

CIVILIZAČNÍ CHOROBY

FUNKČNÍ POTRAVINY

VĚDECKÉ PŘÍSTUPY

HLAVNÍ OKRUHY ZÁJMU

- ▶ Regulace váhy, citlivost k inzulinu a diabetes
- ▶ Výživa a kardiovaskulární onemocnění
- ▶ Zdraví a problémy kostí a osteoporóza
- ▶ Fyzická aktivita a fitness
- ▶ Výživa a nádorová onemocnění
- ▶ Mentální stav a chování
- ▶ Zdraví zažívacího traktu a imunita

Process for the Assessment of Scientific Support for Claims on Food (PASSCLAIM)

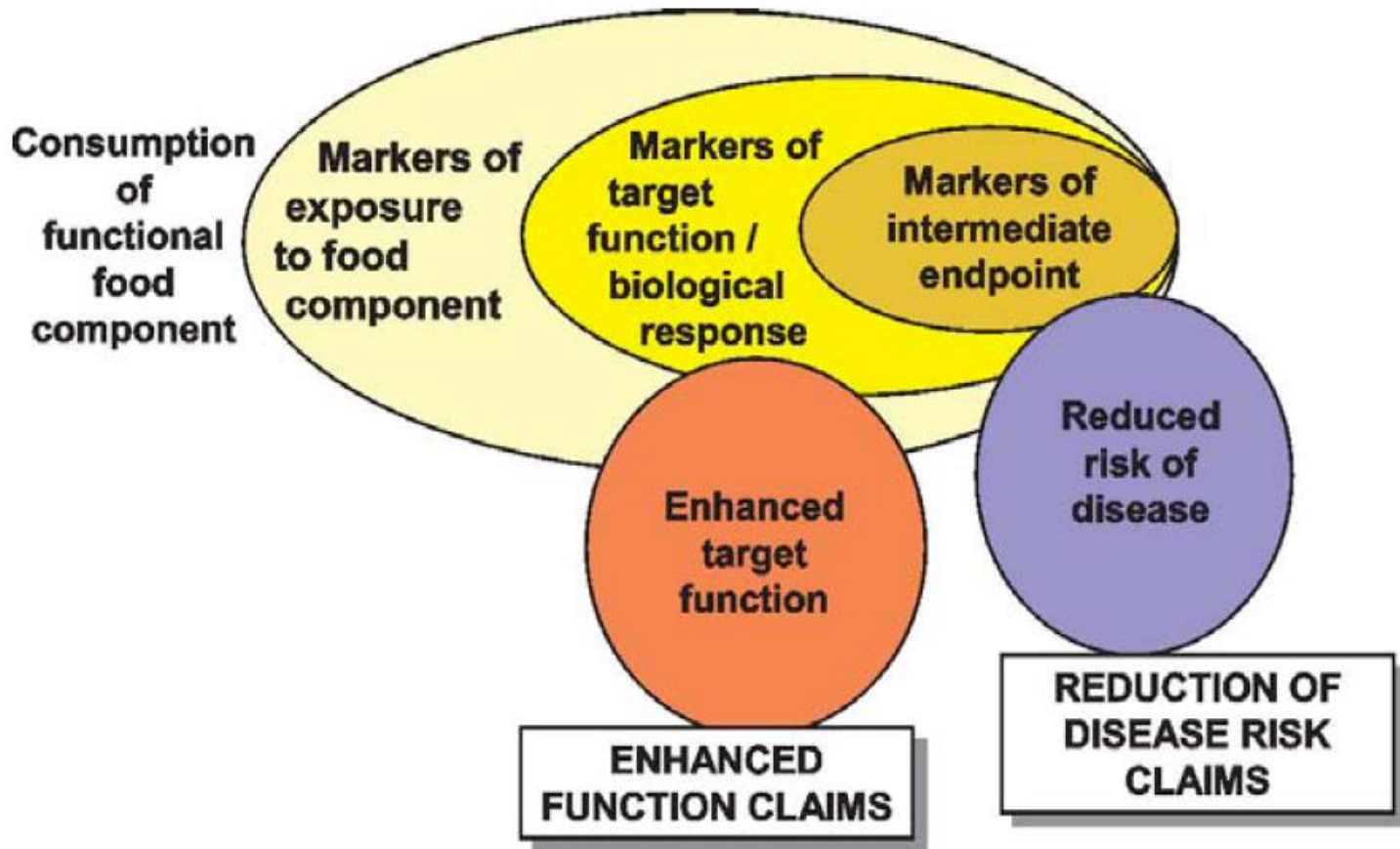
Evropský program – zapojeno více než 160 vědců v rámci 5 evropského rámcového programu (akademičtí pracovníci, průmysl, veřejnost).

EU projekt „**Functional food Science in Europe**“

Nutné dodat **vědecké základy a důkazy** pro vytváření požadavků a nároků na výživu a složky potravy.

Ověření markerů expozice, zvýšeného nebo sníženého rizika onemocnění.

Biomarkery a tzv. **“surrogate” (náhradní) markery**

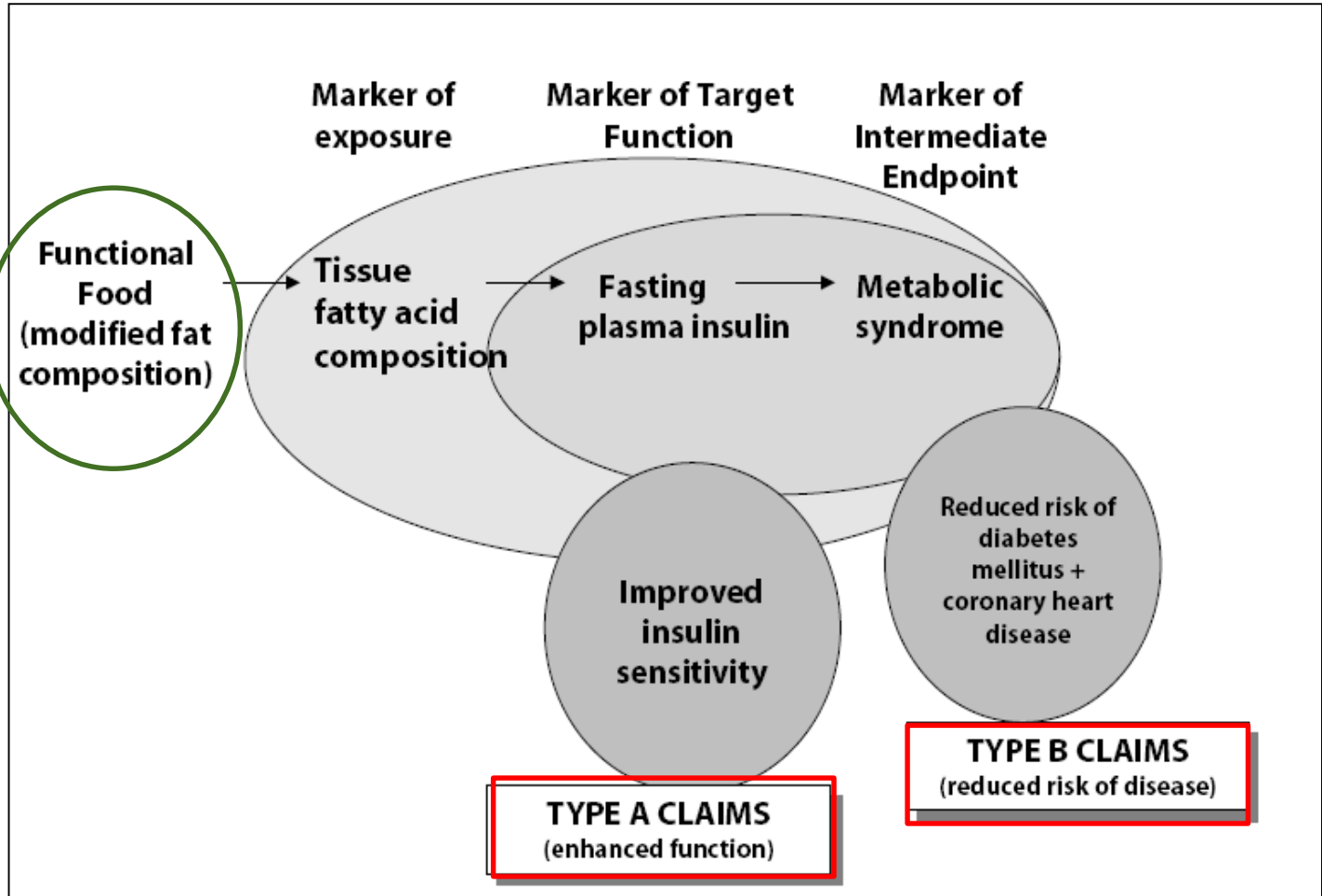


Kritéria pro vědecké zdůvodnění požadavků

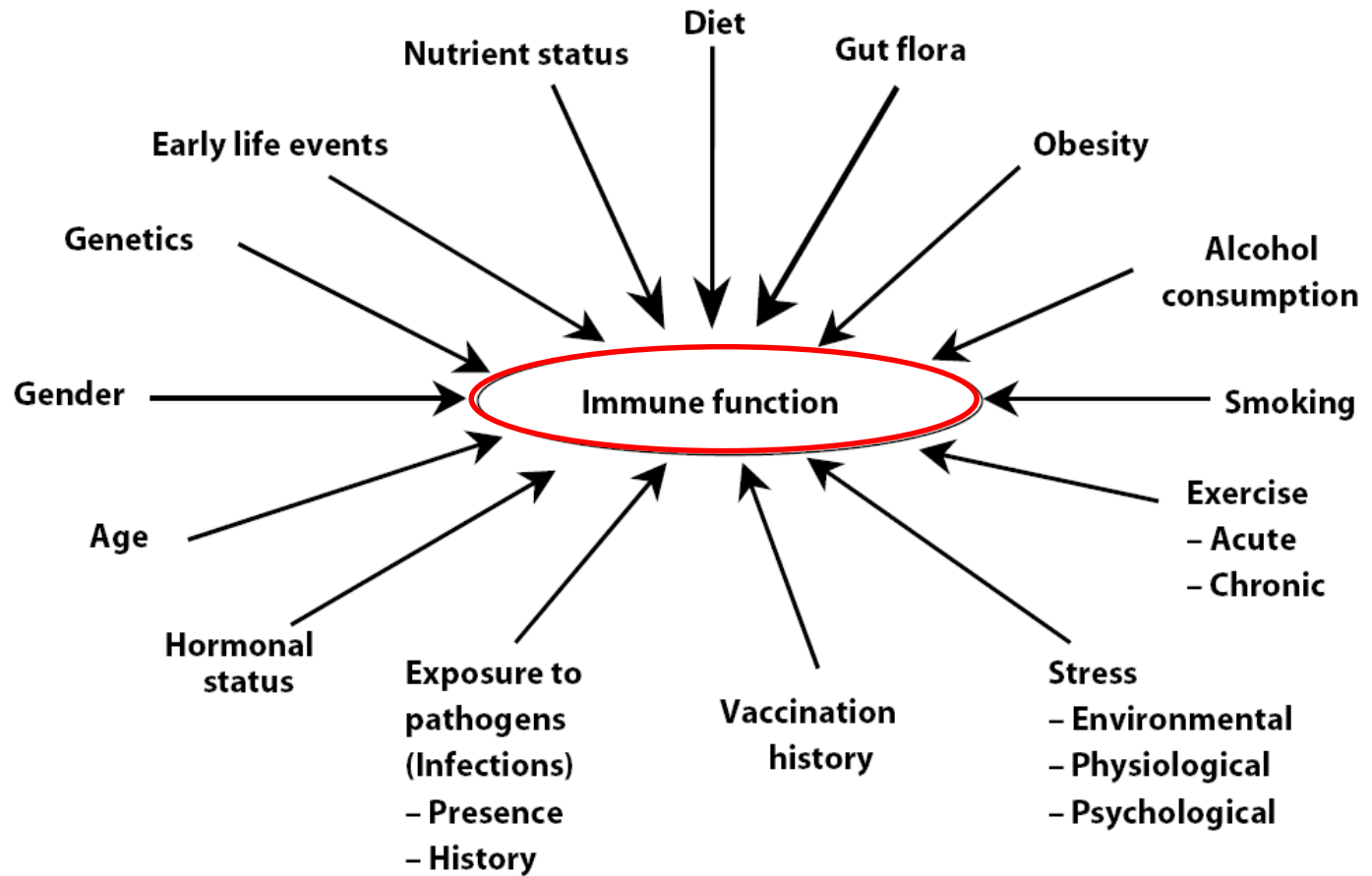
Criteria for the scientific substantiation of claims

1. The food or food component to which the claimed effect is attributed should be characterised.
2. Substantiation of a claim should be based on human data, primarily from intervention studies the design of which should include the following considerations:
 - 2 (a) Study groups that are representative of the target group.
 - 2 (b) Appropriate controls.
 - 2 (c) An adequate duration of exposure and follow up to demonstrate the intended effect.
 - 2 (d) Characterisation of the study groups' background diet and other relevant aspects of lifestyle.
 - 2 (e) An amount of the food or food component consistent with its intended pattern of consumption.
 - 2 (f) The influence of the food matrix and dietary context on the functional effect of the component.
 - 2 (g) Monitoring of subjects' compliance concerning intake of food or food component under test.
 - 2 (h) The statistical power to test the hypothesis.
3. When the true endpoint of a claimed benefit cannot be measured directly, studies should use markers.
4. Markers should be:
 - biologically valid in that they have a known relationship to the final outcome and their variability within the target population is known;
 - methodologically valid with respect to their analytical characteristics.
5. Within a study the target variable should change in a statistically significant way and the change should be biologically meaningful for the target group consistent with the claim to be supported.
6. A claim should be scientifically substantiated by taking into account the totality of the available data and by weighing of the evidence.

Příklad požadavků na funkční potraviny ovlivňujících citlivost k inzulinu



ZDROJE MODULACE IMUNITNÍHO SYSTÉMU



GENOMICS + PROTEOMICS CYTOMICS

METABOLOMICS

TRANSCRIPTOMICS

NUTRIGENOMICS

PHARMACOGENOMICS

LIPIDOMICS

vědecké směry od mapování vnitřního spektra lipidů v biologických systémech k popisu funkce a metabolismu jednotlivých lipidů.

Funkční potraviny, potraviny pro zvláštní lékařské účely

Nutrigenomika, farmakogenomika

relativně nové pojmy

Cílem je individualizovat nebo **perzonalizovat medicínu a výživu** a nakonec zdraví spojením léků nebo potravy s individuálním genotypem.

Lidský genom kóduje asi 30 000 genů, které jsou zodpovědné za produkci více než 100 000 funkčně odlišných proteinů. Kromě toho jsou geny ovlivněny epigenetickými modifikacemi (acytlace, metylace).

Známé mutace způsobující onemocnění identifikovány asi u 1000 genů. Předpoklad, že chyba v každém genu je schopna způsobit odchylku.

Každý člověk je geneticky (i epigeneticky) jedinečný a fenotypově odlišný.

Interakce živin a genomu

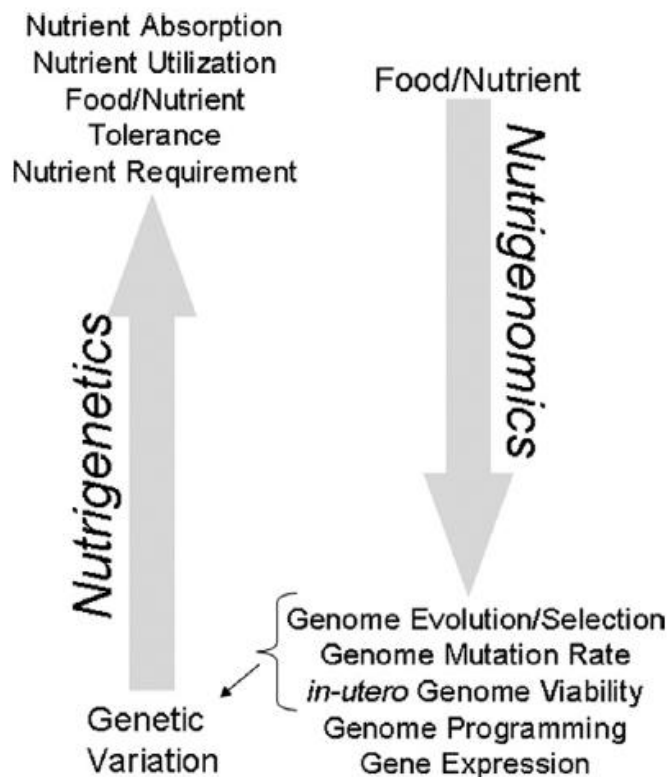


Figure 1. Nutrient-genome interactions. Nutritional genomics encompasses both nutrigenetics, the influence of genetic variation on nutrient utilization/metabolism, food tolerances, and nutrient requirements; and nutrigenomics, the modulatory role of nutrients on genome evolution, mutation rate, in-utero viability, programming, and expression. In turn, several of the nutrigenomic outcomes (i.e. genome evolution) contribute to the genetic variation observed within genetically diverse human populations. NOTE: This figure is available online at www.adajournal.org as part of a PowerPoint presentation.

Nutrigenetika

vliv genetických variant na požadavek, utilizaci, toleranci a metabolismus živin

vs.

Nutrigenomika

modulační úloha živin na evoluci genomu, frekvenci mutací, in-utero viabilitu

Nutrigenomika zpětně ovlivňuje genetické variace pozorované v různých lidských populacích

*Stover PJ and Caudill MA
J Am Diet Assoc 2008*

Farmakologický přístup beroucí v úvahu genotyp pacienta. S využitím genomových technik zkoumá funkčnost léčiv a odhaluje jejich nové cíle
genetické „high-throughput“ techniky

Cílem je individualizace léčby – účinnější terapie

Interakce mezi léčivy a složkami potravy!!!

vědecké odvětví studující **interakce specifických genů, potravy a jejich bioaktivních složek**. Je základem porozumění jak se liší zdravotní důsledky stravovacích návyků mezi jedinci a kdo a jak (prospěch, riziko) může být ovlivněn intervenčními strategiemi.

Vychází z předpokladu, že

- Výživa a její složky mohou měnit riziko vývoje onemocnění modulací mnoha procesů souvisejících s počátkem, incidencí, progresí a vážností onemocnění
- Složky výživy působí na lidský genom přímo nebo nepřímo a mění expresi genů a jejich produktů
- Výživa by mohla kompenzovat nebo zvýrazňovat účinky genetických polymorfismů
- Důsledky výživy závisejí na **rovnováze zdraví a nemoci** a na genetickém pozadí jedince

Úzké propojení nutrigenomiky s proteomikou a metabolomikou

Identifikace molekulárních cílů pro nutriční doporučení
Inovativní technologie (microarrays, high-throughput analysis, RNA interference, nanotechnologie)

Synergie s farmakogenomikou

získání masivních dat pro zvýšení biologické komplexnosti
vyvíjených léčiv a výživových doporučení pro budoucí medicínu.

Úrovně působení složek potravy

Řada složek potravy ovlivňuje genetické a epigenetické děje a tak ovlivňuje zdraví

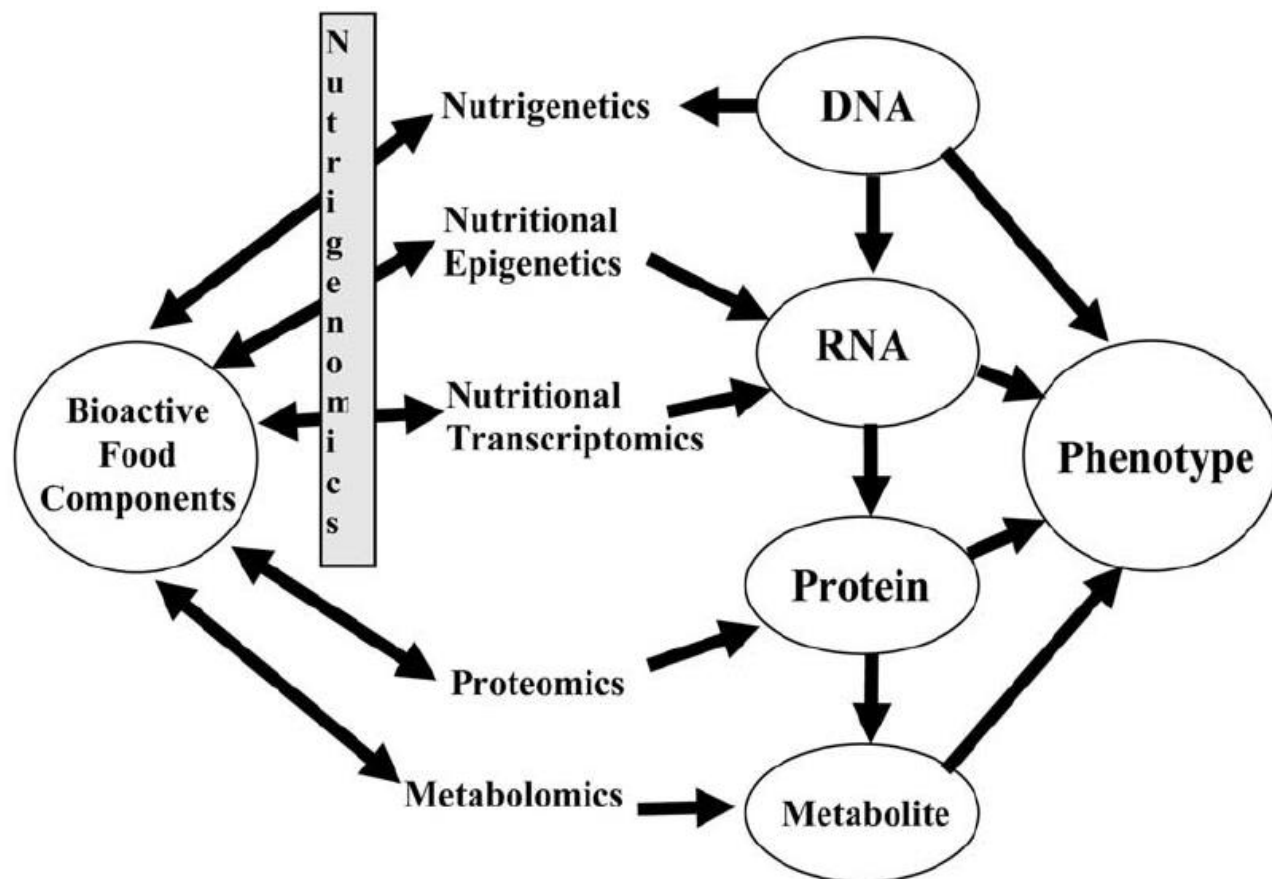
Jak **esenciální** (kalcium, zinek, selen, folate, vitamíny) tak **neesenciální** složky potravy významně ovlivňují zdraví.

Modifikují řadu buněčných procesů spojených se zdravím a prevencí chorob včetně **metabolismu karcinogenů, hormonální rovnováhy, buněčného signálování, kontroly buněčného cyklu, apoptózy, angiogeneze** atd. jedna bioaktivní složka může ovlivňovat současně několik procesů.

Revoluce v genetice a vznik „**omics**“ poskytují nový pohled na řadu hledisek zdraví včetně úlohy výživy v prevenci chorob.

Rychle se vyvíjející **analytické metody a informační technologie** umožňují **identifikaci a validaci molekulárních cílů bioaktivních složek potravy a jejich vztah ke změnám fenotypu.**

OMICS, farmakogenomika, nutrigenomika



Using the “omics” of nutrition to identify how dietary factors contribute to establishing a phenotype.

Od genotypu k fenotypu (genetická informace – proteiny)

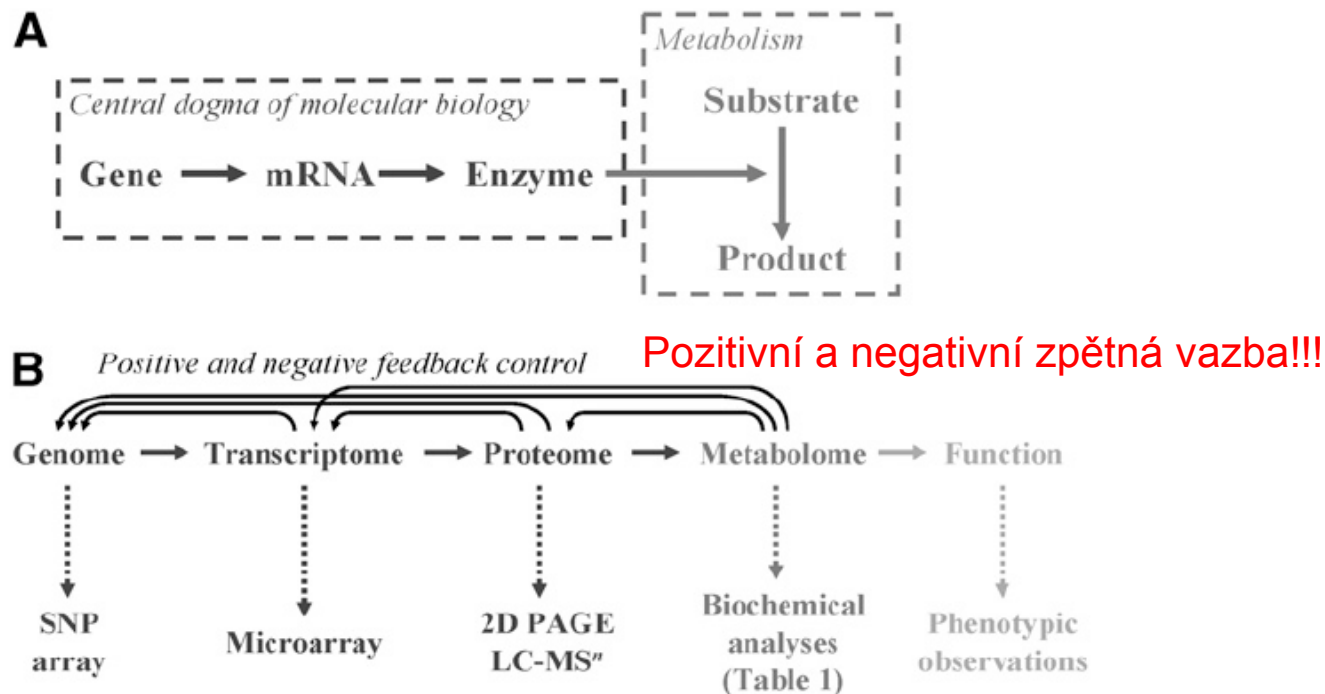


Figure 1 (A) Traditional central dogma of molecular biology where the flow of information goes from gene to transcript to protein; also shown are sites where enzymes act on metabolism. (B) General schematic of the 'omic organization where the flow of information is from genes to transcripts to proteins to metabolites to function (or phenotype).

Biologické účinky bioaktivních složek potravy

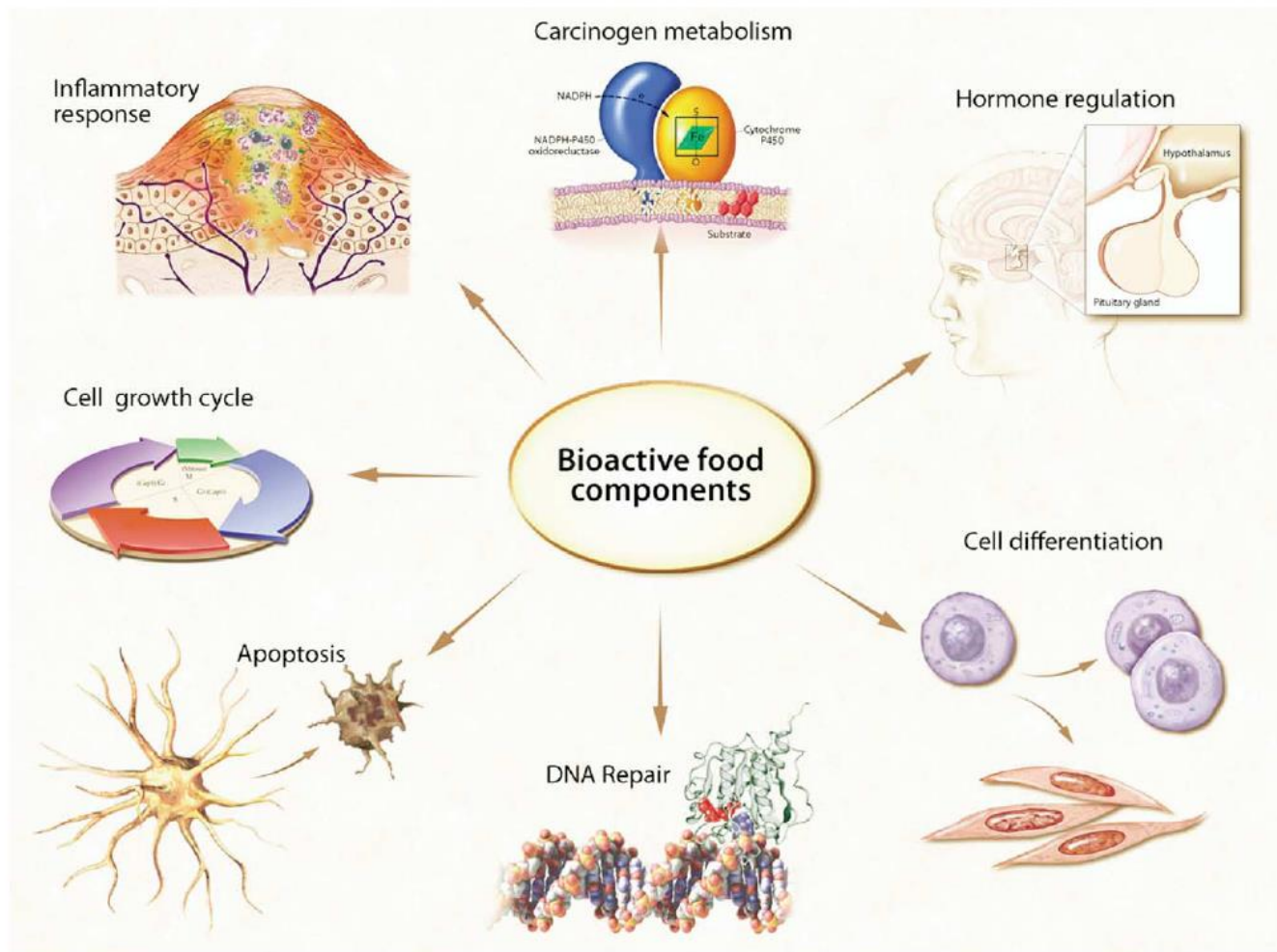


Figure 3. Bioactive food components can influence genetic and epigenetic events associated with a host of disease processes.

Dvě strategie nutrigenomického výzkumu

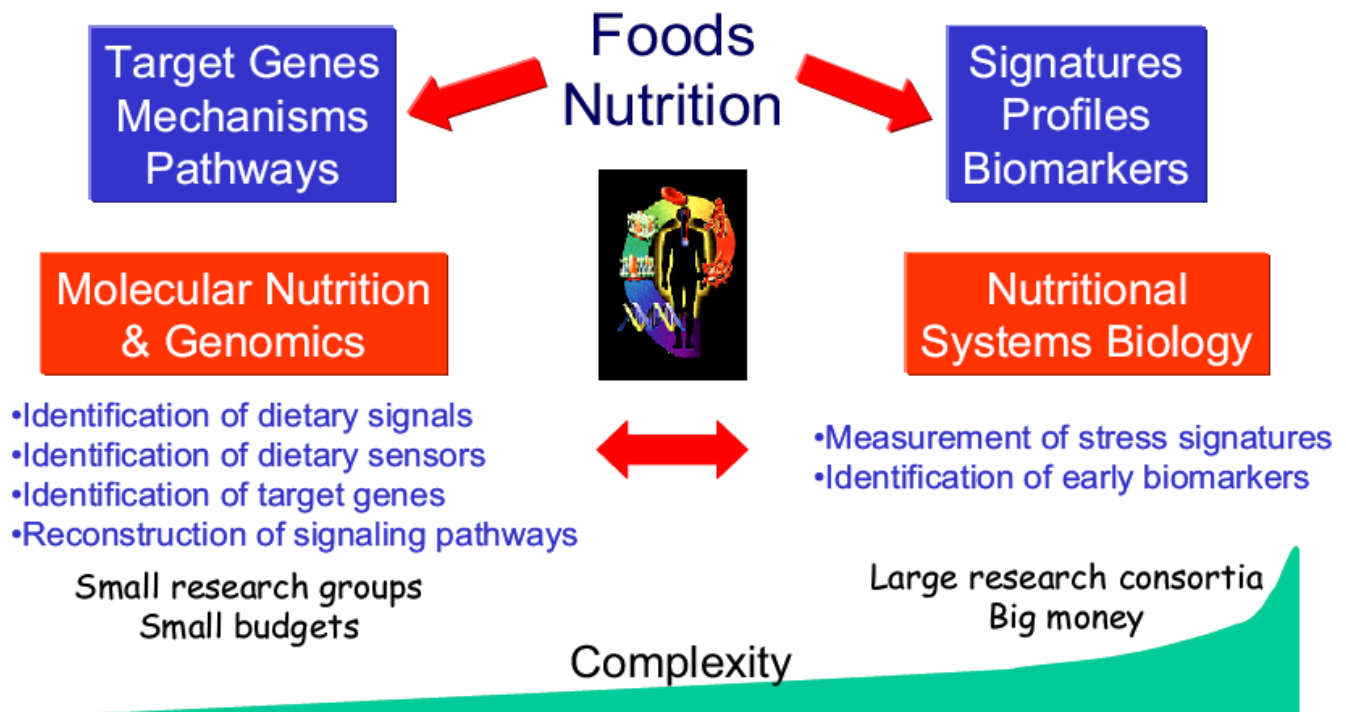


Figure 3. Two strategies of nutrigenomics research. The first strategy will provide detailed molecular data on the interaction between nutrition and the genome, whereas the second strategy might be important for human nutrition, given the difficulty of collecting tissue samples from healthy individuals. The first strategy, typically applied by smaller research groups, will reveal the identification of transcription factors that function as nutrient sensors and the genes they target; elucidation of the signaling pathways involved, and characterization of the main dietary signals; measurement and validation of cell- and organ-specific gene expression signatures of the metabolic consequences of specific micronutrients and macronutrients; elucidation of interactions between nutrient-related regulatory pathways and proinflammatory stress pathways, to understand the process of metabolic dysregulation that leads to diet-related diseases; and identification of genotypes that are risk factors for development of diet-related human diseases (such as diabetes, hypertension, or atherosclerosis) and quantification of their impact. The second strategy is the application of nutritional systems biology to develop biomarkers of early metabolic dysregulation and susceptibility (stress signatures) that are influenced by diet. This strategy requires large consortia, considerable research funding, and excellent multidisciplinary (and possible multinational) collaboration.

Důležité aspekty

Interindividuální reakce na složky výživy

genové polymorfismy (malé rozdíly v sekvenci genů mezi jedinci), ovlivňují funkci a interakci proteinu.

Single nucleotide polymorphisms (SNPs) – důležité pro rozdílnou reakci na složky potravy

Genetická odpověď na jednotlivé složky potravy se mezi jedinci liší

Např. selen – prevence nádorů jater kolonu, prostaty, plic

Genetická variabilita zodpovídá za nejednotnou odpověď různých jedinců (polymorfismus genu pro glutathion-peroxidázu – na selenu závislý antioxidační enzym).

Účinky kofeinu – rizikový faktor osteoporózy u starších žen – závisí na variantě receptoru pro vitamin D.

Více není vždy lépe! – zvýšený příjem některých složek potravy je škodlivý **obecně zvýšený příjem energie – nerovnováha – obezita – nemoci**

Korelace BMI s řadou chorob včetně určitých typů rakoviny

Polymorfismy pro proliferator-activated receptors (PPARs) – regulují expresi genů zahrnutých ve skladování a metabolismu tuků – vliv poměru nasycených a nenasycených mastných kyselin

Reakce na kombinace potravin

kombinace některých složek potravy jsou účinnější než jednotlivé komponenty. Např. sója s čajem synergicky snižují PCA – antigen spojený s rakovinou prostaty.

Nutriční epigenetika

Ovlivnění metylační struktury DNA – ovlivnění genové exprese. Některé dietetické faktory ovlivňují metylaci DNA a naopak metylační vzorec DNA ovlivňuje reakci na bioaktivní složky potravy.

Bioaktivní složky modifikují nejen samotnou DNA, ale ovlivňují i transkripci (transcriptom) a translaci (vitamíny, minerály, fytochemikálie, makronutrienty) – výsledné změny metabolismu, buněčného růstu, diferenciaci – význam pro rozvoj nemocí.

DNA microarrays – detekce transkripce tisíců genů

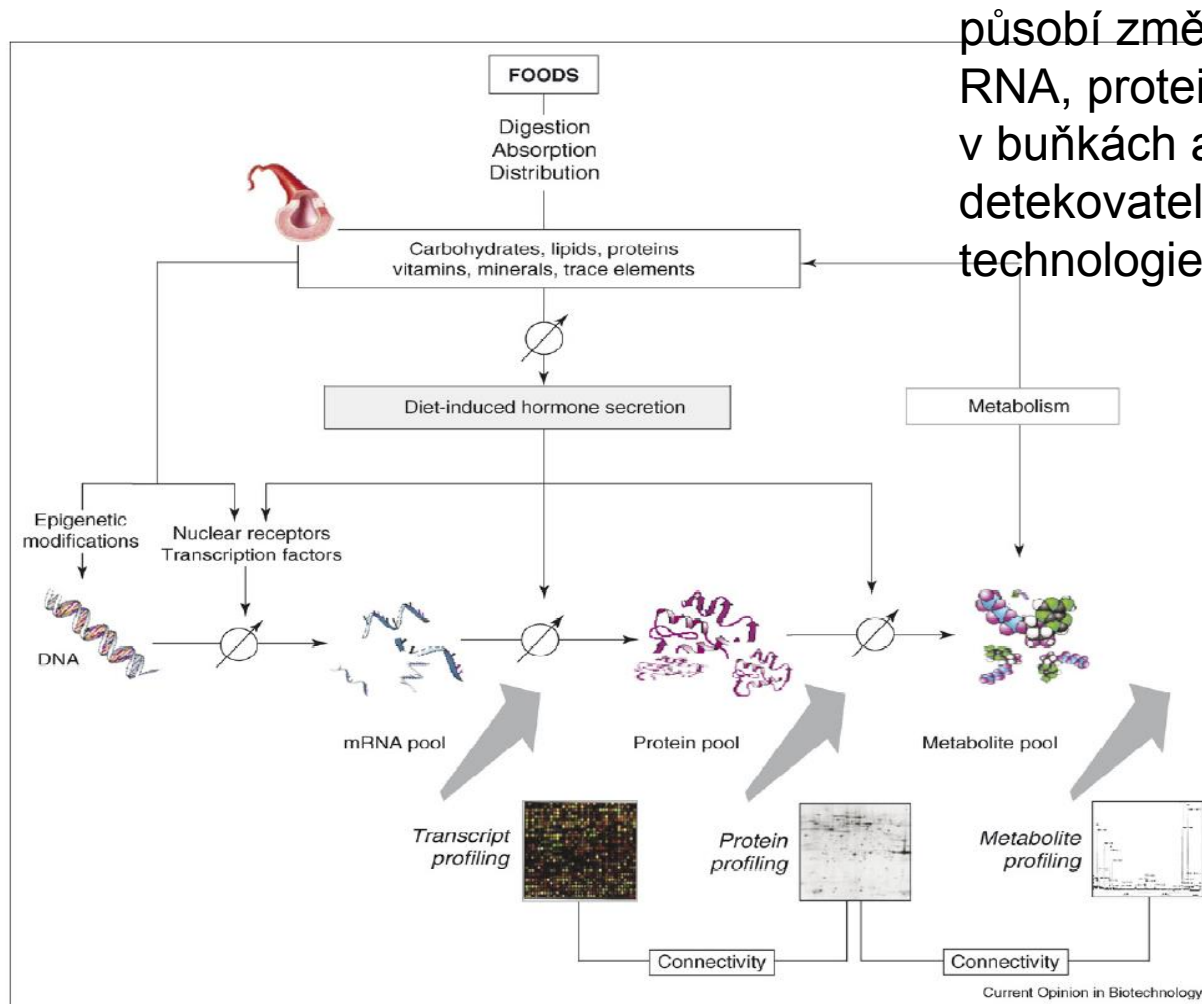
Nebezpečí nesprávné interpretace, je nutné uvažovat kvantitu a délku expozice – **organismus se adaptuje**

RNA interference – blokuje expresi určitého genu – identifikace genů regulujících zásoby a metabolismus tuků

Modely **knock-out** myší

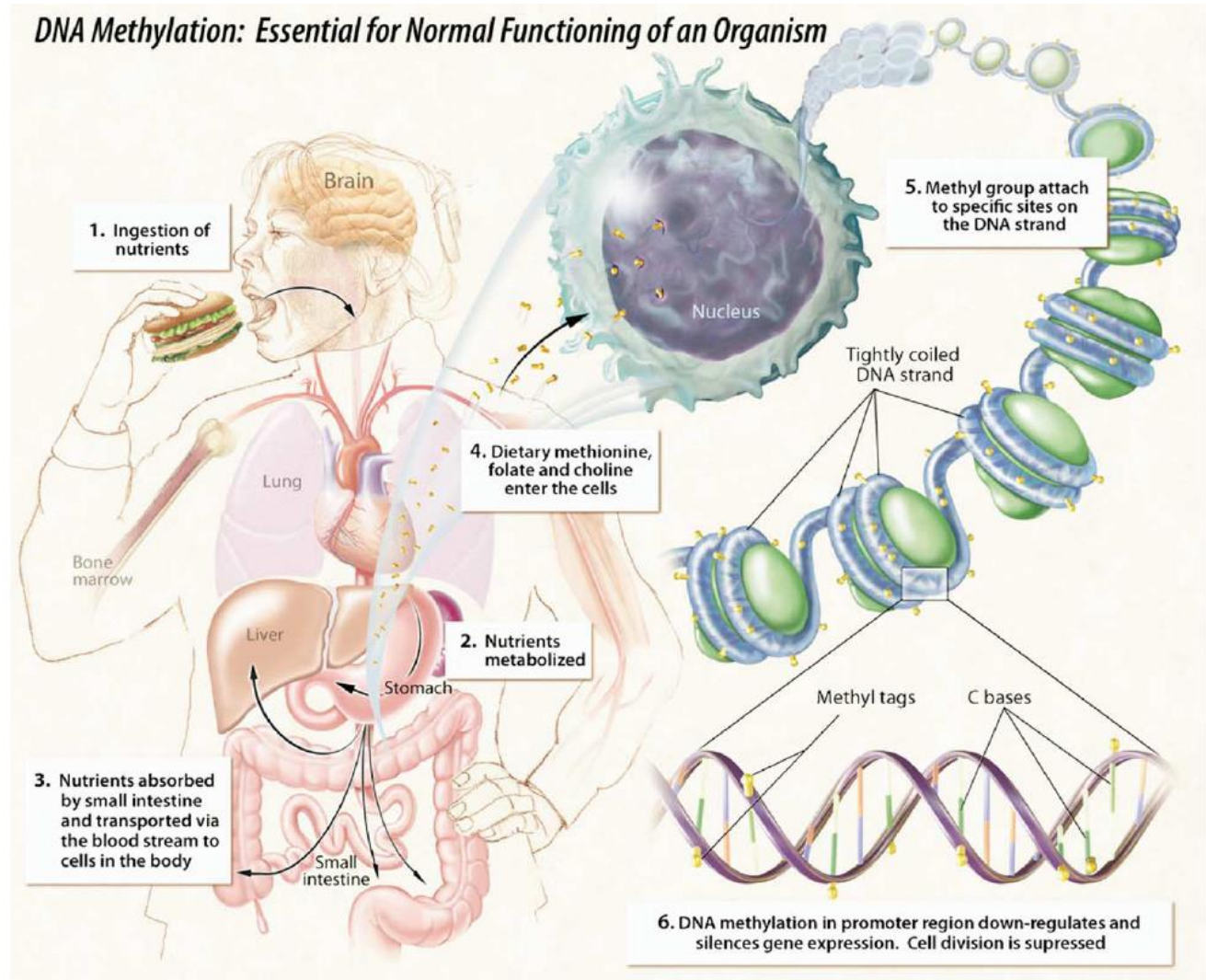
Další „omics“ – proteomics – úroveň translace – abnormální struktury proteinů

Makro- a mikronutrienty

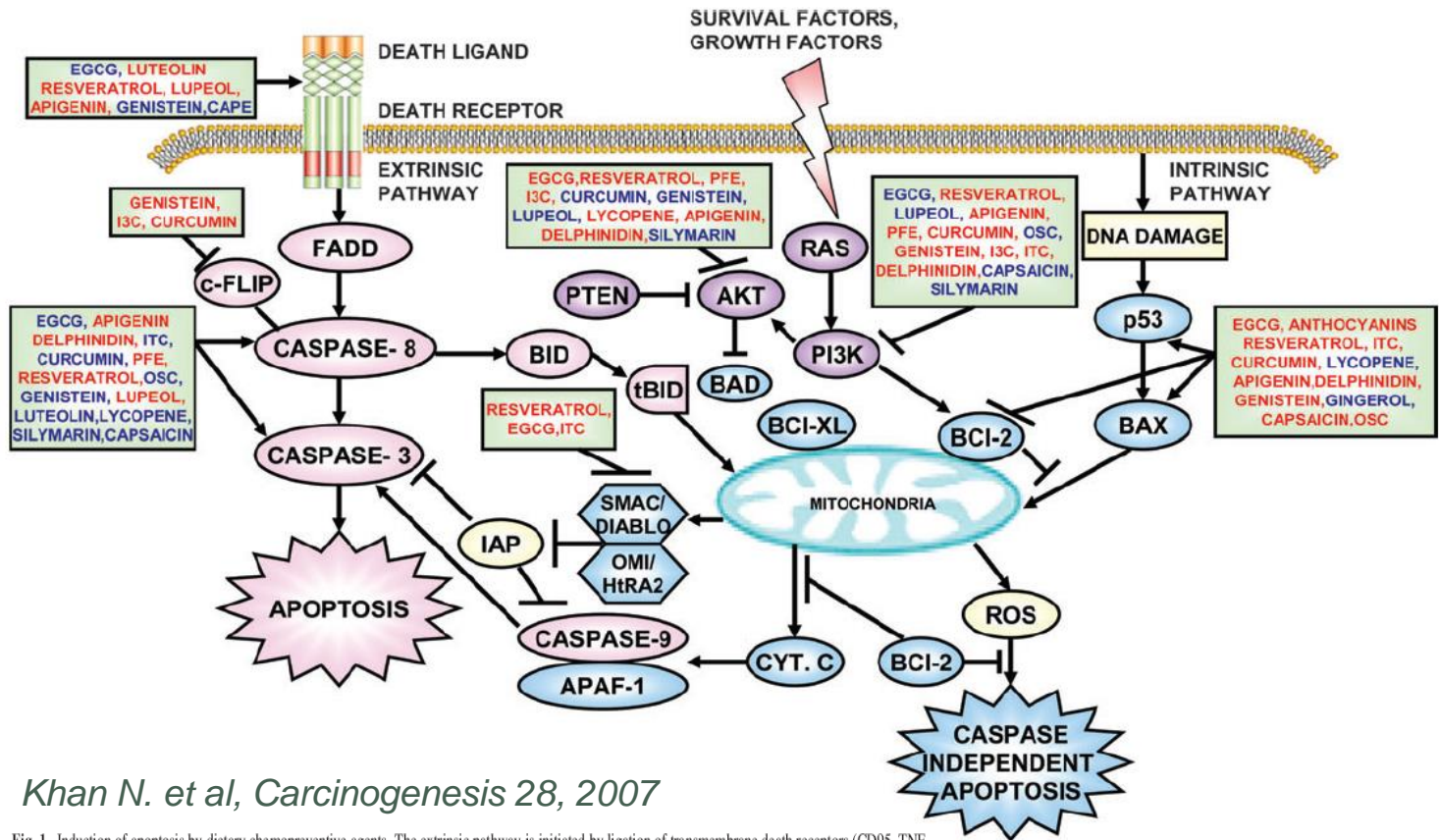


Foods are digested, absorbed and distributed in the body. Food stuffs contain macronutrients (carbohydrates, lipids and proteins) and micronutrients (vitamins, minerals, trace elements). These nutrients induce changes at RNA, protein and metabolite level in the receiving cell or organism. The corresponding profiling technologies, namely transcriptomics (gene expression analysis), proteomics (protein expression analysis) and metabolomics (metabolite profiling) are applied to better understand and assess these effects in a holistic fashion.

Ovlivnění metylace DNA složkami potravy



Apoptóza indukovaná dietetickými faktory



Khan N. et al, Carcinogenesis 28, 2007

Fig. 1. Induction of apoptosis by dietary chemopreventive agents. The extrinsic pathway is initiated by ligation of transmembrane death receptors (CD95, TNF receptor and TRAIL receptor) to activate membrane-proximal (activator) caspase-8 via the adaptor molecule FADD. This in turn cleaves and activates effector caspase-3. Dietary agents block the death receptor and also target the caspase cascade. This pathway can be regulated by c-FLIP, which inhibits upstream activator caspases and IAPs, that affects both activator and effector caspases. The intrinsic pathway requires disruption of the mitochondrial membrane and the release of mitochondrial proteins into the cytoplasm. Stress signals elicited by the dietary chemopreventive compounds regulate the proapoptotic proteins and antiapoptotic proteins, leading to the release of cytochrome c from the mitochondrial inner membrane. Cytochrome c forms an apoptosome with Apaf-1 and caspase-9, thereby initiating the apoptotic caspase cascade, whereas Smac/DIABLO and high-temperature requirement protein-A2 bind to and antagonize IAPs. The activated caspases catalyze the dissolution of intracellular structure that leads to apoptotic cell death. The Bcl-2 family proteins regulate apoptosis as they form complexes that enter the mitochondrial membrane, regulating the release of cytochrome c and other proteins. The activation of the caspase cascade occurs by the TNF family receptor and it also causes activation of Bid that activates mitochondria-mediated apoptosis. Bax is activated and releases cytochrome c and other mitochondrial proteins. Dietary agents can also block growth factor-mediated antiapoptotic signals through the direct inhibition of the binding of growth factors to the receptor or inhibition of the downstream phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)-Akt pathway. Blue color of dietary chemopreventive agents denotes that both the *in vivo* and *in vitro* effects have been demonstrated and red color denotes that only *in vitro* effects have been

Složky potravy indukující apoptózu nádorových buněk

Table I. Dietary agents shown to induce apoptosis of cancer cells *in vitro* or during chemopreventive intervention

Dietary agent	Major dietary source	Target/mechanism	References
EGCG	Green tea	Activation of Fas	(16)
		Enhancement of TRAIL-induced apoptosis	(20)
		Activation of caspases	(34)
		Release of cytochrome <i>c</i> from mitochondria, inhibition of Bcl-2	(34, 35, 38)
Curcumin	Turmeric	Reduction in tumor growth and increase in apoptotic markers in mice	(34)
		TRAIL-induced apoptosis, activation of caspases	(18)
		Release of cytochrome <i>c</i> from mitochondria	(36)
Genistein	Soybean	Increase in the number of apoptotic tumor cells in mice	(61)
		Degradation of c-FLIP	(24)
Indole-3-carbinol	Cruciferous vegetables	Induced MMP change, caspase-3 activation and PARP cleavage	(29)
		Downregulation of Bcl-2 and Bcl-XL expression, activation of caspase-3	(40)
		Downregulation of survivin, IAP1, IAP2, X chromosome-linked IAP and FLIP	(23, 25)
Resveratrol	Grape, red wine	TNF receptor-associated factor 1 and c-FLIP	(55)
		Release of cytochrome <i>c</i> from mitochondria, activation of caspases, induction of p53-dependent transcriptional activation	(15)
		Sensitizes TRAIL-induced apoptosis	(19)
Isothiocyanates	Cruciferous vegetables	Decrease in survivin, increase in Smac/DIABLO	(63)
		Activation of caspases	(39)
Luteolin	Celery, green pepper and peppermint	Activation of p53 activity, induction of apoptosis in lung tissues, effect on AP-1 and p53	(52)
		Sensitizes TRAIL-induced apoptosis	(21)
Lycopene	Tomato	Induction of TRAIL, along with Bid cleavage and the activation of caspases	(22)
		Decrease in the expression of surviving	(56)
Anthocyanins	Pomegranate	Release of cytochrome <i>c</i> from mitochondria	(33)
		Effect on p53, activation of caspases, decrease in PCNA, increase in Bax	(54)
Delphinidin	Pigmented fruits and vegetables such as strawberry and pomegranate	Bcl-XL downregulation, mitochondrial release of cytochrome <i>c</i> , activation of caspases	(37)
		Shift in the ratio of Bax to Bcl-2	(43)
Lupeol	Mango, olive and grape	PARP cleavage, nuclear condensation and fragmentation, induced MMP change	(31)
		Activation of caspases, increase in Bax, decrease in Bcl-2, upregulation of Bid, Bak, downregulation of Bcl-xL, inhibition of UVB-mediated apoptosis in mice	(48)
Caffeic acid phenethyl ester	Honey	Increase in the expression of Fas receptor and FADD, activation of caspases	(14)
		Fas activation, induction of p53, Bax and activation of caspases	(17, 68)
Apigenin	Parsley, celery and lettuce	Activation of caspases and PKCdelta	(41, 64)
Silymarin	Milk thistle	Activation of caspases and PARP cleavage	(42)
		Decrease in the apoptotic sunburn cells, increase in p53, p21	(67)
Gingerol	Ginger	Induced MMP change, release of cytochrome <i>c</i> from mitochondria, downregulation of Bcl-2 and enhancement of Bax	(47)
Capsaicin	Red pepper	Dissipation of the mitochondrial inner transmembrane potential, activation of caspase-3, induced apoptosis of prostate tumor cells in nude mice	(30)
		Increase in protein expression of p53, p21 and Bax	(46)
Organosulfur compounds	Garlic and onion	Induction of p53, Bax and downregulation of Bcl-2, cytochrome <i>c</i> release, activation of caspases	(49)

This list provides selected examples.

Vznik rizikového fenotypu a onemocnění

Ovlivnění *in utero* (včetně výživy) může ovlivnit pozdější riziko a náchylnost k onemocnění

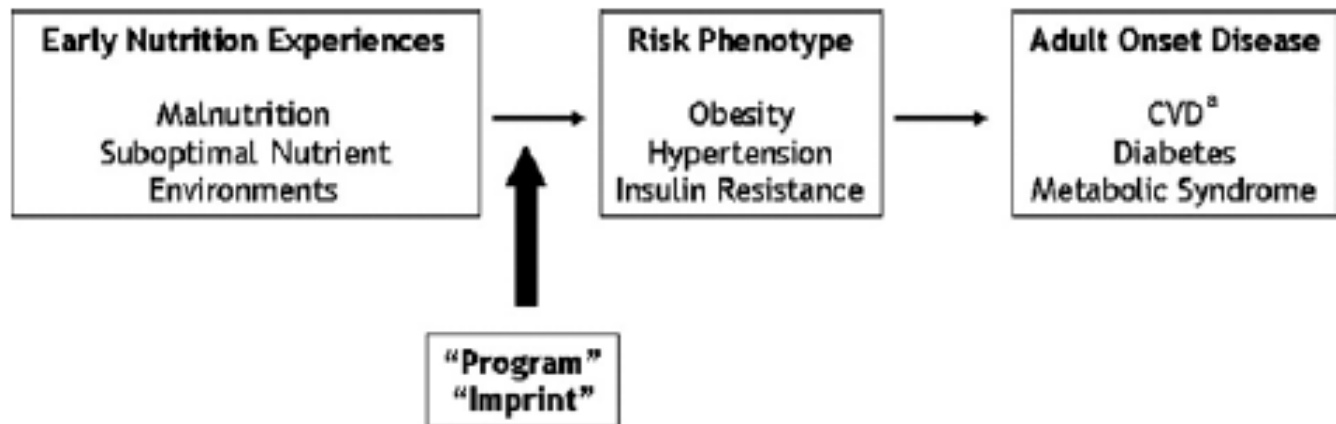


Figure 2. The fetal origins of disease hypothesis. In utero environmental exposures, including nutrition, act early in life to program risk for adult health outcomes. ^aCVD=cardiovascular disease. NOTE: Information from this figure is available online at www.adajournal.org as part of a PowerPoint presentation.

Metabolický syndrom

Komplexní, multifaktoriální, polygenní onemocnění Preventivní dietetické strategie – rané biomarkery

Nutriční a farmakologická intervence se doplňují (společný molekulární cíl – např. PPAR)

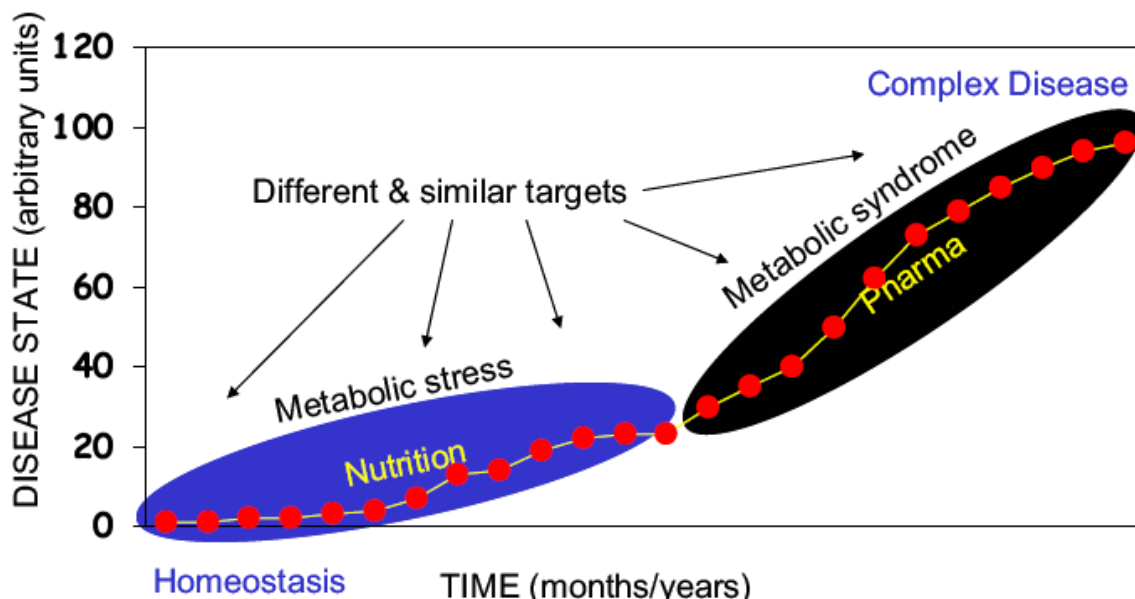


Figure 2. Development of complex, multifactorial, polygenic diseases, such as metabolic syndrome. Nutrition is primarily focused on health and on the earliest phases of disease pathology. In order to effectively apply dietary strategies to prevent disease or to recover homeostasis, validated early biomarkers of the disease state are needed. Nutrition and pharma (pharmacology) are complementary approaches to apply to metabolic stress or metabolic syndrome. Interestingly, there is considerable overlap between cellular targets for nutritional and pharmacological intervention, such as peroxisome proliferator activator receptor- α or peroxisome proliferator activator receptor- γ , which bind fatty acids and fibrates or fatty acids and thiazolidinediones, respectively.

DIETETICKÁ DOPORUČENÍ

Zdraví a prevence chorob

(nedostatek a nadbytek potravy, správná výživa)

Funkční potraviny

Potraviny pro zvláštní lékařské účely

Terapeutické využití – nutriční farmakologie

(adjuvantní terapie, „disease specific nutrition“,
nosiče léků

Parenterální a enterální výživa

Bezpečnost potravin

<https://www.bezpecnostpotravin.cz/stranka/informacni-centrum-bezpecnosti-potravin2.aspx>

Společnost pro výživu

<http://www.vyzivaspol.cz/>

<https://docplayer.cz/17806356-Vyzivova-doporuceni-pro-obyvatelestvo-ceske-republiky-se-zvlastnim-zretelem-na-tuky.html>

Co jsou to výživová doporučení, kdo a jak je formuluje, z čeho vychází a čím se řídí. Jaké organizace se v ČR výživovými doporučeními zabývají, v jaké formě jsou výživová doporučení prezentována.

Výživová doporučení vycházejí z **fyziologické výživové potřeby člověka**. Definují se pro jednotlivé **populační skupiny**, které se liší věkem, pohlavím, fyzickou zátěží, zvláštní skupinou jsou těhotné a kojící ženy. Doporučení jsou formulována buď jako výživové doporučené dávky (VDD) **živin** nebo jako doporučené dávky již konkrétních **potravin**, a to jak v podobě slovních doporučení, tak graficky. V ČR je nejčastějším grafickým znázorněním **výživová pyramida**, v poslední době také **výživový talíř**.

Odborníci, kteří formulují výživová doporučení, sledují i skutečnou spotřebu potravin, stravovací návyky obyvatelstva a výživový stav populace. Cílem je postupně zlepšit výživový styl obyvatel tak, aby strava nejen nezhoršovala jejich zdravotní stav, ale naopak podporovala zdraví Čechů.

Výživová doporučení vycházejí také z mezinárodních dokumentů. **Světová zdravotnická organizace** (World Health Organization – WHO) v roce 2004 vydala „Globální strategii pro výživu, pohybovou aktivitu a zdraví“, na kterou navazují „Obecná výživová doporučení pro obyvatele České republiky“, vydaná Ministerstvem zdravotnictví v roce 2005. V roce 2007 byl přijat pracovní dokument komise **Evropských společenství** s názvem „Strategie pro Evropu, týkající se zdravotních problémů, souvisejících s výživou, nadváhou a obezitou“ (bílá kniha).

Nejaktuálnějším dokumentem jsou inovovaná „Výživová doporučení pro obyvatele ČR“, která v roce 2012 vydala Společnost pro výživu (občanské sdružení odborníků a pracovníků v oboru lidské výživy, založené v roce 1945). Ta jsou však určena především odborníkům. Pro občany je srozumitelnější tzv. „**Zdravá 13**“ neboli výživová doporučení pro dospělé obyvatelstvo ČR, kterou v roce 2006 vydala Společnost pro výživu ve spolupráci s Fórem zdravé výživy (občanské sdružení, založené v r. 1994). Fórum zdravé výživy také v roce 2013 inovovalo českou **Potravinovou pyramidu**.

Zdroj: www.vyzivaspol.cz, www.fzv.cz

Jak se tvoří výživová doporučení



„Tell me what you eat, and I will tell you what you are“ (J. A. Brillat-Savarin (1775-1826)

„Tell me what you eat, what drugs you take, and your genotype, and I will tell you what you are“ .

<http://www.dietandcancerreport.org/>

<http://www.wiley.com/bw/journal.asp?ref=0029-6643&site=1>

<http://www.eatright.org/>

<http://www.aicr.org/site/PageServer>

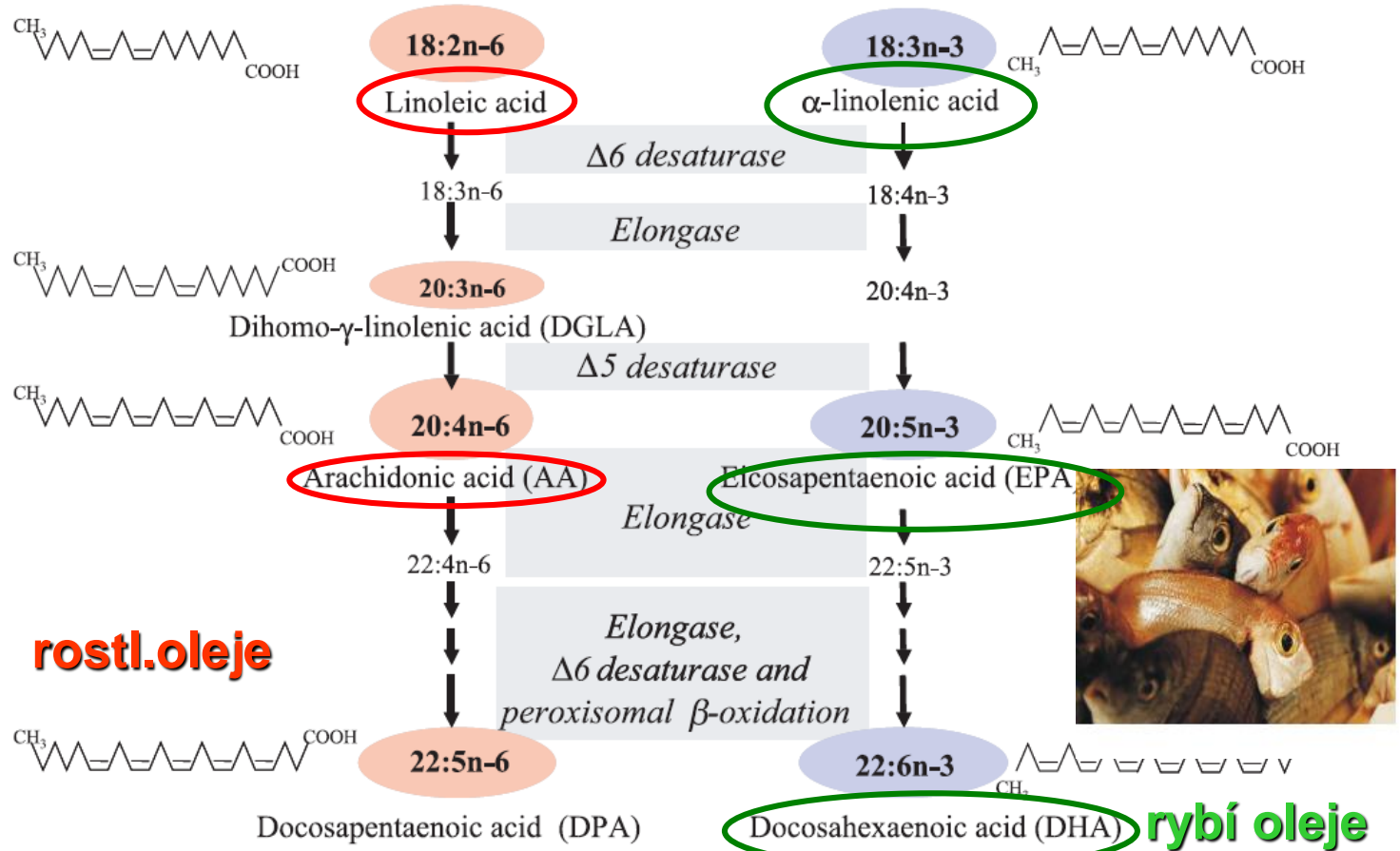
http://www.efsa.europa.eu/EFSA/efsa_locale-1178620753812_ScientificDocuments.htm

VYSOCE NENASYCENÉ MASTNÉ KYSELINY A MENTÁLNÍ ZDRAVÍ

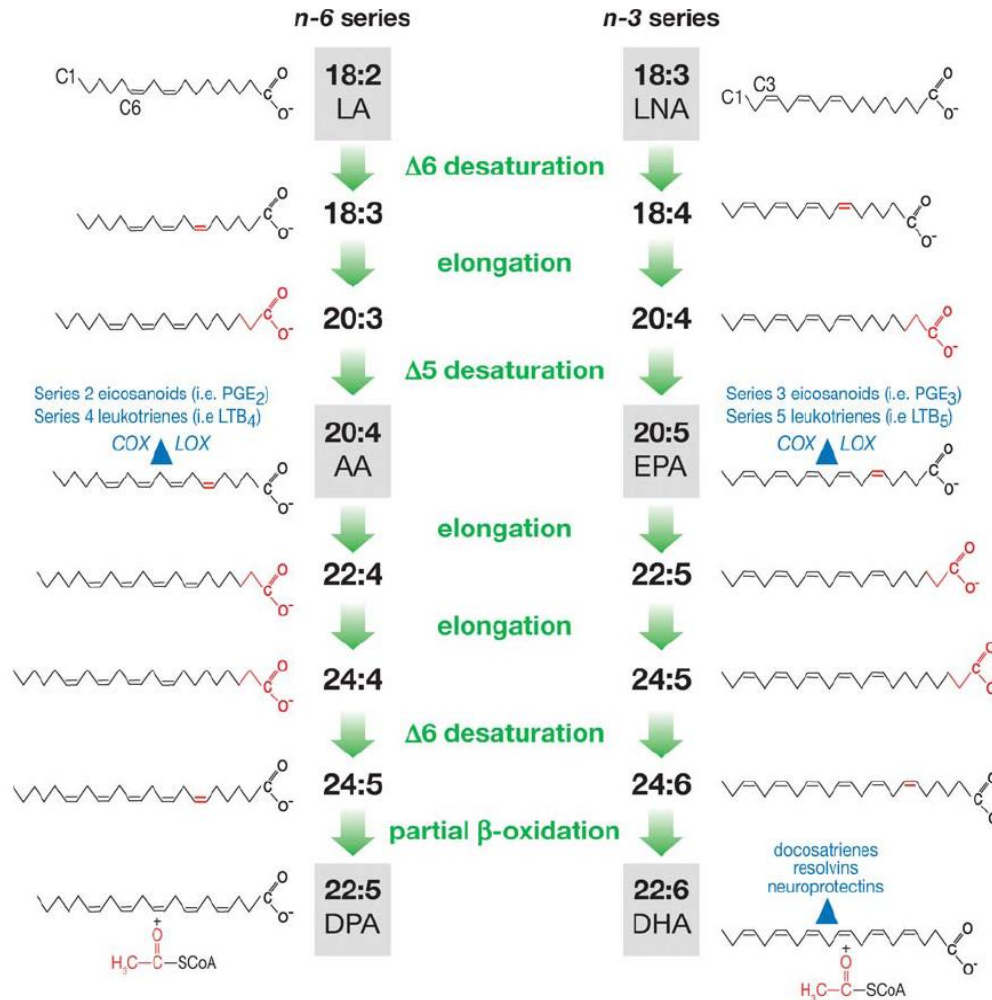
VYSOCE NENASYCENÉ MASTNÉ KYSELINY (VNMK)

Polyunsaturated fatty acids - PUFAs – mastné kyseliny s 2 i více dvojnými vazbami.

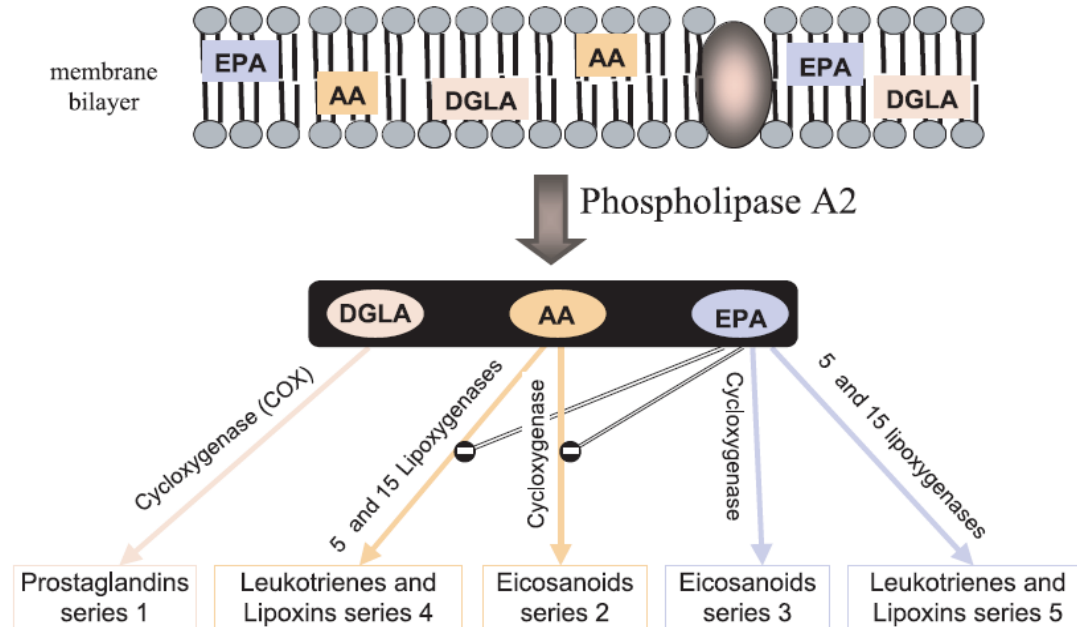
Esenciální prekurzorové kyseliny řady n-6 a n-3



METABOLIZACE n-3 A n-6 VNMK



Uvolňování a přeměna VNMK z membrán



Neurony a gliové buňky obsahují vysoké množství VNMK (AA a zejména DHA) v membránách. Ovlivňují jejich vlastnosti související s přenosem signálů a aktivitou membránových proteinů. Jsou **zdrojem eikosanoidů** - prostaglandinů, leukotrienů (AA) a dokosanoidů a neuroprotektinu (DHA).

AA a DHA ovlivňují produkci a přenos neurotransmiterů a DHA zesiluje komunikaci mezi neurony.

V retině je nejvyšší koncentrace DHA v těle.

DHA je klíčová pro přenos signálů (fotoreceptory – mozek) v retině

VNMK a mentální zdraví

Složení membránových lipidů ovlivňuje mentální zdraví.

Ovlivňuje zejména interakce lipid-protein, které mají vliv na uvolňování a příjem neurotransmiterů a činnost membránových receptorů.

Deficit VNMK v membránách může mít příčinu v nedostatečném přísunu z potravy, biochemické dysfunkci nebo oxidaci VNMK

Souvislost s dalšími faktory (kouření, metabolický stav apod.)

Zdroje omega-3 VNMK

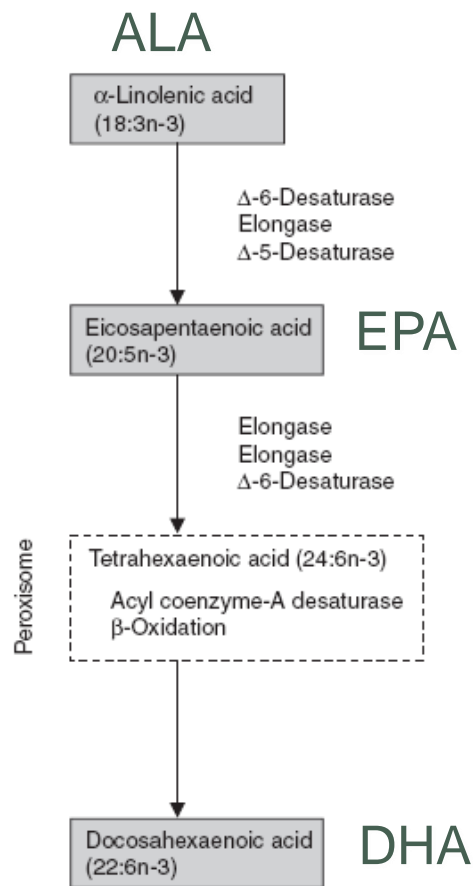


Fig. 1. Pathway for the synthesis of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid from the parent essential fatty acid, α -linolenic acid.

Lidský organismus konvertuje ALA na EPA a v menší míře na DHA, ale neefektivně (1-5%). Ženy mají lepší schopnost této konverze než muži.

Konverze je redukována konzumací kompetujících MK, hlavně omega-6 kys. linoleové, jejíž obsah je ve stravě 10-20x vyšší.

ALA – lněná semena, ořechy
EPA, DHA – mořský plankton, řasy, tučné ryby

Cílené „omega-3 potraviny“
vejce, margarín, jogurt atd.

Zvířata krmena potravou obsahující omega-3 MK.

Funkce DHA v organismu

DHA je kritická pro řádný vývoj a funkce mozku, vývoj retiny v oku a vývoj cévního systému.

Plod dává přednost přímo DHA před ALA, proto je důležité, aby těhotné ženy měly dostatečný přísun potravin bohatých na DHA, zejména v posledním trimestru těhotenství (ryby, rybí tuk).

EPA a DHA jsou nutné i pro vývoj novorozence do 2 let (vývoj nervového systému a vidění).

DHA je obsažena v mateřském mléce – obsah záleží na přísunu ve stravě matky. Umělé výživy by měly být obohaceny DHA

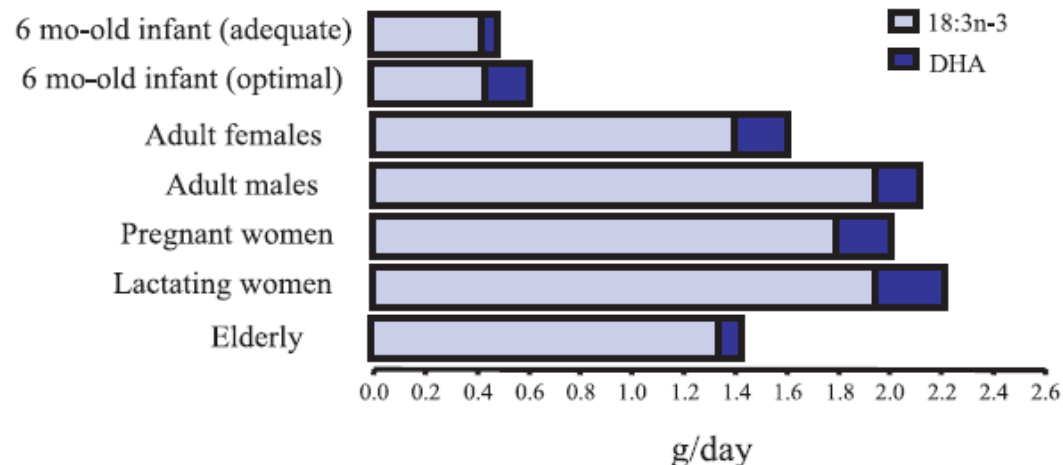


Figure 3. Recommended dietary intakes for n-3 fatty acids ($\text{g}\cdot\text{day}^{-1}$) throughout life.

Složení mastných kyselin v cerebrálním cortexu krys krmených kontrolní dietou (C), rybím (FO nebo kokosovým (CF) olejem

TABLE III Fatty acid composition of cerebral cortex from rats fed a control (C) diet or supplemented with fish oil (FO) or coconut fat (CF)

Fatty acids	Control	Fish oil	Coconut fat
<i>Fatty acid (g/100g total fatty acids)</i>			
12:0	5.41 ± 0.84	1.61 ± 0.09*	5.20 ± 0.18
14:0	2.99 ± 0.03	1.37 ± 0.18	4.06 ± 0.27
16:0	3.58 ± 0.49	1.23 ± 0.18*	7.04 ± 0.44**
16:1 (n-7)	1.41 ± 0.03	3.59 ± 0.17*	1.24 ± 0.36
18:0	3.56 ± 0.52	0.60 ± 0.018*	3.97 ± 0.34
18:1 (n-9)	9.75 ± 1.29	5.59 ± 0.26*	16.46 ± 1.07***
18:2 (n-6)	60.5 ± 0.21	10.87 ± .35*	49.6 ± 3.19**
18:3 (n-3)	3.03 ± 0.12	2.63 ± 0.21	2.05 ± 0.28
20:4 (n-6)	1.45 ± 0.45	2.76 ± 0.16	1.12 ± 0.33
20:5 (n-3)	4.15 ± 0.05	30.79 ± 0.78*	4.50 ± 0.11
22:6 (n-3)	4.30 ± 0.03	38.95 ± 0.79*	4.28 ± 0.19
Unsaturation index	193.6	437.5	175.7

* $p \leq 0.05$ vs. C and CF groups; ** $p \leq 0.05$ vs. C group; *** $p \leq 0.05$ vs. C and FO groups. Data are presented as mean \pm SEM of 9 animals for each group.

Složení mastných kyselin v mléce krys krmených kontrolní dietou (C), rybím (FO nebo kokosovým (CF) olejem

TABLE II Fatty acid composition of milk from rats fed a control (C) or supplemented with fish oil or coconut fat (CF)

Fatty acids	Control	Fish oil	Coconut fat
<i>Fatty acid (g/100g total fatty acids)</i>			
12:0	12.2 ± 0.74	12.2 ± 0.01	13.0 ± 0.62
14:0	13.1 ± 1.17	12.8 ± 0.95	14.6 ± 1.16
16:0	19.3 ± 1.17	18.6 ± 0.86	19.5 ± 1.17
16:1 (n-7)	1.8 ± 0.06	1.7 ± 0.10	1.4 ± 0.06
18:0	4.1 ± 0.19	4.6 ± 0.33	3.9 ± 0.28
18:1 (n-9)	15.5 ± 0.53	12.1 ± 0.5	12.7 ± 0.35
18:2 (n-6)	27.9 ± 0.73	29.2 ± 1.7	26.9 ± 1.87
18:3 (n-3)	2.8 ± 0.09	2.9 ± 0.10	2.9 ± 0.16
20:4 (n-6)	2.2 ± 0.23	2.0 ± 0.18	2.2 ± 0.02
20:5 (n-3)	1.3 ± 0.13	1.8 ± 0.13	1.5 ± 0.11
22:6 (n-3)	0.7 ± 0.06	2.1 ± 0.003*	0.8 ± 0.10
Unsaturation index	101	110.5	97.7

* $p < 0.05$ vs. C and CF groups. Data are presented as mean ± SEM of 9 animals for each group.

Složení mastných kyselin v hippocampu krys krmených kontrolní dietou (C), rybím (FO nebo kokosovým (CF) olejem

TABLE IV Fatty acid composition of hippocampus from rats fed a control (C) diet or supplemented with fish oil (FO) or coconut fat (CF)

Fatty acids	Control	Fish oil	Coconut fat
<i>Fatty acid (g/100g total fatty acids)</i>			
12:0	3.31 ± 0.4	2.87 ± 0.2	2.87 ± 0.05
14:0	5.53 ± 0.1	1.06 ± 0.1*	3.9 ± 0.8***
16:0	26.89 ± 0.5	1.8 ± 0.39*	25.4 ± 0.4
16:1 (n-7)	1.01 ± 0.003	4.08 ± 0.4*	0.89 ± 0.04
18:0	31.55 ± 0.1	0.83 ± 0.05*	27.79 ± 0.3***
18:1 (n-9)	8.17 ± 0.01	3.85 ± 0.3*	9.09 ± 0.8
18:2 (n-6)	14.73 ± 0.3	1.6 ± 0.06*	23.07 ± 0.7**
18:3 (n-3)	1.56 ± 0.3	2.62 ± 0.2	1.67 ± 0.03
20:4 (n-6)	3.06 ± 0.1	3.51 ± 0.2	2.07 ± 0.5
20:5 (n-3)	1.43 ± 0.4	41.58 ± 0.6*	1.37 ± 0.5
22:6 (n-3)	2.02 ± 0.001	36.19 ± 0.7*	1.8 ± 0.6
Unsaturation index	74.8	458.1	87.1

* $p < 0.001$ vs. C and CF groups; ** $p < 0.05$ vs. C group; *** $p < 0.05$ vs. C and FO groups. Data are presented as mean ± SEM of 9 animals for each group.

Inkorporace DHA do PE krysího mozku a retiny

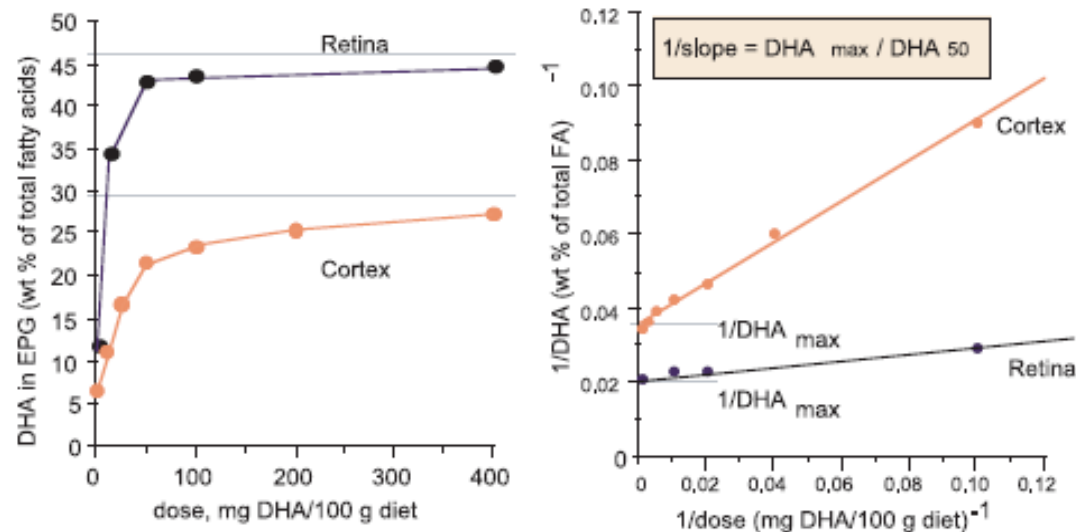


Figure 2. The plateau-value of DHA incorporation (expressed in % of total fatty acids) in the rat brain and retina phosphatidylethanolamine (PE) fractions was computed from reciprocal plotting: the reciprocal of the DHA content (1/DHA) in PE was plotted relative to the reciprocal of the dose (1/dose), the dose being the concentration of dietary DHA expressed in mg per 100 g of diet (from [29]). The double reciprocal plot results in the value of 1/dose tending toward zero as the external DHA tends toward infinite amounts, which defines the theoretical status of DHAm_{ax}. The ordinate at the origin is thus the reciprocal of the DHAm_{ax}, and the dose giving rise to twice the value of the ordinate at the origin, i.e., one half the DHAm_{ax}, gives the DHA₅₀. The straight line drawn through the double reciprocal data is thus described by the general equation: $(1/DHA) = (1/DHAm_{ax}) + a(1/dose)$, where $a = \text{slope}$. The reciprocal of the slope ($1/a = DHAm_{ax}/DHA_{50}$) is a reflection of the specific avidity of the tissue phospholipid for DHA (the lower the slope, the higher the avidity for DHA).

Vztah mezi složením dietetických MK a složením MK ve 4 typech membrán krysích orgánů (játra, srdce, mozek)

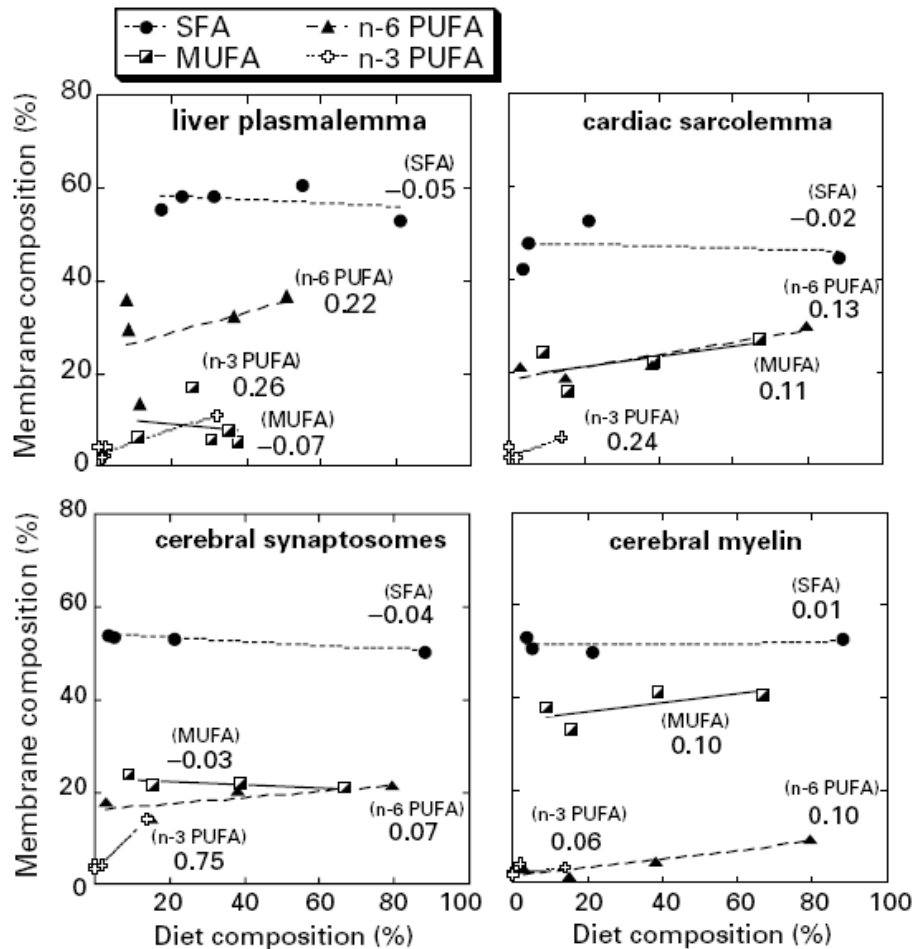


Fig. 2. The relationship between diet fatty acid composition and the fatty acid composition of four different rat membrane preparations (liver plasmalemma, cardiac sarcolemma, cerebral synaptosomes and cerebral myelin). The number to the right of each line is the slope of the relationship and represents the degree of responsiveness of membrane lipid composition to diet composition. A value of 0 signifies no influence of dietary fatty acid composition on phospholipid fatty acid composition whilst a value of 1.0 signifies that for the particular fatty acid parameter there is a 100% concordance between change in diet and tissue phospholipid composition. Data for these analysis for liver plasmalemma from Clamp *et al.* (1997), for cardiac sarcolemma are from Vajreswari & Narayanareddy (1992) and for cerebral synaptosomes and myelin are from Srinivasarao *et al.* (1997). SFA is saturated, MUFA is monounsaturated and n-6 and n-3 PUFA are polyunsaturated fatty acids.

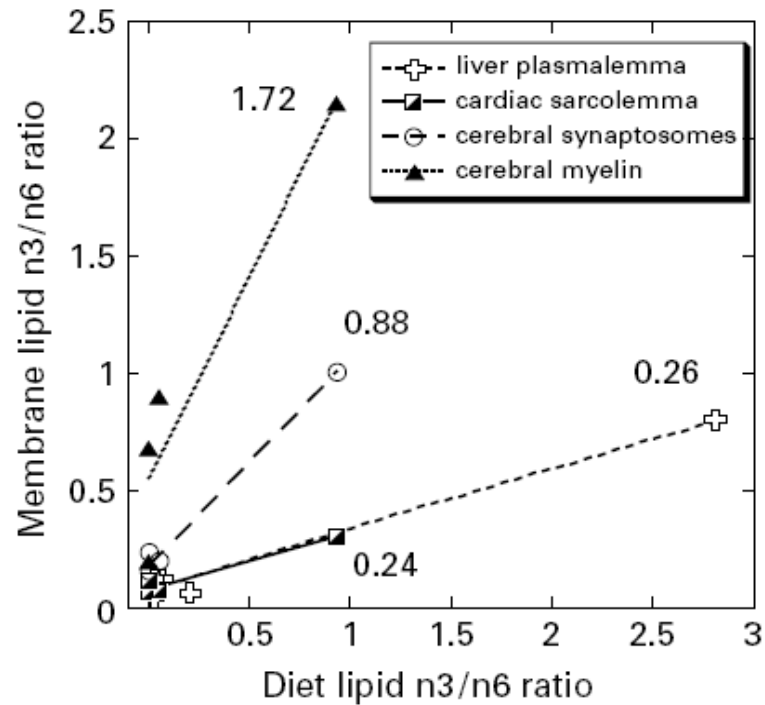
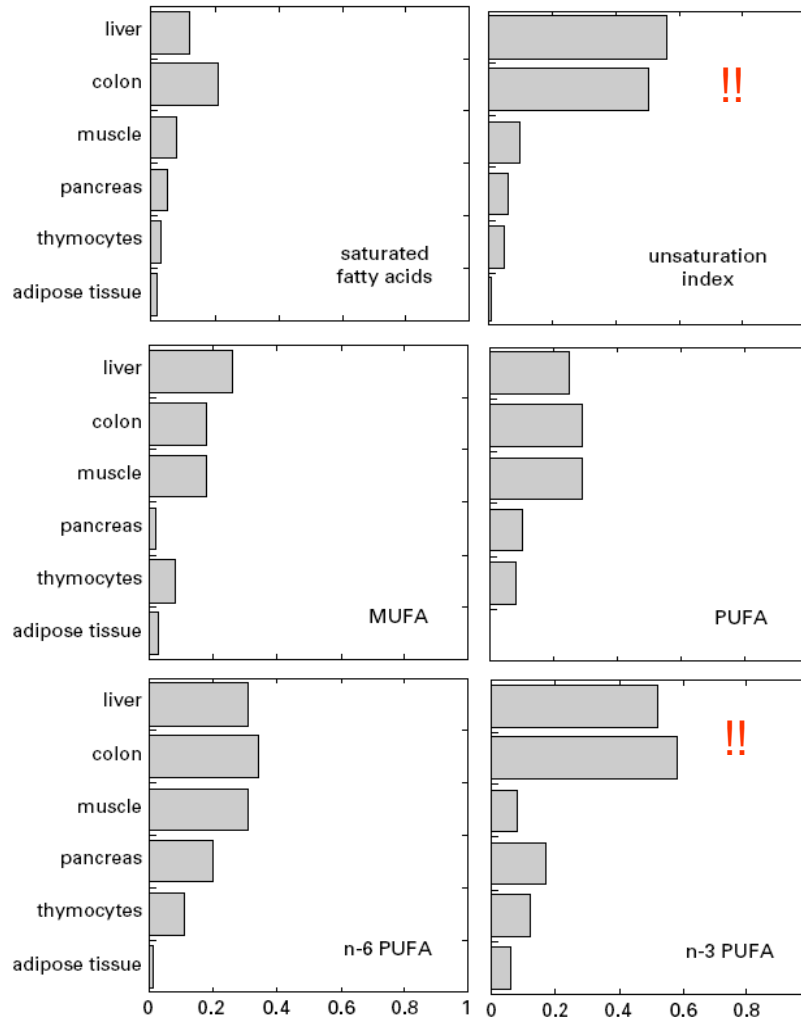


Fig. 3. The relationship between the ratio of n-3 PUFAs to n-6 PUFAs in the diet and the ratio of these polyunsaturates in the lipids from four membranes (liver plasmalemma, cardiac sarcolemma, cerebral synaptosomes and cerebral myelin) in the rat. Data are from the same sources as Fig. 2. PUFAs, polyunsaturated fatty acids.

Reakce různých tkání potkana (složení fosfolipidů) na složení dietetických MK



0- žádný vztah, 1-
kompletní závislost

Unsaturation index- počet
dvojných vazeb ve všech
MK

Omega-3 VNMK v léčbě psychických onemocnění

omega-3 VNMK spojeny s

- **mentálními funkcemi** (deprese, schizofrenie, maniodepresivní psychóza, násilí, agrese, hyperaktivita).
- **neurodegenerativními nemocemi** (Alzheimerova a Parkinsonova choroba).

Společným rysem jsou snížené hladiny EPA a DHA (a někdy rovněž AA), které mohou podpořit rozvoj onemocnění.

Studie souvislosti změn s kouřením u žen.

1-2g EPA/den je považována za optimální dávku, jsou však nutné další studie.

Maniodepresivní psychóza – podávání 1-2 mg EPA k terapii – pozitivní účinky

Některé studie prokazují snížený obsah omega-3 v membránách buněk u jedinců s agresivním chováním???

Potřeba dalších studií

Schizofrenie

asi 1% US populace, řada neurologických a biochemických změn zahrnujících snížený obsah AA a DHA v membránách buněk. Některé studie prokazují pozitivní účinky nízkých dávek EPA podávaných spolu s dalšími léky.

Table I. Omega-3 fatty acids in the treatment of schizophrenia: double-blind, placebo-controlled trials

Study	Dosage regimen	Outcome
Peet et al. ^[19]	Add-on; EPA 2 g/day	EPA > DHA = placebo
Peet et al. ^[19]	Mono; EPA 2 g/day	EPA > placebo
Peet and Horrobin ^[21]	Add-on; ethyl EPA 1, 2 and 4 g/day	EPA > placebo In clozapine subgroup only, 2g most effective
Emsley et al. ^[20]	Add-on; ethyl EPA 3 g/day	EPA > placebo for schizophrenic symptoms and also tardive dyskinesia
Berger et al. ^[23]	Add-on; ethyl EPA 2 g/day	EPA > placebo for dose of antipsychotic
Fenton et al. ^[22]	Add-on; ethyl EPA 3 g/day	EPA = placebo

Add-on = added to existing medication; **DHA** = docosahexaenoic acid; **EPA** = eicosapentaenoic acid; **mono** = monotherapy.

Složení hlavních MK ve fosfolipidech mozkového kortexu člověka (schizofrenie a kontrola) a krys (po dietetické manipulaci)

Table 2. Comparison of major fatty acids of phospholipids from human (schizophrenia and control) and rat (following extreme dietary fat manipulation) cingulate cortex brain region

Fatty acids %	Human (N=6)				Rat (N=4-6)			
	Grey matter		White matter		Low fat	High SAT fat	n-6 PUFA	n-3 PUFA
	Schizophrenia	Control	Schizophrenia	Control				
16:0	15.8 [Ⓢ]	18.0	11.7	12.8	34.5	26.5	26.0	26.8
18:0	19.2	20.3	19.3	18.6	18.9	22.0	21.3	21.6
18:1 n-9	29.3 [Ⓢ]	25.3	36.3	34.5	18.3	19.8	16.6	17.7
20:4 n-6	8.2	9.5	4.2	4.0	10.2	11.0	11.6	8.1*
22:4 n-6	8.1	7.9	6.6	6.8	6.5	4.2	6.5	1.1*
22:6 n-3	10.4 [Ⓢ]	13.1	3.4	2.3	10.6	13.8	10.9	19.1*
% SATs	38.8	41.0	34.5 [Ⓢ]	36.4	52.4	49.1	47.7	49.1
% MUFAs	33.3	28.5	46.6	44.2	20.3	21.7	21.7	22.1
% PUFAs	27.9 [Ⓢ]	31.6	16.4	14.8	27.2	29.2	30.5	28.9

All data kindly provided by Mr. W. Bell and Dr. X. F. Huang (personal communication). All fatty acid values are expressed as relative percentage where only fatty acids >4% of total reported. *Postmortem* human brain samples provided by NISAD (Neuroscience Institute of Schizophrenia and Allied Disorders). Percentage and source of energy content of rat dietary groups following 12 weeks of feeding: low fat (2%, safflower oil); high sat fat (35%, beef tallow, 2%, safflower oil); n-6 PUFA (38%, safflower oil); and n-3 PUFA (35% fish oil, 2%, safflower oil). Male to female ratio 5:1. Significant difference between groups at the $P < 0.05$ signified by [Ⓢ] for comparisons between schizophrenic and control human samples (Student T-test) and by * for comparisons between rat dietary groups (Anova-Tukey *post hoc* test). SATs, saturated fatty acids; MUFAs, monounsaturated fatty acids; PUFAs, polyunsaturated fatty acids.

Table II. Omega-3 fatty acids in the treatment of depression: double-blind, placebo-controlled trials

Study	Dosage regimen	Outcome
Nemets et al. ^[24]	Add-on; EPA 2 g/day	EPA > placebo
Peet and Horrobin ^[25]	Add-on; EPA 1, 2 and 4 g/day	EPA 1 g/day > placebo
Su et al. ^[26]	Add-on; fish oil 9.6 g/day	Fish oil > placebo
Marangell et al. ^[27]	Mono; DHA 2 g/day	DHA = placebo
Keck et al. ^[29]	Add-on; EPA 6 g/day	EPA = placebo
Frangou and Lewis ^[30]	Add-on; EPA 1 or 2 g/day	EPA > placebo

Add-on = added to existing medication; **DHA** = docosahexaenoic acid; **EPA** = eicosapentaenoic acid; **mono** = monotherapy.

Deprese jsou méně časté v zemích s vysokou spotřebou ryb (Japonsko, Korea, Island) a vyskytují se s vysokou frekvencí např. v USA, Kanadě, Německu.

<http://www.fatsoflife.com>

<http://www.fatsoflife.com/fatsoflife/omega-3-fats.asp>

Kontrolní otázky k tématu

-