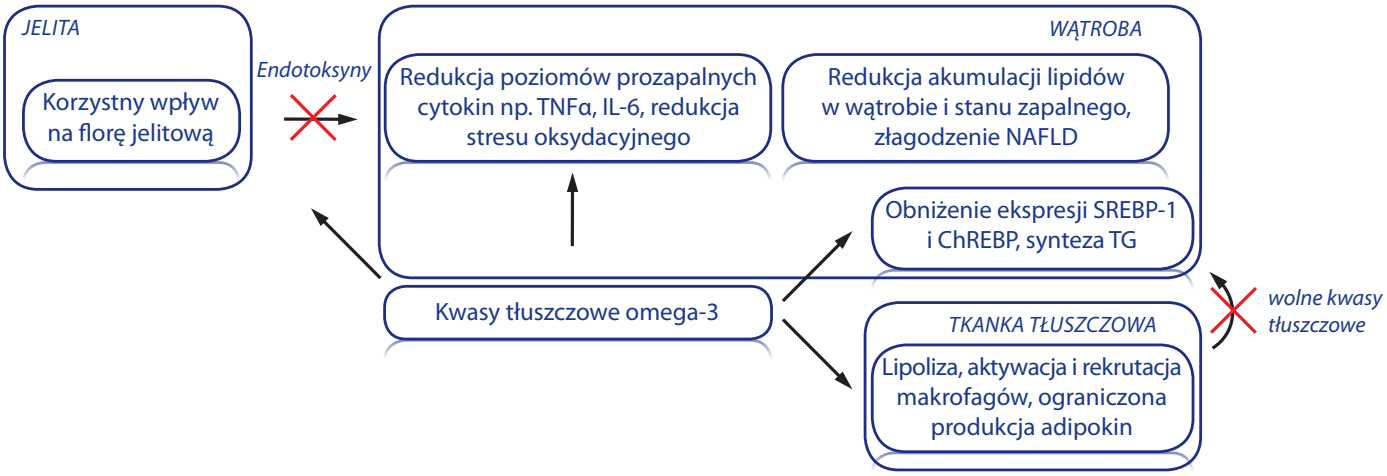
ChREBP – czynnik transkrypcyjny, który działa poprzez wytworzenie heterodimeru z białkiem MLX, który następnie jest w stanie wiązać się do DNA w miejscach ChoRE (ang. carbohydrate response elements)[146]. Reguluje on metabolizm glukozy i lipidów poprzez wpływ na ekspresję genów glikolitycznych, glukoneogenowych i lipogenowych[147]. Efekt hamujący kwasów tłuszczowych omega-3 na ChREBP oparty jest zarówno na ograniczeniu jego ekspresji, jak i zaburzaniu jego sygnału jądrowego. EPA i DHA zwiększają szybkość degradacji mRNA kodującego białko ChREBP i modyfikują zdolność jego przemieszczania do jądra komórkowego. Efekt ten natomiast nie występuje przy udziale nasyconych i jednonienasyconych kwasów tłuszczowych[148, 149]. **Omega-3 są w stanie ograniczyć działanie ChREBP poprzez wychwyt cząsteczek MLX (ang. max-like factor X), które są niezbędne do utworzenia aktywnego heterodimeru ChREBP/MLX, zdolnego wiązać DNA[140].**

Genetyczne efekty spożycia WWKT omega-3 w zaburzeniach stłuszczeniowych wątroby

Wątroba jest jednym z najważniejszych narządów wewnętrznych organizmu człowieka. Bierze ona udział w procesie trawienia pokarmów, syntetyzuje szereg różnego rodzaju substancji i czynników kluczowych dla funkcjonowania organizmu, metabolizuje także składniki odżywcze takie jak węglowodany i aminokwasy do innych substancji użytecznych. Wątroba magazynuje również glikogen, tłuszcze, a także żelazo i witaminy. Jest też głównym narządem neutralizującym wszelkiego rodzaju toksyny (np. alkohol) i toksyczne metabolity (np. amoniak). Aby mogła spełniać wszystkie te funkcje w jak najszerszym stopniu, wątroba posiada duże zdolności regeneracyjne (usunięcie jednego z płatów prowadzi do jego całkowitej regeneracji). Mogą one jednak być zaburzane przez ciągłe narażenie wątroby na czynniki hepatotoksyczne i zaburzenia metaboliczne organizmu. Przykładem tak destrukcyjnego wpływu patologii metabolicznych jest tzw. niealkoholowa choroba stłuszczeniowa wątroby (NAFLD – ang. non-alcoholic fatty liver disease). Podstawowym jej objawem jest ilość trójglicerydów zmagazynowanych w wątrobie przekraczająca 5% jej całkowitej masy. Drugim stadium progresji choroby jest wykształcenie się stanu zapalnego charakteryzującego się uszkodzeniem hepatocytów, ich pęcznieniem i odkładaniem się w nich kolagenu. Stan ten cechuje się stopniową progresją, prowadzącą ostatecznie do marskości wątroby i jej niewydolności[151]. Ocenia się, że u ok. 10-20% osób ze stłuszczeniem wątroby w dalszej perspektywie pojawi się stan zapalny. Odsetek ten wzrasta do 37% jeśli weźmie się pod uwagę populację osób otyłych[151].

Nadwaga i otyłość są głównymi czynnikami ryzyka przewlekłych chorób metabolicznych, takich jak cukrzyca typu II, zespół metaboliczny i właśnie choroba stłuszczeniowa wątroby. Nadmierne spożycie tłuszczu i węglowodanów wpływa w szczególny sposób na metabolizm lipidów. W warunkach fizjologicznych, po posiłku, produkcja insuliny przez komórki β trzustki hamuje uwalnianie glukozy przez wątrobę poprzez inhibicję glukoneogenezy i glikogenolizy. W tkance tłuszczowej natomiast, insulina zatrzymuje lipolizę poprzez supresję lipazy, jednocześnie stymulując dalszy rozrost tkanki[152, 153]. Sama tkanka tłuszczowa jest gruczołem endokrynnym wydzielającym wspomniane wcześniej adipokiny (takie jak leptyna, adiponektyna, rezystyna, apelina, wisfatyna, chemokiny CCL2 i CXCL8, cytokiny prozapalne IL-6, IL-1, angiotensyna II i TNF-α, oraz przeciwzapalne cytokiny takie jak IL-10) związane z regulacją balansu energetycznego, homeostazą glukozy, stanem zapalnym i funkcją immunologiczną[155]. W stanie nadmiernej akumulacji tłuszczu w adipocytach dochodzi do ich apoptozy i wytworzenia się stanu zapalnego tkanki tłuszczowej, skutkującego także zaburzeniem profilu wydzielanych adipokin[155, 156]. Skutkuje to ektopowym odkładaniem się tłuszczu w wątrobie (niealkoholowa choroba stłuszczeniowa wątroby) i insulinoopornością. To z kolei przekłada się na upośledzenie hamowania uwalniania glukozy z wątroby i zwiększenie stopnia lipolizy. W ten

sposób dochodzi do hiperglikemii i podwyższonego poziomu niezestryfikowanych kwasów tłuszczowych w surowicy krwi[157]. Równocześnie, kwasy tłuszczowe nie mogą być poprawnie ponownie magazynowane z uwagi na niedostateczną podaż fosforanu-3-glicerolu, zależną od napływu glukozy do wnętrza adipocytów. Fakt, że wątroba jest dość dobrze połączona naczyniowo z trzewną tkanką tłuszczową sprawia, że uwalniane kwasy tłuszczowe trafiają do żyły wrotnej i wątroby[158]. **Wyższe wielonienasycone kwasy tłuszczowe omega-3 natomiast, mają wpływ na regulację wątrobowego metabolizmu lipidów, funkcjonowanie tkanki tłuszczowej i wywołującej stan zapalny akumulację trójglicerydów w wątrobie[159-162].**



***Rysunek 19.** Mechanizmy wpływu wielonienasyconych kwasów tłuszczowych omega-3 na stłuszczoną wątrobę. Na podstawie Scorletti E, Byrne CD.2018*

Dostarczanie odpowiedniej ilości wielonienasyconych kwasów tłuszczowych omega-3 wpływa również na ograniczenie syntezy nowych cząsteczek kwasów tłuszczowych przy udziale acetylo-koenzymu A. Proces syntezy w wątrobie stymulowany jest poprzez aktywację czynników transkrypcyjnych SREBP-1 i ChREBP. Jak wspomniano wcześniej, SREBP występuje w trzech izoformach: SREBP-1a, SREBP-1c i SREBP-2. Najpowszechniejszą izofromą występującą w wątrobie jest SREBP-1c, który aktywuje geny związane z syntezą kwasów tłuszczowych i pośrednio reguluje działanie enzymów katalizujących lipogenezę, takich jak karboksylaza CoA i syntaza kwasów tłuszczowych. SREBP-2 wpływa na regulację poziomu cholesterolu w komórkach przez aktywację genu receptora LDL i genów biorących udział w syntezie cholesterolu[163]. ChREBP z kolei jest czynnikiem uruchamiającym ekspresję genów związanych z lipogenezą jako odpowiedzi na wysokie stężenie glukozy.

Przewlekła stymulacja lipogenezy i ograniczona oksydacja lipidów w wątrobie zwiększa dostępność trójglicerydów i przyczynia się do jej stłuszczenia[165]. Przekłada się to również na zwiększony udział lipogenezy de novo w syntezie VLDL (5% przy diecie zbilansowanej vs 30% przy diecie wysokowęglowodanowej)[166]. **Kwasy omega-3 hamują lipogenezę poprzez redukcję aktywności karboksylazy CoA i syntazy kwasów tłuszczowych, oraz poprzez przyspieszenie degradacji SREBP-1c w proteasomach[167].** Warto jednak zaznaczyć, że hamowanie lipogenezy przy udziale WWKT omega-3 to proces fizjologiczny, naturalnie regulujący profil lipidowy organizmu. W przeciwieństwie do stosowania egzogennych substancji blokujących lipogenezę, które nie tworzą takich procesów, spożywanie WWKT omega-3 nie powoduje szerokiego blokowania dostępności tej ważnej grupy substancji budulcowych.

Spożywanie wielonienasyconych kwasów tłuszczowych omega-3 wiąże się również z utrzymaniem odpowiedniego stanu jelitowej flory bakteryjnej. Zaburzenia w jej obrębie skutkować mogą nadmierną

ilością bakterii Gram-ujemnych, produkujących endotoksyny (lipopolisacharydy) uszkadzające ścianę jelita i przedostające się do krwi[168]. Mimo, że ich stężenie może utrzymywać się na poziomie niepowodującym widocznych objawów, to ich ciągła obecność może się przyczyniać do dalszego uszkadzania wątroby. **Kwasy omega-3 stymulują wzrost bakterii produkujących kwas masłowy, co przyczynia się do ograniczenia ilości endotoksyn[169, 170].**

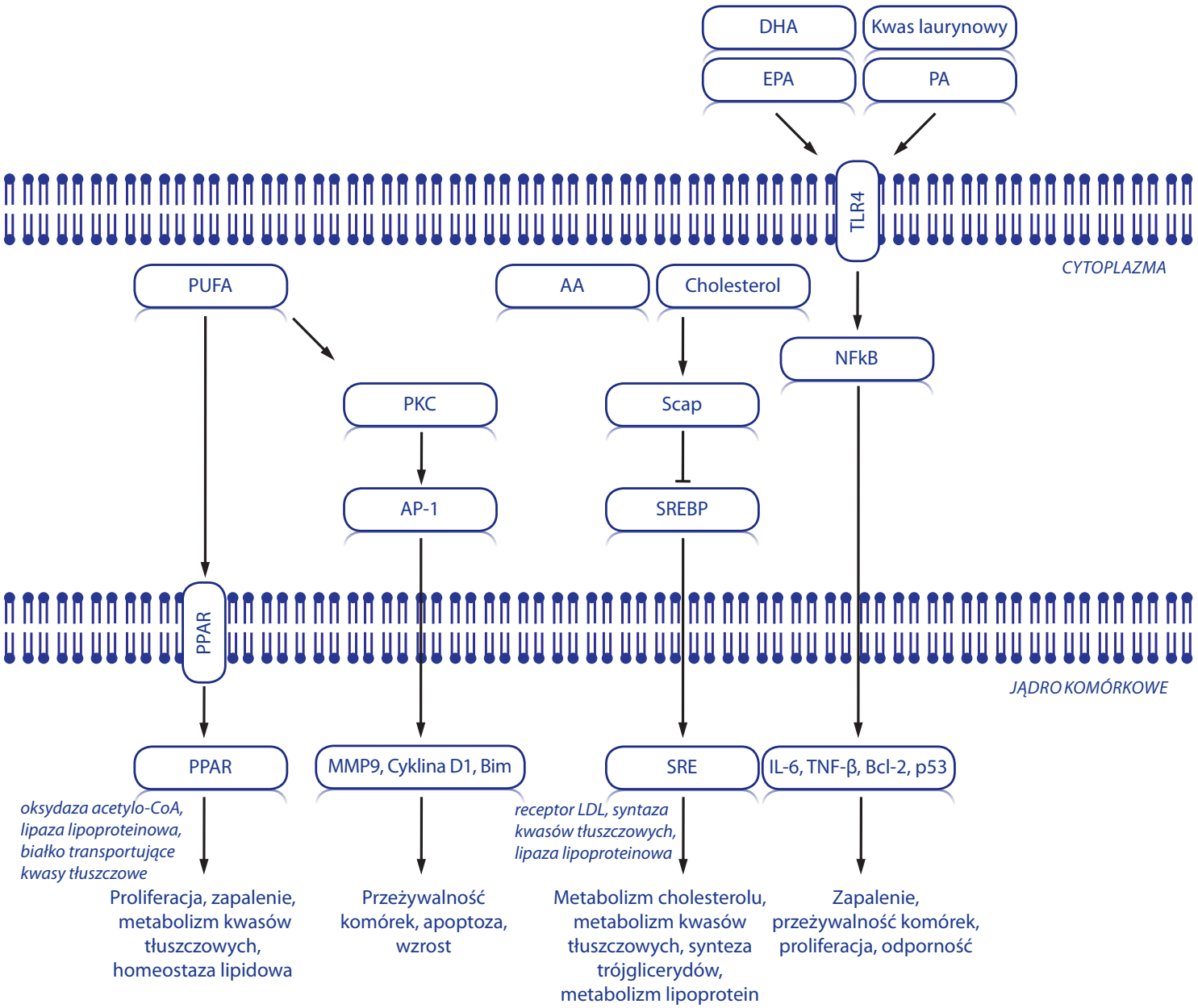
Do tej pory próbowano różnorakich strategii ograniczenia lub cofnięcia stanu stłuszczenia wątroby. Najbardziej podstawowa zmiana, czyli zmiana trybu życia (poprzez wprowadzenie ćwiczeń fizycznych i diety) może zmniejszyć stłuszczenie wątroby, ale praktyka pokazuje, że jest to trudne do osiągnięcia[171]. Prowadzi się także badania nad leczeniem NAFLD poprzez wpływanie na konkretne ścieżki metaboliczne związane z patogenezą choroby. Użycie leków kontrolujących poziom glukozy we krwi i insulinooporność (metformina, glitazony, agoniści GLP1[172-174]), metabolizm lipidów (agoniści PPAR i FXR[175, 176]) i poziom stresu oksydacyjnego (witamina E[177]) skutkowało dość rozbieżnymi wynikami. Badania te wywołały również sporo kontrowersji, głównie z powodu tego, że potencjalnym pozytywnym efektom leczenia towarzyszyły efekty uboczne i wątpliwości co do długotrwałego stosowania glitazonów[178] i dużych dawek witaminy E[179].

Genetyczne efekty spożycia WWKT omega-3 w chorobach nowotworowych

Perturbacje w metabolizmie lipidów są wczesnym symptomem kancerogenezy i jednocześnie wskaźnikiem rozwoju wielu rodzajów nowotworów. Mimo to, konkretny profil lipidowy komórek rakowych pozostaje słabo poznany z uwagi na ich ogromną różnorodność i zmienność budowy.

Komórki nowotworowe syntetyzują duże ilości kwasów tłuszczowych i cholesterolu, niezależnie od ich poziomów w układzie krążenia. Wiąże się to z ich przewagą pod kątem wzrostu, przeżywalności i oporności na leki. Kluczowymi zmianami lipidogennymi są: nadekspresja syntazy kwasów tłuszczowych i deregulacja kinazy białkowej AMPK[180]. Powszechnie widomo, że wiele guzów i nowotworowych linii komórkowych wykazuje niedobory desaturaz Δ5 i Δ6, oraz związanych z nimi niskimi zawartościami niezbędnych kwasów tłuszczowych[181, 182]. Zmiana w kompozycji kwasów tłuszczowych w lipidach błon komórkowych może przyczyniać się do zmian metabolicznych komórek i zaburzeń kaskad sygnalizacyjnych odpowiedzialnych za fizjologię komórki. W 267 rodzajach komórek raka piersi profil lipidowy był powiązany z profilem ekspresji białek. Zaobserwowano, że produkty syntezy kwasów tłuszczowych wbudowywały się w błony komórkowe, co skutkowało zwiększeniem ilości fosfolipidów zawierających kwas palmitynowy, czyli nasycony kwas tłuszczowy. Wyższe stężenia tych lipidów związane były z progresją nowotworu i wyższą ekspresją genów związanych z metabolizmem tłuszczów[183, 184]. Egzo- i endogenne WWKT i ich metabolity mogą zatem istotnie wpływać na ekspresję białek i metabolizm komórek rakowych, zmieniając mikrośrodowisko tkanki nowotworowej.

Zaburzenia metabolizmu lipidów mogą odgrywać rolę w trakcie procesu nowotworzenia, głównie z uwagi na możliwe działanie szkodliwe produktów ich peroksydacji. Istnieje znaczna ilość dowodów naukowych na to, że PPAR bierze udział w rozwoju nowotworów. Aktywacja PPARβ/δ jest związana z rozwojem nowotworów piersi, prostaty i wątroby. Pozostaje jednak kwestią sporną czy jest on stymulatorem czy inhibitorem proliferacji komórek nowotworowych[185-187]. PPARα jest niezbędny w indukcji genów związanych z procesami mitochondrialnej i peroksymalnej β-oksydacji[188]. Wykazano także, że poza swoją oczywistą funkcją metaboliczną, PPARγ indukuje apoptozę poprzez stymulację białek o działaniu proapoptotycznym na skutek uwalniania się cytochromu C i następującej po nim aktywacji kaspaz efektorowych[189].



Rysunek 20. *Główne ścieżki sygnalizacji WWKT omega-3 wpływające na ekspresję genów istotnych w nowotworzeniu i chorobach stłuszczeniowych wątroby.* *Na podstawie Comba A i in. 2011*

Kwasy omega-6 i omega-3 konkurują ze sobą o aktywację PKC-α, która indukuje sygnał mitogenny poprzez aktywację czynników transkrypcyjnych, takich jak Fos, Jun i AP-1. W tym kontekście wykazano, że dieta bogata w omega-6 stymuluje proliferację komórek nowotworu jelita grubego[60]. Wiązało się to ze wzrostem ilości PKCβII w błonie komórkowej. Odwrotny efekt zaobserwowano w przypadku kwasów tłuszczowych omega-3, które hamowały nowotworzenie poprzez inhibicję aktywności PKCβII[60].

W większości komórek nowotworowych (m. in. szpiku, prostaty, piersi) NFκB jest aktywny na stałym poziomie. Supresja aktywności NFκB przez kwasy tłuszczowe omega-3 hamuje ich proliferację, powoduje zatrzymanie cyklu komórkowego i prowadzi do apoptozy. **Wyniki badań wskazują, że WWKT omega-3 są w stanie selektywnie wpływać na receptory TLR i w konsekwencji także na NFκB. Interakcje te tworzą unikalną możliwość wpływania także na inne ścieżki sygnałowe.**

Na aktywność przeciwnowotworową WWKT omega-3 wskazują liczne badania kliniczne. Spożycie ryb bogatych w te tłuszcze u pacjentów z rakiem prostaty jest odwrotnie proporcjonalne do progresji choroby[190].

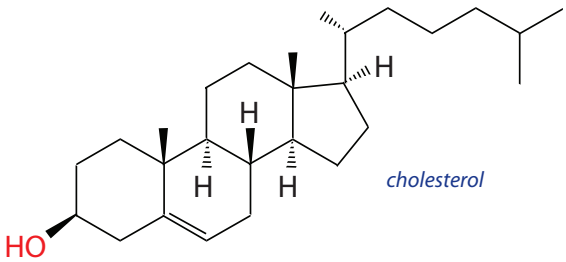
Z kolei niskie poziomy kwasu α-linolenowego, prekursora EPA i DHA, w tkance tłuszczowej piersi są związane ze zwiększonym ryzykiem zachorowania na raka piersi[191]. Badano także efekty suplementacji pozajelitowej WWKT omega-3 u pacjentów po operacji wycięcia raka jelita grubego. Po ocenie szeregu parametrów oceniono, że zastosowanie tych tłuszczów ma pozytywny wpływ na wynik leczenia pacjentów z radykalną resekcją jelita, obniżając intensywność odpowiedzi zapalnych i modulując odpowiedź immunologiczną[192].

Niezbędne substancje tłuszczowe a zdrowie układu nerwowego

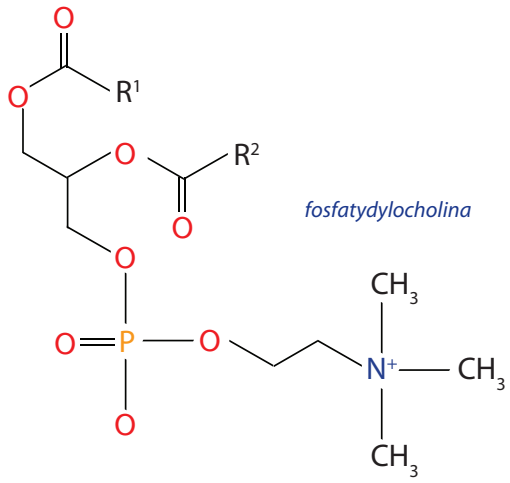
Mózg składa się z niesamowitej kompozycji lipidów i był obiektem zainteresowania specjalistów z dziedziny chemii tłuszczów odkąd w 1834 udało się wyizolować pierwszą cząsteczkę z tej grupy, czyli cholesterol. Zainteresowanie to wzmogło się z powodu powiązań zawartości tłuszczów w tkance nerwowej z objawami chorób genetycznych i chorób neurodegeneracyjnych, takich jak stwardnienie rozsiane, leukodystrofie, choroba Parkinsona, stwardnienie zanikowe boczne, glejaki, i choroba Alzheimera. Mózg składa się z ponad 100 miliardów komórek nerwowych, które nieustannie komunikują się ze sobą za pomocą synaps. Mózg stanowi główne centrum inicjacji, koordynacji, interpretacji, i integracji większości sygnałów nerwowych. Kontroluje wiele niezależnych od woli funkcji Organizmu, takich jak oddychanie lub tempo pracy serca, a także synchronizuje te zależne od woli. Co ciekawe, ten złożony i niesamowicie ważny układ jest bogaty w tłuszcze, stojąc pod tym kątem obok tkanki tłuszczowej. Lipidy tworzą aż 60% suchej masy mózgu, a znaczna ich część znajduje się w osłonkach mielinowych, które są rodzajem błon biologicznych o najwyższej zawartości tłuszczów.

Najczęściej występujące w układzie nerwowym rodzaje lipidów to:

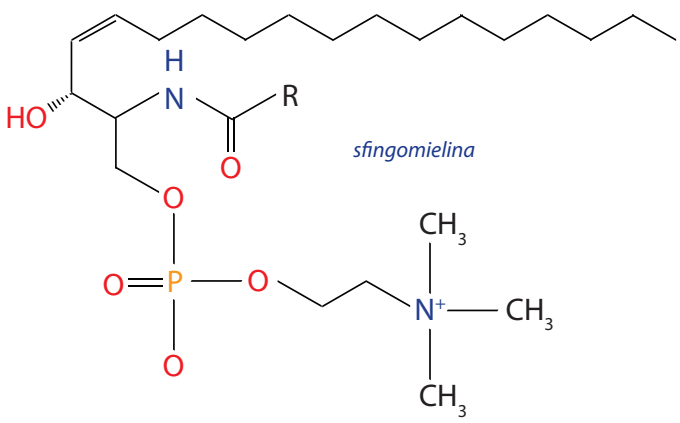
- cholesterol
- fosfatydylocholiny
- sfingomieliny
- ceramidy
- glukozyloceramidy
- sulfatydy



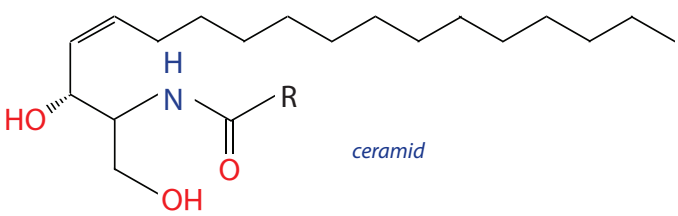
cholesterol



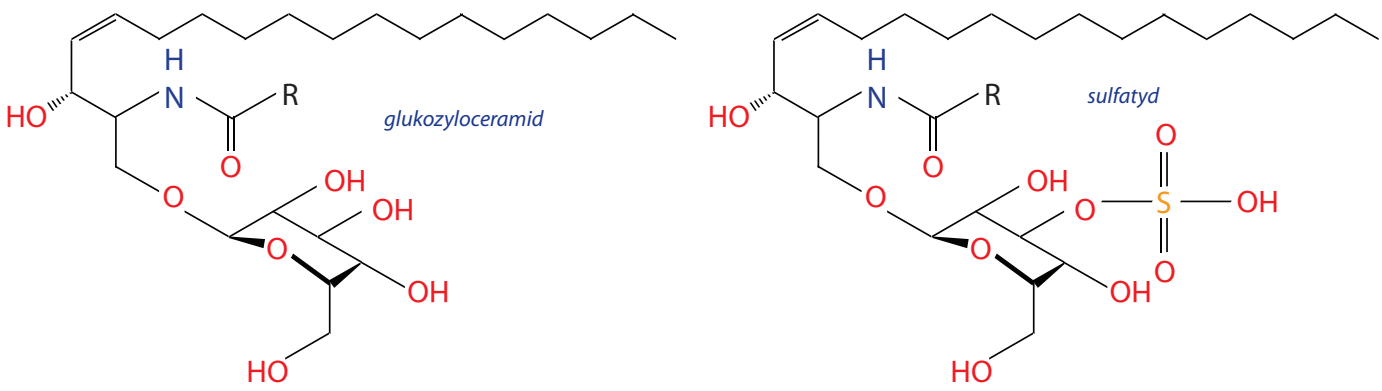
fosfatydylocholina



sfingomielina



ceramid



Rysunek 21. *Najważniejsze rodzaje lipidów w układzie nerwowym człowieka. Litera R oznacza miejsce przyłączenia reszty kwasu tłuszczowego, warunkującego pewną dowolność w budowie tych cząsteczek.*

Oprócz lipidów obecnych w wysokich stężeniach, ośrodkowy i obwodowy układ nerwowy zawierają również lipidy występujące w mniejszych ilościach, zlokalizowane w mielinie, w błonach komórkowych neuronów i komórek glejowych lub wewnątrzkomórkowe, gdzie pełnią funkcje sygnalizacyjne i regulacyjne, wśród których wymieniamy pochodne cholesterolu, takie jak oksysterole i steroidy neuroaktywne, a także pochodne długołańcuchowych kwasów tłuszczowych, takich jak prostaglandyny, endokannabinoidy, neuroprotektyny i rezolwiny.

Osłonki mielinowe stanowią wysoce wyspecjalizowaną postać błony komórkowej, występującą wyłącznie w ośrodkowym i obwodowym układzie nerwowym (odpowiednio CNS i PNS). Cechą charakterystyczną tych błon jest ich niezwykły skład lipidowy. Biorąc pod uwagę jej znaczenie zarówno dla architektury, jak i funkcji CNS i PNS, dogłębnie zbadano skład lipidowy mieliny. Mielina w CNS powstaje głównie za sprawą biosyntetycznych właściwości oligodendrocytów, wspieranych przez sąsiadujące astrocyty[193]. Z drugiej strony mielina w PNS jest produktem składników dostarczanych i strukturyzowanych przez komórki Schwanna[194].

Na lipidom ludzkiej mieliny CNS składa się około 700 różnych cząsteczek lipidowych, częściowo już znanych i sklasyfikowanych, takich jak fosfatydylocholiny, fosfatydyloetanoloaminy, sfingomieliny, cerebrozydy, sulfatydy, które stanowią około 60% całej puli, podczas gdy pozostałe gatunki nie były wcześniej łączone z mieliną[195]. Warto zauważyć, że główne składniki lipidowe mieliny, cholesterol, fosfolipidy i glikosfingolipidy (zwłaszcza galaktocerebrozydy) są obecne w dość stałym stosunku molowym (około 4:4:2). Podobnie, stosunek lipidów do białka utrzymuje się na poziomie około 1: 1 w mielinie CNS i 5:1 w nerwach obwodowych. Jakościowe i/lub ilościowe zmiany tych stosunków są zawsze związane z dysfunkcją mieliny. Z jakościowego punktu widzenia pozorny ścisły skład homeostatyczny mieliny jest dość elastyczny i związany z anatomiczną architekturą osłonki i stadium rozwojowego. Ponadto analiza rozwojowych i regionalnych zmian zawartości lipidów w mózgu szczura ujawniła wysoce uporządkowany czasowo-przestrzenny rozkład fosfatydylocholin i sfingomielin, dopasowany do gradientów ekspresji genów strukturalnych i regulatorowych mieliny[196]. W konsekwencji wysoki poziom złożoności mieliny zależy od określonych uwarunkowań molekularnych. Ponadto szlaki odpowiedzialne za syntezę, metabolizm, pobieranie, uporządkowane sortowanie/transport lipidów i białek mieliny muszą być skoordynowane, aby utrzymać kluczowe funkcje tej wyspecjalizowanej błony.

Cholesterol i jego pochodne

Cholesterol jest integralnym i niezbędnym elementem mieliny, zarówno w CNS, jak i PNS. Ponadto cholesterol pochodzenia glejowego napędza synaptogenezę w neuronach CNS[197]. Ponieważ krążące lipoproteiny nie

przekraczają bariery krew-mózg w normalnych warunkach, aktywna synteza *de novo*, wypływ i wychwyt cholesterolu zachodzą w komórkach glejowych i neuronach. Procesy te są silnie regulowane, a ich znaczenie dla zdrowia mózgu podkreśla fakt, że zaburzenia homeostazy cholesterolu na różnych poziomach są związane z zaburzeniami neurologicznymi[198]. Zastąpienie cholesterolu związanego z błonami analogami lub prekursorami, jak to ma miejsce u osób z defektami genetycznymi w biosyntezie cholesterolu, ma oczywiste konsekwencje dla topologii, właściwości fizykochemicznych i funkcji wszystkich błon komórkowych. Ponadto potranslacyjna modyfikacja cholesterolem członków rodziny hedgehog, grupy białek sygnałowych biorących udział w rozwoju[199], wskazuje, że cząsteczka ta jest niezbędna w kilku etapach i procesach obejmujących komórki i struktury mózgowe[200].

Kolejną rolą cholesterolu w CNS i PNS jest działanie jako prekursor cząsteczek sygnałowych, takich jak neuroaktywne steroidy i oksysterole. Neuroaktywne steroidy stanowią klasę metabolitów powstających w gruczołach obwodowych, ale co najważniejsze, metabolitów, które mogą być bezpośrednio syntetyzowane *in situ* w układzie nerwowym. W ostatnich latach intensywnie badano udział tych cząsteczek w fizjologii oraz w niektórych chorobach neurodegeneracyjnych i psychiatrycznych. W układzie nerwowym steroidy neuroaktywne działają poprzez aktywację transkrypcji genów, poprzez klasyczny mechanizm zależny od receptorów jądrowych oraz poprzez szybszy system, obejmujący różne szlaki sygnałowe[201, 202]. W CNS steroidy neuroaktywne modulują przeżycie neuronów w stanach neurodegeneracyjnych[203]. W PNS cząsteczki te regulują różne funkcje, między innymi syntezę białek mieliny, przyczyniając się w ten sposób do utrzymania mielininizacji neuronów[204]. Oksysterole z kolei należą do szerokiej klasy pochodnych cholesterolu, obejmującej metabolity pochodzenia enzymatycznego i związki powstające w wyniku reakcji nieenzymatycznych. W komórkach mózgowych, zwłaszcza neuronach, cholesterol może być przekształcony do 24S-hydroksycholesterolu przez enzym 24-hydroksylazę cholesterolu, Cyp46a1[205]. Warto zauważyć, że jedyną drogą eliminacji nadmiaru cholesterolu z mózgu jest konwersja do 24S-hydroksycholesterolu[206]. Ponadto, zgodnie z naukowymi doniesieniami, w rozwijającym się śródmózgowiu myszy monitorowano wysokie poziomy 24S,25-epoksycholesterolu, metabolitu wytwarzanego przez przeciek szlaku mewalonianu[207]. Warto zauważyć, że zmieniony poziom lub dystrybucja oksysteroli w obszarach mózgu jest związana z kilkoma chorobami neurodegeneracyjnymi[208], co sugeruje, że te metabolity odgrywają kluczowe, choć jeszcze nie w pełni rozszyfrowane, funkcje sygnalizacyjne. Do znanych biologicznych aktywności wyżej wymienionych oksysteroli należy negatywna regulacja biosyntezy cholesterolu[209] oraz zdolność do wiązania i transaktywacji aktywowanych ligandami receptorów wątrobowych X (LXR)[207, 210].

Badania wskazują, że endogenna aktywacja LXR jest kluczowa dla homeostazy mózgu[211-213]. To, czy 24S-hydroksycholesterol jest odpowiedzialny za aktywację LXRs *in vivo*, jest nadal kontrowersyjne[214], jednak ostatnie dowody silnie sugerują, że endogenne ligandy aktywują LXR w mózgu, jak ostatnio donoszono dla 24 (S), 25-epoksycholesterolu[207]. Oprócz aktywacji LXR, 24S-hydroksycholesterol pełni inne funkcje[215]. Na przykład badania neuronów hipokampu wykazały, że cholesterol 24S jest silnym, dodatnim allosterycznym modulatorem receptorów asparaginianu N-metylo-154D, zaangażowanym w plastyczność synaptyczną i patofizjologię zaburzeń neuropsychiatrycznych[216]. Leczenie ludzkich komórek nerwiaka niedojrzałego SH-SY5Y fizjologicznymi stężeniami (10 μM) 24S-hydroksycholesterolu hamuje produkcję β-amyloidu poprzez indukcję ekspresji regulowanego przez glukozę białka 78, znanego markera stresu retikulum endoplazmatycznego[217]. Warto wspomnieć, że wynik ten jest zgodny z obserwacją, że nadekspresja Cyp46a1 poprawia patologię amyloidu w mysim modelu choroby Alzheimera[218]. Należy jednak zwrócić uwagę, że nie tylko poziom ekspresji Cyp46a1, ale także rodzaj komórek, w których enzym ulega ekspresji, ma znaczenie

w patofizjologii. W rzeczywistości redystrybucja Cyp46a1 jest obserwowana w mózgach osób dotkniętych chorobą Alzheimera, ze zmniejszoną ekspresją Cyp46a1 w neuronach i zwiększonymi poziomami w astrocytach[219], gdzie może to prowadzić do zakłócenia wychwytu glutaminianu i, potencjalnie, do efektów neurotoksycznych[220].

Kwasy tłuszczowe i ich pochodne

Zarówno w CNS, jak i w PNS, kwasy tłuszczowe są niezbędne jako substraty syntezy szerokiej gamy pochodnych (m.in. fosfolipidów, cerebrozydów, gangliozydów) i dla procesów modyfikacji lipidowej białek strukturalnych i sygnałowych (np. białko proteolipidowe Plp).

Aspektem, który wciąż wymaga pełnego wyjaśnienia jest to, jak i w jakim stopniu kwasy tłuszczowe docierają do układu nerwowego. O ile wymiana lipidów, w tym kwasów tłuszczowych, pomiędzy osoczem i/lub innymi przedziałami nerwowymi PNS jest możliwa[221, 222], nadal dyskutuje się o możliwościach przenikania krążących kwasów tłuszczowych przez barierę krew-mózg w różnym wieku. Dowody eksperymentalne wskazują, że nieestryfikowane kwasy tłuszczowe skompleksowane z albuminą mogą przenikać przez barierę krew-mózg na drodze biernej dyfuzji[223]. Dodatkowo, zaobserwowano, że kwasy tłuszczowe omega-3 przyjmowane z dietą mogą przenikać do mózgu[224]. Obserwacje te potwierdziłyby koncepcję, że zarówno CNS, jak i PNS są zależne od krążenia ogólnoustrojowego, aby uzyskać kwasy tłuszczowe, zwłaszcza niezbędne nienasycone kwasy tłuszczowe. Z energetycznego punktu widzenia, w przeciwieństwie do tkanek obwodowych o dużym zapotrzebowaniu na energię, kwasy tłuszczowe nie są wykorzystywane jako preferencyjne paliwo w mózgu, który jest w dużej mierze zależny od glukozy[225]. Zbadano biochemiczne przyczyny tej preferencji metabolicznej[226]. W skrócie, utlenianie glukozy zamiast kwasów tłuszczowych może skutkować korzystniejszymi i mniej szkodliwymi skutkami dla komórek mózgu ze względu na wysokie tempo produkcji ATP, zmniejszone zużycie tlenu i wytwarzanie reaktywnych form tlenu, kierując w ten sposób kwasy tłuszczowe do innych procesów metabolicznych.

Jak wspomniano powyżej, reszta kwasu tłuszczowego znajduje się w wielu różnych związkach lipidowych. Długołańcuchowe wielonienasycone kwasy tłuszczowe, takie jak kwas arachidonowy (stanowiący element 5 do 11% fosfolipidów) i różne kwasy tłuszczowe omega-3, takie jak DHA (który jest elementem 13 do 22% wszystkich fosfolipidów) i kwas eikozaheksenowy (EHA), są powszechnie spotykane w pozycji sn-2 fosfolipidów i stanowią substraty do syntezy klasycznych (prostaglandyny, leukotrieny, tromboksany, lipoksyny) i nieklasycznych eikozanoidów (endokannabinoidy, neuroprotektyny i rezolwiny). Co ciekawe, prostaglandyny, dobrze znane mediatory zapalenia, są w stanie przekraczać barierę krew-mózg. W konsekwencji mózg jest wystawiony na działanie tych cząsteczek zarówno pochodzących z komórek mózgu, jak i tych przedostających się z krwioobiegu[227, 228].

Mózg człowieka zawiera bardzo niewielkie ilości kwasów będących prekursorami całych grup wielonienasyconych kwasów tłuszczowych – kwasu α-linolenowego (ALA) dla grupy omega-3, i kwasu linolowego (LA) dla grupy omega-6. Fosfolipidy bogate w DHA są obecne przede wszystkim w istocie szarej i synapsach. Z powodu dość ograniczonych zdolności komórek mózgu do produkcji długołańcuchowych wielonienasyconych kwasów tłuszczowych[229, 230], muszą one być dostarczane wraz z dietą, szczególnie w formie gotowych, długołańcuchowych kwasów tłuszczowych[231, 232]. Efektem występujących ograniczeń jest bezpośredni wpływ profilu spożywanych tłuszczów na skład błon komórkowych w mózgu. Zwiększone spożycie kwasów tłuszczowych omega-3 skutkuje częściowym zastąpieniem ARA w błonach komórkowych

komórek nerwowych[228]. Odwrotnie, niedobory omega-3 w diecie skutkują spadkiem zawartości DHA w mózgu i zastąpienie go przez kwas ARA. Ludzka dieta zazwyczaj zawiera wystarczające ilości wielonienasyconych kwasów tłuszczowych omega-6, natomiast nie dostarcza odpowiednich ilości wielonienasyconych kwasów omega-3. Z tego też powodu, Organizm Człowieka i układ nerwowy skupia się na pobieraniu kwasów omega-3 z diety. Oprócz wymienionych tłuszczów, układ nerwowy człowieka zawiera także dość duże ilości nasyconych i jednonienasyconych kwasów tłuszczowych, które jednak pochodzą głównie z endogennej syntezy.

Istnieją zatem dwie podstawowe koncepcje wpływu kwasów tłuszczowych na fizjologię mózgu. Jednym z nich jest wpływ dietetycznych kwasów tłuszczowych, zwłaszcza kwasów tłuszczowych omega-3, na tworzenie się struktur mózgowych, a tym samym na ich funkcjonowanie. Drugi dotyczy mechanizmów fizjologicznych, w których biorą udział kwasy tłuszczowe. Tak więc kwasy tłuszczowe omega-3 mają dwa szerokie działania, jedno długoterminowe, a drugie krótkoterminowe. Ich długoterminowe działanie dotyczy składu i funkcji błony. Potwierdzają to badania nad rozwojem mózgu i prawdopodobnie rolą dietetycznych kwasów tłuszczowych omega-3 w zapobieganiu demencji, w tym chorobie Alzheimera. Ich krótkotrwałe działanie może obejmować metabolizm fosfolipidów, a tym samym modulację transdukcji sygnału. Dowodem na to jest wpływ EPA na depresję, schizofrenię i autyzm. Ponadto te dwa rodzaje działania mogą występować jednocześnie, jak w przypadku stanu zapalnego w chorobie Alzheimera.

Metabolizm wielonienasyconych kwasów tłuszczowych w mózgu

Enzymy z grupy cyklooksygenaz (COX) odgrywają kluczową rolę w konwersji kwasu arachidonowego do prostaglandyn (PG). W przeciwieństwie do tego, co obserwuje się w reszcie organizmu, COX-2 wykazuje ekspresję na stałym poziomie w mózgu ssaków, głównie w ciałach komórek nerwowych i dendrytach[233]. Metabolity COX-2 są następnie przekształcane w różne PG, takie jak PGE_2, PGD_2 i $PGF_2\alpha$, poprzez działanie różnego rodzaju syntaz. Zmiany w mózgowym szlaku syntezy eikozanoidów obserwowano w zwierzęcych modelach demielinizacji i w stwardnienia rozsianego[234]. Biorąc pod uwagę jego centralną rolę w syntezie prostaglandyn, COX-2 jest interesującym celem terapeutycznym stanów charakteryzujących się reakcjami mózgu, takich jak gorączka, anoreksja, senność, przeczulica bólowa[235], a także bólu neuropatycznego zależnego od PGE_2[236].

Ponieważ jednocześnie COX-2 sprzyja inaktywacji endokannabinoidów[237], hamowanie COX-2 może skutecznie aktywować sygnalizację endokannabinoidową[238]. Ścisły związek między metabolizmem prostaglandyn i endokannabinoidów jest dodatkowo potwierdzony odkryciem i scharakteryzowaniem enzymu syntazy prostamidu/PGF, który katalizuje konwersję prostamidu H2 do prostamidu F2α oraz PGH2 do PGF2α, głównie w CNS. Enzym ulega ekspresji w istocie białej i kolokalizuje z zasadowym białkiem mieliny w osłonkach mielinowych[239]. Wielonienasycone kwasy tłuszczowe omega-3, DHA i EPA, są substratami do syntezy podklasy mediatorów lipidowych znanych jako dokozanoidy, w tym rezolwiny, protektyny, neuroprotektyny i marezyny[240]. Neuroprotektyna D1 jest jednym z najlepiej scharakteryzowanych mediatorów z tej grupy, który jest wytwarzany podczas aktywacji odpowiedzi zapalnej i jak wykazano, wywołuje efekty neuroprotekcyjne, zwłaszcza w stanach zaburzeń pamięci i funkcji poznawczych, takich jak choroba Alzheimera[240]. Lipoksyny i rezolwiny odgrywają rolę w niwelowaniu zapalenia w wielu obszarach, w tym w układzie nerwowym. Zapalenie układu nerwowego w PNS i CNS spowodowane aktywacją gleju jest ważne dla utrzymania plastyczności neuronów i przewlekłego bólu. Dowody naukowe sugerują, że rezolwiny E1 i D1 mogą silnie zmniejszać stan zapalny i ból[241].

Niektóre choroby neurodegeneracyjne charakteryzują się zmianami metabolizmu lipidów lub homeostazy. Tak jest w przypadku choroby Alzheimera, choroby Huntingtona, choroby Parkinsona, a także w związanej z cukrzycą utracie funkcji poznawczych[242]. Ponadto zmiany profilu lipidowego mieliny w OUN i PNS obserwuje się w eksperymentalnych modelach neuropatii obwodowej[243].

Ogólnie rzecz biorąc, przywrócenie poziomu lipidów do poziomów fizjologicznych mogłoby stanowić bezpośredni cel różnego rodzaju strategii terapeutycznych. Warto zauważyć, że niektóre rodzaje lipidów, takie jak WWKT omega-3, korzystnie wpływające na wspomniane powyżej funkcje mózgu, mogą być przyjmowane wraz z dietą, dlatego spożywanie żywności o szczególnie dużej zawartości WWKT omega-3 może stanowić alternatywną strategię zapobiegania i leczenia zaburzeń neurodegeneracyjnych. Ta dziedzina, która łączy żywienie i nauki medyczne, cieszy się dużym zainteresowaniem, a w ostatnich latach opublikowano wiele badań z tej dziedziny. Kilka badań w modelach eksperymentalnych wykazało ochronne działanie neuroaktywnych steroidów i ich neuroaktywnych metabolitów w neuropatii obwodowej związanej z różnymi stanami patologicznymi[245, 246]. Cukrzyca jest jedną z głównych przyczyn neuropatii obwodowej, dlatego też bardzo szczegółowo zbadano ochronne działanie neuroaktywnych steroidów w tych zaburzeniach. Wykazano wcześniej, że neuropatia obwodowa wywołana cukrzycą charakteryzuje się zmniejszonym poziomem neuroaktywnych steroidów zarówno w CNS, jak i PNS oraz niezrównoważonymi wzorcami kwasów tłuszczowych[243, 246-249]. W konsekwencji, odwrócenie tych nieprawidłowości zostało zaproponowane jako obiecująca strategia terapeutyczna. Na tej podstawie znaczna liczba badań wykazała skuteczność terapii steroidowych w zwierzęcych modelach neurodegeneracji[250]. Jednak biorąc pod uwagę ich plejotropowe działanie, podawanie naturalnych lub syntetycznych steroidów ludziom może również powodować skutki uboczne. Dlatego przywrócenie poziomów neuroaktywnych steroidów za pomocą mechanizmów pośrednich mogłoby stanowić bezpieczniejsze i bardziej skuteczne podejście, mające zastosowanie również u ludzi. Promowanie steroidogenezy, poprzez zwiększoną translokację cholesterolu do mitochondriów[251] lub przez oddziaływanie na metabolizm cholesterolu[252], przekłada się na poprawę w neuropatii. Podejścia te wydają się obiecujące, ponieważ dotychczas nie zgłoszono żadnych skutków ubocznych. Biorąc pod uwagę rolę lipidów w CNS i PNS, terapie obniżające poziom lipidów mogą zasadniczo wpływać na homeostazę mózgu i czynność mieliny obwodowej. Niektóre badania obserwacyjne wskazały na większe ryzyko wystąpienia polineuropatii związanej z leczeniem statynami i fibratami oraz skutków ubocznych funkcji poznawczych po ich podaniu. Badania te zostały niedawno ponownie przeanalizowane[253]. Podsumowując, ryzyko szkodliwych skutków jest bardzo małe w porównaniu z korzyściami stosowania statyn w przypadku incydentów sercowo-naczyniowych. Amerykańska FDA zdecydowała się zaktualizować informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania statyn, stwierdzając, że leki te mogą mieć niekorzystny wpływ na funkcje poznawcze u niewielkiej liczby osób.

Rola DHA w tkance mózgu

Spożywany w diecie DHA utrzymuje funkcjonalne dojrzewanie siatkówki i kory wzrokowej, co skutkuje optymalną ostrością wzroku i rozwojem mózgu. Zwierzęta z niedoborem DHA mają obniżoną ostrość wzroku i upośledzoną zdolność uczenia się. DHA reguluje uwalnianie neuroprzekaźników, moduluje geny związane z rozwojem mózgu, wpływa na właściwości fizykochemiczne błon nerwowych i reguluje aktywność wielu enzymów związanych z procesami transdukcji sygnałów[254]. Podczas rozwoju mózgu DHA indukuje wzrost neurytów i promuje optymalną transdukcję sygnału[255, 256]. W hipokampie DHA poprawia długoterminowe wzmocnienie syntaptyczne (ang. long-term potentiation, LTP) i zdolność uczenia się oraz wspomaga

funkcje poznawcze ludzi z deficytami pamięci, ale mechanizmy leżące u podstaw korzystnych skutków WKT pozostają nieznane. Badania wskazują, że WWKT działają jako endogenne ligandy receptora 40 sprzężonego z białkiem G (GPR40), które są zlokalizowane w całej tkance mózgowej. Sugeruje się, że interakcja WWKT i GPR40 może mieć kluczowe znaczenie dla neurogenezy u dorosłych i/lub tworzenia pamięci w hipokampie[255, 256].

Wpływ DHA na właściwości błon komórkowych

Włączenie DHA zmienia właściwości fizykochemiczne błon neuronalnych, w tym grubość dwuwarstwy, upakowanie łańcucha acylowego, wolną objętość i temperaturę przejścia fazowego[257, 258]. DHA i cholesterol są zaangażowane w tworzenie mikrodomen (tratw)[258, 259]. Tratwy lipidowe odgrywają ważną rolę w rozdzielaniu i modulacji sygnalizacji komórkowej. Dwuwarstwę lipidową zawierającą DHA można odróżnić od dwuwarstwy zawierającej ARA dzięki wyjątkowo wysokiej przepuszczalności wody, minimalnym interakcjom z cholesterolem i luźnym upakowaniem łańcucha acylowego[257]. Te właściwości fizykochemiczne mogą ułatwić funkcjonowanie receptorów sprzężonych z białkiem G związanych z receptorami widzenia, smaku i zapachu. Badania wskazują, że włączenie DHA do błon nerwowych powoduje zmiany w składzie kwasów tłuszczowych błony komórkowej, co może prowadzić do zmian we właściwościach błony śluzowej, takich jak przepuszczalność, powinowactwo do receptorów, przepływy jonów i aktywność enzymów związanych z błoną.

Wpływ DHA na procesy neurotransmisji

Zmiany w błonie nerwowej, w których pośredniczy DHA, wpływają również na neuroprzekaźnictwo, dlatego DHA moduluje i ułatwia neurotransmisję poprzez wpływ na różne receptory, w tym receptory dopaminergiczne, noradrenergiczne, glutaminergiczne i serotonergiczne oraz receptory insulinowe, retinoidowe i TGF-β[260]. DHA moduluje neurotransmisję dopaminergiczną i serotonergiczną w korze czołowej szczurów, a achroniczny niedobór DHA zmienia metabolizm dopaminy poprzez zmiany receptora dopaminy i transporterów w jądrze półleżącym[260, 261]. Suplementacja diety nie tylko zmienia poziom endogennej dopaminy w korze czołowej, ale także zwiększa wiązanie dopaminy z receptorami D2[261]. DHA również moduluje neurotransmisję glutaminergiczną. Jest składnikiem PtdSer, fosfolipidu błony neuronalnej potrzebnego do utrzymania procesów, w których pośredniczy receptor NMDA[261]. DHA w odmienny sposób moduluje transportery glutaminianu (GLT1, GLAST i EAAC1) poprzez różne mechanizmy[262]. Zatem DHA stymuluje GLT1 i EAAC1 poprzez mechanizm, który wymaga zewnątrzkomórkowego Ca2þ, kinazy CaM II i kinazy białkowej C, ale nie kinazy białkowej A. W przeciwieństwie do tego hamujący wpływ DHA na GLAST nie wymaga pozakomórkowego Ca^{2+} i nie obejmuje CaM kinazy II[262]. Podsumowując, badania te sugerują, że stan DHA nie tylko poprawia rozwój poznawczy i zachowanie, ale także zwiększa neuroplastyczność błon nerwowych. Procesy te przyczyniają się do synaptogenezy i transmisji synaptycznej.

DHA w Chorobie Alzheimera

Choroba ta jest najczęstszą chorobą neurodegeneracyjną powodującą demencję u osób starszych. Ryzyko wystąpienia AD podwaja się co 5 lat po 65 roku życia. AD charakteryzuje się dwoma patologicznymi cechami: wewnątrzkomórkowymi splątkami neurofibrylarnymi (NFT), które gromadzą się w neuronalnym perikarionie oraz zewnątrzkomórkowymi złogami amyloidowymi w blaszkach starczych[263, 264]. NFT są agregatami ufosforylowanego białka τ mikrotubul. Uważa się, że powstawanie NFT jest związane z rozpadem sieci mikrotubul, zaburzeniami transportu aksoplazmatycznego, zmniejszeniem liczby aktywnych synaps,

atrofią neurytów i śmiercią neuronów. Blaszki starcze posiadają włókienka amyloidowe, które zawierają peptydy β-amyloidu (Aβ) - Ab40 i Ab42 pochodzące z białka prekursorowego amyloidu (APP), transbłonowej glikoproteiny ulegającej ekspresji we wszystkich tkankach ciała. Chociaż dokładna biologiczna rola APP nie jest znana, sugeruje się, że APP reguluje funkcję troficzną, indukcję apoptozy, wzrost neurytów, adhezję komórek i migrację komórek nerwowych. Wiadomo, że nieprawidłowości w funkcjach poznawczych w AD są skorelowane z NFT, ale utrata zakończeń presynaptycznych nie jest związana z tworzeniem się blaszek neurytycznych[265].

Aktywowany mikroglej, wykazujący nadekspresję interleukiny1 i aktywowane astrocyty z nadekspresją S100b, są związane z tworzeniem i ewolucją immunoreaktywnych płytek neurytycznych τ2. Nieprawidłowości w działaniu sekretazy α, β i γ na APP są ściśle związane z patogenezą i progresją zarówno rodzinnych, jak i sporadycznych postaci AD[263, 264]. AD charakteryzuje się zatem postępującą atrofią i zanikiem neuronów powodującą utratę funkcji poznawczych, splątanie i demencję oraz śmierć. Przyczyna sporadycznego AD jest nieznana, ale wiele czynników środowiskowych i genetycznych może przyczyniać się do patogenezy AD. Starzenie się i zmiany w diecie są również wiązane z patogenezą AD[266]. Wysokie spożycie kwasów tłuszczowych omega–6 i cholesterolu sprawia, że organizm człowieka jest podatny na stres oksydacyjny i stany zapalne z powodu zwiększonej produkcji RFT, eikozanoidów prozapalnych i hydroksycholesterolu.

Badania epidemiologiczne wskazują, że wzrost spożycia ryb lub suplementacja diety DHA zmniejsza ryzyko wystąpienia choroby Alzheimera[267]. Ta sugestia jest silnie poparta badaniami dotyczącymi spożycia kilku diet eksperymentalnych. Suplementacja różnym stosunkiem omega-6/omega-3, nasyconych i wielonienasyconych kwasów tłuszczowych i cholesterolu wskazuje, że dieta z 40% nasyconych kwasów tłuszczowych i 1% cholesterolu (podobna do typowej diety zachodniej), podczas gdy dieta wzbogacona w DHA obniża poziom Aβ w porównaniu ze zwykłą dietą. Dieta wzbogacona w DHA zmniejsza również liczbę aktywowanych komórek mikrogleju w hipokampie[268]. Chociaż molekularne podstawy neuroprotekcyjnego działania DHA są dość trudne do określenia, zaproponowano kilka możliwych wyjaśnień. DHA może wpływać na obróbkę białka prekursora amyloidu poprzez hamowanie aktywności sekretazy α i β[269]. Zatem suplementacja DHA może zapobiegać odkładaniu się β-amyloidu. Suplementacja olejem rybim (zawartość 27% DHA) w diecie 2-letnich szczurów przez 1 miesiąc oraz analiza kwasów tłuszczowych i składu molekularnego głównych rodzajów fosfolipidów wraz z ekspresją genów wskazuje, że w hipokampie ekspresja 23 genów zmienia się w odpowiedzi na spożycie oleju rybiego[270]. Ponadto badania RT-PCR wskazują, że transkrypcja transtyretyny (TTR) wzrasta 10-krotnie. Ponieważ TTR wychwytuje białka amyloidu β, zwiększenie jego ekspresji może blokować tworzenie agregatów amyloidu. Sugeruje się, że dobroczynne działanie oleju rybiego może być podobne do innych środków, takich jak nikotyna i ekstrakt z miłorzębu japońskiego, które indukują ekspresję TTR[207]. W hodowlach neuronalnych dodatek β-amyloidu nie tylko indukuje uwalnianie ARA, ale także zwiększa produkcję eikozanoidów prozapalnych, co sugeruje, że eikozanoidy pochodzące z kwasów tłuszczowych omega-6 mogą przyczyniać się do stresu oksydacyjnego i zapalenia układu nerwowego w AD. Włączenie DHA do błon nerwowych blokuje produkcję prozapalnych eikozanoidów. Ta hipoteza jest wspierana przez wyniki badań, które wskazują, że uzupełnienie DHA w diecie zwierzęcego modelu AD zmniejsza wewnątrzneuronalną akumulację zarówno Aβ, jak i τ. Natomiast połączenie DHA z ARA i DPA w diecie zmniejsza skuteczność suplementacji DHA[271]. Zmniejszenie poziomu rozpuszczalnego Aβ może być związane ze spadkiem poziomów prezeniliny 1.

Spadek poziomu DHA występuje również w surowicy pacjentów z AD. Może to być spowodowane niskim spożyciem DHA lub zwiększonym utlenianiem WWKT. Spożycie kwasów tłuszczowych omega-3 zmniejsza ryzyko wystąpienia choroby Alzheimera[272]. W jednym z badań osoby dorosłe wykazały nie tylko wzrost inteligencji, ale także poprawę sprawności wzrokowej po suplementacji olejami zawierającymi DHA (15%) i EPA (3%). Osoby bez demencji wykazują również znaczną poprawę inteligencji i sprawności wzrokowej[273]. Podobnie, w hodowlach komórkowych, zwiększenie ilości DHA w błonach plazmatycznych chroni neurony przed apoptotyczną śmiercią komórek za pośrednictwem rozpuszczalnych oligomerów Aβ *(Florent i in., 2006)*. Wstępne traktowanie DHA znacząco zwiększa przeżycie neuronów poprzez zapobieganie zaburzeniom cytoszkieletu, aktywacji kaspazy i apoptozy, jak również poprzez promowanie szlaków przeżycia związanych z ERK[274, 275].

Główne role EPA w tkance mózgu

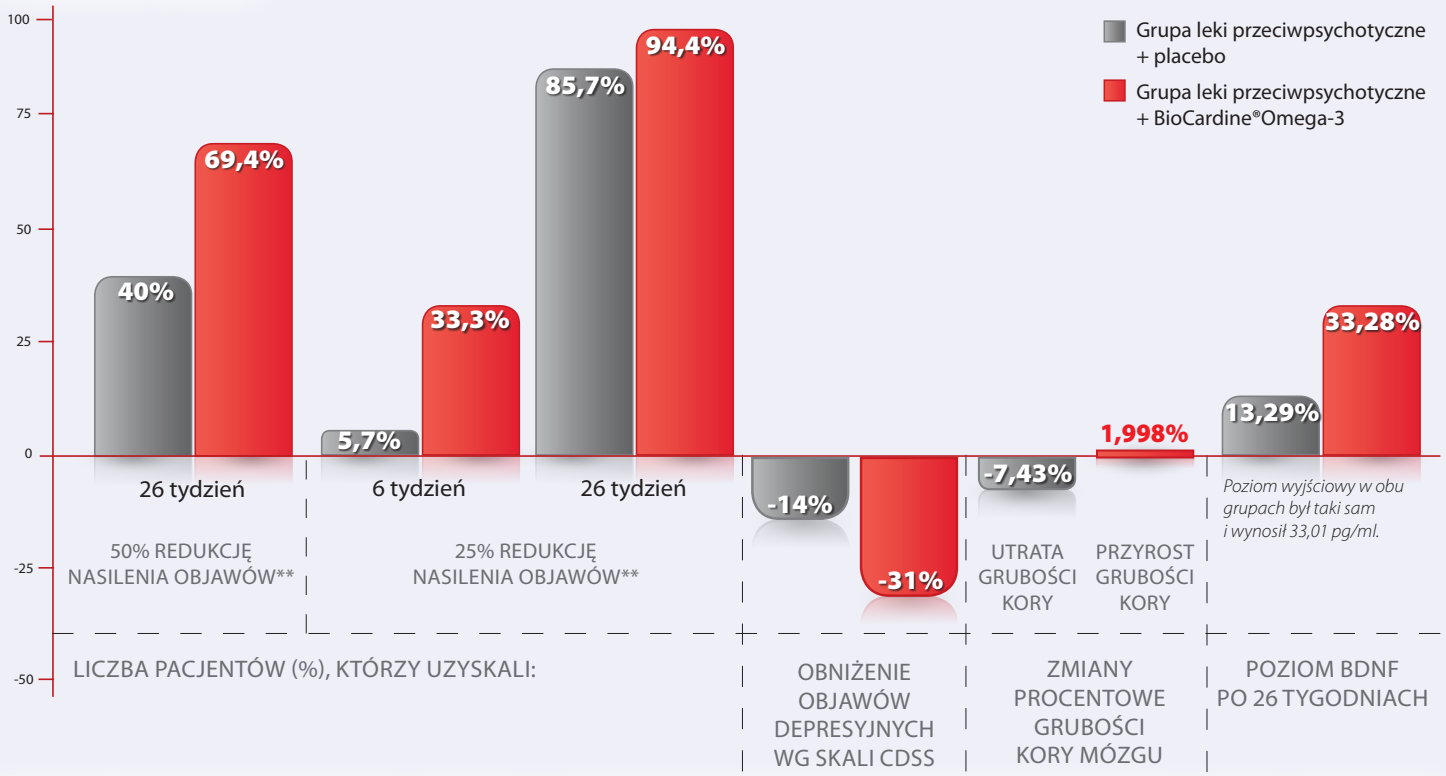
Niewielka ilość EPA pochodzącego z diety włącza się do fosfolipidów błon neuronalnych i wspomaga funkcje neuronów. Membrany neuronowe zawierają zatem znacznie więcej ARA niż EPA. To sprawia, że lokalna synteza mózgowych eikozanoidów pochodzących z EPA jest ograniczona. Poziomy EPA w mózgu można zwiększyć dietą wzbogaconą o EPA. Obecnie nie są dostępne informacje na temat uwalniania EPA z fosfolipidów błony nerwowej. Sugeruje się jednak, że niezależna od wapnia fosfolipaza A2 (iPLA2) może być zaangażowana w uwalnianie EPA. Wiadomym jest, że EPA konkuruje z ARA o dostęp do enzymów COX i LOX. Uwolniony EPA jest metabolizowany do mniej aktywnych eikozanoidów, które ograniczają działanie eikozanoidów pochodzących z ARA. Eikozanoidy pochodzące z ARA działają poprzez specyficzne powierzchowne lub wewnątrzkomórkowe receptory zwane receptorami DP, EP, FP, IP i TP[276]. Receptory eikozanoidowe są zazwyczaj receptorami sprzężonymi z białkiem G z siedmioma segmentami transbłonowymi, które mają zewnątrzkomórkowy koniec aminowy i wewnątrzkomórkowy koniec karboksylowy. Receptory te biorą udział w tworzeniu cyklicznego AMP, diacyloglicerolu i fosfatydylo-1,4,5-trifosforanu oraz w modulowaniu napływu jonów wapnia. Wiązanie eikozanoidów pochodzących z ARA z receptorami eikozanoidów na astrocytach również reguluje uwalnianie glutaminianu w szczelinie synaptycznej[277]. Uwolniony glutaminian jest związany z modulacją pobudliwości neuronów i transmisji synaptycznej na poziomie presynaptycznym. Przeciwstawny do tego wychwyt glutaminianu przez astrocyty pozwala uniknąć jego potencjalnej neurotoksycznej akumulacji w szczelinie synaptycznej. Chociaż opisywano występowanie receptorów 3 serii PG i 5 serii LT w tkance mózgowej, niewiele wiadomo na temat ich powinowactwa i interakcji z receptorami DP, EP, FP, IP i TP[276] i powiązanych procesach transdukcji sygnału, o mniej prozapalnym działaniu.

EPA a modulacja depresji i innych zaburzeń psychicznych

Coraz więcej badań obserwacyjnych i epidemiologicznych wskazuje, że niskie poziomy WWKT omega-3 odgrywają rolę w patofizjologii zaburzeń psychiatrycznych, w tym zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD), choroby Alzheimera (AD), schizofrenii i depresji. Badania suplementacyjne, z użyciem pojedynczych lub kombinacji kwasów tłuszczowych n-3, zmniejszają objawy depresji związanej z niektórymi z tych schorzeń[278]. Wiadomo, że przyjmowanie EPA znacznie obniża ciśnienie krwi bez zmiany tętna już podczas 6-miesięcznego leczenia[279]. EPA hamuje także aktywność nerwów współczulnych bez wywoływania jakiejkolwiek aktywności przywspółczulnej. EPA był stosowany w leczeniu wielu chorób psychiatrycznych i neurodegeneracyjnych ze względu na swoje działanie przeciwzapalne i neuroprotekcyjne[280]. W sumie sześć z siedmiu badań klinicznych wykazało, że EPA znacząco łagodzi objawy depresji w porównaniu z osobami z depresją leczonymi DHA lub z populacjami otrzymującymi placebo.

Kilka badań wykazało również, że EPA może skutecznie leczyć schizofrenię. Suplementowanie EPA może odwrócić zarówno nieprawidłowości fosfolipidowe, jak i zanik tkanki mózgu w schizofrenii[281].

Badanie OFFER



Ponad 70% więcej pacjentów uzyskało co najmniej 50% redukcję objawów schizofrenii w grupie przyjmującej z lekami małą dawkę BioCardine®Omega-3 (4 kapsułki, czyli 2,4 g nnkt EPA + DHA omega-3, co odpowiada 5 ml BioCardine®Omega-3 w płynie, w przeliczeniu na zawartość EPA + DHA; optymalna dawka to 8-10 kapsułek, czyli 4,8-6 g nnkt EPA + DHA omega-3), w porównaniu do grupy przyjmującej same leki. Badanie zostało przeprowadzone w standardzie randomizacji z podwójną ślepą próbą.

Jak wykazały badania, w grupie badanej stosującej 2,2 g EPA i DHA omega-3 depresja mierzona w skali CDSS po 26 tygodniach obniżyła się o 31%. Wynik był 2-krotnie lepszy niż w grupie placebo.

Zaobserwowano istotne różnice w grubości kory mózgowej w obszarach potylicznoszczytowych pól Brodmanna 7 i 19 lewej półkuli, w stosunku do grupy placebo wartość tego parametru w grupie badanej wzrosła o 9,4%. Dysfunkcje tych rejonów mózgu mogą odpowiadać za symptomatologię schizofrenii. Obserwacja wykazała, że zastosowanie 2,2 g nnkt EPA i DHA omega-3 może mieć właściwości neuroprotekcyjne.

W badaniu wykazano, że poziom białka BDNF wzrósł w obu grupach: po 26 tygodniach trwania interwencji żywieniowej parametr ten wzrósł o 33,28% w grupie badanej (2,2 g EPA i DHA omega-3), w grupie placebo zaledwie o 13,29%. Białko BDNF (ang. *brain derived neurotrophic factor*) jest przedstawicielem rodziny neurotrofin. Odgrywa kluczową rolę w przebiegu procesów, które u osób ze schizofrenią są zaburzone, m.in. migracji, różnicowaniu i przeżyciu neuronów. Liczne metaanalizy potwierdzają, że jego poziom u tej grupy chorych jest znacząco niższy.

Jak wykazały badania, w grupie badanej stosującej 2,2 g EPA i DHA omega-3 poziom obrony antyoksydacyjnej był wyższy o 50% po 26 tygodniach w stosunku do placebo. W związku z tym uszkodzenia oksydacyjne w grupie badanej znacząco się obniżyły po 26 tygodniach, w stosunku do grupy placebo były o 123% niższe.

Badania wykazały, że poziom telomerazy w trakcie stosowania interwencji żywieniowej wzrósł w obu grupach, jednak był istotnie wyższy w grupie stosującej 2,2 g EPA i DHA omega-3. Po 26 tygodniach trwania interwencji żywieniowej poziom telomerazy w grupie badanej wzrósł o 83% (o 0,666 ng/ml, $p < 0,001$) względem grupy placebo.

Badania kliniczne wskazują również, że EPA jest korzystna w leczeniu większości objawów choroby Huntingtona (HD), a szersze badanie kliniczne wykazało, że EPA poprawia funkcje motoryczne[280]. Mechanizm molekularny związany z korzystnym wpływem EPA pozostaje obecnie nieznany. Jednak ostatnie doniesienia sugerują, że poprawa funkcji motorycznej za pośrednictwem EPA nie tylko koreluje z ograniczeniem metabolizmu ARA i osłabieniem sygnalizacji, w której pośredniczą prostaglandyny u pacjentów ze schizofrenią, ale jest również związana ze zmianami w sygnalizacji szlaku NF-kB i zmniejszeniem poziomów czynników neurotroficznych pochodzenia mózgowego i/lub zmianą w przepływie krwi w tkance mózgowej[280, 282].

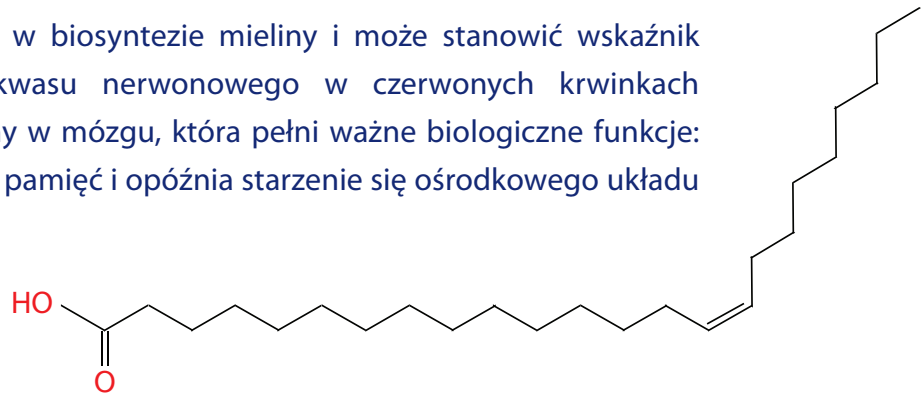
Wysokie dawki EPA podane schizofrenikom znacząco poprawiają odpowiedź na 5-hydroksytryptaminę (serotoninę). Jest to odwrotnie skorelowane z nasileniem psychozy[283]. EPA jest dobrze tolerowany przez ludzi i ma korzystne działanie, gdy jest suplementowany u osób z zaburzeniami neuropsychiatrycznymi. Kwasy tłuszczowe omega-3 są szczególnie przydatne w leczeniu choroby afektywnej dwubiegunowej i poważnej depresji[284, 285]. Jako związki budulcowe o powszechnie wykorzystywane przez organizm, WWKT omega-3 jednocześnie zmniejszają ryzyko śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych pacjentów[285]. Dokładny mechanizm, dzięki któremu suplementacja EPA wpływa na depresję, nie jest znany. Zmiany neurochemiczne w depresji obejmują zmniejszenie ekspresji mRNA czynnika wzrostu nerwów (NGF) w hipokampie i wzrost poziomu PLA2 w podwzgórzu wraz ze wzrostem poziomu interleukiny 1β (IL-1β) i prostaglandyny E_2 (PGE_2) w surowicy i mózgu[286]. Spożywanie EPA zmniejsza zmiany zapalne oraz zmniejsza ekspresję CRF i wydzielanie kortykosteronu. Ponadto EPA nie tylko zmniejsza stężenia IL-1β i PGE_2 w surowicy, ale także zwiększa poziomy mRNA NGF. Leczenie anty-NGF blokuje wpływ suplementacji EPA na zachowanie. Wyniki te sugerują, że czynniki wzrostu, takie jak NGF, mogą być związane z patogenezą depresji, a EPA może ograniczać objawy depresji poprzez swoje właściwości przeciwzapalne i stymulację syntezy NGF[286].

W świetle pozytywnych efektów suplementacji WWKT, stosowano je także u dzieci z ADHD[287]. Efekty zaobserwowano w przypadku długołańcuchowych kwasów tłuszczowych omega-3. Największą poprawę obserwuje się przy zachowaniach opozycyjno-buntowniczych. Inne badanie z udziałem dzieci ze specyficznymi trudnościami w uczeniu się, szczególnie dysleksją, w połączeniu z ADHD donosi o znacznej poprawie i zmniejszeniu objawów ADHD po 12 tygodniach leczenia WWKT[288]. Podczas gdy zarówno kwasy tłuszczowe omega-6, jak i omega-3 są niezbędne dla rozwoju mózgu, kwasy tłuszczowe omega-3 wydają się najbardziej obiecujące przy leczeniu zaburzeń rozwojowych i psychiatrycznych wieku dziecięcego[288, 289]. Opisywano również alternatywne metody leczenia dorosłych z ADHD, ale większość z nich dotyczy określonej podgrupy lub nie została dokładnie przetestowana[290]. Najbardziej obiecująca jest suplementacja jonem cynku lub właśnie długołańcuchowymi kwasami tłuszczowymi omega-3. Dorośli z ADHD potrzebują jednak stosunkowo dużych dawek oleju rybiego[278]. Podsumowując, powyższe doniesienia wraz z badaniami epidemiologicznymi i badaniami składu tkanek w małych badaniach klinicznych potwierdzają pogląd, że spożycie kwasów tłuszczowych n–3 w zaburzeniach neuropsychiatrycznych ma działanie neuro-protekcyjne i psychoprotekcyjne[278].

Kwas nerwonowy

Inną cząsteczką niezbędną dla wzrostu i utrzymania fizjologii mózgu i obwodowego układu nerwowego jest właśnie kwas nerwonowy. Kwas nerwonowy jest bardzo długim w swojej strukturze związkiem chemicznym z grupy kwasów tłuszczowych. Jest jednonienasyconym analogiem kwasu lignocerynowego z jednym wiązaniem podwójnym w pozycji omega-9. Pełni on ważną rolę w prawidłowym funkcjonowaniu mózgu, jak i w utrzymaniu zdrowia całego organizmu. Jego nazwa wywodzi się z faktu odkrycia go po raz pierwszy w układzie nerwowym ssaków. W mózgu człowieka syntezowany jest w istocie białej i włóknach nerwowych z innych kwasów tłuszczowych w szeregu reakcji chemicznych. Proces ten polega na wydłużaniu łańcucha węglowego kwasu oleinowego (C18:1 omega-9) poprzez cykliczne przyłączanie dwóch jednostek węglowych dostarczanych przez cząsteczki malonylo-CoA. Drugim źródłem kwasu nerwonowego jest dieta. Tłuszcz ten dostarczony z pożywieniem jest od razu dostępny dla komórek i nie musi podlegać dodatkowym przemianom.

Kwas nerwonowy pełni ważną rolę w biosyntezie mieliny i może stanowić wskaźnik dojrzałości mózgu[291]. Zawartość kwasu nerwonowego w czerwonych krwinkach powiązana jest z ilością sfingomieliny w mózgu, która pełni ważne biologiczne funkcje: wspiera rozwój mózgowia, poprawia pamięć i opóźnia starzenie się ośrodkowego układu nerwowego.



Rysunek 22. *Cząsteczka kwasu nerwonowego.*

Spożywane wraz z dietą kwasy nerwonowy i erukowy zwiększają udział kwasu nerwonowego w strukturze sfingolipidów u ludzi[292]. W postaci wolnego kwasu tłuszczowego spożyty kwas nerwonowy jest w stanie swobodnie przenikać przez nabłonek ssaków i przedostawać się do mleka karmiącej matki[293]. U ludzi, zawartość kwasu nerwonowego w mleku jest zmienna i zmniejsza się z czasem. Na początku karmienia jest to nawet 1,4 mg/g całkowitego tłuszczu, natomiast już po pierwszym miesiącu ilość ta spada do 0,2 mg/g. Przy założeniu, że statystyczne niemowlę spożywa około 800 ml mleka dziennie o zawartości tłuszczu 41 g/l, daje to średnie dzienne spożycie kwasu nerwonowego na poziomie 16,4 mg. Wykazano, że kwas nerwonowy jest szczególnie ważny dla rozwoju mózgu noworodków, ponieważ jego poziom w łożysku rośnie w ostatnich tygodniach ciąży[294]. Sprawia to, że noworodki urodzone przedwcześnie mają obniżony poziom kwasu nerwonowego w osoczu krwi i równocześnie cechują się znacząco niższą średnicą czaszki, co związane jest z rozwojem mózgu dziecka. Dlatego też, przyjmowanie tego związku wraz mlekiem matki może być ważną drogą kompensacji jego poziomu i rekomenduje się przyjmowanie większych ilości kwasu nerwonowego przez kobiety w ciąży, oraz karmiące piersią. Testy mleka zastępczego zawierającego 0,1% kwasu nerwonowego wykazały, że można w ten sposób pozytywnie wpłynąć na rozwój mózgu dziecka i jego inteligencję. Nie tylko dzieci mogą odczuć pozytywne efekty przyjmowania kwasu nerwonowego. Kwas ten, przyjmowany wraz z dietą wpływa stymulująco na zdolność zapamiętywania i funkcje poznawcze[295].

Profil kwasów tłuszczowych w osoczu krwi i fosfolipidów w błonie komórkowej erytrocytów może pełnić rolę łatwo dostępnego wskaźnika zawartości kwasów tłuszczowych w układzie nerwowym[296, 297]. W związku z tym, przeprowadzono badania skupiające się na przyczynach upośledzenia funkcji poznawczych u osób

po 60 roku życia. W czasie badania okazało się, że ryzyko wystąpienia choroby Alzheimera zmniejsza się wraz ze wzrostem poziomu kwasu nerwonowego w osoczu i wzrasta w przypadku obniżonego poziomu kwasu eikozenowego[297]. Podobną zależność zauważyć można w przypadku innych zaburzeń. Spadek poziomu kwasu nerwonowego w błonach komórkowych erytrocytów obserwuje się u pacjentów z psychozą, już od wystąpienia pierwszych jej objawów[298].

W chorobach autoimmunologicznych, takich jak adrenoleukodystrofia (ALD), stwardnienie rozsiane, czy zespół Zellwegera występuje zjawisko demielinizacji w istocie szarej mózgu, czyli uszkadzanie osłonek mielinowych otaczających włókna nerwowe. Włókna nerwowe z uszkodzonymi osłonkami mielinowymi wykazują gorsze przewodnictwo elektryczne, co prowadzi do upośledzenia funkcji sterowanych sygnałem przekazywanym przez te włókna. Badania na myszach wykazały, że niedobór kwasu nerwonowego prowadzi do upośledzenia tworzenia się osłonek mielinowych. Dodatkowo, w mózgach osób zmarłych z adrenoleukodystrofią zawartość kwasu nerwonowego była zmniejszona, a dieta bogata w ten kwas poprawia wyniki osób cierpiących na ALD[299]. Kwas nerwonowy przyjmowany z dietą pobudza syntezę estrów sfingolipidów, takich jak gangliozydy czy cerebrozydy, oraz sfingomielina. Tym samym następuje mielinizacja włókien nerwowych i regeneracja uszkodzonych osłonek. W osłoniętych włóknach nerwowych polepsza się przewodnictwo, co prowadzi do poprawy funkcjonowania mózgu i jego regeneracji. Przyjmowanie przez pacjentów z zespołem Zellwegera oleju Lorenza, składającego się z prekursorów kwasu nerwonowego, wraz z kwasem DHA, wspomaga ich rozwój neurologiczny[300].

Warto tutaj zaznaczyć, że korzystne działanie kwasu nerwonowego w modelu choroby demielinizacyjnej wykazało również badanie zespołu prof. Przemysława Lewkowicza przy wykorzystaniu BioMarine®Medical[301]. W eksperymentach na ludzkim modelu dojrzewania komórek prekursorowych oligodendrocytów (hOPC) *in vitro* wykazano, że kompozycja oleju rybiego poprawiała funkcję hOPC, powodując ulepszoną syntezę białka mielinobazowego, glikoproteiny mieliny oligodendrocytowej oraz białka proteolipidowego jako sfingomielina. Dodatkowo olej rybi przyczyniał się do zmniejszenia wytwarzania prozapalnych cytokin i chemokin oraz zwiększenia syntezy czynnika wzrostu fibroblastów 2 (FGF2), a także syntezy czynnika wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF) przez hOPC.

Podsumowując, kwas nerwonowy jest ważnym z punktu widzenia rozwoju i fizjologicznego funkcjonowania mózgu i całego układu nerwowego związkiem. Z punktu widzenia diety człowieka, najlepszym źródłem kwasu nerwonowego są ryby drapieżne i w szczególności oleje z nich pozyskiwane. Kwas nerwonowy wpływa na rozwój mózgu małych dzieci, jak i na zdolność zapamiętywania oraz funkcje poznawcze u dorosłych. Zbyt niska ilość kwasu nerwonowego związana jest z wieloma zaburzeniami neurologicznymi i psychicznymi, natomiast stosowanie diety bogatej w ten kwas może przynieść pozytywny efekt w chorobach demielinizacyjnych.

Układ nerwowy potrzebuje kompozycji zróżnicowanych tłuszczów budulcowych

Kluczowym elementem, który zapewnia niezaburzoną równowagę i możliwości funkcjonowania mózgu, jest tzw. bariera krew-mózg. Mimo swojej nazwy, nie jest ona jedną strukturą lub błoną, która oddziela środowisko wewnętrzne mózgu od reszty organizmu. Barierę krew-mózg tworzy wiele rodzajów komórek, które ze sobą współpracują i reagują na wszelkiego rodzaju zaburzenia.

Od tego jak funkcjonuje bariera krew-mózg, zależy także to jak skutecznie będą funkcjonować oligodendrocyty, czyli komórki tworzące osłonki mielinowe neuronów. Prawidłowa produkcja mieliny wymaga nie tylko odpowiedniej podaży składników budulcowych, ale i odpowiedniego środowiska, które tworzą, m. in. komórki gleju, neurony, sygnały zewnętrzne i komórki bariery krew-mózg[377].

Struktura mieliny, charakteryzująca się wysokim stosunkiem lipidów do białek, zawiera co najmniej 70% lipidów w przeliczeniu na suchą masę, w tym cholesterol (27,7%), galaktozyloceramid galaktolipidowy (GalC) (22,7%) oraz sulfatyd (3,8%)[378]. Wśród białek najistotniejsze są białka proteolipidowe (PLP), białko podstawowe mieliny (MBP) oraz oligodendrocytowa glikoproteina mielinowa (MOG). Interakcje pomiędzy lipidami i białkami są fundamentalne dla tworzenia mieliny, regulują transport białek i organizację molekularną w obrębie osłonki mielinowej[379]. Lipidy kontrolują sortowanie białek, podczas gdy białka mieliny są w stanie wpływać na organizację lipidów, tworząc regiony wyspecjalizowanego upakowania molekularnego (np. tratwy lipidowe) związane z ich funkcjonowaniem. Zmiany w interakcjach białek i lipidów, niewłaściwe zmiany konformacyjne białek mielinowych lub zmiany w obrębie procesów zaangażowanych w mielinizację mogą powodować poważne konsekwencje patoneurologiczne. Dlatego też, ewentualna interwencja farmakologiczna powinna być zgodna z procesami syntezy wszystkich składników mieliny i nie zaburzać naturalnych mechanizmów polaryzacji komórek prekursorowych oligodendrocytów (OPC) do dojrzałych OLs.

W tym kontekście wiele badań skupiło się na korzyściach płynących ze stosowania naturalnych olejów, bogatych w niezbędne jednonienasycone długołańcuchowe kwasy tłuszczowe (FAs), głównie kwas nerwonowy (NA; C24:1ω-9), jako niezbędne składniki sfingolipidów, stanowiących około 35% wszystkich lipidów mieliny. NA występuje w olejach z nasion niektórych dzikich roślin, w tym *Lunaria annua* (miesiącznica roczna), *Acer truncatum* (klon purpurowy), *Tropaeolum speciosum* (kwiat płomienny), *Borago officinalis* (ogórecznik) i *Cannabis sativa* (konopie), a także w olejach rybich[380]. Ścieżka biosyntezy NA jest skomplikowanym procesem, który obejmuje etap wydłużania z kwasu palmitynowego (C16:0) i stearynowego (C18:0) poprzez desaturację do jednonienasyconych kwasów tłuszczowych (MUFAs) jako kwasu palmitooleinowego (C16:1ω-9) i kwasu oleinowego (C18:1ω-9). Chociaż biosynteza NA przebiega w mózgu na bieżąco, niektóre badania wskazują, że spożywanie kwasu nerwonowego i substratów do jego syntezy wraz z dietą stało się cenne i pożądane w leczeniu kilku zaburzeń neurologicznych[381]. Wiele badań klinicznych skupiało się również na wielonienasyconych kwasach tłuszczowych (PUFA) ω-3, zwłaszcza kwasie eikozapentaenowym (EPA 20:5ω-3) i dokozaheksaenowym (DHA 22:6ω-3) i ich korzystnym działaniu związanym z ich właściwościami neuroprotekcyjnymi i przeciwzapalnymi w różnych chorobach neurodegeneracyjnych i neurologicznych[382, 383]. Wykazano, że DHA sprzyja różnicowaniu się komórek progenitorowych w komórki nerwowe, a jego odpowiedni poziom w błonach komórek nerwowych jest niezbędny do ich prawidłowego funkcjonowania[384, 385]. Dodatkowo wykazano, że EPA i DHA przekraczają BBB na drodze prostej dyfuzji, pośrednicząc w procesie neuroprotekcji poprzez wydłużenie czasu życia komórek glejowych oraz hamowanie mikrogleju i komórek zapalnych[386].

Wykazano, że naturalny olej rybi, bogaty w MUFAs takie jak NA i kwas oleinowy (C18:1ω-9), PUFAs (EPA i DHA) oraz nasycone kwasy tłuszczowe, poprawia zdolność dojrzałych OLs do syntezy peptydów mielinowych (MBP, PLP, MOG) i ukierunkowuje metabolizm lipidów na szlak NA, jednocześnie hamując produkty zależne od kwasu arachidonowego (C20:4ω-6). Dane te wskazują, że naturalna mieszanina lipidów zawierająca EPA/DHA, kwas palmitynowy i NA nie tylko może wpływać na komórki odpornościowe w celu ograniczenia stanu zapalnego, ale również aktywnie uczestniczy w syntezie mieliny, działając kompleksowo w regeneracji OUN.

OUN uważa się za autonomiczny pod kątem metabolizmu lipidów. Dlatego otwartym pytaniem jest, czy FAs pochodzące z pożywienia i obecne w surowicy będą miały również pozytywny wpływ na OPCs będące w bezpośrednim kontakcie z komórkami tworzącymi BBB. W warunkach fizjologicznych BBB ogranicza napływ treści wewnątrznaczyniowej, w tym cząstek lipoproteinowych, które nie przekraczają BBB, dlatego lipidy potrzebne do syntezy mieliny muszą być produkowane de novo w OUN. W świetle ostatnich osiągnięć synteza błony mielinowej OUN wymaga nie tylko endogennej syntezy lipidów OL, ale zależy również od lipidów zewnątrzkomórkowych dostarczanych przez astrocyty. Ponadto, gdy synteza lipidów w astrogleju jest selektywnie upośledzona, OL włączają krążące lipidy do błony mielinowej. Co ciekawe, dieta bogata w lipidy ratuje hipomielinizację poprzez napływ krążących lipidów do błony mielinowej w warunkach zaburzonego metabolizmu astrocytów[387].

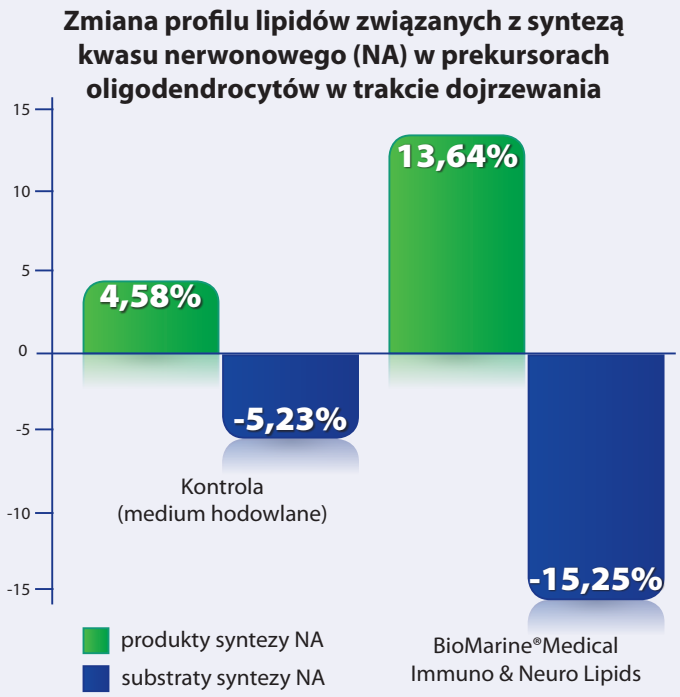
BioMarine®Medical Immuno & Neuro Lipids w modulowaniu funkcji ludzkich komórek ośrodkowego układu nerwowego – badanie zespołu prof. Przemysława Lewkowicza

Regeneracja ośrodkowego układu nerwowego (OUN) jako naturalny proces następujący po zapaleniu, u osób dorosłych nie prowadzi do jego całkowitej odbudowy. Według najnowszych danych jest to wynik malejącej wraz z wiekiem zdolności ludzkich prekursorów oligodendrocytów do syntezy osłonek mielinowych, okalających dendryty komórek nerwowych.

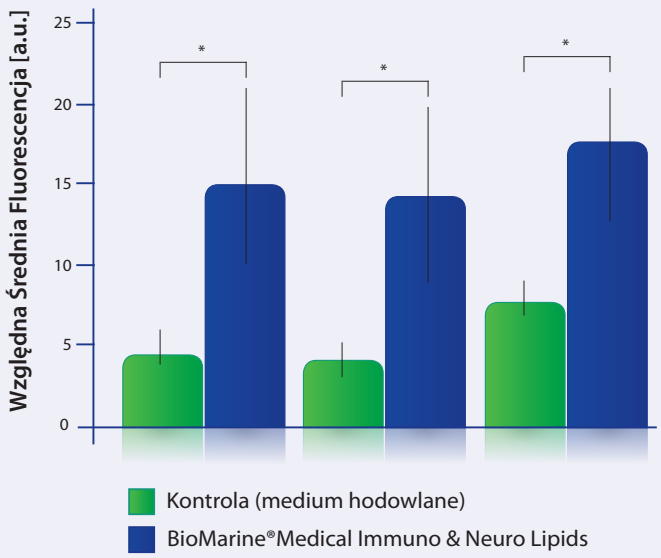
Osłonki mielinowe stanowią naturalny „izolator elektryczny" dendrytów komórek nerwowych umożliwiająca przesyłanie sygnału w postaci impulsu elektrycznego. Od prawidłowej odbudowy osłonki mielinowej, po ustąpieniu stanu zapalnego zależy, czy tkanka nerwowa po regeneracji będzie równie sprawna, jak przed zapaleniem.

Jedną z prawdopodobnych przyczyn nieskutecznej remielinizacji jest zmieniony skład i proporcje głównych komponentów osłonek mielinowych, których synteza w dużym stopniu zależy od dostarczania związków niezbędnych do jej budowy.

A

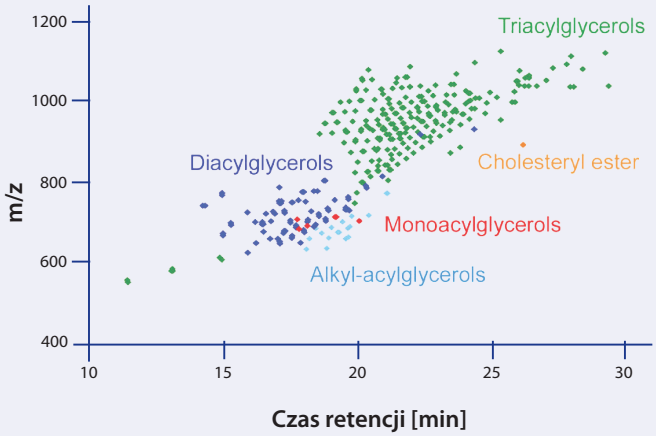


B

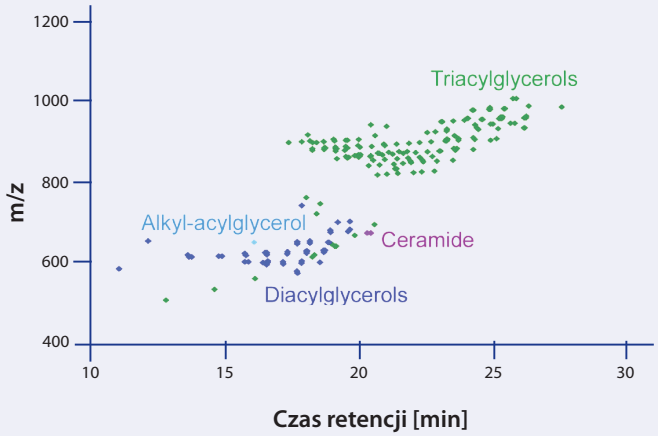


C

BioMarine®Immuno & Neuro Lipids



Ogórecznik lekarski



Krytycznym w tym procesie jest uruchomienie enzymatyczne syntezy jednego z najbardziej złożonego lipidu w organizmie człowieka jakim jest kwas nerwonowy (*NA - C24:1n9*) wchodzący w skład sfingomieliny, oraz białek MBP (ang. *myelin basic proteins*), MOG (*myelin oligodendrocyte glycoprotein*), PLP (*proteolipid protein*) biorących udział w utrzymanie zrębu osłonki mielinowej w postaci pofałdowanej - okalającej dendryt.

Ostatnie badania prof. Lewkowicza opublikowane w *Frontiers in Immunology*[388] oraz *Cells*[389] wykazały, iż egzogenna podaż mieszaniny 3 rodzajów olejów rybich (BioMarine®Medical Immuno & Neuro Lipids), ale nie oleju roślinnego (pozyskanego z ogórecznika lekarskiego lub lnu) w trakcie dojrzewania prekursorów oligodendrocytów uruchamia mechanizmy związane z syntezą osłonki mielinowej i to zarówno komponenty lipidowej jak i białkowej (Rycina A wzrost syntezy komponenty lipidowej osłonki mielinowej; Rycina B wzrost syntezy komponenty białkowej osłonki mielinowej).

Analiza porównawcza składu olejów wykazała znacznie większe zróżnicowanie w obrębie oleju rybiego niż oleju pochodzenia roślinnego (Rycina C), mimo procentowo zbliżonej zawartości związków niezbędnych do syntezy kwasu nerwonowego. Bogactwo unikatowych składników oleju rybiego (alkiloglicerole, skwalen, DHA/DPA/EPA/ETE omega-3, NA (kwas nerwonowy) omega-9, witaminy A i D_3, determinuje jego znacznie szersze spektrum właściwości biologicznych skutkującym kompleksowym odziaływaniem na wszystkie komórki OUN. Zespół wykazał pozytywny wpływ nie tyko na tworzenie osłonki mielinowej de novo przez oligodendrocyty, ale także na syntezę czynników wzrostu odpowiedzialnych za regeneracje ośrodkowego układu nerwowego (CTNF - *ciliary neurotrophic factor*, BDNF - *brain-derived neurotrophic factor*) przez komórki glejowe, oraz poprawienie integralności bariery krew-mózg poprzez, wzrost siły wiązania' komórek endotelium z astrocytami. Unikatowy, pozytywny efekt na komórki OUN jest wynikiem konstytutywnie wysokiej ekspresji receptorów dla wolnych kwasów tłuszczowych o długości łańcucha węglowego powyżej 20 (FFAR4 - *free fatty acid receptors 4*), dzięki którym komórki glejowe i endotelialne mają możliwość 'rozpoznania' odpowiedniego dla jej funkcjonowania substratu i aktywować szereg procesów niezbędnych do funkcjonowania OUN[388]. Godnym odnotowania jest to, iż na podstawie danych literaturowych nie wykazano, aby żadne inne związki pochodzenia naturalnego w badaniach *in vitro* posiadały podobne właściwości kompleksowego odziaływania na komórki ośrodkowego układu nerwowego (na podstawie bazy danych PubMed, październik 2022).

Wyniki badań uzasadniają wykorzystanie właściwości preparatu BioMarine®Medical Immuno & Neuro Lipids do wspomagania procesu regeneracji OUN oraz spowolnienie procesu degradacji neuronów jaki zachodzi wraz z wiekiem.

Ile tłuszczu należy spożywać?

Tłuszcz jest raczej kojarzony niekorzystnie, głównie z powodu związku z tyciem i wysokim poziomem cholesterolu we krwi. Wiadomo jednak, że nie każdy tłuszcz jest sobie równy i dlatego należałoby raczej zadać pytanie jakie tłuszcze spożywać w największej ilości? Jak wspomniano wcześniej, profil tłuszczowy w typowej diecie jest dość niekorzystny. Przeciętny mieszkaniec Polski spożywa stanowczo za dużo tłuszczów nasyconych, kosztem nienasyconych kwasów tłuszczowych, szczególnie omega-3. Dlatego też, biorąc to pod uwagę, zaleca się takie komponowanie diety, aby tłuszcze pokrywały co najmniej 15% całkowitej dostarczanej z pożywieniem energii (E)[302]. Takie spożycie tłuszczu ma zapewnić człowiekowi minimum niezbędnych kwasów tłuszczowych spośród gąszczu innych, które są nam zbędne. Nie trudno jednak wyobrazić sobie, że przyjmowanie minimalnej ilości niezastąpionych składników odżywczych nie jest optymalne i korzystne dla naszego zdrowia. Dlatego też zaleca się aby zastępować tłuszcze nasycone tłuszczami jedno-, i przede wszystkim, wielonienasyconymi, unikając zupełnie tłuszczów trans. Całkowity udział nasyconych kwasów tłuszczowych w diecie nie powinien przekraczać 10% E[302].

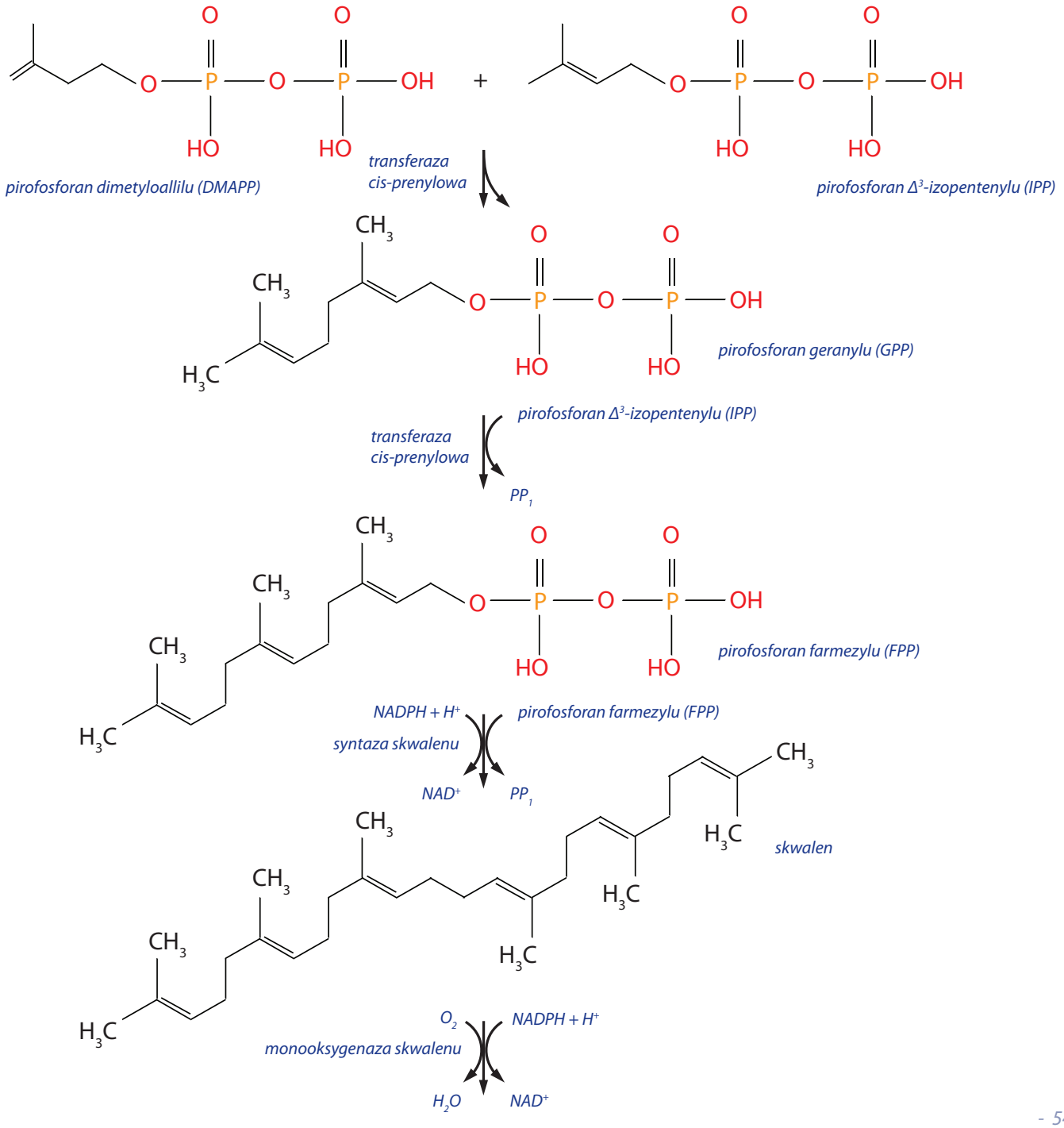
Aby zapewnić maksymalne zdrowie organizmu należy również zwrócić uwagę na źródło, z pomocą którego uzupełniamy naszą dietę o wielonienasycone kwasy tłuszczowe. Choć zarówno WWKT omega-3 pochodzenia roślinnego (kwas α-linolenowy ALA), jak i zwierzęcego (kwas eikozapentaenowy EPA i kwas dokozaheksaenowy DHA) zaliczane są do niezbędnych kwasów tłuszczowych, ich wykorzystanie przez organizm znacząco się różni. EPA i DHA to związki „gotowe", które mogą być użyte w procesach regulacyjnych. ALA jest natomiast półproduktem i organizm musi go najpierw przekształcić do formy EPA i DHA. Proces ten opiera się na szeregu reakcji enzymatycznych, w których udział biorą dwa rodzaje białek: desaturazy tworzące kolejne wiązania podwójne, oraz elongazy, wydłużające łańcuch węglowy. Wydajność tych procesów jest bardzo niska, na poziomie 5-10%. Oznacza to, że aby endogennie uzyskać tą samą ilość EPA i DHA co w oleju rybim, należy spożyć 10-krotnie większą dawkę oleju lnianego, bogatego w kwas ALA. Konieczność konwersji ALA do EPA wynika z prostego faktu, że enzymy z reguły potrzebują do działania określonego substratu (składnika), o konkretnej strukturze, dzięki której „wpasuje się" on i połączy z enzymem. Różnica w budowie między ALA i EPA jest na tyle duża, że proces ten uniemożliwia.
Diety najzdrowszych populacji na świecie opierają się na tłuszczach, w dużej mierze ryb i owoców morza. WHO bazując na korzyściach zdrowotnych spożycia kwasów tłuszczowych EPA i DHA zaleca profilaktyczne przyjmowanie codziennie 2 g tych tłuszczów, natomiast amerykańska FDA i jej odpowiedniki w Australii i Nowej Zelandii określają tą ilość na 3 g dziennie. W przypadku występowania zaburzeń chorobowych ilości te są odpowiednio zwielokrotnione. Aby spożyć taką ilość EPA i DHA, należałoby jeść codziennie na przykład, 1,8 kg dorszy lub 600 g halibuta. Taka ilość ryb nie jest powszechna w polskiej diecie. Dlatego też adekwatną suplementację diety o niezbędne dla nas tłuszcze zapewnić można w postaci odpowiednich, wysokogatunkowych i pełnowartościowych preparatów opartych o oleje rybie. Jest to szczególnie ważne biorąc pod uwagę, że rekomendacje żywieniowe przygotowuje się dla statystycznego przedstawiciela danej populacji, czyli z reguły osoby zdrowej. W czasie choroby jednak, organizm zmuszony jest do wzmożonej pracy, tak aby przeciwdziałać jej szkodliwym efektom. Zmobilizowany organizm potrzebuje także większej ilości składników odżywczych, wśród których występują także EPA i DHA omega-3. Efekt ten jest szczególnie widoczny po przyjrzeniu się dietom stosowanym przez populacje ludzi, gdzie obserwuje się najmniejszy odsetek chorób układu krążenia i zachorowań na nowotwory. Inuici spożywają nawet do 20-30 g EPA i DHA dziennie, niewiele mniejsza ilość tych kwasów tłuszczowych występuje w diecie mieszkańców Okinawy, wyspy na której występuje największa liczba dziewięćdziesięcio- i stulatków.

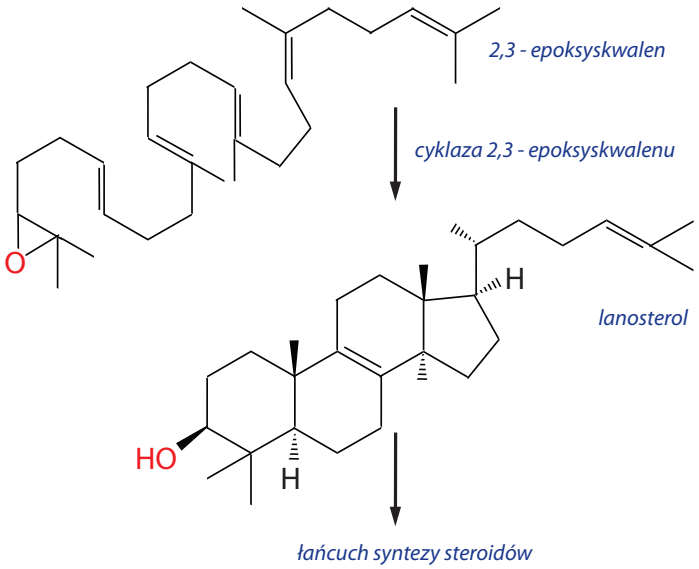
Skwalen – tłuszcz ważny dla organizmu

Oleje rybie to nie tylko wielonienasycone kwasy tłuszczowe omega-3. Szczególnie wartościowe z punktu widzenia człowieka są składniki zawarte w oleju z wątroby rekina. Olej ten można podzielić na dwa rodzaje – olej z wątroby rekinów powierzchniowych oraz olej z wątroby rekinów głębinowych. Szczególnie bogate w olej są rekiny głębinowe. Ich wątroby mogą stanowić nawet 25% całkowitej masy ciała. Skład oleju z wątroby rekina różni się znacząco od składu tranu, czy innych olejów rybich. Olej ten zawiera stosunkowo niewiele wielonienasyconych kwasów tłuszczowych omega-3. O sile i efektach jego spożywania stanowi duża zawartość alkilogliceroli i skwalenu.

Skwalen należy do grupy związków zwanych triterpenami i można go spotkać w wielu organizmach, zarówno roślinnych jak i zwierzęcych. Skwalen jest wielonienasyconym węglowodorem, którego cząsteczkę tworzy sześć jednostek izoprenowych. Jego nazwa wywodzi się od faktu odkrycia go w ekstrakcie z wątroby rekina (*Squaluss spp.*) w 1903 roku. Od tego czasu to właśnie olej z wątroby rekina uważa się za najbogatsze jego źródło. Skwalen był wielokrotnie badany pod kątem swojej aktywności, głównie antyoksydacyjnej, przeciwnowotworowej i cytoprotekcyjnej[303-305]. Od czasu wykrycia skwalenu w ludzkim sebum i innych tłuszczach powierzchniowych, związek ten bada się także pod kątem swoich właściwości kosmetologicznych[304]. Skwalen wykorzystywany jest przez organizm w procesie usuwania czynników szkodliwych z organizmu poprzez opłaszczanie ich. Wysokie stężenia skwalenu występują również w szpiku kostnym, grasicy i śledzionie – miejscach, gdzie powstają komórki naszej krwi, w tym komórki odpornościowe – białe krwinki, których zasadniczą rolą jest walka z infekcjami. Skwalen jest wykorzystywany do zapewnienia fizjologicznej budowy i działania wszystkich rodzajów tych komórek (neutrofili, makrofagów, limfocytów i komórek NK). Jest także prekursorem do syntezy wielu kluczowych dla zdrowia związków: cholesterolu, hormonów steroidowych, witaminy D_3 i kwasów żółciowych, których nie da się wytworzyć na żadnym innym szlaku. Sam w sobie, skwalen jest strukturalnie podobny do β-karotenu, koenzymu q10, oraz witamin K_1, E i D. Kilka różnych badań wskazuje także na przeciwutleniające efekty spożywania skwalenu, wynikające głównie z jego budowy[306-309]. Co ciekawe, konformacja cząsteczki skwalenu umożliwia mu swobodne przenikanie przez błony komórkowe i szybką infiltrację każdej części komórki[247]. Uważa się, że skwalen jest odporny na peroksydację i może funkcjonować poprzez wychwytywanie tlenu singletowego[311]. Zdolności stoją na wyższym poziomie niż u jakiegokolwiek innego lipidu występującego w skórze człowieka. Dostatecznie duża obecność cząsteczek skwalenu w skórze jest w stanie chronić ją przed peroksydacją lipidów. Podobne właściwości wykazano w badaniach na komórkach nabłonka i raka piersi narażonych na działanie H_2O_2. Co ciekawe, skwalen ograniczył stres oksydacyjny komórek nabłonka, ale nie w komórkach nowotworowych. Mechanizm ten może być jednym z efektów przeciwnowotworowych towarzyszących skwalenowi[312]. Efekty te nie ograniczają się jednak jedynie do tego mechanizmu. Od dawna zastanawiano się czy fakt dużej zawartości skwalenu w organizmach rekinów może być przyczyną praktycznie braku występowania u nich nowotworów. W badaniach polegających na stosowaniu skwalenu równocześnie z lekami przeciwnowotworowymi, wykazuje się zahamowany rozwój lub jego zanik, chociaż sam skwalen nie wywołuje już tak widocznych efektów[313]. Oprócz wywoływania efektów antynowotworowych, sugeruje się, że skwalen ma również właściwości chemoprotekcyjne. Stosowanie diety zawierającej już 1% skwalenu wiązało się z 45% ograniczeniem występowania zaburzeń będących przyczyną występowania polipów w jelitach po wpływem narażenia na azoksymetan[307]. Podobny efekt ochronny wystąpił u myszy, którym podano czynnik wywołujący nowotwory sutka – 4-metylonitrozamino-1-3-pirydylo-1butanon[314]. Wyniki badań wyraźnie wskazują na dużą rolę skwalenu w hamowaniu rozwoju choroby nowotworowej w połączeniu ze standardową terapią, przy jednoczesnych efektach protekcyjnych na organizm.

Skwalen może być zarówno produkowany endogennie, jak i przyjmowany wraz z dietą. Proces jego syntezy opiera się na konwersji dwóch cząsteczek pirofosforanu farnezylu, bezpośredniego prekursora terpenów i steroidów, do cząsteczki skwalenu przy udziale syntazy skwalenowej. Z racji bycia sekosteroidem, biosynteza witaminy D również jest regulowana przez skwalen. Co więcej, skwalen jest prekursorem wszystkich steroidów, niezależnie od tego do jakiej rodziny należą. Oznacza to, że jest on kluczowym elementem organizmu człowieka. Skwalen występuje w wielu narządach i tkankach. Jak można się spodziewać na podstawie metabolizmu innych lipidów, główną rolę w syntezie skwalenu odgrywa wątroba i to ona uwalnia większość skwalenu obecnego w krwioobiegu. Badania wskazują, że zaburzenia syntezy cholesterolu mają także wpływ na stężenia skwalenu, zarówno lokalnie, jak i w całym organizmie[315]. Skwalen występuje w osoczu głównie jako element składowy kompleksów lipoproteinowych[316]. Z uwagi na swoją hydrofobowość znaleźć go można również w komórkach tkanki tłuszczowej[317]. Spośród lipidów występujących w ludzkiej skórze aż 12% to skwalen[318]. Spowodowane to może być niskim stopniem owłosienia ludzkiej skóry w porównaniu do innych ssaków i wynikającej z niego zwiększonej ekspozycji na promieniowanie UV[319, 320].





Rysunek 23. *Fragment łańcucha syntezy steroidów człowieka, w którym powstaje skwalen.*

Alkiloglicerole – tłuszcze istotne dla odporności

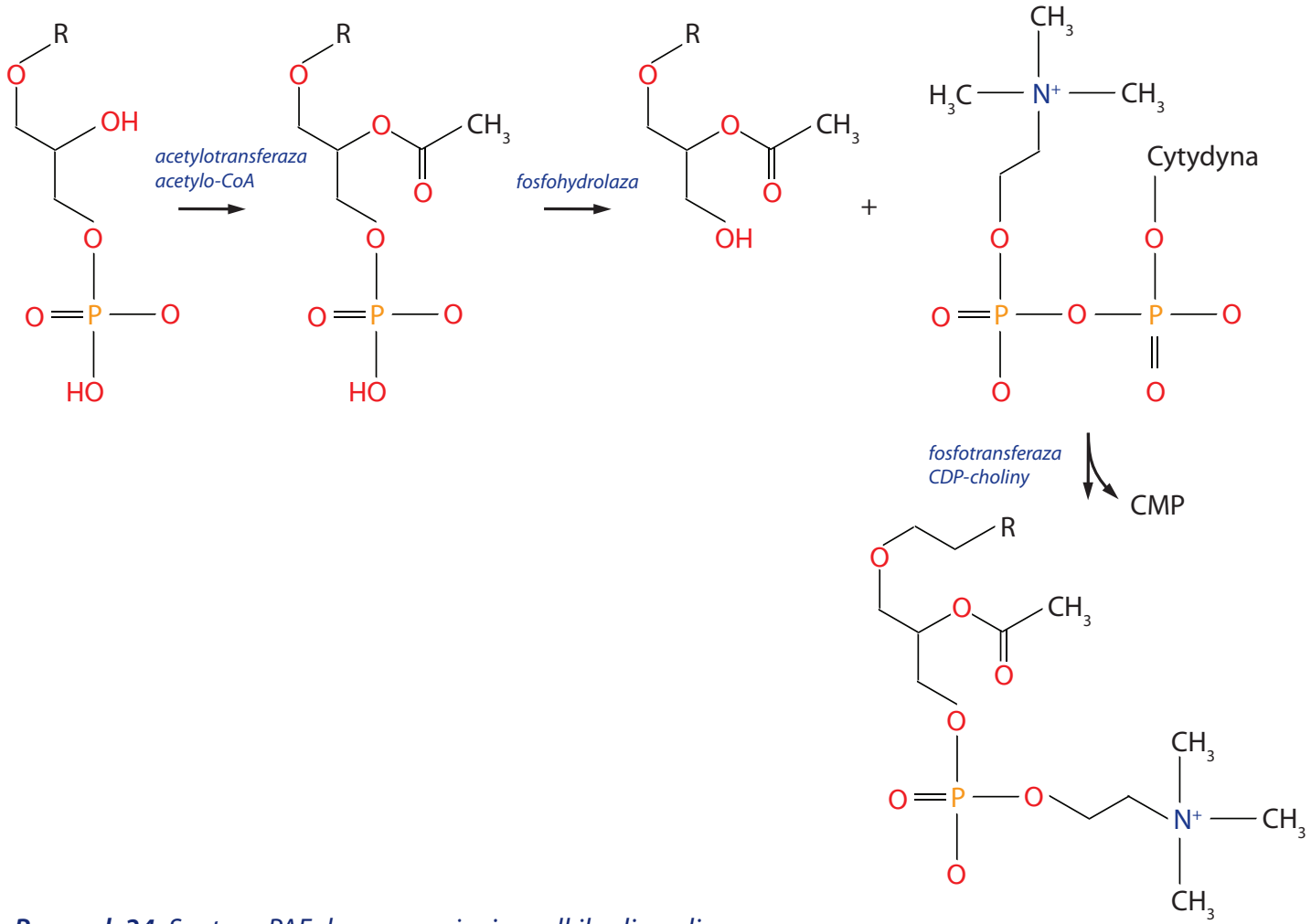
Naturalne alkiloglicerole są grupą bioaktywnych lipidów eterowych obecną w szczególnie dużych ilościach w oleju z wątroby morskich kręgowców i bezkręgowców, głównie w oleju z wątroby rekina. Historycznie olej ten wykorzystywany był w leczeniu ran i podrażnień układów oddechowego i pokarmowego. Używano go także w leczeniu tzw. „choroby gruczołowej", obecnie zwanej limfadenopatią. Wśród alkilogliceroli wyróżnia się głównie alkohole: chimylowy, batylowy i selachylowy[321]. Są one prekursorami eterowych fosfolipidów, które biorą udział w tworzeniu struktury i funkcjonowaniu błon komórkowych w komórkach takich jak leukocyty i makrofagi. Znaleźć je można także mleku karmiącej matki. Alkiloglicerole gromadzą się w organach, w których powstają wszystkie komórki krwi – w szpiku kostnym, śledzionie i wątrobie. Dzięki temu, podobnie jak skwalen, warunkują wytworzenie odpowiedniej ilości i działania komórek, których zasadniczą rolą jest budowanie naturalnej odporności – białych krwinek (neutrofili, makrofagów, limfocytów, komórek NK). Ważne jest, aby organizm wytwarzał nie tylko odpowiednią ich ilość, ale również, żeby były prawidłowo zbudowane.

Ciekawymi metabolitami alkilogliceroli są cząsteczki 1-O-alkilo-2-acylogliceroli, które mogą w komórkach pełnić rolę analogów diacylogliceroli o działaniu hamującym na kinazę białkową C. Związki te powstają na skutek stymulacji komórki poprzez włączenie alkilogliceroli do puli fosfolipidów błonowych. 1-O-alkilo-2-acyloglicerole są tzw. inhibitorami kompetytywnymi kinazy białkowej C. Łączą się z nią w tym samym miejscu co diacyloglicerole, jednak kinaza nie jest w stanie przeprowadzić z ich wykorzystaniem jakiejkolwiek reakcji i zostaje zablokowana. Nazwa kompetytywna wynika z faktu „konkurowania" tych dwóch rodzajów substratów o miejsce aktywne kinazy.

Alkiloglicerole wykazują także właściwości antynowotworowe, głównie za sprawą aktywacji makrofagów i wpływania na zwiększenie produkcji cytokin takich jak interleukina 12 i interferon γ. IL-12 stymuluje wydzielanie interferonu z zarówno aktywowanych jak i nieaktywowanych limfocytów T i komórek NK, a także wzmacnia proliferację i cytotoksyczność tych rodzajów komórek[322, 323]. Obserwuje się także wzmożone odkładanie się grup O-alkilowych w komórkach nowotworu, co w połączeniu z ich niską ekspresją monooksygenazy O-alkili, bądź jej brakiem sprawia, że nie są one w stanie funkcjonować przy zaburzonym składzie tych lipidów[324].

Biologiczne efekty aktywności alkilogliceroli wykazano w szeregu badań, zarówno na zwierzętach, jak i u ludzi. Podanie alkilogliceroli stymuluje hematopoezę, włączając w to erytropoezę, trombocytozę i granulocytozę[325, 326]. Podawanie oleju z wątroby rekina w trakcie radioterapii raka szyjki macicy wiązało się z mniejszą toksycznością, poprawą skuteczności leczenia i wydłużonym okresem remisji. Alkiloglicerole i alkilowe lizofosfolipidy znacząco aktywują makrofagi cytotoksyczne, skutkując wzmocnioną odpowiedzią immunologiczną i opóźnieniem reakcji wynikających z nadwrażliwości[327].

Na tym jednak nie kończy się wykorzystanie alkilogliceroli do budowania sprawnie działającego układu odpornościowego. Mają one bowiem wpływ nie tylko na powstawanie komórek odpornościowych, ale również na regulację ich działania. Dzieje się tak dlatego, że z alkilogliceroli organizm wytwarza grupę związków o wspólnej nazwie czynniki aktywujące płytki (PAF), wpływające na aktywność komórek biorących udział w reakcjach immunologicznych. PAF są głównie produktem leukocytów, ale także komórek nabłonkowych i płytek krwi.



Rysunek 24. *Synteza PAF de novo z użyciem alkilogliceroli.*

PAF to mediatory lipidowe, które są w stanie opuszczać dwuwarstwę lipidową błony komórkowej i poruszać się swobodnie wewnątrz i poza komórką. PAF aktywują specyficzne dla siebie receptory związane z białkami G. Mediatory te mogą powstawać na dwa główne sposoby: poprzez remodeling obecnych już w błonie komórkowej lipidów lub na drodze syntezy z alkilogliceroli. Pierwszy mechanizm polega na modyfikacji fosfolipidu błonowego (głównie fosfatydylocholiny) poprzez usunięcie kwasu tłuszczowego z pozycji sn-2 cząsteczki przez fosfolipazę A_2. Do powstałej lizo-fosfatydylocholiny enzym acetylotransferaza lizo-fosfatydylocholiny przyłącza grupę acetylową w miejsce usuniętego kwasu tłuszczowego. Ta droga produkcji PAF jest jednak w pewnym stopniu niekorzystna dla organizmu, ponieważ najczęściej uwalnianym kwasem

tłuszczowym w trakcie tej reakcji jest kwas arachidonowy, czyli prekursor czynników prozapalnych. Synteza PAF *de novo* zaczyna się od ufosforylowanych cząsteczek alkilogliceroli. Warto zaznaczyć, że występuje tutaj dowolność co do kwasu tłuszczowego obecnego w pozycji sn-1 cząsteczki – dlatego też mówimy o grupie PAF, a nie o jednej cząsteczce. W kolejnym etapie acetylotransferaza acetylo-CoA przyłącza grupę acetylową w pozycji sn-2, a fosforylaza usuwa grupę fosforanową z pozycji sn-3. Powstająca cząsteczka może następnie połączyć się z cytydylodifosforanem choliny (CDP-choliną) przy udziale enzymu fosfotransferazy CDP-choliny, tworząc cząsteczkę PAF i cytydynomonofosforan (CMP). Dostarczanie do organizmu odpowiedniej ilości alkilogliceroli promuje syntezę *de novo* PAF.

Po wytworzeniu, cząsteczki PAF są uwalniane z komórki i wędrują w poszukiwaniu specyficznego dla siebie receptora PAFr występującego w błonie komórkowej komórek, należącego do receptorów związanych z białkiem G. Aktywacja receptora skutkuje wzrostem stężenia cytozolowego wapnia, aktywacją kinaz białkowych i wytworzeniem cząsteczek przekazujących sygnalizację komórkową, np. diacyloglicerolu (DAG), czy trifosforanu inozytolu (IP_3)[328-330]. Obie te cząsteczki aktywują kinazę białkową C (PKC), która stymuluje uwalnianie kwasu arachidonowego, syntezę eikozanoidów i fosforylację białek. Zwiększone stężenie wapnia cytozolowego aktywuje także fosfolipazę A2, i w konsekwencji, syntezę prostaglandyn, tromboksanu A2, leukotrienów i innych czynników zapalnych. Wpływają one na aktywację leukocytów, chemotaksję, agregację komórek, i wytwarzanie reaktywnych form tlenu[331]. Konsekwencje działania tych mechanizmów są różne, w zależności od rodzaju komórki. W wielu ich typach PKC bierze udział w procesach fizjologicznych, takich jak wydzielanie i proliferacja. W płytkach krwi jednak, stymulacja sygnalizacji PAF wywołuje gwałtowną kaskadę reakcji prowadzących do ich aktywacji[332].

Innym efektem działania PAF jest aktywacja NF-κB, który kontroluje transkrypcję DNA, produkcję cytokin i apoptozę. W komórkach odpornościowych, jest czynnikiem stymulującym ekspresję genów takich jak: MCP-1, TNF-α, i VEGF[333]. PAF wpływa także na ekspresję genów związanych z adhezją komórek: ICAM-1, VCAM-1, i innych[166]. W niektórych typach tkanek, takich jak nabłonek rogówki i mózg PAF aktywuje także kinazy MAPK[334, 335]. Biorą one udział w procesach proliferacji, podziałów komórkowych, różnicowania, i śmierci komórki[336].

Receptor PAF może być aktywowany także przez inne cząsteczki, podobne budową do PAF, takie jak utlenione fosfolipidy. Są to jednak cząsteczki będące produktami „ubocznymi" metabolizmu komórek, głównie za sprawą narażenia na reaktywne formy tlenu, a nie produkty regulowanych reakcji enzymatycznych. Określa się je mianem lipidów podobnych do PAF (ang. PAF-like lipids)[337]. W warunkach *in vivo*, liczne niekontrolowane reakcje wolnych rodników generują duże ilości takich lipidów, szczególnie na skutek uszkodzeń tkanek[338]. Takimi uszkodzeniami mogą być uszkodzenia z niedotlenienia i reperfuzji. Z drugiej jednak strony, sygnalizacja PAF jest bardzo wrażliwa na innego rodzaju zmiany w jego budowie. Ogólnie, receptor PAF rozpoznaje trzy elementy w jego budowie:

1. wiązanie alkilowe w pozycji sn-1
2. resztę acetylową w pozycji sn-2
3. element fosfocholiny w pozycji sn-3

Jeśli grupa acetylowa w pozycji sn-2 zostanie wydłużona o jedynie dwa atomy węgla, aktywność cząsteczki spada 10 – 100–krotnie. O ile łańcuch w pozycji sn-1 nie zostanie utleniony (jak w przypadku lipidów podobnych do PAF), dalsze wydłużanie łańcucha węglowego skutkuje utratą możliwości łączenia się PAF ze swoim receptorem. W ludzkich komórkach odpornościowych zaobserwowano również powstawanie

cząsteczek podobnych do PAF, które zamiast wiązania alkilowego w pozycji sn-1 posiadają łańcuch tłuszczowy z grupą acylową. Takie cząsteczki, nazywane 1-acylo-2-acetylo-sn-glicero-3-fosfocholiną cechuje o wiele niższa aktywność biologiczna w porównaniu do „prawidłowych" cząsteczek PAF. Odpowiednia podaż alkilogliceroli jest w stanie zapobiegać powstawaniu acylowych pochodnych PAF, ponieważ z racji swojej budowy nie zawierają one grupy acylowej w pozycji sn-1. Widoczna jest zatem większa istotność tych związków dla zapewnienia odpowiedniej budowy i działania związanych z PAF mechanizmów.

Aktywacja sygnalizacji PAF wiąże się ze stymulacją produkcji prostaglandyn, cytokin, i innych czynników prozapalnych. Jedną z jego podstawowych funkcji jest także udział w kaskadzie krzepnięcia krwi. Na tym jednak działanie PAF się nie kończy i obejmuje także:

- **w wątrobie** PAF stymuluje glikogenolizę, czyli rozpad glikogenu i uwolnienie z niego cząsteczek glukozy[339],
- **w płucach** PAF ogranicza obecność płynu w pęcherzykach, a także reguluje wydzielanie surfaktantu[340],
- **w mózgu**, na skutek niedotlenienia, ilość PAF wzrasta poprzez aktywację jego syntezy na drodze remodelingu fosfolipidów. Efektem tego procesu jest zwiększone tempo usuwania polifosfoinozytydu w synapsach, a także wymiany jonów Na^+ i Ca^{2+} [341],
- PAF jest w stanie bezpośrednio wpływać na tętno i siłę skurczu **mięśnia sercowego**. Podobny efekt powstaje także poprzez pośrednie działanie tromboksanu A2, leukotrienów i TNF-α, których wydzielanie stymuluje PAF[342, 343].
- **Nerki** są głównym źródłem cząsteczek PAF w organizmie, a ich usunięcie skutkuje w praktyce zanikiem PAF we krwi. PAF wpływa na pracę nerek pośrednio, zmniejszając ciśnienie krwi, jej objętość i wyrzut sercowy. Skutkuje to ograniczeniem przepływu przez nerki, mniejszą produkcją moczu, ale także większym stopniem resorpcji potasu i wapnia[344, 345].
- PAF jest kluczowy w trakcie procesu **dojrzewania oocytów**. W trakcie tego procesu ilość PAF rośnie, co przekłada się na zwiększenie ilości uwalnianego progesteronu, który stymuluje syntezę enzymów proteolitycznych, odpowiedzialnych za degradację ścianki pęcherzyka Graffa i wywołanie owulacji. PAF wiąże się także ze zwiększoną ruchliwością plemników, reakcją akrosomów i zapłodnieniem[346-348].

Regulacja działania PAF odbywa się poprzez aktywność rodziny enzymów nazywanych acetylohydrolazami PAF, które są w stanie hydrolizować i dezaktywować cząsteczki PAF poprzez usunięcie z nich grup acetylowych z pozycji sn-2[349, 350]. Niektóre z tych enzymów krążą w organizmie jako element kompleksu lipoprotein LDL i HDL, a ich poziom wzrasta w czasie stresu oksydacyjnego lub stanów zapalnych.

PAF mimo swojego stymulującego działania organizmu do walki z infekcją, to może również powodować zaostrzenie stanu zapalnego w chorobach przewlekłych. Zaobserwowano podwyższone stężenie tego czynnika lub obniżenie stężenia hydrolazy PAF w wielu schorzeniach, między innymi: alergii, astmie, miażdżycy, nowotworach, cukrzycy czy chorobach autoimmunologicznych[390, 391, 392]. Sądzono, że PAF może działać tylko poprzez swój receptor (PAFr) i dlatego poszukiwano leków, które miałyby go blokować. W trakcie badań klinicznych, okazało się, że ta grupa leków nie jest w pełni efektywna w obniżeniu zapalenia indukowanego PAF. Ten brak efektu wiąże się z bezpośrednim wpływem PAF oraz jego nieaktywnej formy na inflammasom NLR3-NEK7. Jest to jeden z kompleksów molekularnych odpowiadających za obronę komórki przed zagrożeniami. Kompleks ten indukuje wydzielanie związków prozapalnych takich jak IL-18 czy IL-1β. Aktywuje również szlak prowadzący do śmierci komórki w odpowiedzi na zapalenie (pyroptozy). PAF jest natomiast drugorzędnym aktywatorem inflammasomu[393].

Jak donoszą badania, kwasy omega-3 mogą wpływać hamująco na biosyntezę PAF – głównie DHA. Mogą również obniżać stężenie i aktywność enzymu fosfolipazy A2, będącego efektorem dla działania PAF, którego dalszy szlak prowadzi do syntezy cytokin prozapalnych[394, 395, 396].

Kwasy tłuszczowe omega-3 mogą wpływać również na aktywność PAFr. Jak do tej pory, konkretny mechanizm nie jest znany. Sugeruje się, że ten proces opierać się może na:

- łączeniu się z miejscem wiązania PAF do receptora, a przez to blokowanie możliwości przyłączenia się PAF i aktywowania dalszej ścieżki prozapalnej,
- wiązaniu się z receptorem i zmianie jego układu przestrzennego, co powoduje ograniczoną zdolność PAF do wiązania się z miejscem aktywnym,
- zmianie układu fosfolipidów błonowych wokół receptora, co może powodować:
  - o zmianę układu przestrzennego receptora i ograniczoną zdolność PAF do wiązania się z nim,
  - o upośledzoną zdolność receptora do powrotu do konformacji wyjściowej po związaniu z PAF, a więc spowolnienie wiązania kolejnej cząsteczki PAF z receptorem[397].

Przedłużony stan zapalny implikuje wyższą ekspresję enzymów regulujących działanie PAF. Do tych enzymów należy acetylohydrolaza 2 PAF (PAF-AH2). Odpowiada ona za przemianę PAF do jego nieaktywnej formy lyso-PAF. Niedawne badania dowiodły, że może ona również hydrolizować wiązania w fosfolipidach błonowych, zawierających utlenione kwasy tłuszczowe omega-3. Dzięki temu, wolne epoksydy kwasów tłuszczowych mogą działać przeciwbólowo, przeciwzapalnie i antynowotworowo[398]. Działania te przejawiają się poprzez obniżenie ekspresji IL-6, TNF-α, COX2 oraz zwiększenie ekspresji przeciwzapalnej IL-10. Przeciwbólowe działanie przypisuje się stymulacji ekspresji StARD1 – genu odpowiedzialnego za syntezę steroidów komórkowych oraz interakcję z układem endokannabinoidowym, a więc również obniżenie neurozapalenia[399, 400]. Wykazano również, że utlenione metabolity kwasu DHA mogą hamować angiogenezę, rozrost i przerzutowanie nowotworów[401].

Inuici – przykład efektów wysokiego spożycia tłuszczów rybich

Inuici są rdzennymi mieszkańcami regionów okołobiegunowych Alaski, Kanady, Grenlandii i Czukotki (Rosja). Z powodu życia w strefie arktycznej, tradycyjna dieta Inuitów jest znacząco inna od diet występujących w pozostałych partiach globu. Klimat Arktyki nie sprzyja rolnictwu, a dostęp do zdatnych do spożycia roślin jest mocno ograniczony przez większość roku. Z tego powodu, tradycyjna dieta Inuitów zawiera niewielkie ilości węglowodanów, przy jednoczesnej dużej zawartości tłuszczu i białka zwierzęcego.

Gdy spożycie węglowodanów jest niewystarczające do całkowitego pokrycia zapotrzebowania na energię, spożywane białko jest rozkładane w wątrobie w procesie glukoneogenezy i wykorzystywane jako źródło energii. W trakcie badań Inuitów w latach 70. odkryto, że mają oni nienormalnie duże wątroby, co prawdopodobnie pomagało w tym procesie. Objętość ich moczu była również wysoka jako efekt podaży mocznika, który organizm wytwarza do usuwania produktów przemiany materii z glukoneogenezy[351].

Inuici mogą spożywać więcej węglowodanów, niż większość dietetyków zakłada[352]. Ponieważ część mięsa spożywanego przez Inuitów jest surowa i świeża lub świeżo mrożona, mogą oni otrzymać więcej węglowodanów ze swojego mięsa w postaci glikogenu dietetycznego, niż ludzie z Zachodu[352, 353]. Praktyka Inuitów polegająca na przechowywaniu całej foki lub tuszy ptaka pod nienaruszoną, całą skórą

z grubą warstwą tłuszczu pozwala również niektórym białkom na fermentację do węglowodanów[352]. Co więcej, tran, narządy, mięśnie i skóra ssaków morskich, które jedzą Inuici, mają znaczne zapasy glikogenu, które pomagają tym zwierzętom w przypadku wyczerpania tlenu podczas długich nurkowań[354, 355, 356]. Na przykład, gdy tłuszcz analizowano przez bezpośrednie pomiary węglowodanów, wykazano, że zawiera on aż 8-30% węglowodanów[355]. Podczas gdy poziom glikogenu pośmiertnego jest często obniżony wraz z wystąpieniem *rigor mortis*, u ssaków morskich początek *rigor mortis* jest znacznie opóźniony, nawet w ciepłych warunkach, prawdopodobnie ze względu na wysoką zawartość oksymioglobiny w mięśniach, która może pozwolić na powolny metabolizm tlenowy przez jakiś czas po śmierci zwierzęcia[355, 357]. Dodatkowo, w niskich temperaturach, wyczerpywanie się glikogenu zostaje zatrzymane w temperaturze -18°C (-0,4°F) i niższych temperaturach w mięsie rozdrobnionym[358, 359].

Tradycyjne diety Inuitów czerpią około **50%** kalorii z tłuszczu, **30-35%** z białka i **15-20%** z węglowodanów, głównie w postaci glikogenu ze spożywanego surowego mięsa[360, 361]. Ta wysoka zawartość tłuszczu zapewnia cenną energię i zapobiega zatruciu białkiem, co w przeszłości stanowiło problem pod koniec zimy, kiedy zwierzyna łowna była wychudzona podczas zimowego głodu. Ponieważ tłuszcze spożywane przez Inuitów są w dużej mierze jednonienasycone i bogate w kwasy tłuszczowe omega-3, dieta nie stwarza takich samych zagrożeń dla zdrowia, jak typowa dieta wysokotłuszczowa na Zachodzie[362]. Przeciętnie, Inuici mogą spożywać od 420 do 1,650 mg/dzień cholesterolu, a dzienna podaż energii waha się pomiędzy 2,300 a 4,500 kcal. Mimo tego, parametry lipidowe krwi Inuitów nie odbiegają od tych obecnych w populacjach krajów zachodnich, a w przypadku parametrów takich jak poziom trójglicerydów, czy VLDL, jest korzystniejszy[363]. Dodatkowo, ilość tradycyjnej żywności spożywanej przez Inuitów jest odwrotnie proporcjonalna do ryzyka wystąpienia choroby wieńcowej, zawałów serca, udarów, czy hiperlipidemii[364].

Witaminy i minerały, które zazwyczaj pochodzą ze źródeł roślinnych, są jednak obecne w większości diet Inuitów. Witaminy A i D są obecne w olejach i wątrobach ryb zimnowodnych i ssaków. Witamina C jest pozyskiwana ze źródeł takich jak wątroba karibu, wodorosty morskie, muktuk i mózg foki; ponieważ te produkty są zwykle spożywane na surowo lub mrożone, zawarta w nich witamina C, która zostałaby zniszczona podczas gotowania, jest zamiast tego zachowana.

W ciągu ostatnich kilkudziesięciu lat Inuici doświadczyli szybkich przemian społeczno-kulturowych, które skutkowały zmniejszonym udziałem w tradycyjnym stylu życia opartym na przetrwaniu, rozwojem gospodarki opartej na płacy i zwiększeniem spożycia „żywności marketowej" (tj. żywności z systemu rolno-spożywczego dostępnej do zakupu) w społecznościach odległej północy[365, 366]. Szacuje się, że o ile w latach dziewięćdziesiątych żywność tradycyjna stanowiła **21–28%** całej diety, w latach 2004-2008 już tylko **14–16%**. Badania nad społecznością Nunatsiavut, dla której historyczne dane są niedostępne, wskazują, że w latach 2014–2015 udział diety tradycyjnej wynosił jedynie **2%**. Z drugiej zaś strony, energia przyswajana z żywności przetworzonej stale rośnie i w niektórych rejonach pokrywa nawet 50% całkowitego zapotrzebowania na energię.

Ze względu na różne ograniczenia w dostępie do zdrowej „żywności marketowej" (np. wysokie koszty i ograniczona dostępność) i spadek spożycia żywności tradycyjnej, wśród Inuitów rozpowszechniła się wysokokaloryczna żywność przetworzona, uboga w mikroelementy, co miało duży wpływ na ryzyko chorób sercowo-naczyniowych (CVD) i otyłości[367, 368, 369]. Przeprowadzona wśród Inuitów w latach 2007–2008 ankieta zdrowotna wykazała, że wśród 10 najczęściej spożywanych pokarmów znajdują się **cukierki, przetworzone mięso, chipsy, białe pieczywo i pizza**.

Niezależnie od badania, kobiety spożywają mniej żywności tradycyjnej niż mężczyźni. Spożycie CF rośnie wraz z wiekiem: dzieci zawsze spożywają jej mniej niż rodzice i wzorzec ten powtarza się z pokolenia na pokolenie.

Do niedawna otyłość i związane z nimi skutki kardiometaboliczne (w tym cukrzyca typu II, nadciśnienie tętnicze, hipercholesterolemia oraz choroby układu sercowo–naczyniowego) były rzadkością wśród Inuitów. Przypisywano to zwiększonej konsumpcji żywności pochodzenia morskiego, bogatej w WKT omega-3 i selen. Jednak otyłość i związane z nią zaburzenia zdrowotne stają się coraz bardziej powszechne, co częściowo tłumaczyć można mniejszym niż dawniej spożyciem n-3 PUFA i zwiększonym spożyciem żywności przetworzonej o wysokiej zawartości sodu, cukru i niezdrowych tłuszczów. Dane szacunkowe z badań przeprowadzonych w latach 2004–2008 sugerują, że nadwaga i otyłość dotyczą od 52 do 63% Inuitów i są szczególnie rozpowszechnione wśród kobiet. Mniejsze badania wykazały również wysoką częstość występowania w ostatnich latach nadwagi i otyłości u dzieci. Uznano, że nieprawidłowe wartości BMI, nadwaga i otyłość wynikają z niedostatecznego bezpieczeństwa żywnościowego, konsumpcji napojów wysokosłodzonych i niskiej aktywności fizycznej.

Zbyt wysoka wartość BMI, podwyższony stosunek obwodu talii do bioder, a także otyłość i nadwaga związane były z wieloma niekorzystnymi efektami zdrowotnymi o podłożu kardiometabolicznym. Zaburzenia te stwierdzono na podstawie badań ankietowych przeprowadzonych wśród Inuitów. Wykazano, że:

- 19% z nich choruje na nadciśnienie tętnicze
- 12% choruje na cukrzycę
- 25% ma podniesiony poziom trójglicerydów

Jakkolwiek, niektóre badania wskazują, że otyłość u Inuitów ma mniejszy wpływ na ryzyko zaburzeń sercowo-naczyniowych niż w innych populacjach. Związane jest to z genetycznie uwarunkowanym przystosowaniem do kumulacji tkanki tłuszczowej, dającej ochronę przed arktycznym zimnem.
Tylko w jednym jak do tej pory badaniu udało wykazać się zależność między rodzajem spożywanej diety a ryzykiem zaburzeń kardiometabolicznych. Pokazano, że osoby spożywające dietę „marketową" (niskiej jakości mięso, żywność przetworzona, słodkie płatki, dużo olejów roślinnych) są prawie 1,5 razy bardziej narażeni choroby sercowo naczyniowe [OR 1,44, 95% CI], 2,5 razy bardziej narażeni na niedokrwienie mięśnia sercowego [OR 2,27, 95% CI] i 1,5 razy bardziej narażeni na nadciśnienie [OR 1,36, 95% CI] w porównaniu do diety bogatej w tłuszcze rybie i ubogiej w cukry proste.

Oleje rybie czy oczyszczone kwasy tłuszczowe omega-3?

Omega-3 z oleju rybiego, kwas eikozapantaenowy (EPA) i kwas dokozaheksaenowy (DHA) trafiają do konsumentów w jednej z dwóch postaci: pełnej kompozycji retriglicerydów lub wyizolowanych estrów etylowych. Jednym z najbardziej kontrowersyjnych i dyskutowanych kwestii dotyczących jakości oleju rybiego jest to, która forma oleju jest najlepsza – retrójglicerydy (rTG) czy estry etylowe (EE)?

W jakiej formie występują długołańcuchowe kwasy tłuszczowe omega-3, gdy wchłaniamy je wraz z posiłkami rybnymi? Odpowiedzią są trójglicerydy. W istocie, ponad 98% wszystkich spożywanych tłuszczów ma postać trójglicerydów.

Koszt a przyswajalność

Formy estrów etylowych suplementów kwasów tłuszczowych omega-3 stają się coraz bardziej powszechne na rynku ze względu na koszty: są tańsze w produkcji niż oleje w formie triglicerydów. **Przemysł stworzył estry etylowe**, ponieważ są one wygodniejszą i bardziej elastyczną, z perspektywy producenta, formą niż trójglicerydy. Mają znacznie wyższą temperaturę wrzenia i są łatwiejsze w obróbce podczas przetwarzania w celu dystrybucji suplementów.

Głównym celem destylacji molekularnej, stosowanej w produkcji olejów rybich, jest usunięcie zanieczyszczeń przemysłowych (np. metali ciężkich, dioksyn i polichlorowanych bifenyli) obecnych w tkankach rybich oraz koncentracja cząsteczek omega-3, głównie EPA i DHA.
Badania wykazały, że estry etylowe są najmniej dostępnymi biologicznie formami kwasów omega-3 w porównaniu z formami rTG i/lub mięsem rybim[370]. Po zakończeniu oczyszczania w procesie mikrodestylacji, dlaczego producent miałby pozostawić je w formie EE? **KOSZT**.

Proces przekształcania EE z oleju rybnego z powrotem w TG jest kosztowny. Koszty oleju luzem w przypadku koncentratów rTG są zazwyczaj o **30-40%** wyższe niż w przypadku koncentratów EE.

Mikrodestylacja

Estry etylowe są wytwarzane w reakcji surowego oleju rybiego w postaci wolnych kwasów tłuszczowych z etanolem (alkoholem przemysłowym) w celu wytworzenia syntetycznego substratu. W warunkach próżni, mieszaninę następnie destyluje się na gorąco, a powstały kondensat jest stężonym roztworem estru etylowego omega-3. Stężenie kwasu tłuszczowego omega-3 zależy od zmiennych procesu destylacji, ale zwykle daje 50-70% roztwór omega-3[371].

Proces przekształcania TG w EE jest konieczny z technicznego punktu widzenia w produkcji koncentratów oleju rybnego w celu oczyszczenia oleju. Jednak po zakończeniu tego procesu destylacji molekularnej istnieje możliwość pozostawienia kwasów tłuszczowych **w wolnej postaci, przyłączonych do szkieletu alkoholu etylowego lub ponownego przyłączenia ich do szkieletu glicerydowego (retrójglicerydów).**

Metabolizm

W postaci EE brakuje szkieletu glicerydowego. Wolne kwasy tłuszczowe są wychwytywane przez enterocyty (nabłonek jelita) i muszą zostać ponownie przekształcone w TG, aby mogły być transportowane do krwi[372]. Tłuszcze są przechowywane i transportowane w organizmie w postaci trójglicerydów.

Badania pokazują, że po spożyciu cząsteczki kwasu tłuszczowego omega-3 w postaci trójglicerydów, kwasy tłuszczowe są wycinane ze szkieletu glicerydowego, następnie szkielet i kwasy tłuszczowe są wchłaniane przez komórki nabłonka jelita i natychmiast ponownie przyłączane, tworząc naturalny trójgliceryd[370].

Potwierdza to nasze własne rozumienie ludzkiej fizjologii: gdy estry etylowe są spożywane, są one przetwarzane w wątrobie, skąd usuwany jest etanol, a organizm musi następnie przebudować powstałe w ten sposób wolne kwasy tłuszczowe z powrotem w trójglicerydy. Trawione EE wytwarzają wolne kwasy tłuszczowe oraz etanol. Jest to z pewnością mniej wydajny proces wchłaniania w porównaniu z bezpośrednim przyjmowaniem trójglicerydów w postaci naturalnej, ponieważ forma EE musi zostać ponownie przekształcona w organizmie z powrotem do formy TG. Opóźnienie resyntezy TG sugeruje, że transport do krwi jest bardziej wydajny w naturalnych olejach rybich TG w porównaniu z EE[371, 373, 374]. Ponadto to opóźnienie resyntezy TG w olejach na bazie EE powoduje uwalnianie alkoholu etylowego i może następnie powodować stres oksydacyjny poprzez uwalnianie wolnych rodników, poza uwalnianiem etanolu[375].

Biodostępność różnych formulacji omega-3 została badana przez Dyerberga i wsp., []. Siedemdziesięciu dwóm zdrowym ochotnikom przydzielono do podawania przez dwa tygodnie: oleju na bazie retrójglicerydów, oleju zawierającego estry etylowe kwasów tłuszczowych, oleju rybiego lub oleju z wątroby dorsza. Stężenie EPA i DHA było najwyższe w grupie spożywającej olej rTG, a najniższe w grupie spożywającej tran z wątroby dorsza[370].

Podobne badanie wykazało również, że tylko 20% kwasów omega-3 w standardowym estrze etylowym zostało wchłoniętych, chyba że zostały one przyjęte z posiłkiem o wysokiej zawartości tłuszczu, który trzykrotnie podniósł poziom wchłaniania do 60%[370]. W przeciwieństwie do tego, wchłanianie innych kwasów omega-3 (EPA i DHA) pochodzących z ryb w ich naturalnej formie trójglicerydowej było znacznie większe w obu kontekstach (wraz z dietą wysokotłuszczową i bez): wchłanianie DHA było równie skuteczne w przypadku niskotłuszczowych posiłków i posiłków o wysokiej zawartości tłuszczu, podczas gdy wchłanianie EPA przez uczestników wzrosło z już wysokiego 69% do 90%, gdy przyjmowano je z posiłkiem o dużej zawartości tłuszczu[370].

Dowody sugerują, że oleje rybie w formie retrójglicerydów są lepiej wchłaniane w porównaniu z estrami etylowymi omega-3. Naturalny olej rybi rTG dostarcza około 50% więcej EPA i DHA do osocza w porównaniu z olejami EE, formy rTG EPA i DHA okazały się być o 48% i 36% lepiej wchłaniane niż formy EE, stwierdzono także, że włączanie EPA do lipidów osocza jest znacznie gorsze i trwa dłużej przy podawaniu jako EE[376]. Oleje rybie omega-3 w postaci EE są znacznie mniej stabilne niż te w naturalnej formie rTG i łatwo się utleniają. Kinetykę utleniania DHA jako EE lub jako TG oceniano przez pomiar stężenia tlenu znajdującego się w górnej przestrzeni naczynia reakcyjnego z formami TG i EE[373]. Forma EE DHA była bardziej reaktywna i szybko ulegała utlenieniu, co dowodzi, że oleje rybie EE są znacznie mniej stabilne i łatwiej wytwarzają szkodliwe produkty utleniania[373]. Ponadto porównywano także stabilność oleju zawierającego DHA w formie fosfolipidów i w postaci EE. Po 10-tygodniowym okresie utleniania olej EE DHA rozkładał się o 33% szybciej[373].

Efekty uboczne spożywania obu form tłuszczów rybich

Estry etylowe:

Etanol w postaci EE MUSI zostać przefiltrowany przez wątrobę. Jak już wspomniano, kiedy estry etylowe są spożywane, są one przetwarzane w wątrobie, gdzie usuwany jest etanol, a organizm musi następnie przebudować powstałe wolne kwasy tłuszczowe z powrotem w trójglicerydy. Każda forma filtrowania alkoholu przez wątrobę niesie ze sobą ryzyko wystąpienia skutków ubocznych. Najczęstsze skutki uboczne: odbijanie, infekcje, objawy grypopodobne, rozstrój żołądka, zmiana poczucia smaku, ból pleców i wysypka skórna. Faktycznie, opisy efektów uwalniania etanolu z postaci estrów etylowych oleju rybiego można zaobserwować w sekcji dotyczącej zdarzeń niepożądanych leków na bazie estrów etylowych omega-3. Niektóre z tych działań niepożądanych obejmują zapach ciała, wymioty, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, zapalenie trzustki, i hipertrójglicerydemię (co paradoksalnie jest problemem klinicznym, z powodu którego przepisywane są tego typu leki). Wszystkie te skutki uboczne są wynikiem toksyczności etanolu uwalnianego z tej wysoce stężonej formy estrów lipidowych.

Trójglicerydy:

ŻADNE.

Prawie wszystkie dowody kliniczne wskazujące na korzyści omega-3 odnoszą się do spożycia ryb. Tłuszcze obecne w organizmach ryb występują w formie trójglicerydów. W naturze NIE występują ryby z estrami etylowymi. Aby uzyskać maksymalne korzyści dla organizmu, także człowiek powinien spożywać olej rybi w tej samej formie co ryby.

Estry etylowe są obecne w ludzkim łańcuchu pokarmowym od około **30 lat**.

Kwasy tłuszczowe w formie trójglicerydów były spożywane bezpiecznie i z wielką korzyścią przez różnego rodzaju organizmy od około 600 milionów lat.

Podsumowanie:

1. Tłuszcze to zróżnicowana grupa substancji odżywczych, będąca podstawą większości najważniejszych procesów zachodzących we wszystkich komórkach Organizmu Człowieka.
2. Spożywane tłuszcze są niezbędne dla prawidłowego funkcjonowania błon komórkowych, wielu procesów metabolicznych, oraz ścieżek sygnałowych.
3. Z punktu widzenia statystycznego mieszkańca Europy, tłuszcze wyższe i wielonienasycone kwasy tłuszczowe omega-3 są jedynymi składnikami odżywczymi, których dostarcza się w niewystarczających ilościach.
4. Przyjmowanie odpowiednich ilości powyższych tłuszczów wiąże się z nieporównywalnie większymi korzyściami dla zdrowia niż spożywanie tłuszczów nasyconych i jednonienasyconych, których nadmierne spożycie powoduje zaburzenia funkcji organizmu i rozwój stanów chorobowych.
5. Organizm dysponujący odpowiednimi ilościami kwasów tłuszczowych EPA i DHA omega-3 jest w stanie wytworzyć szereg prozdrowotnych efektów regulacyjnych, stojących w kontraście do tych wywoływanych przez inne kwasy tłuszczowe, w tym omega-6, które są bezpośrednią przyczyną nasilenia stanów zapalnych organizmu.
6. Kwasy tłuszczowe zawarte w oleju rybim mają ogromny wpływ na utrzymanie zdrowia układu nerwowego i wywołanie efektów prozdrowotnych w chorobach neurodegeneracyjnych oraz tych o podłożu psychicznym. Szczególną rolę odgrywa tutaj kwas nerwonowy.
7. Wyniki badań naukowych jasno wskazują na konieczność radykalnej zmiany w stosunku spożywanych ilości wyższych wielonienasyconych kwasów tłuszczowych omega-6 do omega-3, przy jednoczesnym, jak najniższym spożyciu tłuszczów nasyconych i tłuszczów trans.
8. Konsekwencje pozytywnych efektów spożycia tłuszczów rybich są wyraźnie widoczne w populacjach takich jak Inuici i mieszkańcy Okinawy i wysokie spożycie tłuszczów rybich w tych populacjach nie jest związane z objawami typowymi dla otyłości (mimo posiadnia grubej tkanki tłuszczowej) i innymi efektami szkodliwymi dla zdrowia.

Jak wykazano, tłuszcze pełnią o wiele ważniejsze funkcje w naszym organizmie niż można się spodziewać i nie ograniczają się jedynie do bycia dobrym źródłem energii. Aby jednak osiągnąć maksymalne korzyści płynące z ich spożywania, warto zadbać o wzbogacenie swojej diety o tłuszcze najbardziej wartościowe dla zdrowia. Tylko otrzymujący kompletną kompozycję tłuszczów zgodnych ze swoją fizjologią i genetyką Organizm Człowieka jest w stanie funkcjonować na najwyższym możliwym poziomie, zarówno zdrowy, jak i w czasie choroby. Najkorzystniejszymi źródłami tych tłuszczów są ryby i owoce morza oraz oleje z nich pozyskiwane.

BioMarine®Medical Immuno & Neuro Lipids – unikatowa kompozycja tłuszczów rybich

Najskuteczniejsze uzupełnienie codziennej diety o wszystkie niezbędne składniki olejów rybich, nieosiągalne inną dietą, osiągnąć można poprzez stosowanie ich unikalnej kompozycji w postaci żywności specjalnego przeznaczenia medycznego **BioMarine®Medical Immuno & Neuro Lipids**. W jego skład wchodzą:

- **BioMarine®** - olej z wątrób czterech gatunków rekinów głębinowych z południowo-zachodniego Oceanu Spokojnego i Morza Tasmana
- **BioCardine® Omega-3** - olej z mięśni sardynek, sardeli, i makreli z Południowego Oceanu Spokojnego
- **BioNeuro® Omega-3** - olej z mięśni ryb gatunków sardelowatych, śledziowatych i tuńczyków z obszaru Oceanu Indyjskiego i zachodniego Oceanu Spokojnego
- **Tran OLAVA®** - olej z wątroby dorsza pacyficznego z obszaru Morza Beringa

To specjalistyczna **kompozycja wyższych tłuszczów budulcowych** (tłuszczów złożonych: **skwalenu, alkiloglicerolu, witamin A (retinol) i D_3**, wyższych nienasyconych kwasów tłuszczowych: **6 grupy omega-3: DHA + DPA + HPA + EPA + ETA + ETE, 2 grupy omega-9: NA, GA**). **BioMarine®Medical Immuno & Neuro Lipids** to jedyny preparat na bazie olejów rybich o tak szerokich wskazaniach do stosowania, co wykazały **24 lata pracy naukowo-badawczej** i **44 wielokierunkowe i wieloośrodkowe badania naukowe u pacjentów** leczonych z powodu: *infekcji, nowotworów, paradontozy, chorób autoimmunologicznych (m. in. reumatoidalnego zapalenia stawów, łuszczycy, atopowego zapalenia skóry, stwardnienia rozsianego), choroby wieńcowej i schizofrenii*.

O istotności uzupełnienia diety o niezbędne składniki tłuszczowe świadczy rekomendacja dietetyków klinicznych Wojewódzkiego Wielospecjalistycznego Centrum Onkologii i Traumatologii im. M. Kopernika w Łodzi, odpowiedzialnych za żywienie pacjentów onkologicznych dla **BioMarine®Medical**. Rekomendacja udzielona została po przeprowadzeniu interwencji żywieniowej **BioMarine®Medical** u pacjentów z zaawansowanym rakiem płuca, u których wystąpiła poprawa kondycji organizmu,w poprawił się apetyt i koloryt skóry, utrzymały się dobre wyniki morfologii krwi, ustąpiły objawy depresji wraz z terminowym przeprowadzeniem leczenia.

Bibliografia

1. Feingold KR, Grunfeld C. Introduction to Lipids and Lipoproteins. [Updated 2018 Feb 2]. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-.
2. Black PN, Sandoval A, Arias-Barrau E, DiRusso CC. Targeting the fatty acid transport proteins (FATP) to understand the mechanisms linking fatty acid transport to metabolism. Immunol Endocr Metab Agents Med Chem. 2009;9(1):11-17.
3. Grasselli E, Voci A, Demori I, et al. Triglyceride Mobilization from Lipid Droplets Sustains the Anti-Steatotic Action of Iodothyronines in Cultured Rat Hepatocytes. Front Physiol. 2016;6:418. Published 2016 Jan 12.
4. Lara-Castro C, Garvey WT. Intracellular lipid accumulation in liver and muscle and the insulin resistance syndrome. Endocrinol Metab Clin North Am. 2008;37(4):841-856.
5. Perona JS. Membrane lipid alterations in the metabolic syndrome and the role of dietary oils. Biochim Biophys Acta Biomembr. 2017;1859(9 Pt B):1690-1703.
6. Zhang M, Mileykovskaya E, Dowhan W. Cardiolipin is essential for organization of complexes III and IV into a supercomplex in intact yeast mitochondria. J Biol Chem 2005;280:29403–29408.
7. Bratton DL, Fadok VA, Richter DA, Kailey JM, Guthrie LA, Henson PM. Appearance of phosphatidylserine on apoptotic cells requires calcium-mediated nonspecific flip-flop and is enhanced by loss of the aminophospholipid translocase. J Biol Chem 1997;272: 26159–26165.
8. Bevers E, Comfurius P, van Rijn J, Hemker H, Zwaal R. Generation of prothrombin-converting activity and the exposure of phosphatidylserine at the outer surface of platelets. Eur J Biochem 1982;122:429–436.
9. Siniossoglou S. Phospholipid metabolism and nuclear function: roles of the lipin family of phosphatidic acid phosphatases. Biochim Biophys Acta 2013;1831:575–581.
10. Pellon-Maison M, Montanaro MA, Coleman RA, Gonzalez-Baro MR. Mitochondrial glycerol-3-P acyltransferase 1 is most active in outer mitochondrial membrane but not in mitochondrial associated vesicles (MAV). Biochim Biophys Acta 2007;1771:830–838.
11. Wendel AA, Lewin TM, Coleman RA. Glycerol-3-phosphate acyltransferases: rate limiting enzymes of triacylglycerol biosynthesis. Biochim Biophys Acta 2009;1791:501–506.
12. Stone SJ, Vance JE. Phosphatidylserine synthase-1 and -2 are localized to mitochondria-associated membranes. J Biol Chem 2000;275:34534–34540.
13. Vance JE, Tasseva G. Formation and function of phosphatidylserine and phosphatidylethanolamine in mammalian cells. Biochim Biophys Acta 2013;1831:543–554.
14. Borkenhagen LF, Kennedy EP, Fielding L. Enzymatic formation and decarboxylation of phosphatidylserine. J Biol Chem 1961;236:PC28–PC32.
15. Vance DE, Vance JE. Phospholipid biosynthesis in eukaryotes. In: Vance DE, Vance JE, editors. Biochemistry of Lipids, Lipoproteins and Membranes. Amsterdam: Elsevier; 2008, pp. 213–244.
16. Kennedy EP, Weiss SB. The function of cytidine coenzymes in the biosynthesis of phospholipids. J Biol Chem 1956;222:193–214.
17. Vance DE. Physiological roles of phosphatidylethanolamine N-methyltransferase. Biochim Biophys Acta 2013;1831:626–632.
18. Vance DE. Phospholipid methylation in mammals: from biochemistry to physiological function. Biochim Biophys Acta 2014;1838:1477–1487.
19. Tafesse FG, Ternes P, Holthuis JC. The multigenic sphingomyelin synthase family. J Biol Chem 2006;281:29421–29425.
20. Claypool SM, Koehler CM. The complexity of cardiolipin in health and disease. Trends Biochem Sci 2012;37:32–41.
21. Schlame M. Cardiolipin remodeling and the function of tafazzin. Biochim Biophys Acta 2013;1831:582–588
22. Chevallier J, Chamoun Z, Jiang G, Prestwich G, Sakai N, Matile S, Parton RG, Gruenberg J. Lysobisphosphatidic acid controls endosomal cholesterol levels. J Biol Chem 2008;283:27871–27880.
23. Waite M, Roddick V, Thornburg T, King L, Cochran F. Conversion of phosphatidylglycerol to lyso(bis)phosphatidic acid by alveolar macrophages. FASEB J 1987;1:318–325.
24. Da Silva-Santi, L.G.; Antunes, M.M.; Caparroz-Assef, S.M.; Carbonera, F.; Masi, L.N.; Curi, R.; Visentainer, J.V.; Bazotte, R.B. Liver Fatty Acid Composition and Inflammation in Mice Fed with High-Carbohydrate Diet or High-Fat Diet. Nutrients 2016, 8, 682.
25. Calder, P.C.; Ahluwalia, N.; Brouns, F.; Buetler, T.; Clement, K.; Cunningham, K.; Esposito, K.; Jonsson, L.S.; Kolb, H.; Lansink, M.; et al. Dietary factors and low-grade inflammation in relation to overweight and obesity. Br. J. Nutr. 2011, 106, S5–S78.
26. Cnop, M. Fatty acids and glucolipotoxicity in the pathogenesis of Type 2 diabetes. Biochem. Soc. Trans. 2008, 36, 348–352.
27. Johnson, L.; Mander, A.P.; Jones, L.R.; Emmett, P.M.; Jebb, S.A. Energy-dense, low-fiber, high-fat dietary pattern is associated with increased fatness in childhood. Am. J. Clin. Nutr. 2008, 87, 846–854.
28. Vaittinen, M.; Mannisto, V.; Kakela, P.; Agren, J.; Tiainen, M.; Schwab, U.; Pihlajamaki, J. Interorgan cross talk between fatty acid metabolism, tissue inflammation, and FADS2 genotype in humans with obesity. Obesity 2017, 25, 545–552.
29. Rocha, D.M.; Bressan, J.; Hermsdorff, H.H. The role of dietary fatty acid intake in inflammatory gene expression: A critical review. Sao Paulo Med. J. 2017, 135, 157–168.
30. Zhang, Y.; Chua, S., Jr. Leptin Function and Regulation. Compr. Physiol. 2017, 8, 351–369.
31. Carbone, F.; La Rocca, C.; Matarese, G. Immunological functions of leptin and adiponectin. Biochimie 2012, 94, 2082–2088.
32. Jimenez-Gomez, Y.; Lopez-Miranda, J.; Blanco-Colio, L.M.; Marin, C.; Perez-Martinez, P.; Ruano, J.; Paniagua, J.A.; Rodriguez, F.; Egido, J.; Perez-Jimenez, F. Olive oil and walnut breakfasts reduce the postprandial inflammatory response in mononuclear cells compared with a butter breakfast in healthy men. Atherosclerosis 2009, 204, e70–e76.
33. Lundman, P.; Boquist, S.; Samnegard, A.; Bennermo, M.; Held, C.; Ericsson, C.G.; Silveira, A.; Hamsten, A.; Tornvall, P. A high-fat meal is accompanied by increased plasma interleukin-6 concentrations. Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis. 2007, 17, 195–202.
34. Raatz, S.K.; Conrad, Z.; Jahns, L.; Belury, M.A.; Picklo, M.J. Modeled replacement of traditional soybean and canola oil with high-oleic varieties increases monounsaturated fatty acid and reduces both saturated fatty acid and polyunsaturated fatty acid intake in the US adult population. Am. J. Clin. Nutr. 2018, 108, 594–602.
35. Shively, C.A.; Appt, S.E.; Vitolins, M.Z.; Uberseder, B.; Michalson, K.T.; Silverstein-Metzler, M.G.; Register, T.C. Mediterranean versus Western Diet Effects on Caloric Intake, Obesity, Metabolism, and Hepatosteatosis in Nonhuman Primates. Obesity 2019, 27, 777–784.
36. Martin-Pelaez, S.; Mosele, J.I.; Pizarro, N.; Farras, M.; de la Torre, R.; Subirana, I.; Perez-Cano, F.J.; Castaner, O.; Sola, R.; Fernandez-Castillejo, S.; et al. Effect of virgin olive oil and thyme phenolic compounds on blood lipid profile: Implications of human gut microbiota. Eur. J. Nutr. 2017, 56, 119–131.
37. Wang, Z.; Zhao, Y. Gut microbiota derived metabolites in cardiovascular health and disease. Protein Cell 2018, 9, 416–431.
38. Trichopoulou, A.; Katsouyanni, K.; Gnardellis, C. The traditional Greek diet. Eur. J. Clin. Nutr. 1993, 47, S76–S81.
39. De Pergola, G.; D'Alessandro, A. Influence of Mediterranean Diet on Blood Pressure. Nutrients 2018, 10, 1700.
40. Esposito, K.; Maiorino, M.I.; Bellastella, G.; Panagiotakos, D.B.; Giugliano, D. Mediterranean diet for type 2 diabetes: Cardiometabolic benefits. Endocrine 2017, 56, 27–32.
41. Tuttolomondo, A.; Simonetta, I.; Daidone, M.; Mogavero, A.; Ortello, A.; Pinto, A. Metabolic and Vascular Effect of the Mediterranean Diet. Int. J. Mol. Sci. 2019, 20, 4716.
42. Widmer, R.J.; Flammer, A.J.; Lerman, L.O.; Lerman, A. The Mediterranean diet, its components, and cardiovascular disease. Am. J. Med. 2015, 128, 229–238. [CrossRef]
43. Cesari, F.; Sofi, F.; Molino Lova, R.; Vannetti, F.; Pasquini, G.; Cecchi, F.; Marcucci, R.; Gori, A.M.; Macchi, C. Aging process, adherence to Mediterranean diet and nutritional status in a large cohort of nonagenarians: Effects on endothelial progenitor cells. Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis. NMCD 2018, 28, 84–90. [CrossRef]
44. Paniagua, J.A.; Gallego de la Sacristana, A.; Romero, I.; Vidal-Puig, A.; Latre, J.M.; Sanchez, E.; Perez-Martinez, P.; Lopez-Miranda, J.; Perez-Jimenez, F. Monounsaturated fat-rich diet prevents central body fat distribution and decreases postprandial adiponectin expression induced by a carbohydrate-rich diet in insulin-resistant subjects. Diabetes Care 2007, 30, 1717–1723.
45. Mika, A.; Sikorska-Wisniewska, M.; Malgorzewicz, S.; Stepnowski, P.; Debska-Slizien, A.; Sledzinski, T.; Chmielewski, M. Potential contribution of monounsaturated fatty acids to cardiovascular risk in chronic kidney disease. Pol. Arch. Intern. Med. 2018, 128, 755–763.
46. Capurso A, Capurso C. Hemostasis and Thrombosis. Principles of Nutrigenetics and Nutrigenomics2020. p. 361-9.
47. Incalza MA, D'Oria R, Natalicchio A, Perrini S, Laviola L, Giorgino F. Oxidative stress and reactive oxygen species in endothelial dysfunction associated with cardiovascular and metabolic diseases. Vascul Pharmacol. 2018;100:1-19.
48. Tsoupras A, Lordan R, Zabetakis I. Inflammation and Cardiovascular Diseases. The Impact of Nutrition and Statins on Cardiovascular Diseases2019. p. 53-117.
49. Olas B. Biochemistry of blood platelet activation and the beneficial role of plant oils in cardiovascular diseases. Adv Clin Chem. 2020;95:219-43.
50. Nowak JZ. Przeciwzapalne „prowygaszeniowe" pochodne wielonienasyconych kwasów tłuszczowych omega 3 i omega 6* Anti-inflammatory pro-resolving derivatives of omega-3 and omega-6 polyunsaturated fatty acids. Postepy Hig Med Dosw (online). 2010;64:115-32.
51. Dona M, Fredman G, Schwab JM, Chiang N, Arita M, Goodarzi A, et al. Resolvin E1, an EPA-derived mediator in whole blood, selectively counterregulates leukocytes and platelets. Blood. 2008;112(3):848-55.
52. Miller GJ. Dietary fatty acids and the haemostatic system. Atherosclerosis. 2005;179(2):213-27.
53. Gao LG, Cao J, Mao QX, Lu XC, Zhou XL, Fan L. Influence of omega-3 polyunsaturated fatty acid-supplementation on platelet aggregation in humans: a meta-analysis of randomized controlled trials. Atherosclerosis. 2013;226(2):328-34.
54. McEwen BJ, Morel-Kopp MC, Chen W, Tofler GH, Ward CM. Effects of omega-3 polyunsaturated fatty acids on platelet function in healthy subjects and subjects with cardiovascular disease. Semin Thromb Hemost. 2013;39(1):25-32.
55. Paes AMA, Gaspar RS, Fuentes E, Wehinger S, Palomo I, Trostchansky A. Lipid Metabolism and Signaling in Platelet Function. Adv Exp Med Biol. 2019;1127:97-115.

56. He K, Liu K, Daviglus ML, Jenny NS, Mayer-Davis E, Jiang R, et al. Associations of dietary long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids and fish with biomarkers of inflammation and endothelial activation (from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis [MESA]). Am J Cardiol. 2009;103(9):1238-43.
57. Mason RP, Dawoud H, Jacob RF, Sherratt SCR, Malinski T. Eicosapentaenoic acid improves endothelial function and nitric oxide bioavailability in a manner that is enhanced in combination with a statin. Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie. 2018;103:1231-7.
58. Yamagata K. Prevention of Endothelial Dysfunction and Cardiovascular Disease by n-3 Fatty Acids-Inhibiting Action on Oxidative Stress and Inflammation. Current pharmaceutical design. 2020.
59. Hashimoto M, Hossain S, Shido O. Docosahexaenoic acid but not eicosapentaenoic acid withstands dietary cholesterol-induced decreases in platelet membrane fluidity. Mol Cell Biochem. 2006;293(1-2):1-8.
60. Larson MK, Tormoen GW, Weaver LJ, Luepke KJ, Patel IA, Hjelmen CE, et al. Exogenous modification of platelet membranes with the omega-3 fatty acids EPA and DHA reduces platelet procoagulant activity and thrombus formation. Am J Physiol Cell Physiol. 2013;304(3):C273-9.
61. McEwen BJ, Morel-Kopp MC, Tofler GH, Ward CM. The effect of omega-3 polyunsaturated fatty acids on fibrin and thrombin generation in healthy subjects and subjects with cardiovascular disease. Semin Thromb Hemost. 2015;41(3):315-22.
62. Kacik M, Olivan-Viguera A, Kohler R. Modulation of K(Ca)3.1 channels by eicosanoids, omega-3 fatty acids, and molecular determinants. PLoS One. 2014;9(11):e112081.
63. DeFilippis AP, Rai SN, Cambon A, Miles RJ, Jaffe AS, Moser AB, et al. Fatty acids and TxA(2) generation, in the absence of platelet-COX-1 activity. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2014;24(4):428-33.
64. Adili R, Hawley M, Holinstat M. Regulation of platelet function and thrombosis by omega-3 and omega-6 polyunsaturated fatty acids. Prostaglandins Other Lipid Mediat. 2018;139:10-8.
65. Bäck M. Omega-3 fatty acids in atherosclerosis and coronary artery disease. Future Science OA. 2017;3(4):FSO236.
66. Sheikh O, Vande Hei AG, Battisha A, Hammad T, Pham S, Chilton R. Cardiovascular, electrophysiologic, and hematologic effects of omega-3 fatty acids beyond reducing hypertriglyceridemia: as it pertains to the recently published REDUCE-IT trial. Cardiovasc Diabetol. 2019;18(1):84.
67. Fredman G, Van Dyke TE, Serhan CN. Resolvin E1 regulates adenosine diphosphate activation of human platelets. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2010;30(10):2005-13.
68. Larson MK, Shearer GC, Ashmore JH, Anderson-Daniels JM, Graslie EL, Tholen JT, et al. Omega-3 fatty acids modulate collagen signaling in human platelets. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. 2011;84(3-4):93-8.
69. Łacheta D, Olejarz W, Włodarczyk M, Nowicka G. Effect of docosahexaenoic acid (DHA) and eicosapentaenoic acid (EPA) on the regulation of vascular endothelial cell function. Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej. 2019;73:467-75.
70. Yamagata K. Docosahexaenoic acid regulates vascular endothelial cell function and prevents cardiovascular disease. Lipids Health Dis. 2017;16(1):118.
71. Wang TM, Chen CJ, Lee TS, Chao HY, Wu WH, Hsieh SC, et al. Docosahexaenoic acid attenuates VCAM-1 expression and NF-kappaB activation in TNF-alpha-treated human aortic endothelial cells. J Nutr Biochem. 2011;22(2):187-94.
72. Liu KL, Yang YC, Yao HT, Chia TW, Lu CY, Li CC, et al. Docosahexaenoic acid inhibits inflammation via free fatty acid receptor FFA4, disruption of TAB2 interaction with TAK1/TAB1 and downregulation of ERK-dependent Egr-1 expression in EA.hy926 cells. Mol Nutr Food Res. 2016;60(2):430-43.
73. Din JN, Sarma J, Harding SA, Lyall K, Newby DE, Flapan AD. Effect of omega-3 fatty acid supplementation on endothelial function, endogenous fibrinolysis and platelet activation in patients with a previous myocardial infarction: a randomised controlled trial. BMJ Open. 2013;3(9):e003054.
74. Chen H. EPA and DHA attenuate ox-LDL-induced expression of adhesion molecules in human coronary artery endothelial cells via protein kinase B pathway. Journal of Molecular and Cellular Cardiology. 2003;35(7):769-75.
75. Qureshi AW, Altamimy R, El Habhab A, El Itawi H, Farooq MA, Zobairi F, et al. Ageing enhances the shedding of splenocyte microvesicles with endothelial pro-senescent effect that is prevented by a short-term intake of omega-3 PUFA EPA:DHA 6:1. Biochem Pharmacol. 2020;173:113734.
76. Holub BJ. Dietary fish oils containing eicosapentaenoic acid and the prevention of atherosclerosis and thrombosis. CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne. 1988;139(5):377-81.
77. Li X, Steiner M. Dose response of dietary fish oil supplementations on platelet adhesion. Arteriosclerosis and thrombosis: a journal of vascular biology. 1991;11(1):39-46.
78. Marginean A, Banescu C, Scridon A, Dobreanu M. Anti-platelet Therapy Resistance - Concept, Mechanisms and Platelet Function Tests in Intensive Care Facilities. J Crit Care Med (Targu Mures). 2016;2(1):6-15.
79. Gong Y, Lin M, Piao L, Li X, Yang F, Zhang J, et al. Aspirin enhances protective effect of fish oil against thrombosis and injury-induced vascular remodelling. British journal of pharmacology. 2015;172(23):5647-60.
80. Baum SJ, Scholz KP. Rounding the corner on residual risk: Implications of REDUCE-IT for omega-3 polyunsaturated fatty acids treatment in secondary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease. Clin Cardiol. 2019.
81. Mason RP, Libby P, Bhatt DL. Emerging Mechanisms of Cardiovascular Protection for the Omega-3 Fatty Acid Eicosapentaenoic Acid. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2020;40(5):1135-47.
82. Gomez Candela C, Bermejo Lopez L, Kohen V. Importance of a balanced omega 6/omega 3 ratio for the maintenanceof health. Nutritional recommendations. Nutr Hosp. 2011;26(2):323-6.
83. DiNicolantonio JJ, J OK. Importance of maintaining a low omega-6/omega-3 ratio for reducing platelet aggregation, coagulation and thrombosis. Open Heart. 2019;6(1):e001011.
84. Miśkowiec D, Kasprzak JD. Postępy farmakoterapii w prewencji chorób serca–skuteczne leki, nieskuteczne suplementy. Dane z ostatnich kongresów AHA i ACC. Folia Cardiologica. 2019;14(6):648-54.
85. Abdelhamid AS, Brown TJ, Brainard JS, Biswas P, Thorpe GC, Moore HJ, et al. Omega-3 fatty acids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. Cochrane Database Syst Rev. 2020;3:CD003177.
86. Zhu Y, Bo Y, Liu Y. Dietary total fat, fatty acids intake, and risk of cardiovascular disease: a dose-response meta-analysis of cohort studies. Lipids Health Dis. 2019;18(1):91.
87. Poreba M, Mostowik M, Siniarski A, Golebiowska-Wiatrak R, Malinowski KP, Haberka M, et al. Treatment with high-dose n-3 PUFAs has no effect on platelet function, coagulation, metabolic status or inflammation in patients with atherosclerosis and type 2 diabetes. Cardiovasc Diabetol. 2017;16(1):50.
88. Bagge A, Schott U, Kander T. High-dose omega-3 fatty acids have no effect on platelet aggregation or coagulation measured with static and flow-based aggregation instruments and Sonoclot; an observational study in healthy volunteers. Scand J Clin Lab Invest. 2018:1-7.
89. Sut A, Pytel M, Zadrozny M, Golanski J, Rozalski M. Polyphenol-rich diet is associated with decreased level of inflammatory biomarkers in breast cancer patients. Rocz Panstw Zakl Hig. 2019;70(2):177-84.
90. Sut A, Chizynski K, Rozalski M, Golanski J. Dietary intake of omega fatty acids and polyphenols and its relationship with the levels of inflammatory markers in men with chronic coronary syndrome after percutaneous coronary intervention. Kardiol Pol. 2020;78(2):117-23.
91. Song J, Hu M, Li C, Yang B, Ding Q, Wang C, et al. Dose-dependent effects of fish oil on cardio-metabolic biomarkers in healthy middle-aged and elderly Chinese people: a double-blind randomized controlled trial. Food Funct. 2018;9(6):3235-43.
92. Hasturk H, Abdallah R, Kantarci A, Nguyen D, Giordano N, Hamilton J, et al. Resolvin E1 (RvE1) Attenuates Atherosclerotic Plaque Formation in Diet and Inflammation-Induced Atherogenesis. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2015;35(5):1123-33.
93. Din JN, Sarma J, Harding SA, Lyall K, Newby DE, Flapan AD. Effect of omega-3 fatty acid supplementation on endothelial function, endogenous fibrinolysis and platelet activation in patients with a previous myocardial infarction: a randomised controlled trial. BMJ Open. 2013;3(9):e003054-e.
94. Mackay I, Ford I, Thies F, Fielding S, Bachoo P, Brittenden J. Effect of Omega-3 fatty acid supplementation on markers of platelet and endothelial function in patients with peripheral arterial disease. Atherosclerosis. 2012;221(2):514-20.
95. Isaksen T, Evensen LH, Johnsen SH, Jacobsen BK, Hindberg K, Braekkan SK, et al. Dietary intake of marine n-3 polyunsaturated fatty acids and future risk of venous thromboembolism. Res Pract Thromb Haemost. 2019;3(1):59-69.
96. Zheng X, Jia R, Li Y, Liu T, Wang Z. Omega-3 fatty acids reduce post-operative risk of deep vein thrombosis and pulmonary embolism after surgery for elderly patients with proximal femoral fractures: a randomized placebo-controlled, double-blind clinical trial. Int Orthop. 2020.
97. Merritt RJ, Bhardwaj V, Jami MM. Fish oil and COVID-19 thromboses. J Vasc Surg Venous Lymphat Disord. 2020.
98. Rogero MM, Leao MC, Santana TM, Pimentel M, Carlini GCG, da Silveira TFF, et al. Potential benefits and risks of omega-3 fatty acids supplementation to patients with COVID-19. Free Radic Biol Med. 2020;156:190-9.
99. Szymanska P, Rozalski M, Wilczynski M, Golanski J. SYSTEMIC IMMUNE-INFLAMMATION INDEX (SII) AND NEUTROPHIL TO LYMPHOCYTE RATIO (NLR) ARE USEFUL MARKERS FOR ASSESSING EFFECTS OF ANTI-INFLAMMATORY DIET IN PATIENTS BEFORE CORONARY ARTERY BYPASS GRAFTING. Rocz Panstw Zakl Hig. 2021;72(3).
100. Lamon-Fava S, So J, Mischoulon D, Ziegler TR, Dunlop BW, Kinkead B, et al. Dose- and time-dependent increase in circulating anti-inflammatory and pro-resolving lipid mediators following eicosapentaenoic acid supplementation in patients with major depressive disorder and chronic inflammation. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. 2021;164:102219.
101. Kapoor K, Alfaddagh A, Al Rifai M, Bhatt DL, Budoff MJ, Nasir K, et al. Association Between Omega-3 Fatty Acid Levels and Risk for Incident Major Bleeding Events and Atrial Fibrillation: MESA. J Am Heart Assoc. 2021;10(11):e021431.
102. Nissen SE, Lincoff AM, Wolski K, Ballantyne CM, Kastelein JJP, Ridker PM, et al. Association Between Achieved omega-3 Fatty Acid Levels and Major Adverse Cardiovascular Outcomes in Patients With High Cardiovascular Risk: A Secondary Analysis of the STRENGTH Trial. JAMA Cardiol. 2021.
103. Harris WS, Tintle NL, Imamura F, Qian F, Korat AVA, Marklund M, et al. Blood n-3 fatty acid levels and total and cause-specific mortality from 17 prospective studies. Nat Commun. 2021;12(1):2329.
104. Issemann I, Green S. Activation of a member of the steroid hormone receptor superfamily by peroxisome proliferators. Nature. 1990; 347(6294):645–650.
105. Gottlicher M, Widmark E, Li Q, Gustafsson JA. Fatty acids activate a chimera of the clofibric acidactivated receptor and the glucocorticoid receptor. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 1992; 89(10):4653–4657.

106. Keller H, Dreyer C, Medin J, Mahfoudi A, Ozato K, Wahli W. Fatty acids and retinoids control lipid metabolism through activation of peroxisome proliferator-activated receptor-retinoid X receptor heterodimers. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 1993; 90(6):2160–2164.

107. Kliewer SA, Sundseth SS, Jones SA, Brown PJ, Wisely GB, Koble CS, et al. Fatty acids and eicosanoids regulate gene expression through direct interactions with peroxisome proliferatoractivated receptors alpha and gamma. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 1997; 94(9):4318–4323.

108. Xu HE, Lambert MH, Montana VG, Parks DJ, Blanchard SG, Brown PJ, et al. Molecular recognition of fatty acids by peroxisome proliferator-activated receptors. Molecular cell. 1999; 3(3):397–403.

109. Zoete V, Grosdidier A, Michielin O. Peroxisome proliferator-activated receptor structures: ligand specificity, molecular switch and interactions with regulators. Biochimica et Biophysica Acta. 2007; 1771(8):915–925.

110. Nielsen R, Pedersen TA, Hagenbeek D, Moulos P, Siersbaek R, Megens E, Denissov S, Borgesen M, Francoijs KJ, Mandrup S, Stunnenberg HG. Genome-wide profiling of PPARgamma:RXR and RNA polymerase II occupancy reveals temporal activation of distinct metabolic pathways and changes in RXR dimer composition during adipogenesis. Genes Dev . 2008; 22:2953–2967.

111. Willson TM, Brown PJ, Sternbach DD, Henke BR. The PPARs: from orphan receptors to drug discovery. J Med Chem. 2000; 43:527–550.

112. Rodríguez-Cruz M, Tovar AR, Palacios GB, Del Prado M, Torres N. Synthesis of long-chain polyunsaturated fatty acids in lactating mammary gland: role of Delta 5 and Delta 6 desaturases, SREBP-1, PPARalpha, and PGC-1. J Lipid Res 2006;47:553–560.

113. Braissant O, Foufelle F, Scotto C, Dauça M, Wahli W. Differential expression of peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs): tissue distribution of PPAR-alpha, -beta, and-gamma in the adult rat. Endocrinology 1996;137:354–66.

114. Alaynick WA. Nuclear receptors, mitochondria and lipid metabolism. Mitochondrion 2008;8:329–37.

115. Rosen ED, Sarraf P, Troy AE, Bradwin G, Moore K, Milstone DS, Spiegelman BM, Mortensen RM. PPAR gamma is required for the differentiation of adipose tissue in vivo and in vitro. Mol Cell 1999;4:611–17.

116. Finck BN, Lehman JJ, Leone TC, Welch MJ, Bennett MJ, Kovacs A, Han X, Gross RW, Kozak R, Lopaschuk GD, Kelly DP. The cardiac phenotype induced by PPARalpha overexpression mimics that caused by diabetes mellitus. J Clin Invest 2002;109:121–30.

117. Feige JN, Gelman L, Michalik L, Desvergne B, Wahli W. From molecular action to physiological outputs: Peroxisome proliferator-activated receptors are nuclear receptors at the crossroads of key cellular functions. Prog Lipid Res 2006;45:120-59.

118. Fields AP, Murray NR. Protein kinase C isozymes as therapeuthic targets for treatment of human cancers. Advance in Enzyme Regulation. 2008; 48:166–178.

119. Rozengurt E. Protein kinase D signaling: multiple biological functions in health and disease. Physiology (Bethesda). 2011; 26(1):23–33.

120. Zhao Y, Joshi-Barve S, Barve S, Chen LH. Eicosapentaenoic acid prevents LPS-induced TNFalpha expression by preventing NF-kappaB activation. Journal of the American College of Nutrition. 2004; 23:71–78.

121. Novak TE, Babcock TA, Jho DH, Helton WS, Espat NJ. NF-kappa B inhibition by omega -3 fatty acids modulates LPS-stimulated macrophage TNF-alpha transcription. America Journal of Physiology. Lung Cellular and Molecular Physiology. 2003; 284:L84–89. [PubMed: 12388359]

122. Lee JY, Hwang DH. The modulation of inflammatory gene expression by lipids: mediation through Toll-like receptors. Molecular Cells. 2006; 21:174–185.

123. Munford RS, Hall CL. Detoxification of bacterial lipopolysaccharides (endotoxins) by a human neutrophil enzyme. Science. 1986; 234:203–205.

124. Lee JY, Sohn KH, Rhee SH, Hwang D. Saturated fatty acids, but not unsaturated fatty acids, induce the expression of cyclooxygenase-2 mediated through Toll-like receptor 4. Journal of Biolical Chemistry. 2001; 276:16683–166689.

125. Lee JY, Plakidas A, Lee WH, Heikkinen A, Chanmugam P, Bray G, et al. Differential modulation of Toll-like receptors by fatty acids: preferential inhibition by n-3 polyunsaturated fatty acids. Journal of Lipid Research. 2003; 44:479–486.

126. Lee HK, Dunzendorfer S, Soldau K, Tobias PS. Double-stranded RNA-mediated TLR3 activation is enhanced by CD14. Immunity. 24:153–163.

127. Nakahira K, Kim HP, Geng XH, Nakao A, Wang X, Murase N, et al. Carbon monoxide differentially inhibits TLR signaling pathways by regulating ROS-induced trafficking of TLRs to lipid rafts. The Journal of Experimental Medicine. 2006; 203:2377–2389.

128. Horton JD, Shah NA, Warrington JA, Anderson NN, Park SW, Brown MS, et al. Combined analysis of oligonucleotide microarray data from transgenic and knockout mice identifies direct SREBP target genes. Procedings Nationational Academy of Sciences of United State of America. 2003; 100:12027–12032.

129. Xu X, Jae SS, Jong GP, Ann HL. Transcriptional control of hepatic lipid metabolism by SREBP and ChREBP. Semin Liver Dis 2013;33:301–11.

130. Rodríguez-Cruz M, González RS, Maldonado J, López-Alarcón M, Bernabe-García M. The effect of gestational age on expression of genes involved in uptake, trafficking and synthesis of fatty acids in the rat placenta. Gene 2016;591(2):403–10.

131. Rawson RB, DeBose-Boyd R, Goldstein JL, Brown MS. Failure to cleave sterol regulatory element-binding proteins (SREBPs) causes cholesterol auxotrophy in Chinese hamster ovary cells with genetic absence of SREBP cleavage-activating protein. The Journal of Biological Chemistry . 1999; 274:28549–28556. [PubMed: 10497220]

132. Matsuda M, Korn BS, Hammer RE, Moon YA, Komuro R, Horton JD, et al. SREBP cleavageactivating protein (SCAP) is required for increased lipid synthesis in liver induced by cholesterol deprivation and insulin elevation. Genes & Development. 2001; 15:1206–1216.

133. Espenshade PJ, Cheng D, Goldstein JL, Brown MS. Autocatalytic processing of site-1 protease removes propeptide and permits cleavage of sterol regulatory element-binding proteins. The Journal of Biological Chemistry. 1999; 274:22795–22804.

134. Yang T, Espenshade PJ, Wright ME, Yabe D, Gong Y, Aebersold R, et al. Crucial step in cholesterol homeostasis: sterols promote binding of SCAP to INSIG-1, a membrane protein that facilitates retention of SREBPs in ER. Cell. 2002; 110:489–500.

135. Radhakrishnan A, Sun LP, Kwon HJ, Brown MS, Goldstein JL. Direct binding of cholesterol to the purified membrane region of SCAP: mechanism for a sterol-sensing domain. Molecular Cell. 2004; 15:259–268.

136. Nohturfft A, Yabe D, Goldstein JL, Brown MS, Espenshade PJ. Regulated step in cholesterol feedback localized to budding of SCAP from ER membranes. Cell. 2000; 102:315–323.

137. Rodríguez-Cruz M, González RS, García AM, López-Alarcón M. Coexisting role of fasting or feeding and dietary lipids in the control of gene expression of enzymes involved in the synthesis of saturated, monounsaturated and polyunsaturated fatty acids. Gene 2012;496(1):28-36.

138. González RS, Rodríguez-Cruz M, Maldonado J, Saavedra FJ. Role of maternal tissue in the synthesis of polyunsaturated fatty acids in response to a lipid-deficient diet during pregnancy and lactation in rats. Gene 2014;549(1):7-23.

139. Qin Y, Dalen KT, Gustafsson JA, Nebb HI. Regulation of hepatic fatty acid elongase 5 by LXRalpha-SREBP-1c. Biochim Biophys Acta 2009;1791:140–7.

140. Sekiya M, Yahagi N, Matsuzaka T, Najima Y, Nakakuki M, Nagai R, Ishibashi S, Osuga J, Yamada N, Shimano H. Polyunsaturated fatty acids ameliorate hepatic steatosis in obese mice by SREBP-1 suppression. Hepatology 2003;38:1529–39.

141. Manzano N, Torres TA. Mecanismos de acción de las proteínas que se unen a los elementos regulatorios de esteroles (SREBPs) en la biosíntesis de colesterol y ácidos grasos. Rev Invest Clin 2002;54:143–153.

142. Rodríguez-Cruz M, Sánchez R, Sánchez A, Kelleher SL, Sánchez MF, Maldonado J, López Alarcón M. Participation of mammary gland in the long-chain polyunsaturated fatty acid synthesis during pregnancy and lactation: role of srebp-1c desaturases and elongases. Biochim Biophys Acta 2011:1811:284–93.

143. Xu J, Nakamura MT, Cho HP, Clarke SD. Sterol regulatory element binding protein-1 expression is suppressed by dietary polyunsaturated fatty acids. A mechanism for the coordinate suppression of lipogenic genes by polyunsaturated fats. J Biol Chem 1999;274:23577–83.

144. Blair HA, Dhillon S. Omega-3 carboxylic acids (Epanova®): A review of its use in patients with severe hypertriglyceridemia. Am J Cardiovasc Drugs 2014;14:393-400.

145. Shaikh NA, Yantha J, Shaikh S, Laidlaw M, Rowe W, Ali A, Jackowski G. Correction of Long Chain Omega-3 Fatty Acid Deficiency With a Unique Omega-3 Formulation is Associated With a Significant Reduction in Atherogenic Index of Plasma in Hypertriglyceridemic Patients: Results of the VASCAZEN-REVEAL Trial. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2014;34(Suppl 1):A589-A589.

146. Shih HM, Liu Z, Towle HC. Two CACGTG motifs with proper spacing dictate the carbohydrate regulation of hepatic gene transcription. J Biol Chem 1995;270:21991–7.

147. Iizuka K, Bruick RK, Liang G, Horton JD, Uyeda K. Deficiency of carbohydrate response element binding protein (ChREBP) reduces lipogenesis as well as glycolysis. Proc Natl Acad Sci USA 2004;101:7281–6.

148. Kawaguchi T, Osatomi K, Yamashita H, Kabashima T, Uyeda K. Mechanism for fatty acid "sparing" effect on glucose-induced transcription: regulation of carbohydrate-responsive element binding protein by AMP-activated protein kinase. J Biol Chem 2002;277:3829–35.

149. Dentin R, Benhamed F, Pégorier JP, Foufelle F, Viollet B, Vaulont S, Girard J, Postic C. Polyunsaturated fatty acids suppress glycolytic and lipogenic genes through the inhibition of ChREBP nuclear protein translocation. J Clin Invest 2005;115:2843–54.

150. Xu J, Christian B, Jump DB. Regulation of rat hepatic L-pyruvate kinase promoter composition and activity by glucose, n-3 polyunsaturated fatty acids, and peroxisome proliferator-activated receptor-alpha agonist. J Biol Chem. 2006 Jul 7;281(27):18351-62.

151. Calzadilla Bertot L, Adams LA. The Natural Course of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. Int J Mol Sci. 2016 May 20;17(5):774.

152. Tosi F, Sartori F, Guarini P, Olivieri O, Martinelli N. Delta-5 and delta-6 desaturases: crucial enzymes in polyunsaturated fatty acid-related pathways with pleiotropic influences in health and disease. Adv Exp Med Biol. 2014;824:61-81.

153. Jump, DB.; Depner, CM.; Tripathy, S.; Lytle, KA.; Potential for Dietary ω-3 Fatty Acids to Prevent Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Reduce the Risk of Primary Liver Cancer, Advances in Nutrition, Volume 6, Issue 6, November 2015, Pages 694–702,

154. Toshimitsu K, Matsuura B, Ohkubo I, Niiya T, Furukawa S, Hiasa Y, Kawamura M, Ebihara K, Onji M. Dietary habits and nutrient intake in non-alcoholic steatohepatitis. Nutrition. 2007 Jan;23(1):46-52.

155. Kalupahana, NS.; Claycombe, KJ.; Moustaid-Moussa, N.; (n-3) Fatty Acids Alleviate Adipose Tissue Inflammation and Insulin Resistance: Mechanistic Insights, Advances in Nutrition, Volume 2, Issue 4, July 2011, Pages 304–316,

156. Ibrahim SH, Kohli R, Gores GJ. Mechanisms of lipotoxicity in NAFLD and clinical implications. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2011 Aug;53(2):131-40.
157. Feldstein AE. Novel insights into the pathophysiology of nonalcoholic fatty liver disease. Semin Liver Dis. 2010 Nov;30(4):391-401.
158. Neuschwander-Tetri, B.A. (2010), Hepatic lipotoxicity and the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis: The central role of nontriglyceride fatty acid metabolites. Hepatology, 52: 774-788.
159. Bugianesi, E., McCullough, A.J. and Marchesini, G. (2005), Insulin resistance: A metabolic pathway to chronic liver disease. Hepatology, 42: 987-1000.
160. Scorletti E, Byrne CD. Omega-3 fatty acids, hepatic lipid metabolism, and nonalcoholic fatty liver disease. Annu Rev Nutr. 2013;33:231-48.
161. Todorčević M, Hodson L. The Effect of Marine Derived n-3 Fatty Acids on Adipose Tissue Metabolism and Function. J Clin Med. 2015 Dec 31;5(1):3.
162. Nobili V, Alisi A, Musso G, Scorletti E, Calder PC, Byrne CD. Omega-3 fatty acids: Mechanisms of benefit and therapeutic effects in pediatric and adult NAFLD. Crit Rev Clin Lab Sci. 2016;53(2):106-20.
163. Horton JD, Goldstein JL, Brown MS. SREBPs: activators of the complete program of cholesterol and fatty acid synthesis in the liver. J Clin Invest. 2002 May;109(9):1125-31.
164. Lambert JE, Ramos-Roman MA, Browning JD, Parks EJ. Increased de novo lipogenesis is a distinct characteristic of individuals with nonalcoholic fatty liver disease. Gastroenterology. 2014 Mar;146(3):726-35.
165. Paglialunga S, Dehn CA. Clinical assessment of hepatic de novo lipogenesis in non-alcoholic fatty liver disease. Lipids Health Dis. 2016 Sep 17;15(1):159.
166. Botolin D, Wang Y, Christian B, Jump DB. Docosahexaneoic acid (22:6,n-3) regulates rat hepatocyte SREBP-1 nuclear abundance by Erk- and 26S proteasome-dependent pathways. J Lipid Res. 2006 Jan;47(1):181-92.
167. Cani PD, Amar J, Iglesias MA, Poggi M, Knauf C, Bastelica D, Neyrinck AM, Fava F, Tuohy KM, Chabo C, Waget A, Delmée E, Cousin B, Sulpice T, Chamontin B, Ferrières J, Tanti JF, Gibson GR, Casteilla L, Delzenne NM, Alessi MC, Burcelin R. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. Diabetes. 2007 Jul;56(7):1761-72.
168. Costantini L, Molinari R, Farinon B, Merendino N. Impact of Omega-3 Fatty Acids on the Gut Microbiota. Int J Mol Sci. 2017 Dec 7;18(12):2645.
169. Watson H, Mitra S, Croden FC, Taylor M, Wood HM, Perry SL, Spencer JA, Quirke P, Toogood GJ, Lawton CL, Dye L, Loadman PM, Hull MA. A randomised trial of the effect of omega-3 polyunsaturated fatty acid supplements on the human intestinal microbiota. Gut. 2018 Nov;67(11):1974-1983.
170. Bellentani S, Dalle Grave R, Suppini A, Marchesini G; Fatty Liver Italian Network. Behavior therapy for nonalcoholic fatty liver disease: The need for a multidisciplinary approach. Hepatology. 2008 Feb;47(2):746-54.
171. St George A, Bauman A, Johnston A, Farrell G, Chey T, George J. Independent effects of physical activity in patients with nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology. 2009 Jul;50(1):68-76.
172. Ratziu V, Giral P, Jacqueminet S, Charlotte F, Hartemann-Heurtier A, Serfaty L, Podevin P, Lacorte JM, Bernhardt C, Bruckert E, Grimaldi A, Poynard T; LIDO Study Group. Rosiglitazone for nonalcoholic steatohepatitis: one-year results of the randomized placebo-controlled Fatty Liver Improvement with Rosiglitazone Therapy (FLIRT) Trial. Gastroenterology. 2008 Jul;135(1):100-10.
173. Ratziu V, Charlotte F, Bernhardt C, Giral P, Halbron M, Lenaour G, Hartmann-Heurtier A, Bruckert E, Poynard T; LIDO Study Group. Long-term efficacy of rosiglitazone in nonalcoholic steatohepatitis: results of the fatty liver improvement by rosiglitazone therapy (FLIRT 2) extension trial. Hepatology. 2010 Feb;51(2):445-53.
174. Lomonaco R, Ortiz-Lopez C, Orsak B, Webb A, Hardies J, Darland C, Finch J, Gastaldelli A, Harrison S, Tio F, Cusi K. Effect of adipose tissue insulin resistance on metabolic parameters and liver histology in obese patients with nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology. 2012 May;55(5):1389-97.
175. Musso G, Gambino R, Cassader M, Pagano G. A meta-analysis of randomized trials for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology. 2010 Jul;52(1):79-104.
176. Nakade Y, Murotani K, Inoue T, Kobayashi Y, Yamamoto T, Ishii N, Ohashi T, Ito K, Fukuzawa Y, Yoneda M. Ezetimibe for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease: A meta-analysis. Hepatol Res. 2017 Dec;47(13):1417-1428.
177. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, McCullough A, Diehl AM, Bass NM, Neuschwander-Tetri BA, Lavine JE, Tonascia J, Unalp A, Van Natta M, Clark J, Brunt EM, Kleiner DE, Hoofnagle JH, Robuck PR; NASH CRN. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. N Engl J Med. 2010 May 6;362(18):1675-85.
178. Murphy CE, Rodgers PT. Effects of thiazolidinediones on bone loss and fracture. Ann Pharmacother. 2007 Dec;41(12):2014-8.
179. Dietrich M, Jacques PF, Pencina MJ, Lanier K, Keyes MJ, Kaur G, Wolf PA, D'Agostino RB, Vasan RS. Vitamin E supplement use and the incidence of cardiovascular disease and all-cause mortality in the Framingham Heart Study: Does the underlying health status play a role? Atherosclerosis. 2009 Aug;205(2):549-53.
180. Flavin R, Zadra G, Loda M. Metabolic alterations and target therapies in prostate cancer. The Journal of Pathology. 2011; 223(2):283–294.
181. Grammatikos S, Harvey M, Subbaiah PV, Victor T, Miller W. Loos of fatty acid Δ-6 desaturating ability in human mammary epithelial cells that express an activated c-Ha-ras-oncogen. International Journal of Oncology. 1995; 6(5):1039–1046.
182. Sinclair, HM. And History of essential fatty acids. In: Horrobin, DF., editor. Omega-6 Essential Fatty acids: Pathophysiology and roles in Clinical Medicine. Alan R Liss, Inc; 1990. p. 1-20
183. Duplus E, Glorian M, Forest C. Fatty acid regulation of gene transcription. The journal of Biological Chemistry, 275 (40), 30749-30752);(Huang, ZH., Gu, D., Mazzone, T. (2004) Oleic acid modulates the post-translational glycosylation of macrophage ApoE to increase its secretion. The Journal of Biological Chemistry. 2000; 279(28):29195–29201.
184. Pegorier JP, Le May C, Girard J. Control of gene expression by fatty acids. The Journal of Nutrition. 2004; 1348(9):24445S–24495S.
185. Yin Y, Russell RG, Dettin LE, Bai R, Wei ZL, Kozikowski AP, et al. Peroxisome proliferatoractivated receptor delta and gamma agonists differentially alter tumor differentiation and progression during mammary carcinogenesis. Cancer Research. 2005; 65:3950–3957.
186. Stephen RL, Gustafsson MC, Jarvis M, Tatoud R, Marshall BR, Knight D, et al. Activation of peroxisome proliferator-activated receptor delta stimulates the proliferation of human breast and prostate cancer cell lines. Cancer Research. 2004; 64:3162–3170.
187. Glinghammar B, Skogsberg J, Hamsten A, Ehrenborg E. PPARdelta activation induces COX-2 gene expression and cell proliferation in human hepatocellular carcinoma cells. Biochemica et Biophysica Research Communication. 2003; 308:361–368.
188. Le May C, Pineau T, Bigot K, Kohl C, Girard J, Pegorier JP. Reduced hepatic fatty acid oxidation in fasting PPAR alpha-null mice is due to impaired mitochondrial hydroxymethylglutaryl-CoA synthase gene expression. FEBS Letters. 2002; 475(3):163–166.
189. Grommes C, Landreth GE, Heneka MT. Antineoplastic effects of peroxisome proliferatoractivated receptor gamma agonists. Lancet Oncology. 2004; 5(7):119–129.
190. Larsson SC, Kumlin M, Ingelman-Sunderg M, Wolk A. Dietary long-chain n-3 fatty acids for prevention of cancer: a review of potential mechanisms. The American Journal of Clinical Nutrition. 2004; 79(6):935–945.
191. Bagga D, Anders HJ, Glaspy JA. Long-chain n-3-to-n-6 polyunsaturated fatty acid ratios in breast adipose tissue from women with and without breast cancer. Nutrition and Cancer. 2002; 42(2): 180–185.
192. Liang B, Wang S, Ye YJ, Yang XD, et al. Impact of postoperative omega-3 fatty acidsupplemented parenteral nutrition on clinical outcomes and immunomodulations in colorectal cancer patients. World Jo urnal of Gastroenterology: WJG. 2008; 14(15):2434–2439.
193. G. Saher, B. Brugger, C. Lappe-Siefke, W. Mobius, R. Tozawa, M.C. Wehr, F. Wieland, S. Ishibashi, K.A. Nave, High cholesterol level is essential for myelin membrane growth, Nat. Neurosci. 8 (2005) 468–475.
194. B. Garbay, A.M. Heape, F. Sargueil, C. Cassagne, Myelin synthesis in the peripheral nervous system, Prog. Neurobiol. 61 (2000) 267–304.
195. G. Gopalakrishnan, A. Awasthi, W. Belkaid, O. De Faria Jr., D. Liazoghli, D.R. Colman, A.S. Dhaunchak, Lipidome and proteome map of myelin membranes, J. Neurosci. Res. 91 (2013) 321–334.
196. C. Lohmann, E. Schachmann, T. Dandekar, C. Villmann, C.M. Becker, Developmental profiling by mass spectrometry of phosphocholine containing phospholipids in the rat nervous system reveals temporo-spatial gradients, J. Neurochem. 114 (2010)6621119–1134.
197. D.H. Mauch, K. Nagler, S. Schumacher, C. Goritz, E.C. Muller, A. Otto, F.W. Pfrieger,CNS synaptogenesis promoted by glia-derived cholesterol, Science 294 (2001)1354–1357.
198. I. Bjorkhem, V. Leoni, S. Meaney, Genetic connections between neurological disorders and cholesterol metabolism, J. Lipid Res. 51 (2010) 2489–2503.
199. J.A. Porter, K.E. Young, P.A. Beachy, Cholesterol modification of hedgehog signaling proteins in animal development, Science 274 (1996) 255–259.
200. K.S. Ho, M.P. Scott, Sonic hedgehog in the nervous system: functions, modifications and mechanisms, Curr. Opin. Neurobiol. 12 (2002) 57–63.
201. P. Mannella, R.D. Brinton, Estrogen receptor protein interaction with phos-673phatidylinositol 3-kinase leads to activation of phosphorylated Akt and extracellular signal-regulated kinase 1/2 in the same population of cortical neurons: a unified mechanism of estrogen action, J. Neurosci. 26 (2006) 9439–9447.
202. A. Nadal, M. Diaz, M.A. Valverde, The estrogen trinity: membrane, cytosolic, and nuclear effects, News Physiol. Sci. 16 (2001) 251–255.
203. R.C. Melcangi, L.M. Garcia-Segura, A.G. Mensah-Nyagan, Neuroactive steroids: state of the art and new perspectives, Cell. Mol. Life Sci. 65 (2008) 777–797.
204. I. Roglio, S. Giatti, M. Pesaresi, R. Bianchi, G. Cavaletti, G. Lauria, L.M. Garcia-Segura, R.C. Melcangi, Neuroactive steroids and peripheral neuropathy, Brain Res. Rev. 57682(2008) 460–469.
205. E.G. Lund, J.M. Guileyardo, D.W. Russell, cDNA cloning of cholesterol 24-hydroxylase, a mediator of cholesterol homeostasis in the brain, Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 96 (1999) 7238–7243.
206. I. Bjorkhem, Crossing the barrier: oxysterols as cholesterol transporters and metabolic modulators in the brain, J. Intern. Med. 260 (2006) 493–508.
207. S. Theofilopoulos, Y. Wang, S.S. Kitambi, P. Sacchetti, K.M. Sousa, K. Bodin, J. Kirk, C. Salto, M. Gustafsson, E.M. Toledo, K. Karu, J.A. Gustafsson, K.R. Steffensen, P. Ernfors, J. Sjovall, W.J. Griffiths, E. Arenas, Brain endogenous liver X receptor ligands selectively promote midbrain neurogenesis, Nat. Chem. Biol. 9 (2013)692126–133.
208. T.M. Jeitner, I. Voloshyna, A.B. Reiss, Oxysterol derivatives of cholesterol in neurodegenerative disorders, Curr. Med. Chem. 18 (2011) 1515–1525.
209. J.L. Goldstein, R.A. DeBose-Boyd, M.S. Brown, Protein sensors for membrane sterols, Cell 124 (2006) 35–46.
210. J.M. Lehmann, S.A. Kliewer, L.B. Moore, T.A. Smith-Oliver, B.B. Oliver, J.L. Su, S.S. Sundseth, D.A. Winegar, D.E. Blanchard, T.A. Spencer, T.M. Willson, Activation of the nuclear receptor LXR by oxysterols defines a new hormone response pathway, J. Biol. Chem. 272 (1997) 3137–3140.
211. S. Andersson, N. Gustafsson, M. Warner, J.A. Gustafsson, Inactivation of liver X receptor beta leads to adult-onset motor neuron degeneration in male mice, Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 102 (2005) 3857–3862.

212. X. Fan, H.J. Kim, D. Bouton, M. Warner, J.A. Gustafsson, Expression of liver X receptor beta is essential for formation of superficial cortical layers and migration of later-born neurons, Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 105 (2008) 13445–13450.

213. L. Wang, G.U. Schuster, K. Hultenby, Q. Zhang, S. Andersson, J.A. Gustafsson, Liver X receptors in the central nervous system: from lipid homeostasis to neuronal degeneration, Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 99 (2002) 13878–13883.

214. M. Shafaati, M. Olin, A. Bavner, H. Pettersson, B. Rozell, S. Meaney, P. Parini, I. Bjorkhem, Enhanced production of 24S-hydroxycholesterol is not sufficient to drive liver X receptor target genes in vivo, J. Intern. Med. 270 (2011) 377–387.

215. N. Noguchi, Y. Saito, Y. Urano, Diverse functions of 24(S)-hydroxycholesterol in the brain, Biochem. Biophys. Res. Commun. 446 (2014) 692–696.

216. S.M. Paul, J.J. Doherty, A.J. Robichaud, G.M. Belfort, B.Y. Chow, R.S. Hammond, D.C. Crawford, A.J. Linsenbardt, H.J. Shu, Y. Izumi, S.J. Mennerick, C.F. Zorumski, The717major brain cholesterol metabolite 24(S)-hydroxycholesterol is a potent allosteric modulator of N-methyl-D-aspartate receptors, J.Neurosci. 33 (2013) 17290–17300.

217. Y. Urano, S. Ochiai, N. Noguchi, Suppression of amyloid-beta production by 24S- hydroxycholesterol via inhibition of intracellular amyloid precursor protein trafficking, FASEB J. 27 (2013) 4305–4315.

218. E. Hudry, D. Van Dam, W. Kulik, P.P. De Deyn, F.S. Stet, O. Ahouansou, A. Benraiss, A. Delacourte, P. Bougneres, P. Aubourg, N. Cartier, Adeno-associated virus gene therapy with cholesterol 24-hydroxylase reduces the amyloid pathology before or after the onset of amyloid plaques in mouse models of Alzheimer's disease, Mol. Ther.72618 (2010) 44–53.

219. N. Bogdanovic, L. Bretillon, E.G. Lund, U. Diczfalusy, L. Lannfelt, B. Winblad, D.W. Russell, I. Bjorkhem, On the turnover of brain cholesterol in patients with Alzheimer's disease. Abnormal induction of the cholesterol-catabolic enzyme CYP46 in glial cells, Neurosci. Lett. 314 (2001) 45–48.

220. G. Tian, Q. Kong, L. Lai, A. Ray-Chaudhury, C.L. Lin, Increased expression of cholesterol 24S-hydroxylase results in disruption of glial glutamate transporter EAAT2 association with lipid rafts: a potential role in Alzheimer's disease, J. Neurochem.734113 (2010) 978–989.

221. M.H. Verheijen, N. Camargo, V. Verdier, K. Nadra, A.S. de Preux Charles, J.J. Medard, A. Luoma, M. Crowther, H. Inouye, H. Shimano, S. Chen, J.F. Brouwers, J.B. Helms, M.L. Feltri, L. Wrabetz, D. Kirschner, R. Chrast, A.B. Smit, SCAP is required for timely and proper myelin membrane synthesis, Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 106 (2009)74521383–21388.

222. M.H. Verheijen, R. Chrast, P. Burrola, G. Lemke, Local regulation of fat metabolism in peripheral nerves, Genes Dev. 17 (2003) 2450–2464.

223. R.W. Mitchell, G.M. Hatch, Fatty acid transport into the brain: of fatty acid fables and lipid tails, Prostaglandins Leukot. Essent. Fat. Acids 85 (2011) 293–302.

224. Y. Freund Levi, I. Vedin, T. Cederholm, H. Basun, G. FaxenIrving ,M. Eriksdotter, E. Hjorth, M. Schultzberg, B. Vessby, L.O. Wahlund, N. Salem Jr., J. Palmblad, Transfer of omega-3 fatty acids across the blood–brain barrier after dietary supplementation with a docosahexaenoic acid-rich omega-3 fatty acid preparation in patients with Alzheimer's disease: the OmegAD study, J. Intern. Med. 275 (2014) 428–436.

225. L.F. Barros, Metabolic signaling by lactate in the brain, Trends Neurosci. 36 (2013) 396–404.

226. P. Schonfeld, G. Reiser, Why does brain metabolism not favor burning of fatty acids to provide energy? Reflections on disadvantages of the use of free fatty acids as fuel for brain, J. Cereb. Blood Flow Metab. 33 (2013) 1493–1499.

227. D. Engblom, M. Ek, S. Saha, A. Ericsson-Dahlstrand, P.J. Jakobsson, A. Blomqvist, Prostaglandins as inflammatory messengers across the blood–brain barrier, J. Mol. Med. (Berl) 80 (2002) 5–15.

228. Joffre C., Grégoire S., De Smedt V., Acar N., Bretillon L., Nadjar A., Layé S. Modulation of brain PUFA content in different experimental models of mice. Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids. 2016;114:1–10.

229. Plourde M., Cunnane S.C. Extremely limited synthesis of long chain polyunsaturates in adults: implications for their dietary essentiality and use as supplements. Appl. Physiol. Nutr. Metab. 2007;32(4):619–634.

230. DeMar J.C., Jr, Lee H.J., Ma K., Chang L., Bell J.M., Rapoport S.I., Bazinet R.P. Brain elongation of linoleic acid is a negligible source of the arachidonate in brain phospholipids of adult rats. Biochim. Biophys. Acta. 2006;1761:1050–1059.

231. Alashmali S.M., Hopperton K.E., Bazinet R.P. Lowering dietary n-6 polyunsaturated fatty acids: interaction with brain arachidonic and docosahexaenoic acids. Curr. Opin. Lipidol. 2016;27(1):54–66.

232. Domenichiello A.F., Kitson A.P., Chen C.T., Trépanier M.O., Stavro P.M., Bazinet R.P. The effect of linoleic acid on the whole body synthesis rates of polyunsaturated fatty acids from α-linolenic acid and linoleic acid in free-living rats. J. Nutr. Biochem. 2016;30:167–176.

233. K.I. Strauss, Antiinflammatory and neuroprotective actions of COX2 inhibitors in the injured brain, Brain Behav. Immun. 22 (2008) 285–298.

234. S. Palumbo, F. Bosetti, Alterations of brain eicosanoid synthetic pathway in multiple sclerosis and in animal models of demyelination: role of cyclooxygenase-2, Prostaglandins Leukot. Essent. Fat. Acids 89 (2013) 273–278.

235. C.B. Saper, A.A. Romanovsky, T.E. Scammell, Neural circuitry engaged by prostaglandins during the sickness syndrome, Nat. Neurosci. 15 (2012) 1088–1095.

236. W. Ma, B. St-Jacques, P.C. Duarte, Targeting pain mediators induced by injured nerve-derived COX2 and PGE2 to treat neuropathic pain, Expert Opin. Ther. Targets 16 (2012) 527–540.

237. C.A. Rouzer, L.J. Marnett, Non-redundant functions of cyclooxygenases: oxygenation of endocannabinoids, J. Biol. Chem. 283 (2008) 8065–8069.

238. D.J. Hermanson, N.D. Hartley, J. Gamble-George, N. Brown, B.C. Shonesy, P.J. Kingsley, R.J. Colbran, J. Reese, L.J. Marnett, S. Patel, Substrate-selective COX-2 inhibition decreases anxiety via endocannabinoid activation, Nat. Neurosci. 16 (2013)7831291–1298.

239. K. Yoshikawa, S. Takei, S. Hasegawa-Ishii, Y. Chiba, A. Furukawa, N. Kawamura, M. Hosokawa, D.F. Woodward, K. Watanabe, A. Shimada, Preferential localization of prostamide/prostaglandin F synthase in myelin sheaths of the central nervous system, Brain Res. 1367 (2011) 22–32.

240. N.G. Bazan, Omega-3 fatty acids, pro-inflammatory signaling and neuroprotection, Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care 10 (2007) 136–141.

241. R.R. Ji, Z.Z. Xu, G. Strichartz, C.N. Serhan, Emerging roles of resolvins in the resolution of inflammation and pain, Trends Neurosci. 34 (2011) 599–609.

242. J.E. Vance, Dysregulation of cholesterol balance in the brain: contribution to neurodegenerative diseases, Dis. Model. Mech. 5 (2012) 746–755.

243. G. Cermenati, F. Abbiati, S. Cermenati, E. Brioschi, A. Volonterio, G. Cavaletti, E. Saez, E. De Fabiani, M. Crestani, L.M. Garcia-Segura, R.C. Melcangi, D. Caruso, N. Mitro, Diabetes-induced myelin abnormalities are associated with an altered lipid pattern: protective effects of LXR activation, J. Lipid Res. 53 (2012) 300–310.

244. R.C. Melcangi, I.T. Cavarretta, M. Ballabio, E. Leonelli, A. Schenone, I. Azcoitia, L. Miguel Garcia-Segura, V. Magnaghi, Peripheral nerves: a target for the action of neuroactive steroids, Brain Res. Brain Res. Rev. 48 (2005) 328–338.

245. R.C. Melcangi, L.M. Garcia-Segura, Therapeutic approaches to peripheral neuropathy based on neuroactive steroids, Expert. Rev. Neurother. 6 (2006) 1121–1125.

246. D. Caruso, S. Scurati, O. Maschi, L. De Angelis, I. Roglio, S. Giatti, L.M. Garcia-Segura, R.C. Melcangi, Evaluation of neuroactive steroid levels by liquid chromatography-981tandem mass spectrometry in central and peripheral nervous system: effect of diabetes,Neurochem.Int.52(2008)560–568.

247. M. Pesaresi, O. Maschi, S. Giatti, L.M. Garcia-Segura, D. Caruso, R.C. Melcangi, Sex differences in neuroactive steroid levels in the nervous system of diabetic and non-diabetic rats, Horm. Behav. 57 (2010) 46–55.

248. R.C. Melcangi, S. Giatti, D. Calabrese, M. Pesaresi, G. Cermenati, N. Mitro, B. Viviani,987L.M. Garcia-Segura, D. Caruso, Levels and actions of progesterone and its metabolites in the nervous system during physiological and pathological conditions, Prog. Neurobiol. 113 (2014) 56–69.

249. M.A. Yorek, L.J. Coppey, J.S. Gellett,E.P. Davidson, X. Bing, D.D. Lund, J.S. Dillon, Effect of treatment of diabetic rats with dehydroepiandrosterone on vascular and neural function, Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 283 (2002) E1067–E1075.

250. R.C. Melcangi, A.G. Mensah-Nyagan, Neurosteroids: measurement and pathophysiologic relevance, Neurochem. Int. 52 (2008) 503–505.

251. S. Giatti, M. Pesaresi, G. Cavaletti, R. Bianchi, V. Carozzi, R. Lombardi, O. Maschi, G. Lauria, L.M. Garcia-Segura, D. Caruso, R.C. Melcangi, Neuroprotective effects of a ligand of translocator protein-18 kDa (Ro5-4864) in experimental diabetic neuropathy, Neuroscience 164 (2009) 520–529.

252. G. Cermenati, S. Giatti, G. Cavaletti, R. Bianchi, O. Maschi, M. Pesaresi, F. Abbiati, A. Volonterio, E. Saez, D. Caruso, R.C. Melcangi, N. Mitro, Activation of the liver X receptor increases neuroactive steroid levels and protects from diabetes-induced peripheral neuropathy, J. Neurosci. 30 (2010) 11896–11901.

253. A.F. Macedo, F.C. Taylor, J.P. Casas, A. Adler, D. Prieto-Merino, S. Ebrahim, Unintended effects of statins from observational studies in the general population: systematic review and meta-analysis, BMC Med. 12 (2014) 51

254. Horrocks L.A., and Farooqui A.A. (2004). Docosahexaenoic acid in the diet: its importance in maintenance and restoration of neural membrane function. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. 70:361–372.

255. Yamashima T. (2008). A putative link of PUFA, GPR40 and adult-born hippocampal neurons for memory. Prog. Neurobiol. 84:105–115

256. Ma D., Boneva N.B., Warashina S., Kaplamadzhiev D.B., Mori Y., Nakaya M.A., Kikuchi M., Tonchev A.B., Okano H., and Yamashima T. (2008). Expression of free fatty acid receptor GPR40 in the neurogenic niche of adult monkey hippocampus. Hippocampus 18:326–333

257. Mitchell D.C., Gawrisch K., Litman B.J., and Salem N. Jr. (1998). Why is docosahexaenoic acid essential for nervous system function? Biochem. Soc. Trans. 26:365–370.

258. Wassall S.R., Brzustowicz M.R., Shaikh S.R., Cherezov V., Caffrey M., and Stillwell W. (2004). Order from disorder, corralling cholesterol with chaotic lipids – the role of polyunsaturated lipids in membrane raft formation. Chem. Phys. Lipids 132:79–88.

259. Shaikh S.R., Dumaual A.C., LoCassio D., Siddiqui R.A., and Stillwell W. (2003). Acyl chain unsaturation in PEs modulates phase separation from lipid raft molecules. Biochem. Biophys. Res. Commun. 311:793–796.

260. Zimmer L., Delion-Vancassel S., Durand G., Guilloteau D., Bodard S., Besnard J.C., and Chalon S. (2000). Modification of dopamine neurotransmission in the nucleus accumbens of rats deficient in n-3 polyunsaturated fatty acids. J. Lipid Res. 41:32–40.

261. Calon F., Lim G.P., Morihara T., Yang F.S., Ubeda O., Salem N.J., Frautschy S.A., and Cole G.M. (2005). Dietary n-3 polyunsaturated fatty acid depletion activates caspases and decreases NMDA receptors in the brain of a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. Eur. J. Neurosci. 22:617–626.

262. Berry C.B., Hayes D., Murphy A., Wiessner M., Rauen T., and McBean G.J. (2005). Differential modulation of the glutamate transporters GLT1, GLAST and EAAC1 by docosahexaenoic acid. Brain Res. 1037:123–133.

263. Maccioni R.S., Minoz J.P., and Barbeito L., (2001). The molecular bases of Alzheimer's disease and other neurodegenerative disorders. Arch. Med. Res. 32:367–381.

264. Octave J.N. (2005). Alzheimer disease: cellular and molecular aspects. Bull. Mem. Acad. R. Med. Belg. 160:445–449

265. Russo C., Venezia V., Repetto E., Nizzari M., Violani E., Carlo P., and Schettini G. (2005). The amyloid precursor protein and its network of interacting proteins: physiological and pathological implications. Brain Res. Brain Res. Rev. 48:257–264.

266. Farooqui T., and Farooqui A.A. (2009). Aging: an important factor for the pathogenesis of neurodegenerative diseases. Mechanism Aging Dev. 130:203–215.

267. Kalmijn S., van Boxtel M.P.J., Ocke M., Verschuren W.M.M., Kromhout D., and Launer L.J. (2004). Dietary intake of fatty acids and fish in relation to cognitive performance at middle age. Neurology 62:275–280.

268. Oksman M., Iivonen H., Hogyes E., Amtul Z., Penke B., Leeders I., Broersen L., Lutjohann D., Hartmann T., and Tanila H. (2006). Impact of different saturated fatty acid, polyunsaturated fatty acid and cholesterol containing diets on beta-amyloid accumulation in APP/PS1 transgenic mice. Neurobiol. Dis. 23:563–572.

269. de Wilde, M.C., Leenders, I., Broersen, L.M., Kuipers, A.A.M., van der Beek, E.M., and Kiliaan, A.J. (2003). The omega-3 fatty acid docosahexaenoic acid (DHA) inhibits the formation of b-amyloid in CHO7PA2 cells. 2003 Abstract Viewer/Itinerary Planner, Program No. 730.11

270. Puskas L.G., Kitajka K., Nyakas C., Barcelo-Coblijn G., and Farkas T. (2003). Short-term administration of omega 3 fatty acids from fish oil results in increased transthyretin transcription in old rat hippocampus. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 100:1580–1585.

271. Green, K.N., Martinez-Coria, H., Khashwii, H., Hall, E.B., Yurki-Mauro, K.A., Ellis, L., and LaFerla, F.M. (2007). Dietary docosahexaenoic acid and docosapentaenoic acid ameliorate amyloid-beta and tau pathology via a mechanism involving presenilin 1 levels. J. Neurosci. 27:4385–4395.

272. Morris M.C., Evans D.A., Bienias J.L., Tangney C.C., Bennett D.A., Wilson R.S., Aggarwal N., and Schneider J. (2003). Consumption of fish and n-3 fatty acids and risk of incident Alzheimer disease. Arch. Neurol. 60:940–946.

273. Suzuki H., Morikawa Y., and Takahashi H. (2001). Effect of DHA oil supplementation on intelligence and visual acuity in the elderly. World Rev. Nut. Diet. 88:68–71.

274. Florent, S., Malaplate-Armand, C., Youssef, I., Kriem, B., Koziel, V., Eseanye, M.C., Fifre, A., Sponne, I., Leininger-Muller, B., Olivier, J.L., Pillot, T., and Oster, T. (2006). Docosahexaenoic acid prevents neuronal apoptosis induced by soluble amyloid-b oligomers. J. Neurochem. 96:385–395.

275. Ma O.L., Harris-White M.E., Ubeda O.J., Simmons M., Beech W., Lim G.P., Teter B., Frauchy S.A., and Cole G.M. (2007b). Evidence of Ab- and transgene-dependent defects in ERK-CREB signaling in Alzheimer's models. J. Neurochem. 103:1594–1607.

276. Coleman R.A., Smith W., and Narumiya S. (1994). International Union of Pharmacology classification of prostanoid receptors: properties, distribution, and structure of the receptors and their subtypes. Pharmacol. Rev. 46:205–229.

277. Bazan N.G. (2003). Synaptic lipid signaling: significance of polyunsaturated fatty acids and platelet-activating factor. J. Lipid Res. 44:2221–2233.

278. Young G., and Conquer J. (2005). Omega-3 fatty acids and neuropsychiatric disorders. Reprod Nutr. Dev. 45:1–28.

279. Matsumura K. (2007). Effects of eicosapentaenoic acid on visceral fat and heart rate variability: assessment by power spectral analysis. J. Cardiol. 50:243–251.

280. Song C., and Zhaq S. (2007). Omega-3 fatty acid eicosapentaenoic acid. a new treatment for psychiatric and neurodegenerative diseases: a review of clinical investigations. Expert Opin. Investig. Drugs. 16:1627–1638

281. Puri B.K., Richardson A.J., Horrobin D.F., Easton T., Saeed N., Oatridge A., Hajnal J.V., and Bvdder G.M. (2000). Eicosapentaenoic acid treatment in schizophrenia associated with symptom remission, normalisation of blood fatty acids, reduced neuronal membrane phospholipid turnover and structural brain changes. Int. J. Clin. Pract. 54:57–63.

282. Stahl L.A., Begg D.P., Weisinger R.S., and Sinclair A.J. (2008). The role of omega-3 fatty acids in mood disorders. Curr. Opi. Investig. Drugs 9:57–64.

283. Yao, J.K., van Kammen, D.P., and Welker, J.A. (1994). Red blood cell membrane dynamics in schizophrenia. II. Fatty acid composition. Schizophr. Res. 13: 217–226

284. Sarmiento I.A., Stoll A.L., and Cohen B.M. (2003). The role of essential lipids in the management of bipolar disorders. In: Peet M., Glen L., and Horrobin D.F. (eds.), Phospholipid Spectrum Disorders in Psychiatry and Neurology, pp. 457–462, Marius Press, Carnforth, Lancashire.

285. Severus W.E., Littman .B., and Stoll A.L. (2001). Omega-3 fatty acids, homocysteine, and the increased risk of cardiovascular mortality in major depressive disorder. Harv. Rev. Psychiatry 9:280–293.

286. Song C., Zhang X.Y., and Manku M. (2009). Increased phospholipase A2 activity and inflammatory response but decreased nerve growth factor expression in the olfactory bulbectomized rat model of depression: effects of chronic ethyl-eicosapentaenoate treatment. J. Neurosci. 29:14–22.

287. Stevens L., Zhang W., Peck L., Kuczek T., Grevstad N., Mahon A., Zentall S.S., Arnold L.E., and Burgess J.R. (2003). EFA supplementation in children with in attention, hyperactivity, and other disruptive behaviors. Lipids 38:1007–1021.

288. Richardson A.J. (2004). Long-chain polyunsaturated fatty acids in childhood developmental and psychiatric disorders. Lipids 39:1215–1222.

289. Richardson A.J. (2006). Omega-3 fatty acids in ADHD and related neurodevelopmental disorders. Int. Rev. Psychiatry 18:155–172.

290. Arnold L.E., and DiSilvestro R.A. (2005). Zinc in attention-deficit/hyperactivity disorder. J. Child Adolesc. Psychopharmacol. 15:619–627.

291. Martinez, M. (1992). Tissue levels of polyunsaturated fatty acids during early human development.Journal of Pediatrics, 120(4 Pt 2), S129–138.

292. Barre, D. E., & Holub, B. J. (1992). The effect of borage oil consumption on the composition of individual phospholipids in human platelets.Lipids, 27(5), 315–320.

293. Bettger, W. J., Dimichelle-Ranalli, E., Dillingham, B., & Blackadar, C. B. (2003). Nervonic acid is transferred from the maternal diet to milk and tissues of suckling rat pups.Journal of Nutritional Biochemistry, 14(3), 160–165.

294. Dhobale, M. V., Wadhwani, N., Mehendale, S. S., Pisal, H. R., & Joshi, S. R. (2011).Reduced levels of placental long chain polyunsaturated fatty acids in preterm de-liveries.Prostaglandins, Leukotrienes & Essential Fatty Acids, 85(3–4), 149–153.

295. Li, C., Tan, N., Bi, S., Yin, W., & Zhu, J. (2004). Nervonic acid improves learning memoryability in normal mice and mice with experimental memory impairment.FASEBJournal, 18(4) A579–A579

296. Assies, J., Lieverse, R., Vreken, P., Wanders, R. J. A., & Linszen, D. H. (2001). Significantly reduced docosahexaenoic and docosapentaenoic acid concentrations in erythrocytemembranes from schizophrenic patients compared with a carefully matched controlgroup.Biological Psychiatry, 49(6), 510–522

297. Song, S., Wang, H., Jia, S. S., Man, Q. Q., Qin, B., & Zhang, J. (2018). Analysis of correlation between serum fatty acid profile and cognitive impairment in the elderly.Chinese Journal of Preventive Medicine, 52(6), 636–641.

298. Amminger, G. P., Schäfer, M. R., Klier, C. M., Slavik, J. M., Holzer, I., Holub, M., ... Berk,M. (2012). Decreased nervonic acid levels in erythrocyte membranes predict psy-chosis in help-seeking ultra-high-risk individuals.Molecular Psychiatry, 17(12),1150–1152.

299. Eliton, C., Brucec, D., & Kennedyh, E. (2008). A comparison of the lipid and fatty acidprofiles from the kernels of the fruit (nuts) of Ximenia caffra and Ricinodendronrautanenii from Zimbabwe.Industrial Crops & Products, 27(1), 29–32.

300. Tanaka, K., Shimizu, T., Ohtsuka, Y., Yamashiro, Y., & Oshida, K. (2007). Early dietarytreatments with Lorenzo's oil and docosahexaenoic acid for neurological develop-ment in a case with Zellweger syndrome. Brain & Development, 29(9), 586–589.

301. Lewkowicz N, Piątek P, Namiecińska M, Domowicz M, Bonikowski R, Szemraj J, Przygodzka P, Stasiołek M, Lewkowicz P. Naturally Occurring Nervonic Acid Ester Improves Myelin Synthesis by Human Oligodendrocytes. Cells. 2019 Jul 29;8(8):786.

302. Fats and oils in human nutrition. Report of a Joint FAO/WHO Expert Consultation. Rome, Food and Agriculture Organization of the United Nations, 1994 (FAO Food and Nutrition Paper, No. 57).

303. Auffray, B. (2007). Protection against singlet oxygen, the main actor of sebum squalene peroxidation during sun exposure, using commiphora myrrha essential oil. Int. J. Cosmet. Sci. 29, 23–29.

304. Passi, S., De Pita`, O., Puddu, P., and Littarru, G. P. (2002). Lipophilic antioxidants in human sebum and aging. Free Radic. Res. 36, 471–477.

305. Rao, C. V., Newmark, H. L., and Reddy, B. S. (1998). Chemopreventive effect of squalene on colon cancer. Carcinogenesis 19, 287–290.

306. Kim S.-K., Karadeniz F. Chapter 14—Biological Importance and Applications of Squalene and Squalane. In: Kim S.-K., editor. Advances in Food and Nutrition Research. Volume 65. Academic Press; Cambridge, MA, USA: 2012. pp. 223–233. Marine Medicinal Foods.

307. Kohno, Y., Egawa, Y., Itoh, S., Nagaoka, S., Takahashi, M., and Mukai, K. (1995). Kinetic study of quenching reaction of singlet oxygen and scavenging reaction of free radical by squalene in n-butanol. Biochim. Biophys. Acta 1256, 52–56.

308. Warleta, F., Campos, M., Allouche, Y., Sa´nchez-Quesada, C., Ruiz-Mora, J., Beltra´n, G., and Gaforio, J. J. (2010). Squalene protects against oxidative DNA damage in mcf10a human mammary epithelial cells but not in mcf7 and mda-mb-231 human breast cancer cells. Food Chem. Toxicol. 48, 1092–1100.

309. Van Duuren, B. and Goldschmidt, B. (1976). Cocarcinogenic and tumor-promoting agents in tobacco carcinogenesis. J. Natl. Cancer Inst. 56, 1237–1242.

310. Smith, T. J., Yang, G., Seril, D. N., Liao, J., and Kim, S. (1998). Inhibition of 4- (methylNitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone-induced lung tumorigenesis by dietary olive oil and squalene. Carcinogenesis 19, 703–706.

311. Bhilwade H.N., Tatewaki N., Nishida H., Konishi T. Squalene as novel food factor. Curr. Pharm. Biotechnol. 2010;11:875–880. doi: 10.2174/138920110793262088.

312. Kohno Y., Egawa Y., Itoh S., Nagaoka S., Takahashi M., Mukai K. Kinetic study of quenching reaction of singlet oxygen and scavenging reaction of free radical by squalene in n-butanol. Biochim. Biophys. Acta. 1995;1256:52–56. doi: 10.1016/0005-2760(95)00005-W.

313. O'Sullivan L., Woods J.A., O'Brien N.M. Squalene but not n-3 fatty acids protect against hydrogen peroxide-induced sister chromatid exchanges in Chinese hamster V79 cells. Nutr. Res. 2002;22:847–857. doi: 10.1016/S0271-5317(02)00391-3.

314. Ott D.B., Lachance P.A. Biochemical controls of liver cholesterol biosynthesis. Am. J. Clin. Nutr. 1981;34:2295–2306. doi: 10.1093/ajcn/34.10.2295.
315. Popa I., Băbeanu N., Niță S., Popa O. Squalene-Natural resources applications. Farmacia. 2014;62:840–862.
316. Saudek C.D., Frier B.M., Liu G.C. Plasma squalene: Lipoprotein distribution and kinetic analysis. J. Lipid Res. 1978;19:827–835.
317. Liu G.C., Ahrens E.H., Schreibman P.H., Crouse J.R. Measurement of squalene in human tissues and plasma: Validation and application. J. Lipid Res. 1976;17:38–45.
318. Shimizu N., Ito J., Kato S., Otoki Y., Goto M., Eitsuka T., Miyazawa T., Nakagawa K. Oxidation of squalene by singlet oxygen and free radicals results in different compositions of squalene monohydroperoxide isomers. Sci. Rep. 2018;8:1–9. doi: 10.1038/s41598-018-27455-5.
319. Huang Z.-R., Lin Y.-K., Fang J.-Y. Biological and pharmacological activities of squalene and related compounds: Potential uses in cosmetic dermatology. Molecules. 2009;14:540–554. doi: 10.3390/molecules14010540.
320. Hallgren B, Larsson S. The glyceryl ethers in man and cow. J. Lipid Res. 1962;3:39–43.
321. Gautam SC, Xu YX, Dumaguin M, Janakiraman N, Chapman RA. Interleukin-12 (IL-12) gene therapy of leukemia: immune and anti-leukemic effects of IL-12-transduced hematopoietic progenitor cells. Cancer Gene Ther. 2000;7:1060–1068.
322. Ikeda H, Chamoto K, Tsuji T, Suzuki Y, Wakita D, Takeshima T, Nishimura T. The critical role of type-1 innate and acquired immunity in tumor immunotherapy. Cancer Sci. 2004;95:697–703.
323. Hoffman DR, Hadju J, Snyder F. Cytotoxicity of PAF and related alkyl-phospholipid analogs in human leukaemia cells, polymorphonuclear neutrophils, and skin fibroblasts. Blood. 1984;63:545–552.
324. Edlund T. Protective effect of d,1-alfa-octadecylglycerol ether in mice given total body x-irradiation. Nature. 1954;174:1102.
325. Osmond DG, Roylance PJ, Webb AJ, Yoffley JM. The action of batyl alcohol and selachyl alcohol on the bone marrow of the guinea pig. Acta Haematol. 1963;29:180–186.
326. Berdel WE, Bausert WR, Weltzien HU, Modotell ML, Widmann KH, Munder PG. The influence of alkyl-lysophospholipids and lysophospholipid activated macrophages on the development of metastasis of 3-Lewis lung carcinoma. Eur. J. Cancer. 1980;16:1199–1204
327. Zimmerman GA, Lorant DE, McIntyre TM et al. Juxtacrine intercellular signaling: Another way to do it. Am J Respir Cell Mol Biol 1993;9:573–7.
328. Zimmerman GA, Elstad MR, Lorant DE et al. Platelet-activating factor: New roles in cell–cell interactions. J Lipid Mediators Cell Signaling 1994;10:57–9
329. Kunz D, Gerard NP, Gerard C. The human leukocyte plateletactivating factor receptor. cDNA cloning, cell surface expression, and construction of a novel epitope-bearing analog. J Biol Chem 1992;267:9101–6.
330. Yost CC, Weyrich AS, Zimmerman GA. The platelet activating factor (PAF) signaling cascade in systemic inflammatory responses. Biochimie. 2010 Jun;92(6):692-7.
331. Feinstein MB, Egan JJ, Sha'afi RI, White J. The cytoplasmic concentration of free calcium in platelets is controlled by stimulators of cyclic AMP production (PGD2, PGE1, forskolin). Biochem Biophys Res Commun. 1983 Jun 15;113(2):598-604.
332. Weyrich AS, McIntyre TM, McEver RP, Prescott SM, Zimmerman GA. Monocyte tethering by P-selectin regulates monocyte chemotactic protein-1 and tumor necrosis factor-alpha secretion. Signal integration and NF-kappa B translocation. J Clin Invest. 1995 May;95(5):2297-303.
333. Collins T, Cybulsky MI. NF-kappaB: pivotal mediator or innocent bystander in atherogenesis? J Clin Invest. 2001 Feb;107(3):255-64.
334. Bazan HE, Varner L. A mitogen-activated protein kinase (MAP-kinase) cascade is stimulated by platelet activating factor (PAF) in corneal epithelium. Curr Eye Res. 1997 Apr;16(4):372-9.
335. DeCoster MA, Mukherjee PK, Davis RJ, Bazan NG. Platelet-activating factor is a downstream messenger of kainate-induced activation of mitogen-activated protein kinases in primary hippocampal neurons. J Neurosci Res. 1998 Aug 01;53(3):297-303.
336. Pearson G, Robinson F, Beers Gibson T, Xu BE, Karandikar M, Berman K, Cobb MH. Mitogen-activated protein (MAP) kinase pathways: regulation and physiological functions. Endocr Rev. 2001 Apr;22(2):153-83.
337. Watson AD, Leitinger N, Navab M, Faull KF, Hörkkö S, Witztum JL, Palinski W, Schwenke D, Salomon RG, Sha W, Subbanagounder G, Fogelman AM, Berliner JA. Structural identification by mass spectrometry of oxidized phospholipids in minimally oxidized low density lipoprotein that induce monocyte/endothelial interactions and evidence for their presence in vivo. J Biol Chem. 1997 May 23;272(21):13597-607.
338. Marathe GK, Davies SS, Harrison KA, Silva AR, Murphy RC, Castro-Faria-Neto H, Prescott SM, Zimmerman GA, McIntyre TM. Inflammatory platelet-activating factor-like phospholipids in oxidized low density lipoproteins are fragmented alkyl phosphatidylcholines. J Biol Chem. 1999 Oct 01;274(40):28395-404.
339. Buxton DB, Fisher RA, Hanahan DJ, Olson MS. Platelet-activating factor-mediated vasoconstriction and glycogenolysis in the perfused rat liver. J Biol Chem. 1986 Jan 15;261(2):644-9.
340. Voelkel NF, Worthen S, Reeves JT, Henson PM, Murphy RC. Nonimmunological production of leukotrienes induced by platelet-activating factor. Science. 1982 Oct 15;218(4569):286-9.
341. Kumar R, Harvey SA, Kester M, Hanahan DJ, Olson MS. Production and effects of platelet-activating factor in the rat brain. Biochim Biophys Acta. 1988 Nov 25;963(2):375-83.
342. Evangelou AM. Platelet-activating factor (PAF): implications for coronary heart and vascular diseases. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. 1994 Jan;50(1):1-28
343. Feuerstein G, Rabinovici R, Leor J, Winkler JD, Vonhof S. Platelet-activating factor and cardiac diseases: therapeutic potential for PAF inhibitors. J Lipid Mediat Cell Signal. 1997 Mar;15(3):255-84.
344. Sánchez-Crespo M, Iñarrea P, Alvarez V, Alonso F, Egido J, Hernando L. Presence in normal human urine of a hypotensive and platelet-activating phospholipid. Am J Physiol. 1983 Jun;244(6):F706-11.
345. Schlondorff D, Neuwirth R. Platelet-activating factor and the kidney. Am J Physiol. 1986 Jul;251(1 Pt 2):F1-11.
346. Narahara H, Tanaka Y, Kawano Y, Miyakawa I, Johnston JM. Platelet-activating factor acetylhydrolase activity in human follicular fluid. Adv Exp Med Biol. 1996;416:121-7.
347. Wild MD, Roudebush WE. Platelet-activating factor improves intrauterine insemination outcome. Am J Obstet Gynecol. 2001 May;184(6):1064-5.
348. Roudebush WE. Role of platelet-activating factor in reproduction: sperm function. Asian J Androl. 2001 Jun;3(2):81-5.
349. Prescott SM, Zimmerman GA, Stafforini DM, McIntyre TM. Platelet-activating factor and related lipid mediators. Annu Rev Biochem. 2000;69:419-45.
350. Stafforini DM, McIntyre TM, Zimmerman GA, Prescott SM. Platelet-activating factor acetylhydrolases. J Biol Chem. 1997 Jul 18;272(29):17895-8.
351. Gadsby, Patricia (1 October 2004). „The Inuit Paradox". Discover Magazine. p. 2. Archived from the original on 2 June 2010.
352. Yiu H. Hui (February 1985). Principles and issues in nutrition. Wadsworth Health Sciences Division. p. 90-91. ISBN 9780534043742.
353. Rabinowitch, IM. (May 1936). „Clinical and Other Observations on Canadian Eskimos in the Eastern Arctic". Can Med Assoc J. 34 (5): 487–501.
354. Pfeiffer, Carl J. (1997). „Renal cellular and tissue specializations in the bottlenose dolphin (Tursiops truncatus) and beluga whale (Delphinapterus leucas)". Aquatic Mammals. 23(2): 75–84. Retrieved 25 April 2014.
355. Lockyer, Christina (1991). „Body composition of the sperm whale, Physeter cation, with special reference to the possible functions of fat depots" (PDF). Journal of the Marine Research Institute. 12 (2). ISSN 0484-9019.
356. Hochachka, P.; Storey, K. (1975). „Metabolic consequences of diving in animals and man". Science. 187 (4177): 613 621.
357. R. A. Lawrie; David Ledward (23 January 2014). Lawrie's Meat Science. Elsevier Science. pp. 92–. ISBN 978-1-84569-161-5.
358. Peter J. Bechtel; UNKNOWN. AUTHOR (2 December 2012). Muscle as Food. Elsevier Science. pp. 171–. ISBN 978-0-323-13953-3.
359. Lawrie 2014, p. 298.
360. Krogh, August; Krogh, Marie (1915). „A Study of The Diet And Metabolism of Eskimos Undertaken In 1908 On An Expedition To Greenland". Meddelelser om Grønland. 51 (1).
361. Kang-Jey Ho; Belma Mikkelson; Lena A. Lewis; Sheldon A. Feldman; C. Bruce Taylor (1972). „Alaskan Arctic Eskimo: responses to a customary high fat diet" (PDF). Am J Clin Nutr. 25 (8): 737–745.
362. Gadsby, Patricia (1 October 2004). „The Inuit Paradox". Discover Magazine. pp. 1–4. Archived from the original on 2 June 2010.
363. Ho KJ, Mikkelson B, Lewis LA, Feldman SA, Taylor CB. Alaskan Arctic Eskimo: responses to a customary high fat diet. Am J Clin Nutr. 1972 Aug;25(8):737-45.
364. Hu XF, Kenny TA, Chan HM. Inuit Country Food Diet Pattern Is Associated with Lower Risk of Coronary Heart Disease. J Acad Nutr Diet. 2018 Jul;118(7):1237-1248.e1.
365. Sharma S, Cao X, Roache C, Buchan A, Reid R, Gittelsohn J. Assessing dietary intake in a population undergoing a rapid transition in diet and lifestyle: The Arctic Inuit in Nunavut, Canada. Br J Nutr. 2010;103(5):749-759.
366. Kuhnlein HV, Receveur O, Soueida R, Egeland GM. Arctic indigenous peoples experience the nutrition transition with changing dietary patterns and obesity. J Nutr. 2004;134(6):1447-1453.
367. Eilat-Adar S, Mete M, Nobmann ED, et al. Dietary patterns are linked to cardiovascular risk factors but not to inflammatory markers in Alaska Eskimos. J Nutr. 2009;139(12):2322-2328.
368. Sheikh N, Egeland GM, Johnson-Down L, Kuhnlein HV. Changing dietary patterns and body mass index over time in Canadian Inuit communities. Int J Circumpolar Health. 2012;70(5):511-519.
369. Zienczuk N, Young TK, Cao ZR, Egeland GM. Dietary correlates of an at-risk BMI among Inuit adults in the Canadian high arctic: Crosssectional international polar year Inuit health survey, 2007-2008. Nutr J. 2012;11:73.
370. Lawson LD, Hughes BG., 1988. Absorption of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid from fish oil triacylycerols or fish oil ethyl esters co-ingested with a highfat meal. Biochem Biophys Res Commun. Oct 31; 156(2):960-3
371. Dyerberg J., Madsen P., Moller J., Aardestrup I., Schmidt E.B., Bioavailability of n3 Fatty Acid Formulations
372. El Boustani S.E., Colette C., Monnier L., Descomps B., de Paulet A.C., mendy F. : Enteral absorption in man of eicosapentaenoic acid in different chemical forms. Lipids 1987; 22: 711- 714
373. Beckermann B., Beneke M. Steitz I., 1990. Comparative bioavailability of eicosapentaenoic acid and docasehexaenoic acid from triglycerides, free fatty acids and ethyl esters in volunteers. Arzneimittelforschung. June; 40(6):700-4
374. Yang LY, Kuksis A, Myher JJ., 1990. Lipolysis of menhaden oil triacylglyerols and the corresponding fatty acid alkyl esters by pancreatic lipase in vitro: a reexamination. el Boustani S, Colette C, Monnier L, Descomps B, Crastes de Paulet A, Mendy F. (1987). Enteral absorption in man of eicosapentaenoic acid in different chemical forms. Lipids, 10, 711-4.

375. Nordoy A. Barstad L. Connor WE, Hatcher L. 1991. Absorption of the n-3 eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids as ethyl esters and triglycerides by humans. Am J Clin Nutr. 53:1185-90.

376. Visioli F. Rise P, Barassi MC, Marangoni F. Galli C. (2003) Dietary intake of fish vs. formuations leads to higher plasma concentrations of n-3 fatty acids. Lipids, 38, 415-8

377. Almutairi MM, Gong C, Xu YG, Chang Y, Shi H. Factors controlling permeability of the blood-brain barrier. Cell Mol Life Sci (2016) 73:57–77. doi: 10.1007/s00018-015-2050-8

378. Ozgen H, Baron W, Hoekstra D, Kahya N. Oligodendroglial membrane dynamics in relation to myelin biogenesis. Cell Mol Life Sci (2016) 73(17):3291–310. doi: 10.1007/s00018-016-2228-8

379. Aggarwal S, Yurlova L, Simons M. Central nervous system myelin: structure, synthesis and assembly. Trends Cell Biol (2011) 21:585–93. doi: 10.1016/j.tcb.2011.06.004

380. Shantha NC, Ackman RG. Nervonic acid versus tricosanoic acid as internal standards in quantitative gas chromatographic analyses of fish oil longer-chain n-3 polyunsaturated fatty acid methyl esters. J Chromatogr (1990) 30(533):1–10. doi: 10.1016/s0378-4347(00)82182

381. Vozella V, Basit A, Misto A, Piomelli D. Age-dependent changes in nervonic acid-containing sphingolipids in mouse hippocampus. Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids (2017) 1862(12):1502–11. doi: 10.1016/j.bbalip.2017.08.008

382. Dyall SC. Long-chain omega-3 fatty acids and the brain: A review of the independent and shared effects of EPA, DPA and DHA. Front Aging Neurosci (2015) 7:52. doi: 10.3389/fnagi.2015.00052

383. Freitas HR, Isaac AR, Malcher-Lopes R, Diaz BL, Trevenzoli IH, De Melo Reis RA. Polyunsaturated fatty acids and endocannabinoids in health and disease. Nutr Neurosci (2018) 21(10):695–714. doi: 10.1080/1028415X.2017.1347373

384. Edmond J. Essential polyunsaturated fatty acids and the barrier to the brain: the components of a model for transport. J Mol Neurosci (2001) 16(2-3):181–93. doi: 10.1385/JMN:16:2-3:181

385. Ge Y, Wang X, Chen Z, Landman N, Lo EH, Kang JX. Gene transfer of the caenorhabditis elegans n-3 fatty acid desaturase inhibits neuronal apoptosis. J Neurochem (2002) 82(6):1360–6. doi: 10.1046/j.1471-4159.2002.01077.x

386. Ouellet M, Emond V, Chen CT, Julien C, Bourasset F, Oddo S, et al. Diffusion of docosahexaenoic and eicosapentaenoic acids through the blood-brain barrier: An in situ cerebral perfusion study. Neurochem Int (2009) 55(7):476–82. doi: 10.1016/j.neuint.2009.04.018

387. Camargo N, Goudriaan A, van Deijk AF, Otte WM, Brouwers JF, Lodder H, et al. Oligodendroglial myelination requires astrocyte-derived lipids. PLoS Biol (2017) 15(5):e1002605. doi: 10.1371/journal.pbio.1002605

388. Piatek P, et al. Natural fish oil improves the differentiation and maturation of oligodendrocyte precursor cells to oligodendrocytes in vitro after interaction with the blood-brain barrier. Front Immunol. 2022 Jul22;13:932383. doi: 10.3389/fimmu.2022.932383.

389. Lewkowicz N, et al. Naturally Occurring Nervonic Acid Ester Improves Myelin Synthesis by Human Oligodendrocytes. Cells. 2019 Jul 29;8(8):786. doi: 10.3390/cells8080786.

390. https://www.lipidmaps.org/resources/lipidweb/lipidweb_html/lipids/complex/paf/index.htm

391. Papakonstantinou, V. D., Lagopati, N., Tsilibary, E. C., Demopoulos, C. A., & Philippopoulos, A. I. (2017). A Review on Platelet Activating Factor Inhibitors: Could a New Class of Potent Metal-Based Anti-Inflammatory Drugs Induce Anticancer Properties? In Bioinorganic Chemistry and Applications (Vol. 2017). Hindawi Limited. https://doi.org/10.1155/2017/6947034

392. Upton, J. E. M., Grunebaum, E., Sussman, G., & Vadas, P. (2022). Platelet Activating Factor (PAF): A Mediator of Inflammation. In BioFactors (Vol. 48, Issue 6, pp. 1189–1202). John Wiley and Sons Inc. https://doi.org/10.1002/biof.1883

393. Deng, M., Guo, H., Tam, J. W., Johnson, B. M., Brickey, W. J., New, J. S., Lenox, A., Shi, H., Golenbock, D. T., Koller, B. H., McKinnon, K. P., Beutler, B., & Ting, J. P. Y. (2019). Platelet-activating factor (PAF) mediates NLRP3-NEK7 inflammasome induction independently of PAFR. Journal of Experimental Medicine, 216(12), 2838–2853. https://doi.org/10.1084/jem.20190111

394. Mayer K, Merfels M, Muhly-Reinholz M, Gokorsch S, Rosseau S, Lohmeyer J, Schwarzer N, Krüll M, Suttorp N, Grimminger F, Seeger W. Omega-3 fatty acids suppress monocyte adhesion to human endothelial cells: role of endothelial PAF generation. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2002 Aug;283(2):H811-8. doi: 10.1152/ajpheart.00235.2002. PMID: 12124231.

395. Nomikos, T., Fragopoulou, E., Antonopoulou, S., & Panagiotakos, D. B. (2018). Mediterranean diet and platelet-activating factor; a systematic review. In Clinical Biochemistry (Vol. 60, pp. 1–10). Elsevier Inc. https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2018.08.004

396. Gajos, G., Zalewski, J., Mostowik, M., Konduracka, E., Nessler, J., & Undas, A. (2014). Polyunsaturated omega-3 fatty acids reduce lipoprotein-associated phospholipase A2 in patients with stable angina. Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases, 24(4), 434–439. https://doi.org/10.1016/j.numecd.2013.09.011

397. Kang, J. X., Paul, S. F., Hirsht, A. J., & Clandinin, M. T. (1994). Characterization of platelet-activating factor binding to human airway epithelial cells: modulation by fatty acids and ion-channel blockers. In Biochem. J (Vol. 303).

398. Bonafini, S., & Fava, C. (2017). Omega-3 fatty acids and cytochrome P450-derived eicosanoids in cardiovascular diseases: Which actions and interactions modulate hemodynamics? In Prostaglandins and Other Lipid Mediators (Vols. 128–129, pp. 34–42). Elsevier Inc. https://doi.org/10.1016/j.prostaglandins.2017.01.004

399. Morisseau, C., Inceoglu, B., Schmelzer, K., Tsai, H. J., Jinks, S. L., Hegedus, C. M., & Hammock, B. D. (2010). Naturally occurring monoepoxides of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid are bioactive antihyperalgesic lipids. Journal of Lipid Research, 51(12), 3481–3490. https://doi.org/10.1194/jlr.M006007

400. McDougle, D. R., Watson, J. E., Abdeen, A. A., Adili, R., Caputo, M. P., Krapf, J. E., Johnson, R. W., Kilian, K. A., Holinstat, M., & Das, A. (2017). Anti-inflammatory ω-3 endocannabinoid epoxides. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 114(30), E6034–E6043. https://doi.org/10.1073/pnas.1610325114

MARINEX

24 LATA BADAŃ NAUKOWYCH

NAD EFEKTAMI ODŻYWIANIA ZGODNEGO Z GENETYKĄ I FIZJOLOGIĄ ORGANIZMU CZŁOWIEKA

• 46 wieloośrodkowych badań u Pacjentów w 21 ośrodkach naukowych i medycznych

• 53 ekspertyzy i opracowania naukowe • 5300 pisemnych opinii Pacjentów

• infekcje • nowotwory • paradontoza • RZS • łuszczyca • AZS • alergia • choroba wieńcowa • schizofrenia

Wszelkie prawa zastrzeżone. Wszystkie teksty, rysunki, zdjęcia oraz wszystkie inne informacje opublikowane na niniejszych stronach podlegają prawom autorskim firmy Marinex International Sp. z o.o. Wszelkie kopiowanie, dystrybucja, elektroniczne przetwarzanie oraz przesyłanie zawartości bez zezwolenia firmy Marinex International Sp. z o.o. jest zabronione.

ISBN 978-83-944259-1-3

9 788394 425913