

## Docosahexaenoic acid – one of the most important nutrients during pregnancy. Part I. Docosahexaenoic acid deficiency

Mirowski A., Jachnis A.<sup>1</sup>, Department of General, Gastroenterological and Oncological Surgery, Medical University of Warsaw<sup>1</sup>

Docosahexaenoic acid (DHA, 22:6n-3) belongs to n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids. It is synthesized from alpha-linolenic acid (ALA, 18:3n-3). Eicosapentaenoic acid (EPA, 20:5n-3) is the most important intermediate compound in this process. DHA is one of the most important nutrients during pregnancy. It is essential for the development of the nervous system. The highest DHA accretion rates are reached in the third trimester of gestation. The aim of this paper was to present the aspects connected with DHA deficiency during pregnancy.

**Keywords:** docosahexaenoic acid, DHA, pregnancy, brain.

Kwas dokozaheksaenowy (DHA, 22:6n-3), Kto długołańcuchowy wielonienasycony kwas tłuszczowy z rodziny n-3. Powstaje z kwasu  $\alpha$ -linolenowego (ALA, 18:3n-3), a jednym ze związków pośrednich jest kwas eikozapentaenowy (EPA, 20:5n-3). Kwas  $\alpha$ -linolenowy w dużych ilościach występuje w niektórych olejach roślinnych, zwłaszcza lnianym. Z kolei długołańcuchowe pochodne (EPA i DHA) występują przede wszystkim w tłustych rybach żyjących w zimnych wodach morskich i oceanicznych. Duże ilości tych związków są obecne również w niektórych gatunkach mikroalg oraz innych organizmach morskich.

Długołańcuchowe wielonienasycone kwasy tłuszczowe z rodziny n-3 wpływają na właściwości fizykochemiczne błon komórkowych, regulują ekspresję genów i uczestniczą w syntezie wielu substancji biologicznie czynnych. Wykazują właściwości przeciwzapalne i immunomodulujące. DHA jest głównym przedstawicielem tych kwasów w mózgu i siatkówce oka. Jest ważnym składnikiem błon synaptycznych i fotoreceptorów siatkówki. Reguluje procesy neurogenezy i synaptogenezy. Odgrywa kluczową rolę w rozwoju mózgu i siatkówki w okresie życia płodowego i we wczesnych etapach życia postnatalnego.

Płód i łożysko syntetyzują bardzo małe ilości długołańcuchowych wielonienasyconych kwasów tłuszczowych. Zapotrzebowanie płodów na te kwasy jest zaspokajane dzięki ich transportowi z krwiobiegu matki. Są one transportowane przez łożysko preferencyjnie w stosunku do pozostałych kwasów tłuszczowych (1). W trzecim trymestrze ciąży dochodzi do znacznego nasilenia gromadzenia się DHA w tkankach płodu. Proces ten jest najintensywniejszy w okresie szybkiego rozwoju układu

# Kwas dokozaheksaenowy – składnik odżywczy o kluczowym znaczeniu w okresie ciąży. Część I. Niedobór kwasu dokozaheksaenowego

Adam Mirowski, Aneta Jachnis<sup>1</sup>

z Katedry i Kliniki Chirurgii Ogólnej, Gastroenterologicznej i Onkologicznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego<sup>1</sup>

nerwowego. Według badań przeprowadzonych na populacji żywiącej się w sposób typowy dla cywilizacji zachodniej w ostatnich pięciu tygodniach ciąży w tkankach płodu odkłada się średnio 42 mg DHA dziennie. Przy porodzie 50% DHA jest zgromadzone w tkance tłuszczowej, 23% w mózgu, a 21% w mięśniach szkieletowych. W organizmach noworodków urodzonych o czasie jest około 3 g DHA, czyli dwa razy więcej niż w 35. tygodniu ciąży (2). Dzieci urodzone przedwcześnie są narażone na niedobór DHA. W okresie późnej ciąży dochodzi do nasilenia transportu długołańcuchowych wielonienasyconych kwasów tłuszczowych z organizmu matki do płodu, dlatego im wcześniej dziecko przychodzi na świat, tym większe ryzyko, że w jego organizmie będzie za mało DHA. W badaniu Pawlik i wsp. (3) stężenie DHA w osoczu krwi dzieci urodzonych o czasie wynosiło w pierwszych godzinach życia 164,7  $\mu$ mol/l, natomiast u urodzonych przedwcześnie tylko 15,9  $\mu$ mol/l (3). Noworodki z bardzo niską urodzeniową masą ciała przez długi czas mogą wykazywać niedobór tego składnika. Jest to spowodowane niedostateczną syntezą, ograniczoną podażą z pokarmem i małą ilością tłuszczu zapasowego. Z racji tego są one narażone na nieprawidłowy rozwój układu nerwowego. Niedostateczny stopień zaopatrzenia w DHA może przyczyniać się do zwiększonej zachorowalności na różne choroby i zwiększonej śmiertelności (4).

Niedobór DHA w tkankach płodu może być przyczyną zbyt małych rozmiarów ciała i przedwczesnego porodu. Badania przeprowadzone na populacji jedzącej małe ilości ryb dowiodły, że rezygnacja z konsumpcji ryb w trzecim trymestrze ciąży znacznie zwiększa ryzyko niskiej urodzeniowej masy ciała u dziecka (5). Stwierdzono dodatnią zależność między jedzeniem ryb przez matki w okresie ciąży a długością ciąży i urodzeniową masą ciała noworodków. Najprawdopodobniej wynika to z dużej podaży długołańcuchowych wielonienasyconych kwasów tłuszczowych z rodziny n-3 (6). W badaniach Carlsons i wsp. (7) suplementacja DHA w drugiej połowie ciąży (średnio 469 mg dziennie) spowodowała,

że ciążę trwały średnio 2,9 dnia dłużej, urodzeniowa masa ciała była większa o 172 g, długość ciała noworodków była większa o 0,7 cm, a obwód głowy o 0,5 cm. W grupie otrzymującej dodatek DHA było mniej porodów przed 34. tygodniem ciąży. Ponadto doszło do skrócenia pobytu w szpitalu noworodków urodzonych przedwcześnie. Towarzyszyło temu lepsze zaopatrzenie organizmów matek i ich potomstwa w ten składnik (7). Wyniki badań nad wpływem suplementacji DHA na długość ciąży i rozmiary noworodków nie są jednoznaczne. Według jednych obserwacji suplementacja DHA w drugiej połowie ciąży, w dawce dziennej wynoszącej 800 mg, nie ma wpływu na urodzeniową masę ciała, długość ciała noworodków ani na obwód głowy (8). Nie wykazano związku między zawartością wielonienasyconych kwasów tłuszczowych we krwi matek w 24. tygodniu ciąży a obwodem głowy i brzucha oraz szacunkową masą płodów. Odnotowano jednak odwrotną zależność między zawartością DHA a długością kości udowej (9). Według badań przeprowadzonych na prosiątach lżejsze osobniki mają mniej DHA w lipidach mózgu, w porównaniu z cięższym rodzeństwem. Można sądzić, że wyższa śmiertelność prosiąt o niższej urodzeniowej masie ciała ma związek z niższą zawartością tego kwasu w mózgu (10).

Niedostateczne zaopatrzenie płodu w DHA może pogorszyć rozwój układu nerwowego. Potomstwo szczurzy żywnością niedoborową w kwasy tłuszczowe z rodziny n-3 wykazuje obniżoną zawartość DHA w mózgu. W wyniku tego dochodzi do zaburzeń w metabolizmie neurotransmiterów i wielu substancji biologicznie czynnych, których prekursorami są kwasy tłuszczowe. Efektem mogą być zaburzenia zdolności poznawczych (11). Według obserwacji dokonanych na małpach niedobór kwasów tłuszczowych z rodziny n-3 w okresie życia płodowego może mieć długotrwałe konsekwencje w postaci zmniejszonego profilu kwasów tłuszczowych siatkówki (obniżona zawartość DHA) i pogorszonego jej funkcjonowania (12). Niektóre dane naukowe wskazują, że wzbogacanie

diety kobiet w okresie ciąży w DHA ma korzystny wpływ na zdolności poznawcze ich potomstwa. Krytycznym okresem jest trzeci trymestr ciąży. To właśnie wówczas trzeba zwracać szczególną uwagę na prawidłową podaż tego składnika (13). Niemniej jednak według najnowszych badań przeprowadzonych na szczurach można sądzić, że suplementacja DHA jest uzasadniona, począwszy od wczesnej ciąży. Już wtedy może wywierać korzystny wpływ na rozwój mózgu (14). Holenderscy badacze odnotowali związek między stopniem zaopatrzenia matek w okresie ciąży w długołańcuchowe wielonienasycone kwasy tłuszczowe a zachowaniem się ich potomstwa w szóstym roku życia. Zauważono, że im większa zawartość DHA w osoczu krwi matek i wyższy stosunek stężenia kwasów tłuszczowych z rodziny n-3 do stężenia kwasów tłuszczowych z rodziny n-6, tym mniej problemów emocjonalnych u dzieci. Jednocześnie stwierdzono, że wyższa zawartość kwasu arachidonowego (AA, 20:4n-6) u matek przekłada się na więcej problemów z zachowaniem się ich dzieci (15). Niedawno opublikowano badania przeprowadzone na populacji spożywającej mało DHA, które nie wykazały istotnego wpływu wzbogacania diety ciężarnych kobiet w ten kwas na rozwój ich potomstwa w osiemnastym miesiącu życia. W tych badaniach kobiety w drugiej połowie ciąży otrzymywały codziennie 400 mg DHA pochodzącego z alg, a u dzieci oceniono zachowanie się oraz rozwój psychomotoryczny i umysłowy (16). Według innych obserwacji stosowanie suplementacji długołańcuchowych wielonienasyconych kwasów tłuszczowych z rodziny n-3 (około 400 mg EPA i DHA dziennie) w okresie ciąży i laktacji nie ma wpływu na rozwój kognytywny ani na narząd wzroku potomstwa (17).

Zaburzenia metabolizmu DHA mogą wystąpić u kobiet z cukrzycą ciążową. Chorobie tej może towarzyszyć obniżone stężenie DHA we krwi matek i płodów. Wynika to prawdopodobnie ze zmniejszonej syntezy DHA lub upośledzonej mobilizacji z zapasów organizmu matki (18). Stwierdzono, że suplementacja DHA w dawce dziennej wynoszącej 600 mg zwiększa zawartość tego związku w krwi kobiet z cukrzycą ciążową, lecz nie u płodów. W przebiegu tej choroby dochodzi bowiem do zaburzenia transportu DHA przez łożysko. Potomstwo takich kobiet rodzi się z niedoborem DHA, co stwarza ryzyko dla prawidłowego rozwoju układu nerwowego płodu i może mieć długotrwałe konsekwencje dla dziecka. Na podstawie tych obserwacji można sądzić, że takie dzieci mogą potrzebować pokarmu charakteryzującego się podwyższoną zawartością DHA (19, 20).

U kobiet z niską zawartością wielonienasyconych kwasów tłuszczowych z rodziny n-3 we krwi częściej występuje stan

przedzrucawkowy, który może mieć związek z nasiloną apoptozą. Pewne nadzieje wiąże się z suplementacją DHA, który może ograniczać apoptozę w łożysku (21). Wskazuje się też na związek między stanem przedzrucawkowym a niedoborem wielonienasyconych kwasów tłuszczowych i ich pochodnych wykazujących właściwości przeciwzapalne (22). Stanowi przedzrucawkowemu towarzyszy obniżona zawartość DHA we krwi matki, krwi pępowinowej i w łożysku. Zmiany te można stwierdzić już w 16–20 tygodniu ciąży (23).

W okresie ciąży i laktacji organizm samicy zużywa znaczne ilości wielonienasyconych kwasów tłuszczowych, które są potrzebne do prawidłowego rozwoju potomstwa. W badaniach przeprowadzonych na sukach zauważono, że wraz ze wzrostem liczby porożeń spada zawartość wielonienasyconych kwasów tłuszczowych z rodzin n-3 i n-6 we krwi. Jednocześnie dochodzi do obniżenia zawartości DHA w błonach erytrocytów (24). U ciężarnych samic zwierząt laboratoryjnych pod koniec ciąży obserwowano obniżone stężenie DHA w mózgu, co może wynikać z bardzo dużego zapotrzebowania płodów na ten składnik (25). Niedobór wielonienasyconych kwasów tłuszczowych z rodziny n-3 w diecie ciężarnych szczurzyk ma niekorzystny wpływ na zawartość DHA w ich mózгах. Efektem mogą być zaburzenia funkcjonowania komórek nerwowych i zwiększona podatność na stres (26). Niska zawartość kwasów tłuszczowych z rodziny n-3 u ciężarnych kobiet jest czynnikiem ryzyka depresji poporodowej (27).

## Piśmiennictwo

- Gil-Sánchez A., Demmelmair H., Parrilla J.J., Koletzko B., Larqué E.: Mechanisms involved in the selective transfer of long chain polyunsaturated fatty acids to the fetus. *Front. Genet.* 2011, **2**, 57.
- Kuipers R.S., Luxwolda M.F., Offringa P.J., Boersma E.R., Dijk-Brouwer D.A., Muskiet F.A.: Fetal intrauterine whole body linoleic, arachidonic and docosahexaenoic acid contents and accretion rates. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids* 2012, **86**, 13–20.
- Pawlik D., Lauterbach R., Walczak M., Hurkala J.: Docosahexaenoic acid (DHA) concentration in very low birth weight newborns receiving a fish-oil based fat emulsion from the first day of life. Preliminary clinical observation. *Med. Wiek. Rozw.* 2011, **15**, 312–317.
- Harris W.S., Baack M.L.: Beyond building better brains: bridging the docosahexaenoic acid (DHA) gap of prematurity. *J. Perinatol.* 2015, **35**, 1–7.
- Muthayya S., Dwarkanath P., Thomas T., Ramprakash S., Mehra R., Mhaskar A., Mhaskar R., Thomas A., Bhat S., Vaz M., Kurpad A.V.: The effect of fish and omega-3 LCPUFA intake on low birth weight in Indian pregnant women. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2009, **63**, 340–346.
- Moltó-Puigmartí C., van Dongen M.C., Dagnelie P.C., Plat J., Mensink R.P., Tan F.E., Heinrich J., Thijs C.: Maternal but not fetal FADS gene variants modify the association between maternal long-chain PUFA intake in pregnancy and birth weight. *J. Nutr.* 2014, **144**, 1430–1437.
- Carlson S.E., Colombo J., Gajewski B.J., Gustafson K.M., Mundy D., Yeast J., Georgieff M.K., Markley L.A., Kerling E.H., Shaddy D.J.: DHA supplementation and pregnancy outcomes. *Am. J. Clin. Nutr.* 2013, **97**, 808–815.
- Zhou S.J., Yelland L., McPhee A.J., Quinlivan J., Gibson R.A., Makrides M.: Fish-oil supplementation in pregnancy does not reduce the risk of gestational diabetes or preeclampsia. *Am. J. Clin. Nutr.* 2012, **95**, 1378–1384.

- Carlsen K., Pedersen L., Bonnelykke K., Stark K.D., Lauritzen L., Bisgaard H.: Association between whole-blood polyunsaturated fatty acids in pregnant women and early fetal weight. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2013, **67**, 978–983.
- Tanghe S., Millet S., Missotten J., Vlaeminck B., De Smet S.: Effects of birth weight and maternal dietary fat source on the fatty acid profile of piglet tissue. *Animal* 2014, **8**, 1857–1866.
- Tam O., Innis S.M.: Dietary polyunsaturated fatty acids in gestation alter fetal cortical phospholipids, fatty acids and phosphatidylserine synthesis. *Dev. Neurosci.* 2006, **28**, 222–229.
- Anderson G.J., Neuringer M., Lin D.S., Connor W.E.: Can prenatal N-3 fatty acid deficiency be completely reversed after birth? Effects on retinal and brain biochemistry and visual function in rhesus monkeys. *Pediatr. Res.* 2005, **58**, 865–872.
- Rees A., Sirois S., Wearden A.: Maternal docosahexaenoic acid intake levels during pregnancy and infant performance on a novel object search task at 22 months. *Child. Dev.* 2014, **85**, 2131–2139.
- Maximin E., Langelier B., Aioun J., Al-Gubory K.H., Bordat C., Lavielle M., Heberden C.: Fatty acid binding protein 7 and n-3 poly unsaturated fatty acid supply in early rat brain development. *Dev. Neurobiol.* 2016, **76**, 287–297.
- Steenweg-de Graaff J.C., Tiemeier H., Basten M.G., Rijlaarsdam J., Demmelmair H., Koletzko B., Hofman A., Jaddoe V.W., Verhulst F.C., Roza S.J.: Maternal LC-PUFA status during pregnancy and child problem behavior: the Generation R Study. *Pediatr. Res.* 2015, **77**, 489–497.
- Ramakrishnan U., Stinger A., DiGirolamo A.M., Martorell R., Neufeld L.M., Riveria J.A., Schnaus L., Stein A.D., Wang M.: Prenatal Docosahexaenoic Acid Supplementation and Offspring Development at 18 Months: Randomized Controlled Trial *PLoS One* 2015, **10**, e0120065.
- Hurtado J.A., Iznaola C., Peña M., Ruiz J., Peña-Quintana L., Kajarabille N., Rodriguez-Santana Y., Sanjurjo P., Aldámiz-Echevarría L., Ochoa J., Lara-Villoslada F.; NUGELA Group: Effects of Maternal  $\Omega$ -3 Supplementation on Fatty Acids and on Visual and Cognitive Development. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2015, **61**, 472–480.
- Zhao J.P., Levy E., Shatenstein B., Fraser W.D., Julien P., Montoudis A., Spahis S., Xiao L., Nuyt A.M., Luo Z.C.: Longitudinal circulating concentrations of long-chain polyunsaturated fatty acids in the third trimester of pregnancy in gestational diabetes. *Diabet. Med.* 2016, **33**, 939–946.
- Larqué E., Pagan A., Prieto M.T., Blanco J.E., Gil-Sánchez A., Zornoza-Moreno M., Ruiz-Palacios M., Gázquez A., Demmelmair H., Parrilla J.J., Koletzko B.: Placental fatty acid transfer: a key factor in fetal growth. *Ann. Nutr. Metab.* 2014, **64**, 247–253.
- Min Y., Djahanbakhch O., Hutchinson J., Eram S., Bhullar A.S., Namugere I., Ghebremeskel K.: Efficacy of docosahexaenoic acid-enriched formula to enhance maternal and fetal blood docosahexaenoic acid levels: Randomized double-blind placebo-controlled trial of pregnant women with gestational diabetes mellitus. *Clin. Nutr.* 2016, **35**, 608–614.
- Wietrak E., Kamiński K., Leszczyńska-Gorzela B., Oleszczuk J.: Effect of Docosahexaenoic Acid on Apoptosis and Proliferation in the Placenta: Preliminary Report. *Biomed. Res. Int.* 2015, **2015**, 482875.
- Das U.N.: Cytokines, angiogenic, and antiangiogenic factors and bioactive lipids in preeclampsia. *Nutrition* 2015, **31**, 1083–1095.
- Wadhvani N., Patil V., Pisal H., Joshi A., Mehendale S., Gupte S., Wagh G., Joshi S.: Altered maternal proportions of long chain polyunsaturated fatty acids and their transport leads to disturbed fetal stores in preeclampsia. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids* 2014, **91**, 21–30.
- Kelley R.L., Lepine A.J., Ruffing J., Vennard T., Reinhart G.A.: Impact of maternal dietary DHA and reproductive activity on DHA status in the canine. *6th Congress of the International Society for the Study of Fatty Acids and Lipids*, Brighton, UK, 2004.
- Fabelo N., Martin V., González C., Alonso A., Diaz M.: Effects of oestradiol on brain lipid class and Fatty acid composition: comparison between pregnant and ovariectomized oestradiol-treated rats. *J. Neuroendocrinol.* 2012, **24**, 292–309.
- Levant B., Radel J.D., Carlson S.E.: Reduced brain DHA content after a single reproductive cycle in female rats fed a diet deficient in N-3 polyunsaturated fatty acids. *Biol. Psychiatry* 2006, **60**, 987–990.
- Markhus M.W., Skotheim S., Graff I.E., Frøyland L., Brarud H.C., Stormark K.M., Malde M.K.: Low omega-3 index in pregnancy is a possible biological risk factor for postpartum depression. *PLoS One* 2013, **8**, e67617.

Lek. wet. mgr inż. zoot. mgr biol. Adam Mirowski,  
e-mail: adam\_mirowski@o2.pl