

Opis cyklu publikacji poświęconych skuteczności niezbędnych nienasyconych kwasów tłuszczowych omega-3 w pierwszym epizodzie schizofrenii oraz jej możliwego podłoża biologicznego

Badanie EKTOPS (ang. OFFER) - wyniki oceny skuteczności interwencji złożonej z EPA + DHA jako leczenia żywieniowego wspomagającego w pierwszym epizodzie schizofrenii

Pawełczyk T., Grancow-Grabka M., Kotlicka-Antczak M., Trafalska E., Pawełczyk A. „A randomized controlled study of the efficacy of six-month supplementation with concentrated fish oil rich in omega-3 polyunsaturated fatty acids in first episode schizophrenia. J Psychiatr Res. 2016 Feb;73:34-44. doi: 10.1016/j.jpsychires.2015.11.013. Epub 2015 Nov 25.

Artykuł przedstawia wyniki pierwszego długoterminowego randomizowanego, kontrolowanego placebo badania klinicznego oceniającego skuteczność sześciomiesięcznej interwencji żywieniowej z użyciem WKT n-3 jako terapii uzupełniającej leczenie lekami przeciwpsychotycznymi w grupie pacjentów z pierwszym epizodem schizofrenii. Opisywana publikacja zawiera opis wyników oceny pierwszorzędowego punktu końcowego badania, jakim była skuteczność oleju rybiego bogatego w WKT n-3 w redukcji nasilenia objawów schizofrenii mierzonego za pomocą skali PANSS. Ponadto przedstawiono wyniki oceny wtórnych klinicznych punktów końcowych badania. Niniejszy artykuł stanowi podstawę dla późniejszej publikacji prac oceniających pozostałe wtórne punkty końcowe badania. Do badania włączono 71 pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii, zgodnie z założonymi kryteriami włączania i wyłączenia. Interwencja aktywna składała się z oleju rybiego bogatego w WKT n-3, w tym 1,32 g/d EPA oraz 0,88 g/d DHA. W artykule

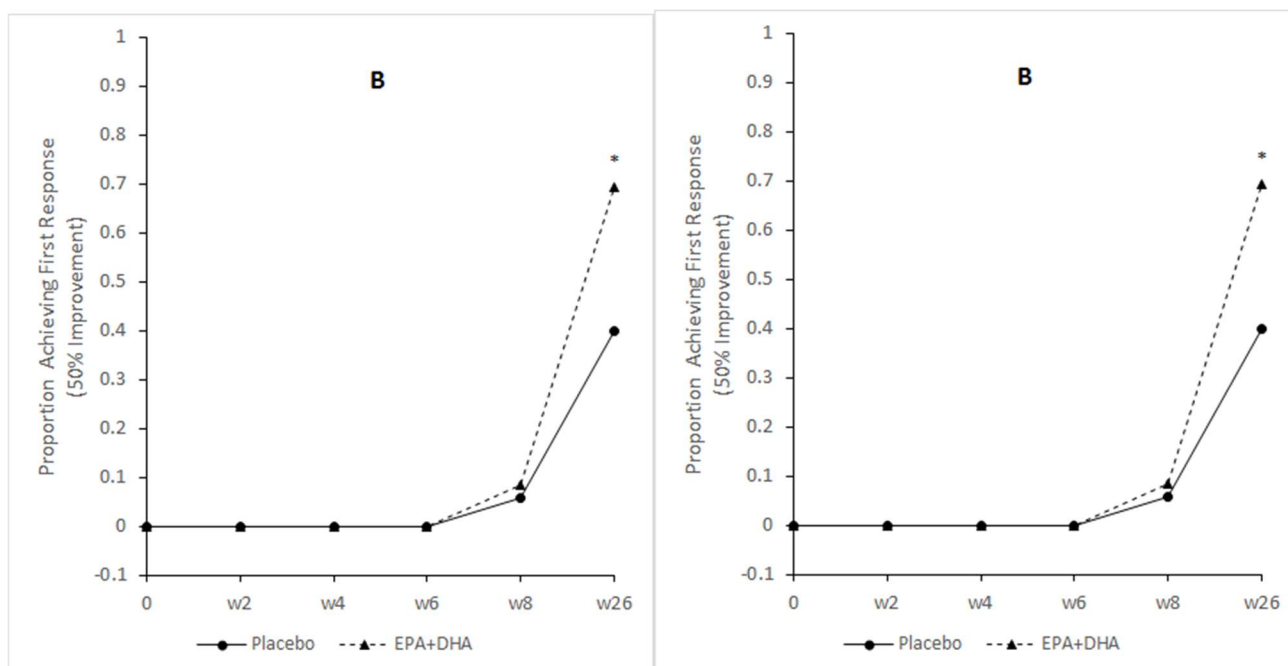
przedstawiono w sposób szczegółowy zawartość różnych kwasów tłuszczowych w stosowanym preparacie. Jako placebo użyto oliwy z oliwek zawierającej istotne ilości jednonienasyconych oraz nieznaczne ilości nasyconych kwasów tłuszczowych. Pacjenci byli przydzielani do ramion badania w sposób losowy. Wykorzystano metodę stratyfikacji z randomizacją blokową celem uzyskania grup o wysokim stopniu jednorodności pod względem cech demograficznych, co stanowiło nowatorskie podejście umożliwiające lepsze oddzielenie w badaniu sygnału od szumu, a zatem sprzyjało minimalizacji błędów i uzyskaniu istotnych wyników. Zmiany nasilenia objawów klinicznych mierzono za pomocą skali PANSS. Oceniano także funkcjonowanie pacjentów za pomocą skali GAF. Nasilenie objawów depresyjnych mierzono za pomocą odpowiedniej dla badanej populacji skali CDSS. Oceniano też pacjentów za pomocą skali ogólnego wrażenia klinicznego (CGI). Oceny kliniczne były dokonywane przez dwóch doświadczonych klinicystów przeszkolonych w zakresie stosowania tych skal. Zgodność ocen klinicznych dokonywanych przez niezależnych badaczy była sprawdzana przed rozpoczęciem badania oraz okresowo podczas jego trwania. Nasilenie objawów oraz funkcjonowanie pacjentów było badane zgodnie z harmonogramem wizyt kontrolnych. W analizie statystycznej wyników badania wykorzystano modele mieszane dla powtarzanych pomiarów (mixed models repeated measures, MMRM). Zastosowano inną metodę statystyczną niż wcześniej planowano w opublikowanym protokole badania, gdzie przewidywano wykorzystanie analizy kowariancji (ANCOVA). Przyczyną zmiany metody statystycznej było ukazanie się w sierpniu 2015 r. w renomowanym periodyku medycznym (*JAMA Psychiatry*) krytyki stosowania analizy kowariancji, jako potencjalnego źródła błędów systematycznych w randomizowanych badaniach klinicznych. MMRM, pomimo bardziej złożonej metodologii i obliczeń, stanowi obecnie tzw. złoty standard w analizie danych pochodzących z badań klinicznych RCT. Celem przedstawienia istotności klinicznej

uzyskanych wyników obliczano również tzw. siłę efektu przedstawiając ją jako współczynnik d Cohena.

W wyniku przeprowadzonych analiz uzyskano wyniki mające istotne znaczenie kliniczne. W trakcie interwencji wykazano istotne różnice w zakresie zmiany nasilenia objawów mierzonych za pomocą skali PANSS, przy czym istotnie wyższą redukcję objawów obserwowano w grupie otrzymującej WKT n-3 w porównaniu z grupą placebo ($p = 0,016$; d Cohena = 0,29). Ponadto analiza wtórnych punktów końcowych badania wykazała istotne różnice pomiędzy badanymi grupami w zakresie (a) nasilenia psychopatologii ogólnej PANSS ($p = 0,009$; $d = 0,32$); (b) nasilenia objawów depresyjnych ($p = 0,006$; $d = 0,34$); (c) ogólnego poziomu funkcjonowania ($p = 0,01$; $d = 0,32$) oraz (d) skali ogólnego wrażenia klinicznego ($p = 0,046$; $d = 0,29$). We wszystkich powyższych przypadkach większą redukcję objawów i poprawę funkcjonowania obserwowano w grupie otrzymującej aktywną interwencję. Pierwszorzędowy punkt końcowy analizowano także wyliczając odsetek pacjentów, którzy uzyskali co najmniej 25% i 50% redukcję objawów. Wykorzystano przy tym nowatorskie podejście zaproponowane przez S. Leuchta, które bierze pod uwagę fakt, iż brak psychopatologii w skali PANSS oznacza uzyskanie 30 punktów. Stosując tą metodę wykazano, iż co najmniej 25% redukcję objawów obserwowano istotnie częściej w grupie otrzymującej aktywną interwencję już w 6. tygodniu leczenia. Natomiast na zakończenie badania, tj. w 26. tygodniu terapii istotnie częściej obserwowano co najmniej 50% redukcję nasilenia objawów klinicznych mierzonych za pomocą skali PANSS. Liczba pacjentów, u których należy zastosować aktywną interwencję żywieniową oprócz leczenia przeciwpsychotycznego aby uzyskać co najmniej 50% redukcję objawów u jednego chorego, wyniosła 4 (95% CI 2-14).

Ten wynik ($NNT = 4$) należy do wskaźników wysokich, co wskazuje na istotne znaczenie kliniczne uzyskanych wyników. Podkreślenia wymaga fakt, iż zastosowanie WKT n-3 oprócz leków przeciwpsychotycznych wiązało się nie tylko z

redukcją nasilenia objawów, ale także prowadziło do istotnej poprawy w zakresie codziennego funkcjonowania pacjentów, w porównaniu do grupy otrzymującej leki przeciwpsychotyczne i placebo. W tym miejscu warto zaznaczyć, że remisja funkcjonalna w schizofrenii stanowi coraz częściej wymieniany cel leczenia tej przewlekłej choroby.



Rys. 1 Proporcje pacjentów osiągających przynajmniej 25% (A) i 50% (B) redukcję objawów w zakresie całkowitego wyniku w skali PANSS. Istotne różnice między grupami zaznaczono gwiazdką (*).

Ocena tolerancji stosowanej interwencji za pomocą skali nasilenia objawów niepożądanych

(Udvalg for Kliniske Undersøgelser Side Effect Rating Scale) wykazała, że WKT n-3 były dobrze tolerowane przez pacjentów. Jedynie zaparcia były relacjonowane przez badanych otrzymujących skoncentrowany olej rybi istotnie rzadziej niż w grupie otrzymującej placebo ($p = 0,021$). Ponadto niewielki odsetek pacjentów wcześniej

kończących badanie i duża akceptacja badania przez chorych wskazywały na dobrą tolerancję stosowanej interwencji i akceptację badania.

Na zakończenie artykułu przeprowadzono dyskusję wyników, porównując je z przeprowadzonymi wcześniej badaniami i przedstawiając możliwe mechanizmy biologiczne mogące leżeć u podłoża uzyskanych obserwacji klinicznych.

Wymieniono także zalety oraz ograniczenia badania. Wśród zalet badania można wymienić m.in. (a) relatywnie dużą liczebność populacji badanej biorąc pod uwagę jednośrodkowy charakter badania, (b) wykorzystanie metodologii badania randomizowanego, kontrolowanego placebo, (c) zastosowanie metody stratyfikacji z randomizacją blokową, (d) analizę statystyczną za pomocą modelu mieszanego dla powtarzanych pomiarów (MMRM),

(e) znaczną zgodność z wytycznymi CONSORT, (f) długość i skład stosowanej interwencji aktywnej, (g) zastosowanie oliwy z oliwek jako placebo, (h) ocenę tolerancji stosowanej interwencji, (h) szczegółowy opis ograniczeń badania, (i) wyliczenie wskaźników (siła efektu, NNT) ułatwiających podejmowanie decyzji klinicznych na podstawie wyników badania. Głównym ograniczeniem badania stanowił brak realnej możliwości wykonania oceny zawartości WKT w błonach komórkowych erytrocytów, pomimo zaplanowania takiej procedury na etapie przygotowania projektu badawczego. Uniemożliwiło to obiektywną weryfikację stosowania się badanych do zaleconego dawkowania i obserwację zmian zawartości WKT w błonach komórkowych pod wpływem stosowanej interwencji. Aby częściowo wypełnić ten brak, zaplanowano i przeprowadzono ocenę stosowania się do zaleceń poprzez obliczanie wykorzystanych kapsułek przy każdej kolejnej wizycie kontrolnej.

Publikację wzbogaca materiał uzupełniający udostępniony na stronie internetowej wydawnictwa Elsevier. Opisano w nim szczegółowo znaczną zgodność artykułu z

wytycznymi dobrej praktyki opisu badań klinicznych przygotowanej przez grupę roboczą znaną pod akronimem CONSORT.

Podsumowując warto zaznaczyć, że wyniki przedstawione w opisywanej pracy mogą mieć istotne zastosowanie kliniczne, ponieważ wskazują, iż WKT n-3 jako leczenie żywieniowe uzupełniające są skuteczne w terapii chorych z pierwszym epizodem schizofrenii oraz prowadzą do poprawy codziennego funkcjonowania pacjentów. Dlatego też WKT n-3 stosowane przez 6 miesięcy mogą stanowić w tej grupie wartościową ofertę uzupełniającą leczenie przeciwpsychotyczne. Biorąc pod uwagę dobrą tolerancję, relatywnie niskie koszty oraz znane korzyści metaboliczne WKT n-3, wyniki przeprowadzonego badania OFFER mogą zachęcać klinicystów do wykorzystania tych substancji w praktyce klinicznej u chorych na schizofrenię.

Badanie EKTOPS (ang. OFFER) - suplementacja EPA+DHA może prowadzić do redukcji nasilenia stresu oksydacyjnego u chorych z pierwszym epizodem schizofrenii

Pawełczyk T., Grancow-Grabka M., Trafalska E., Szemraj J., Pawełczyk A.
„Oxidative stress reduction related to the efficacy of n-3 polyunsaturated fatty acids in first episode schizophrenia: Secondary outcome analysis of the OFFER randomized trial”. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2017 Jun;121:7-13. doi: 10.1016/j.plefa.2017.05.004. Epub 2017 May 26.

W poprzednio opisanej pracy przedstawiono wyniki oceny skuteczności klinicznej suplementacji EPA+DHA jako uzupełnienia leczenia lekami przeciwpsychotycznymi u chorych z pierwszym epizodem schizofrenii. Największą redukcję nasilenia objawów uzyskano w zakresie objawów depresyjnych oraz psychopatologii ogólnej

mierzonej skalą PANSS. Zmiany te skutkowały poprawą funkcjonowania pacjentów. Są to istotne z klinicznego punktu widzenia efekty. Powstaje jednak pytanie jakie jest podłoże biologiczne obserwowanych w badaniu EKTOPS zmian w zakresie wskaźników klinicznych. Cele udzielenia odpowiedzi na to pytanie autorzy badania oceniali szereg wskaźników biochemicznych i strukturalnych w czasie prowadzonego przez nich badania. Wyniki tych ocen są prezentowane w kolejnych publikacjach przedstawiających wtórne punkty końcowe badania EKTOPS.

Jednym z parametrów ocenianych w badaniu EKTOPS było nasilenie stresu oksydacyjnego, który zgodnie z hipotezą neurodegeneracyjną może prowadzić do wystąpienia objawów schizofrenii. Stresem oksydacyjnym jest nazywany stan względnej przewagi procesów produkcji wolnych rodników tlenowych nad procesami ochrony antyoksydacyjnej. Mózg jako organ zużywający około 20% zasobów tlenu przy masie stanowiącej zaledwie około 2% masy organizmu, produkuje znaczne ilości rodników tlenowych, które - biorąc pod uwagę ich agresywną naturę biochemiczną - wymagają skutecznego ich usuwania, aby nie doszło do poważnych uszkodzeń błon komórkowych i mitochondrialnych złożonych głównie z fosfolipidów podatnych na uszkodzenia. Szczególnie narażonym na uszkodzenia składnikiem fosfolipidów błonowych są wielonienasycone kwasy tłuszczowe mające wiele wiązań podwójnych wrażliwych na uszkodzenie. Proces destrukcji wiązań podwójnych w kwasach tłuszczowych będących składnikiem fosfolipidów nosi nazwę peroksydacji lipidów błonowych. Wolne rodniki uszkadzając fosfolipidy prowadzą do powstania min. izoprostanów. Jednym z przedstawicieli tej grupy związków jest 8-epi-isoprostan $F2\alpha$ (8-epi-PGF 2α) będący pochodną kwasu arachidonowego. Produkty peroksydacji lipidów z kolei wykazują działanie niekorzystne m.in. poprzez stymulowanie odczynów zapalnych oraz działanie prozakrzepowe. Ocena stężeń 8-epi-PGF 2α jest uważana za wiarygodny wskaźnik peroksydacji lipidów w organizmie.

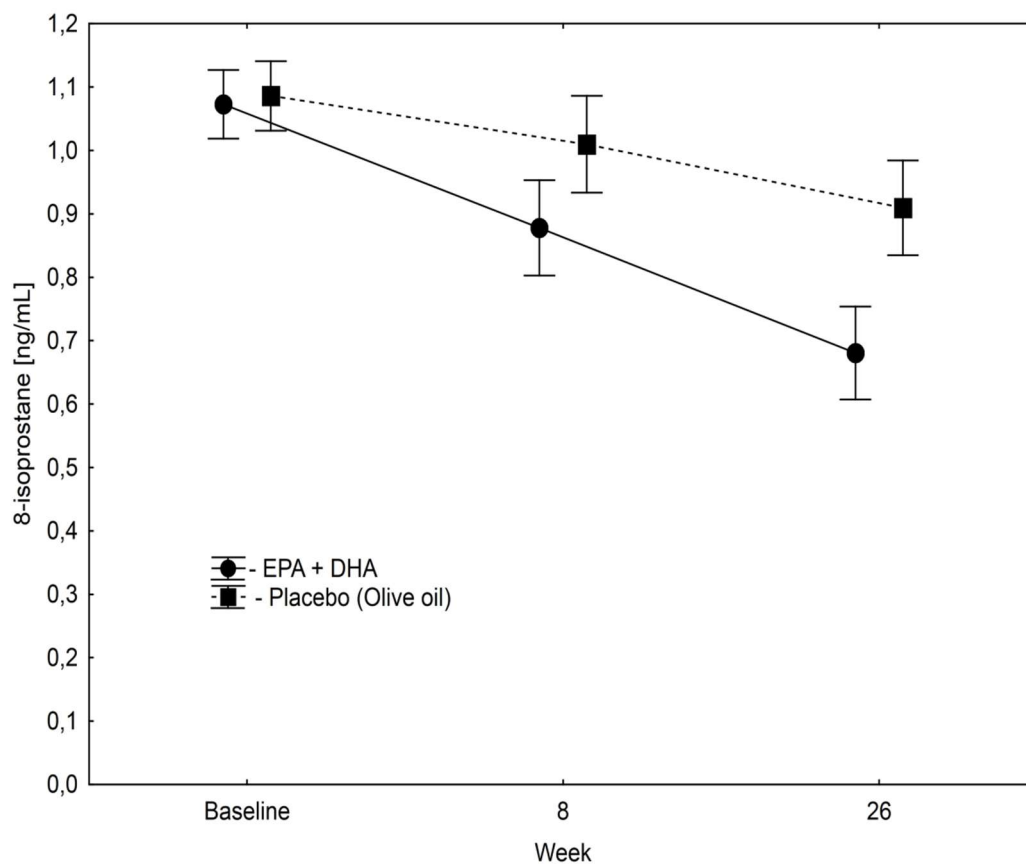
Z drugiej strony za utrzymanie równowagi oksydacyjnej ustroju odpowiada szereg związków i enzymów, jak glutation, peroksydaza i reduktaza glutationu, dysmutaza nadtlenkowa, katalaza oraz substancje niezwiązane z aktywnością enzymów, jak witamina E, bilirubina, albumina, kwas moczowy, niacyna i inne. Rolą wymienionych związków jest dezaktywacja szkodliwych rodników tlenowych powstałych w wyniku intensywnego metabolizmu tlenowego. Łącznie wszystkie wymienione substancje tworzą całkowitą zdolność antyoksydacyjną osocza (ang. total antioxidant capacity, TAC). Ocenia się, że mózg posiada względnie niską całkowitą zdolność oksydacyjną w porównaniu z dużą produkcją wolnych rodników zachodzącą w tym narządzie.

Nieprawidłowości w zakresie równowagi oksydacyjnej były wielokrotnie opisywane zarówno w przebiegu schizofrenii jak i w pierwszym epizodzie tej choroby. Aktualne możliwości diagnostyczne nie pozwalają na wiarygodne i dostępne oznaczanie wykładników stresu oksydacyjnego przyżyciowo w mózgu. Jednak w badaniach opisano występowanie zależności pomiędzy ośrodkowym (mózg) oraz obwodowym (osocze) stężeniem produktów peroksydacji lipidów (np. 8-epi-PGF2 α) i całkowitą zdolnością antyoksydacyjną (TAC). Z powyższych powodów autorzy pracy zdecydowali się wykonać powyższe oznaczenia w osoczu krwi obwodowej.

W badaniu oceniano zawartość 8-epi-PGF2 α oraz TAC w krwi obwodowej w trzech punktach czasowych: t0, tj. przed rozpoczęciem suplementacji EPA+DHA; t2 - po 8 tygodniach i t3 - po 26 tygodniach od rozpoczęcia suplementacji. Nasilenie stresu oksydacyjnego (8-epi-PGF2 α) oraz zdolność antyoksydacyjną (TAC) oceniano w obu grupach pacjentów: tj. otrzymujących prócz leków przeciwpsychotycznych placebo (oliwę z oliwek) lub preparat zawierający EPA+DHA.

Wyniki analiz uzyskanych wyników przedstawiają się następująco. Obie grupy nie różniły się istotnie wyjściowym stężeniem 8-epi-PGF2 α oznaczanym przed rozpoczęciem suplementacji. W obu grupach pacjentów obserwowano istotne

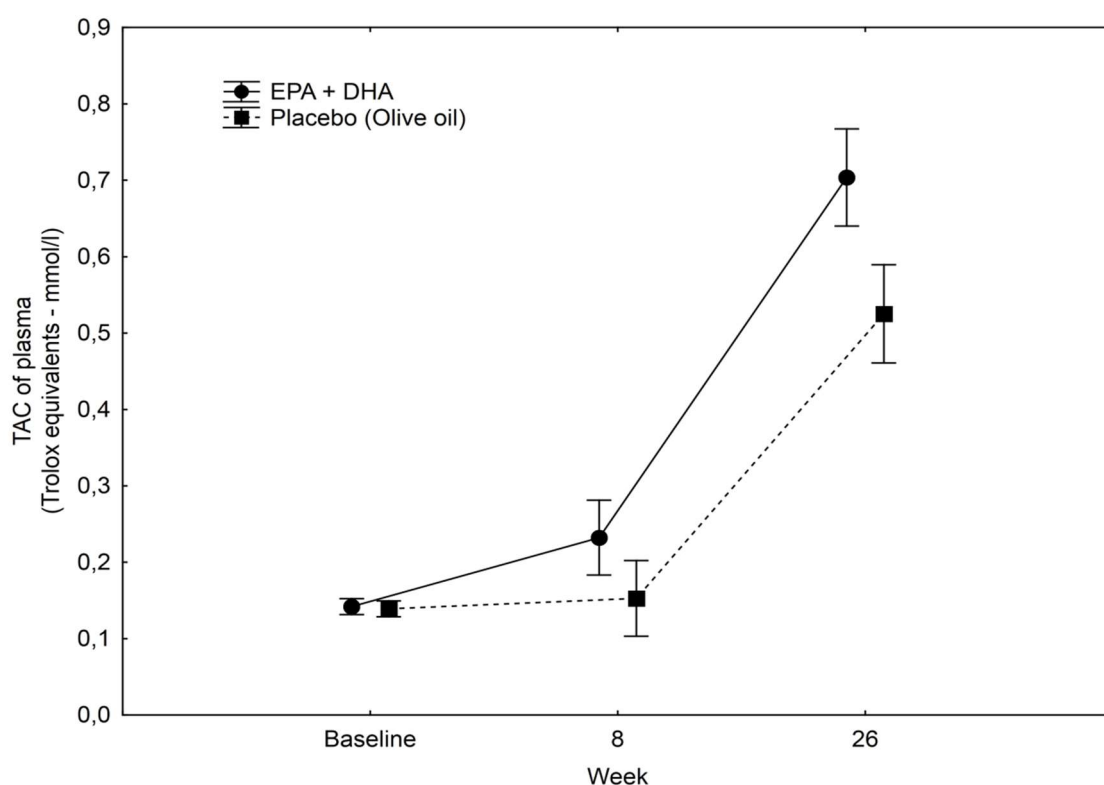
zmniejszenie wyjściowego poziomu 8-epi-PGF₂ α , przy czym istotnie większą redukcję obserwowano w grupie otrzymującej WKT n-3 w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. Po 8 tygodniach suplementacji różnice w stężeniu isoprostanu nie były istotne statystycznie, jednak po 26 tygodniach interwencji obserwowano istotne różnice między grupami na korzyść pacjentów otrzymujących WKT n-3. Wyniki przedstawiono na rysunku 2 poniżej.



Rys. 2. Zmiany stężenia 8-epi-isoprostanu F₂ α w trakcie badania EKTOPS w grupach pacjentów otrzymujących placebo oraz NNKT omega-3 (EPA+DHA).

W zakresie całkowitej zdolności antyoksydacyjnej osocza (TAC) obie grupy również nie różniły się istotnie wyjściowymi wartościami TAC oznaczanymi przed rozpoczęciem suplementacji. W obu grupach pacjentów obserwowano istotną redukcję TAC, przy czym istotnie większą redukcję obserwowano w grupie

otrzymującej NNKT omega-3 (EPA+DHA) w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. Po 8 tygodniach suplementacji różnice w zakresie całkowitej zdolności antyoksydacyjnej osocza nie były istotne statystycznie, jednak po 26 tygodniach interwencji obserwowano istotne różnice między grupami na korzyść pacjentów otrzymujących NNKT omega-3. Wyniki przedstawiono na rysunku 3 poniżej.



Rys. 3. Zmiany stężenia całkowitej zdolności antyoksydacyjnej osocza w trakcie badania EKTOPS w grupach pacjentów otrzymujących placebo oraz NNKT omega-3 (EPA+DHA).

W obu przypadkach, tj. w zakresie stężenia 8-epi-PGF2 α oraz całkowitej zdolności antyoksydacyjnej osocza, wystąpienie korzystnych zmian wymagało dłuższego niż 8

tygodni okresu suplementacji, a istotne statystycznie zmiany obserwowano po 26 tygodniach trwania interwencji żywieniowej.

Analiza korelacji pomiędzy zmianami wykładników stresu oksydacyjnego a zmianami w zakresie wyników skal klinicznych wykazała istnienie istotnych związków między ocenianymi cechami. Stwierdzono występowanie istotnej ujemnej korelacji pomiędzy całkowitą zdolnością antyoksydacyjną (TAC) osocza a zmianą nasilenia objawów depresyjnych w schizofrenii oraz zmianą ogólnego wrażenia klinicznego. Wzrostowi TAC towarzyszyło zmniejszenie nasilenia objawów chorobowych mierzonych za pomocą skali nasilenia depresji w schizofrenii oraz skali ogólnego wrażenia klinicznego. Zmiany stężeń isoprostanu w osoczu korelowały istotnie statystycznie z nasileniem objawów depresyjnych mierzonych za pomocą skali CDSS, objawów negatywnych schizofrenii i psychopatologii ogólnej mierzonych za pomocą skali PANSS a także z poprawą funkcjonowania pacjentów (skala GAF) oraz zmianami nasilenia objawów mierzonych za pomocą skali ogólnego wrażenia klinicznego (CGI). Podsumowując można stwierdzić, że obserwowano istotne związki pomiędzy występowaniem korzystnych zmian w zakresie wykładników stresu oksydacyjnego a poprawą w zakresie objawów klinicznych schizofrenii w badanej populacji.

Zaprezentowane w pracy wyniki mają istotne znaczenie kliniczne. Przede wszystkim wyniki omawianej pracy pozwalają na uzyskanie wglądu w biologiczne podłoże skuteczności interwencji żywieniowej WKT omega-3 w przebiegu schizofrenii. Korzystne zmiany stężeń wykładników stresu oksydacyjnego były większe w grupie otrzymującej suplementację w porównaniu z grupą otrzymującą placebo, ale także obserwowano istotną korelację pomiędzy zmianami parametrów antyoksydacyjnych a poprawą w zakresie objawów klinicznych. Wyniki tej pracy wskazują, że stosowanie WKT omega-3 w schizofrenii może prowadzić do zwiększenia ochrony antyoksydacyjnej, co może być podłożem dla zmniejszenia

nasilenia uszkodzeń komórek nerwowych w następstwie działania wolnych rodników tlenowych. Czyli poprawa parametrów oksydo-redukcyjnych może być jednym z mediatorów korzystnych zmian klinicznych obserwowanych w grupie chorych z pierwszym epizodem schizofrenii w następstwie stosowania WKT omega-3.

Badanie EKTOPS (ang. OFFER) - suplementacja EPA+DHA może zwiększać zawartość telomerazy w jednojądrzastych komórkach krwi obwodowej u chorych z pierwszym epizodem schizofrenii

Pawełczyk T, Grancow-Grabka M, Trafalska E, Szemraj J, Żurner N, Pawełczyk A. „Telomerase level increase is related to n-3 polyunsaturated fatty acid efficacy in first episode schizophrenia: Secondary outcome analysis of the OFFER randomized clinical trial”. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2018 Apr 20;83:142-148. doi: 10.1016/j.pnpbp.2017.12.008. Epub 2017 Dec 11.

Dane demograficzne wskazują, że pacjenci z rozpoznaniem schizofrenii żyją o około 20 lat krócej niż wynosi przewidywana długość życia w populacji porównawczej. Za przyczynę tej nadmiernej i przedwczesnej umieralności uznaje się częstsze występowanie u chorych na schizofrenię chorób układu krążenia będących następstwem otyłości, nadciśnienia tętniczego i cukrzycy. Poza siedzącym trybem życia uwarunkowanym występowaniem objawów negatywnych choroby jako jeden z powodów częstszego występowania chorób układu krążenia uznaje się w grupie chorych na schizofrenię także niekorzystne oddziaływania procesów patologicznych takich jak np. stres oksydacyjny czy procesy zapalne na strukturę i funkcję telomerów zabezpieczających cząsteczki kwasu deoksyrybonukleinowego (DNA) przed

destrukcją. Telomery to specjalne struktury spiralne umieszczone na końcówkach nici DNA chromosomów jądrowych, których zadaniem jest zabezpieczenie materiału genetycznego przed rozpadem mogącym być następstwem wielokrotnych podziałów komórkowych. Telomery, tak jak plastikowe tulejki na końcach sznurówek, zabezpieczają DNA przed rozpleceniem się nici i następczą destrukcją. Telomery ulegają jednak skróceniu przy każdym podziale komórkowym i uważa się, że ich długość może stanowić miarę genetycznej starości. Badania wskazują, że skrócenie się telomerów poniżej krytycznej wartości prowadzić może do uruchomienia wewnątrzkomórkowych procesów prowadzących m.in. do uaktywnienia procesów wewnątrzkomórkowych skutkujących przedwczesnym rozwojem wspomnianych wcześniej schorzeń występujących częściej u chorych na schizofrenię, jak miażdżycę, cukrzyca, nadciśnienie tętnicze.

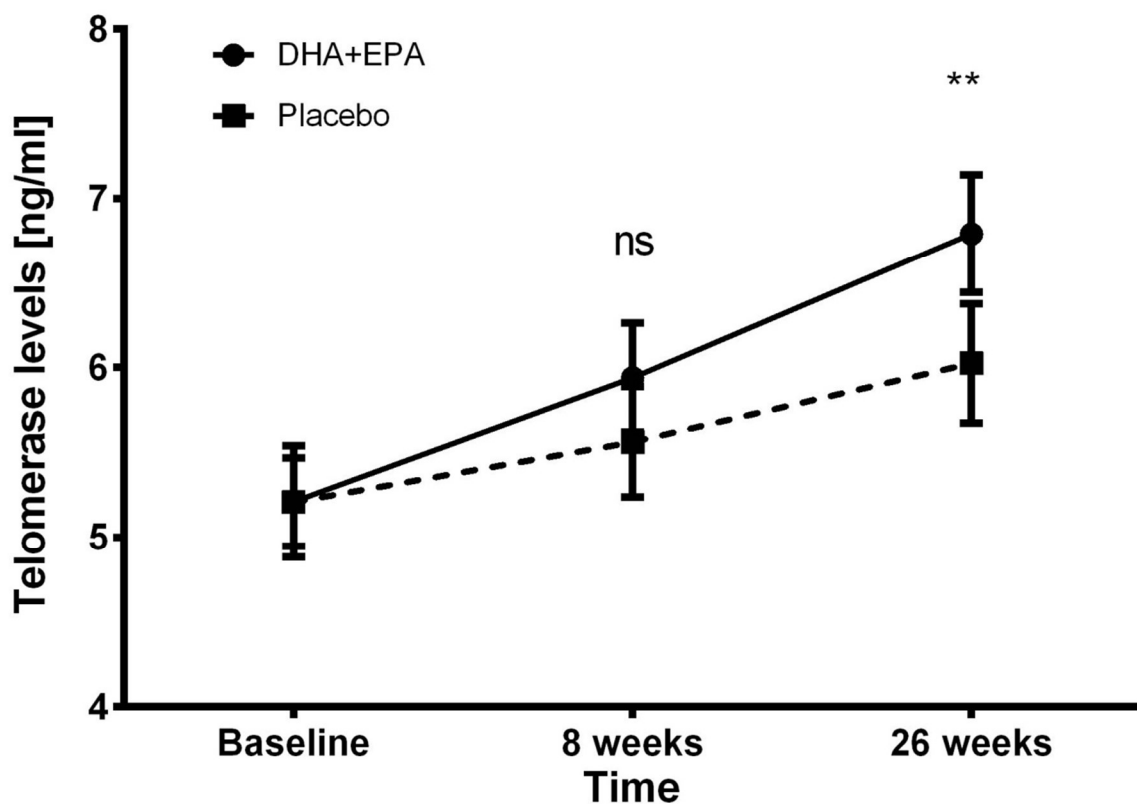
Natura wyposażyła organizm w narzędzie służące naprawie ulegających skróceniu telomerów. Jest nim telomeraza - enzym obecny w jądrze komórkowym, którego zadaniem jest odtworzenie ulegających erozji telomerów. Wyższa aktywność tego enzymu wiąże się ze sprawniejszym przebiegiem procesów naprawczych. W przebiegu schizofrenii opisywano skrócenie telomerów oraz niższą aktywność telomerazy w porównaniu z osobami zdrowymi. Wcześniejsze badania autorów komentowanej pracy wykazały występowanie zależności pomiędzy długością telomerów a nasileniem objawów chorobowych u chorych na schizofrenię. Także wcześniejsze badania autorów wykazały, że mieszanina WKT omega-3 prowadzi do zwiększenia aktywności telomerazy u zdrowych kobiet. Badania wykonane na modelach zwierzęcych również dostarczają danych wskazujących na istnienie pozytywnej korelacji pomiędzy stężeniem WKT omega-3 a długością telomerów. Także stosunek zawartości kwasów tłuszczowych omega-6 do omega-3 (o6:o3) w błonach komórkowych wydaje się regulować aktywność telomerazy, przy czym im wyższa jest wartość omawianego wskaźnika (o6:o3) tym niższa jest aktywność telomerazy. Dieta chorych na schizofrenię charakteryzuje się nadmiarem

spożywanych tłuszczów nasyconych oraz przewagą zawartości kwasów tłuszczowych z rodziny omega-6 w porównaniu z kwasami omega-3, co wykazali wcześniej również autorzy omawianej pracy.

Badania wskazują, że ochronne działanie kwasów tłuszczowych omega-3 wobec telomerazy i telomerów może zachodzić poprzez korzystny wpływ na procesy zapalne oraz zwiększenie obrony antyoksydacyjnej. Autorzy wcześniej wykazali, że u chorych na schizofrenię suplementacja WKT omega-3 prowadzi do redukcji nasilenia stresu oksydacyjnego. W niniejszej pracy postanowili ocenić wpływ wspomnianej suplementacji na zawartość telomerazy w jednojądrzastych komórkach krwi obwodowej (PBMC) u chorych z zaostrzeniem schizofrenii.

Interwencję terapeutyczną opisano wcześniej w pracy poświęconej skuteczności suplementacji WKT omega-3 w grupie z pierwszym epizodem schizofrenii. Osoby badane otrzymywały leki przeciwpsychotyczne oraz (a) placebo albo (b) WKT omega-3 (EPA+DHA). Zawartość telomerazy oceniano w obu grupach badawczych w trzech punktach czasowych: przed rozpoczęciem interwencji (t0) oraz po 8 (t1) i 26 (t2) tygodniach trwania suplementacji.

W obu grupach badanych obserwowano istotny wzrost zawartości telomerazy w PBMC po 26 tygodniach trwania interwencji. Jednak grupa otrzymująca WKT omega-3 charakteryzowała się istotnie wyższym wzrostem zawartości telomerazy po 26 tygodniach trwania badania w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. Po 8 tygodniach interwencji nie obserwowano istotnych różnic zawartości telomerazy pomiędzy badanymi grupami. Wyniki oceny zawartości telomerazy w PBMC przedstawiono na rysunku 4 poniżej.



Rys. 4 Zmiany zawartości telomerazy w jednojądrzastych komórkach krwi obwodowej w grupach otrzymujących placebo oraz NNKT omega-3 (EPA+DHA). Oznaczenia: ns - brak istotnych różnic, ** - istotne różnice statystyczne na poziomie $p < 0,01$.

Ocena związków pomiędzy zmianami zawartości telomerazy (TA) w PBMC a zmianami w zakresie skal oceniających nasilenie objawów wykazało istnienie istotnych korelacji zarówno w całej populacji badanej jak również osobno badanych grupach. Wzrost zawartości telomerazy korelował ze zmniejszeniem nasilenia objawów depresyjnych ocenianych za pomocą skali CDSS oraz redukcją nasilenia objawów mierzonych za pomocą skali ogólnego wrażenia klinicznego (CGI-S). Zależności te można uznać zgodnie z obowiązującymi konwencjami za duże ($TA * CGI-S$) i umiarkowane ($TA * CDSS$).

Uzyskane wyniki mają istotne znaczenie kliniczne dla pacjentów chorujących na schizofrenię. Połączenie interwencji żywieniowej złożonej z WKT omega-3 z

terapeutyczną prowadzi do wzrostu zawartości telomerazy, która działając ochronnie wobec telomerów może zapobiegać procesom przedwczesnego starzenia się organizmu i redukować przedwczesną śmiertelność występującą w tej chorobie.

Badanie EKTOPS (ang. OFFER) - suplementacja EPA i DHA może zapobiegać utracie istoty szarej w okolicy ciemieniowo-potylicznej lewej u chorych z pierwszym epizodem schizofrenii wyniki oceny skuteczności interwencji żywieniowej złożonej z EPA + DHA jako leczenia wspomagającego w pierwszym epizodzie schizofrenii

Pawelczyk T, Piątkowska-Janko E, Bogorodzki P, Gębski P, Grancow-Grabka M, Trafalska E, Żurner N, Pawelczyk A. „Omega-3 fatty acid supplementation may prevent loss of gray matter thickness in the left parieto-occipital cortex in first episode schizophrenia: A secondary outcome analysis of the OFFER randomized controlled study”. *Schizophr Res.* 2018 May;195:168-175. doi: 10.1016/j.schres.2017.10.013. Epub 2017 Nov 2.

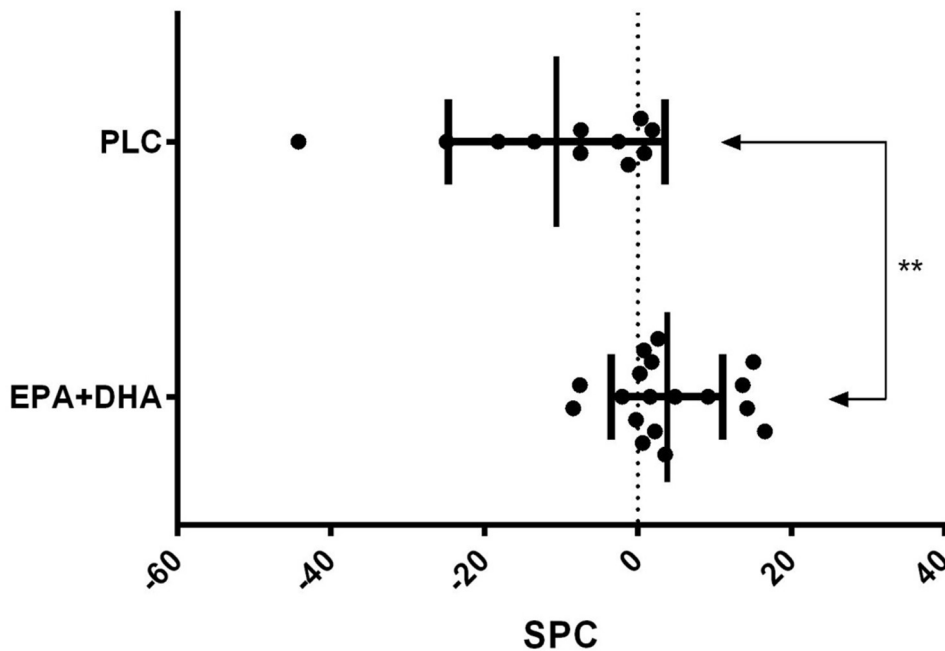
Schizofrenia prowadzi do zaburzeń strukturalnych mózgu pod postacią utraty komórek nerwowych, redukcji połączeń, zubożenia szlaków nerwowych łączących skupiska komórek nerwowych w mózgu. Te procesy są następstwem nadmiernego pobudzenia systemów neuroprzebieżnikowych w określonych rejonach mózgu, co uważa się za element patogenezy schizofrenii. Pobudzenie dopaminergiczne w układzie mezolimbicznym oraz nadmierna aktywacja glutaminianergiczna prowadzą do uruchomienia procesów ekscytotoksyczności w mózgu wiodących do uruchomienia programowanej śmierci komórek, tj. apoptozy. Śmierć komórek jest również następstwem opisywanych we wcześniejszych pracach dysfunkcji w zakresie

obrony antyoksydacyjnej, stymulacji produkcji wolnych rodników tlenowych oraz dysfunkcji w zakresie procesów ochronnych wobec materiału genetycznego, jak np. poziom i aktywność telomerazy. Łącznie opisane procesy psychopatologiczne prowadzą do redukcji objętości istoty szarej i białej mózgu, co w badaniach obrazowych manifestuje się postępującym zanikiem korowym i podkorowym.

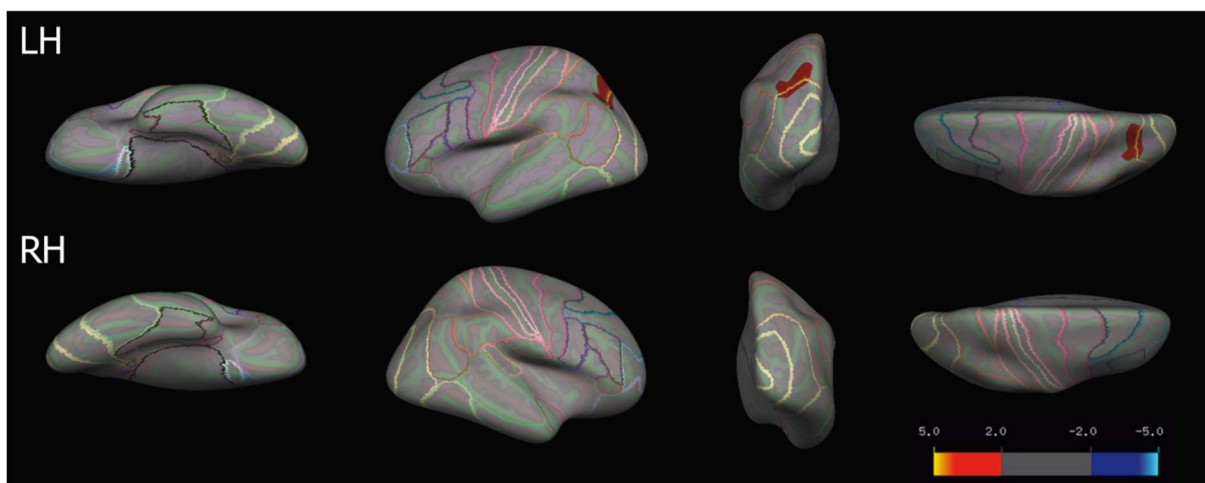
Biorąc pod uwagę wykazane przez autorów w poprzednich pracach ochronne działanie WKT omega-3 wobec nasilenia stresu oksydacyjnego oraz poziomu telomerazy, ciekawym wydaje się ocena czy suplementacja wielonienasyconymi kwasami tłuszczowymi będzie również prowadziła do zmian na poziomie strukturalnym mózgu, tj. w zakresie grubości istoty szarej mózgu. Aby odpowiedzieć na powyższe pytanie autorzy przeprowadzili ocenę zmian grubości istoty szarej mózgu ocenianej za pomocą obrazowania rezonansem magnetycznym (NMR). Oceniano różnice grubości kory mózgu u pacjentów z obu grup (placebo i WKT omega-3) po 26 tygodniach suplementacji w porównaniu z wyjściową grubością kory mózgu ocenianą przed rozpoczęciem badania. W analizach uwzględniono podgrupę pacjentów u których wykonano dwa badania NMR a jakość uzyskanych w tych badaniach danych była wystarczająca do przeprowadzenia analiz. Analizą objęto skany mózgu uzyskane od 29 pacjentów (18 z grupy WKT omega-3 i 11 z grupy placebo).

Wyniki przeprowadzonych analiz wykazały istotne różnice w zakresie zmian grubości istoty szarej pomiędzy badanymi grupami w lewej korze ciemieniowo-potylicznej, na granicy 7 i 19 pola wg Brodmanna. W grupie otrzymującej oprócz leków przeciwpsychotycznych również NNKT omega-3 obserwowano nieznaczny wzrost grubości istoty szarej, natomiast w grupie otrzymującej placebo obserwowano zmniejszenie grubości istoty szarej mózgu w opisanym rejonie. Różnice między grupami były istotne statystycznie także po usunięciu jednej odstającej obserwacji. Zmiany w zakresie procentowej grubości istoty szarej w badanych grupach

przedstawiono na rysunku 5. Dokładną lokalizację pola, w którym obserwowano istotne różnice pomiędzy badanymi grupami przedstawiono na rysunku 6.



Rys. 5 Różnice w zakresie procentowej zmiany grubości istoty szarej mózgu (SPC) w lewej korze ciemieniowo potylicznej w czasie badania w grupie otrzymującej placebo oraz suplementację WKT omega-3 (EPA+DHA). Skróty: PLC - grupa placebo, EPA+DHA - grupa otrzymująca interwencję złożoną z WKT omega-3.



Rys. 6 Kolorem czerwonym zaznaczono na skanach mózgu obszar lewej okolicy ciemieniowo-potylicznej (pola 7 i 19 wg Brodmanna), w którym obserwowano

występowanie istotnych różnic w zakresie zmian grubości istoty szarej w czasie badania. W grupie pacjentów otrzymującej suplementację EPA+DHA obserwowano istotny wzrost grubości istoty szarej w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. Skróty: LH - lewa półkula mózgu, RH - prawa półkula mózgu.

Uzyskane wyniki mają istotne znaczenie kliniczne dla pacjentów z pierwszym epizodem schizofrenii. Zaobserwowane różnice w zakresie wpływu interwencji badanej na grubość istoty szarej wystąpiły w obrębie większej istotnej struktury mózgu zwanej łączem skroniowo-ciemieniowo-potylicznym, będące jednym z dwóch istotnych korowych pól kojarzeniowych mózgu. Jego funkcja obejmuje m.in. integrację informacji pochodzących ze środowiska zewnętrznego z bodźcami generowanymi wewnątrz organizmu. Pole to jest również zaangażowane w procesy odróżniania pomiędzy tym co wewnętrzne i zewnętrzne, czyli odróżnianiu „ja” od innych. Liczne badania oraz występujące u pacjentów objawy psychopatologiczne wykazują, że jednym z istotnych podstawowych zaburzeń obserwowanych w schizofrenii jest właśnie dysfunkcja odróżnienia pomiędzy przestrzenią wewnętrzną a zewnętrzną. Zaburzenia spostrzegania obecne u chorych na schizofrenię można m.in. rozumieć jako następstwa braku rozróżnienia pomiędzy tym co wewnętrzne a tym co zewnętrzne. Wówczas wewnątrz generowane spostrzeżenia mogą być odbierane i interpretowane jako pochodzące z zewnątrz, co dzieje się w przypadku halucynacji występujących w ostrym epizodzie schizofrenii. Lewe pole 7 wg Brodmanna jest znane również pod nazwą somatosensorycznej kory kojarzeniowej, która bierze udział w procesach koordynacji wzrokowo-ruchowej, kategoryzacji semantycznej oraz rozpoznawaniu kontekstu czasowego wydarzeń. Pole 19 wg Brodmanna zwane jest też wzrokową korą kojarzeniową, która jest odpowiedzialna m.in. za procesy rozpoznawania intensywności bodźców świetlnych, uwagi, rozpoznawania wzorców oraz pamięci operacyjnej. Wiele z tych funkcji jest upośledzona w schizofrenii. Interwencja złożona z WKT omega-3 zapobiegała utracie

grubości kory mózgu w obszarze, który jest związany ze sprawnością funkcji poznawczych, które są upośledzone w schizofrenii.

Co więcej uważa się, że nasilenie utraty istoty szarej obecnej już na wczesnych etapach choroby i postępującej w czasie jej trwania jest funkcją nie tylko neurodegeneracji wynikającej z samej choroby, jej nasilenia i częstości występujących nawrotów i zaostrzeń, czasu trwania okresu nieleczonej psychozy ale także prawdopodobnie skumulowanej dawki leków przeciwpsychotycznych (antagonistów receptora dopaminergicznego D2), które obecnie stanowią podstawę skutecznego leczenia tej choroby. Można zatem uznać, że kwasy tłuszczowe omega-3 mogą wykazywać właściwości protekcyjne w zakresie procesów prowadzących do utraty grubości istoty szarej w kluczowych dla rozwoju choroby regionach mózgu. Jeśli wyniki tego badania zostaną zreplicowane, to NNKT omega-3 będzie można uznać za cenną dodatkową formę terapii schizofrenii wykazującą działanie ochronne w tej chorobie, co biorąc pod uwagę dobrą tolerancję tych substancji może być szczególnie cenne dla pacjentów i stanowić dodatkowe źródło cennej nadziei.

Podsumowanie:

Prezentowany cykl publikacji pozwala na wyciągnięcie następujących wniosków:

1. Badanie randomizowane, kontrolowane placebo wykazało, że sześciomiesięczna suplementacja za pomocą zagęszczonego oleju rybiego bogatego w NNKT omega-3 stosowana jako uzupełnienie leczenia przeciwpsychotycznego w grupie chorych z pierwszym epizodem schizofrenii jest skuteczną i dobrze tolerowaną interwencją terapeutyczną. W szczególności wykazano, że w grupie chorych z pierwszym epizodem schizofrenii powyższa interwencja za pomocą NNKT omega-3:

1. Prowadzi do:

- a) istotnego zmniejszenia nasilenia objawów chorobowych mierzonych za pomocą całkowitej skali PANSS i jej podskali psychopatologii ogólnej.

- b) istotnej redukcji nasilenia objawów depresyjnych mierzonych za pomocą skali CDSS.
 - c) istotnej poprawy funkcjonowania pacjentów mierzonej za pomocą skali GAF.
 - d) istotnej redukcji nasilenia objawów chorobowych mierzonych za pomocą skali CGI.
2. Zwiększa szybkość uzyskania poprawy, tj. co najmniej 25% redukcji objawów chorobowych mierzonych za pomocą skali PANSS.
 3. Zwiększa odsetek pacjentów uzyskujących znaczną, tj. co najmniej 50% redukcję nasilenia objawów klinicznych.
 4. Obserwowane w badaniu randomizowanym, kontrolowanym placebo istotne efekty NNKT omega-3 można uznać, zgodnie z klasyfikacją zaproponowaną przez J. Cohena, za: (a) małe w przypadku zmian w zakresie PANSS, CGI i GAF oraz (b) umiarkowane w przypadku CDSS oraz psychopatologii ogólnej PANSS.
 5. Wskaźnik NNT (numer needed to treat), czyli liczba pacjentów z pierwszym epizodem schizofrenii, których należy leczyć za pomocą interwencji złożonej z NNKT omega-3 przez 6 miesięcy, aby uzyskać co najmniej 50% redukcję objawów u jednego pacjenta wynosi 4
(NNT = 4).
 6. Sześciomiesięczna interwencja terapeutyczna złożona z NNKT omega-3 w grupie chorych z pierwszym epizodem schizofrenii charakteryzuje się dobrą tolerancją a jedynym objawem występującym rzadziej w porównaniu z grupą otrzymującą placebo były zaparcia.
 7. Skuteczność kliniczna NNKT omega-3 (EPA+DHA) w grupie chorych z pierwszym epizodem schizofrenii wiąże się z następującymi zmianami natury biologicznej:
 - a) redukcją produkcji izoprostanu 8-epi-F2 α (8-epi-PGF2 α)

- b) wzrostem całkowitej zdolności antyoksydacyjnej osocza (TAC)
 - c) wzrostem poziomu telomerazy
 - d) zmniejszeniem utraty grubości kory mózgowej w lewej korze ciemieniowo-potylicznej (pola wg Brodmanna 7 i 19).
8. Opisane w pkt. 5 (a-c) korzystne zmiany biologiczne korelują ze zmianą nasilenia objawów klinicznych mierzonych za pomocą odpowiednich skal w całej grupie badanej, ale także w obu grupach, co wskazuje, że mogą być one czynnikami pośredniczącymi w uzyskaniu odpowiedzi klinicznej na leczenie.