Imunološka i protuupalna aktivnost omega-3-višestruko nezasićenih masnih kiselina

Juhaz, Vladimir

Undergraduate thesis / Završni rad

2018

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Department of biology / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Odjel za biologiju**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:181:610989

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

ODJEL ZA BIOLOGIJU
Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku

Repository / Repozitorij:

Repository of Department of biology, Josip Juraj Strossmayer University of Osijek

zir.nsk.hr

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU

dabar
DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku

Odjel za biologiju

Preddiplomski sveučilišni studij Biologija

Vladimir Juhaz

Imunološka i protuupalna aktivnost omega-3-višestruko nezasićenih masnih kiselina

Završni rad

Osijek, 2018.

TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA
Završni rad

Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku

Odjel za biologiju

Preddiplomski sveučilišni studij Biologija

Znanstveno područje: Prirodne znanosti

Znanstveno polje: Biologija

IMUNOLOŠKA I PROTUUPALNA AKTIVNOST OMEGA-3-VIŠESTRUKO NEZASIĆENIH MASNIH KISELINA

Vladimir Juhaz

Rad je izrađen na: Zavod za biokemiju i ekofiziologiju biljaka

Mentor: Dr.sc. Valentina Pavić, doc.

Kratak sažetak rada: Upala je reakcija živog organizma na čitav niz oštećenja i podražaja. Akutne upale imaju jasno uočljiv početak, kratko trajanje te završavaju jasno uočljivim znakovima prestanka upalnog procesa. Razvoj kronifikacije akutne upale predstavlja vrlo opasno stanje za organizam. Višestruko nezasićene masne kiseline imaju ulogu u upalnim procesima metabolizirajući se do proupalnih i protuupalnih medijatora, kao što su eikozanoidi i dugolančane masne kiseline EPA i DHA. Dok s jedne strane omega-6 višestruko nezasićene masne kiseline imaju proupalni učinak, dovoljan unos omega-3 višestruko nezasićenih masnih kiselina imat će antagonizirajući učinak na procese potaknute derivatima omega-6 masnih kiselina.

Jezik izvornika: hrvatski

Ključne riječi: upalni posrednici, eikozanoidi, rezolucija, dokazoheksanoična kiselina, eikozapentaenska kiselina

Rad je pohranjen: na mrežnim stranicama Odjela za biologiju te u sveučilišnom i nacionalnom repozitoriju završnih i diplomskih radova Nacionalne i sveučilišne knjižnice.

BASIC DOCUMENTATION CARD **Bachelor thesis**

Josip Juraj Strossmayer University of Osijek
Department of Biology
Undergraduate university study programme in Biology
Scientific Area: Natural sciences
Scientific Field: Biology

IMMUNOLOGICAL AND ANTI-INFLAMMATORY ACTIVITY OF N-3 POLYUNSATURATED FATTY ACIDS

Vladimir Juhaz

Thesis performed at: Subdepartment of Plant Ecophysiology and Biochemistry

Supervisor: Valentina Pavić, PhD *Assistant Professor*

Short abstract: Inflammation is the reaction of living organism to a whole range of injuries or stimuli. Acute inflammations have a clear start, short duration and end up with clearly visible signs of cessation of the inflammatory process. If chronic acute inflammation occurs, it can be very dangerous condition for the organism itself. Polyunsaturated fatty acids play a role in inflammatory process by metabolizing them to the pro-inflammatory and anti-inflammatory mediators, such as eicosanoids and long chain fatty acids EPA and DHA. While the omega-6 polyunsaturated fatty acids have a pro-inflammatory effect, sufficient omega-3 polyunsaturated fatty acid intake will have antagonizing effect on the process induced by omega-6 fatty acid derivatives.

Original in: Croatian

Key words: mediators of inflammation, eicosanoids, resolution, docosapentaenoic acid, eicosapentaenoic acid

Thesis deposited: on the web site of the Department of Biology and in Croatian Digital Theses Repository of the National and University Library.

SADRŽAJ:

1. UVOD 1

2. IMUNOLOŠKA I PROTUUPALNA ULOGA OMEGA-3 VIŠESTRUKO NEZASIĆENIH MASNIH KSIELINA 2

2.1. Izvori omega-3 masnih kiselina u ljudskoj prehrani 4

2.2. Metabolizam omega-6-višestruko nezasićenih masnih kiselina u epdiermisu i njihovo proupalno i protuupalno djelovanje 4

2.3. Uloga derivata višetruko nezasićenih masnih kiselina u upalnim procesima u ljudskom organizmu i upalne bolesti 5

2.4. Antagonističko djelovanje omega-3 višestruko nezasićenih masnih kiselina naspram arahidonske omega-6 masne kiseline i njenih derivata 7

2.5. Drugi protuupalni učinci omega-3 višetruko nezasićenih masnih kiselina 8

2.6. Sinteza protuupalnog djelovanja masnih kiselina i zbivanja prilikom nastanka upalnog procesa 10

2.7. Učinak omega-3 višestruko nezasićenih masnih kiselina u liječenju bolesti: reumatoidnog artritisa, upalnih bolesti crijeva i astme 12

2.7.1. Reumatoidni artritis 12

2.7.2. Upalne bolesti crijeva 13

2.7.3. Astma 14

2.8. Omega-3 višestruko nezasićene masne kiseline i moguća antikancerozna svojstva 14

2.9. Debljina i utjecaj nezasićenih masnih kiselina na pretilost 17

2.10. Upalne reakcije u masnom tkivu u korelaciji s razvojem dijabetes mellitusa tipa 2 18

2.11. Ateroskleroza i protuupalni učinci omega-3 višestruko nezasićenih masnih kiselina u upalnoj bolesti krvnih žila 22

3. ZAKLJUČAK 24

4. LITERATURA 26

Korištene kratice

AA - *eng. Arahidonic acid,* arahidonska kiselina

ALA - *eng. α-linolenic acid,* alfa-linolenska kiselina

AMD- *eng. age-related macular degeneration*, makularna degeneracija povezana sa starenjem

COX - *eng. cyclooxigenase,* ciklooksigenaza

DAMP - *eng. damage associated molecular protein*, molekularni čimbenik povezan s oštećenjem

DHA - *eng. docosahexaenoic acid*, dokozaheksaensku kiselinu

DBD - *eng. DNA binding domene,* DNK vezujuća domena

DsDNA - *eng. stranded DNA antibody*, DNA antitijelo

EFA - *eng. essential fatty acid*, esencijalna masna kiselina

EPA - *eng. eicosapentaenoic acid*, eikozapentaensku kiselinu

GM-CSF - *eng. Human granulocyte-macrophage colony–stimulating factor,* čimbenik stimulacije granulocitno-makrofagnog sustava

Hep - *eng. Hepatocytes,* hepatociti

HMGB1 - *eng. high mobility group box 1 protein*, protein visoke mobilnosti 1

ICAM-1 - *eng. intercellular adhesion molecule 1*, unutarstanična molekula adhezije 1

IKK - IkB kinaza

IL - interleukin

IP-10 - *eng. Interferon (IFN)-gamma inducible protein,* gama interferonom inducirani protein 10

LA- *eng. linoleic acid*, linolenska kiselina

LBD - *eng. ligand binding domene*, ligand vezujuća domena

LDL - *eng. Low-density lipoprotein,* lipoprotein male gustoće

LOX - *eng. lypooxigenase*, lipooksigenaza

LPS - lipopolisaharid

LT - leukotrien

MCF - *eng. female mastiocite cancer*, rak dojke

MMP-9 - *eng. metaloproteinase-9,* metaloproteinaza 9

NF -kB - nuklearni faktor-kB

NMK - nezasićene masne kiseline

PA - *eng. palmitic acid*, palmtinska kiselina

PD - protektini

PG - prostaglandin

PI3K - *eng. phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase*, fosfatidilinozitol-3-OH kinaza

PPAR -*eng. peroxisome proliferator-activated receptors*, peroksisom proliferator-aktivirani receptori

PPRE - *eng. peroxisome proliferator-activated receptor response elements*, direktno ponavljajuće peroksisom-proliferator odgovarajuće elemente

PRR - *eng. receptor recognation protein*, čimbenik prepoznavanja receptora

PUFA - *eng. polinonsaturated fatty acids*, višestruko nezasićene masne kiseline

Rv- resolvin

RXR - *eng. retionid X receptor,* retinoidni x receptor

SFA - *eng. saturated fatty acids*, zasićene masne kiseline

TLR - *eng. toll-like receptors,* toll-like receptori

TNF - *eng. tumor necrosis factor,* faktor nekroze tumora

TX - tromboksan

T2DM - tip 2 dijabetes melitus

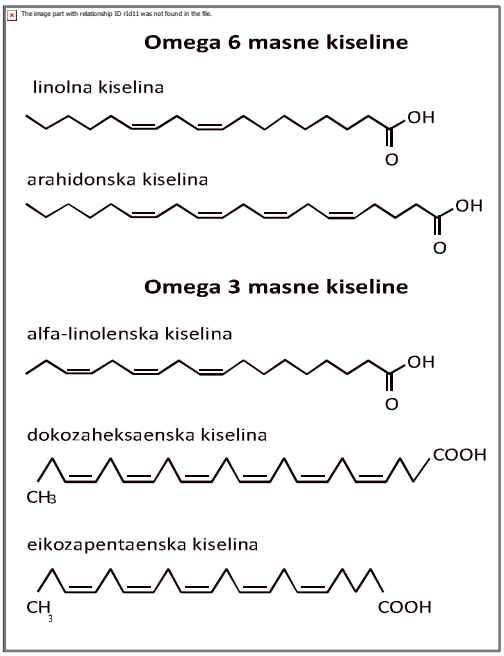
VCAM-1 -*eng. Vascular cell adhesion protein 1*, Protein adhezije krvnih stanica 1

1. UVOD

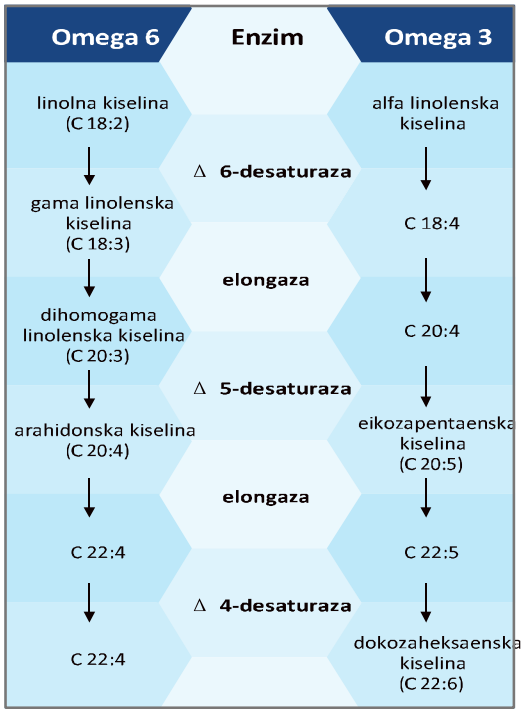
Masne kiseline se uglavnom nalaze vezane u esterima prirodnih masti i ulja, no pojavljuju se i u nesterificiranom obliku kao slobodne masne kiseline, a lanac im može s obzirom na posjedovanje dvostrukih vodikovih veza biti zasićen i nezasićen (Lovrić i Sertić 2011). Nezasićene masne kiseline mogu se podijeliti u dvije skupine i tri podskupine: mononezasićene, višestruko nezasićene te na eikozanoide, derivate izvedene iz masnih kiselina (Lovrić i Sertić 2011). Iz grupe polinezasićenih masnih kiselina od posebne su važnosti linolenska i alfa-linolenska masna kiselina poznate i kao esencijalne masne kiseline. Linolenska kiselina je omega-6, a alfa- linolenska omega-3 masna kiselina, dok naziv esencijalne označava nemogućnost njihove sinteze u ljudskom organizmu i potrebu za unošenjem putem hrane (Vranešić-Bender 2011). Esencijalne masne kiseline (EFA) imaju neke od primarnih funkcija u organizmu poput stvaranje hormona, a također su osnovne komponente staničnih membrana (Vranešić-Bender 2011). Tijekom proteklog stoljeća vodile su se mnoge rasprave o utjecaju pojedinih skupina masnih kiselina na čovjekovo zdravlje, o tome kako i na koji način te u kojoj mjeri se iste sintetiziraju i metaboliziraju u ljudskom tijelu, koji su im produkti i kako oni posljedično utječu na procese u tijelu. U ovom radu govorit će se o skupini višestruko nezasićenih masnih kiselina, poglavito o omega-3 skupini, njihovoj funkciji te korelaciji s upalnim i bolesnim stanjima u ljudskom organizmu i naposljetku o mogućnosti protuupalnog djelovanja pomoću istih.

2. IMUNOLOŠKA I PROTUUPALNA ULOGA OMEGA-3 VIŠESTRUKO NEZASIĆENIH MASNIH KISELINA

Esencijalne višestruko nezasićene masne kiseline mogu se podijeliti u dvije skupine: omega-3 masne kiseline i omega-6 masne kiseline (Vranešić-Bender 2011). Omega-3 i omega-6 višestruko nezasićene masne kiseline se razlikuju kako funkcionalno tako i u samoj strukturi. Oznaka omega označava najudaljeniji ugiljkov atom (C) od karboksilne grupe masne kiseline, tj. prvi C atom u odnosu na metilnu skupinu (Lovrić i Sertić 2011). Govoreći o strukturi, omega-6 i omega-3 masne kiseline razlikuju se po položaju prve dvostruke veze s obzirom na udaljenost od metilnog kraja: omega-3 skupina ima dvostruku vezu počevši od trećeg C atoma u odnosu na metilni kraj, a omega-6 ima prvu dvostruku vezu počevši od šestog C-atoma u odnosu na metilni kraj masne kiseline (Lovrić i Sertić 2011). Kemijske strukture važnih omega-6 i omega-3 masnih kiselina su prikazane na Slici 1. Kako se iste ne mogu sintetizirati u organizmu, potrebno ih je unositi hranom (Vranešić-Bender 2011). Za funkcioniranje ljudskog organizma nužne su dvije nezasićene masne kiseline: linolna, omega-6 nezasićena masna kiselina, te alfa-linolenska kao omega-3 nezasićena masna kiselina. Enzimskim reakcijama u organizmu one se prevode u višestruko nezasićene masne kiseline duljih lanaca u procesu u kojemu dolazi do uvođenja dvostrukih veza (Slika 2). "Naoko male strukturne razlike dviju nezasićenih masnih kiselina (NMK) uzrokuju njihovo različito ponašanje u organizmu" (Vranešić-Bender 2011). Dok nusprodukti razgradnje omega-6 masnih kiselina uzrokuju upalne procese, rast stanica tumora, zgrušavanje krvi, s druge strane omega-3 kiseline djeluju upravo suprotno. Iako su našem organizmu potrebne obje skupine masnih kiselina za normalno funkcioniranje, sve jasnije postaje da je veoma važan upravo omjer unosa ovih dviju obitelji NMKa (Vranešić-Bender 2011).



Slika 1. Kemijske strukture nezasićenih masnih kiselina (preuzeto i prilagođeno prema Vranešić-Bender 2011)



Slika 2. Shematski prikaz metabolizma esencijalnih masnih kiselina (preuzeto i prilagođeno prema Vranešić-Bender 2011)

2.1. Izvori omega-3 masnih kiselina u ljudskoj prehrani

Namirnice biljnog porijekla bogate omega-3 masnim kiselinama su sjemenke, orašasti plodovi i njihova ulja te ulje soje i repice. Glavna omega-3 masna kiselina prisutna u njima je alfa-linolenska kiselina (ALA) (Vranešić-Bender 2011). Kako bi ostvarila svoju punu funkciju u organizmu, hranom unesena ALA se mora najprije prevesti u svoje dugolančane derivate, eikozapentaensku kiselinu (EPA) i dokozaheksaensku kiselinu (DHA) (Burdge 2006). Međutim, postoji i prirodni izvor derivata ALA-e: riba i plodovi mora glavni su i najkoncentriraniji prehrambeni izvor EPA-e i DHA-e (Burdge 2006). Moderni prehrambeni proizvodi ponekad se obogaćuju omega-3 masnim kiselinama. Tako se na tržištu mogu pronaći: kruh, mliječni proizvodi, mazive masti, sokovi i drugi proizvodi obogaćeni omega-3 masnim kiselinama. Lista sastojaka navedenih na deklaraciji proizvoda otkriva sadrži li on EPA-u i DHA-a (iz ribe ili algi) ili ALA-u biljnog porijekla (iz lanenog ili repinog ulja) (Vranešić-Bender 2011).

2.2. Metabolizam omega-6-višestruko nezasićenih masnih kiselina u epdiermisu i njihovo proupalno i protuupalno djelovanje

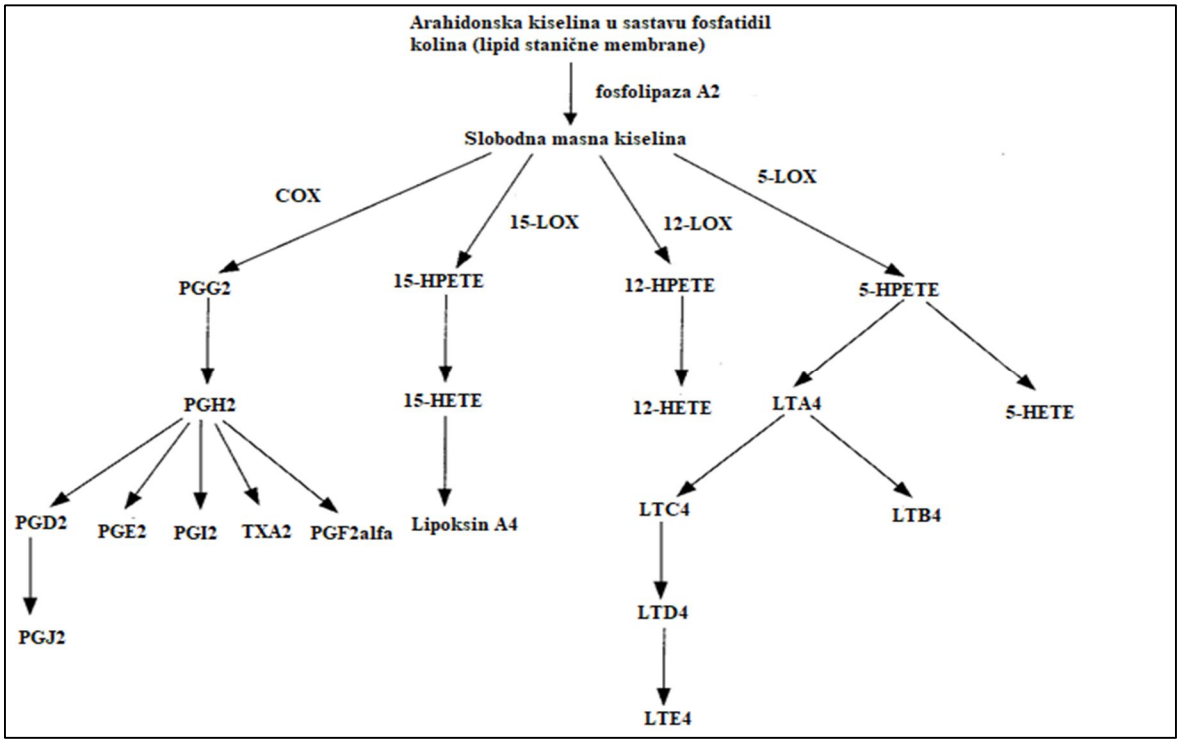
Višestruko nezasićene masne kiseline velikim se udjelom metaboliziraju u epidermisu kože. Na to nas upućuje i činjenica da dokazani nedostatak linolenske kiseline u prehrani dovodi do poremećaja proliferacije epidermisa nazvanog *ichthyosis* iliti ljuskavost koji također za posljedicu ima ekcesivan gubitak tekućine kroz pore kože. Ziboh i sur. 2000 navode da zbog nemogućnosti normalnog epidermisa da desaturira linolensku kiselinu (LA) u gama - linolensku kiselinu, ona putem 15-lipooksigenaze prelazi u 13- hidroksi-oktadekadienoičnu kiselinu koja funkcionalno potiče antiproliferativna svojstva tkiva. Kako navode Ziboh i sur. (2000) u svojim istraživanjima, postoje mnogi dokazi da je jedna od funkcionalnih uloga LA uključenost u održavanje epidermalne vodene barijere, a njen nedostatak očituje se spomenutom kožnom abnormalnošću. Podsjetimo se, membrane su zatvorene pločaste strukture sastavljene od asimetričnog lipidnog dvosloja s odijeljenom vanjskom i unutrašnjom površinom, a u koji su uložene proteinske strukture (Lovrić i Sertić 2011). U svojim pokusima Ziboh i sur. (2000) su zaključili da dodavanjem LA kiseline u prehranu u slučaju njenog manjka, te posljedičnim stvaranjem njenih metabolita, u epidermisu kože

dolazi do značajnog smanjenja upalnih i proliferativnih svojstava. Nasuprot tome, arahidonska kiselina (AA) metabolizira se putem enzima ciklooksigenaze pri čemu nastaju prostaglandini E2, F2 i D2 te putem enzima 15-lipoksigenaze uz nastajanje 15-hidroksi-eikozatetraenske kiseline: pri niskim koncentracijama, prostaglandini fukncioniraju kao modulatori normalnih fizioloških procesa kože, dok kod visokih koncentracija izazivaju i upalne procese (Ziboh i sur. 2000).

2.3. Uloga derivata višetruko nezasićenih masnih kiselina u upalnim procesima u ljudskom organizmu i upalne bolesti

Upala je dio normalnog odgovora domaćina na infekcije i ozljede. Ipak, prekomjerna ili neprikladna upala pridonosi nizu akutnih i kroničnih bolesti ljudi, a karakterizirana je proizvodnjom upalnih citokina, eikozanoida izvedenih iz arahidonske kiseline (prostaglandini, tromboksani, leukotrieni i drugi oksidirani derivati) te drugih inflamatornih agensa i adhezijskih molekula (Damjanov i sur. 2014). U dovoljno velikim količinama, dugolančane omega-3 višestruko nezasićene masne kiseline, koje se nalaze u plavoj ribi i ribljim uljima, smanjuju proizvodnju upalnih eikozanoida, citokina i reaktivnih kisikovih vrsta te ekspresiju adhezijskih molekula (Calder 2006). Dugolančane omega-3 višestruko nezasićene masne kiseline su također prethodnici obitelji protuupalnih posrednika nazvanih resolvinima (Calder 2006). Dakle, omega-3 višestruko nezasićene masne kiseline su potencijalno moćna protuupalna sredstva. Kako navode Calder (2006) i Ziboh (2000) u protekla dva desetljeća istraživanja uloge višestruko nezasićenih masnih kiselina u organizmu, posebice u upalnim procesima, nameće se hipoteza da produkti omega-6 i omega-3 masnih kiselina imaju različita, pa čak i suprotna djelovanja. Općenito, glavna veza između višestruko nezasićenih masnih kiselina i upale je da eikozanoidi, koji su među medijatorima i regulatorima upale, nastaju iz višestruko nezasićene masne kiseline od 20 ugljika kao što je arahidonska kiselina koja je tako glavni supstrat za sintezu eikozanoida (Calder 2006). Iz arahidonske kiseline mogu nastati različiti eikozanoidi uključujući prostaglandine (PG), tromboksane (TX), leukotriene (LT) i druge oksidirane derivate, što ukratko prikazuje Slika 3. Eikozanoidi, koji uključuju prostaglandine (PG), tromboksane (TX), leukotriene (LTs) i druge oksidirane derivate, nastaju iz arahidonske kiseline pomoću metaboličkih procesa ukratko prikazanih na Slici 3. Eikozanoidi su uključeni u modulaciju

intenziteta i trajanja upalnih odgovora, imaju izvore specifične za stanicu i poticaj, a često imaju učinke suprotne jedne drugima (Tilley i sur. 2001; Lewis i sur. 1990) (Tablica 1). Prema tome, ukupni fiziološki ili patofiziološki ishod upalnog procesa ovisit će o postojećim stanicama, prirodi samog stimulansa, vremenu proizvodnje i aktivnosti eikozanoida te njihovoj koncentraciji i naposlijetku, o osjetljivosti samih stanica i tkiva na iste (Calder 2006). "Nedavne studije su pokazale da PGE2 inducira ciklooksigenazu 2 (COX-2) u stanicama fibroblasta i tako nadzire vlastitu proizvodnju, inducira proizvodnju IL-6 makrofagima, inhibira 5-lipoksigenazu (5-LOX) i tako smanjuje proizvodnju 4-serije LTs i inducira 15-LOX što opet promiče nastajanje lipoksina za koje se tvrdi da imaju protuupalni učinak. Stoga, PGE2 posjeduje oba protuupalna djelovanja." (Calder 2006).



Slika 3. Općeniti put za konverziju arahidonske kiseline na eikozanoide. Ciklooksigenaza (COX) hidroksikosat-tetraenska kiselina (HETE); hidroperoksitikosatetraenska kiselina (HPETE); lipoksigenaza (LOX); leukotrien (LT); prostaglandin (PG); tromboksan (TX) (preuzeto i prilagođeno prema Calder 2006).

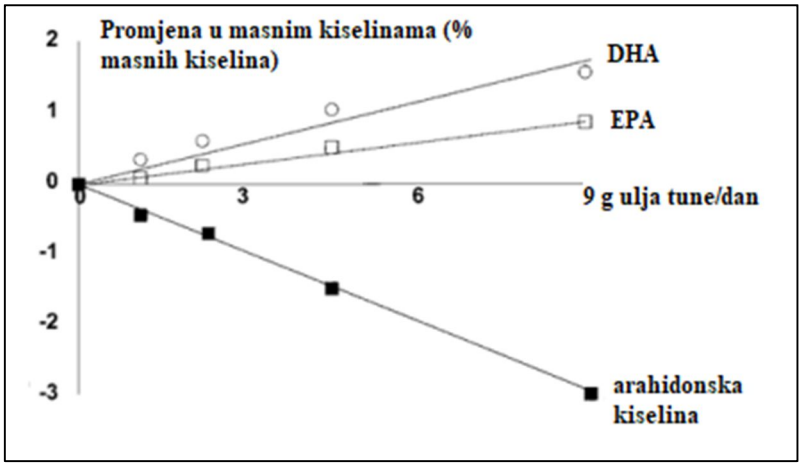
Tablica 1. Proupalni i protuupalni učinci prostaglandina E2 (PGE2) i leukotriena B4 (LTB4) (preuzeto i prilagođeno prema Calder 2006)

PGE2	LTB4
PROUPALNI UČINCI	PROUPALNI UČINCI
Potiče vrućicu	Povećava propusnost endotela krvnih žila
Povećava propusnost endotela žila	Povećava lokalni krvni protok
Potiče vazodilataciju	Kemoatatički je agens za leukocite
Uzrokuje bol nadražajem živaca	Potiče oslobađanje lizosomskih enzima
Povećava bol uzrokovanu drugim agensima	Potiče oslobađanje reaktivnih kisikovih radikala putem granulocita
Potiče proizvodnju IL-6	Potiče proizvodnju TNF-alfa, IL-1 i IL-6
PROTUUPALNI UČINCI	
Inhibira proizvodnju TNF-alfa i IL-1	
Inhibira 5-LOX	
Potiče 15-LOX	

2.4. Antagonističko djelovanje omega-3 višestruko nezasićenih masnih kiselina naspram arahidonske omega-6 masne kiseline i njenih derivata

Kao što je već ranije navedeno, antagonističko djelovanje između ove dvije skupine masnih kiselina očituje se u upalnim procesima, primarnom mjestu njihove funkcije. "Povećana potrošnja dugolančanih omega-3 višetruko nezasićenih masnih kiselina, kao što su eikozapentaenska kiselina i dodekaheksanoična kiselina, rezultira povećanim omjerom tih masnih kiselina u upalnim staničnim fosfolipidima. Ugrađivanje EPA i DHA u ljudske upalne stanice proporcionalno je njihovom unosu i djelomično je na štetu arahidonske kiseline. "(Calder 2006) (Slika 4). Prema zaključku da je tada dostupno manje supstrata za

sintezu eikozanoida iz arahidonske kiseline, Calder (2006) je dokazao da dodavanjem ribljeg ulja u ljudsku prehranu dolazi do smanjene proizvodnje PGE2, tromboksana B2, LTB4, 5-hidroksisikosatetraenska kiselina i LTE4 u upalnim stanicama.

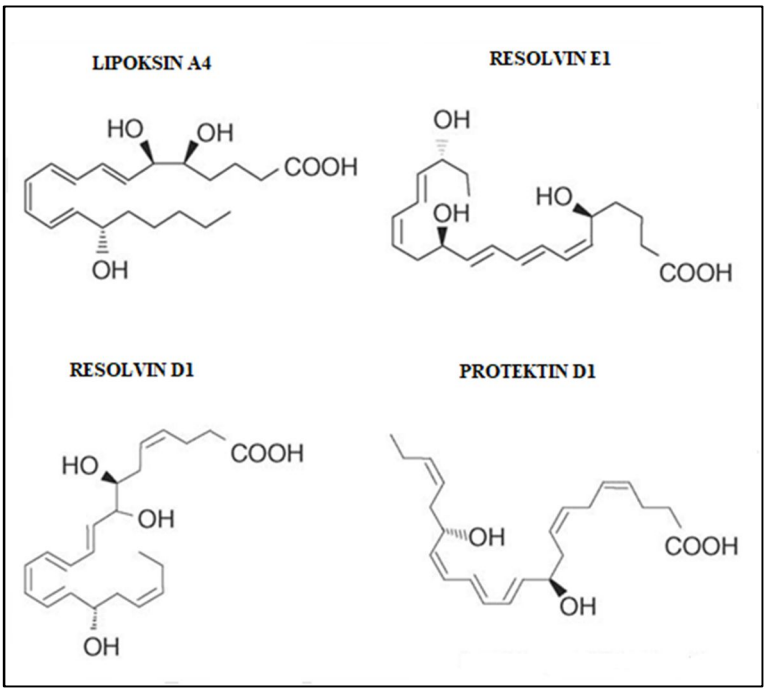


Slika 4. Odnos između potrošnje ribljeg ulja (tuna) i sadržaja masnih kiselina ljudskih neutrofila. Zdravi muški volonteri konzumirali su različite količine ulja u kapsulima 12 tjedana. Neutrofili su izolirani prije i na kraju intervencijskog razdoblja i određeni su sastavi masnih kiselina njihovih fosfolipida. Srednje promjene u omjerima arahidonske kiseline, dokozaheksaenske kiseline (DHA) i eikosapentaenske kiseline (EPA) su povezane s povećanjem potrošnje (g / d). Podaci su iz referentne veličine 20. (preuzeto i prilagođeno prema Calder 2006)

2.5. Drugi protuupalni učinci omega-3 višetruko nezasićenih masnih kiselina

Dakle, iako je ključni protuupalni učinak omega-3 masnih kiselina anatagonizacija učinaka arahidonske kiseline, one posreduju i u drugim mehanizmima istog, protuupalnog učinka. Omega-3 višestruko nezasićene masne kiseline pokazale su također protuupalni učinak kroz inhibiciju imunoloških stanica. Naime,nedavne eksperimentalne studije na životinjama izvijestile da omega-3 NMK smanjuju upalnu sintezu citokina, a osim toga, smanjile su i broj i diferencijaciju protuupalnih Th17 limfocitnih stanica te povećale broj regulatornih T stanica in vivo (Kim i sur. 2018). Nadalje, jedan od protuupalnih učinaka omega-3 masnih kiselina je i smanjenje kemoataksije leukocita (Calder 2006). Naime, ispitanicima

Calderovog istraživanja (2006) nakon uzimanja kapsula ribljeg ulja utvrđena je i smanjena kemoataksija leukocita, smanjenja proizvodnja reaktivnih kisikovih radikala i proupalnih citokina te smanjena ekspresija adhezijskih molekula. To nas upućuje na puno širi spektar djelovanja ovih masnih kiselina. Naime, kemoataksija neutrofila i monocita tada se smanjuje prema širem spektru kemoatraktanata u koje ubrajamo i LTB4 koji je leukotrien s isključivo proupalnim djelovanjem, bakterijske peptide pa i humani serum (Calder 2006). Također, mnoge studije kulture stanica pokazale su da EPA i DHA, kao produkti alfa-linolenske kiseline, mogu sami inhibirati monocitnu proizvodnju upalnih citokina IL-1 i TNF-alfa te proizvodnju IL-6 i IL-8 u endotelnim stanicama (Sperling i sur. 1993; Endres i sur. 1989; Lee i sur. 1985). Nadalje, istraživanje uloge omega-3 masnih kiselina tijekom njihove razgradnje omogućilo je identifikaciju nekoliko novih bioaktivnih produkata dobivenih od glavnih omega-3 masnih kiselina, EPA i DHA (Calder 2006). Isti su nazvani resolvini (Rvs) kao produkti interakcije rezolucije i protektini (PDs). Resolvini i protektini pokazuju snažno protuupalno, prorješavajuće, imunoregulacijsko i neuroprotektivno svojstvo, a jedinstveni po tome što imaju ulogu u mnogim ljudskim bolestima povezanim s upalom zbog svojeg primarnog djelovanja na efektorskim stanicama prirođenog imunolo š kog sustava uključujući neutrofile i makrofage. Oni igraju važnu ulogu u obrani domaćina, kao i u čišćenju tkiva i ubrzavanju rezolucije od infekcije i ozljede tkiva (Schwab i Serhan 2006). Također su identificirane i druge nove klase lipidnih medijatora koje potiskuju i ograničavaju upalni odgovor: endokanabinoid anandamid i ciklopentonski izoprostani koji potiskuju akutnu upalnu fazu inhibiranjem otpuštanja proupalnih citokina i sprječavajući stvaranje nuklearnog faktora-kB (NF -kB) transkripcijskog kompleksa (Schwab i Serhan 2006). Kao još jedna skupina derivata izvedenih iz omega-3 masnih kiselina navode se lipoksini (LX). Lipoksini su vrlo važni zbog njihove sposobnosti da promoviraju rezoluciju kontroliranjem ulaska neutrofila na mjesta upale. Oni smanjuju propusnost krvo ž ilnog sustava, a istodobno stimuliraju neflogijski unos apoptotičkih neutrofila makrofagima (Serhan i Savil 2005; Serhan, 2005). Lipoksini djeluju i kao kemoatraktanti monocita, stanica koje imaju funkciju u cijeljenju rana (Schwab i Serhan 2006). Kemijske strukture resolvina, protektina i lipoksina prikazane su na Slici 5.

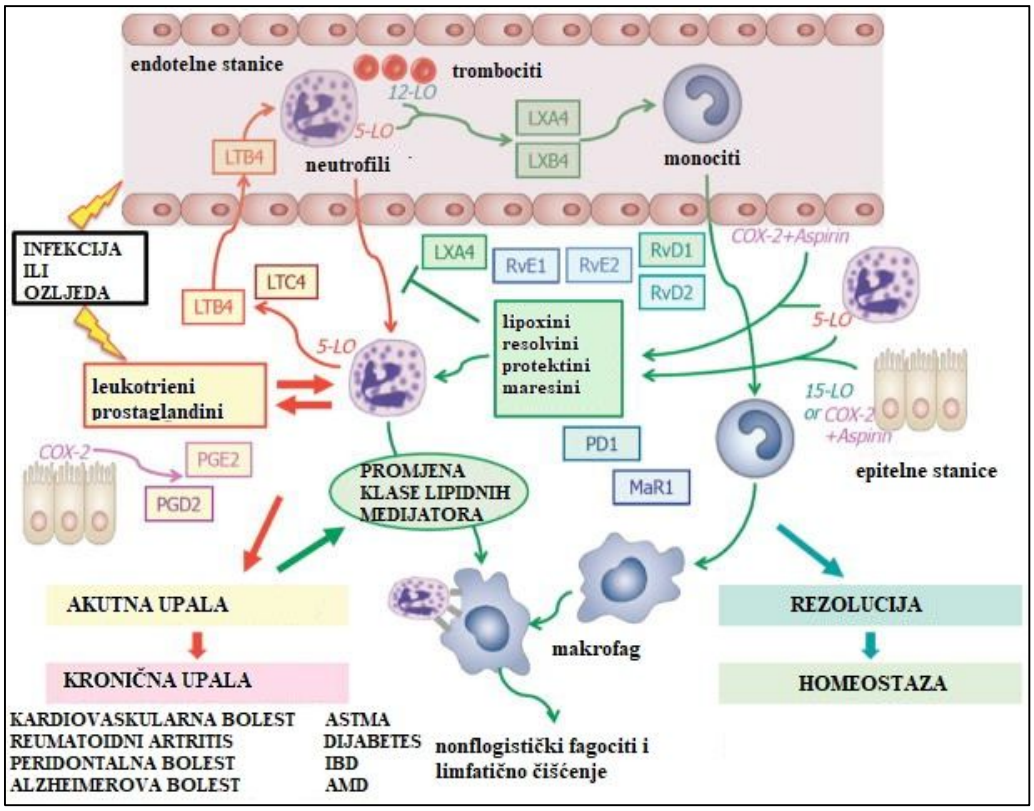


Slika 5. Glavni članovi u rezoluciji (preuzeto i prilagođeno prema Schwab i Serhan 2006).

2.6. Sinteza protuupalnog djelovanja masnih kiselina i zbivanja prilikom nastanka upalnog procesa

Kada govorimo o akutnoj upali, posebice lokaliziranoj na određenom mjestu, mjestu prodora bakterije, stranog tijela, mjestu ozljede, zaključno je da je ona dio normalnog zaštitnog odgovora domaćina na ozljedu tkiva i infekciju patogenima (Serhan i Petasis 2011). Međutim, iako je upalni odgovor na štetne podražaje uistinu oblik zaštite domaćina, ako se ne kontrolira može rezultirati širokim rasponom akutnih, kroničnih i sistemskih upalnih poremećaja (Serhan i Petasis 2011). Doista, u današnjoj modernoj populaciji neke od čestih i teških bolesti povezane su s prekomjernom, nekontroliranom ili kroničnom upalom, uključujući: kardiovaskularnu bolest, reumatoidni artritis, periodontalnu bolest, astmu, dijabetes, upalnu bolest crijeva, kao i neurološki poremećaji poput Alzheimerove bolesti i makularne degeneracije povezana sa starošću (AMD) (Serhan i Petasis 2011). "Iako je dobro utvrđeno uključivanje upalnih putova u započinjanje svih ovih bolesti, specifična uloga kojom upala pridonosi njihovoj patogenezi nije u potpunosti razjašnjena. Nedavni nalazi u kojima je rezolucija upale aktivni proces, pružili su nove uvide i stvorili nove paradigme za razumijevanje i liječenje tih stanja." (Serhan i Petasis 2011). Kako navode Serhan i Petasis

(2011) među prvim signalnim događajima nakon mikrobne infekcije ili ozljede tkiva jest otpuštanje proupalnih lipidnih medijatora, kao što su leukotrieni (LT) i prostaglandini (PG), a oni zatim pokreću niz signalnih kaskada s krajnjim ciljem uništavanja patogena i popravljanja oštećenog tkiva: biosinteza i oslobađanje leukotriena B4 (LTB4), snažnog kemotaktičkog agensa, potiče regrutiranje neutrofila u upaljeno tkivo, dok stvaranje prostaglandina E2 i D2 (PGE2 i PGD2) dodatno ubrzava upalni proces, što konačno rezultira stanjem akutne upale (Slika 6.) Iako ima bitnu, gotovo kritičnu ulogu u zaštiti domaćina, akutna upala nije održiva tijekom duljeg vremenskog razdoblja, što dovodi do kronične upale koja može biti odgovorna za patogenezu širokog raspona bolesti koje se mogu pripisati neuspjehu u obrani od patogena (Serhan i Petasis 2011). Uobičajeno, terapeutsko liječenje takvih stanja uključuje inhibiciju protuupalnih medijatora, ali u mnogim slučajevima takav pristup često nije dovoljno učinkovit (Serhan i Petasis 2011).



Slika 6. Od inicijacije akutne upale do rezolucije: Upalni odgovor na strani patogen i ozljedu tkiva i uloga specifičnih tipova stanica i specijaliziranih lipidnih medijatora u rezoluciju (preuzeto i prilagođeno prema Serhan i Petasis 2011).

2.7. Učinak omega-3 višestruko nezasićenih masnih kiselina u liječenju bolesti: reumatoidnog artritisa, upalnih bolesti crijeva i astme

2.7.1. Reumatoidni artritis

Nekoliko je studija izvijestilo o protuupalnim učincima ribljeg ulja u bolesnika s reumatoidnim artritisom (Calder 2006). Reumatoidni artritis je autoimuna bolest obilježena kroničnom upalom sinovijalne membrane koja obavija zglobove, što dovodi do progresivnog uništenja kostiju i hrskavice (Klaerski i sur. 2009). Upalu karakterizira oticanje i bolnost te jutarnja ukočenost zgolobova uslijed perzistentnog sinovitisa što posljedično vodi do funkcionalne manjkavosti i koštanih erozija (Vrhovac i sur. 2011) Pretpostavlja se da reumatoidni artitis nastaje kao posljedica imunološkog odgovora na neki infektivni agens ukoliko su osobe genetski predisponirane (Vrhovac i sur. 2011). "Ono što se krije u pozadini bolesti jest infiltracija sinovije aktiviranim makrofagima, T-limfocitima i plazma stanicama te povećana proliferacija stanica sinovijske ovojnice,odnosno ovojnice koja obavija zglob, a navedene upalne stanice potiču proizvodnju ili proizvode upalne medijatore, kao što su TNF-alfa, IL-1, IL-6, IL-8 te čimbenik stimulacije granulocitno-makrofagnog sustava (GM-CSF) kroz dulje vrijeme, dok kod trenutno aktivnog upalnog procesa prisutna je i povećana koncentracija PGE2, LTB4 i faktora aktivacije trombocita "(Calder 2006). Posebice se u nastanku upale u reumatoidnom artritisu ističu pomočnićki Th17 limfociti koji proizvode IL-17, proupalni medijator, a bivaju potaknuti makrofagnom proizvodnjom IL-6 i IL-23. IL-17 inducira nastanak i opstanak upale potičući infiltraciju zglobnog prostora upalnim stanicama (Kim i sur. 2018). Stoga, temelj terapije bio bi smanjiti aktivnost ciklooksigenaze i njenih proupalnih produkata (Calder 2006) za što se koriste nesteroidni protuuplani lijekovi koji blokirajući ciklooksigenazu smanjuju proizvodnju PT i TX ostvarujući na taj način protuupalni i analgetički učinak (Vrhovac i sur. 2011), Također, kako je povišena koncentracija kemoaktraktivnih molekula za leukocite, kao što su E-selektin, VCAM-1 i ICAM-1, njihova blokada antitijelima reducirat će tkivnu infiltraciju leukocitima (Calder, 2006) Nadalje, kako smo većspominjali korisne učinke ribljeg ulja,

odnosno unosa omega-3 masnih kiselina, ovo je primjer gdje njihov učinak možemo primijeniti na stvarnoj bolesti. Unosom tih masnih kiselina u usporedbi s onima iz biljnog ulja, ustanovljeno je da je EPA imala izrazit utjecaj na smanjenju proizvodnju LTB4 u neutrofilima i monocitima, na smanjenju monocitnu proizvodnju IL-1, na smanjenje koncetracije C- reaktivnog proteina u serumu kao biljega upalnog procesa u organizmu te na ukupnu normalizaciju kemoataktičkog odgovora (Calder 2006).

2.7.2. Upalne bolesti crijeva

Ulcerozni kolitis i Chronova bolest upalne su bolesti koje zahvaćaju probavni trakt. Kod ulceroznog kolitisa pretežito je zahvaćena sluznica debelog crijeva, dok s druge strane, kod Chronove bolesti može biti zahvaćen bilo koji dio probavnog trakta, od jednjaka do anusa (Vrhovac i sur. 2008; Calder 2006). U obje bolesti, crijevna sluznica infiltrirana je povišenim koncentracijama upalnih citokina i eikozanoida kao što je LTB4 (Calder 2006). Calder (2006) navodi da utvrđena uloga eikozanoida izvedenih iz arahidonske kiseline u patofiziologiji upalnih bolesti crijeva upućuje na to da visok unos hranjivih tvari bogatih omega-6 masnim kiselinama može igrati ulogu u uspostavljanju ili održavanju bolesti aktivnom. "... povećana učestalost Crohnove bolesti u Japanu bila je značajno povezana s povećanjem omjera omega-6 do omega-3 višestruko nezasićenih masnih kiselina u prehrani" (Calder 2006). Tada je predloženo da prehrana bogata omega-6 masnim kiselinama igra bitnu ulogu u nastanku ovih upalnih procesa, a da se možebitno može regulirati dodatkom omega-3 masnih kiselina i njihovim protuupalnim djelovanjem. Isto je i dokazano u eksperimentalnim dijetama s dodatkom ribljeg ulja kod bolesnika oboljelih od upalnih bolesti crijeva, a rezultati su potvrdili hipotezu: smanjena je neutrofilna ekspresija LTB4, produkcija PGE2 i tromboksana B2 u sluznici debelog crijeva te proizvodnja PGE2 u krvnim mononuklearnim stanicama (Calder 2006).

2.7.3. Astma

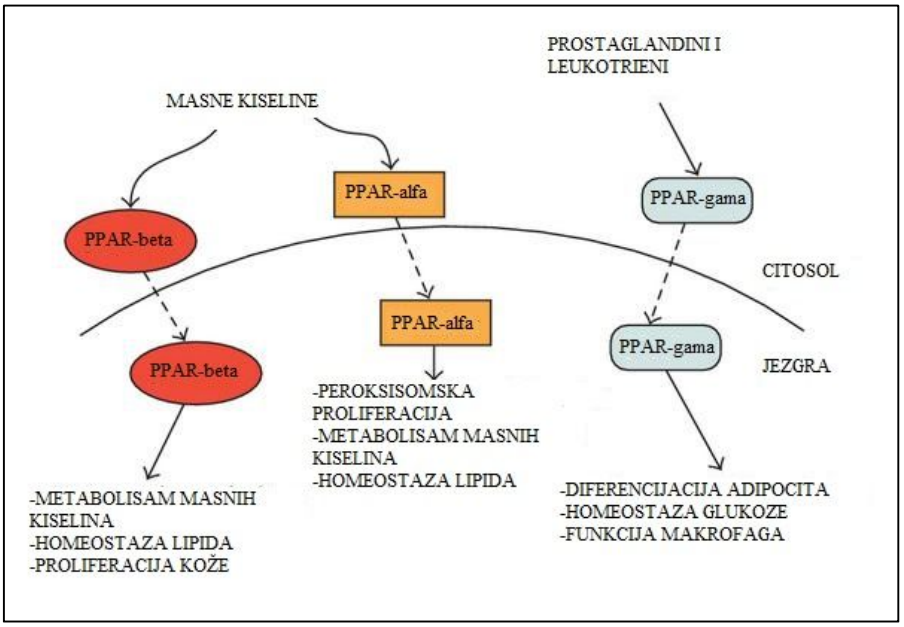
Bronhalna astma je bolest praćena povećanom reaktivnošću traheobronhalnog stabla, karakterizirana bronhalnim spazmom, a s obzirom na patogenezu dijeli se na egzogenu i endogenu astmu (Vrhovac i sur. 2008). Stanice koje posreduju u upali u egzogenoj astmi, primjerice mastociti, proizvode eikozanoide poput PGD2, LTB4, LTC4, LTD4 i LTE4 dobivene od arahidonske kiseline, a za koje se vjeruje da su glavni posrednici astmatske bronhokonstrikcije (Vrhovac i sur. 2008; Calder 2006). Sam se proces zbiva u dvije faze: prilikom rane faze otpuštaju se već stvoreni i pohranjeni upalni medijatori, dok se u kasnoj fazi započinje sinteza novih, posebice navedenih LTB4 s učinkom kemoataksije za neutrofile i bazofile, te LTD4 i LTE4 koji imitiraju histaminske učinke (Vrhovac i sur. 2008). Prilikom analize bolesnika s astmom, otkrivene su čak četiri serije leukotriena (LT) u krvi, bronhoalveolarnom ispirku i urinu (Calder 2006). S obzirom na već poznatu ulogu arahidonične kiseline i njenih derivata, eikozanoida, možemo zaključiti da je PGE2 također uključen u razvoj upale putem regulacije razvoja pomoćničkih T-limfocita koji zatim potiču stvaranje imunoglobulina E od strane B-limfocita. Imunoglobulin E, naime, smatra se glavnim medijatorom alergijskih reakcija kao što je astma (Calder 2006). S vremenom, zbog toga se razvila ideja da je povećan unos omega-6 masnih kiselina odigrao uzročnu ulogu u povećanoj incidenciji astme (Calder 2006). Shodno tome, suprotnu aktivnost, odnosno dobrobit bi mogle imati omega-3 masne kiseline i njihovi produkti. "Nekoliko je studija izvijestilo o protuupalnim učincima ribljeg ulja u bolesnika s astmom, kao što je smanjena proizvodnja serije LT i leukocitna kemotaksija. Nekoliko kontroliranih ili otvorenih nalaza ribljeg ulja pokazalo je kliničku korist ribljeg ulja;..." navodi u svojem radu Calder (2006).

2.8. Omega-3 višestruko nezasićene masne kiseline i moguća antikancerozna svojstva

Kako su omega-3 višestruko nezasićene masne kiseline pokazale protuupalna djelovanja i to inhibicijom citokina kao što je TNF-alfa, valjalo je ispitati njihova danja djelovanja kao i mogućnost antitumorske terapije. Naime, TNF-alfa jedan je ključnih upalnih citokina koji aktivirajući određene enzime poput metaloproteinaze-9 (MMP-9) omogućuje tumorski rast (Kim i sur. 2008). Funkcija MMP-9 jest proteolitička razgradnja proteina izvanstaničnog

matriksa, posebice kolagena tip III i IV te elastina, dok također ima ulogu u razvoju, remodeliranju tkiva i upalama (Kim i sur. 2008). Kako navode Kim i sur. (2008) da bi se aktivirala metaloproteinaza, potrebni su faktori transkripcije poput aktivatora proteina-1 (AP-1) i nuklearnog faktora kappa B (NF-kB), a upravo TNF-alfa aktivira navedene transkripcijske faktore, posebice NF-kB koji tada biva fosforiliran kinazama (IkB-kinaza, IKK) što ga šalje na put razgradnje ovisne o ubikvitinu i zatim se oslobodi aktivni oblik NF-kB transkripcijski faktor s mogućnošću translokacije u jezgru i djelovanja na gensku transkripciju. Osim toga, TNF-alfa ima mogućnost aktivirati i mitogenom aktiviranu protein kinazu poput fosfatidilinozitol-3-OH kinaze (PI3K) kao i njezine nizvodne protein kinaze B (Akt kinaza), a sama Akt je potrebna za aktivaciju NF-kB kroz više mehanizama: TNF-a aktivira Akt koja fosforilira i aktivira IKKa a time se potiče funkcija NF-kB (Kim i sur. 2008). S obzirom na navedeno, uloga omega-3 nezasićenih masnih kiselina u inhibiciji TNF-a je značajna. Bitnu ulogu u regulaciji tog procesa ima eikosapentaenska kiselina (Kim i sur. 2008). EPA inhibira aktivaciju NF-jB induciranu faktorom nekroze tumora (TNF) -a ili lipopolisaharidom (LPS) u različitim stanicama. Iako točan mehanizam još nije razjašnjen, smatra se da EPA inhibira TNF-a induciranu MMP-9 ekspresiju inhibicijom aktiviranja p38, p65 i Akt (protein kinaze B) (Kim i sur. 2008). Nadalje, masne kiseline i njihovi metaboliti vežu i aktiviraju peroksisom proliferator-aktivirajuće receptore (PPARs) (Harmon i sur. 2011). Peroksisom proliferator-aktivirani receptori (PPARs) pripadaju obitelji ligand-aktiviranih nuklearnih receptora koji uključuju receptore za estrogen, tiroidni hormon i glukokortikoidne receptore. Obitelj PPAR sastoji se od tri podtipa, a svaki je kodiran s tri odvojena gena: PPAR-α (NR1C1), PPAR-β/δ (NR1C2) i PPAR-y (NR1C3). (Harmon i sur. 2011). Harmon i sur. (2011) navode da različite razdiobe tkivnih podtipova PPAR-ova i jedinstveni džepovi za vezanje liganda pokreću odvojene, ali često komplementarne obrasce ekspresije gena kao odgovor na PPAR ligande. Proces opisan u navedenom radu (Harmon i sur. 2011.) teče ovako: PPAR aktivacija događa se nakon povezivanja srodnih sintetskih ili endogenih liganda na ligand-vezujuću domenu (LBD); zatim aktivirani PPAR heterodimerizira s retinoidnim X receptorima (RXRs), drugom klasom nuklearnog receptora, koji se nakon toga vežu na heksamerske direktno ponavljajuće peroksisom-proliferator odgovarajuće elemente (PPRE) i vrbuju komplekse koaktivatora da podupru ekspresiju ciljnih gena. PPAR-ovi također posreduju ligand-ovisnu represiju upalne ekspresije gena kroz vezu s kompleksima ko-represor proteina. Poznato je da PPAR-ovi tako reguliraju ekspresiju raznovrsnog niza genskih produkata koji su uključeni u regulaciju homeostaze

lipida i glukoze, staničnu proliferaciju i diferencijaciju, modulaciju upalnog odgovora i apoptozu (Harmon i sur. 2011).



Slika 7. Sastavnice i signalni put PPAR-a. (preuzeto i prilagođeno prema Web 1)

Gotovo svi nuklearni receptori dijele strukturnu sličnost koja se sastoji od konzervirane DNK-vezujuće domene (DBD) i ligand-vezujuće domene (LBD) (Mangelsdorf i sur. 1995). Strukturalne sličnosti PPAR podtipa doprinose djelomičnom preklapanju funkcije PPAR-ova u različitim tkivima (Harmon i sur. 2011; Lee i Hwang 2002). U hepatocitima, PPAR-α pozitivno regulira β-oksidaciju, ketogenezu i glukoneogenezu masnih kiselina, istodobno suzbijajući katabolizam aminokiseline i upalne reakcije, dok ima protuupalnu ulogu u stanicama glatkog mišićja i vaskularnim endotelnim stanicama (Harmon i sur. 2011; Lee i Hwang 2002). PPAR-β/δ igra ulogu u metabolizmu lipida, oksidaciji masnih kiselina i rasipanja energije, te ima i protuupalno djelovanje. PPAR-γ je esencijalni modulator diferencijacije masnih stanica i skladištenja lipida te ima važnu protuupalnu ulogu u makrofagima i drugim tkivima. PPAR-γ također pridonosi osjetljivosti stanica na inzulin, djelomično kroz regulaciju adiponektina, adipo (citokina) koji povećava osjetljivost na inzulin (Harmon i sur. 2011)). Istraživanja na miševima pokazala su da PPAR-γ ligandi inhibiraju rast tumorskih stanica inducirajući apoptozu i in vitro i in vivo (Lee i Hwang 2002). Međutim, postoje kontradiktorni rezultati da PPAR-γ ligandi povećavaju učestalost i

veličinu tumora debelog crijeva. Stoga, uloga PPAR-γ kao promotora ili supresora tumorskog rasta ostaje kontroverzna (Lee i Hwang 2002). "Nedavno je pokazano da je ekspresija PPAR-δ povećana u mnogim slučajevima kolorektalnog karcinoma, dok nije došlo do povećanja ekspresije PPAR-γ ." (Lee i Hwang 2002). Ovi rezultati koje navode Lee i Hwang (2002) zapravo nam sugeriraju da antagonisti umjesto agonista PPAR-δ mogu imati učinak na supresiju tumora. Iako se masne kiseline općenito smatraju PPAR agonistima, došlo je do značajnih varijacija u objavljenim istraživanjima (Lee i Hwang 2002) prije svega kada govorimo o jačini djelovanja različitih tipova masnih kiselina na aktivnost vezanja liganda na PPAR i transaktivaciji PPRE. Primjerice, pokazano je da, linoleinska kiselina i arahidonska kiselina imaju afinitet za vezanje na PPARc , no ne potiču aktivaciju i transkripciju putem istog podtipa receptora (Lee i Hwang 2002). Međutim: " Sve višestruko nezasićene masne kiseline (omega-3; omega-6) stimuliraju transaktivaciju PPRE u ljudskim hepatocitima (HepG2), iako omega-3 višestruko nezasićene masne kiseline potiskuju stimulirajući učinak u usporedbi s omega-6 i omega-9 masnim kiselinama u stanicama humanog karcinoma dojki (MCF-7)." (Wolfrum i sur, 2001). Stoga, još uvijek nije jasno djeluju li masne kiseline kao agonisti ili antagonisti za ekspresiju PPAR reguliranih gena, ali potencijal za moguću antitumorsku terapiju ovim signalnim putevima preko kontrole unosa određenih aminokiselina je velik (Lee i Hwang 2002).

2.9. Debljina i utjecaj nezasićenih masnih kiselina na pretilost

"Da bismo istražili potencijal slobodnih masnih kiselina na podupiranje upale putem makrofaga, izložili smo U937 makrofage fiziološkim koncentracijama (150 uM) slobodnih masnih kiselina. Palmitinska kiselina (PA), prevladavajuća zasićena slobodna masna kiselina oslobođena iz masnog tkiva, ali ne nezasićena FFA, inducira povećanje ekspresije gena 6 puta ($p < 0,05$) za IP-10 (gama interferonom iducirani protein). PA također inducira dvostruko povećanje ($p < 0,05$) aktivnog NF-kB, a dva strukturno različita NF-kB inhibitora učinkovito blokiraju PA-induciranu ekspresiju gena IP-10. Ovi rezultati upućuju na to da povišene koncentracije PA obično prisutne u pretilim i osobama ovisnim o inzulinu mogu povećati ekspresiju IP-10 posredovanu NF-kB u makrofagima. Ovi događaji zauzvrat mogu dovesti do sve jače izražene kronične upale." (Laine i sur. 2007). Navedeno su opisani rezlutati istraživanja koje su proveli Laine i sur. (2007) uz hipotezu da zasićene masne

kiseline poput palmitinske pogoduju upalnom procesu, dok s druge strane, nezasićene masne kiseline suprimiraju isti. No, zašto govoriti o pretilosti kao upalnom procesu? Naime, mnogi proupalni čimbenici potječu iz makrofaga, stromalnih stanica koje su inducirane povećanom ingestijom zasićenih masnih kiselina, a shodno tome, dolazi i do njihove smanjene ekspresije protuupalnih čimbenika (Nishimura 2009). "Nedavne studije su pokazale da pretilost izaziva kroničnu lokalnu upalu u masnom tkivu i da su stanice urođenog imunološkog sustava, osobito makrofagi, ključni u upalnom procesu u masnim stanicama i sistemskoj metaboličkoj abnormalnosti." (Nishimura 2009). Spomenuti IP-10 član je kemokinske obitelji, a osim makrofaga proizvode ga i monociti i limfociti. Njegove povišene razine u ljudskom serumu vrlo često nalazimo kod nekih već spominjanih upalnih bolesti kao što je reumatoidni artritis, ali i kod HIV infekcije i ateroskleoze (Laine i sur. 2007). Nedavne studije pokazale su i njegovu povećanu vrijednost u plazmi u ranim fazama dijabetes melitusa tipa 1 i 2, što može uputitit na to da isti može biti uzročni faktor u razvoju navedenih stanja ili barem posljedica njihove patologije (Herder i sur. 2006; Xu i sur. 2005; Nicoletti i sur. 2002) Nadalje, navodi se njegova uloga kao kemoatraktanta za limfocite i monocite (Dufour 2002), uloga u povećanju adherencije upalnih stanica na endotelne, ali i uloga u suzbijanju angiogeneze (Romagnani i sur. 2004; Neville i sur. 1997). "Ukratko, ova studija opisuje povećanu proizvodnju IP-10 u humanim makrofagima izloženim relevantnim fiziološkim koncentracijama zasićenih masnih kiselina, a pokazala je da je ova aktivacija zahtijevala NF-kB aktivnost. Koncentracije PA potrebne za izazivanje tog odgovora bile su usporedive s razinama koje bi inače bile prisutne u inzulinski rezistentnih osoba." (Laine i sur. 2007). Upravo navedeni učinci IP-10 povezuju s upalnim procesima, što se posebice može smatrati važnim za upalnu bolest krvnih žila, aterosklerozu i povećanu incidenciju moždanog udara u pretilih osoba (Laine i sur. 2007).

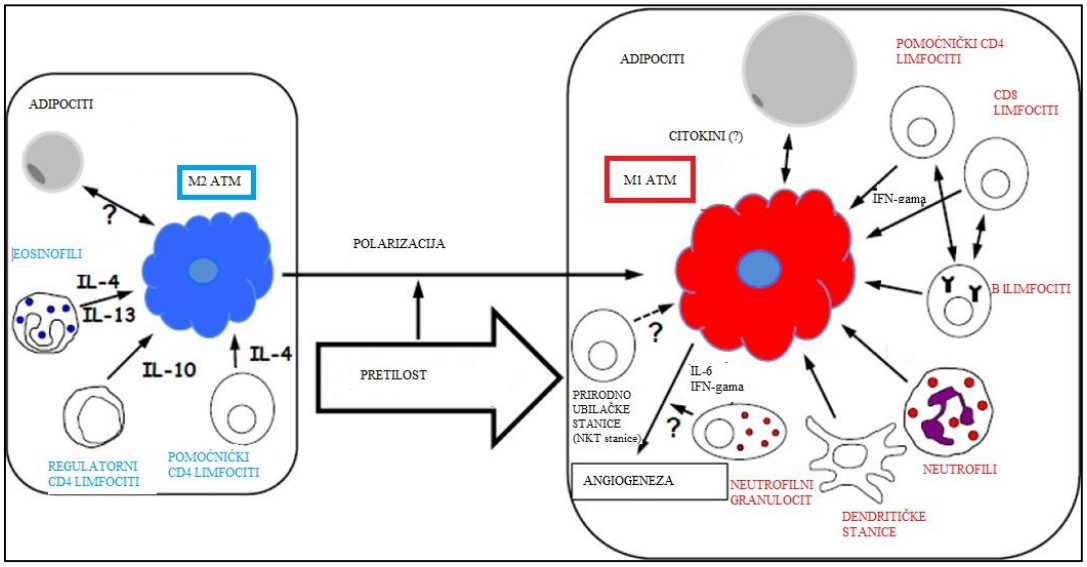
2.10. Upalne reakcije u masnom tkivu u korelaciji s razvojem dijabetes mellitusa tipa 2

"Pretilost i upala su visoko integrirani procesi u patogenezi inzulinske rezistencije odnosno dijabetesa tipa 2 (T2DM) i kardiovaskularnih bolesti. Iako je jasno da su prehrambene navike ključne odrednice u razvoju pretilosti povezane s T2DM, dokazi u nastajanju identificiraju različita križanja između metaboličkih i upalnih procesa tijekom takve patogeneze."

(Youseff-Elabd 2012). Postoji potrvđena teorija da je postprandijalna hiperglikemija snažno povezana s vaskularnim komplikacijama. Naime, u nekoliko studija identificirana je uloga glukotoksičnosti u oksidativnom stresu i kasnijoj indukciji upalnih citokina, kemokina, reaktivnih kisikovih radikala i nuklearnog faktora -kB, koji uključuje aktivaciju regulatorne molekule NFκB, I kappa B kinaze (Dandona i sur. 2007; Ceolotto i sur. 1999). Istraživanja su također primijetila da slobodne masne kiseline imaju potencijal za aktivaciju prirođenih putova imunološke signalizacije, što ukazuje na uzročnu ulogu glukoze i zasićenih masnih kiselina u patogenezi T2DM, putem inicijacije tih upalnih procesa (Youseff-Elabd 2012). Prema Youseff-Elabd (2012) postoji tzv teorija o adipocitikonima, proupalnim citokinima koji se luče iz masnih stanica, a imaju ulogu u signalizaciji nutritivnog statusa organizma. "Identifikacija urođenih imunoloških receptora - toll-like receptori (TLRs) - na humanim i mišjim adipocitima - i njihova aktivacija bakterijskim i gljivičnim patogenima podupire teoriju da adipociti imaju urođeni imunitet. U uvjetima kao što su pretilost i T2DM, postoje temeljni supklinički upalni procesi, koji masno tkivo čine središnjim mjestom infiltracije makrofaga, čime se povećava potencijalni upalni odgovor iz ovog tkiva." (Youseff-Elabd 2012). U nekoliko posljednjih godina, studije su pokazale da zasićene masne kiseline (SFAs) djeluju kao ligandi za nekoliko članova TLR-a, što dovodi do aktivacije navodnih upalnih puteva (Lee i sur. 2001; Lee i Hwang 2006,). Također, i sama hiperglikemija posreduje u upalnom odgovoru, čije se trajanje može produljiti i dugo vremena nakon inicijalne povrede - fenomen nazvan "metabolička memorija"(Youseff-Elabd 2012). Na taj način, prema zaključcima u radu Youseff-Elabd (2012) postprandijalno povećanje glukoze u krvi i lipida povećava oksidativni stres, upalu i proizvodnju slobodnih radikala, koji mogu imati izravan utjecaj na adipozne stanice, kao i na endotel. Upravo navedene studije pokazale su da se s upalom povezane komplikacije mogu pojaviti i mnogo godina kasnije kao posljedica inicijalne povrede u kombinaciji s naknadnim događajima. Stoga, vrlo važnu ulogu igra prehrana koja u potencijalnih dijabetičara može dovesti do "...gotovo neprekidnog povećanja glukoze i SFA..." (Youseff-Elabdd 2012), što može imati izravan utjecaj na upalni odgovor od strane masnog tkiva. Dakle, masno tkivo bi postalo izvor upalnog odgovora zbog izloženosti glukozi i zasićenim masnim kiselinama (Youseff-Elabd 2012). Navedena studija (Youseff-Elabd 2012) bavila se hipotezom da kronično prekomjerno uzimanje glukoze i zasićenih masnih kiselina može izazvati dugoročne štetne učinke tako što će dovesti do aktivacije urođenog imunološkog odgovora unutar ljudskog masnog tkiva. Naravski rečeno:" ... kronična ili oscilirajuća razina glukoze i SFA može aktivirati signalni put TLR4 / NFκB u adipoznom tkivu, što dovodi do proizvodnje nizvodnih proinflamatornih

adipocitokina." (Youseff-Elabd 2012). Radi boljeg razumijevanja nastanka inzulinske rezistencije kao posljedice pretilosti i uloge masnih kiselina u tom procesu, poželjno je prvo detljanije objasniti kako nastaje sam upalni proves u masnim stanicama.

Glavni stanični igrači u upali su imunološke stanice koje se mogu grubo podijeliti na proupalne i protuupalne stanice čija relativna ravnoteža i funkcije čvrsto nadziru upalne procese (Lee i Lee 2014). Primjerice, kada su stanice zaražene stranim bakterijama ili virusima, signali opasnosti koje proizvode ove zaražene stanice detektiraju se nadzorom imunoloških stanica, naročito neutrofila.. (Lee i Lee 2014). Zatim neutrofili migriraju na mjesto infekcije gdje proizvode niz kemokina koji regrutiraju druge imunološke stanice. Najprije se regrutiraju makrofagi, a zatim limfociti. Te infiltrirane stanice zatim ubijaju i uklanjaju zaražene stanice, nakon čega se upala smiruje i počinje cijeljenje tkiva. Na kraju, B-limfociti posreduju prijelaz iz urođene imunosti na stečenu imunost, odnosno stvara se imunološka memorija (Lee i Lee 2014). Sažet prikaz zbivanja tijekom upale u masnom tkivu prikazan je na slici 8. Drugi oblik upale jest sterilna upala, odnosno upala koja nije izazvana infekcijom. U tom slučaju, navodi se (Lee i Lee 2014) da su stanice ubijene pomoću nekroze i proizvode molekularne čimbenike povezane s oštećenjem (DAMPs), kao što su HMGB1 i dsDNA, koji se vežu na čimbenike prepoznavanja receptora (PRR), kao što su TLR, čime se inicira upala stoga se upala često karakterizira povećanim razinama citokina u cirkulaciji i na lokalnim mjestima upale uz povećanje broja infiltriranih imunoloških stanica na mjestima upale. Akutna upala često se definira kao prisutnost neutrofila na mjestima upale, dok se kronična upala općenito definira kao infiltracija makrofaga u upaljeno tkivo (Lee i Lee 2014). Ključna funkcija makrofaga je zaštita tijela od infekcije uklanjanjem zaraženih stanica putem fagocitoze i ubijanjem zaraženih stanica putem citokina.. Dok se ta funkcija fagocitoze rijetko uzima u obzir kod upale izazvane pretilošću, ona može igrati puno veću ulogu jer je to ključna funkcija u cijeljnju rana i preoblikovanja tkiva koja se javlja nakon rezolucije upale (Lee i Lee 2014). "Vjeruje se da makrofagi igraju važnu ulogu u regulaciji kronične upale, uglavnom zbog njihove snažne sposobnosti za proizvodnju citokina. U većini kroničnih bolesti, makrofagi proizvode kemokine koji regrutiraju druge imunološke stanice u lokalna upalna mjesta; oni također proizvode pro-upalne citokine koji polariziraju i aktiviraju druge imunološke stanice. Međutim, u nekim slučajevima, makrofagi također pokazuju protuupalna svojstva." (Lee i Lee 2014).



Slika 8. Uloga imunoloških stanica u masnom tkivu u razvoju upale izazvane pretilošću. Plava boja predstavlja stanice koje potiskuju upalu, dok crvena predstavlja stanice koje potiču upalu (preuzeto i prilagođeno prema Lee i Lee 2014).

Iako upala izazvana pretilošću je slična upalama u klasičnom imunitetu na mnoge načine, također se razlikuje od potonjeg, budući da je riječ o upali koja proizvodi znatno niže razine cirkulirajućih citokina (Lee i Lee 2014). Također, upala u masnom tkivu se smatra kroničnom upalom jer zahtijeva relativno dugo liječenje dijetama prije nego što promjene postanu jasno vidljive u masnom tkivu, na koje pretilost i njome uzrokavana upala, za razliku od ostalih tkiva koja reagiraju na inzulin, ima takoreći najozbiljnije posljedice (Lee i Lee 2014). Doista, upala izazvana pretilošću posebno podsjeća na upalu zapaženu u aterosklerozi, što je jedna od komplikacija metaboličkog sindroma zajedno s rezistencijom na inzulin i regulacijom lipida (Lee i Lee 2014). Prema tome: “ upala uzrokovana pretilošću može biti drugačija vrsta upale, a to je posljedica prekomjerne prehrane i stresnih putova koji uzrokuju abnormalnu metaboličku homeostazu (npr. visoke razine lipida, FFA, glukoze ili ROS).” (Lee i Lee 2014).

2.11. Ateroskleroza i protuupalni učinci omega-3 višestruko nezasićenih masnih kiselina u upalnoj bolesti krvnih žila

"Razvoj ateroskleroze uključuje kronični upalni odgovor koji proizlazi iz interakcija među modificiranim lipoproteinima, monocitima induciranih makrofaga, T-stanica i arterijskih endotelnih stanica. Aktivirani leukociti i endotelne stanice, zajedno s rezidentnim makrofagima i novim regrutiranim monocitima, proizvode proupalne citokini uključujući interleukin (IL) -1, IL-6 i faktor tumorske nekroze (TNFa)." (Ross 1999,). Ishibashi i sur. (1990) primijetili su da IL-1b pojačava unos kolesterola u makrofagima povećavanjem broja receptora za oksidirani oblik LDL-a (*eng. low density lipoprotein*, lipoprotein male gustoće), što rezultira stvaranjem pjene. Nedavni epidemiološki podaci ukazali su na korisne učinke a-linolenske kiseline (ALA) na smanjenje rizika od smrti od koronarne bolesti (Brouwer i sur. 2004) te na moguće smanjenje kalcificiranog aterosklerotskog plaka u koronarnim arterijama (Djousse i sur. 2005). Također, u kontroliranom kliničkom istraživanju, Zhao i sur. (2005) su izvijestili da ALA u prehrani smanjuje serumske lipide, lipoproteine i upalne kardiovaskularne čimbenike rizika u muškaraca i žena s hiperkolesterolemijom. Kako se navodi, prehrana bogata ALA-om (6.5% energije (en) smanjila je proizvodnju tri upalna citokina, IL-6, IL-1b i TNFa u mononuklearnim stanicama periferne krvi (PBMC) u usporedbi s prosječnom američkom prehranom (Zhao i sur. 2005). Zhao i sur. (2005) navode da je upravo to istraživanje poslužilo da se zaključi kako izloženost endotela određenim nezasićenim masnim kiselinama izravno utječe na metabolizam endotelnih stanica. Omega-3 masne kiseline, DHA i u manjoj mjeri, EPA inhibiraju rane aterogene događaje redukcijom citokin-inducirane ekspresije pro-aterogenih i proupalnih proteina u endotel, dok linolna kiselina ima protuupalni učinak smanjujući proizvodnju upalnih medijatora u koje ubrajamo prostaglandin E2, IL-6, IL-1b, TNFa te dušikov oksid (Zhao i sur. 2005). Zanimljivost u molekularnim događajima je da ulogu u aterosklerozi imaju i dva već prije spominjana čimbenika, NFkB i PPAR-γ. Naime, aktivacija čimbenika transkripcije nuklearnog faktora kappa B (NFkB) povezana je s progresijom aterosklerotskog procesa tako što dovodi do povećanja ekspresije gena za citokine: aktivirani NF-kB i njegovi ciljani geni nalaze se unutar nastalog aterosklerotskog plaka. (Zhao i sur. 2005). Drugi transkripcijski faktor kojeg spominju u istraživanju (Zhao i sur. 2005) jest nuklearni receptor PPAR-γ koji također ima ulogu u akutnoj kontroli upale. PPAR-γ je pokazao potencijalna protuupalna i anti-aterogena svojstva u monocitima, makrofagima, endotelnim stanicama i vaskularnim glatkim mišićnim

stanicama tako što smanjuje oslobađanje citokina: IL-6, IL-1 i TNF-a u cirkulaciju. (Zhao i sur. 2005) Shodno navedenome, Zhao i sur. (2005.) zaključili su da budući da su višestruko nezasićene masne kiseline (PUFA) i njihovi metaboliti ligandi za PPAR-γ, moguće je da upravo one imaju protuupalne učinke aktivacijom PPAR-γ. U istoj studiji (Zhao i sur. 2005) Zhao je pokušao odgnonetnuti mehanizme kojima ALA smanjuje proizvodnju upalnih citokina. Zhao i sur, (2005) u istraživanje su uvrstili tri različite klase PUFA: linoleinsku kiselinu (LA), ALA i DHA i usporedili njihove učinke na upalni odgovor u ljudskim monocitima i aktivaciju NF-kB i PPAR-c sustava, s učincima zasićene masne kiseline, palmitinske kiseline. "Ova studija pokazuje da su tri višestruko nezasićene masne kiseline, LA, ALA i DHA, bez obzira na njihovu n-3 ili n-6 seriju, smanjile LPS stimuliranu proizvodnju IL-6, IL-lb i TNFa na u dozi ovisan način. To je važno jer unapređuje naše razumijevanje kako PUFA, posebno omega-3 masne kiseline, smanjuje upalu." (Zhao i sur. 2005). Navedeni inhibicijski učinci povezani su sa smanjenjem ekspresije gena za spomenute citokine, a indukcija tih gena koji kodiraju upalne medijatore, tj. proupalne citokine, kemokine i molekule stanične adhezije, može inicirati adheziju leukocita ili monocita na endotel i zatim njihovu infiltraciju u stijenku krvne žile, čime se potiče razvoj ateroskleroze (Zhao i sur. 2005).

3. ZAKLJUČAK

Upala je sastavni dio niza akutnih i kroničnih ljudskih bolesti, koje su karakterizirane srodnim upalnim citokinima, eikozanoidima izvedenim iz arahidonske kiseline, drugim upalnim medijatorima i adhezijskim molekulama (Calder 2006). Dugolančane masne kiseline imaju sposobnost i smanjiti proizvodnju pro-upalnih medijatora, posebice omega-3 skupina višestruko nezasićenih masnih kiselina, ali i poduprijeti proizvodnju upalnih medijatora što je posebice uloga omega-6 višestruko nezasićenih masnih kiselina. (Vranešić-Bender 2011; Calder 2006). Dokazano je da povećan unos ribljeg ulja u prehrani bogatog omega-3 skupinom masnih kiselina, dovodi do smanjenja koncetracije derivata omega-6 arahidonske kiseline u upalnim stanicama, a time i do smanjenja inteziteta upale (Calder 2006). Osim navedenog, omega-3 masne kiseline sudjeluju i u drugim mehanizmima istog protuupalnog učinka kao što je primjerice inhibicija procesa posredovanih imunološkim stanicama (Kim i sur. 2018). Nadalje, EPA i DHA, kao dugolančani derivati omega-3 masnih kiselina, u svojim metaboličkim putevima daju produkte poput resolvina i protektina koji imaju protuupalno prorješavajuće svojstvo (Schwab i Serhan 2006). Gledajući ljudski organizam, omega-3 masne kiseline imaju učinak u procesu upale u mnogim organskim sustavima. Tako su Ziboh i sur. (2000) zaključili da se masne kiseline, posebice linolenska kiselina, metaboliziraju u epidermisu kože gdje u slučaju njihova nedostatka pokazuju ključnu ulogu u kontroliranju proliferacije epidermalnih stanica. Nadalje, unos omega-3 masnih kiselina doveo je do smanjene proizvodnje LTB4 u neutrofilima i monocitima, IL-1 u monocitima te do smanjenja koncentracije C-aktivnog proteina u krvi kao i ukupne normalizacije kemoataktičnog odgovora u slučaju reumatoidnog artitisa (Calder 2006). U slučaju upalnih bolesti probavnog trakta kojima pogoduje prehrana bogata omega-6 masnih kiselina moguća je regulacija bolesti povišenim unosom omega-3 višestruko nezasićenih masnih kiselina (Calder 2006). Također, u nedavnim istraživanjima postavila se teorija da EPA, kao dugolančani derivat omega-3 masnih kiselina ima moguća antikancerozna svojstva. Kao takva, EPA inhibira određene citokine koji aktivacijom određenih enzima pospješuju tumorski rast (Kim 2008). No, još uvijek nije posve jasno djeluju li masne kiseline isključivo antikancerozno ili prokancerozno s obzirom na dvojni učinak na spomenute PPAR-gama receptore i ekspresiju PPAR-gama signalne molekule. S jedne strane, PPAR-gama ligandi u koje svrstavamo i omega-3 skupinu masnih kiselina, ihibiraju rast tumorskih stanica inducirajući apoptozu, dok s druge strane postoje i oprečni rezultati u

kojima se djelovanjem tih liganda povećava učestalost i veličina tumora debelog crijeva (Lee i Hwang 2002). Govoreći o utjecaju na pretilost koja uzrokuje kroničnu lokalnu upalu u masnom tkivu (Lee i Lee 2014), povišena koncentracija PA u pretilih osoba može povećati ekspresiju određenih kemokinskih IP-10 proteina što može dovesti do izraženije kronične upale masnog tkiva (Laine i sur. 2007). Učinci IP-10 proteina također imaju važnost u aterosklerozi te povećavaju incidenciju moždanog udara u pretilih osoba (Laine i sur. 2007), dok s druge strane ALA smanjuje rizik od smrti u koronarnim bolestima (Zhao, 2005). Zaključno, ukupni fiziološki ili patofiziološki ishod upalnog procesa ovisit će o postojećim stanicama, prirodi samog stimulansa, vremenu proizvodnje i aktivnosti eikozanoida te njihovoj koncentraciji i naposlijetku, o osjetljivosti samih stanica i tkiva na iste (Calder 2006).

4.Literatura

Brouwer, I.A., Katan, M.B., Zock, P.L. (2004) Dietary alpha-linolenic acid is associated with reduced risk of fatal coronary heart disease, but increased prostate cancer risk: a meta-analysis. The Journal of Nutrition 134: 919-922.

Burdge, G.C. (2006) Metabolism of alpha-linolenic acid in humans. Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty acids 75(3): 161-8.

Calder, C.P. (2006) n−3 Polyunsaturated fatty acids, inflammation, and inflammatory diseases. The American Journal of Clinical Nutrition 83: 1505–1519.

Ceolotto, G., Gallo, A., Miola, M., Sartori, M., Trevisan, R., Del Prato, S., et al. (1999) Protein kinase C activity is acutely regulated by plasma glucose concentration in human monocytes in vivo. Diabetes 48(6): 1316–22.

Damjanov, I., Seiwerth, S., Jukić, S., Nola, M. (2014) Patologija. Četvrto izdanje. Medicinska naklada. Zagreb

Dandona, P., Chaudhuri, A., Ghanim, H., Mohanty, P. (2007) Proinflammatory effects of glucose and anti-inflammatory effect of insulin: relevance to cardiovascular disease. Journal of Cardiology 99(4A):15B–26B.

Djousse, L., Arnett, D.K., Carr, J.J., Eckfeldt, J.H., Hopkins, P.N., Province, M.A., Ellison, R.C., Investigators of the NHLBI FHS. (2005) Dietary linolenic acid is inversely associated with calcified atherosclerotic plaque in the coronary arteries: the National Heart, Lung, and Blood Institute Family Heart Study. Circulation 111: 2921-2926.

Dufour, J.H., Dziejman, M., Liu, M.T., Leung, J.H., Lane, T.E., Luster, A.D. (2002) IFN-gamma-inducible protein 10 (IP-10; CXCL10)-deficient mice reveal a role for IP-10 in effector T cell generation and trafficking. The Journal of Immunology 168: 3195-3204.

Endres, S., Ghorbani, R., Kelley, V.E., Georgilis, K., Lonnemann, G., van der Meer, J.W., Cannon, J.G., Rogers, T.S., Klempner, M.S., Weber, P.C., et al. (1989) The effect of dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids on the synthesis of interleukin-1 and

tumor necrosis factor by mononuclear cells. The New England Journal of Medicine 320(5): 265-271.

Harmon, G.S., Lam, M.T., Glass, C.K. (2011) PPARs and lipid ligands in inflammation and metabolism. Chemical Reviews 111(10): 6321-6340.

Herder, C., Baumert, J., Thorand, B., Koeing, W., de Jager, W., Meisinger, C., Illig, T., Martin, S., Kolb, H. (2006) Chemokines as risk factors for type 2 diabetes: results from the MONICA/KORA Augsburg study, 1984–2002. Diabetologia 49: 921-929.

Ishibashi, S., Inaba, T., Shimano, H., Harada, K., Inoue, I., Mokuno, H., Mori, N., Gotoda, T., Takaku, F., Yamada, N. (1990) Monocyte colonystimulating factor enhances uptake and degradation of acetylated low density lipoproteins and cholesterol esterification in human monocyte-derived macrophages. The Journal of Biological Chemistry 265: 14109-14117.

Kim, H.H, Lee, J., Eun, H.C., J.H. (2008) Eicosapentaenoic acid inhibits TNF-α induced matrix metalloproteinase-9 expression in human keratinocytes, HaCaT cells. Biochemical and Biophysical Research Communications 368: 343-349.

Kim, J.Y., Lim, K., Kim, K.H., Kim, H.K. (2018) N-3 polyunsaturated fatty acids restore Th17 and Treg balance in collagen antibody-induced arthritis. PloS One 13(3): 1-14.

Klareskog, L., Catrina, A.I., Paget, S. (2009) Rheumatoid arthritis. Lancet Lond. Engl. 373, 659–672.

Laine, P.S., Schwartz, E.A., Wang, Y, Zhang, W.Y., Karnik, S.K., Musi, N., Reaven, P.D. (2007) Palmatic acid induces IP-10 expression in human macrophages via NF-κB activation. Biochemical and Biophysical Research Communications 358: 150-155.

Lee, B.C, Lee, J. (2014) Cellular and Molecular Players in Adipose Tissue Inflammation in the Development of Obesity-induced Insulin Resistance. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis od Disease 1842(3): 446-462.

Lee, J.Y., Sohn, K.H., Rhee, S.H., Hwang, D. (2001) Saturated fatty acids, but not unsaturated fatty acids, induce the expression of cyclooxygenase-2 mediated through Toll-like receptor 4. The Journal of Biological Chemistry 276(20): 16683–16689.

Lee, J.Y., Hwang, D.H. (2002) Docosahexaenoic acid suppresses the activity of peroxiome proliferator-activated in a colon tumor cell line. Biochemical and Biophysical Research Communications 298: 667-674.

Lee, J.Y., Hwang, D.H. (2006) The modulation of inflammatory gene expression by lipids: mediation through Toll-like receptors. Molecules and Cells 21(2): 174–85.

Lee, T.H., Hoover, R.L., Williams, J.D., Sperling, R.I., Ravalese, J. 3rd., Spur, B.W., Robinson, D.R., Corey, E.J., Lewis, R.A., Austen, K.F. (1985) Effects of dietary enrichment with eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid on in vitro neutrophil and monocyte leukotriene generation and neutrophil function. The New England Journal of Medicine 312(19): 1217-1224.

Lewis, R. A., Austen, F. K., Soberman, R.J. (1990) Leukotrienes and Other Products of the 5-Lipoxygenase Pathway — Biochemistry and Relation to Pathobiology in Human Diseases. The New England Journal of Medicine 323: 645-655.

Lovrić, J., Sertić, J. (ur) (2011) Harperova ilustrirana biokemija, Dvadeset osmo izdanje, Medicinska naklada, Zagreb

Mangelsdorf, D.J., Thummel, C., Beato, M., Herrlich, P., Schütz, G., Umesono, K., Blumberg, B., Kastner, P., Mark, M., Chambon, P., Evans, R.M. (1995) The nuclear receptor superfamily: the second decade. Cell 83: 835-839.

Neville, L.F., Mathiak, G., Bagasra, O. (1997) The immunobiology of interferon-gamma inducible protein 10 kDa (IP-10): a novel, pleiotropic member of the C-X-C chemokine superfamily. Cytokine Growth Factor Reviews 8: 207-219.

Nicoletti, F., Conget, I., Di Mauro, M., Di Marco, R., Mazzarino, M.C., Bendtzen, K., Messina, A., Gomis, R. (2002) Serum concentrations of the interferon-gamma-inducible chemokine IP-10/CXCL10 are augmented in both newly diagnosed Type I diabetes mellitus patients and subjects at risk of developing the disease. Diabetologia 45: 1107-1110.

Nishimura, S. (2009) Adipose Tissue Inflammation in Obesity and Metabolic syndrome. Discovery Medicine 41: 55-60.

Romagnani, P., Lasagni, L., Annunziato, F., Serio, M., Romagnani, S. (2004) CXC chemokines: the regulatory link between inflammation and angiogenesis. Trends in Imunnology 25: 201-209.

Ross, R. (1999) Atherosclerosis is an inflammatory disease. American Heart Journal 138: S419-S420.

Schwab, J.N., Serhan, C.N. (2006) Lipoxins and new lipid mediators in the resolution of inflammation. Current Opinion in Pharmacology 6: 414-420

Serhan, C.N. (2005) The lipoxins and the aspirin triggered lipoxins. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 73: 3-4.

Serhan, C.N., Savill, J., (2005) Resolution of inflammation: the beginning programs the end. Nature Immunology 6: 1191-1197.

Serhan, C.N., Petasis, P.A. (2011) Resolvins and Protectins in Inflammation-Resolution. Chemical Reviews 111(10): 5922-5943

Sperling, R.I., Benincaso, A.I., Knoell, C.T., Larkin, J.K., Austen, K.F., Robinson, D.R. (1993) Dietary -3 polyunsaturated fatty acids inhibit phosphoinositide formation and chemotaxis in neutrophils. Journal of Clinical Investigation 91: 651-660.

Tilley, S. L., Coffman, T. M., Koller, B. H. (2001) Mixed messages: modulation of inflammation and immune responses by prostaglandins and thromboxanes. The Journal of Clinical Investigation 108: 15-23.

Vranešić-Bender, D. (2011) Omega-3 masne kiseline – svojstva i djelovanje. Medix 92/93: 234-240.

Vrhovac, B., Jakšić, B., Reiner, Ž., Vucelić, B. (2008) Interna medicina. Zagreb. Medicinska naklada

Wolfrum, C., Borrmann, C.M., Borchers, T., Spener, F. Fatty acids and hypolipidemic drugs regulate peroxisome proliferator-activated receptors a- and c-mediated gene expression via liver fatty acid binding protein: a signaling path to the nucleus. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 98: 2323-2328.

Xu, H., Nakayama, K., Ogawa, S., Sugiura, A., Kato, T., Sato, T., Sato, S., Ito, S. (2005) Elevated plasma concentration of IP-10 in patients with type 2 diabetes mellitus. Nippon Jinzo Gakkai Shi 47: 524-530.

Youssef-Elabd, E.M., McGee, K.C., Tripathi, G., Aldaghri, N., Abdalla, M.S., Sharada, H.M., Ashour, E., Amin, A.I., Ceriello, A., O'Hare, J.P., Kumar, S., McTernan, P.G., Harte, A.L. (2012) Acute and chronic saturated fatty acid treatment as a key instigator of the TLR-mediated inflammatory response in human adipose tissue, in vitro. The Journal of Nutritional Biochemistry 23: 39-50.

Zhao, G., Etherton, T.D., Martin, K.R., Vanden Heuvel, J.P., Gillies, P.J, West, S.G., Kris-Etherton, P.M. (2005.) Anti-inflammatory effects of polyunsaturated fatty acids in THP-1 cells. Biochemical and Biophysical Research Communications 336: 909-917.

Ziboh, V.A., Miller, C.C., Cho, Y. (2000) Metabolism of polyunsaturated fatty acids by skin epidermal enzymes: generation of antiinflammatory and antiproliferative metabolites. The American Journal of Clinical Nutrition 71: 361–366.

Web izvori:

Web 1. Slika 7. https://www.hindawi.com/journals/ppar/2009/830501/fig2/ (27.8.2018.)