

Diéta pri reumatoidnej artritíde, význam omega-3 mastných kyselín

R. Stančík, J. Rovenský, M. Stančíková

Súhrn:

Výber diéty je spôsob, ako pacient môže prevziať určitú kontrolu nad svojím zdravím a priaznivo ovplyvniť priebeh svojej choroby. Racionálnym, vedecky podloženým riešením pre pacientov s RA sa ukazuje suplementácia omega-3 mastných kyselín vo forme rybieho oleja. Experimentálne práce jednoznačne potvrdili protizápalový a imunomodulačný účinok omega-3 mastných kyselín. Znižujú tvorbu prozápalových eikozanoidov, znižujú proliferáciu lymfocytov, tvorbu cytokínov, adhezívnych molekúl, expresiu HLA antigénov II. triedy a syntézu deštruktívnych proteínáz kĺbovej chrupky. Viaceré randomizované, kontrolované klinické štúdie potvrdili symptomatické zlepšenie RA po aplikácii rybieho oleja, ktorý je bohatým zdrojom týchto kyselín, eventuálne samotnej eikozapentaénovej (EPA) alebo dokozahexaénovej (DHA) kyseliny a ich kombinácie. Metaanalýza a megaanalýza výsledkov týchto štúdií potvrdila signifikantný pokles počtu opuchnutých kĺbov a ranej stuhnutosti u pacientov s RA. Pri čom nezanedbateľný je aj protektívny kardiovaskulárny účinok týchto kyselín.

Kľúčové slová:

reumatoidná artritída – omega-3 mastné kyseliny – zápal – autoimunita

Summary:

The choice of diet is a way for patients to obtain a certain degree of control over their health, and to participate in the management of their disease. Supplementation of omega-3 fatty acids in the form of fish oil has shown to be a rational, science-based solution for patients with RA. Experimental studies have clearly confirmed the anti-inflammatory and immunomodulating effect of omega-3 fatty acids. They decrease the formation of pro-inflammatory eicosanoids, reduce the proliferation activity of lymphocytes, the formation of cytokines and of adhesive molecules, the expression of MHC class II to antigens, and the synthesis of joint cartilage destruction proteinases. Several randomised controlled clinical studies have shown symptomatic improvement of RA after application of fish oil, which is a rich source of the above acids, or after the application of the eicosapentaenoic (EPA) or docosahexaenoic (DHA) acids proper, as well as of their combination. Metaanalysis and megaanalysis of results of the studies have shown a significant reduction frequency of swollen joints count and morning stiffness in RA patients. Also significant is the protective cardiovascular effect of these acids.

Key words:

rheumatoid arthritis – omega-3 fatty acids – inflammation – autoimmunity

ÚVOD

Na súvislosť medzi diétou, zápalom a autoimunitnými ochoreniami prvýkrát upozornili epidemiologické štúdie, ktoré poukázali na nízky výskyt autoimunitných a zápalových ochorení ako sú: psoriáza, astma, diabetes I. typu a úplná absencia sklerózy multiplex v populácii Grónskych eskimákov v porovnaní s dánskou populáciou [1]. Väčšina týchto chorôb sa vyznačuje nadmernou aktiváciou T lymfocytov a následnou deštrukciou tkanív. Neskôr sa ukázalo, že strava natívnych grónskych eskimákov a Japoncov obsahuje veľa morských živočíchov, ktoré sú bohatým zdrojom omega-3 polynenasýtených mastných kyselín (polyunsaturated fatty acids - PUFA) [2, 3]. Tieto etniká sa vyznačujú aj

podstatne nižším výskytom infarktu myokardu, chronických zápalových a autoimunitných ochorení. 80. roky priniesli veľa poznatkov o omega-3 polynenasýtených mastných kyselinách. V súčasnosti už vieme, že tieto kyseliny sú pre normálny rast a vývoj organizmu esenciálne. Pozitívne pôsobia pri prevencii a liečbe rakoviny, srdcovocievnych ochorení, hypertenzie a autoimunitných ochorení, ako sú reumatoidná artritída (RA), ulcerózna kolitída, systémový lupus erythematosus, psoriáza, IgA nefropatia, Crohnova choroba a astma bronchiale. Dôkazy poskytli štúdie in vitro na bunkách, tkanivových kultúrach, zvieracích modeloch a tiež klinické štúdie u ľudí.

ČO SÚ TO OMEGA-3 POLYNEASÝTENÉ MASTNÉ KYSELINY?

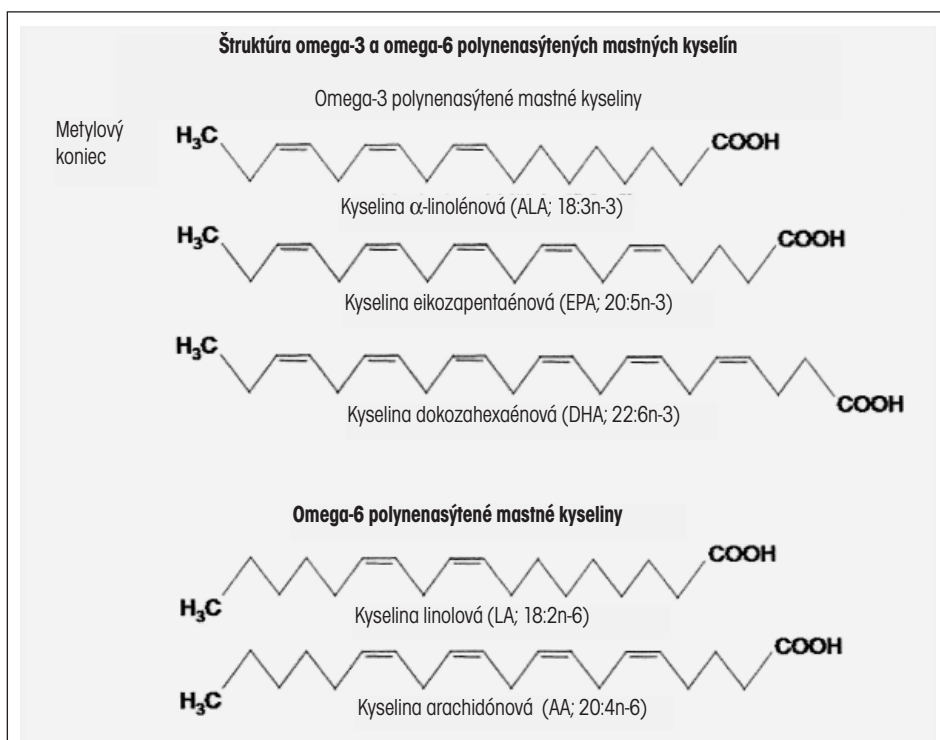
Tuky sú estery a étery karboxylových kyselín a alkoholov. V organizme sa hydrolyzujú na voľné karboxylové kyseliny a alkoholy. Mastné kyseliny sú viacuhlíkové karboxylové kyseliny, ktoré podľa výskytu dvojitých väzieb delíme na nasýtené bez dvojitých väzieb a nenasýtené s dvojitými väzbami. Mastné kyseliny s jednou dvojitou väzbou sú mononenasýtené a s dvomi a viac dvojitými väzbami polynenasýtené. Dvojité väzby môžu začať na 3. alebo na 6. uhlíku od metylového konca kyseliny, podľa čoho rozoznávame omega-3 nenasýtené a omega-6 nenasýtené mastné kyseliny. Tieto mastné kyseliny sú rovnako nevyhnutné (esenciálne) živiny ako vitamíny

a minerály, pretože ľudské telo nie je schopné ich syntetizovať a je potrebné ich dopĺňať výberom stravy bohatej na tieto živiny. Medzi omega-3 nenasýtené mastné kyseliny patria: kyselina alfa-linolénová (ALA), ktorá je rastlinného pôvodu (olej z repky, ľanových semien) a 2 kyseliny najmä živočíšneho pôvodu, kyselina eikozapentaénová (EPA) a kyselina dokozahexaénová (DHA), nachádzajúce sa vo veľkom množstve v rybách a rybom oleji (obr. 1, tab. 1). Medzi omega-6 mastné kyseliny patria: kyselina linolová (LA), kyselina arachidónová (AA) a kyselina dihomogamma-linoleová (GLA). Kyselina linolová sa nachádza v oleji zo slnečnice, sóje a obilnín, AA a GLA sa syntetizujú najmä z tejto kyseliny. V pravom zmysle slova existujú 2 mastné kyseliny, ktoré sú skutočne „esenciálne“, menovite kyselina linolová - LA (omega-6) a kyselina alfa-linolénová - ALA (omega-3). Tieto si ľudské telo nedokáže syntetizovať, nemá príslušné enzýmy na zavedenie dvojitej väzby v pozícii omega-3 a omega-6. Zdravé telo z týchto 2 „rodičovských“ esenciálnych mastných kyselín syntetizuje ďalšie deriváty mastných kyselín, z ktorých každý zohráva v ľudskom organizme špecifickú úlohu. Ak hovoríme o esenciálnych mastných kyselinách, máme však na mysli aj ďalšie menované mastné kyseliny.

Esenciálne mastné kyseliny sú pre organizmus nevyhnutné; sú stavebnými kameňmi nervových buniek, bunkových membrán, kontrolujú alebo modulujú viaceré bunkové procesy [59]. Sú východiskovými látkami biologických poslov, ako sú prostaglandíny, prostacyklíny, leukotriény, tromboxány a iné. Obidva druhy mastných kyselín, omega-3 a omega-6, sú pre organizmus potrebné. Pre zachovanie zdravia je prospešné, aby naša strava obsahovala najmä dostatočné množstvo omega-3 mastných kyselín. Odporúčaný pomer omega-6 : omega-3 je 2 : 1. Západná strava obsahuje prevažne omega-6 mastné kyseliny a tento pomer je približne 6 : 1 a viac. Je to spôsobené najmä častou konzumáciou potravy bohatej na omega-6 mastné kyseliny, ako je olej zo slnečnice, sóje a obilnín. V prípade, že v strave zvýšime podiel omega-3 mastných kyselín, dochádza k zámene omega-6 mastných kyselín s omega-3 mastnými kyselinami v membránových fosfolipidoch prakticky všetkých buniek (erytrocytov, trombocytov, monocytov, lymfocytov, endotelových buniek, granulocytov, mak-

Tab. 1. Niektoré zdroje omega-3 mastných kyselín.

Potravinový doplnok	Množstvo	ALA (g)	Vodné živočchy	EPA(g/100g)	DHA (g/100g)
Ľanový olej	1 polievková lyžica	8,5	Sled tichomorský	1,17	0,83
Ľanové semená	1 polievková lyžica	2,2	Losos tichomorský	0,95	0,68
Vlašské orechy	100 g	9,3	Losos atlantický	0,31	1,05
Olej z horčicových semien	1 polievková lyžica	0,8	Ustrice tichomorské	0,83	0,47
Sójový olej	1 polievková lyžica	0,9	Pstruh dúhový	0,44	0,48
			Tuniak obyčajný	0,22	0,60



Obr. 1. Štruktúrne vzorce niektorých omega-3 a omega-6 polynenasýtených mastných kyselín. V zátvorke používaná skratka kyseliny, počet uhlíkov v molekule, n = počet dvojitych väzieb, číslo uhlíka od metylového konca, na ktorom začínajú dvojité väzby.

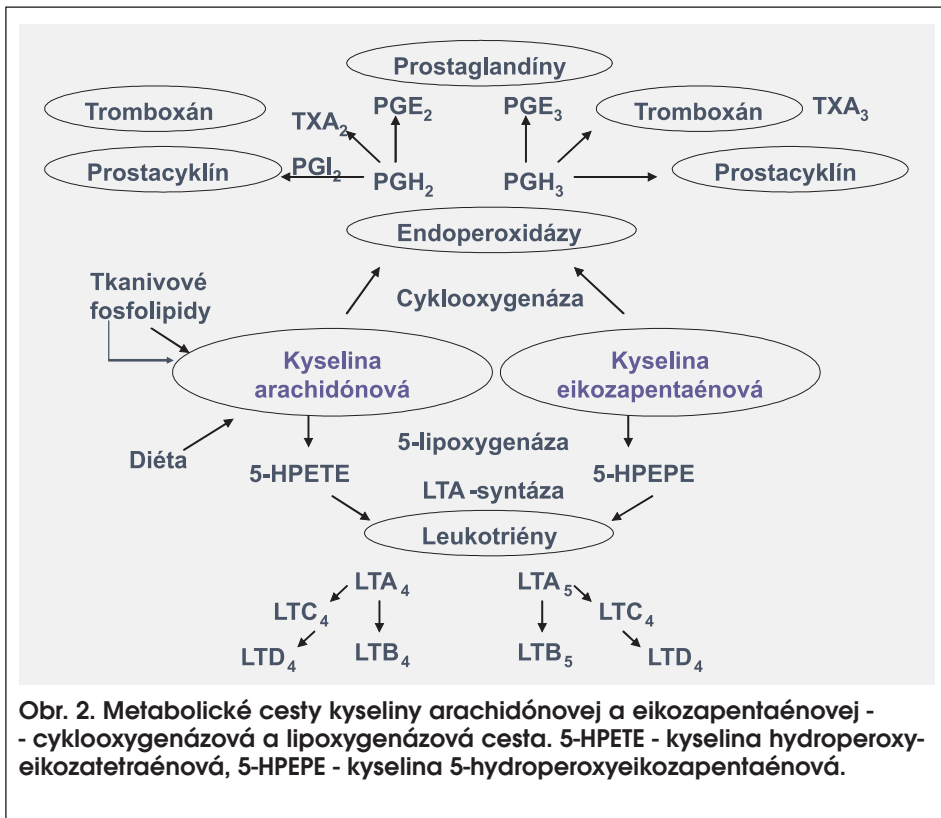
rofágov, neurónov, fibroblastov a iných). Niektoré účinky omega-3 mastných kyselín súvisia s množstvom a charakterom vznikajúcich eikozanoidov, ďalšie s moduláciou intracelulárneho signálu, aktivitou transkripčných faktorov a génovou expresiou [5].

ÚČINOK MASTNÝCH KYSELÍN NA MEDIÁTORY ZÁPALU A KATABOLICKÉ ENZÝMY

Eikozanoidy - prostaglandíny a leukotriény.

Na priebehu zápalovej reakcie participuje celý komplex dejov. Mikrobiálne, imunologické a toxické látky aktivujú rôzne faktory humorálnej a bunkovej imunity.

V počiatočnom štádiu hrajú kľúčovú úlohu lipidové mediátory a cytokíny, ktoré sú produkované v nadbytku. Omega-6 mastné kyseliny, uvoľňujúce sa z membránových fosfolipidov, sa metabolizujú ďalej na kyselinu arachidónovú, kým omega-3 mastné kyseliny na kyselinu eikozapentaénovú [6]. Kyselina arachidónová a eikozapentaénová navzájom súťažajú o cyklooxygenázu a lipoxigenázu a vstupujú do enzymových reakcií, ktorých výsledkom sú eikozanoidy (eikozanoidy - súhrnný názov pre 20-uhlíkové oxylipidy - prostaglandíny a leukotriény), líšiace sa množstvom i funkciou. EPA je slabým substrátom cyklooxygenázy a metabolizuje sa prednostne na omega-3 leukotriény. Z hľadiska ďalšie-



ho osudu vznikajúcich látok sa dá súhrnne konštatovať, že z EPA vznikajú metabolity, ktoré sú menej zápalové, chemotaktické a v menšej miere vyvolávajú agregáciu trombocytov (obr. 2).

Eikozanoidy omega-6, ako sú: PGE₂, tromboxán TXA₂ a LTB₄, sú prozápalové [7]. Tak napr. PGE₂ je endogénny pyrogén, spôsobuje vazodilatáciu, zvýšenie cievnej priepustnosti a zníženie krvného tlaku. LTB₄ je silný induktor chemotaxie a adhérencie leukocytov a vyvoláva degranuláciu neutrofilov. TXA₂ vyvoláva agregáciu trombocytov, kontrakciu hladkých svalov, zúženie krvných ciev a dýchacích ciest. Navyše zvyšuje syntézu prozápalových cytokínov: interleukínu-1 (IL-1) a tumor nekrotizujúceho faktoru-α (TNF-α) v mononukleárných fagocytoch [8]. Výsledkom sú typické zápalové prejavy: očervenenie, teplota, bolesť a opuch. Ak zápalový stimul pretrváva dlho, ak sa tieto produkty tvoria v nadmernom množstve a nekontrolovane, vzniká poškodzujúci zápal, ktorého výsledkom je poškodenie vlastných buniek a tkanív vedúce k poruchám funkcií rôznych orgánov a systémov.

Eikozanoidy omega-3 sú homológne s eikozanoidmi omega-6 až na jednu dvojitú väzbu navyše v pozícii omega-3. PGE₃, ktorý vzniká z EPA, spôsobuje edém, tvorí

sa ho však veľmi málo, zatiaľ čo premena EPA na LTB₅ je veľmi účinná. Leukotriény, tvoriace sa z EPA, majú menšiu aktivitu ako ich príbuzné produkty pochádzajúce z AA, tak napr. LTB₅ je 10 až 30-krát slabší chemotaxín pre neutrofilov ako LTB₄ [9, 10]. Redukcia LTB₄ a zvýšená produkcia LTB₅ v prítomnosti EPA má za následok zníženie chemotaxie a adhéziu neutrofilov. TXA₃ má len malý efekt na agregáciu doštičiek a vyvoláva slabé kontrakcie svalov. Nadbytok EPA a DHA v diéte (v rybom oleji) spôsobuje zníženie tvorby PGE₂, TXA₂ a LTB₄. Naopak zvyšuje sa tvorba prostacyklínu PGI₃ bez poklesu prostacyklínu PGI₂ (obidva sú aktívne vazodilatátory a inhibítory agregácie doštičiek) [11]. Omega-3 mastné kyseliny modulujú metabolismus prostaglandínov smerom k menej zápalovým eikozanoidom a majú protizápalové i kardioprotektívne účinky.

Cytokíny IL-1β, TNF-α a IL-6

Cytokíny IL-1β, TNF-α hrajú významnú úlohu v deštrukcii tkanív pri RA [12]. Liečba anti-TNF-α monoklonovou protilátkou (infliximab) a solubilným receptorom TNF-α fúzaným s Fc fragmentom ľudského IgG (etanercept) významne znižujú aktivitu RA a deštrukciu kĺbu (erózie, zúženie kĺbovej štrbiny) [13, 14].

Antagonisti IL-1β majú podobný účinok, významne redukujú poškodenie tkanív pri RA [15, 16]. Viaceré, i keď nie všetky štúdie ukázali, že omega-3 mastné kyseliny znižujú hladiny oboch cytokínov TNF-α aj IL-1β u zdravých dobrovoľníkov aj u pacientov s RA [17, 18, 19, 20]. Jedno z možných vysvetlení je, že omega-3 mastné kyseliny ovplyvňujú syntézu týchto cytokínov na úrovni transkripcie a translácie ako iné bielkoviny a signálne molekuly [21, 22, 23]. Treba brať do úvahy aj skutočnosť, že omega-3 a omega-6 mastné kyseliny ovplyvňujú tvorbu zápalových eikozanoidov rozdielne, a tým nepriamo aj tvorbu cytokínov.

Interleukín 6 (IL-6) produkujú v organizme rôzne bunky: lymfocyty, monocyty, fibroblasty a endotelové bunky. IL-6 sa do cirkulácie uvoľňuje aj zo subkutánneho adipózneho tkaniva. Hladiny IL-6 korelujú s BMI a percentuálnym obsahom tuku v tele [24]. Jedna z teórií je, že IL-6 môže byť spojením medzi obezitou a inzulínovou rezistenciou [25]. Taktiež sa predpokladá, že IL-6, uvoľňovaný z adipózneho tkaniva, hrá kľúčovú úlohu pri ateroskleróze a s ňou spojeným zápalom. Syntézu proteínov akútnej fázy ovplyvňujú rôzne cytokíny vrátane IL-1β a TNF-α. Avšak IL-6 je jediný cytokín, ktorý stimuluje syntézu všetkých proteínov akútnej fázy spojených so zápalom: C-reaktívny proteín, sérový amyloid A, fibrinogén, 1-chymotrypsín a haptoglobín [26]. Khalfoun et al. [27] sledovali účinok omega-3 mastných kyselín na tvorbu IL-6 v ľudských nestimulovaných endotelových bunkách a bunkách stimulovaných s TNF-α, IL-4 a lipopolysacharidmi a tiež v alogénnych periférnych lymfocytoch. Zistili, že prítomnosť EPA a DHA významne redukuje produkciu IL-6, kým AA bola bez efektu. EPA sa ukázala oveľa účinnejšia ako DHA.

Adhezívne molekuly

Adhezívne molekuly, exprimované na endotelových bunkách a leukocytoch, regulujú pohyb leukocytov z cirkulácie do tkanív. Migráciu leukocytov do zapáleného kĺbu ovplyvňujú najmä intercelulárna adhezívna molekula ICAM-1 a LFA-1 (lymphocyte function-associated antigen-1), ktorá patrí medzi integríny a je osobitne dôležitá pri adhezívnych interakciách leukocytov s endotelovými bunkami a T-lymfocytov s bunkami prezentujúcimi antigén pri imunitných i zápalových

odpovediach [28]. Blokovanie ICAM pri RA redukuje aktivitu choroby. Omega-3 mastné kyseliny in vitro aj ex vivo znižujú expresiu ICAM, VECAM a LFA-1 na ľudských monocytoch, makrofágoch a endotelových bunkách [29, 30].

Katabolické enzýmy

Chronický zápal kĺbu je spojený s degradáciou chrupky, ktorá vedie k postupnej strate funkcie kĺbu. Tento katabolický proces regulujú prostaglandíny, cytokíny a vykonávajú matrixové metaloproteinázy (MMPs). Inkorporácia omega-3 mastných kyselín do chondrocytových membrán inhibuje expresiu agrekanáz, redukuje v závislosti od dávky degradáciu proteoglykánov a inhibuje expresiu COX-2, IL-1 α a TNF- α [31]. Prítomnosť omega-3 mastných kyselín v kultivačnom médiu s IL-1 aktivovaných osteoartrických chrupkových rezov spôsobuje redukcii kolagenázovej a agrekanázovej aktivity a špecificky potláča expresiu mRNA pre MMP-13, MMP-3, a čo je dôležité, nepotláča expresiu mRNA pre tkanivové inhibítory týchto proteínáz [32]. Prítomnosť omega-3 mastných kyselín v kultivačnom médiu taktiež potláča expresiu zápalových mediátorov COX-2, 5-lipoxigenázu, IL-1 α , IL-1 β a TNF- α . Tieto výsledky dokazujú, že omega-3 kyseliny majú na chrupku a chondrocyty protektívny účinok, bránia degradácii na úrovni cytokínov aj degradačných enzýmov. Omega-6 mastné kyseliny a nasýtené tuky podobný účinok nemajú.

ÚČINOK OMEGA-3 MASTNÝCH KYSELÍN NA EXPRESIU HLA ANTIGÉNOV II. TRIEDY A NA PREZENTÁCIU ANTIGÉNOV

HLA-komplex tvorí skupina génov lokalizovaných na krátkom ramienku chromozómu 6, ktoré sa označujú ako hlavný histokompatibilný systém človeka. Tieto gény sú združené do niekoľkých oblastí a podoblastí a ich produkty predstavujú HLA antigény I. triedy alebo II. triedy. Dnes je spoľahlivo dokázané, že niektoré z týchto antigénov asociujú s určitými chorobami, napr. antigén HLA-B27 s ankylozujúcou spondylitídou a antigény HLA-DR4 a HLA-DR1 s reumatoidnou artritídou. HLA antigény hrajú dôležitú úlohu pri bunkami sprostredkovanej a humorálnej imunite. Mononukleárne fagocyty (monocyty, makrofágy, dendritické bunky) spracúvajú a následne exprimujú antigény

na svojom povrchu, ktoré potom predkladajú T-lymfocytom. Nevyhnutnou podmienkou pre antigén prezentujúcu funkciu mononukleárných fagocytov je expresia HLA molekúl II. triedy (HLA-DR, HLA-DP a HLA-DQ) na bunkovej membráne. Rozsah imunitnej odpovede jedinca je úmerný počtu HLA pozitívnych monocytov a denzite týchto molekúl na bunkovom povrchu. Ukázalo sa, že pacienti s RA majú vysokú expresiu HLA antigénov II. triedy na monocytoch a synoviálnych výstelkových bunkách [33]. Redukcia expresie HLA-komplexu a antigén prezentujúcej funkcie mononukleárných fagocytov omega-3 mastnými kyselinami môže redukovat patogénnu aktiváciu T-buniek pri RA.

Aplikácia rybieho oleja myšiam významne znižuje antigén prezentujúcu funkciu splenocytov [34]. Interferón- γ (IFN- γ) je silný stimulátor expresie HLA antigénov II. triedy. Prítomnosť EPA a/alebo DHA v in vitro kultúrach monocytov stimulovaných s IFN- γ potláča expresiu HLA-DR a HLA-DP na týchto bunkách [29, 35, 36]. Inhibuje tiež antigén prezentujúcu funkciu monocytov. Aplikácia omega-3 mastných kyselín ľuďom vo forme rybieho oleja bohatého na omega-3 mastné kyseliny redukuje expresiu HLA-DR a HLA-DP na ľudských monocytoch [37].

ÚČINOK OMEGA-3 MASTNÝCH KYSELÍN NA KLINICKÉ PREJAVY RA A NA SPOTREBU NESTEROIDOVÝCH ANTIREUMATÍK

Komerčné preparáty rybieho oleja, dostupné v kapsulách ako výživové doplnky, obsahujú na 1 g približne 180 mg EPA a 120 mg DHA. U pacientov s RA sa doteraz publikovalo 14 randomizovaných, kontrolovaných štúdií s rybím olejom. Výsledky týchto štúdií sú zhrnuté v práci Stampovej a spol. [38]. Pacienti v týchto štúdiách mali štandardnú farmakoterapiu s bazálnymi liekmi, eventuálne aj s nesteroidovými antireumatikami (NSA) a terapia bola doplnená o rybí olej. Množstvo omega-3 mastných kyselín sa pohybovalo od 0,4 do 6 g na deň (medián 3 g/deň). Štúdie trvali od 12 týždňov do 8 mesiacov. Všeobecne sa dá povedať, že suplementácia s rybím olejom, obsahujúcim 2,6 g a viac EPA + DHA v dennej dávke, redukuje symptómy RA po 12-týždňovej aplikácii rybieho oleja. Rybí olej sa správa ako DMARDs (Disease Modifying Antirheumatic Drugs, chorobu modifikujúce anti-

reumatiká) a jeho účinok nastupuje po určitej dobe latencie (8 - 12 týždňov). Niektorí autori uvádzajú, že doba latencie sa skraca so zvyšujúcim sa množstvom rybieho oleja [39]. Najčastejšími prejavmi zlepšenia boli: redukcia počtu bolestivých a opuchnutých kĺbov, rannej stuhnutosti, Ritchiovej artikulárneho indexu a HAQ skóre. Z laboratórných parametrov sa zaznamenal pokles CRP. V niektorých štúdiách, najmä s vyšším množstvom rybieho oleja, sa udáva aj redukcia spotreby NSA. Výsledky týchto štúdií boli podrobené aj metaanalýze a megalýze [40, 41, 42], ktoré potvrdili signifikantný pokles počtu opuchnutých kĺbov ($p < 0,001$) a rannej stuhnutosti ($p < 0,02$) u pacientov s RA, ktorí navyše užívali rybí olej počas 3 mesiacov. Klinický účinok rybieho oleja obvyčajne pretrváva ešte 6 týždňov po vysadení. Dve tretiny z pacientov, ktorí sa zúčastnili rôznych štúdií s rybím olejom, pokračovali v jeho konzumácii aj po ukončení štúdie. Úspešná sa ukázala tiež kombinácia omega-3 mastných kyselín s laktovegetariánskou diétou s nízkym obsahom AA [43] a tiež kombinácia rybieho oleja + olivový olej bohatý na polyfenoly [44]. Kombinácie boli účinnejšie ako jednotlivé komponenty samostatne. Aplikácia rybieho oleja potláča incidenciu, vývoj RA a výrazne znižuje závažnosť ochorenia pri kolagénom typu II indukovanej artritíde u myší [45]. Podobne sa správa EPA a DHA pri RA vyvolanej bunkovými membránami streptokokov u potkanov, pričom EPA sa ukázala viac účinná ako DHA [46].

Treba poznamenať, že protizápalový účinok omega-3 mastných kyselín je pozorovateľný pri dávkach 2,7 až 4 g EPA + DHA na deň, čo je dávka oveľa vyššia ako sa používa na prevenciu kardiovaskulárnych chorôb (cc. 1 g EPA + DHA), a zodpovedá dávke 10 - 15 ml rybieho oleja na deň. Vo väčšine štúdií s rybím olejom sa použili kapsuly a účinná denná dávka predstavovala 9 - 20 štandardných kapsúl. Podľa Stampovej et al. [38] kapsuly sú zbytočne drahé a rybí olej ako taký je postačujúci. Odporúčajú rybí olej naliať na povrch malého pohára s ovocným alebo zeleninovým džúsom výraznej chuti a bez rozmiešania vypiť tesne pred tuhou stravou. Zároveň zapíť druhým pohárom väčšieho množstva džúsu, aby sme zvyšok rybieho oleja v ústach spláchli a vyhli sa tak nepríjemnej chuti po rybace. Pacient by mal potom 15 minút ležať na ľavom boku, pre

uľahčenie pasáže rybieho oleja horným gastrointestinálnym traktom. Väčšina autorov štúdií s rybím olejom udáva, že rybí olej aj v takýchto dávkach je pozoruhodne bezpečný a nemá závažné nežiaduce účinky. V niektorých usmerneniach s rybím olejom sa však udáva, že pri dávkach 3g/deň EPA + DHA by sa mal monitorovať čas krvácania (môže sa predĺžiť), koncentrácia LDL cholesterolu (môže sa mierne zvýšiť) a glykemický profil, ktorý môže byť zmenený [47]. Pri týchto vyšších dávkach omega-3 mastných kyselín sa odporúča tiež lekársky dozor vzhľadom na možnosť zvýšeného krvácania u osôb náchylných na krvácanie a treba brať do úvahy aj možnú interakciu rybieho oleja s antikoagulačnými liekmi (aspirín, heparín, warfarín) a monitorovať protrombínový čas. Obavy spojené s použitím rybieho oleja u diabetikov (1. i 2. typu) vyvrátila metaanalýza Friedberga et al. [48], ktorí analyzovali viaceré štúdie týkajúce sa diabetu a suplementácie rybieho oleja. Autori udávajú, že použitie omega-3 mastných kyselín v množstve 1 g/deň EPA alebo 1 g/deň DHA nemá nežiaduce účinky na HbA_{1C} u diabetických pacientov, naopak, znižuje koncentráciu triglyceridov cca o 30 %, mierne zvyšuje LDL cholesterol a znižuje HDL cholesterol. Omega-3 mastné kyseliny mierne znižujú koncentráciu glukózy nalačno pri diabetes mellitus 1. typu a pri diabetes mellitus 2. typu ju naopak mierne zvyšujú.

Odporúča sa tiež nahradiť časť rybieho oleja konzumáciou samotných rýb (minimum 2-krát týždenne) (tab. 1). Viaceré štúdie však upozorňujú na zvýšené množstvo ortuti a iných nečistôt v rybách, eventuálne v rybom oleji [49, 50]. V USA Komisia pre ochranu životného prostredia v roku 2004 po analýze rôznych rybích výrobkov odporučila tehotným ženám, dojčiacim matkám a deťom, aby nekonzumovali niektoré druhy rýb, ako sú žralok, kráľovská makrela a mečúň pre možnú zvýšenú kontamináciu ortuťou a inými nečistotami. Ryby a rybí olej by sa mali kupovať od výrobcu, ktorý garantuje čistosť výrobkov.

Cieľom viacerých štúdií bolo ukázať, nakoľko je rybí olej schopný redukovať spotrebu NSA pri RA. Kremer et al. [51] liečili pacientov s RA kombináciou rybieho oleja (130 mg/kg/deň) a diklofenaku (75 mg x 2 / deň) 18 - 22 týždňov. Po vysadení diklofenaku nižší počet opuch-

nutých kĺbov pretrvával ešte 8 týždňov u pacientov, u ktorých sa suplementoval už len rybí olej. U pacientov liečených rybím olejom klesla v sére aj koncentrácia IL-1 β . Ďalšie štúdie ukázali, že rybí olej je schopný redukovať spotrebu NSA bez toho, aby sa zhoršili klinické a laboratórne prejavy RA [52, 53]. Jedno z vysvetlení možnej redukcie NSA rybím olejom je znížená tvorba PGE₂ po aplikácii rybieho oleja. Treba poznamenať, že všetky tieto štúdie sa robili u pacientov s dlhotrvajúcou RA.

Veľa štúdií sa venovalo vplyvu omega-3 mastných kyselín na klinické a laboratórne príznaky RA. Málo je však známe, ako diéta bohatá na omega-3 mastné kyseliny vplyva na riziko vývoja RA u ľudí. Niektoré epidemiologické štúdie pripúšťajú, že tieto nenasýtené mastné kyseliny znižujú riziko RA [54, 55]. Zaujímavá je skutočnosť, že Japonci, ktorí konzumujú veľa rýb a rybích produktov, majú v porovnaní s európskou populáciou o 2/3 nižší výskyt RA, hoci majú vysokú prevalenciu HLA-DR- alel asociovaných s vnímavosťou na RA [56].

KARDIOVASKULÁRNE CHOROBY, RA A OMEGA-3 MASTNÉ KYSELINY

Kardiovaskulárna morbidita a mortalita sa zvyšuje u pacientov s RA, čo je najmä následok aterosklerózy. Patogenéza aterosklerózy je u pacientov s RA komplexný problém, ktorého súčasťou je chronický zápal, dysregulácia imunitného systému, zvýšený výskyt rizikových faktorov, ale tiež terapia RA [57]. Je známe, že chronický zápal je spojený s dysfunkciou endotelu, čo je skorá, ešte reverzibilná abnormalita arteriálnej steny. Pretože RA pacienti sú zriedka bez terapie, je ťažké odhadnúť, do akej miery sa na týchto patologických dejoch podieľa terapia. Homocysteín, ktorý je u pacientov s RA zvýšený, je nezávislým rizikovým faktorom kardiovaskulárnych ochorení [58]. Liečba metotrexátom zvyšuje sérovú koncentráciu homocysteínu, ešte výraznejšie kombinovaná liečba metotrexát + sulfasalazín [59], hoci samotný sulfasalazín nemá vplyv na koncentráciu homocysteínu. Omega-3 mastné kyseliny znižujú sérovú koncentráciu homocysteínu aj triglyceridov [38]. Cyklosporín spôsobuje hypertenziu a nefrotoxicitu. Rybí olej tieto nežiaduce účinky cyklosporínu znižuje tak u experimentálnych zvierat, ako aj u ľudí [60, 61].

Selektívne inhibítory COX izoenzýmov ovplyvňujú aj riziko kardiovaskulárnych ochorení. Aspirín, selektívny inhibítor COX-1, znižuje koncentráciu tromboxánov v krvných doštičkách, a tým aj riziko kardiovaskulárnych ochorení [62]. Vysoko selektívne inhibítory COX-2 inhibujú v cievach endotelovú COX-2, čo má za následok zníženú tvorbu prostacyklínov, ktoré majú vazodilatačný účinok a podporujú cievnu priepustnosť. Nie je preto prekvapením, že niektoré vysokoselektívne inhibítory COX-2 sú postupne stiahnuté z trhu a deregistrované (rofekoxib) pre zvýšené kardiovaskulárne riziko [63]. Treba pripomenúť, že EPA nielen inhibuje metabolizmus AA, ale je aj alternatívnym substrátom pre COX a jej metabolity majú nižšiu vazokonstričnú aktivitu, pričom len veľmi málo znižujú vazodilatačný účinok prostacyklínov. Rybí olej nemá tak silné analgetické účinky ako NSA, navyše jeho účinok sa dostaví až po určitej dobe latencie (8 - 12 dní), ale má protizápalový a kardioprotektívny účinok, pričom nepoškodzuje gastrointestinálny trakt a obličky.

Prospektívne epidemiologické štúdie u mužov aj u žien potvrdili priaznivý vplyv konzumácie rýb, resp. omega-3 mastných kyselín na prejavy ischemickej choroby srdca - ICHS [64]. Výrazná asociácia sa ukázala medzi množstvom konzumovaných rýb a zníženým rizikom náhlej srdcovej smrti u mužov. Prospektívna štúdia u žien (Nurses Health Study) potvrdila tak tiež inverzný vzťah medzi množstvom užívaných omega-3 mastných kyselín (EPA, DHA, ALA) a incidenciou ICHS. 10-ročná prospektívna štúdia u mužov (Multiple Risk Factor Intervention Trial) ukázala významný inverzný vzťah medzi príjmom omega-3 mastných kyselín v strave a mortalitou na ICHS, celkovou kardiovaskulárnou morbiditou a mortalitou z akýchkoľvek príčin.

Sekundárne preventívne štúdie ukázali, že zvýšený príjem omega-3 mastných kyselín vo forme rýb alebo rybieho oleja bráni reinfarktu myokardu. Experiment DART ukázal 29 % redukcii celkovej mortality v priebehu 2 rokov po infarkte myokardu v skupine pacientov s rybím olejom [65]. GISSI štúdia ukázala 20 % redukcii celkovej úmrtnosti a 45 % pokles výskytu náhlej srdcovej smrti 3,5 roka po infarkte myokardu v skupine pacientov s rybím olejom [66].

ZÁVER

Výber diéty je spôsob, ako pacient môže prevziať určitú kontrolu nad svojím zdravím a priaznivo ovplyvniť priebeh svojej choroby. Racionálnym, vedecky podloženým riešením pre pacientov s RA sa ukazuje suplementácia omega-3 mastných kyselín vo forme rybieho oleja. Experimentálne práce jednoznačne potvrdili protizápalový, antiagregačný a imunomodulačný účinok omega-3 mastných kyselín. Klinické štúdie potvrdili symptomatické zlepšenie RA (preukazný pokles počtu opuchnutých kĺbov a rannej stuhnutosti) po aplikácii rybieho oleja, ktorý je bohatým zdrojom týchto kyselín. Nezanedbateľný je aj protektívny kardiovaskulárny účinok týchto kyselín.

Literatúra

1. Kromann N, Green A. Epidemiological studies in the Upernivik district, Greenland. Incidence of some chronic diseases 1950-1974. *Acta Med Scand* 1980; 208: 401-406.
2. Dyerberg J, Bang HO. Haemostatic function and platelet polyunsaturated fatty acids in Eskimos. *Lancet* 1979; 2: 433-435.
3. Hirai A, Hamazaki T, Twerano T et al. Eicosapentaenoic acid and platelet function in Japanese. *Lancet* 1982; 2: 1132.
4. Simopoulos AP. Omega-3 fatty acids in health and disease and in growth and development. *Am J Clin Nutr* 1991; 54: 438-463.
5. Artemis P, Simopoulos AP. Omega-3 fatty acids in inflammation and autoimmune diseases. *J Am College Nutr* 2002; 21: 495-505.
6. Weber PC, Fischer S, von Schacky C, Lorenz R, Strasser T. Dietary omega-3 polyunsaturated fatty acids and eicosanoid formation in man. In: Simopoulos AP, Kifer RR. Health effects on polyunsaturated fatty acids in seafoods. Orlando: Academic Press 1986: 227-238.
7. Rovenský J, Stančíková M, Ferenčík M, Rybář I, Lukáč J. Prostaglandíny. In: Rovenský J et al. Reumatológia v teórii a praxi V. Martin: Osveta 1998: 182-189.
8. Caughey GE, Pouliot M, Cleland LG, James MJ. Regulation of tumor necrosis factor- α and IL-1 β synthesis by thromboxane A₂ in nonadherent human monocytes. *J Immunol* 1997; 158: 351-358.
9. Prescott SM. The effect of eicosapentaenoic acid on leukotriene production by human neutrophils. *J Biol Chem* 1984; 259: 7615-7621.
10. Sperling RI, Weinblatt M, Robin JL et al. Effects of dietary supplementation with marine fish oil on leukocyte lipid mediator generation and function in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1987; 30: 988-997.
11. Goldman DW, Pickett WC, Goetzl EJ. Human neutrophil chemotactic and degranulating activities of leukotriene B₅ (LTB₅) derived from eicosapentaenoic acid. *Biochem Biophys Res Commun* 1983; 117: 282-288.
12. Arend WP, Dayer JM. Inhibition of the production and effects of interleukin-1 and tumor necrosis factor- α in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 151-160.
13. Brennan FM, Maini RN, Feldman M. TNF- α : a pivotal role in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1992; 31: 293-298.
14. Weinblatt ME, Kremer JM, Bankhurst AD et al. A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor: Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *N Engl J Med* 1999; 340: 253-259.
15. Bresnihan B, Alvaro-Garcia JM, Cobby M et al. Treatment of rheumatoid arthritis with recombinant human interleukin-1 receptor antagonist. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 1552-1563.
16. Pavelka K, Rovenský J, Szilasiová A. Reumatoidná artritída. In: Pavelka K, Rovenský J. Klinická reumatológia. Praha: Galén 2003: 843-860.
17. Caughey GE, Mantzioris E, Gibson RA, Cleland LG, James MJ. The effect on human tumor necrosis factor and interleukin-1 of diets enriched with n-3 fatty acids from vegetable oil or fish oil. *Am J Clin Nutr* 1996; 63: 116-122.
18. Grimble RF, Howell W, O'Reilly G, Turner S et al. The ability of fish oil to suppress tumor necrosis factor alpha production by peripheral blood mononuclear cells in healthy men is associated with polymorphisms in genes that influence tumor necrosis factor alpha production. *Am J Clin Nutr* 2002; 76: 454-459.

19. Sundararjun T, Komindr S, Archarith N et al. Effects of n-3 fatty acids on serum interleukin-6, tumor necrosis factor-alpha and soluble tumor necrosis factor receptor p55 in active rheumatoid arthritis. *J Int Med Res* 2004; 32: 443-454.
20. Adam O. Dietary fatty acids and immune reactions in synovial tissue. *Eur J Med Res* 2003; 8: 381-387.
21. Jump D, Clarke S. Regulation of gene expression by dietary fat. *Ann Rev Nutr* 1999; 19: 63-90.
22. Endres S, Ghorbani R, Kelley VE et al. The effect of dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids on the synthesis of interleukin-1 and tumor necrosis factor by mononuclear cells. *N Engl J Med* 1989; 320: 265-271.
23. Robinson DR, Urukazu M, Huang R et al. Dietary marine lipids suppress continuous expression of interleukin-1 beta gene transcription. *Lipids* 1996; 31 (Suppl): S23-31.
24. Mohamed-Ali V, Goodrick S, Rawesh A, et al. Subcutaneous adipose tissue releases interleukin-6, but not tumor necrosis factor-alpha, in vivo. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 4196-4200.
25. Yudkin JS, Stehouwer CD, Emeis JJ, Coppock SW. C-reactive protein in healthy subjects: association with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction: a potential role for cytokines originating from adipose tissue? *Arterioscler Thromb Vase Biol* 1999; 19: 972-978.
26. Castelli JM, Gomez-Lechon MJ, David M et al. Interleukin-6 is a major regulator of acute phase protein synthesis in adult human hepatocytes. *FEBS Lett* 1989; 242: 237-239.
27. Khalifoun B, Thibault F, Watier H, Bardos P, Lebranchu Y. Docosahexaenoic and eicosapentaenoic acids inhibit in vitro human endothelial cell production of interleukin-6. In: Honn KV, Nigam S, Marnett LJ. Eicosanoids and other bioactive lipids in cancer, inflammation, and radiation injury 2. New York: Plenum 1997.
28. Liao HX, Haynes BF. Role of adhesion molecules in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 1995; 21: 715-740.
29. Hughes DA, Southon S, Pinder A. (n-3) Polyunsaturated fatty acids modulate the expression of functionally associated molecules on human monocytes in vitro. *J Nutr* 1996; 126: 603-610.
30. Calder PC. Dietary modification of inflammation with lipids. *Proc Nutr Soc* 2002; 61: 345-358.
31. Curtis CL, Hughes CE, Flannery CR, Little CB, Harwood JL, Caterson B. n-3 fatty acids specifically modulate catabolic factors involved in articular cartilage degradation. *J Biol Chem* 2000; 275: 721-724.
32. Curtis CL, Rees SG, Little CB et al. Pathologic indicators of degradation and inflammation in human osteoarthritic cartilage are abrogated by exposure to n-3 fatty acids. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 1544-1553.
33. Bošák V. Imunogenetika reumatických chorôb. In: Rovenský J et al. Reumatológia v teórii a praxi IV. Martin: Osveta 1996: 191-212.
34. Fujikawa M, Yamashita N, Yamazaki K, Sugiyama E, Suzuki H, Hamazaki T. Eicosapentaenoic acid inhibits antigen-presenting cell function of murine splenocytes. *Immunology* 1992; 75: 330-335.
35. Hughes DA, Pinder AC. n-3 polyunsaturated fatty acids modulate the expression of functionally associated molecules on human monocytes and inhibit antigen-presentation in vitro. *Clin Exp Immunol* 1997; 110: 516-523.
36. Hughes DA, Pinder AC. n-3 polyunsaturated fatty acids inhibit the antigen-presenting function of human monocytes. *Am J Clin Nutr* 2000; 71 (1Suppl): 357S-360S.
37. Hughes DA, Pinder AC, Piper Y, Johnson IT, Lund EK. Fish oil supplementation inhibits the expression of major histocompatibility complex class II molecules and adhesion molecules on human monocytes. *Am J Clin Nutr* 1996; 63: 267-272.
38. Stamp LK, James MJ, Cleland LG. Diet and rheumatoid arthritis: A review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 2005; 35: 77-94.
39. Kremer JM, Lawrence DA, Jubiz W et al. Dietary fish oil and olive oil supplementation in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 810-819.
40. James MJ, Cleland LG. Dietary n-3 fatty acids and therapy for rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1997; 27: 85-97.
41. Fortin P, Lew R, Liang M et al. Validation of the metaanalyses: the effects of fish oil in rheumatoid arthritis. *J Clin Epidemiol* 1995; 48: 1379-1390.
42. Ariza-Ariza R, Mestanza-Peralta M, Cardiel MH. Omega-3 fatty acids in rheumatoid arthritis: an overview. *Semin Arthritis Rheum* 1998; 27: 366-370.
43. Adam O, Beringer C, Kless T, et al. Anti-inflammatory effects of low arachidonic acid diet and fish oil in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2003; 23: 27-36.
44. Berber AA, Kondo CR, Almendra CL, Matsuo T, Dichi I. Supplementation of fish oil and olive oil in patients with rheumatoid arthritis. *Nutrition* 2005; 21: 131-136.
45. Leslie CA, Gonnerman WA, Ullman DM, Hayes KC, Franzblau C, Cathcart ES. Dietary fish oil modulates macrophage fatty acids and

- decreases arthritis susceptibility in mice. *J Exp Med* 1985; 162: 1336-1349.
46. Volker DH, FitzGerald PEB, Garg ML. The eicosapentaenoic to docosahexaenoic acid ratio of diets affects the pathogenesis of arthritis in Lewis/SSN rats. *J Nutr* 2000; 130: 559-565.
47. Oh R. Practical applications of fish oil (ω -3 fatty acids) in primary care. *J Am Board Fam Pract* 2005; 18: 28-36.
48. Friedberg CE, Janssen MJEM, Heine RJ, Grobbee, DE. Fish oil and glycemic control in diabetes. A meta-analysis. *Diabetes Care* 1998; 21: 494-500.
49. Burger J, Gochfeld M. Heavy metals in commercial fish in New Jersey. *Environ Res* 2005; 99: 403-412.
50. Oken E, Wright RO, Kleinman KP et al. Maternal fish consumption, hair mercury, and infant cognition in a U.S. Cohort. *Environ Health Perspect* 2005; 113: 1376-1380.
51. Kremer JM, Lawrence DA, Pettrillo GF et al. Effects of high-dose fish oil on rheumatoid arthritis after stopping nonsteroidal antiinflammatory drugs. Clinical and immune correlates. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 1107-1114.
52. Kjeldsen-Kragh J, Lund JA, Riise T et al. Dietary omega-3 fatty acid supplementation and naproxen treatment in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1992; 19: 1631-1636.
53. Lau CS, Morley KD, Belch JJ. Effects of fish oil supplementation on non-steroidal anti-inflammatory drug requirement in patients with mild rheumatoid arthritis: a double-blind placebo controlled study. *Br J Rheumatol* 1993; 32: 982-989.
54. Shapiro JA, Koepsell TD, Voigt LF et al. Diet and rheumatoid arthritis in women: a possible protective effect of fish consumption. *Epidemiology* 1996; 7: 256-263.
55. Pattison DJ, Harrison RA, Symmons DPM. The role of diet in susceptibility to rheumatoid arthritis: A systemic review. *J Rheumatol* 2004; 31: 1310-1319.
56. Nishimoto T, Matsuki K, Islam S, Hirata R, Maeda H. Unique association between HLA-B and HLADR-B1*04 gene variants in Japanese. *Tissue Antigens* 1993; 42: 497-501.
57. Gerli R, Goodson NJ. Cardiovascular involvement in rheumatoid arthritis. *Lupus* 2005; 14: 679-682.
58. Roubenoff R, Dellaripa P, Nadeau MR, Abad LW, Muldoon BA, Selhub J. Abnormal homocysteine metabolism in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 718-722.
59. Haagsma CJ, Blom HJ, van Riel PL, van't Hof MA, Giesendorf BA, van Oppenraaij-Emmerzaal D, van de Putte LB. Influence of sulphasalazine, methotrexate, and the combination of both on plasma homocysteine concentrations in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1999; 58: 79-84.
60. Elzinga L, Kelley VE, Houghton DC, Bennet WM. Modification of experimental nephrotoxicity with fish oil as the vehicle for cyclosporine. *Transplantation* 1987; 43: 271-274.
61. Homan van der Heide JJ, Bilo HJ, Tegzegz AM, Donker AJ. The effects of dietary supplementation with fish oil on renal function in cyclosporine-treated renal transplant recipients. *Transplantation* 1990; 49: 523-527.
62. Catella-Lawson F, Reilly M, Kapoor S et al. Cyclo-oxygenase inhibitors and the anti-platelet effects of aspirin. *N Engl J Med* 2001; 345: 1809-1817.
63. Bresalier R, Sandler R, Qan H et al. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *N Engl J Med* 2005; 352: 1092-1102.
64. Dolecek TA, Granditis G. Dietary polyunsaturated fatty acids and mortality in the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *World Rev Nutr Diet* 1991; 66: 205-216.
65. Burr ML, Gilbert JF, Holliday RM et al. Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial infarction: diet and infarction trial (DART). *Lancet* 1989; 334: 757-761.
66. GISSI-prevenzione I. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction, results of the GISSI-prevenzione trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. *Lancet* 1999; 354: 447-455.

MUDr. Roman Stančík
prof. MUDr. Jozef Rovenský, DrSc.
Ing. Mária Stančíková, CSc.

Národný ústav reumatických chorôb,
Piešťany