

# Učinci omega-3 masnih kiselina na zdravlje čovjeka

---

Novak, Špela

Master's thesis / Diplomski rad

2020

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:163:542836>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-17**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



**Špela Novak**

**Učinci omega-3 masnih kiselina  
na zdravlje čovjeka**

**DIPLOMSKI RAD**

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2020.

Ovaj diplomski rad predan je Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu i izrađen je u Zavodu za kemiju prehrane pod stručnim vodstvom doc.dr.sc. Lovorke Vujić.

*Zahvaljujem svojoj mentorici, doc. dr. sc. Lovorki Vujić, na velikoj pomoći i korisnim savjetima tijekom izrade diplomskog rada.  
Hvala obitelji, prijateljima i Matiji na podršci tijekom studija.*

## KRATICE

- AA (eng. *arachidonic acid*) – arahidonska kiselina
- AD (eng. *Alzheimer's disease*) – Alzheimerova bolest
- ADHD (eng. *attention deficit hyperactivity disorder*) – poremećaj pažnje s hiperaktivnošću
- ALA (eng. *α-linolenic acid*) – α-linolenska kiselina
- CB1R (eng. *cannabinoid receptor-1*) – kanabinoidni receptor-1
- CD (eng. *Chron's disease*) – Chronova bolest
- COX (eng. *cyclooxygenase*) – ciklooksigenaza
- CRP (eng. *C-reactive protein*) – C-reaktivni protein
- CVD (eng. *cardiovascular diseases*) – kardiovaskularne bolesti
- CYP450 (eng. *cytochrome P450*) – citokrom P450
- DGLA (eng. *dihomo-γ-linolenic acid*) – dihomο-γ-linolna kiselina
- DHA (eng. *docosahexaenoic acid*) – dokozaheksaenska kiselina
- DPA (eng. *dokosapentanoic acid*) – dokozapentaenska kiselina
- EPA (eng. *eicosapentanoic acid*) – eikozapentaenska kiselina
- GPR120 (eng. *G-protein coupled receptor*) – receptor 120 povezan s G-proteinima
- HDL (eng. *high-density lipoprotein*) – lipoprotein visoke gustoće
- HETEs (eng. *(hydroxyeicosatetraenoic acids)*) - hidroksieikozatetraenske kiseline
- IBD (eng. *inflammatory bowel disease*) – upalne bolesti crijeva
- Ig-E (eng. *immunoglobulin E*) – imunoglobulin E
- IL (eng. *interleukin*) – interleukin
- LA (eng. *linoleic acid*) – linolna kiselina
- LDL (eng. *low-density lipoprotein*) – lipoprotein niske gustoće
- LOX (eng. *lypoxigenase*) – lipooksigenaza
- LTs (eng. *leukotrienes*) - leukotrieni
- MCP-1 (eng. *monocyte chemoattractant-1*) – monocitni kemoatraktantni protein-1
- MK (eng. *fatty acids*) – masne kiseline
- NF-κB (eng. *nuclear factor κB*) – nuklearni faktor κB
- PGs (eng. *prostaglandins*) - prostaglandini
- PPAR-γ (eng. *peroxisome proliferator-activated receptor-γ*) – peroksisom proliferator aktivirani receptor-γ
- PUFA (eng. *polyunsaturated fatty acids*) – polinezasićene masne kiseline

RA (eng. *rheumatoid arthritis*) – reumatoidni artritis

SDA (eng. *stearidonic acid*) – stearidonska kiselina

TGF- $\alpha$  (eng. *transforming growth factor- $\alpha$* ) – transformirajući faktor rasta- $\alpha$

TNF- $\alpha$  (eng. *tumor necrosis factor- $\alpha$* ) – faktor nekroze tumora- $\alpha$

TXA (eng. *thromboxane*) - tromboksan

UC (eng. *ulcerative colitis*) – ulcerozni kolitis

## SADRŽAJ

|   |           |
|---|-----------|
| <b>1. UVOD</b> .....  | <b>1</b>  |
| 1.1. MASNE KISELINE .....   | 1         |
| 1.1.1. KRATKOLANČANE I DUGOLANČANE OMEGA-3 MASNE KISELINE....             | 2         |
| 1.2. METABOLIZAM OMEGA-6 I OMEGA-3 MASNIH KISELINA U ČOVJEKU .....        | 3         |
| 1.2.1. METABOLIZAM OMEGA-6 MASNIH KISELINA .....                          | 4         |
| 1.2.2. METABOLIZAM OMEGA-3 MASNIH KISELINA .....                          | 4         |
| 1.3. OKSILIPINI .....   | 6         |
| 1.3.1. EIKOZANOIDI.....   | 6         |
| 1.3.1.1. METABOLITI ARAHIDONSKE KISELINE .....                            | 7         |
| 1.3.1.2. METABOLITI EIKOZAPENTAENSKE I DOKOZAHEKSAENSKE<br>KISELINE ..... | 8         |
| 1.4. UPALA.....   | 10        |
| 1.4.1. AKUTNA UPALA .....   | 10        |
| 1.4.2. KRONIČNA UPALA .....   | 10        |
| 1.4.3. UPALNE BOLESTI .....   | 11        |
| 1.4.3.1. UPALNE BOLESTI CRIJEVA .....                                     | 11        |
| 1.4.3.2. KARDIOVASKULARNE BOLESTI.....                                    | 12        |
| 1.4.3.3. REUMATOIDNI ARTRITIS.....  | 14        |
| 1.4.3.4. ALERGIJE .....   | 15        |
| 1.4.3.5. ASTMA.....   | 17        |
| 1.5. MENTALNE BOLESTI.....  | 17        |
| 1.5.1. DEPRESIJA .....  | 17        |
| 1.5.2. ADHD.....  | 18        |
| 1.5.3. ALZHEIMEROVA BOLEST I DEMENCIJA .....                              | 18        |
| <b>2. OBRAZLOŽENJE TEME</b> .....   | <b>20</b> |
| <b>3. MATERIJALI I METODE</b> .....                                       | <b>21</b> |
| <b>4. REZULTATI I RASPRAVA</b> .....                                      | <b>22</b> |
| 4.1. OMEGA-3 MASNE KISELINE U HRANI.....                                  | 22        |
| 4.2. OMEGA-6 MASNE KISELINE U HRANI.....                                  | 22        |
| 4.3. SINTEZA OMEGA-3 MASNIH KISELINA U MORSKIM BAKTERIJAMA .....          | 23        |
| 4.4. SINTEZA OMEGA-3 MASNIH KISELINA U MIKROALGAMA .....                  | 25        |
| 4.5. FIZIOLOŠKE ULOGE MASNIH KISELINA .....                               | 26        |

|   |           |
|---|-----------|
| 4.6. OMJER OMEGA-6/OMEGA-3 MASNIH KISELINA.....                             | 27        |
| 4.7. UTJECAJ OMEGA-3 MASNIH KISELINA NA GENSKU EKSPRESIJU.....              | 29        |
| 4.8. UPALNE BOLESTI I OMEGA-3 MASNE KISELINE.....                           | 29        |
| 4.8.1. UPALNE BOLESTI CRIJEVA I OMEGA-3 MASNE KISELINE .....                | 33        |
| 4.8.2. KARDIOVASKULARNE BOLESTI I OMEGA-3 MASNE KISELINE .....              | 34        |
| 4.8.3. REUMATOIDNI ARTRITIS I OMEGA-3 MASNE KISELINE .....                  | 37        |
| 4.8.4. ALERGIJE I OMEGA-3 MASNE KISELINE .....                              | 38        |
| 4.8.5. ASTMA I OMEGA-3 MASNE KISELINE .....                                 | 39        |
| 4.9. OMEGA-3 MASNE KISELINE U TRUDNOĆI I LAKTACIJI.....                     | 40        |
| 4.10. MENTALNE BOLESTI I OMEGA-3 MASNE KISELINE .....                       | 41        |
| 4.10.1. DEPRESIJA I OMEGA-3 MASNE KISELINE .....                            | 42        |
| 4.10.2. ADHD I OMEGA-3 MASNE KISELINE .....                                 | 42        |
| 4.10.3. ALZHEIMEROVA BOLEST, DEMENCIJA I OMEGA-3 MASNE KISELINE .....       | 43        |
| 4.11. ALTERNATIVNI IZVORI OMEGA-3 MASNIH KISELINA.....                      | 44        |
| 4.11.1. KRILOVO ULJE KAO ALTERNATIVNI IZVOR OMEGA-3 MASNIH<br>KISELINA..... | 44        |
| 4.12. PROPISIVANJE OMEGA-3 MASNIH KISELINA KAO LIJEKOVA .....               | 46        |
| <b>5. ZAKLJUČCI.....</b>  | <b>48</b> |
| <b>6. LITERATURA.....</b>   | <b>49</b> |
| <b>7. SAŽETAK/SUMMARY .....</b>   | <b>59</b> |
| <b>8. TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA / BASIC DOCUMENTATION CARD</b>       |           |

## 1. UVOD

U zadnja tri desetljeća unos omega-3 masnih kiselina (MK) je znatno smanjen, dok je s druge strane povećan unos omega-6 MK (Simopoulos, 2016). Takav način prehrane dovodi do povećane prevalencije pretilosti koja je raširena po cijelom svijetu, čak u tolikoj mjeri da možemo govoriti o epidemiji (Golub i sur., 2011). Nekad su prehrambene smjernice zagovarale smanjenje ukupnih masti u prehrani, no to se u zadnje vrijeme promijenilo te se napominje da je potrebno uzeti u obzir različite tipove masti. Po najnovijim smjernicama, iz naše prehrane trebali bi izbaciti trans masti i smanjiti unos zasićenih masti te ih zamijeniti nezasićenim, omega-3 MK (Forouhi i sur., 2018).

### 1.1. MASNE KISELINE

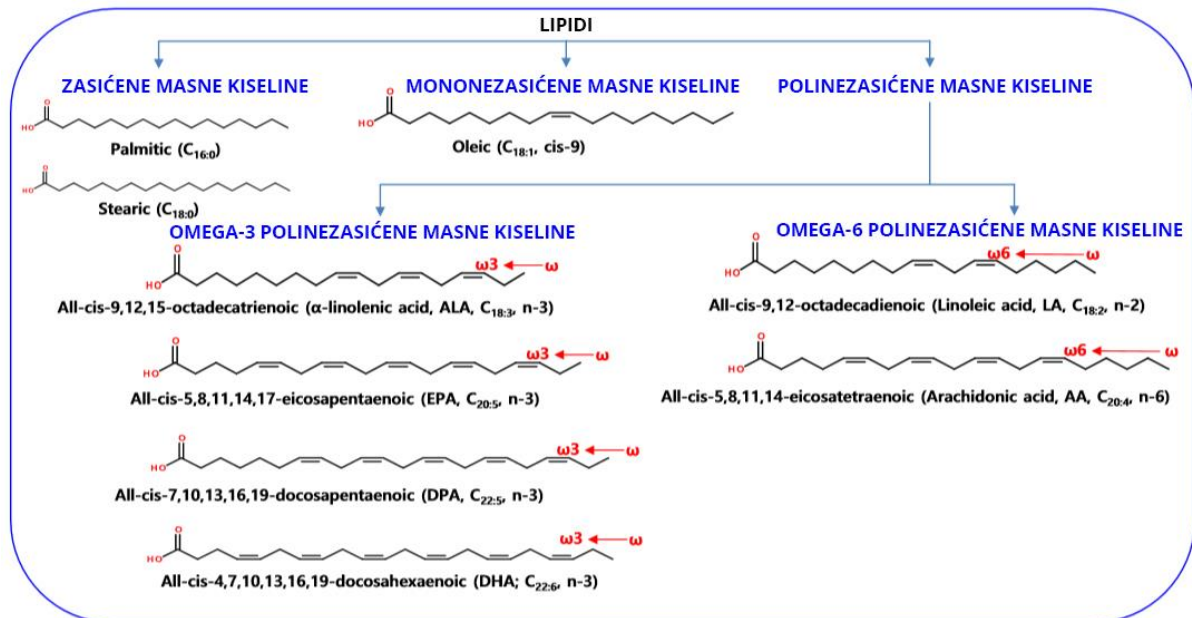
MK su lanci ugljikovodika koji sadrže karboksilnu skupinu na jednom kraju i metilnu skupinu na drugom kraju lanca. Njihova biološka aktivnost zavisi o dužini lanca te položaju i broju dvostrukih veza (slika 1). Dok zasićene MK ne sadrže dvostruke veze, nezasićene sadrže najmanje jednu. Kada su u strukturi prisutne dvije dvostruke veze ili više njih tada imamo polinezasićene MK, odnosno PUFA (eng. *polyunsaturated fatty acid*). Možemo ih klasificirati u dvije skupine, a to su omega-3 i omega-6 PUFA (Patterson i sur., 2012).

U strukturi omega-3 MK prva se dvostruka veza nalazi na trećem ugljikovom atomu od metilnog kraja lanca. Glavni tipovi dugolančanih omega-3 MK su EPA (eikozapentaenska kiselina) i DHA (dokozaheksaenska kiselina). One se mogu u malim količinama sintetizirati u tijelu pomoću ALA ( $\alpha$ -linolenska kiselina) (Mohebi-Nejad i Bikdeli, 2014). ALA je član omega-3 obitelji, a u svojoj strukturi sadrži 18 ugljikovih atoma i 3 dvostruke veze (C18:3n-3) (Blondeau i sur., 2015). EPA u svojoj strukturi sadrži 20 ugljikovih atoma i 5 dvostrukih veza, dok DHA sadrži 22 ugljikovih atoma i 6 dvostrukih veza. Njihovi biološki učinci mogu biti zajednički ili različiti, kao i komplementarni i sinergistički, a razlog tome su njihove razlike i sličnosti u strukturi (Ghasemi Fard i sur., 2019).

U strukturi omega-6 MK prva se dvostruka veza nalazi na šestom ugljikovom atomu od metilnog kraja lanca. Glavni predstavnik omega-6 MK je AA (arahidonska kiselina) (Bazinet i Chu, 2014). AA je MK sa 20 ugljikovih atoma te u svojoj strukturi sadrži 4 dvostruke veze gdje se prva dvostruka veza nalazi na šestom mjestu od metilne skupine na kraju lanca (C20:4n-6) (Tallima i Ridi, 2018). LA (linolna kiselina) je MK koja u svojoj strukturi sadrži 18 ugljikovih



atoma i 2 dvostruke veze gdje se prva nalazi na šestom ugljikovom atomu od metilne skupine na kraju lanca i zato spada u skupinu omega-6 MK (C18:2n-6) (Ratnayake i Galli, 2009).



Slika 1. Strukture masnih kiselina (Saini i Keum, 2018)

### 1.1.1. KRATKOLANČANE I DUGOLANČANE OMEGA-3 MASNE KISELINE

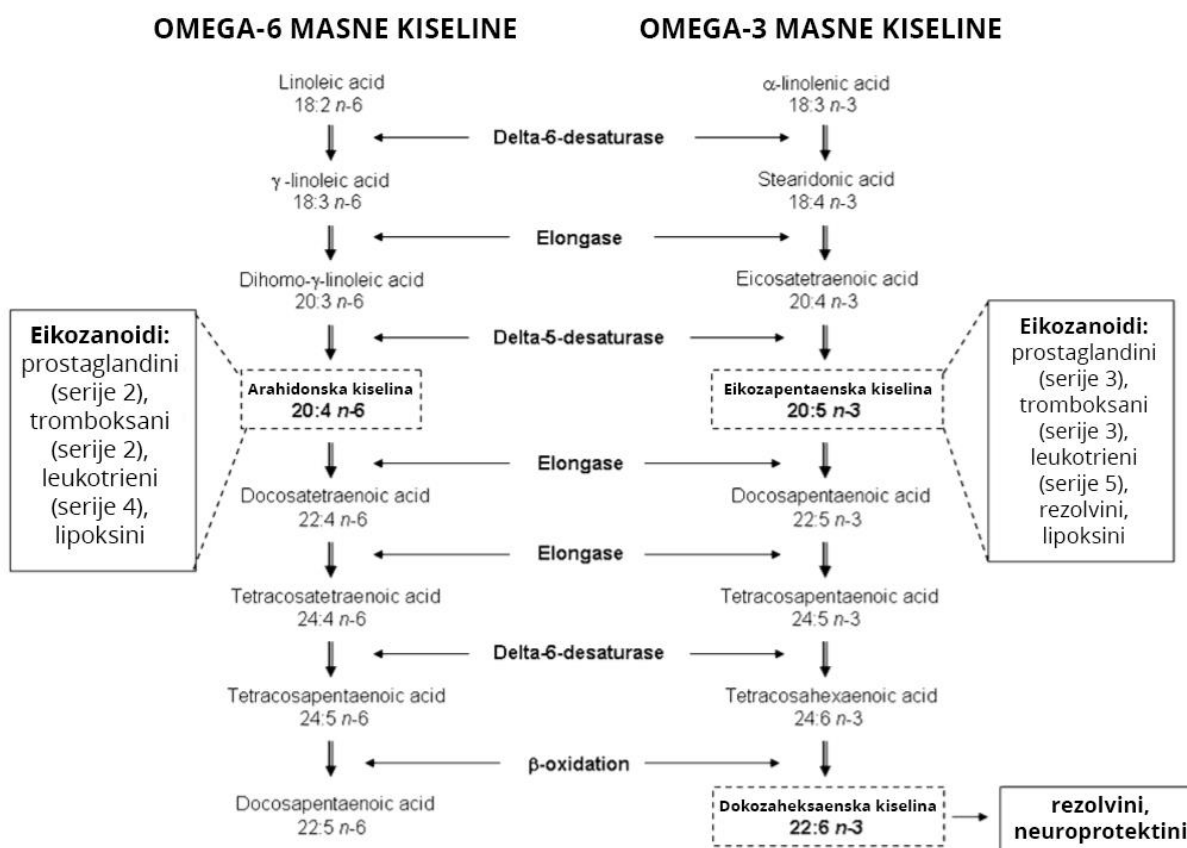
U skupini omega-3 PUFA razlikujemo dugolančane i kratkolančane MK (*short-chain, long-chain omega-3 PUFA*):

- dugolančane MK (sadrže 20 ili više ugljikovih atoma): EPA, DPA (dokozapentaenska kiselina), DHA
- kratkolančane (sadrže 18 ugljikovih atoma): ALA i SDA (stearidonska kiselina) (Turchini i sur., 2012)

Na policama možemo često naći proizvode koji sadrže samo ALA i referirani su kao proizvodi bogati omega-3 MK. U ljudi približno se 8-20% ALA konvertira u EPA, dok je pretvorba ALA u DHA još manja (0,5-9%). Iz tog razloga teško je zadovoljiti optimalne potrebe organizma za EPA i DHA i samo bi se proizvodi bogati EPA i DHA trebali označavati kao proizvodi bogati omega-3 PUFA (Turchini i sur., 2012).

## 1.2. METABOLIZAM OMEGA-6 I OMEGA-3 MASNIH KISELINA U ČOVJEKU

Ljudske stanice ne mogu sintetizirati LA i ALA, ali ih mogu metabolizirati u fiziološki aktivne spojeve (slika 2) reakcijama desaturacije (uvođenje dvostrukih veza) pomoću 5-delta i 6-delta desaturaza i reakcijama elongacije (produživanje lanca) pomoću elongaza (Wall i sur., 2010).



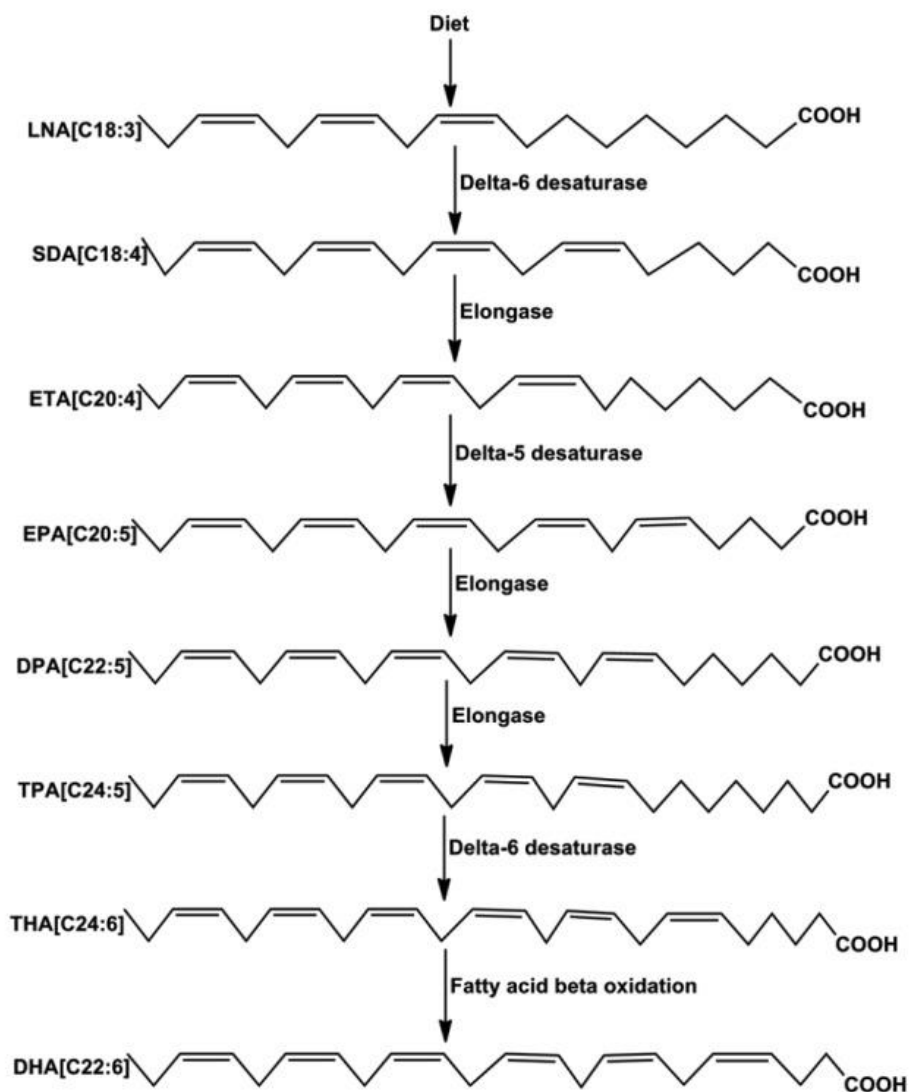
Slika 2. Metabolizam omega-6 i omega-3 masnih kiselina pomoću desaturaza i elongaza (Wall i sur., 2010)

### **1.2.1.METABOLIZAM OMEGA-6 MASNIH KISELINA**

LA se pomoću delta-6 desaturaze prevodi u  $\gamma$ -linolnu kiselinu (C18:3n-6) koja se uz pomoć elongaze prevodi u dihomo- $\gamma$ -linolnu kiselinu (C20:3n-6). Ona se pretvara u AA (C20:4n-6) uz delta-5 desaturazu. AA se dalje metabolizira u dokozatetraensku kiselinu (C22:4n-6) pomoću elongaze ili se uz enzime ciklooksigenaze (COX) i lipooksigenaze (LOX) pretvara u eikozanoide (Wall i sur., 2010).

### **1.2.2.METABOLIZAM OMEGA-3 MASNIH KISELINA**

U metabolizmu omega-3 MK sudjeluju isti enzimi kao i kod metabolizma omega-6 MK, odnosno delta-6 desaturaze, delta-5 desaturaza i elongaze kao što je vidljivo na slici 3. ALA se uz delta-6-desaturazu prevodi u SDA (stearidonska kiselina, C18:4n-3) koja se elongira u eikozatetraensku kiselinu (C20:4n-3). Ona se potom konvertira u EPA pomoću delta-5-desaturaze te dalje metabolizira u DHA ili u eikozanoide pomoću COX i LOX. Prvi korak kod pretvorbe EPA u DHA je adicija dvaju ugljikova atoma pomoću elongaze pri čemu nastaje DPA (C22:5n-3). Ponovo slijedi adicija dvaju ugljikova atoma pomoću elongaze tako da nastane tetrakozapentaenska kiselina (C24:5n-3). Nakon toga ide desaturacija uz delta-6-desaturazu i nastanak tetrakozahexaenske kiseline (C24:6n-3). Slijedi beta-oksidacija gdje se uklanjaju dva ugljika i nastanak DHA (C22:6n-3) (Wall i sur., 2010).



Slika 3. Metabolizam  $\alpha$ -linolenske kiseline do eikozapentaenske i dokozaheksaenske kiseline (Chanda i sur., 2018)

Kako LA i ALA koriste iste enzime za svoj metabolizam, one se međusobno natječu što za posljedicu ima smanjen metabolizam jedne, a povećan druge MK. Pod uvjetom da je fiziološki odnos između omega-3 i omega-6 MK 1:1-4, enzimi delta-5-desaturaza, delta-6-desaturaze i elongaze preferiraju metabolizirati omega-3 MK. Međutim, kako je u današnje vrijeme povećan unos omega-6 MK taj se odnos poremetio i kao posljedica toga prevladava pretvorba LA u AA (Wall i sur., 2010).

### 1.3. OKSILIPINI

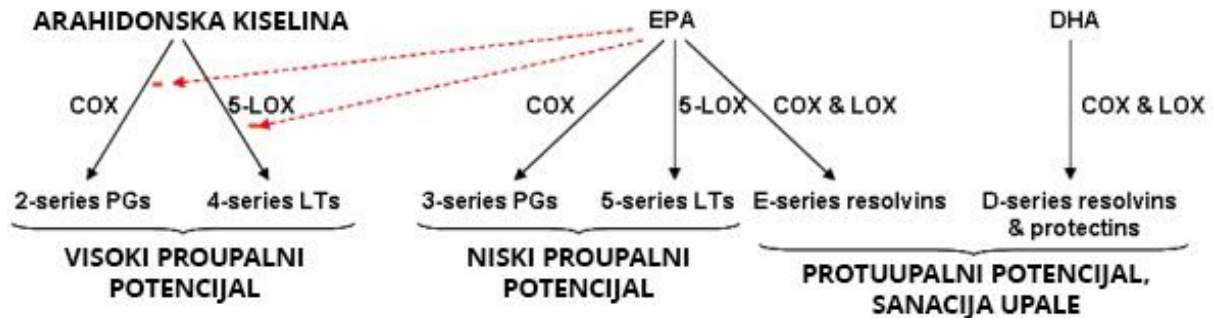
Oksilipini su produkti oksidacije PUFA. Njihova je uloga bitna za normalno funkcioniranje organizma, a napoznatiji među njima su eikozanoidi nastali od AA, EPA i DHA. Visok unos omega-6 PUFA povezuje se s visokom koncentracijom oksilipina nastalih od omega-6 MK koji općenito djeluju proupalno, induciraju proliferaciju i djeluju kao vazokonstriktori. S druge strane se visok unos omega-3 PUFA povezuje s visokom koncentracijom oksilipina nastalih od omega-3 MK čija je biološka aktivnost manja u odnosu na prethodne, a djeluju protuupalno, antiproliferativno i kao vazodilatatori. Enzimi oksigenaze metaboliziraju PUFA u određene oksilipine koje možemo naći u svim tkivima u tijelu kao i u urinu i krvi. U pravilu imaju kratak poluživot, sintetizirani su *in situ* te djeluju lokalno. Slobodni oksilipini su biološki aktivni, dok funkcija esterificiranih oksilipina (fosfolipida) nije poznata ali se pretpostavlja da imaju učinak na funkcioniranje membrana (Gabbs i sur., 2015).

#### 1.3.1. EIKOZANOIDI

Eikozanoidi nastaju od PUFA s 20 ugljikovih atoma (Calder, 2010) te predstavljaju veliku skupinu lipidnih signalnih molekula koje omogućuju efikasan odgovor stanica na različite stimuluse koji zahtijevaju stanični odgovor (Wall i sur., 2010). Glavni su medijatori i regulatori upalnih i imunskih procesa (Calder, 2010). Sudjeluju u raznim fiziološkim procesima - u regulaciji napetosti glatkih mišića, vaskularne permeabilnosti i agregacije trombocita, ali su uključeni i u čitav niz patofizioloških procesa i bolesti (Wall i sur., 2010). Oni moduliraju intenzitet i trajanje upalnog odgovora, a fiziološki (ili patofiziološki) ishod ovisiti će o uključenim stanicama, prirodni stimulusa, vremenu sinteze i koncentraciji pojedinih eikozanoida te osjetljivosti ciljne stanice i tkiva na nastale eikozanoide (Patterson i sur., 2012).

Eikozanoide možemo podijeliti na prostaglandine (PGs), leukotriene (LTs), tromboksane (TXs) i hidroksieikozatetraenske kiseline (HETEs). U metabolizmu PUFA u pojedine eikozanoide sudjeluju različiti enzimi (slika 4): COX, LOX i CYP450 (citokrom P450). Iz razloga što omega-6 i omega-3 PUFA dijele isti biosintetski put, eikozanoidi nastali od omega-3 MK mogu smanjiti količinu onih nastalih od omega-6 MK. Putem COX iz PUFA nastaju prostaglandini i tromboksani koje zajedničkim imenom nazivamo prostanoidi. Uključeni su u procese regulacije krvnog tlaka, reprodukcije, diureze, agregacije trombocita, regulacije imunog i živčanog sustava, želučanog izlučivanja, upale, kontrakcije glatke muskulature...

LOX prevodi PUFA u hidroksi-MK i njihove metabolite, uključujući leukotriene, lipoksine, rezolvine, protektine, mareksine, gepoksiline i eoksine. Treći put pretvorbe PUFA uključuje enzime CYP450 koji mogu imati epoksigenaznu ili  $\omega$ -hidroksilaznu aktivnost te konvertiraju AA, EPA i DHA u različite epoksi i hidroksi spojeve (Gabbs i sur., 2015).



Slika 4. Metabolizam arahidonske, eikozapentaenske i dokozaheksaenske kiseline (Calder, 2010)

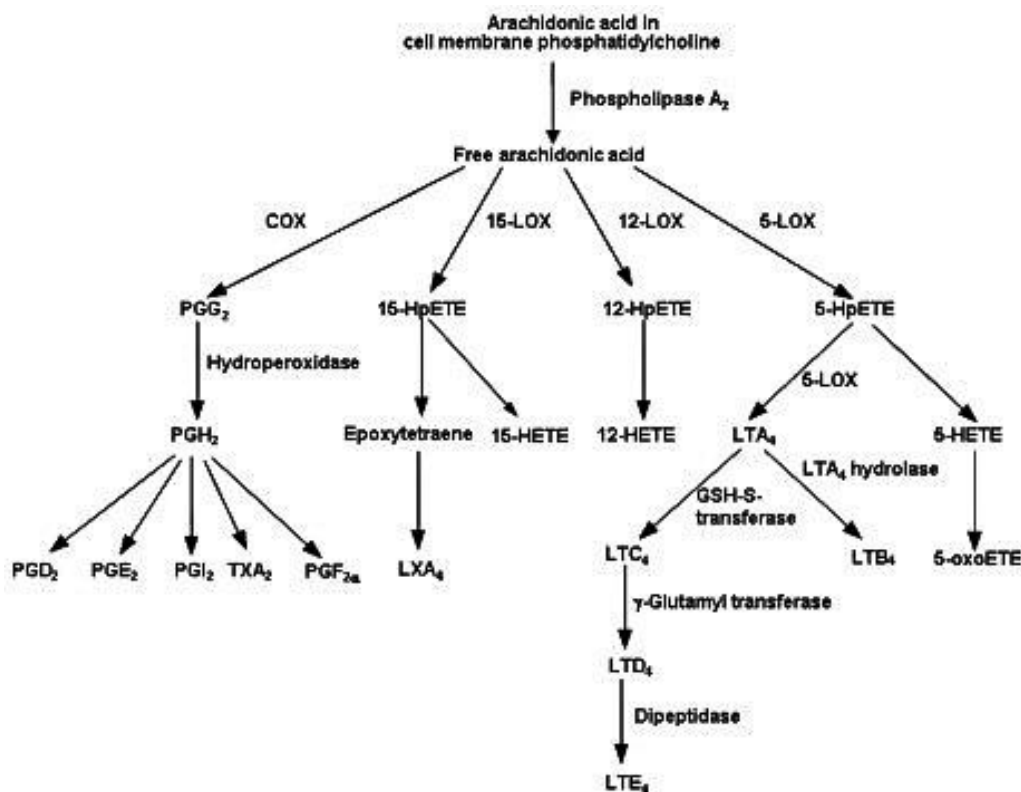
### 1.3.1.1. METABOLITI ARAHIDONSKE KISELINE

Karakteristika tzv. „zapadnjačke prehrane“ je visok unos omega-6 MK. Kao posljedica toga AA je u relativno visokom udjelu uključena u membranske fosfolipide te je ona obično glavni prekursor eikozanoida (Calder, 2010). Oni su biološki aktivni već u jako niskim koncentracijama, a kada njihova koncentracija u organizmu naraste iznad određene granice doprinose stvaranju tromba i ateroma te alergijskih i upalnih bolesti (Simopoulos, 2011). Iako kažemo da su takvi eikozanoidi proupalni, postoje iznimke. Na primjer, PGE2 ima i proupalna i protuupalna svojstva, dok lipoksin A4 djeluje protuupalno (Calder, 2010).

Metabolizmom AA (slika 5) pomoću COX enzima stvaraju se prostaglandini serije-2 (PGE2, PGI2, PGD2 i PGF2 $\alpha$ ) i tromboksani A2 (TXA2) i B2 (TXB2). PGI2 i PGE2 sudjeluju u akutnom upalnom odgovoru kod artritisa te PGE2 može povećati svoju vlastitu sintezu preko indukcije COX-2 što kao posljedicu ima povećanu sintezu proupalnog citokina IL-6. TXB2 djeluje kao vazokonstriktor i aktivator trombocita. Sintaza takvih eikozanoida zavisna je o koncentraciji DGLA (dihomo- $\gamma$ -linolenska kiselina) s obzirom da se ona natječe s AA za COX i LOX enzime. Kada je DGLA u višku ona zbog većeg afiniteta za COX i LOX inhibira sintezu

proupalnih eikozanoida (Patterson i sur., 2012).

Pomoću 5-LOX iz AA nastaju hidroperoksi i hidroksi derivati: 5-HPETE (5-hidroperoksieikozatetraenska kiselina) od koje nastaju leukotrieni serije-4 i 5-HETE (5-hidroksieikozatetraenska kiselina). Tako leukotrien B4 posjeduje mnoge proupalne funkcije: bitan je aktivator neutrofila, djeluje kao kemoatraktant za leukocite, povećava vaskularnu permeabilnost, ubrzava stvaranje ROS (reaktivne kisikove specije), inducira lizosomalne enzime te uzrokuje povećano stvaranje upalnih citokina (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6) (Patterson i sur., 2012). Leukotrieni C4, D4 i E4 su bronhokonstriktori (Brain i Williams, 1990).



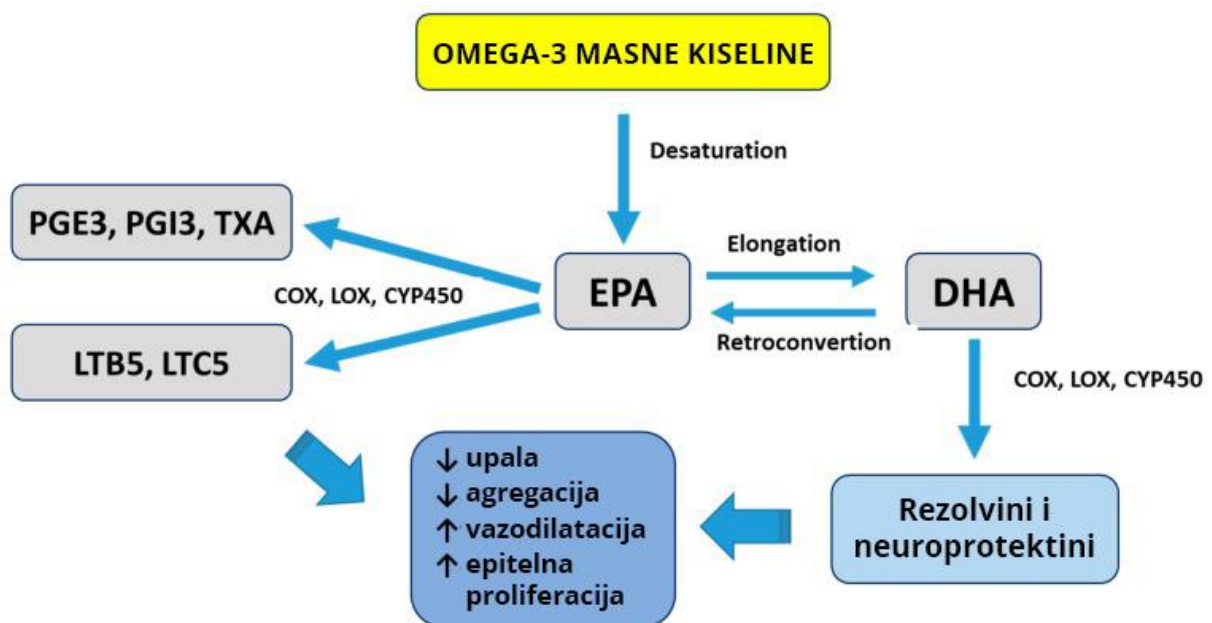
Slika 5. Metabolizam arahidonske kiseline (Calder, 2010)

### 1.3.1.2. METABOLITI EIKOZAPENTAENSKE I DOKOZAHEKSAENSKE KISELINE

Rezultat pretvorbe EPA djelovanjem COX i LOX enzima su potpuno drugačiji eikozanoidi (slika 6). To su prostaglandini i tromboksani serije-3 i leukotrieni serije-5 koji se smatraju manje upalnim ili čak protuupalnim u odnosu na eikozanoide nastale od AA (Patterson i sur., 2012). Također, takvi eikozanoidi su najčešće manje biološki aktivni od onih nastalih od AA. Npr. LTB<sub>5</sub> je EPA eikozanoid i kao kemoatraktant je 10-100 puta manje potentan u odnosu na LTB<sub>4</sub> (AA eikozanoid). Međutim, omega-3 eikozanoidi mogu antagonizirati učinak omega-6

eikozanoida (npr. PDG3 djeluje nasuprot PDG2), dok se u nekim slučajevima čini da je njihova aktivnost ista, na primjer kod inhibicije sinteze TNF- $\alpha$  (Calder, 2010).

EPA i DHA također su prekursori rezolvina i neuroprotektina koji nastaju putem istih enzima kao i eikozanoidi (COX, LOX). Navedeni spojevi djeluju protuupalno te su uključeni u procese završetka upale. Na primjer, rezolvin E1 i protektin D1 inhibiraju migraciju neutrofila i na taj način preveniraju njihov dolazak na mjesto upale. Rezolvin D1 inhibira sintezu IL-1 $\beta$ , dok protektin D1 inhibira sinteze TNF- $\alpha$  i IL-1 $\beta$ . Tako je njihova uloga bitna u zaustavljanju upalnih procesa i ograničavanju oštećenja tkiva (Calder, 2010).



Slika 6. U metabolizmu polinezasićenih masnih kiselina sudjeluju enzimi ciklooksigenaza, lipooksigenaza i citokrom P450 te nastaju medijatori s fiziološkim učincima (Marton i sur., 2019)

S obzirom da EPA i DHA inhibiraju metabolizam AA putem COX-1 (manje COX-2), slično kao i aspirin (acetilsalicilna kiselina), se suplementacija omega-3 MK često propisuje kod tretiranja različitih upalnih bolesti i za zaštitu srca (Dennis i Norris, 2015).



## **1.4. UPALA**

Upala je biološki odgovor imunog sustava na patogene, oštećene stanice i druge toksične komponente. To je mehanizam obrane organizma gdje se uklanjaju štetni agensi te se započinje proces liječenja (Chen i sur., 2018). Kod zdrave osobe upala je dobro regulirana i ne uzrokuje pretjerana oštećenja u domaćinu. To se postiže na način da se aktiviraju mehanizmi aktivacije protuupanih medijatora, inhibicije proupalnih signalnih puteva i aktivacije regulatornih stanica. Tako je dobro kontroliran i reguliran proces upale jako bitan za održavanje zdravlja i homeostaze (Calder, 2010). Citokini su upalni markeri koje otpuštaju imunosne stanice kao što su monociti, makrofagi i limfociti. U upalnim procesima to su najčešće IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  i IL-6 koji služe i kao biomarkeri za dijagnozu određenih bolesti (Chen i sur., 2018). Razlikujemo dva osnovna tipa upale, a to su akutna i kronična upala (Pahwa i Jialal, 2019).

### **1.4.1. AKUTNA UPALA**

Akutna upala nastaje kao odgovor na traumu, invaziju mikroba ili drugih štetnih komponenti. Razvija se brzo te njezini simptomi traju nekoliko dana (Pahwa i Jialal, 2019). Karakterizirana je crvenilom, oteklinom, toplinom, bolom i oštećenom funkcijom pogođenog tkiva (Chen i sur., 2018). Također dolazi do promjene vaskularne permeabilnosti i migracije leukocita na mjesto upale koji otpuštaju lipidne medijatore kao što su prostaglandini, leukotrieni, citokini, kisikove reaktivne specije, histamin i proteaze matriksa. U normalnim uvjetima oni su odgovorni za obranu domaćina, no kada njihova sinteza postane neregulirana oni mogu uzrokovati štetu što vodi u razvijanje bolesti (Calder, 2010).

### **1.4.2. KRONIČNA UPALA**

Kronična upala je proces koji se razvija sporo, dugotrajan je i može trajati od nekoliko mjeseci pa do nekoliko godina. Može nastati kao posljedica neuspješnog eliminiranja štetnog agensa koji uzrokuje akutnu upalu (bakterije, protozoe, gljive, paraziti), izlaganja određenim industrijskim supstancijama te kao posljedica autoimune bolesti gdje imunosni sustav prepoznaje vlastito tkivo kao strano i počne ga napadati (npr. reumatoidni artritis). Također može nastati kao povratna epizoda akutne upale te kao posljedica upalnih i biokemijskih induktora koji uzrokuju oksidativni stres i povećano oslobađanje slobodnih radikala (Pahwa i Jialal, 2019). Kada je upala u organizmu mala tada onda predstavlja mehanizam obrane protiv

mikroorganizama, no u slučaju kada je prevelika ona počinje napadati naše tijelo. Ako smo genetski predisponirani za određene kronične bolesti, tada se istovremeno s upalom događa proces aktivacije odgovornih gena. Znanstvena medicina je došla do spoznanja da je svaka kronična bolest posljedica upale u organizmu, a to se posebice odnosi na tihu, odnosno kroničnu upalu koja je često opasnija od akutne. Iz razloga što ne osjetimo bol, kronična se upala u organizmu može razvijati i više godina i aktivacijom određenih gena konstantno uzrokovati štetu sve dok određeni organ nije oštećen do one granice koju nazivamo „kronična smrt“. Ovu vrstu upale ne uzrokuju virusi ili bakterije već je glavni uzročnik prehrana (Sears i Pina, 2011).

### **1.4.3. UPALNE BOLESTI**

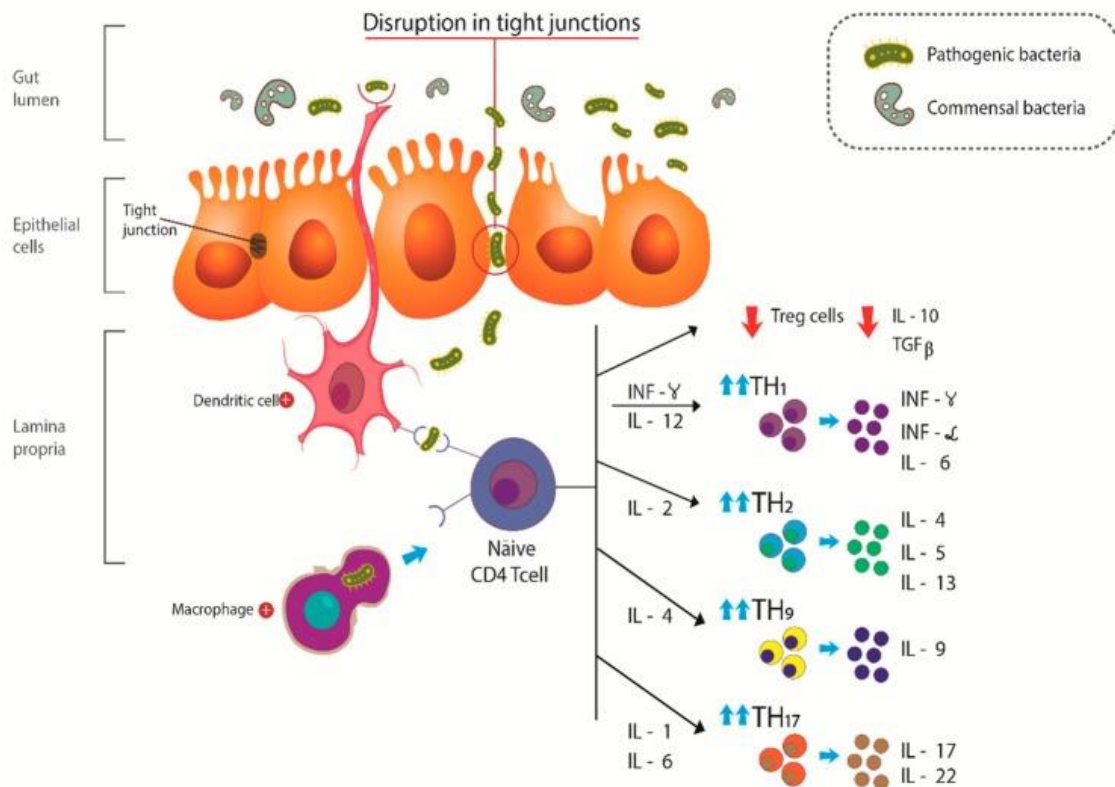
Kronične upalne bolesti jedan su vodećih uzroka smrtnosti u današnjem vremenu. U svijetu se u velikom postotku ljudi javljaju kronične respiratorne bolesti, srčani poremećaji, rak, pretilost, dijabetes, srčani ili moždani udar... (Pahwa i Jialal, 2019).

Prvi dokazi o pozitivnim učincima ribljeg ulja iz prehrane na zdravlje čovjeka bili su prikazani u epidemiološkoj studiji 1976. godine u kojoj je uspoređivana populacija Eskima i Danaca istog spola i godina. U populaciji Eskima čija se prehrana bazira većinom na morskoj hrani bogatoj omega-3 MK je incidencija koronarne srčane bolesti, astme, dijabetesa tipa 1 i multiple skleroze bila značajno niža u odnosu na populaciju Danaca. Od tada su se počeli istraživati učinci omega-3 MK i u drugim bolestima poput raka, upalnih bolesti crijeva, reumatoidnog artritisa i psorijaze (Simopoulos, 2008).

#### **1.4.3.1. UPALNE BOLESTI CRIJEVA**

Upalne bolesti crijeva (IBD) su kronične upalne bolesti koje pogađaju gastrointestinalni trakt. To su najčešće ulcerozni kolitis (UC) i Chronova bolest (CD), a posljedica su neispravnog intestinalnog imunskog odgovora na mikrobe ili druga određena stanja što rezultira narušenom ravnotežom između proupalnih i protuupalnih molekula te drugih faktora koji sudjeluju u procesima kronične upale. Kod pacijenata sa CD upala može biti prisutna duž cijelog gastrointestinalnog sustava tj. od ustiju pa do anusa. Klinički simptomi koji se pojavljuju kod pacijenata s CD ili UC su dijareja, bolovi u trbuhu, rektalno krvarenje, vrućica te gubitak tjelesne težine, s tim da su kod CD veći rizici za pojavu stenoza, fistula i apscesa. U ljudi s upalnim bolestima crijeva oštećena je epitelna barijera što rezultira povećanom intestinalnom propusnošću za komenzale i patogene bakterije i aktivacijom mehanizama obrane poput

dentitičkih stanica, makrofaga i stimulacije diferencijacije T-stanica (slika 7). Aktiviraju se T-pomagačke stanice (TH-stanice) i oslobađaju proupalni medijatori kao što su IL-4, IL-6, IL-9, TNF- $\alpha$ , INF- $\gamma$ . S druge strane produkcija protuupalnih citokina IL-10 i TGF- $\beta$  je smanjena (Marton i sur., 2019).



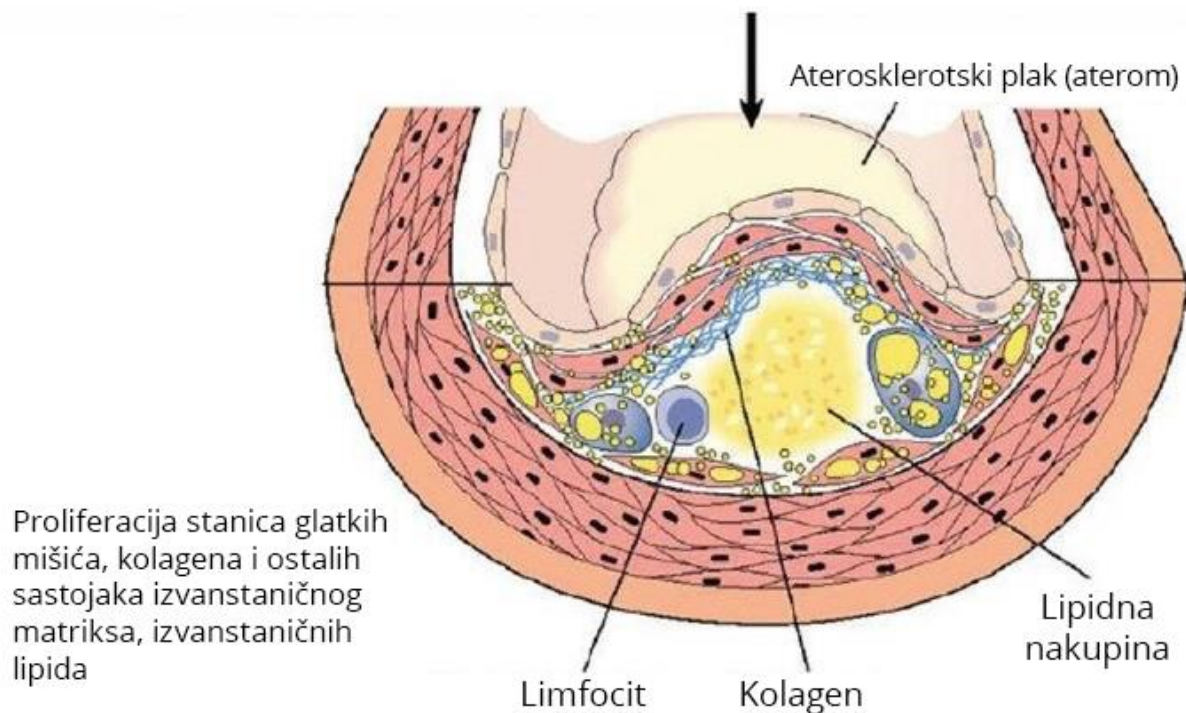
Slika 7. Oštećena epitelna barijera u upalnim bolestima crijeva i oslobađanje medijatora (Marton i sur., 2019)

### 1.4.3.2. KARDIOVASKULARNE BOLESTI

Kardiovaskularne bolesti (CVD) su bolesti srca i krvnih žila. U tu skupinu ubrajamo koronarnu srčanu, cerebrovaskularnu i perifernu arterijsku bolest te aterosklerozu (Olvera Lopez i Jan, 2019). Rizični faktori za CVD su pušenje, pretilost, nezdrava prehrana, odsutnost fizičke aktivnosti i pretjeran unos alkohola što vodi do određenih stanja kao što su hipertenzija, dijabetes i hiperlipidemija (www.who.int). Današnji način i tempo života može biti jedan od razloga za povećanu incidenciju CVD. Sve više je „sjedećih“ poslova, radi se po više sati dnevno, ljudi imaju manje vremena za rekreaciju te se hrane brzom hranom. S druge strane, postoje faktori rizika za razvoj CVD na koje ne možemo utjecati, a to su genetska predispozicija

koja predstavlja vrlo bitan čimbenik te starost i spol. Kada se ateroskleroza pojavi prije 55. godine života kod muškaraca i prije 65. godine života kod žena tada se smatra neovisnim rizičnim faktorom za razvoj CVD. Također je dokazano da određeni rizični faktori mogu različito utjecati na razvoj bolesti s obzirom na spol. Na primjer, dijabetes i pušenje više od 20 cigareta dnevno povećava rizik za razvoj CVD kod žena više nego kod muškaraca. Prevalencija bolesti se značajno povećava sa svakim desetljećem života (Olvera Lopez i Jan, 2019).

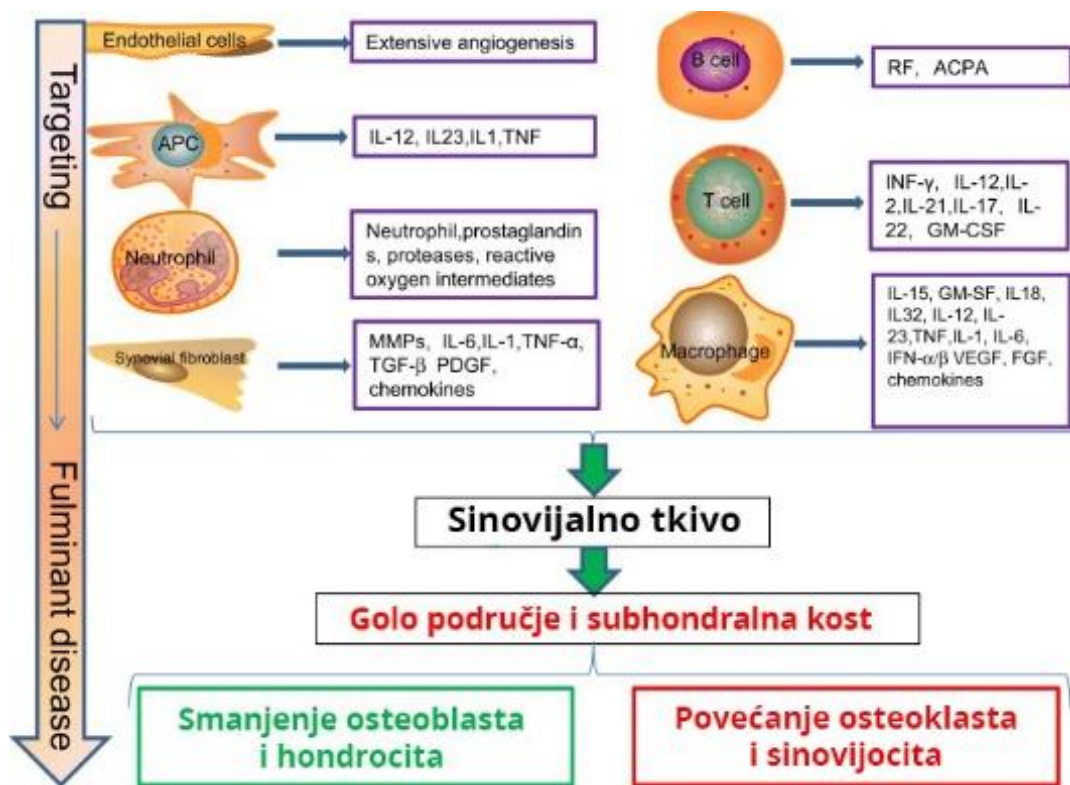
Ateroskleroza je patološki proces koji se događa u arterijama i aorti. Uključuje dislipidemiju, upalu i endotelnu disfunkciju što su faktori koji pokreću stvaranje masnih tvorbi što rezultira razvojem aterosklerotskog plaka. To je progresivni proces koji se može dogoditi i u ranom djetinstvu. Dolazi do zadebljanja i akumulacije pjenastih stanica i izvanstaničnog matriksa u unutarnjim slojevima krvne stijenke nakon čega slijedi proliferacija stanica glatkih mišića te stvaranje aterosklerotskog plaka (slika 8). Kako se lezije šire tako može doći do apoptoze u unutarnjim slojevima i taloženja makrofaga koji se mogu kalcificirati te prijeći u aterosklerotske plakove što u konačnici može dovesti do smanjenog ili odsutnog protoka krvi (Olvera Lopez i Jan, 2019). LA povećava oksidaciju LDL kolesterola koji se prevodi u pjenaste stanice što doprinosi stvaranju bolesti (Simopoulos, 2008). Zdrava prehrana bogata omega-3 PUFA i redovita fizička aktivnost su dva najbitnija faktora u prevenciji CVD (Olvera Lopez i Jan, 2019).



Slika 8. Aterosklerotski plak (Rafieian-Kopaei i sur., 2014)

### 1.4.3.3. REUMATOIDNI ARTRITIS

Reumatoidni artritis (RA) je kronična sistemska autoimuna bolest koja pogađa žene češće od muškaraca (Guo i sur., 2018). Autoimune bolesti se javljaju kada imuni sustav napada komponente koje su normalno prisutne u zdravom organizmu što je često povezano s genetskom predispozicijom, infekcijom ili faktorima okoliša (Wang i sur., 2015). Kod RA prvenstveno je zahvaćena sinovija, membrana vezivnog tkiva koja oblaže šupljinu unutar zgloba gdje dolazi do aktivacije imunogenog odgovora i upale. Zahvaćeni zglobovi su simetrično upaljeni što je karakteristično za bolest koja se klinički manifestira artralgijom, crvenilom, oticanjem i ograničenim pokretanjem. Također dolazi do erozije kosti što je posljedica indukcije osteoklasta i supresije osteoblasta (slika 9) uz stvaranje upalnih citokina (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-17 i drugih) koji sudjeluju u procesu osteoklastogeneze (Guo i sur., 2018).



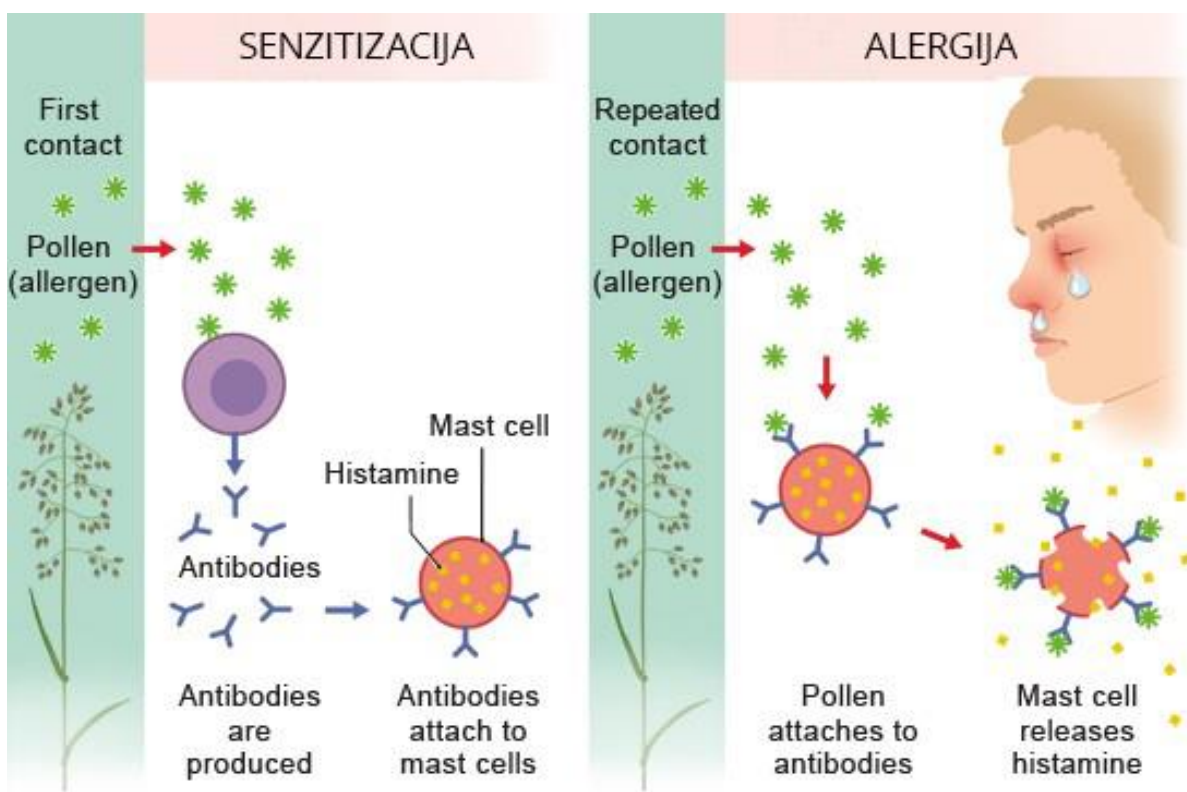
Slika 9. Indukcija osteoklasta i supresija osteoblasta (Guo i sur., 2018)

#### 1.4.3.4. ALERGIJE

Alergije nastaju kada imuni sustav pretjerano odreagira na stranu tvar koju nazivamo alergen i kod većine ljudi nije opasna. Alergeni mogu biti pelud, određena hrana, kućni ljubimci ili druge životinje, otrov insekata, plijesan te određeni lijekovi ili mogu biti kontakti kao što su metali ili parfemi. Simptomi alergije mogu varirati od dosta blagih do teških koji mogu negativno utjecati na funkcioniranje u svakodnevom životu. Oni se najčešće odražavaju na koži ili respiratornom sustavu, a obično se javljaju odmah nakon izlaganja alergenu iako se mogu pojaviti i nakon par sati ili dana. Tipični simptomi su curenje iz nosa ili začepljen nos, kašalj, kihanje, problemi s disanjem, suzne oči, svrbež, osip, natečene mukozne membrane i gastrointestinalni problemi. Reakcije se obično javljaju na području gdje tijelo direktno dolazi u kontakt s alergenom. Tako na primjer hrana može uzrokovati svrbež i naticanje jezika i usta, dok pelud prvo dolazi u kontakt s gornjim dijelom respiratornog trakta što dovodi do curenja iz nosa i kihanja. Alergije na hranu, otrovi insekata ili određeni lijekovi mogu uzrokovati anafilaktičku reakciju što je po život ugrožavajuće stanje koje treba hitnu medicinsku pomoć zato što zahvaća i druge dijelove organizma poput probavnog, respiratornog i kardiovaskularnog sustava. Tendencija za razvoj alergije često proizlazi iz obiteljske genetske predispozicije što se naziva atopija. Hoće li pojedinac s predispozicijom razviti alergiju ili ne zavisi o različitim faktorima. Na primjer, astma će se vjerojatnije razviti kod ljudi koji su izloženi onečišćenom zraku ili duhanskom dimu. Imuni sustav u alergijskoj reakciji proizvodi IgE protutijela čija je zadaća boriti se protiv određenih tvari koje tijelo smatra štetnim. Ta se protutijela stvaraju prvi put kada organizam dođe u kontakt s alergenom što se naziva senzitivacija (slika 10). Kada organizam drugi put dođe u kontakt s alergenom dolazi do otpuštanja histamina koji je odgovoran za javljanje simptoma te se stoga za njihovo ublažavanje koriste antihistaminici i kortikosteroidi (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov>).

Ključna veza između imunoloških procesa i alergijskih bolesti su eikozanoidi. Određeni eikozanoidi, kao što je na primjer PGE<sub>2</sub>, sudjeluju u procesima senzitivacije na alergene. Nadalje, leukotrieni serije 4 djeluju na stanice koje sudjeluju u upali, kao i epitelne te stanice glatkih mišića pa su tako uključeni u kliničke manifestacije alergijskih bolesti. Upala koja je prisutna u alergijskim bolestima uključuje povećane razine prostaglandina i leukotriena koji nastaju od AA što ukazuje na ulogu tih eikozanoida u patologiji alergija. Međutim, neki prostaglandini povećavaju upalu u alergijskim reakcijama, dok ju drugi suprimiraju. Na primjer, PGD<sub>2</sub> i PGF<sub>2</sub> $\alpha$  ju povećavaju, dok s druge strane PGE<sub>2</sub> i PGI<sub>2</sub> inhibiraju upalu. PGD<sub>2</sub> je potentni bronhokonstriktor koji povećava vaskularnu permeabilnost, aktivira eozinofile i

proalergični TH2-odgovor. PGE2 je vazodilatator, povećava vaskularnu permeabilnost, inhibira sintezu TH1 citokina i aktivira naivne T stanice da sintetiziraju proalergične citokine IL-4 i IL-5. Također stimulira imunoglobulinsku promjenu klase u IgE koji je ključan imunoglobulin u alergijama. S obzirom na opisane učinke rekli bismo da PGE2 promovira alergijski odgovor, no ipak se čini da u respiratornom sustavu djeluje protuupalno i protektivno. PGE2 inhibira enzimsku aktivnost 5-LOX što rezultira smanjenom sintezom leukotriena, a PGI2 može suprimirati aktivnost TH2 limfocita i privlačenje eozinofila pa na taj način djeluje antialergijski. LTB4 je kemoatraktant za leukocite, povećava vaskularnu permeabilnost, inducira oslobađanje lizosomalnih enzima, kisikovih reaktivnih specija, a i upalnih citokina te povećava sintezu IgE. Zavisno o situaciji i mjestu sinteze, LTC4, D4 i E4 mogu djelovati kao vazokonstriktori ili kao vazodilatatori. Spomenuti eikozanoidi imaju centralnu ulogu u alergijskim upalama pa se iz tog razloga kao lijekovi koriste antagonisti leukotriena (Miles i Calder, 2017).



Slika 10. Senzitivacija kod prvog kontakta s alergenom i otpuštanje histamina kod idućeg kontakta (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov>)

### **1.4.3.5. ASTMA**

Astma je kronična upalna respiratorna bolest karakterizirana bronhalnom konstrikcijom koju prati kašalj i otežano disanje (Gammone i sur., 2018). Uzrok bolesti nije poznat, no rizični faktori uključuju genetiku, epigenetičke varijacije, respiratorne infekcije (pogotovo u ranom stadiju života), zagađivača zraka (duhanski dim, ozon), inhalacijske alergene i druge (Mims, 2015). Astma može biti alergijska, potaknuta npr. kućnom prašinom, životinjskom peruti, plijesni ili peludi, ili nealergijska, potaknuta npr. virusnim infekcijama, duhanskim dimom, hladnim zrakom ili vježbanjem. U bolesti dolazi do kaskade procesa koji vode u kroničnu respiratornu upalu (Quirt i sur., 2018). Stanice koje sudjeluju u tim procesima su mastociti, makrofagi, eozinofili i limfociti. Upalni medijatori koji sudjeluju su citokini, faktori rasta i eikozanoidi koji su produkt metabolizma AA i bitni su medijatori u upalnim procesima u astmi (Simopoulos, 2002). Povećana je proizvodnja IgE protutijela što rezultira oslobađanjem upalnih medijatora poput histamina i leukotriena koji uzrokuju bronhospazam, odnosno kontrakciju glatkih mišića u respiratornim putevima, edem i povećano izlučivanje mukusa što su karakteristični simptomi astme (Quirt i sur., 2018). Upala također uzrokuje povećanu bronhijalnu hiperosjetljivost na razne stimulse (Mims, 2015).

## **1.5. MENTALNE BOLESTI**

### **1.5.1. DEPRESIJA**

Depresija je potencijalno ugrožavajući poremećaj koji pogađa stotine milijuna ljudi širom svijeta, a može se javiti u bilo kojoj dobi života. Za postavljanje dijagnoze mora biti prisutno 5 od 9 simptoma i to minimalno 2 tjedna:

1. Depresivno raspoloženje
2. Gubitak interesa i zadovoljstva (anhedonija)
3. Promijenjen apetit i težina
4. Insomnija ili hiposomnija
5. Psihomotoričke agitacije
6. Umor i gubitak energije
7. Osjećaj bezvrijednosti
8. Poteškoće u koncentraciji ili neodlučnost



## 9. Suicidalne misli

Prevalencija bolesti još uvijek raste, s tim da se češće javlja kod žena nego kod muškaraca (Brigitta, 2002). Statistički gledano, jedan od 5 ljudi doživi depresivnu epizodu u nekom trenutku svoga života. Geni, loši događaji u djetinjstvu i psihološki stres utječu na različite neurobiološke sustave povezane s potencijalnim depresivnim poremećajem. Ljude u depresiji često prate i dijabetes, srčane bolesti, autoimune bolesti i bol. Pojedinci koji se osjećaju depresivno najčešće imaju niske razine monoaminskih neurotransmitora – serotonina i noradrenalina. Antidepresivi su lijekovi koji podižu njihove koncentracije i prva su linija liječenja, međutim, svoj učinak postižu tek nakon nekog vremena ili ga uopće ne postižu (Rot i sur., 2009).

### 1.5.2. ADHD

ADHD (eng. *attention deficit hyperactivity disorder*) je obrazac hiperaktivnog ponašanja koji odstupa od ponašanja djece iste dobi. Često ga prate i drugi mentalni poremećaji poput depresije, anksioznosti, poteškoća u učenju i slično. Postoje 3 osnovna tipa hiperaktivnog poremećaja: predominantno nepažljivi, predominantno hiperaktivni-impulzivni i kombinirani tip. Poremećaj se češće javlja kod dječaka nego kod djevojčica. Za liječenje se koristi metilfenidat (stimulativna droga) s tim da oko 75% pacijenata pozitivno reagira na lijek. Mogući rizici uzimanja lijeka su njegova potencijalna karcinogenost, moguća zloupotreba te pojava iritabilnosti, nesаницe, anoreksije, depresije ili čak usporavanje rasta kod pacijenata (Naser Dashti i sur., 2014).

### 1.5.3. ALZHEIMEROVA BOLEST I DEMENCIJA

Alzheimerova bolest (AD) je najčešći uzrok demencije, a s obzirom na sve dulji životni vijek prevalencija bolesti se konstantno povećava. To je neurodegenerativna bolest koja je karakterizirana taloženjem dvaju proteina u mozgu:  $\beta$ -amiloida i tau proteina koji tvore plak. Demencija je klinički sindrom u kojem dolazi do progresivnog pogoršanja kognitivnih funkcija kao što su pamćenje i govor te promjene osobnosti i ponašanja što uzrokuje gubitak sposobnosti za obavljanje osnovnih svakodnevnih aktivnosti (Weller i Budson, 2018). Iako se bolest ne može liječiti, mogu se ublažiti njezini simptomi te se u terapiji trenutno koriste inhibitori acetilkolinesteraze i antagonist N-metil-D-aspartatnog receptora, memantin. Međutim,

najnovija istraživanja ukazuju na ciljano djelovanje monoklonskog protutijela aducanumaba na  $\beta$ -amiloidne plakove nakupljene u mozgu (Malik i Robertson, 2017).

## 2. OBRAZLOŽENJE TEME

Polinezasićene omega-3 i omega-6 masne kiseline sastavni su dio svih staničnih membrana i utječu na njezinu fluidnost te reguliraju procese stanične signalizacije i funkcije, kao i ekspresiju gena. Također, one su prekursori biološki aktivnih spojeva eikozanoida koji imaju važnu ulogu u različitim patološkim i fiziološkim procesima. Tako metaboliti omega-6 masnih kiselina djeluju proupalno, proagregacijski, induciraju proliferaciju i djeluju kao vazokonstriktori, dok metaboliti omega-3 masnih kiselina imaju suprotan učinak te djeluju protuupalno, antiproliferativno i vazodilatatorski. Današnja tzv. „zapadnjačka“ prehrana karakterizirana je s jedne strane visokim unosom omega-6, a s druge niskim unosom omega-3 masnih kiselina što može pojačati upalu te posljedično predisponirati ili pogoršati mnoge s upalom vezane bolesti poput kardiovaskularnih bolesti, reumatoidnog artitisa, upalnih bolesti crijeva te imati učinak na pogoršanje mentalnog zdravlja.

Stoga je u ovom diplomskom radu dan pregled najnovijih saznanja o utjecaju adekvatnog unosa omega-3 masnih kiselina, odnosno eikozapentaenske i dokozaheksaenske kiseline na brojne aspekte ljudskog zdravlja s naglaskom na njihov protuupalni učinak.

### 3. MATERIJALI I METODE

Za izradu ovog diplomskog rada korištena je stručna i znanstvena literatura na temu omega-3 masnih kiselina i njezinih učinaka na organizam. Pritom su korištene stručne knjige i relevantni članci pronađeni online u bazama podataka PubMed i ScienceDirect. Pretraživanje stručnih i znanstvenih članaka provedeno je po ključnim riječima: *omega-3*, *omega-6*, *inflammation*, *health benefits*, *eicosanoids*.

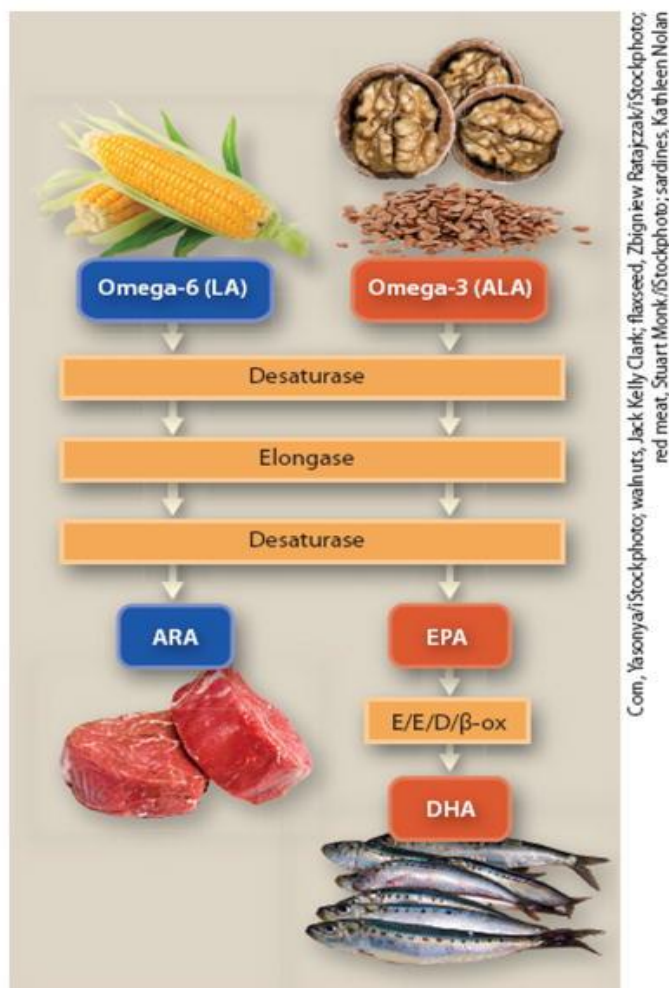
## **4. REZULTATI I RASPRAVA**

### **4.1. OMEGA-3 MASNE KISELINE U HRANI**

Omega-3 MK možemo naći u ribama, orasima, sjemenkama lana, kelju, jajima od kokoši hranjenih lanom, kanola ulju... (Zivkovic i sur., 2011). Tako  $\alpha$ -linolensku kiselinu (ALA) možemo primarno naći u biljkama te se u visokoj koncentraciji nalazi u lanenom (55%) i perilinom ulju (60%). U manjem postotku je ima u kanolinom (6-10%) i sojinom (5-8%) ulju. Metabolizira se u EPA (eikozapentaenska kiselina) i DHA (dokozaheksaenska kiselina) čiji su glavni izvori morske ribe (Ratnayake i Galli, 2009). Odlični izvori EPA i DHA su skuša, losos, srdela i haringa, međutim, zbog povećane kontaminacije sa živom i dioksinima je konzumacija ribe kao glavnog izvora dugolančanih omega-3 MK problematična (Zivkovic i sur., 2011).

### **4.2. OMEGA-6 MASNE KISELINE U HRANI**

Linolnu kiselinu (LA) možemo naći u skoro svakoj prehrambenoj masti (slika 11), a posebno u biljnim uljima poput suncokretovog, šafranovog i kukuruznog (Ratnayake i Galli, 2009). Sadrže ju sjemenke većine biljaka, osim kokosa, kaka i palme (Simopoulos, 2008). U ljudima ona se može metabolizirati do arahidonske kiseline (AA). Dobar izvor AA su neke ribe, pogotovo slatkovodne, a možemo ju naći i u mesu, jetri i jajima (Ratnayake i Galli, 2009).



Com, Yasonyar/iStockphoto; walnuts, Jack Kelly Clark; flaxseed, Zbigniew Barajczak/iStockphoto; red meat, Stuart Monk/iStockphoto; sardines, Kathleen Nolan

Slika 11. Metabolizam linolne i  $\alpha$ -linolenske kiseline do arahidonske odnosno eikozapentaenske i dokozaheksaenske kiseline (Zivkovic i sur., 2011)

#### 4.3. SINTEZA OMEGA-3 MASNIH KISELINA U MORSKIM BAKTERIJAMA

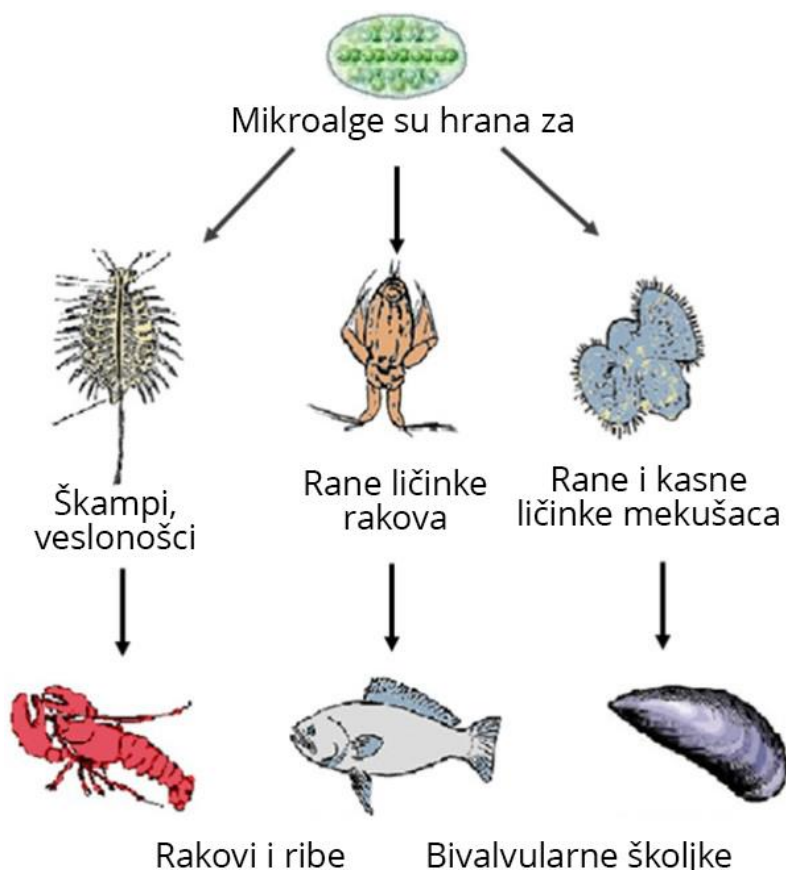
Iako se smatralo da bakterije u svojoj membrani ne sadrže PUFA, pokazalo se da postoji više vrsta bakterija, npr. *Shewanella spp.* i *Photobacterium* koje sintetiziraju dugolančane omega-3 PUFA (EPA i DHA). S obzirom da ih možemo naći u dubokom moru gdje je temperatura vode jako niska zaključeno je da su PUFA bitne za održavanje fluidnosti membrana bakterija kod povišenog hidrostatskog tlaka i niske temperature vode u kojoj žive. U pravilu, ribe koje žive u dubokom moru (tuna, losos, skuša, haringa, srdela) i hrane se morskim bakterijama sadrže najviše EPA i DHA. Udio omega-3 MK (tablica 1) varira zavisno o vrsti ribe i njezinoj geografskoj lokaciji (Wall i sur., 2010).

Tablica 1. Udio eikozapentaenske (EPA) i dokozaheksaenske kiseline (DHA) u pojedinim morskim organizmima (Wall i sur., 2010)

| <b>VRSTA RIBE</b> | <b>UDIO OMEGA-3 MASNIH KISELINA (EPA+DHA) (g/100 g) RIBE</b> | <b>KOLIČINA RIBE (g) KOJA SADRŽI 1 g EPA+DHA</b> |
|-------------------|--|--|
| Haringa           | 2,01   | 50   |
| Losos             | 1,28-2,15  | 50-87  |
| Sardina           | 1,15-2   | 50-87  |
| Šarenka           | 1,15   | 87   |
| Skuša             | 0,4-1,85   | 54-250   |
| Romb              | 0,47-1,18  | 85-213   |
| Tuna              | 0,28-1,51  | 66-357   |
| Kamenica          | 0,44   | 227  |
| Škamp             | 0,32   | 313  |
| Bakalar           | 0,28   | 357  |
| Som               | 0,18   | 556  |
| Jakobove kapice   | 0,2  | 500  |

#### 4.4. SINTEZA OMEGA-3 MASNIH KISELINA U MIKROALGAMA

Mikroalge su najbitniji proizvođači EPA i DHA. One pomoću fotosinteze pretvaraju sunčevu energiju i ugljikov dioksid u lipide. Mikroalge su na početku prehrambenog lanca i hrana su za razne morske organizme. S dužinom prehrambenog lanca (slika 12) povećava se i količina lipida u morskim životinjama. Tako se EPA i DHA akumuliraju u višim organizmima te na kraju u ljudima (Adarme-Vega i sur., 2012).



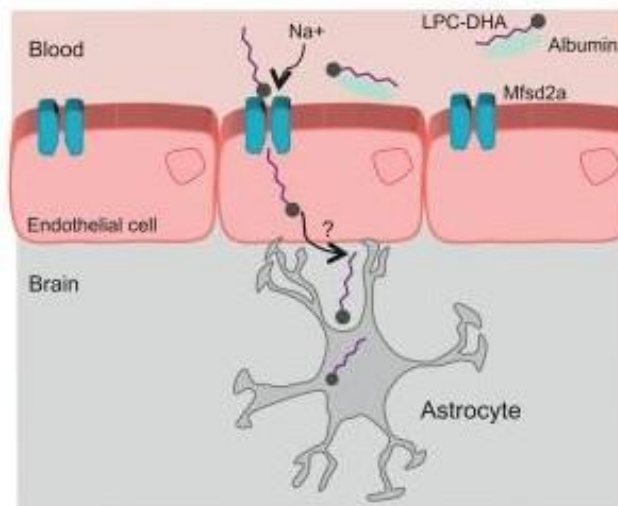
Slika 12. Prehrambeni lanac (Adarme-Vega i sur., 2012)

Mikroalge proizvode različite supstancije pomoću kojih se adaptiraju i žive u raznim okolišnim uvjetima (ugljikohidrate, proteine, lipide). Akumulacija MK u mikroalgama povezana je s njihovim fazama rasta te tako tijekom nepovoljnih uvjeta ili stanične diferencijacije MK služe kao zaliha energije. Istraživani su mnogi sojevi mikroalgi te je utvrđeno da rodovi *Phaeodactylum*, *Nannochloropsis*, *Thraustochytrium* i *Schizochytrium* sadrže veliki udio (30-40%) EPA i/ili DHA (Adarme-Vega, 2012).



#### 4.5. FIZIOLOŠKE ULOGE MASNIH KISELINA

LA i ALA su esencijalne MK što znači da ih moramo unositi prehranom. Metaboliziraju se uz pomoć istih enzima, stoga se one međusobno natječu za pretvorbu u EPA i DHA, odnosno u AA (Larrieu i Layé, 2018). To su polinezasićene MK (PUFA) koje su ključne za optimalni razvoj mozga i cirkulirajućih stanica poput trombocita i leukocita te kože (Ratnayake i Galli, 2009). PUFA su osnovne komponente staničnih membrana u živčanim i mišićnim tkivima (Gladyshev i Sushchik, 2019). U njih su inkorporirane u obliku fosfolipida te im pomažu kod održavanja viskoznosti (Lenihan-Geels, 2013). Nadalje, PUFA utječu na djelovanje enzima i receptora vezanih za membrane te reguliraju brojne različite procese u organizmu kao što su krvni tlak, zgrušavanje krvi, razvoj i funkciju mozga te živčani sustav. Također, imaju bitnu ulogu u regulaciji upalnog odgovora stvaranjem upalnih medijatora, eikozanoida (Wall i sur., 2010). Kada se poveća unos omega-3 MK i smanji unos omega-6 MK tada omega-3 MK zamjenjuju omega-6-MK u membranskim fosfolipidima u praktički svim stanicama u tijelu (Simopoulos, 2002). Tako stanične membrane ljudi koji često konzumiraju riblje ulje sadrže veći udio EPA i DHA u odnosu na ljude koji preferiraju konzumirati biljno ulje što utječe na vrstu pojedinih stvorenih eikozanoida (Lenihan-Geels, 2013). Visoko specijalizirane membrane stanica retine i srčanih miocita sadrže jako visoke koncentracije AA i DHA (Ratnayake i Galli, 2009). DHA je glavna komponenta svih staničnih membrana (Swanson i sur., 2012) te stoga ima velik utjecaj na njihovu fluidnost, kao i aktivnost membranskih proteina (Ghasemi Fard i sur., 2019). Brzo se inkorporira u fosfolipide membrana neurona te se koncentrira u fotoreceptorima i sinaptičkim mjestima za signalizaciju. Iz toga proizlazi da je DHA bitna komponenta u vidnim funkcijama, moždanim neuronima i signalnim sustavima u mozgu (Simopoulos, 2011). S obzirom da ne može biti sintetizirana *in vivo*, mora biti transportirana preko moždane barijere. Nedavno je otkriven mehanizam transporta DHA preko moždane barijere putem natrij-ovisnog receptora Mfsd2a (slika 12) gdje se prenosi u obliku lizofosfatidilkolina (Duvall i Levy, 2016).



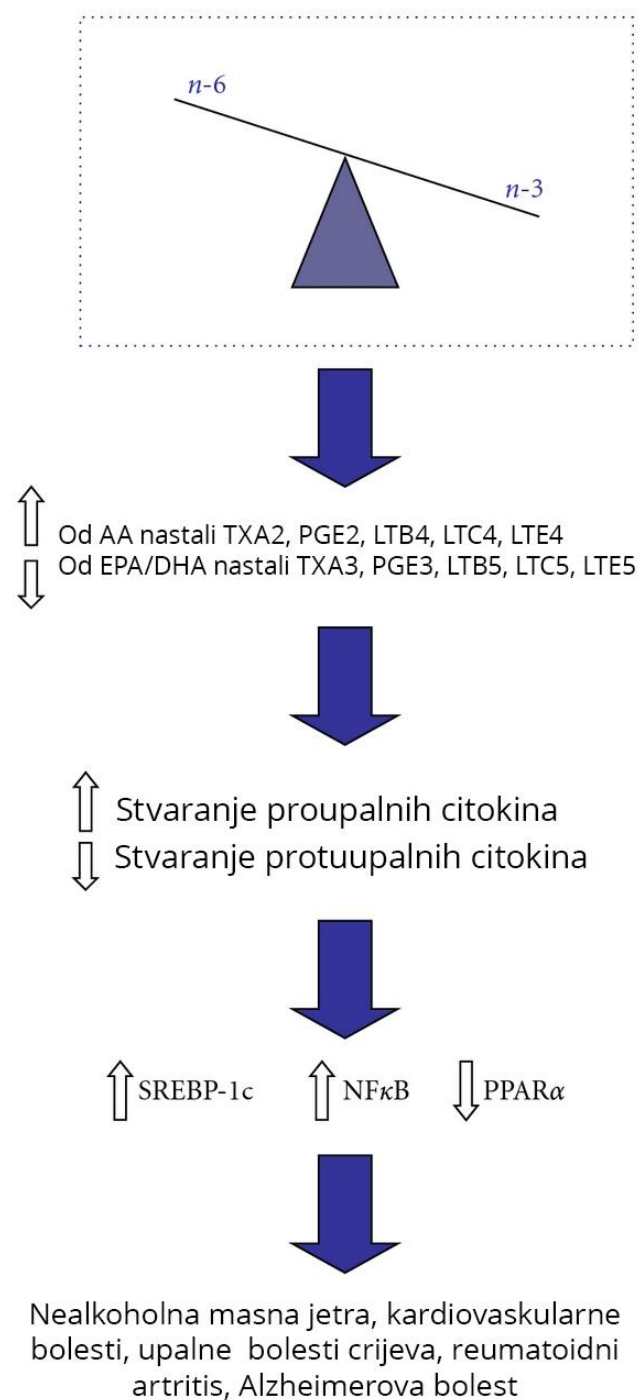
Slika 12. Prijenos dokozaheksaenske kiseline preko moždane barijere pomoću natrij-ovisnog receptora Mfsd2a (Duvall i Levy, 2016)

Ispitujući metaboliziranje EPA i DHA na animalnim modelima utvrđeno je da se EPA oksidira u većoj mjeri nego DHA. Tako riblje ulje koje je bogatije DHA u odnosu na EPA vrlo vjerojatno ima drugačije učinke na zdravlje nego ulje koje sadrži samo EPA (Ghasemi Fard i sur., 2019).

#### 4.6. OMJER OMEGA-6/OMEGA-3 MASNIH KISELINA

U zadnjih nekoliko desetljeća su promjene u prehrani dovele do povećanja konzumacije omega-6 MK te s druge strane do smanjenja konzumacije omega-3 MK (Patterson i sur., 2012). Tako se, prema istraživanju Wall i suradnika, u Europi povećao unos LA za približno 50% u zadnja dva desetljeća (Wall i sur., 2010). Povećano korištenje biljnih ulja rezultira puno višim unosom omega-6 MK u odnosu na omega-3 MK (Caramia, 2008). Optimalni odnos omega-6 i omega-3 MK bi trebao biti 1-4:1 dok je on u realnom životu 10-20:1 (Patterson i sur., 2012). Omjer omega-6 i omega-3 MK tijesno je povezan s koncentracijom upalnih markera. Što je taj omjer niži, to je niža i koncentracija proupalnih markera, a viša je koncentracija protuupalnih markera (Simopoulos, 2008). Previsok unos omega-6 MK i posljedično neravnoteža između omega-6 i omega-3 MK u tijelu može se regulirati suplementacijom omega-3 MK (EPA, DHA) ili povećanom konzumacijom ribe bogate EPA i DHA. Prehrana koja se bazira na visokom unosu omega-6 MK i niskom unosu omega-3 MK uzrok je povećane incidencije upalnih bolesti (slika 13) gdje se u velikoj količini stvaraju proupalni eikozanoidi čiji prekursor je AA (omega-6 MK). Posljedica toga je porast učestalosti kardiovaskularnih bolesti, upalnih bolesti crijeva,

raka, reumatoidnog artritisa, pretilosti i određenih psihičkih bolesti poput depresije (Wall i sur., 2010). Ravnoteža između omega-6 i omega-3 MK bitna je u razvoju staničnih membrana i njihove fleksibilnosti, tako da mogu na ispravan način sudjelovati u prenošenju informacija između neurona što je ključno za mentalno zdravlje (Caramia, 2008).



Slika 13. Narušena ravnoteža omega-6/omega-3 masnih kiselina dovodi do razvoja kroničnih bolesti (Patterson i sur., 2012)

#### 4.7. UTJECAJ OMEGA-3 MASNIH KISELINA NA GENSKU EKSPRESIJU

MK oslobođene iz membranskih fosfolipida su bitne signalne molekule (Simopoulos, 2008). Dokazano je da brzo i direktno utječu na transkripciju specifičnih gena te tako omega-3 MK reguliraju transkripcijske faktore NF- $\kappa$ B i PPAR- $\gamma$ . NF- $\kappa$ B (*nuclear factor  $\kappa$ B*) regulira sintezu i djelovanje citokina (IL-1, IL-2, IL-6, IL-12, TNF- $\alpha$ ), kemokina (IL-8, MCP-1 (monocitni kemoatraktantni protein-1)) i adhezijskih molekula (Wall i sur., 2010). Jedan je od glavnih transkripcijskih faktora uključenih u upalne procese na način da direktno utječe na ekspresiju gena koji kodiraju za proupalne citokine te ih aktivira. NF- $\kappa$ B aktiviraju ekstracelularni poticaji poput endotoksina, dok omega-3 MK (EPA i DHA) sprječavaju njegovu aktivaciju te tako i ekspresiju gena za upalne procese. S druge strane, PPAR- $\gamma$  (*peroxisome proliferator activated receptor*) je transkripcijski faktor kojeg aktiviraju omega-3 MK te se na taj način smanjuje sinteza proupalnih citokina TNF- $\alpha$  i IL-6 (Calder, 2013).

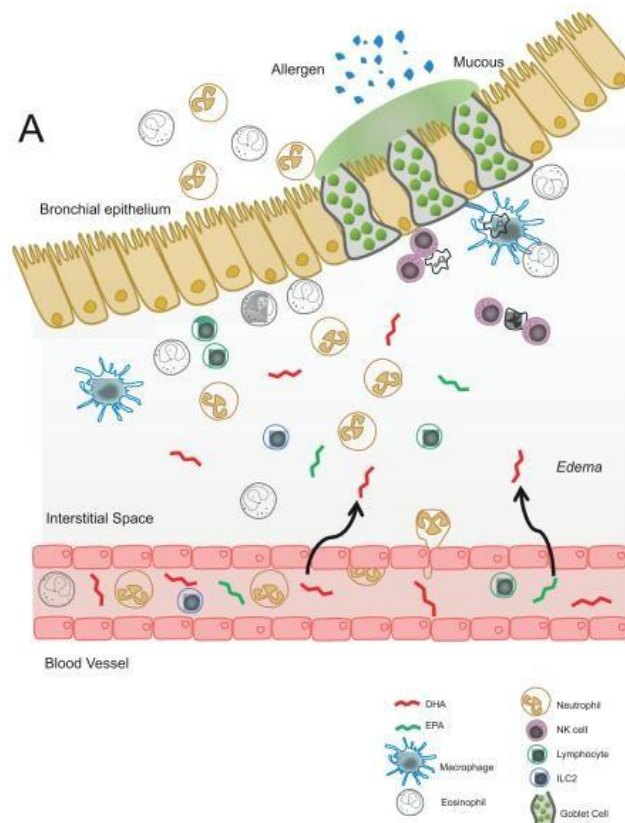
GPR120 (*G-protein coupled receptor*) je receptor povezan s G-proteinima koji prepoznaje i veže dugolančane MK, pogotovo EPA i DHA (Im, 2012). Kod upalnog procesa, makrofazi na svojoj površini povećano ekspimiraju GPR120 na kojeg se vežu omega-3 MK te se time inaktivira njihova aktivnost i sinteza TNF- $\alpha$  i IL-6 (Calder, 2013).

#### 4.8. UPALNE BOLESTI I OMEGA-3 MASNE KISELINE

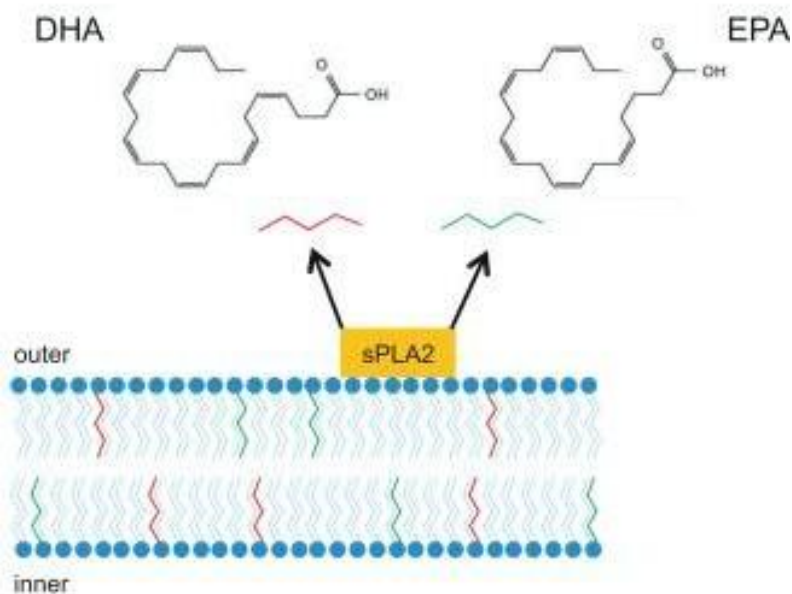
U upalnim i autoimunim bolestima povećane su razine proupalnih citokina IL-1, IL-6 i TNF- $\alpha$ . To su citokini koji su u odgovoru na infekciju korisni, no štetni kada je njihova koncentracija previsoka. IL-1 je citokin koji povećava sintezu inhibitora aktivatora plazminogena, endotelina i eikozanoida. Također, povećava adheziju leukocita tako da inducira ekspresiju adhezijskih molekula i potiče endotelnu permeabilnost. Reumatoidni artritis, Chronova bolest i ulcerozni kolitis su autoimune bolesti karakterizirane visokom razinom IL-1 i proupalnog leukotriena B4 (Simopoulos, 2002).

Nekad se je smatralo da se proces završetka upale događa pasivno, no danas se zna da je to aktivan proces koji je visoko reguliran te se događa nakon što je prijetnja u organizmu uklonjena. Kao što je već ranije rečeno, esencijalne MK bitni su regulatori upalnih procesa te su tako specijalizirani medijatori koji se sintetiziraju iz omega-3 MK rezolvini, protektini i maresini, dok lipoksini nastaju iz omega-6 MK. Oni preko specifičnih staničnih interakcija

reguliraju infiltraciju neutrofila, produkciju citokina i kemokina te uklanjanje apoptotičkih neutrofila i na taj način povratak tkivne homeostaze. Opisani proces je često poremećen kod različitih plućnih bolesti kao što su astma i KOPB (kronična opstruktivna plućna bolest) koje su karakterizirane kroničnom i nekontroliranom upalom. Danas se zna da EPA i DHA sudjeluju u procesima upale preko više mehanizama. Tako cirkulirajuće EPA i DHA možemo detektirati u upalnim eksudatima na mjestu tkivne ozljede unutar samo par minuta od početka ozljede (slika 14) gdje se brzom enzimatskom konverzijom pretvaraju u rezolvine, protektine i maresine. Također se EPA i DHA brzo oslobađaju iz membrana (slika 15) pomoću sekretorne fosfolipaze A2, enzima koji hidrolizira fosfolipide u slobodne MK (Duvall i Levy, 2016). Promjene u sastavu membranskih fosfolipida zbog oslobođenih MK utječu na staničnu signalizaciju pri čemu dolazi do promjena u ekspresiji gena koji sudjeluju u procesima upale. Glavni mehanizam protuupalnog djelovanja EPA i DHA je sprječavanje nastanka proupalnih medijatora. One djeluju kao antagonisti AA te tako sprječavaju sintezu proupalnih podskupina prostaglandina, leukotriena i tromboksana (Weylandt i sur., 2012).



Slika 14. Cirkulirajuće eikozapentaenska i dokozaheksaenska kiselina prelaze u tkivo zahvaćeno upalom (Duvall i Levy, 2016)



Slika 15. Eikozapentaenska i dokozaheksaenska kiselina se oslobađaju iz membrana pomoću sekretorne fosfolipaze A2 (Duvall i Levy, 2016)

Ispitivani su učinci konzumacije DHA na koncentracije upalnih parametara (CRP i IL-6) kod upale izazvane fizičkom aktivnošću u obliku ekscentričnih treninga. U studiji je sudjelovalo 40 muškaraca (18-36 godina) koji su suplementirali 800 mg DHA dnevno tijekom 6 tjedana što je rezultiralo smanjenjem razine CRP i IL-6 te posljedično upale (Phillips i sur., 2003). Također, u istraživanju u kojem su sudjelovali dijabetičari koji su tijekom 6 tjedana suplementirali 4 g EPA i DHA dnevno utvrđeno je smanjenje razine TNF- $\alpha$  za 25%, dok se s druge strane koncentracije IL-6 i CRP nisu značajno smanjile (Riediger i sur., 2009).

Omega-3 PUFA utječu na funkciju upalnih stanica i posljedično na upalne procese:

- Utječu na koncentraciju lipidnih kompleksa (npr. triglicerida), lipoproteina, metabolita i hormona koji sudjeluju u upali.
- Neesterificirane PUFA mogu direktno utjecati na upalne stanice preko površinskih ili unutarstaničnih receptora za MK (npr. PPAR receptori).
- Mogu se oksidirati (enzimatskim ili neenzimatskim putem), a oksidirani derivati mogu direktno utjecati na upalne stanice preko površinskih ili unutarstaničnih receptora.

- Mogu se inkorporirati u membranske fosfolipide upalnih stanica koji su prekursori za signalne molekule. Iz membranskih fosfolipida se otpuštaju (neesterificirane) PUFA koje se ponašaju kao signalne molekule, kao ligandi (ili prekursori liganada) za transkripcijske faktore ili kao prekursori biosinteze lipidnih medijatora koji su uključeni u regulaciju staničnog odgovora poput upalnog i imunog odgovora. Tako promjene u sadržaju membranskih fosfolipida utječu na funkciju stanica uključenih u upalu jer uslijed promjene fizičkih svojstava membrana dolazi do utjecaja na signalne puteve koji su povezani s transkripcijskim faktorima i genskom ekspresijom, a oslobođeni lipidni medijatori imaju drugačije biološke učinke (Calder, 2010).

Učinci adekvatnog unosa omega-3 MK su:

- Smanjuje se koncentracija TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-2 (proupalni citokini).
- S druge strane se smanjuje i koncentracija IL-10 (protuupalni citokin).
- DHA je učinkovitija u smanjenju IL-1 $\beta$  (uloga u sistemske upali) i IL-6 (naglo raste u akutnoj upali) od EPA. Također, snažnije inhibira proupalni transkripcijski faktor NF- $\kappa$ B (Lenihan-Geels i sur., 2013).
- EPA i DHA suprimiraju faktor aktivacije trombocita koji pospješuje metabolizam AA.
- Smanjuje se koncentracija tromboksana A<sub>2</sub> koji je potentni aktivator trombocita i vazokonstriktor.
- Povećava se razina tromboksana A<sub>3</sub>, koji je slabi agregator trombocita i vazokonstriktor.
- Povećano je stvaranje PGE<sub>2</sub>.
- Smanjuje se koncentracija LTB<sub>4</sub> koji inducira upalu, adheziju leukocita i kemotaksiju.
- Povećava se koncentracija LTB<sub>5</sub> (Simopoulos, 2002).

Kod liječenja određenog stanja protuupalnim nesteroidnim lijekovima može se dodati omega-3 MK kao adjuvant koji djeluje sinergistično s lijekom te su njegove nuspojave smanjene (Simopoulos, 2002).

#### 4.8.1. UPALNE BOLESTI CRIJEVA I OMEGA-3 MASNE KISELINE

Istraživanja učinka konzumacije EPA i DHA na prevenciju ili ublažavanje težine upalnih bolesti crijeva (IBD) dala su pozitivne rezultate, a s obzirom da su prirodne pacijenti ih dobro prihvaćaju. Protuupalna svojstva omega-3 MK povezana su s njihovom sposobnošću da promjene građu membrana te aktiviraju PPAR- $\gamma$  (peroksisom proliferator aktivirani receptor) (Barbalho i sur., 2016). Također, iz EPA i DHA mogu nastati rezolvini, protektini, lipoksini i maresini koji djeluju protiv upale. Njihova uloga u IBD nije potpuno razjašnjena, no poznato je da smanjuju upalu i agregaciju trombocita, a povećavaju vazodilataciju i epitelnu proliferaciju (Marton i sur., 2019).

Mnoge provedene studije koje je u svom preglednom članku opisao Marton sa suradnicima su pokazale da suplementacija omega-3 MK (EPA i DHA) ima pozitivan utjecaj kod ljudi s ulceroznim kolitisom (UC) i Chronovom bolešću (CD) tako što smanjuje upalne procese, potiče i održava fazu remisije, dovodi do smanjenog stvaranja proupalnih citokina te poboljšava kvalitetu života pacijenata. Također, provedeno je više studija čiji je rezultat bio smanjen rizik oboljevanja od IBD i brže zacjeljivanje intestinalne mukoze uslijed konzumacije hrane bogate omega-3 MK ili unosa omega-3 MK kao dodataka prehrani. U studiji u kojoj je sudjelovalo 10 pacijenata s UC (4 muškaraca, 6 žena, 24-44 godina) i 10 sa CD (6 muškaraca, 4 žene, 28-50 godina) koji su tijekom 8 tjedana suplementirali 2 g EPA dnevno su rezultati pokazali brzu inkorporaciju EPA u membranske fosfolipide i to u vremenskom periodu od 2 tjedna, visoku inkorporaciju u membrane trombocita te smanjenje koncentracije omega-6 MK u njima. Također, došlo je do elongacije i desaturacije EPA u DHA te povećanja koncentracije DHA u membranama. U drugoj randomiziranoj kliničkoj studiji je sudjelovalo 60 pacijenata s UC (29 muškaraca, 31 žena, +18 godina) koji su bili podijeljeni u dvije grupe. Prva je grupa tijekom 6 mjeseci suplementirala 500 mg EPA dva puta dnevno, dok je druga dobivala placebo. U prvoj grupi se je nakon 6 mjeseci suplementacije koncentracija kalprotektina, indikatora upalnih bolesti crijeva, smanjila za 63,3%, dok se je u placebo grupi smanjila za 13,3%. U studiji u kojoj je 20 pacijenata s UC suplementiralo 2 g EPA dnevno, nakon 90 dana suplementacije omega-3 MK došlo je do smanjenja koncentracije kalprotektina, indukcije IL-10 te smanjenja mukozne upale (Marton i sur., 2019).



#### 4.8.2. KARDIOVASKULARNE BOLESTI I OMEGA-3 MASNE KISELINE

Kardiovaskularne bolesti (CVD) su jedan od vodećih uzroka smrti u svijetu (Riediger i sur., 2009), a omega-3 MK su često korišten suplement za njihovu primarnu i sekundarnu prevenciju (Mohebi-Nejad i Bikdeli, 2014). Kardiovaskularni učinci omega-3 MK dovode do modifikacija u profilu lipoproteina (Riediger i sur., 2009). One smanjuju koncentraciju triglicerida (TG) u krvi i proizvodnju LDL-a u jetri te povećavaju degradaciju MK (Mohebi-Nejad i Bikdeli, 2014). Riediger i suradnici su u svom preglednom članku opisali studiju u kojoj su sudjelovale osobe s blagom hiperlipidemijom koje su tijekom 7 tjedana suplementirale 4 g EPA dnevno pri čemu je došlo do smanjenja koncentracije TG u plazmi za 23%, dok je kod zdravih ljudi koji su uzimali istu količinu EPA, koncentracija TG smanjena za 12% (Riediger i sur., 2009). U studiji Schwellenbacha i suradnika utvrđeno je da konzumacija 1 g DHA dnevno, same ili u kombinaciji s dodatnim 1,252 mg EPA, kod osoba s hipertrigliceridemijom rezultira sličnim smanjenjem plazmatskih triglicerida, odnosno smanjenjem od 21,8% (čista DHA) i 18,3% (DHA u kombinaciji s EPA) (Schwellenbach i sur., 2006). Navedeno potvrđuje i studija koju je proveo Kris-Etherton sa suradnicima u kojoj su pacijenti s hipertrigliceridemijom tijekom 2 tjedna suplementirali 2-4 g EPA i DHA dnevno što je rezultiralo smanjenjem koncentracije TG u krvi za 25-30% (Kris-Etherton i sur., 2002).

Istraživanja učinaka omega-3 MK na sniženje kolesterola u krvi dala su kontroverzne rezultate. U studiji u kojoj su dobrovoljci konzumirali 3 g ribljeg ulja dnevno tijekom 6 tjedana došlo je do povećanja LDL čestica za 1 nm (Riediger i sur., 2009). U drugoj studiji su sudjelovali muškarci s hipertrigliceridemijom (39-66 godina) koji su uzimali 3 g DHA dnevno. Nakon 3 mjeseca suplementacije je došlo do značajnog smanjenja (21%) u broju LDL čestica, ali su one bile 0,6 nm veće nego u početku (Kelley i sur., 2007). U studiji u kojoj je sudjelovalo 14 pacijenata s hiperlipidemijom istraživao se učinak suplementacije 1,88 g EPA i 1,48 g DHA dnevno tijekom 8 tjedana. Rezultati su pokazali povećanje koncentracije LDL-a za 25% te porast koncentracije HDL kolesterola u krvi za 8% (Calabresi i sur., 2014). Povećanje LDL i HDL čestica može pojasniti zašto je u nekim kliničkim studijama došlo do porasta koncentracije kolesterola (Riediger i sur., 2009).

Danas se zna da je upala glavni mehanizam prisutan u aterosklerozi, a imunomodulatorni učinci omega-3 MK mogu služiti u njezinoj prevenciji (Riediger i sur., 2009). Ateroskleroza i upala međusobno dijele slične mehanizme koji u ranoj fazi uključuju adheziju leukocita na vaskularni endotel. EPA i DHA smanjuju aktivnost leukocita i ekspresiju adhezijskih molekula. Također, one smanjuju koncentraciju proupalnih eikozanoida nastalih od AA, dok s druge

strane povećavaju oslobađanje protuupalnih eikozanoida (Simopoulos, 2002). Leukotrieni su upalni medijatori nastali od AA pomoću enzima 5-LOX. Imajući u vidu da je kod ateroskleroze prisutna upala u arterijama, pretpostavka je da je polimorfizam gena za 5-LOX povezan s aterosklerozom (Simopoulos, 2008). Rezultat istraživanja u kojem je sudjelovalo 470 zdravih dobrovoljaca pokazao je da je povećan unos AA putem hrane povezan s povećanim polimorfizmom gena za 5-LOX, dok je učinak EPA i DHA suprotan. To vodi u pretpostavku da omega-6 MK promoviraju, dok omega-3 MK inhibiraju upalu posredovanu leukotrienima koja vodi u razvoj ateroskleroze (Dwyer i sur., 2004).

Više je studija pokazalo vazodilatacijski učinak omega-3 MK preko promoviranja oslobađanja NO iz endotelnih stanica (Mohebi-Nejad i Bikdeli, 2014). Kombiniranom analizom 36 istraživanja potvrđeno je da konzumacija ribljeg ulja s prosječnim unosom EPA i DHA od 3,7 g dnevno smanjuje sistolički tlak za 2,1 mm Hg, a dijastolički za 1,6 mm Hg (Massaro i sur., 2008). U studiji gdje su pretili ljudi tijekom 6 tjedana konzumirali 4 g DHA dnevno došlo je do značajnog pada sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka (Mori i sur., 1999). Omega-3 MK sudjeluju u regulaciji krvnog tlaka na način da smanjuju koncentraciju vazokonstriktorskih prostaglandina i povećavaju sintezu vazodilatacijskih prostaciklina. Tu je DHA pokazala veću učinkovitost nego EPA (Riediger i sur., 2009).

Omega-3 MK se smatraju antitromboticima. Istraživali su se antitrombotski učinci ribljeg ulja u različitim dozama te se pokazalo da konzumacija 1,8 g omega-3 MK ne pokazuje značajan učinak, dok je kod uzimanja većih doza (4 g dnevno) antitrombotski učinak vidljiv (Simopoulos, 2002). Također je utvrđeno da kako se smanjuje omjer omega-6/omega-3 MK, tako se smanjuje i agregacija trombocita (Simopoulos, 2008). EPA eikozanoidi su slabiji vazokonstriktori u odnosu na AA eikozanoide. Metabolizmom AA nastaje TXA<sub>2</sub>, a metabolit omega-3 MK je TXA<sub>3</sub> koji je manje potentan u smislu vazokonstrukcije i agregacije trombocita od TXA<sub>2</sub> (Mohebi-Nejad i Bikdeli, 2014).

Omega-3 MK te njihova antiaritmična svojstva povezuju se sa smanjenjem rizika za razvoj CVD. Njihov učinak može biti posljedica inkorporacije EPA i DHA u stanične membrane brzo nakon njihove konzumacije. Membrane srčanih stanica obogaćene s EPA i DHA imaju veću fluidnost što prevenira atrijsku fibrilaciju i smanjuje vezanje upalnih citokina na njihove receptore (Riediger i sur., 2009). Navedeno smanjuje rizik za iznenadnu smrt uzrokovanu aritmijom ili drugim koronarnim srčanim bolestima (Jain AP i sur., 2015). Simopoulos je u svom preglednom članku opisao talijansku studiju (*Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico*) koja je trajala dvije godine te je pokazala 45%-tno smanjenje smrtnosti uzrokovano iznenadnim srčanim udarom kod ljudi koji su suplementirali

850-882 mg omega-3 MK dnevno (omjer EPA i DHA je bio 2:1) u odnosu na kontrolnu grupu. U drugoj studiji istraživao se učinak EPA-e kod Japanaca s koronarnom bolešću i hiperkolesterolemijom. Prva skupina pacijenata je uzimala statine, dok je druga uzimala statine i 1800 mg EPA dnevno tijekom 5 godina. Rezultati su pokazali smanjenje koronarnih događaja u grupi koja je uz statine uzimala i omega-3 MK. To je bilo bitno otkriće s obzirom na to da Japanci prehranom ionako već unose puno omega-3 MK (Simopoulos, 2008).

Opisani učinci omega-3 MK ukazuju na bitnu ulogu EPA i DHA u prevenciji i liječenju CVD. DHA je dokazano učinkovitija u smanjenju krvnog tlaka, smanjenju broja otkucaja srca i agregacije trombocita te poboljšanju endotelne funkcije i omjera HDL/LDL u odnosu na EPA (Gammone i sur., 2018). Mori je u 6-tjednom istraživanju u kojem je sudjelovalo 59 muških dobrovoljaca s povećanom težinom i blagom hiperipidemijom gdje je prva grupa dobrovoljaca uzimala 4 g EPA dnevno, a druga grupa 4 g DHA dnevno, utvrdio da je u grupi s DHA došlo do smanjenja sistoličkog (-5,8 +/- 2,1 mmHg) i dijastoličkog (-3,3 +/- 1,3 mmHg) krvnog tlaka, dok u grupi s EPA nije (Mori i sur., 1999). U studiji u kojoj je jedna grupa zdravih dobrovoljaca suplementirala 2,7 g EPA, druga grupa 2,7 g DHA, a treća je bila kontrolna, nakon 10 tjedana utvrđeno je značajno smanjenje triglicerida u krvi u prve dvije grupe u odnosu na kontrolnu grupu. U grupi koja je uzimala DHA došlo je do većeg povećanja ukupnog i HDL kolesterola u odnosu na grupu koja je uzimala EPA što je rezultiralo poboljšanim omjerom HDL/LDL kolesterola u krvi (Innes i Calder, 2018). Američka udruga za istraživanje i prevenciju srčanih bolesti (*American heart association*) za kardioprotektivni efekt kod ljudi koji nemaju povijest koronarne srčane bolesti preporučuje konzumaciju minimalno dvije porcije ribe bogate omega-3 MK tjedno, odnosno približno 1 g EPA i DHA dnevno, dok se kod ljudi s dijagnosticiranom srčanom bolešću preporučuje barem jedna porcija takve ribe dnevno. Za smanjenje povećanih triglicerida u krvi su potrebne više doze omega-3 MK dnevno (2-4 g). Nisu utvrđene značajne interakcije u slučaju uzimanja EPA i DHA s lijekovima (Jain AP i sur., 2015).

### 4.8.3. REUMATOIDNI ARTRITIS I OMEGA-3 MASNE KISELINE

Kremer i suradnici su 1985. godine proveli prvu kliničku studiju u kojoj su istraživani učinci konzumacije omega-3 MK kod ljudi s RA. U toj studiji ispitanici su suplementirali riblje ulje koje je sadržavalo 1,8 g EPA i 0,9 g DHA tijekom 12 tjedana. Po isteku navedenog vremena utvrđeno je da nije došlo do promjena simptoma bolesti kod ispitanika koji su uzimali riblje ulje, dok je u kontrolnoj grupi došlo do pogoršanja. Također, mjerena je koncentracija LTB4 koja je bila snižena u grupi koja je konzumirala riblje ulje i nakon prestanka suplementacije. Dvije godine kasnije provedena je studija u kojoj je sudjelovala ista grupa pacijenata. Njih 21 uzimalo je 2,7 g EPA i 1,8 g DHA tijekom 14 tjedana, dok je kontrolna grupa od 19 osoba s RA dobivala placebo. Pacijenti u tom vremenskom razdoblju nisu mijenjali dnevnu rutinu u smislu prehrane te uzimanja nesteroidnih protuupalnih lijekova. U eksperimentalnoj grupi je došlo do poboljšanja kliničkih simptoma bolesti te smanjenja koncentracije LTB4, dok u kontrolnoj grupi nije došlo do promjena (Kremer i sur., 1987). U studiji Sperlinga i suradnika, 12 je pacijenata s RA uzimalo 3,6 g EPA i 2,4 g DHA dnevno. Nakon 6 tjedana suplementacije, koncentracija LTB4 se snizila za 33%, a također se za 37% snizio faktor agregacije trombocita. Udio AA u membranama neutrofila je smanjen za 33%, dok se je sadržaj EPA u njima povećao čak 20 puta. U istoj studiji ispitivan je učinak suplementacije ribljim uljem (iste doze EPA i DHA) na koncentraciju IL-1. Nakon 6 tjedana suplementacije, IL-1 bio je suprimiran te je došlo do poboljšanja kliničkih simptoma bolesti (Sperling i sur., 1987). Iz navedenog je vidljivo da metaboliti omega-3 MK inhibiraju sintezu upalnih citokina koji su odgovorni za bol i ostale simptome bolesti (Zivkovic i sur., 2011).

Uspoređivan je i učinak suplementacije omega-3 MK s drugim vrstama ulja na simptome RA. U studiji Navarina i suradnika je prva grupa pacijenata s RA uzimala 2,6 g omega-3 MK (EPA i DHA), druga grupa 1,3 g omega-3 MK (EPA i DHA) te 3 g maslinovog ulja, dok je treća grupa pacijenata uzimala 6 g maslinovog ulja dnevno. Nakon 12 mjeseci suplementacije je u prvoj grupi došlo do značajnog poboljšanja kliničkih simptoma bolesti, dok u drugoj grupi s nižom dozom EPA i DHA te u grupi s maslinovim uljem do takvih rezultata nije došlo (Navarini i sur., 2017).

#### 4.8.4. ALERGIJE I OMEGA-3 MASNE KISELINE

Epidemiološke studije su pokazale povezanost između prehrane u ranom stadiju života i nastanka kasnijih bolesti. Imunosni sustav se počinje razvijati već u maternici te se nastavlja razvijati u sljedećim mjesecima života. Uloga AA kao glavnog supstrata za sintezu eikozanoida i poveznica između tih eikozanoida i upale, dovela je do pretpostavke da je povećan unos omega-6 MK uzrok povećane incidencije i prevalencije alergijskih bolesti (Miles i Calder, 2017).

Imajući u vidu navedeno, u studiji Olsena i suradnika ispitivan je utjecaj suplementacije trudnica s EPA i DHA na kasniji razvoj alergijskih bolesti kod djece. U studiji su sudjelovale 533 ispitanice koje su u svojoj 16. godini života imale dijagnosticirani povećani rizik oboljevanja od astme. Eksperimentalna grupa je suplementirala 0,86 g EPA i 0,62 g DHA dnevno, dok je kontrolna grupa uzimala maslinovo ulje. Kod djece majki koje su suplementirale EPA i DHA, incidencija alergijske astme se smanjila sa 5,88% na 0,76% odnosno za 87% u odnosu na grupu koja je uzimala maslinovo ulje (Olsen i sur., 2008). U studiji Furuhjelma i suradnika je sudjelovalo 145 trudnica čiji je fetus imao povećan rizik za oboljevanje od alergijske bolesti te su tijekom trudnoće uzimale 1,6 g EPA i 1,1 g DHA dnevno, dok je kontrolna grupa suplementirala sojino ulje. Njihova djeca su do 6 mjeseca života razvila 12% manje ekcema povezanih s IgE protutijelima u odnosu na djecu majki kontrolne grupe, dok je postotak senzitivizacije na jaja smanjen sa 25,4% na 11,5%. Također, utvrđen je približno 15% manji pozitivan rezultat kožnog testa za alergije (Furuhjelm i sur., 2009). U studiji Palmera i suradnika gdje su trudnice od 21. tjedna trudnoće do poroda suplementirale 0,1 g EPA i 0,8 g DHA se postotak senzitivizacije na kućne grinje smanjio za 7% (Palmer i sur., 2012). Više je studija potvrdilo da djeca koja piju majčino mlijeko koje je siromašnije s EPA i DHA imaju veći rizik za razvoj alergijskih bolesti od onih koja konzumiraju mlijeko bogatije navedenim MK. Utvrđeno je da suplementacija trudnice s omega-3 MK utječe na određene imunosne markere u krvi pupkovine što može imati učinak na senzitivizaciju i rizik za oboljevanje od alergijskih bolesti. Također, suplementacija žene s omega-3 MK tijekom zadnjih mjeseci trudnoće povezana je s manjim brojem dijagnosticiranih alergijskih bolesti kod 16-godišnje djece što sugerira na dugotrajniji učinak suplementacije EPA i DHA (Miles i Calder, 2017).

#### **4.8.5. ASTMA I OMEGA-3 MASNE KISELINE**

Upalni procesi koji su prisutni kod pacijenata s astmom uključuju povišenu koncentraciju leukotriena i prostaglandina. Upalni medijatori uključuju i citokine te faktore rasta, kao i eikozanoide koji su produkt metabolizma AA. Čini se da leukotrieni i prostaglandini imaju najveću ulogu u patogenezi astme. Leukotrieni induciraju bronhospazam, respiratorni edem, sekreciju mukusa i migraciju upalnih stanica (Simopoulos, 2008), dok prostaglandini mogu imati i proalergijska i antialergijska svojstva (Claar i sur., 2015). Epidemiološke studije pokazale su da konzumacija omega-3 PUFA pozitivno utječe na protuupalne procese koji se događaju u astmi te tako niska incidencija astme kod Eskima može biti povezana s njihovom povećanom konzumacijom ribe (Gammone i sur., 2018).

Ispitivan je utjecaj suplementacije EPA i DHA na stvaranje eikozanoida kod pacijenata s astmom. Oni su tijekom 3 tjedna suplementirali 3,2 g EPA i 2,0 g DHA što je rezultiralo smanjenom koncentracijom stvorenih proupalnih eikozanoida te citokina (Mickleborough i sur., 2006). U studiji u kojoj je uspoređivan učinak konzumacije omega-3 i omega-6 PUFA u odnosu 10:1 i 5:1 u populaciji osoba s astmom su rezultati pokazali da povećana koncentracija omega-3 MK pozitivno utječe na poboljšanje simptoma bolesti (Simopoulos, 2002).

#### 4.9. OMEGA-3 MASNE KISELINE U TRUDNOĆI I LAKTACIJI

Zanimanje za omega-3 MK u trudnoći je počelo 1980. godine kada su danski istraživači utvrdili da žene koje dolaze s Farskih otoka rađaju djecu u prosjeku 4 dana kasnije i 100-200 g težu u odnosu na djecu rođenu u Danskoj. Smatrali su da je razlog tome činjenica da se žene na Farskim otocima hrane namirnicama koje su bogatije omega-3 MK te je odnos omega-3/omega-6 MK u njihovoj krvi viši nego kod danskih žena (Greenberg i sur., 2008).

Omega-3 MK su potrebne za normalno začeće, rast i razvoj embrija. Kao što je ranije navedeno, DHA je visoko koncentrirana u membranama stanica mozga i retine, pogotovo u fotoreceptorima te se stoga pretpostavlja da ima važnu ulogu u vidnim i kognitivnim funkcijama (Riediger i sur., 2009). U studiji u kojoj je sudjelovalo 11 875 žena koje su tijekom trudnoće povećano konzumirale ribu bogatu omega-3 MK (prosječno 340 g ribe tjedno) istraživao se učinak omega-3 MK na njihovu djecu starosti od 6 mjeseci do 8 godina te vršila usporedba s djecom žena koje tijekom trudnoće nisu konzumirale ribu. Pokazalo se da djeca majki koje su tijekom trudnoće povećano unosile omega-3 MK imaju viši IQ od djece čije majke tijekom trudnoće nisu konzumirale ribu (Hibbeln i sur., 2007). U studiji u kojoj su žene tjedan dana nakon poroda počele suplementirati 1,3 g omega-3 MK (EPA i DHA) dnevno tijekom 4 mjeseci, pokazalo se da njihova djeca s 4 mjeseca starosti imaju bolje vidne funkcije u odnosu na djecu iste dobi čije majke tijekom laktacije nisu uzimale omega-3 MK (Lauritzen i sur., 2004). Riediger i suradnici su u svom preglednom članku potvrdili veću oštrinu vida i bolju koordinaciju između ruku i očiju kod djece čije su majke tijekom laktacije primale oko 500 mg DHA dnevno (Riediger i sur., 2009).

Trudne žene najčešće ne unose dovoljno omega-3 MK putem hrane zato što je njihov glavni izvor morska riba čija je konzumacija u trudnoći, zbog količine metilžive te njezine toksičnosti, ograničena na dvije porcije tjedno (Greenberg i sur., 2008). Živa je metal koji se u organskom obliku (metilživa) akumulira u morskim bićima u različitoj koncentraciji ovisno o predatorskoj prirodi i životnom vijeku. Ona može prijeći preko placente u fetus, a koncentracija u fetusu korelira s majčinim unosom putem hrane (Coletta i sur., 2010). Zbog toga se preporučuje suplementacija omega-3 MK putem dodataka prehrani. U drugoj polovici trudnoće, pogotovo u trećem trimestru, najbrže se razvijaju mozak i retina te je tada suplementacija majke s DHA najbitnija. Tada se oko 50-70 mg DHA dnevno preko placente transportira iz majke u fetus (Greenberg i sur., 2008).

#### 4.10. MENTALNE BOLESTI I OMEGA-3 MASNE KISELINE

Središnji živčani sustav, odmah nakon masnog tkiva, sadrži najveću koncentraciju lipida u organizmu. Mozak u velikoj mjeri sadrži PUFA (omega-6 i omega-3) od kojih su najzastupljenije AA i DHA. Kliničke studije su pokazale nisku koncentraciju omega-3 PUFA i visok omjer omega-6/omega-3 PUFA u krvi i mozgu ljudi s mentalnim poremećajem (Larrieu i Layé, 2018). Pretpostavlja se da omega-3 MK u mozgu imaju sličnu ulogu kao i u ostalim tkivima, a to je stvaranje protuupalnih medijatora, odnosno eikozanoida koji štite i poboljšavaju funkciju mozga. Inkorporacija DHA u membrane stanica mozga poboljšava njihovu fluidnost što utječe na sposobnost vezanja liganada i mijenja određene signalne puteve, a to može biti povezano s funkcioniranjem mozga. EPA i DHA utječu i na proizvodnju neurotransmitora, poput serotonina i dopamina (Riediger i sur., 2009).

Kako je DHA *de novo* sintetizirana u jako malom postotku, njezina koncentracija u mozgu ovisi o unosu izvana (putem prehrane ili dodataka prehrani). Kada slobodna DHA uđe u mozak, ona se esterificira i inkorporira u membrane neurona i glija stanica u obliku fosfolipida. Međutim, u stanju psihološkog stresa ili ozljede, DHA se otpušta iz membranskih fosfolipida te može aktivirati specifične receptore ili se metabolizirati u specifične derivate kao što su endokanabinoidi ili oksilipini koji reguliraju specifične puteve neurotransmisije ili neuropale. Endokanabinoidi su signalne molekule koje se otpuštaju iz membranskih dugolančanih MK kao odgovor na neuronsku aktivnost te se vežu na kanabinoidni receptor 1 (CB1R). Aktivacija CB1R inhibira oslobađanje ekscitabilnog neurotransmitora glutamata i inhibitornog GABA-e (Larrieu i Layé, 2018). Više je studija opisalo bitnu ulogu endokanabinoidnog sustava u regulaciji raspoloženja te je u njima potvrđena povezanost niskih razina cirkulirajućih endokanabinoida s povećanom anksioznošću (Morena i sur., 2016). S obzirom da endokanabinoidi nastaju od omega-6 i omega-3 PUFA, kada je njihov optimalni omjer narušen tada dolazi do promjena u njihovoj koncentraciji u mozgu te se zato pretpostavlja da je unos omega-3 MK putem hrane tijesno povezan s moždanim koncentracijama endokanabinoida i posljedično raspoloženjem (Larrieu i Layé, 2018).



#### **4.10.1. DEPRESIJA I OMEGA-3 MASNE KISELINE**

Psihološki stres u ljudima pospješuje sintezu proupalnih citokina poput  $\text{INF-}\gamma$ ,  $\text{TNF-}\alpha$ , IL-1 i IL-6. Posljedica narušene ravnoteže omega-6/omega-3 MK također je oslobađanje spomenutih citokina. Dokazano je da su promjene u strukturi membranskih MK povezane s patofiziologijom depresije jer promjene sastava PUFA membrana neurona utječu na promjene u broju i funkciji serotoninских (5-HT) receptora (Simopoulos, 2008). Osobe s dijagnosticiranom depresijom imaju nižu koncentraciju omega-3 MK i viši omjer omega-6/omega-3 MK u krvi i mozgu u odnosu na zdrave pojedince iste dobi i spola, a nedavna studija pokazala je da omjer AA/EPA u krvi pozitivno korelira s trajanjem bolesti. Također, poznato je da približno 10% žena trpi od postporođajne depresije, a razlog tome bi mogao biti povećan izlazak DHA iz majke u fetus i posljedično tome njegova smanjena koncentracija u majci (Larrieu i Layé, 2018). U istraživanjima u kojima je proučavan utjecaj suplementacije EPA i DHA kod osoba s depresijom rezultati su pokazali poboljšano raspoloženje i smanjenje simptoma bolesti. Riediger i suradnici su u svom preglednom članku opisali studije gdje se u studiji Kamphuisa utvrdilo da je svako povećanje količine unosa EPA i DHA za 50 mg dnevno povezano sa 7%-tnim smanjenjem rizika za razvoj depresivnih simptoma. U istraživanju Sua i suradnika u kojem su pacijenti suplementirali 0,9 g EPA i 1,2 g DHA dnevno tijekom 12 mjeseci utvrdilo se smanjenje depresivnog raspoloženja i suicidalnih misli. U studiji Nemetsa i suradnika gdje su djeca s depresijom suplementirala 400 mg EPA i 200 mg DHA dnevno, nakon 4 mjeseca došlo je do poboljšanja simptoma. S druge strane, kod ljudi s bipolarnom depresijom koji su suplementirali 6 g EPA dnevno tijekom 4 mjeseca do promjena u raspoloženju nije došlo (Riediger i sur., 2009).

#### **4.10.2. ADHD I OMEGA-3 MASNE KISELINE**

Obzirom na utvrđenu povezanost između ADHD i niskih koncentracija PUFA, pogotovo omega-3 MK, kod takvih pacijenata ispitan je učinak suplementacije omega-3 MK i metilfenidata na simptome ADHD. U studiji je sudjelovalo 85 osoba s ADHD koji su bili podijeljeni u tri grupe. Prva grupa je uzimala metilfenidat, druga grupa 1 g omega-3 MK dnevno, dok je treća grupa bila kontrolna. Nakon 4 tjedna, u prve dvije grupe došlo je do sličnog poboljšanja simptoma i kvalitete života (slično smanjenje bodova u testu za ADHD), dok u kontrolnoj grupi nije. Dodatno, utvrđeno je da su u grupi koja je suplementirala omega-3 MK plazmatske koncentracije tih kiselina bile povećane (Dashti i sur., 2014). U drugim

istraživanjima, koje su u svom preglednom radu opisali Riediger i suradnici, utvrđena je povezanost ADHD s niskom koncentracijom DHA i visokom koncentracijom omega-6 MK u trombocitima. Tako je studija, u kojoj su djeca s ADHD uzimala 80 mg EPA i 480 mg DHA dnevno tijekom 4 mjeseca, dala pozitivne rezultate u smislu poboljšanja njihovog ponašanja, ali nisu sve studije konzistentne. Npr. u studiji u kojoj su osobe s ADHD uzimale 345 mg DHA dnevno, nakon 4 mjeseca suplementacije nije došlo do promjena u ponašanju, iako su izmjerene plazmatske koncentracije DHA bile značajno povećane (Riediger i sur., 2009).

#### **4.10.3. ALZHEIMEROVA BOLEST, DEMENCIJA I OMEGA-3 MASNE KISELINE**

Epidemiološke studije su dokazale povezanost između demencije i kardiovaskularnih bolesti obzirom da ih povezuje visoki postotak ukupnih masti i visok omjer omega-6/omega-3 MK u organizmu. U mozgu ljudi s Alzheimerovom bolešću povećana je količina upalnih markera, a pošto omega-3 MK djeluju protuupalno, proučavao se njihov utjecaj kod takvih pacijenata (Freund-Levi i sur., 2006).

Rezultati ispitivanja utjecaja konzumacije omega-3 MK kod pacijenata s blagim oblikom bolesti bili su pozitivni. Naime, u studiji u kojoj su sudjelovale 204 osobe, polovica je uzimala 0,6 g EPA i 1,7 g DHA dnevno tijekom 6 mjeseci, dok je druga grupa dobivala placebo. Nakon 6 mjeseci obje su grupe uzimale suplemente omega-3 MK još narednih 6 mjeseci. Rezultati su pokazali povezanost suplementacije EPA i DHA s povećanim brojem bodova u testu mentalnih sposobnosti. Kod pacijenata s težim oblikom bolesti do promjena nije došlo što upućuje na efikasnost omega-3 MK samo u početnim stadijima bolesti (Freund-Levi i sur., 2006).

#### **4.11. ALTERNATIVNI IZVORI OMEGA-3 MASNIH KISELINA**

Imajući u vidu brojne pozitivne učinke na zdravlje čovjeka Svjetska zdravstvena organizacija (WHO) preporučila je dnevni unos omega-3 MK (EPA i DHA) u količini od 250 do 500 mg. Da bi se ribe, bogate omega-3 MK, do neke mjere zaštitile javila se potreba za alternativnim izvorima dugolančanih PUFA (Lenihan-Geels i sur., 2013).

##### **4.11.1. KRILOVO ULJE KAO ALTERNATIVNI IZVOR OMEGA-3 MASNIH KISELINA**

Kril (*Euphausia superba*) je mali morski rak s udjelom lipida od 12-50%. Krilovo ulje sadrži antioksidant astaksantin i visoke koncentracije omega-3 PUFA. Od ukupno prisutnih MK, 30-65% njih je u obliku fosfolipida koji predstavljaju glavnu komponentu staničnih membrana. Suprotno tome, MK u ribljem ulju nalaze se uglavnom u obliku triglicerida, a dokazano je da se omega-3 MK u obliku fosfolipida bolje apsorbiraju nego u obliku triglicerida. Hyun Ahn i suradnici istraživali su učinak suplementacije krilovog ulja na njegovu bioraspoloživost u krvi i mozgu štakora. U istraživanju kratkoročnog učinka (48 sati), štakori su bili podijeljeni u grupe, gdje je prva grupa bila kontrolna, druga je uzimala 1000 mg ribljeg ulja, a treća krilovo ulje u istoj dozi. U istraživanju dugoročnog učinka, štakori su bili podijeljeni u iste grupe te su tijekom 2 tjedna dobivali doze od 500 mg ulja dnevno. Rezultat istraživanja je pokazao da je riblje ulje bolji izvor omega-3 MK nego krilovo ulje, međutim, njihova bioraspoloživost je bolja iz krilovog ulja. Izmjerene koncentracije EPA i DHA u krvi i mozgu štakora, i nakon kraćeg i nakon dužeg vremena suplementacije, bile su veće u grupi koja je uzimala krilovo ulje što može biti posljedica strukture lipidnih komponenti (fosfolipida) u njemu (Hyun Ahn i sur., 2018).

U studiji koju je provela Rundblad sa suradnicima te je trajala 8 tjedana i uključivala 37 zdravih osoba (18-70 godina) ispitivani su učinci konzumacije ribljeg i krilovog ulja na koncentraciju serumskih triglicerida, ukupnih lipida, kolesterola i glukoze u krvi. Prva grupa je na svom jelovniku imala 3 porcije ribe tjedno (skuša, losos, bakalar) što iznosi ukupno 4103 mg omega-3 MK, druga grupa je uzimala 4 g krilovog ulja dnevno što u jednom tjednu iznosi 4654 mg omega-3 MK, dok je treća grupa bila kontrolna. Nakon 8 tjedana, plazmatske koncentracije EPA i DHA u grupama s ribljim i krilovim uljem bile su značajno povećane, dok do promjena u koncentracijama triglicerida nije došlo. U grupi s krilovim uljem je došlo do povećanja ukupnih lipida te smanjenja razine glukoze u krvi (sa 5,6 mmol/L na 5,3 mmol/L), dok je u grupi koja je konzumirala ribu došlo do povećanja koncentracije vitamina D i to sa 56

nmol/L na 72 nmol/L. Poznato je da je viša razina glukoze u krvi povezana s rizikom od razvoja CVD. Studije su pokazale da krilovo ulje utječe na određene gene koji sudjeluju u procesu glukoneogeneze što je moguće objašnjenje zašto se suplementacijom krilovim uljem koncentracija glukoze u krvi smanjuje. S druge strane, učinci ribljeg ulja na razinu glukoze u krvi nisu poznati (Rundbland i sur., 2018).

Lipoproteine možemo podijeliti u podklase s obzirom na njihovu veličinu i gustoću. Određene podklase, poput LDL (*low density lipoprotein*) čestica su jače povezane s povećanim rizikom za pojavu CVD od drugih. Također, visoka razina VLDL-a (*very low density lipoprotein*) i niska razina HDL-a (*high density lipoprotein*) povezani su sa ozbiljnošću koronarnih arterijskih bolesti. U studiji Rundbland i suradnika su uspoređivani učinci konzumacije ribljeg i krilovog ulja na lipoproteinske podklase koje su potom analizirane pomoću NMR spektroskopije. Pokazalo se da su ukupni lipidi, fosfolipidi, kolesterol, kolesteril esteri i neesterificirani kolesterol u VLDL podklasi značajno veći kod ljudi koji su konzumirali krilovo ulje u odnosu kontrolnu grupu i grupu koja je konzumirala riblje ulje. Navedeno može biti posljedica povećane aktivnosti lipoprotein lipaze što je ujedno i razlog povećanja koncentracije HDL kolesterola u grupi s krilovim uljem (Rundbland i sur., 2018). U studiji koju je provela Bunea sa suradnicima te je istraživala utjecaj konzumacije krilovog ulja u različitim količinama na razinu triglicerida u krvi utvrđeno je da konzumacija 2-3 g ulja dnevno dovodi do značajnog smanjenja triglicerida, dok promjene u koncentracijama triglicerida u grupi koja je konzumirala nižu dozu (1-1,5 g dnevno) nisu bile značajne (Bunea i sur., 2004). Većina provedenih studija bila je kratkog trajanja te je u njima sudjelovalo relativno malo ljudi. Zato su potrebne studije koje će proučiti učinak krilovog ulja nakon duljeg perioda te kod veće populacije ljudi (Rundblad i sur., 2018).

Riblje ulje, uz EPA i DHA, sadrži i jod, selen, taurin, kvalitetne proteine te vitamine D i B<sub>12</sub>. Iz ranije navedenog možemo zaključiti da i riblje i krilovo ulje imaju pozitivne učinke na zdravlje te da krilovo ulje dodatno utječe na smanjenje glukoze u krvi, dok je s druge strane riblje ulje dobar izvor drugih nutrijenata (Rundblad i sur., 2018).

#### 4.12. PROPISIVANJE OMEGA-3 MASNIH KISELINA KAO LIJEKOVA

Kao što sam već spomenula, EPA ima potencijalno vrlo korisne učinke kod ljudi s kardiovaskularnim bolestima i to prvenstveno njezin učinak na snižavanje serumskih triglicerida, kao i sprječavanje ili usporavanje procesa aterogeneze. Dodaci prehrani uglavnom sadrže i EPA i DHA, no njihovi se učinci na lipidni profil razlikuju (Brinton i Mason, 2017).

Studije koje su proučavale učinke omega-3 MK kao dodatke prehrani su nekonzistentne. Česti problemi kod takvih suplemenata su varijabilni sadržaj djelatnih tvari, nedosljednosti u označavanju, loša kvaliteta, kao i nečistoće u proizvodima. Međusobno su uspoređivane studije koje su proučavale utjecaj omega-3 MK (EPA i DHA) iz oblika dodatka prehrani i registriranog lijeka (etilni ester EPA) na kardiovaskularne parametre. U prvoj studiji su sudjelovali dijabetičari stariji od 40 godina bez kardiovaskularnih bolesti te su dnevno uzimali 0,84 g omega-3 MK u obliku dodataka prehrani (460 mg EPA i 380 mg DHA), u drugoj muškarci stariji od 50 godina i žene starije od 55 godina koji su suplementirali jednaku dozu omega-3 MK (0,84 g) s dodatkom vitamina D, dok su u trećoj studiji sudjelovali pacijenti s kardiovaskularnim bolestima ili dijabetičari stariji od 50 godina s najmanje jednim rizičnim faktorom za CVD te su pili registriran lijek koji sadrži 4 g EPA u obliku etilnog estera. Prva i druga studija nisu rezultirale značajnim promjenama kardiovaskularnih parametara, međutim, u trećoj je studiji došlo do značajnog smanjenja rizika za ishemične kardiovaskularne događaje (Hilleman i sur., 2020).

U SAD-u samo jedan proizvod sadrži isključivo EPA (Vascepa) te je registriran kao lijek. U Japanu postoji sličan proizvod (Epadel) koji sadrži visoko pročišćenu EPA-u. Takvi proizvodi sadrže EPA u obliku etilnih estera stoga što je to oblik koji omogućuje najoptimalnije pročišćavanje omega-3 MK. Epadel je u Japanu odobren prije više od 20 godina, a indiciran je kod hiperlipidemije, kao i kod ulceroznog kolitisa te boli i osjećaja hladnoće povezane s aterosklerozom. Dnevna doza koja se uzima je 1,8 g, a može se povećati do 2,7 g dnevno ukoliko ne dođe do promjene u koncentraciji triglicerida. Vascepa je u SAD-u odobren 2012. godine te je indiciran kao dodatak dijetama kod ljudi s hipertrigliceridemijom u dnevnoj dozi od 4 g (Brinton i Mason, 2017).

U studiji je sudjelovalo 229 pacijenata s hipertrigliceridemijom koji su bili podijeljeni u 3 grupe gdje je prva grupa uzimala 4 g proizvoda koji sadrži 96% EPA u obliku etilnih estera, druga grupa 2 g istog proizvoda, dok je treća grupa bila kontrolna. Nakon 12 tjedana je došlo do 33,1% smanjenja triglicerida u prvoj grupi te 19,7% smanjenja u drugoj grupi u odnosu na kontrolnu grupu, dok do značajnih promjena u koncentraciji LDL kolesterola nije došlo u ni

jednoj grupi. Međutim, u prve dvije grupe došlo je do smanjenja VLDL-a i ukupnog kolesterola (Bays i sur., 2011).

U Hrvatskoj možemo naći nekoliko proizvoda koji sadrže omega-3 MK te su registrirani kao lijekovi:

- Dualtis 1000 mg meke kapsule
  - Na recept
  - Jedna kapsula sadrži 1000 mg etilnih estera omega-3 MK, koji sadrže 840 mg etilnih estera EPA (46%) i etilnih estera DHA (38%), uključujući 4 mg antioksidansa  $\alpha$ -tokoferola
  - Terapijske indikacije: hipertrigliceridemija (dodatak dijeti kod endogene hipertrigliceridemije kada sama dijeta ne daje zadovoljavajuće rezultate)
  - Na početku terapije se uzimaju 2 kapsule dnevno, no ako nije postignut zadovoljavajući učinak, doza se može povećati na 4 kapsule dnevno
- Omacor 1000 mg meke kapsule
  - Na recept
  - Jedna kapsula sadrži 1000 mg etilnih estera omega-3 MK, koji sadrže 840 mg etilnih estera EPA (46%) i etilnih estera DHA (38%)
  - Terapijske indikacije: hipertrigliceridemija (dodatak dijeti kod endogene hipertrigliceridemije, kada sama dijeta ne daje zadovoljavajuće rezultate)
  - Na početku terapije se uzimaju 2 kapsule dnevno, no ako nije postignut zadovoljavajući učinak, doza se može povećati na 4 kapsule dnevno
- Corprotect 1000 mg meke kapsule
  - Na recept
  - Samo za bolesnike koji su preboljeli infarkt miokarda
  - Jedna kapsula sadrži 1000 mg etilnih estera omega-3 kiselina, s udjelom etilnih estera EPA od 460 mg i etilnih estera DHA od 380 mg (ukupno 840 mg EPA i DHA)
- Nutriflex emulzije za infuziju
- SMOFlipid emulzija za infuziju

(<https://mediately.co>)

## 5. ZAKLJUČCI

- Zadnjih nekoliko desetljeća povećana je konzumacija hrane bogate omega-6 MK (linolenska kiselina), a siromašne omega-3 MK ( $\alpha$ -linolenska, eikozapentaenska, dokozaheksaenska kiselina) što može biti razlog povećane incidencije upalnih te određenih mentalnih bolesti.
- Omega-6 i omega-3 MK bitni su regulatori upalnih procesa, a njihov povišeni omjer i posljedično povišena koncentracija upalnih medijatora može se korigirati povećanim unosom hrane bogate omega-3 MK ili njihovom suplementacijom u obliku dodataka prehrani (EPA i DHA).
- Suplementacija omega-3 MK pokazala je djelotvornost kod ljudi s upalnim bolestima crijeva (IBD), kardiovaskularnim bolestima (CVD), reumatoidnim artritisom (RA), alergijama i astmom. U slučaju IBD one smanjuju upalu i agregaciju trombocita, a povećavaju vazodilataciju i epitelnu proliferaciju. Kod ljudi s CVD omega-3 MK dovode do modifikacija u profilu lipoproteina na način da smanjuju koncentraciju triglicerida u krvi i proizvodnju LDL-a u jetri te povećavaju degradaciju MK. Također, one iskazuju i vazodilatacijski i antitrombotski učinak. Kod RA, alergije i astme, suplementacija omega-3 MK dovela je do poboljšanja simptoma zahvaljujući svom protuupalnom učinku.
- Omega-3 MK imaju bitnu ulogu u trudnoći te su potrebne za normalno začeće, rast i razvoj embrija. Suplementacija omega-3 MK, a naročito DHA tijekom trudnoće i laktacije poboljšava vidne i kognitivne funkcije kod djece.
- Osobe s mentalnim poremećajima imaju visok omjer omega-6 (AA)/omega-3 (DHA) MK u krvi i mozgu, a utvrđen je pozitivan učinak suplementacije omega-3 MK kod ljudi s depresijom, ADHD, Alzheimerovom bolešću i demencijom.
- Osim morskih riba, dobar izvor omega-3 MK (EPA i DHA) je ulje krila, malog morskog raka. Omega-3 MK su u krilovom ulju prisutne većinom u obliku fosfolipida za razliku od oblika triglicerida u ribljem ulju što im povećava apsorpciju i bioraspoloživost. Dodatno, krilovo ulje je i dobar izvor antioksidansa astaksantina.
- U Hrvatskoj je kao lijek registrirano nekoliko proizvoda koji sadrže omega-3 MK (EPA i DHA), a indicirani su u slučaju hipertrigliceridemije te kod ljudi koji su preboljeli infarkt miokarda.
- Obzirom na brojne pozitivne učinke na zdravlje čovjeka preporuka Svjetske zdravstvene organizacije (WHO) za dnevni unos omega-3 MK (EPA i DHA) iznosi 250 – 500 mg.

## 6. LITERATURA

Adarme-Vega TC, Lim DKY, Timmins M, Vernen F, Li Y, Schenk PM. Microalgal biofactories: a promising approach towards sustainable omega-3 fatty acid production. *Microb Cell Fact*, 2012, 11, 96.

Allergies: Overview, 2017., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov>, pristupljeno 18.1.2019.

Barbalho SM, Alvares Goulart R, Quesada K, Bechara MD, Alves de Carvalho AC. Inflammatory bowel disease: can omega-3 fatty acids really help? *Ann Gastroenterol*, 2016, 29(1), 37–43.

Barceló-Coblijn G, Murphy EJ. Alpha-linolenic acid and its conversion to longer chain n-3 fatty acids: benefits for human health and a role in maintaining tissue n-3 fatty acid levels. *Prog Lipid Res*, 2009, 48(6), 355-74.

Bazinet RP, Chu MWA. Omega-6 polyunsaturated fatty acids: Is a broad cholesterol-lowering health claim appropriate? *CMAJ*, 2014, 186(6), 434–439.

Bays HE, Ballantyne CM, Kastelein JJ, Isaacsohn JL, Braeckman RA, Soni PN. Eicosapentaenoic Acid Ethyl Ester (AMR101) Therapy in Patients With Very High Triglyceride Levels. *Am J Cardiol*, 2011, 108(5), 682-90.

Blondeau N, Lipsky RH, Bourourou M, Duncan MW, Gorelick PB, Marini AM. Alpha-Linolenic Acid: An Omega-3 Fatty Acid with Neuroprotective Properties—Ready for Use in the Stroke Clinic? *Biomed Res Int.*, 2015, 2015, 519830.

Brain SD, Williams TJ. Leukotrienes and inflammation. *Pharmacol Ther*, 1990, 46(1), 57-66.

Brigitta B. Pathophysiology of depression and mechanisms of treatment. *Dialogues Clin Neurosci*, 2002, 4(1), 7–20.



Brinton EA, Mason RP. Prescription omega-3 fatty acid products containing highly purified eicosapentaenoic acid (EPA). *Lipids Health Dis*, 2017, 16, 23.

Bunea R, Farrah K, Deutsch L. Evaluation of the Effects of Neptune Krill Oil on the Clinical Course of Hyperlipidemia. *Altern Med Rev*, 2004, 9(4), 420-8.

Calabresi L, Villa N, Canavesi M, Sirtori CR, James RW, Bernini F, Franceschini G. An omega-3 polyunsaturated fatty acid concentrate increases plasma high-density lipoprotein 2 cholesterol and paraoxonase levels in patients with familial combined hyperlipidemia. *Metabolism*, 2004, 53, 153-158.

Calder PC. Omega-3 Fatty Acids and Inflammatory Processes. *Nutrients*, 2010, 2(3), 355–374.

Calder PC. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and inflammatory processes: nutrition or pharmacology? *Br J Clin Pharmacol*, 2013, 75(3), 645–662.

Caramia G. The essential fatty acids omega-6 and omega-3: from their discovery to their use in therapy. *Minerva Pediatr*, 2008, 60(2), 219-33.

Cardiovascular diseases (CVDs), 2017., <https://www.who.int>, pristupljeno 27.11.2019.

Chanda W, Joseph TP, Guo X, Wang W, Liu M, Vuai MS, Padhiar AA, Zhong M. Effectiveness of omega-3 polyunsaturated fatty acids against microbial pathogens. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2018, 19(4), 253–262.

Chen H, Deng H, Cui H, Fang J, Zuo Z, Deng J, Li Y, Wang X, Zhao L. Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs. *Oncotarget*, 2018, 9(6), 7204-7218.

Claar D, Hartert TV, Peebles RS. The Role of Prostaglandins in Allergic Lung Inflammation and Asthma. *Expert Rev Respir Med*, 2015, 9(1), 55–72.

Coletta JM, Bell SJ, Roman AS. Omega-3 Fatty Acids and Pregnancy. *Rev Obstet Gynecol*, 2010, 3(4), 163–171.

Cottin SC, Sanders TA, Hall WL. The differential effects of EPA and DHA on cardiovascular risk factors. *Proc Nutr Soc*, 2011, 70(2), 215-31.

Dashti N, Hekmat H, Soltani HR, Rahimdel A, Javaherchian M. Comparison of Therapeutic Effects of Omega-3 and Methylphenidate (Ritalin®) in Treating Children With Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Iran J Psychiatry Behav Sci*, 2014, 8(4), 7–11.

Davidson MH. Mechanisms for the hypotriglyceridemic effect of marine omega-3 fatty acids. *Am J Cardiol*, 2006, 98, 27i-33i.

Dennis EA, Norris PC. Eicosanoid Storm in Infection and Inflammation. *Nat Rev Immunol*, 2015, 15(8), 511–523.

Duvall MG, Levy BD. DHA- and EPA-derived resolvins, protectins, and maresins in airway inflammation. *Eur J Pharmacol*, 2016, 785, 144–155.

Dwyer JH, Allayee H, Dwyer KM, Fan J, Wu H, Mar R, Luscis AJ, Mehrabian M. Arachidonate 5-lipoxygenase promoter genotype, dietary arachidonic acid, and atherosclerosis. *N Engl J Med*, 2004, 350, 29–37.

Fontani G, Corradeschi F, Felici A, Alfatti F, Bugarini R, Fiaschi AI, Cerretani D, Montorfano G, Rizzo AM, Berra B. Blood profiles, body fat and mood state in healthy subjects on different diets supplemented with Omega-3 polyunsaturated fatty acids. *Eur J Clin Invest*, 2005, 35(8), 499-507.

Forouhi NG, Krauss RM, Taubes G, Willett W. Dietary fat and cardiometabolic health: evidence, controversies, and consensus for guidance. *BMJ*, 2018, 361, k2139.

Freund-Levi Y, Eriksdotter-Jönhagen M, Cederholm T, Basun H, Faxén-Irving G, Garlind A, Vedin I, Vessby B, Wahlund L-O, Palmblad J.  $\omega$ -3 fatty acid treatment in 174 patients with mild to moderate Alzheimer disease: OmegAD Study. *Arch Neurol*, 2006, 63, 1402-1408.

Furuhjelm C, Warstedt K, Larsson J, Fredriksson M, Böttcher MF, Fälth-Magnusson K, Duchén K. Fish Oil Supplementation in Pregnancy and Lactation May Decrease the Risk of Infant Allergy. *Acta Paediatr*, 2009, 98(9), 1461-7.

Gabbs M, Leng S, Devassy JG, Monirujjaman M, Aukema HM. Advances in Our Understanding of Oxylipins Derived from Dietary PUFAs. *Adv Nutr*, 2015, 6(5), 513–540.

Gammone MA, Riccioni G, Parrinello G, D'Orazio N. Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids: Benefits and Endpoints in Sport. *Nutrients*, 2018, 11(1), 46.

Ghasemi Fard S, Wang F, Sinclair AJ, Elliott G, Turchini GM. How does high DHA fish oil affect health? A systematic review of evidence. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2019, 59(11), 1684-1727.

Gladyshev MI, Sushchik NN. Long-chain Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids in Natural Ecosystems and the Human Diet: Assumptions and Challenges. *Biomolecules*, 2019, 9(9), 485.

Golub N, Geba D, Mousa SA, Williams G, Block RC. Greasing the wheels of managing overweight and obesity with omega-3 fatty acids. *Med Hypotheses*, 2012, 77(6), 1114-20.

Greenberg JA, Bell SJ, Ausdal WV. Omega-3 Fatty Acid Supplementation During Pregnancy. *Rev Obstet Gynecol*, 2008, 1(4), 162–169.

Guo Q, Wang Y, Xu D, Nossent J, Pavlos NJ, Xu J. Rheumatoid arthritis: pathological mechanisms and modern pharmacologic therapies. *Bone Res*, 2018, 6, 15.

Harris WS, n-3 Fatty Acids and Serum Lipoproteins: Human Studies. *Am J Clin Nutr*, 1997, 1645S-1654S.

Hibbeln JR, Davis JM, Steer C, Emmett P, Rogers I, Williams C, Golding J. Maternal seafood consumption in pregnancy and neurodevelopmental outcomes in childhood (ALSPAC study): an observational cohort study. *Lancet*, 2007, 369(9561), 578-85.

Hilleman DE, Wiggins BS, Bottorff MB. Critical Differences Between Dietary Supplement and Prescription Omega-3 Fatty Acids: A Narrative Review. *Adv in Therapy*, 2020, 37, 656–670.

Hyun Ahn S, Jin Lim S, Ryu Y M, Park HR, Joo Suh H, Hee Han S. Absorption rate of krill oil and fish oil in blood and brain of rats. *Lipids Health Dis*, 2018, 17, 162.

Im DS. Omega-3 fatty acids in anti-inflammation (pro-resolution) and GPCRs. *Prog Lipid Res*, 2012, 51(3), 232-7.

Innes JK, Calder PC. The Differential Effects of Eicosapentaenoic Acid and Docosahexaenoic Acid on Cardiometabolic Risk Factors: A Systematic Review. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(2), 532.

Jain AP, Aggarwal KK, Zhang PY. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2015, 19(3), 441-5.

Kelley DS, Siegel D, Vemuri M, Mackey BE. Docosahexaenoic acid supplementation improves fasting and postprandial lipid profiles in hypertriglyceridemic men. *Am J Clin Nutr*, 2007, 86, 324-333.

Kim J, Li Y, Watkins BA. Fat to treat fat: emerging relationship between dietary PUFA, endocannabinoids, and obesity. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*, 2013, 104-105, 32-41.

Kremer JM, Jubiz W, Michalek A, Rynes RI, Bartholomew LE, Bigaouette J, Timchalk M, Beeler D, Lininger L. Fish-oil Fatty Acid Supplementation in Active Rheumatoid Arthritis. *Ann Intern Med*, 1987, 106(4), 497-503.

Kris-Etherton PM, Harris WS, Appel LJ. Fish Consumption, Fish Oil, omega-3 Fatty Acids, and Cardiovascular Disease. *Circulation*, 2002, 106(21), 2747-57.

Larrieu T, Layé S. Food for Mood: Relevance of Nutritional Omega-3 Fatty Acids for Depression and Anxiety. *Front Physiol*, 2018, 9, 1047.

Lauritzen L, Jorgensen MH, Mikkelsen TB, Skovgaard M, Straarup EM, Olsen SF, Hoy CE, Michaelsen KF. Maternal fish oil supplementation in lactation: Effect on visual acuity and n-3 fatty acid content of infant erythrocytes. *Lipids*, 2004, 39, 195-206.

Lenihan-Geels G, Bishop KS, Ferguson LR. Alternative Sources of Omega-3 Fats: Can We Find a Sustainable Substitute for Fish? *Nutrients*, 2013, 5(4), 1301-1315.

Liu AG, Ford NA, Hu FB, Zelman KM, Mozaffarian D, Kris-Etherton PM. A healthy approach to dietary fats: understanding the science and taking action to reduce consumer confusion. *Nutr J.*, 2017, 16, 53.

Lone AM, Taskén K. Proinflammatory and Immunoregulatory Roles of Eicosanoids in T Cells. *Front Immunol*, 2013, 4, 130.

Malik GA, Robertson NP. Treatments in Alzheimer's disease. *J Neurol*, 2017, 264(2), 416–418.

Marton LT, Goulart RA, Carvalho ACA, Barbalho SM. Omega-3 Fatty Acids and Inflammatory Bowel Diseases: An Overview. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(19), 4851.

Massaro M, Scoditti E, Carluccio MA, De Caterina R. Basic mechanisms behind the effects of n-3 fatty acids on cardiovascular disease. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2008, 79(3-5), 109–15.

Mediatly, <https://mediately.co/hr/drugs/?q=Omega-3>, pristupljeno 19.5.2020.

Mickleborough TD, Lindley MR, Ionescu AA, Fly AD. Protective Effect of Fish Oil Supplementation on Exercise-Induced Bronchoconstriction in Asthma. *Chest*, 2006, 129(1), 39–49.

Miles EA, Calder PC. Can Early Omega-3 Fatty Acid Exposure Reduce Risk of Childhood Allergic Disease? *Nutrients*, 2017, 9(7), 784.

Mims JW. Asthma: definitions and pathophysiology. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2015, 5 Suppl 1, S2-6.

Mohebi-Nejad A, Bikdeli B. Omega-3 Supplements and Cardiovascular Diseases. *Tanaffos*, 2014, 13(1), 6-14.

Morena M, Patel S, Bains JS, Hill MN. Neurobiological Interactions Between Stress and the Endocannabinoid System. *Neuropsychopharmacology*, 2016, 41(1), 80–102.

Mori TA, Bao DQ, Burke V, Puddey IB, Beilin LJ. Docosahexaenoic acid but not eicosapentaenoic acid lowers ambulatory blood pressure and heart rate in humans. *Hypertension*, 1999, 34, 253-260.

Navarini L, Afeltra A, Afflitto GG, Margiotta DPE. Polyunsaturated fatty acids: any role in rheumatoid arthritis? *Lipids Health Dis*, 2017, 16, 197.

Olsen FS, Østerdal ML, Salvig JD, Mortensen LM, Rytter D, Secher NJ, Henriksen TB. Fish Oil Intake Compared With Olive Oil Intake in Late Pregnancy and Asthma in the Offspring: 16 Y of Registry-Based Follow-Up From a Randomized Controlled Trial. *Am J Clin Nutr*, 2008, 88(1), 167-75.

Olvera Lopez E, Jan A. Cardiovascular Disease. *StatPearls*, 2019.

Pahwa R, Jialal I. Chronic Inflammation. *StatPearls*, 2019.

Palmer DJ, Sullivan T, Gold MS, Prescott SL, Heddle R, Gibson RA, Makrides M. Effect of n-3 Long Chain Polyunsaturated Fatty Acid Supplementation in Pregnancy on Infant's Allergies in First Year of Life: Randomised Controlled Trial. *BMJ*, 2012, 344, e184.

Patterson E, Wall R, Fitzgerald GF, Ross RP, Stanton C. Health Implications of High Dietary Omega-6 Polyunsaturated Fatty Acids. *J Nutr Metab*, 2012, 2012, 539426.

Philips T, Childs AC, Dreon DM, Phinney S, Leeuwenburgh C. A dietary supplement attenuates IL-6 and CRP after eccentric exercise in untrained males. *Med Sci Sports Exerc*, 2003, 35, 2032-2037.

Rafieian-Kopaei M, Setorki M, Douidi M, Baradaran A, Nasri H. Atherosclerosis: Process, Indicators, Risk Factors and New Hopes. *Int J Prev Med*, 2014, 5(8), 927–946.

Ratnayake WM, Galli C. Fat and fatty acid terminology, methods of analysis and fat digestion and metabolism: a background review paper. *Ann Nutr Metab*, 2009, 55(1-3), 8-43.

Riediger ND, Othman RA, Suh M, Moghadasian MH. A systemic review of the roles of n-3 fatty acids in health and disease. *J Am Diet Assoc*, 2009, 109(4), 668-79.

Rot M, Mathew SJ, Charney DS. Neurobiological mechanisms in major depressive disorder. *CMAJ*, 2009, 180(3), 305–313.

Rundblad A, Holven KB, Bruheim I, Myhrstad MC, Ulven SM. Effects of krill oil and lean and fatty fish on cardiovascular risk markers: a randomised controlled trial. *J Nutr Sci*, 2018, 7, e3.

Saini RK, Keum Y. Omega-3 and omega-6 polyunsaturated fatty acids: Dietary sources, metabolism and significance. *Life Sci*, 2018, 203, 255-267.

Schunck WH. EPA and/or DHA? A test question on the principles and opportunities in utilizing the therapeutic potential of omega-3 fatty acids. *J Lipid Res*, 2016, 57(9), 1608–1611.

Schwellenbach LJ, Olson KL, McConnell KJ, Stolcpart RS, Nash JD, Merenich JA. The triglyceride-lowering effects of a modest dose of docosahexaenoic acid alone versus in combination with low dose eicosapentaenoic acid in patients with coronary artery disease and elevated triglycerides. *J Am Coll Nutr*, 2006, 25(6), 480-5.

Sears B, Pina R. Prehranjevanje po zoni, Maribor, Založba Rotis, 2013, str. 11, 12, 13, 14, 15, 16.

Sears B, Pina R. Prehranjevanje po zoni, Maribor, Založba Rotis, 2013, str. 23.

Simopoulos AP. Importance of the omega-6/omega-3 balance in health and disease: evolutionary aspects of diet. *World Rev Nutr Diet*, 2011, 102,10-21.

Simopoulos AP. Omega-3 fatty acids in inflammation and autoimmune diseases. *J Am Coll Nutr*, 2002, 21(6), 495-505.

Simopoulos AP. The Importance of the Omega-6/Omega-3 Fatty Acid Ratio in Cardiovascular Disease and Other Chronic Diseases. *Exp Biol M*, 2008, 233, 674-688.

Simopoulos AP. An Increase in the Omega-6/Omega-3 Fatty Acid Ratio Increases the Risk for Obesity. *Nutrients*, 2016, 8(3), 128.

Sperling RI, Weinblatt M, Robin JL, Ravalese J, Hoover RL, House F, Coblyn JS, Fraser PA, Spur BW, Robinson DR. Effects of Dietary Supplementation With Marine Fish Oil on Leukocyte Lipid Mediator Generation and Function in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum*, 1987, 30(9), 988-97.

Swanson D, Block R, Mousa SA. Omega-3 Fatty Acids EPA and DHA: Health Benefits Throughout Life. *Adv Nutr*, 2012, 3(1), 1-7.

Tallima H, Ridi RE. Arachidonic acid: Physiological roles and potential health benefits – A review. *J Adv Res*, 2018, 11, 33–41.

Turchini GM, Nichols PD, Barrow C, Sinclair AJ. Jumping on the omega-3 bandwagon: distinguishing the role of long-chain and short-chain omega-3 fatty acids. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2012, 52(9), 795-803.

Zivkovic AM, Telis N, German JB, Hammock BD. Dietary omega-3 fatty acids aid in the modulation of inflammation and metabolic health. *Calif Agric (Berkeley)*, 2011, 65(3), 106–111.

Quirt J, Hildebrand KJ, Mazza J, Noya F, Kim H. Asthma. *Allergy Asthma Clin Immunol*, 2018, 14(Suppl 2), 50.



Wall R, Ross RP, Fitzgerald GF, Stanton C. Fatty acids from fish: the anti-inflammatory potential of long-chain omega-3 fatty acids. *Nutr Rev*, 2010, 68(5), 280-9.

Wang L, Wang FS, Gershwin ME. Human autoimmune diseases: a comprehensive update. *J Intern Med*, 2015, 278(4), 369-95.

Watson JE, Kim JS, Das A. Emerging Class of Omega-3 Fatty Acid Endocannabinoids & Their Derivatives. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*, 2019, 143, 106337.

Weller J, Budson A. Current understanding of Alzheimer's disease diagnosis and treatment. *F1000Res*, 2018, 7, F1000 Faculty Rev-1161.

Weylandt KH, Chiu CY, Gomolka B, Waechter SF, Wiedenmann B. Omega-3 fatty acids and their lipid mediators: towards an understanding of resolvins and protectin formation. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*, 2012, 97(3-4),73-82.

## 7. SAŽETAK

Kardiovaskularne bolesti jedan su od vodećih uzroka smrtnosti u Hrvatskoj i svijetu, što predstavlja veliki javnozdravstveni problem. S obzirom na činjenicu da se značajan broj određenih bolesti može prevenirati adekvatnom prehranom, odnosno unosom namirnica bogatim omega-3 masnim kiselinama, ovaj diplomski rad daje pregled saznanja o protuupalnim i ostalim učincima eikozapentaenske i dokozaheksaenske kiseline koje su glavne predstavnice omega-3 masnih kiselina. Prehrana koja se bazira na unosu omega-6 masnih kiselina u organizmu narušava ravnotežu između omega-3 i omega-6 masnih kiselina, što može biti razlog za povećan rizik od razvoja upalnih bolesti, kao što su upalne bolesti crijeva, alergijske bolesti, reumatoidni artritis i kao već spomenute kardiovaskularne bolesti, odnosno mentalnih bolesti poput depresije, ADHD te Alzheimerove bolesti i demencije. Adekvatan unos omega-3 masnih kiselina hranom ili suplementacijom pomoću dodataka prehrani može optimizirati omjer omega-3/omega-6 masnih kiselina u tijelu. Imajući navedeno na umu, preporuča se u svakodnevnu prehranu uključiti namirnice bogate eikozapentaenskom i dokozaheksaenskom kiselinom.

## 7. SUMMARY

Today's "Western" diet is characterized on the one hand by a high intake of pro-inflammatory omega-6, and on the other by a low intake of anti-inflammatory omega-3 fatty acids, which leads to their imbalance in the body and increased concentration of various inflammatory mediators. This can predispose or exacerbate many inflammation-related illnesses or have an impact on mental health deterioration. Adequate intake of omega-3 fatty acids through food or supplementation with dietary supplements can optimize the ratio of omega-3/omega-6 fatty acids in the body and have a positive effect on the prevention and reduction of symptoms of inflammatory bowel disease, cardiovascular disease, rheumatoid arthritis, allergies and asthma owing to its anti-inflammatory, vasodilatory and antithrombotic effect. Supplementation with omega-3 fatty acids, especially docosahexaenoic during pregnancy and lactation, improves visual and cognitive functions in children. In addition, a positive effect of omega-3 fatty acid supplementation has been found in depression, ADHD, Alzheimer's disease and dementia. With this in mind, regular intake of foods rich in omega-3 fatty acids, especially eicosapentaenoic and docosahexaenoic, is recommended in order to achieve a number of positive effects on human health.

## 8. Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Zagrebu  
Farmaceutsko-biokemijski fakultet  
Studij: Farmacija  
Zavod za kemiju prehrane  
A. Kovačića 1, 10000 Zagreb, Hrvatska

Diplomski rad

### UČINCI OMEGA-3 MASNIH KISELINA NA ZDRAVLJE ČOVJEKA

Špela Novak

#### SAŽETAK

Današnja tzv. „zapadnjačka“ prehrana karakterizirana je s jedne strane visokim unosom proupalnih omega-6, a s druge niskim unosom protuupalnih omega-3 masnih kiselina što dovodi do njihove neravnoteže u organizmu te porasta koncentracije različitih upalnih medijatora. Navedeno može predisponirati ili pogoršati mnoge s upalom vezane bolesti ili imati utjecaj na pogoršanje mentalnog zdravlja. Adekvatan unos omega-3 masnih kiselina putem hrane ili suplementacija pomoću dodataka prehrani može optimizirati omjer omega-3/omega-6 masnih kiselina u tijelu te imati pozitivan učinak na prevenciju i smanjenje simptoma upalnih bolesti crijeva, kardiovaskularnih bolesti, reumatoidnog artritisa, alergija i astme zahvaljujući svom protuupalnom, vazodilatatorskom i antitrombotskom učinku. Suplementacija omega-3 masnim kiselinama, a naročito dokozaheksaenskom tijekom trudnoće i laktacije, poboljšava vidne i kognitivne funkcije kod djece. Dodatno, utvrđen je pozitivan učinak suplementacije omega-3 masnih kiselina kod depresije, ADHD-a, Alzheimerove bolesti i demencije. Imajući navedeno na umu, preporuča se redovit unos namirnica bogatih omega-3 masnim kiselinama, naročito eikozapentaenskom i dokozaheksaenskom, u svrhu postizanja brojnih pozitivnih učinaka na zdravlje čovjeka.

Rad je pohranjen u Središnjoj knjižnici Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad sadrži: 60 stranica, 15 grafičkih prikaza, 1 tablica i 95 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: omega-3 masne kiseline, eikozanoidi, kronične bolesti

Mentor: **Dr. sc. Lovorka Vujić**, *docent Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Ocjenjivači: **Dr. sc. Lovorka Vujić**, *docent Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

**Dr. sc. Dubravka Vitali Čepo**, *izvanredni profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

**Dr. sc. Željka Vanić**, *izvanredni profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Rad prihvaćen: rujan, 2020.

## 8. Basic documentation card

University of Zagreb  
Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
Study: Pharmacy  
Department of Food Chemistry  
A. Kovačića 1, 10000 Zagreb, Croatia

Diploma thesis

# THE IMPACT OF OMEGA-3 FATTY ACIDS ON HUMAN HEALTH

**Špela Novak**

## SUMMARY

Today's "Western" diet is characterized on the one hand by a high intake of pro-inflammatory omega-6, and on the other by a low intake of anti-inflammatory omega-3 fatty acids, which leads to their imbalance in the body and increased concentration of various inflammatory mediators. This can predispose or exacerbate many inflammation-related illnesses or have an impact on mental health deterioration. Adequate intake of omega-3 fatty acids through food or supplementation with dietary supplements can optimize the ratio of omega-3/omega-6 fatty acids in the body and have a positive effect on the prevention and reduction of symptoms of inflammatory bowel disease, cardiovascular disease, rheumatoid arthritis, allergies and asthma owing to its anti-inflammatory, vasodilatory and antithrombotic effect. Supplementation with omega-3 fatty acids, especially docosahexaenoic during pregnancy and lactation, improves visual and cognitive functions in children. In addition, a positive effect of omega-3 fatty acid supplementation has been found in depression, ADHD, Alzheimer's disease and dementia. With this in mind, regular intake of foods rich in omega-3 fatty acids, especially eicosapentaenoic and docosahexaenoic, is recommended in order to achieve a number of positive effects on human health.

The thesis is deposited in the Central Library of the University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry.

Thesis includes: 60 pages, 15 figures, 1 table and 95 references. Original is in Croatian language.

Keywords: omega-3 fatty acids, eicosanoids, chronic diseases

Mentor: **Lovorka Vujić, Ph.D.** *Assistant Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Reviewers: **Lovorka Vujić, Ph.D.** *Assistant Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
**Dubravka Vitali Čepo, Ph.D.** *Associate Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
**Željka Vanić, Ph.D.** *Associate Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry