

L-tryptofan – složka potravy působící na duševní zdraví

MUDr. Dana Kamarádová, Ph.D.¹, prof. MUDr. Vilím Šimánek, DrSc.²

¹Klinika psychiatrie, Fakultní nemocnice Olomouc

²Ústav lékařské chemie a biochemie LF UP, Olomouc

L-tryptofan je esenciální aminokyselina, kterou člověk získává z potravin. V organismu je součástí řady bílkovin. Kromě této role je L-tryptofan substrátem pro syntézu serotoninu a dalších neurotransmiterů v mozku a trávicím ústrojí. Článek je přehledem o použití L-tryptofanu ke zvýšení hladiny serotoninu v mozku a tím ke zlepšení nálady, smyslových schopností a sociálního chování.

Klíčová slova: L-tryptofan, dieta, metabolity, 5-hydroxytryptofan, serotonin, poruchy nálady, chování.

L-tryptofan – a nutraceutical with impact on mental health

L-tryptophan is an essential amino acid of the human diet. Apart from its incorporation into body proteins, L-tryptophan is the precursor of serotonin and other neurotransmitters in the brain and gastro intestinal tract. This brief overview covers the role of L-tryptophan in brain serotonin synthesis as an important factor in mood, cognition and social behaviour.

Key words: L-tryptophan, nutrition, metabolites, 5-hydroxytryptophan, serotonin, mood disorder, behaviour.

Úvod

Profylaxe biologicky aktivními složkami potravin (nutraceutiky) s pozitivním vlivem na celkový zdravotní stav lidského organismu se stává součástí životního stylu (ŽS) člověka 21. století. Do ŽS rovněž patří způsoby chování, projevu, řešení vztahů a zvyklostí individuálních pro jednu osobu nebo společně pro skupinu lidí. Vhodně zvolená denní dieta obsahuje nutraceutika, která mají klinicky prokazatelný vliv na kvalitu spánku, smyslových vlastností, nálady a sociální chování člověka. Jsou to sloučeniny nebo jejich metabolity působící v organismu jako neurotransmitery. Esenciální aminokyselina L-tryptofan (L-trp) je jedním z nutraceutik, které je prekurzorem několika neurotransmiterů (1, 2). Jeho metabolity serotonin, melatonin, tryptamin, kynurenin a niacin (vitamin B3) mají svou fyziologickou funkci i terapeutické indikace. Změny v jejich koncentraci ovlivňují některé neurologické projevy, zánětlivé procesy a mají

vliv na imunitní ochranu organismu. L-tryptofan je nabízen jako doplněk stravy pro zvýšení koncentrace serotoninu s pozitivním vlivem na náladu, zdravý spánek, smyslové funkce a pro snížení závislosti na konzumaci cukru. Na trhu jsou také kombinace L-trp s extraktem ze semen africké rostliny *Griffonia simplicifolia*, který obsahuje 5-hydroxytryptofan (5-Htrp, metabolit L-trp), nebo s melatoninem. Obě tyto sloučeniny nejsou v České republice jako doplňky stravy volně prodejné. L-trp a 5-Htrp nezískaly od Evropské agentury pro bezpečné potraviny (EFSA) pro výše uváděné indikace zdravotní tvrzení (3, 4).

Tento článek je stručným přehledem fyziologických funkcí volného L-tryptofanu, biologické aktivity některých jeho metabolitů, odpovědi organismu na nedostatečný příjem L-trp a jeho nízkou koncentraci v krvi a serotoninu v mozkové tkáni. Na základě publikovaných výsledků klinických zkoušek je hodnocena účinnost užívání L-trp ve formě doplňku stravy u reaktivní

deprese, poruch spánku a negativního sociálního chování.

L-tryptofan – biodostupnost a transformace na serotonin

L-tryptofan je jednou z 20 aminokyselin obsažených v rostlinných a živočišných bílkovinách. V tabulce 1 je uvedeno několik potravin s vyšším obsahem L-tryptofanu a aminokyselin, které mají vliv na jeho transport přes hematoencefalickou bariéru (HEB). Doporučený denní příjem L-trp pro člověka o hmotnosti 80 kg je udáván v množství 278 až 476 mg. V organismu je většina L-trp využita v játrech k syntéze bílkovin. Fyziologický metabolismus volného L-trp v játrech, enterochromafinních buňkách střevní sliznice a mozkové tkáni je schematicky znázorněn na obrázku 1. Následující text je zaměřen na L-tryptofan jako prekurzor serotoninu (5-hydroxytryptaminu, 5-HT), neuromediátoru regulujícího některé gastrointestinální

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Dana Kamarádová, Ph.D., dana.kamaradova@fnol.cz

Klinika psychiatrie, Fakultní nemocnice Olomouc, I. P. Pavlova 6, 779 00 Olomouc

Cit. zkr: Med. praxi 2018; 15(1): 38–42

Článek přijat redakcí: 10. 1. 2018

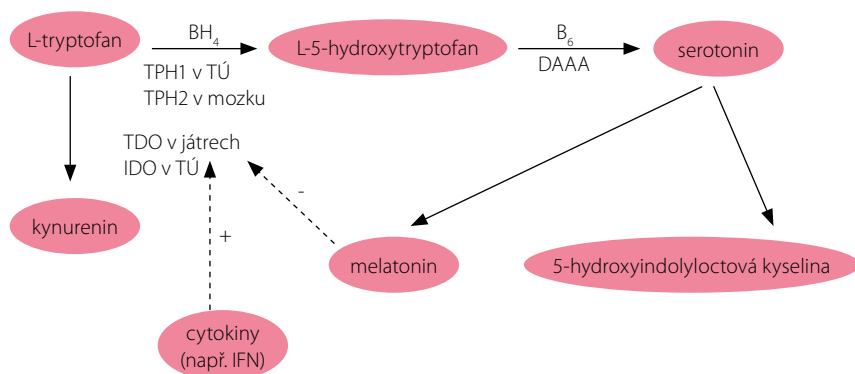
Článek přijat k publikaci: 28. 1. 2018

Tab. 1. L-tryptofan a L-aminokyseliny, soutěží v transportu přes hematoencefalickou bariéru, v některých druzích potravin. Poměr L-trp/LNAA je ukazatelem biodostupnosti volného L-tryptofanu pro syntézu serotoninu v mozku (1)

Potravina	Množství	L-trp (mg)	LNAA* (mg)	L-trp/LNAA
Krůtí maso	500 g	451	10 457	0,043
Kuřecí maso	500 g	261	5 634	0,046
Mléko 4,5 %	1 000 ml	732	8 989	0,081
Mléko 2 %	1 000 ml	551	12 516	0,044
Tuňák (konzerva)	100 g	1571	35 268	0,045
Čokoláda 70 %	100 g	60	983	0,061
Arašíd	100 g	216	5 241	0,041
Banány	1 kus	11	237	0,046
Jablka	1 kus	2	70	0,029

* – LNAA; L – leucin; L – izoleucin; L – valin; L – fenylalanin; L – tyrosin

Obr. 1. Metabolismus a regulace L-trp v játrech, enterochromafinních buňkách a mozku



BH₄ – tetrahydrobiopterin; TPH1/2 – L-tryptofanhydroxyláza1/2; IDO – indolamin-2,3-dioxygenáza; TDO – L-tryptofan-2,3-dioxygenáza; DAA – dekarboxyláza aromatických aminokyselin; IFN – interferon; TÚ – trávicí ústrojí

a neurologické funkce. Na serotonin se metabolizuje asi 1 % celkové koncentrace volného L-tryptofanu v krvi (2). V trávicím ústrojí je L-trp transformován na 5-hydroxytryptofan (5-HTP) za katalýzy L-tryptofanhydroxylázou1 (THP1). Dekarboxylací 5-HTP katalyzovanou dekarboxylázou L-aromatických aminokyselin vzniká serotonin, který reguluje kontrakce a peristaltiku hladkého svalstva. Do mozkové tkáně je L-trp transportován přes hematoencefalickou bariéru spolu s vyššími neutrálními L-aminokyselinami (LNAA) a to L-leucinem, L-izoleucinem, L-valinem, L-fenylalaninem a L-tyrosinem. Transport L-trp a LNAA přes HEB je regulován transportérem L-aminokyselin1 (LAT1). Množství L-trp, které projde přes HEB, je závislé na poměru koncentrací L-trp a LNAA. V mozku je L-tryptofan transformován na serotonin stejnou sekvencí reakcí jako v enterochromafinních buňkách (obrázek 1). Na rozdíl od buněk střevního epitelu, tvorbu 5-HTP katalyzuje isoenzym THP2. Pro 5-hydroxytryptofan, ne však pro serotonin, je hematoencefalická bariéra oboustranně propustná. V mozku je serotonin prekurzorem dalších neurotransmiterů jako např. melatoninu a tryptaminu. Serotonin

je klíčovou molekulou pro etiologii deprese, změny nálady a sociálního chování u člověka. Metabolitem serotoninu, vylučovaným ledvinami, je kyselina 5-hydroxyindolylaceticá.

Strach, úzkost, smutek, negativní nálada a asociální chování

Se strachem či úzkostí se většina lidí potýká každý den. Jedná se o běžné emoce, které patří k životu a neznamenaí vždy patologický stav. Strach je emoce vznikající v reakci na konkrétní nebezpečí. Na rozdíl od úzkosti jsou lidé schopni pojmenovat objekt svého strachu (např. pavouci, výšky, cestování autobusem apod.). Úzkost je obtížněji uchopitelná, bývá pocíťována bez jasné definovaného vyvolávajícího faktoru. Jak strach, tak úzkost jsou doprovázeny řadou somatických příznaků. Tyto často obtěžují víc než psychická komponenta. Úzkost je spojená zejména s aktivací autonomního nervového systému (5). Sympatikus stojí např. za pocity palpitace, tachykardie, pocity dušení, nauzeou, zvracením, návaly horka a chladu, pocity derealizace a depersonalizace (6). Aktivita parasympatiku má pak

za následek pocity nucení na močení či defekaci (7). Stížnosti na právě tyto symptomy mohou vést nemocné do ambulancí praktických lékařů.

Řada lidí nemluví o úzkosti či strachu, ale raději užívají pojem stres. Stres je definován jako soubor psychických a tělesných reakcí na zátěž (stresor). V roce 1975 zavedl Hans Selye pojem eustres a distres. Eustres je přiměřený stres, který nás stimuluje k běžnému fungování. Oproti tomu distres rozumíme nadměrný stres, který může jedince poškodit (8).

Obdobně k běžnému lidskému životu patří pocity smutku. Někteří pacienti přicházejí do ambulancí lékařů se žádostí prožívání permanentní radosti nebo úplné absence smutku. Tuto „zakázku“ není možné pacientům splnit. Náladu běžně, fyziologicky kolísá v průběhu času, závisí na vnějších faktorech, životním období apod. Oproti tomu deprese je zcela neopodstatněný smutek, který je stabilní, není možné ho zvrátit prožíváním radostných událostí a je spojena i se změnami na somatické úrovni, např. změnou tělesné hmotnosti.

Současné možnosti zvládání úzkosti a smutku

Za zlatý standard léčby úzkostí a poruch nálady jsou považovány látky ze skupiny selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu (SSRI). Z psychoterapeutických přístupů je pak doporučována léčba pomocí kognitivně-behaviorální terapie (9). U mírných forem deprese je jako léčebný přístup doporučována psycho-terapie. Užívání psychofarmak by mělo být vyhrazeno až pro středně těžké a těžké depresivní epizody. Stejně doporučení také platí pro úzkostné poruchy. Navzdory těmto doporučením je v posledních letech zaznamenáván trvalý nárůst preskripce antidepresiv (10). Otázkou je, zda jsou antidepresiva indikována správně a nejsou nadužívána. Vysvětlení nárůstu jejich spotřeby může mít několik příčin. Zvýšené zneužívání psychofarmak, ale i zlepšení diagnostiky a léčby poruch, rozšíření indikací antidepresiv, větší ochota pacientů psychofarmaka užívat nebo rozšíření možnosti předepisovat antidepresiva lékaři jiných odborností. V současné době není dostatek informací na to, aby tyto otázky mohly být zodpovězeny. Dalším problematickým bodem léčby pomocí antidepresiv je adherence při jejich užívání. Podle studie prováděné v České republice přiznalo vysazení medikace v minulosti

ti 37 % dotázaných pacientů v psychiatrické péči (11). Jednou z diskutovaných příčin takto vysoké míry nespokuprnce je míra stigmatizace. Pro řadu pacientů je užívání nepřijatelné, protože tím by přijali nálepku „blázna“. Tato skupina pacientů vyhledává jiné možnosti zvládnání svých potíží, než je užívání léků předepisovaných na recept.

Terapeutické limity L-tryptofanu a 5-hydroxytryptofanu

Prvním, doposud užívaným, antidepresivem je imipramin, který byl syntetizován v padesátých letech minulého století, jehož mechanismus účinku spočívá v zabránění zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (12). Krátce po vynalezení antidepresiv se podařilo prokázat, že u pacientů s depresí jsou v mozkomíšním moku snížené hladiny metabolitu serotoninu kyseliny 5-hydroxyindolactové (13). Od této doby byla vytvořena řada antidepresiv s různými mechanismy účinku, obvykle však ovlivňují hladiny serotoninu, noradrenalinu, dopaminu nebo melatoninu. I když jsou obecně antidepresiva považována za bezpečné látky, mohou s sebou nést jistá rizika, neměla by být předepisována bez rozmyslu a měla by zůstat vyhrazena pro indikované případy.

Byla publikována řada studií, které zkoumají vliv běžné stravy na náladu a zdravotní stav člověka (14–16). Na trhu je široká nabídka různých potravin a doplňků stravy, které proklamují příznivý efekt na fyzické, ale i psychické zdraví člověka. Jedněmi z velmi slibných látek se ukazují být L-tryptofan a 5-hydroxytryptofan. Jejich efekt byl v minulosti zkoumán celou řadou studií, bohužel jen v málo případech se jednalo o randomizované, placebem kontrolované klinické studie. Nedostatek studií znemožňuje hlubší popis látek, např. nežádoucích účinků, což však neznamená, že nejsou účinné. Naopak počet prací, které se zabývají účinky L-trp a L-Htrp jak na sociální chování, tak na náladu se v posledních letech výrazně zvyšuje (17, 18).

Zajímavé jsou studie, které zkoumají vliv užívání L-tryptofanu, látky vedoucí ke zvýšené

serotoninergní transmissi, na změnu fungování v mezilidských vztazích. Jeho pozitivní vliv byl prokázán zejména u osob s nízkou přívětivostí a vysokou mírou hádavosti (19, 20). Největší efekt se ukázal být u lidí, kteří se snadno nechali vyprovokovat ke vzteku, mají tendenci s okolím manipulovat, jsou soutěživí a často se s okolím přou. Z užívání L-tryptofanu nejvíce profitovali lidé, kteří mají problémy s kontrolou impulzivního chování. Impulzivní lidé jednají bez rozmyslu, neuvažují možné negativní důsledky svého chování. Podrážděnost a impulzivita negativně ovlivňuje jak život postiženého, tak jeho okolí, může stát za poklesem pracovní výkonnosti, negativně ovlivňovat sociální vztahy, snižovat kvalitu života. Lidé s podobnými problémy se necítí být duševně nemocní. Z psychiatrického hlediska také nenaplnují kritéria duševní nemoci, ale zároveň jejich potíže s nepříznivým psychickým stavem souvisí.

Kromě toho existují i práce, které prokazují účinnost v léčbě klinických stavů, např. deprese (21). L-tryptofan a 5-hydroxytryptofan ukázaly svou superioritu zejména při srovnávání s léčbou pomocí placebo. Jejich užívání se ve studiích ukázalo být bezpečné, uváděnými nežádoucími účinky byla nevolnost, průjem a bolest břicha. Další početnou skupinou pacientů, která by mohla profitovat z užívání L-tryptofanu, jsou lidé nadužívající alkohol (22).

L-tryptofan a 5-Htrp lze užívat buďto samostatně nebo jako přídatnou při léčbě pomocí antidepresiv. Jedním z důvodů kombinované léčby může být vysoké procento rezistence. Udává se, že na léčbu zůstává rezistentních až 60% pacientů trpících depresí (23). 5-Hydroxytryptofan s pomalým uvolňováním se ukazuje být slibnou látkou v léčbě farmakorezistentních depresí tím, že zvyšuje hladinu extracelulárního 5-hydroxytryptofanu a potencuje účinek SSRI (24). Jiná práce poukazuje na možnost využití L-trp u pacientů s depresí a komorbidní emočně nestabilní poruchou osobnosti a to jednak jako augmentační strategie k antidepresivní medikaci, ale i v monoterapii (25). Kazuistické

zprávy mluví o efektu kombinace L-tryptofanu s lithiem a clomipraminem (26). Levitan et al. (27) poukázali na to, že společné podávání fluoxetinu a L-trp vede k rychlejšímu zlepšení stavu během prvního týdne léčby.

Závěr

L-tryptofan je nepostradatelné nutraceutikum, které získáváme v denní dietě většinou ve fyziologicky dostatečném množství. L-trp je výchozí sloučeninou pro řadu látek v metabolických dějích probíhajících v lidském organismu. Je součástí bílkovin, jeho metabolity jsou nervovými přenašeči, nikotinamidovými koenzymy, regulátory zánětlivých procesů a imunitní odpovědi organismu. Pokles koncentrace volného L-tryptofanu, dostupného pro syntézu serotoninu v mozku, má negativní vliv na celkovou náladu jedince a jeho sociální chování. U zdravého jedince deficit serotoninu vede ke špatné náladě a poruchám spánku, což bylo prokázáno v řadě klinických studií (18). Deficit volného L-trp lze upravit adekvátním příjmem potravin s optimálním poměrem L-trp vůči LNA, fyzickou aktivitou nebo doplňky stravy obsahující L-tryptofan. Co je však nezbytné pokud se lékař rozhodne doporučit pacientovi zvýšit příjem L-trp formou doplňku stravy:

- zvolit odpovídající velikost denní dávky (většinou mezi 200 až 3 000 mg L-trp);
- vzít v úvahu personalizovaný účinek a placebo efekt;
- posoudit možné interakce s antidepresivy a inhibitory monoaminoxidázy. U většiny pacientů lze očekávat, že doplnění příjmu L-trp má očekávaný účinek na náladu získaný účinnou a bezpečnou cestou. Navzdory tomu, že se psychiatrická obec staví k podávání L-trp spíše skepticky, stále narůstající počet kvalitních studií (včetně studií na experimentálních zvířatech) naznačuje značný budoucí potenciál této aminokyseliny. Do budoucna je však nezbytné získat dostatečné množství kvalitních dat ke kritickému zhodnocení možného benefitu L-tryptofanu.

LITERATURA

1. Richard DM, Dawes MA, Mathias CW, Acheson A, Hill-Kaputczak N, Dougherty DM. L-Tryptophan: Basic metabolic functions, behavioral research and therapeutic indications. *Inter J Tryp Res.* 2009; 2: 42–60.
2. Le Floch N, Otten WE. Tryptophan metabolism from nutrition to potential therapeutic application. *Amino Acids.* 2011; 41(5): 1195–1105.

3. Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to L-tryptophan and maintenance of normal sleep (ID 596, 1671), enhancement of mood (ID 596), contribution to normal cognitive function (ID 596), and contribution to the maintenance or achievement of a normal body weight (ID 604) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA Journal* 2011; 9(4): 2073 [16 pp.]. doi:10.2903/j.efsa.2011.2073.

4. Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to 5-hydroxytryptophan and enhancement of mood (ID 1575) and attention (ID 1828) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006 on request from the European Commission. *EFSA Journal* 2009; 7(9): 1273. [11 pp.]. doi:10.2903/j.efsa.2009.1273.
5. Kreibig SD. Autonomic nervous system activity in emotion: a review. *Biol Psychol.* 2010; 84(3): 394–421.

6. Woodward SH, Arsenault NJ, Voelker K, et al. Autonomic activation during sleep in posttraumatic stress disorder and panic: a mattress actigraphic study. *Biol Psychiatry*. 2009; 66(1): 41–46.
7. Porges SW. The polyvagal theory: phylogenetic substrates of a social nervous system. *Int J Psychophysiol*. 2001; 42(2): 123–146.
8. Selye H. Confusion and controversy in the stress field. *J Human Stress*. 1975; 1(2): 37–44.
9. Raboch J, Uhlíková P, Hellerová P, Anders M, Šusta M. Psychiatrie: Doporučené postupy v psychiatrické péči. Psychiatrická společnost ČLS JEP 2014.
10. Kopeček M. Dopis redakci. *Psychiatrie* 2016; 20(2): 115–116.
11. Kamarádová D, Látalová K, Praško J, et al. Connection between self-stigma, adherence to treatment, and discontinuation of medication. *Patient Prefer Adherence*. 2016; 10: 1289–1298.
12. López-Muñoz F, Alamo C. Monoaminergic neurotransmission: the history of the discovery of antidepressants from 1950s until today. *Curr Pharm Des*. 2009; 15(14): 1563–1586.
13. Ashcroft GW, Crawford TBB, Eccleston D, Sharman DF, Macdougall E, Stanton JB, Binns JK. 5-Hydroxyindole compounds in the cerebrospinal fluid of patients with psychiatric or neurological diseases. *Lancet*. 1966; 288: 1049–1052.
14. Higginbotham E, Taub PR. Cardiovascular Benefits of Dark Chocolate? *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2015; 17(12): 54.
15. Shakersain B, Santoni G, Larsson SC, Faxén-Irving G, Fastbom J, Fratiglioni L, Xu W. Prudent diet may attenuate the adverse effects of Western diet on cognitive decline. *Alzheimers Dement*. 2016; 12(2): 100–109.
16. Mocking RJ, Harmsen I, Assies J, Koeter MW, Ruhé HG, Schene AH. Meta-analysis and meta-regression of omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation for major depressive disorder. *Transl Psychiatry*. 2016; 6: e756.
17. Steenbergen L, Jongkees BJ, Sellaro R, Colzato LS. Tryptophan supplementation modulates social behavior: A review. *Neurosci Biobehav Rev*. 2016; 64: 346–358.
18. Hogenelst K, Schoevers RA, aan het Rot M. The effects of tryptophan on everyday interpersonal encounters and social cognitions in individuals with a family history of depression. *Inter J Neuropsychopharm*. 2015: 1–8.
19. Moskowitz DS, Zuroff DC, Aan het Rot M, Young SN. Tryptophan and interpersonal spin. *J Res Personalit*. 2011; 45(6): 692–696.
20. Young SN. The effect of raising and lowering tryptophan levels on human mood and social behaviour. *Phil Trans R Soc B* 2013; 368(1615): 20110375.
21. Shaw KA, Turner J, Del Mar C. Tryptophan and 5-Hydroxytryptophan for depression. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, Issue 1. Art. No.: CD003198. doi: 10.1002/14651858.CD003198.
22. Badawy AAB. Tryptophan metabolism in alcoholism. *Nutrition research reviews*. 2002; 15(1): 123–152.
23. Fava M. Diagnosis and definition of treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry*. 2003; 53(8): 649–659.
24. Jacobsen JPR, Krystal AD, Krishnan KRR, Caron MG. Adjunctive 5-Hydroxytryptophan Slow-Release for Treatment-Resistant Depression: Clinical and Preclinical Rationale. *Trends Pharmacol Sci*. 2016; 37(11): 933–944.
25. Thomas SR. L-Tryptophan as an antidepressant agent in the management of treatment-resistant unipolar depression in borderline personality disorder: Three case reports. *Advances in Integrative Medicine*. 2015; 2(1): 68–71.
26. Hale AS, Procter AW, Bridges PK. Clomipramine, tryptophan and lithium in combination for resistant endogenous depression: seven case studies. *Br J Psychiatry*. 1987; 151: 213–217.
27. Levitan RD, Shen JH, Jindal R, Driver HS, Kennedy SH, Shapiro CM. Preliminary randomized double-blind placebo-controlled trial of tryptophan combined with fluoxetine to treat major depressive disorder: antidepressant and hypnotic effects. *J Psychiatry Neurosci*. 2000; 25(4): 337–346.