

Anna Skoczyńska

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Zawodowych i Nadciśnienia Tętniczego Akademii Medycznej im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

Znaczenie żywienia w leczeniu chorych z rozpoznaniem zespołu metabolicznego

Role of nutrition in patients diagnosed with metabolic syndrome

STRESZCZENIE

Zespół metaboliczny wobec rozprzestrzeniającej się epidemii otyłości i cukrzycy jest jednym z największych problemów zdrowotnych w skali świata. W Polsce dotyczy ponad 20% populacji dorosłych, czyli prawie 6 milionów Polaków. Według raportu NCEP ATP III główną metodą leczenia osób, u których rozpoznano zespół metaboliczny, jest redukcja masy ciała przez stosowanie odpowiedniej diety i zwiększenie aktywności fizycznej.

Na podstawie piśmiennictwa przedstawiono znaczenie żywienia w leczeniu chorych, u których rozpoznano zespół metaboliczny. Omówiono zalety stosowania diety śródziemnomorskiej oraz mechanizmy działania wielonienasyconych kwasów tłuszczowych. Zwrócono uwagę na pleiotropowe działanie kwasów tłuszczowych omega-3, wynikające z różnokierunkowego działania pobudzonych receptorów aktywowanych przez proliferatory peroksyosomów (PPARs).

Występowanie wspólnych mechanizmów różnych zaburzeń metabolicznych i czynnościowych typowych dla zespołu metabolicznego powinno skłaniać lekarza do kompleksowego leczenia pacjenta z zespołem metabolicznym. W wyborze leków powinno się uwzględniać te preparaty, które oddziałują na PPARs.

Słowa kluczowe: zespół metaboliczny, dieta śródziemnomorska, wielonienasycone kwasy tłuszczowe

Endokrynologia, Otyłość i Zaburzenia Przemiany Materii 2011, tom 7, nr 1, 25-33

ABSTRACT

Given the spreading epidemic of obesity and diabetes mellitus, metabolic syndrome is one of the greatest health problems worldwide. In Poland, metabolic syndrome affects 20% of the adult population or nearly 6 million Poles. According to the NCEP ATP III report, weight reduction through appropriate diet and increased physical activity is the principal method of treatment in patients diagnosed with metabolic syndrome.

We have reviewed the available literature and presented the significance of nutrition in the management of patients with metabolic syndrome. We have also discussed the advantages of Mediterranean diet and the mechanisms of action of polyunsaturated fatty acids. We have pointed to the pleiotropic effects of omega-3 fatty acids resulting from the multidirectional actions of stimulated peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs).

The presence of common mechanisms for different metabolic and functional abnormalities that are typical of metabolic syndrome should prompt the doctors to comprehensively manage patients with metabolic syndrome. Agents affecting PPARs should be considered in the selection of drug treatment.

Key words: metabolic syndrome, Mediterranean diet, polyunsaturated fatty acids

Endocrinology, Obesity and Metabolic Disorders 2011, vol. 7, No 1, 25-33

Wstęp

Niektórzy autorzy, wśród nich uznany za odkrywcę zespołu metabolicznego — Gerald M. Reaven, dyskutują nad celowością wciągnięcia zespołu metabolicznego jako jednostki chorobowej do praktyki lekarskiej [1, 2]. Dominuje jednak pogląd, że diagnozowanie zespołu metabolicznego jest przydatne choćby w aspekcie wstępnego

Adres do korespondencji: prof. dr hab. n. med. Anna Skoczyńska
Akademia Medyczna we Wrocławiu
ul. Pasteura 4, 50-367 Wrocław
tel. 71 784 25 22
faks: 71 327 09 54
e-mail: annaskoc@ak.am.wroc.pl
Copyright © 2011 Via Medica
Nadesłano: 17.02.2011 Przyjęto do druku: 15.04.2011

szacowania ryzyka sercowo-naczyniowego. Trwają także dyskusje dotyczące wyboru kryteriów diagnostycznych zespołu metabolicznego [3–5] oraz strategii terapeutycznych, związanych z problemem: czy należy leczyć poszczególne elementy zespołu, czy powinno się podejmować próby ingerencji w mechanizmy wspólne dla różnych składowych zespołu. Do tego potrzebna jest wiedza o wzajemnych powiązaniach między zaburzeniami metabolicznymi oraz o mechanizmach obronnych występujących u osób z zespołem metabolicznym.

U podstaw zespołu metabolicznego leży oporność komórek na działanie insuliny [6–9]. Przyczyną insulinooporności są zmiany uwarunkowane genetycznie i środowiskowo, podlegające nasileniu wraz z wiekiem pacjenta, prowadzące do nietolerancji glukozy i cukrzycy typu 2. Zaburzenia metabolizmu glukozy są wynikiem zmniejszonej utylizacji glukozy w mięśniach szkieletowych i tkance tłuszczowej oraz wzmożonej glukoneogenyzy i glikolizy w wątrobie. Jednocześnie dochodzi do wzmożonej lipolizy, zwiększonego dowozu kwasów tłuszczowych do wątroby i zwiększonej syntezy lipidów *de novo*. Insulinooporność sprzyja więc powstawaniu otyłości trzewnej i kolejnym zaburzeniom metabolicznym wynikającym z działania substancji hormonalnie czynnych powstających w tkance tłuszczowej [1, 6]. Jest ona także jedną z przyczyn zaburzeń czynnościowych, na przykład prowadzących do rozwoju nadciśnienia tętniczego. Do zaburzeń czynnościowych należą zwiększona aktywność adrenergiczna w ośrodkowym układzie nerwowym, retencja sodu i wody w nerkach, wzrost stężenia wewnątrzkomórkowego jonów wapnia i nadmierna proliferacja komórek mięśni gładkich w ścianie naczyń. Zmiany te, przez wzrost pojemności wyrzutowej serca i wzrost oporu obwodowego, prowadzą do rozwoju nadciśnienia. Następstwami insulinooporności są podstawowe elementy zespołu metabolicznego: aterogenna dyslipidemia (zwiększone stężenie triglicerydów, obniżone stężenie cholesterolu frakcji HDL i zwiększona liczba małych, gęstych cząsteczek LDL), nietolerancja glukozy lub cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, a także stan prozapalny i prozakrzepowy [6, 10–12]. Wszystkie te zaburzenia prowadzą do dysfunkcji śródbłonna, powstawania i rozwoju miażdżycy, co przekłada się na gorsze prognozy dotyczące długości i jakości życia. Ryzyko ostrego incydentu sercowo-naczyniowego u osób z zespołem metabolicznym jest kilkukrotnie większe niż u osób bez zaburzeń metabolicznych [1, 6, 13, 14].

Występowanie i kryteria rozpoznawania zespołu metabolicznego

Występowanie zespołu metabolicznego wiąże się z rozwojem wczesnych zmian miażdżycowych, szcze-

gólnie w tętnicy szyjnej wspólnej [15]. Wykazano obecność dodatkowej zależności między obecnością zespołu metabolicznego i pogrubieniem kompleksu *intima-media* w tętnicy szyjnej wspólnej u zdrowych mężczyzn bez klinicznych objawów miażdżycy. W prospektywnej ocenie młodych osób bez cukrzycy, objętych badaniem *Bogalusa Heart Study*, występowanie zespołu metabolicznego, niezależnie od przyjętych kryteriów rozpoznawania, było skojarzone ze zwiększonymi wartościami kompleksu *intima-media* w tętnicy szyjnej wspólnej i wewnętrznej [16]. W badaniu *Hoorn* obecność zespołu metabolicznego wiązało się z niezależną od czynników hemodynamicznych przebudową ściany tętnicy szyjnej [17]. Wydaje się, że zespół metaboliczny predysponuje szczególnie do zmian naczyniowych zwiększających ryzyko udaru mózgu.

Występowanie zespołu metabolicznego wobec rozprzestrzeniającej się epidemii otyłości i cukrzycy jest obecnie jednym z największych problemów zdrowotnych w skali świata. W Polsce, według danych NATPOL PLUS z 2002 roku, zespół metaboliczny dotyczy ponad 20% populacji dorosłych, czyli prawie 6 milionów Polaków. Kryteria rozpoznawania zespołu metabolicznego z 2005 roku, podane przez *International Diabetes Federation*, obejmują otyłość centralną [obwód w talii co najmniej 94 cm u mężczyzn i 80 cm u kobiet dla Europejczyków, a wg *National Cholesterol Education Program, Adult Treatment Panel III* (NCEP ATP III) z 2001 r. 102 cm u mężczyzn i 88 cm u kobiet] oraz występowanie 2 z 4 czynników:

- stężenie triglicerydów powyżej 150 mg/dl (1,7 mmol/l) lub leczenie hipertriglicydemii;
- stężenie cholesterolu frakcji HDL poniżej 40 mg/dl (1,0 mmol/l) u mężczyzn i 50 mg/dl (1,3 mmol/l) u kobiet lub leczenie tego zaburzenia;
- ciśnienie skurczowe powyżej 130 mm Hg lub rozkurczowe powyżej 85 mm Hg lub leczenie rozpoznanego wcześniej nadciśnienia tętniczego;
- stężenie glukozy na czczo powyżej 100 mg/dl (5,6 mmol/l) lub wcześniej rozpoznana cukrzyca typu 2.

Synergizm w oddziaływaniu niektórych elementów zespołu metabolicznego na wielkość ryzyka sercowo-naczyniowego, na przykład wzajemne oddziaływanie cukrzycy typu 2 i nadciśnienia tętniczego, nosi znamiona synergizmu hiperaddycyjnego, a więc typowej interakcji toksykologicznej. Wiadomo, że prawidłowe kontrolowanie zarówno cukrzycy, jak i nadciśnienia tętniczego nie zmniejsza ryzyka w równie istotnym stopniu, jak jest ono potęgowane w wyniku współistnienia tych elementów. Pacjenta z zespołem metabolicznym należy postrzegać kompleksowo, poszukując wspólnych mechanizmów dla różnych zaburzeń i nie poprzestawać na leczeniu poszczególnych elementów zespołu.

Zasady leczenia dietetycznego osób z zespołem metabolicznym

Według raportu NCEP ATP III główną metodą leczenia chorych, u których rozpoznano zespół metaboliczny, jest redukcja masy ciała przez stosowanie odpowiedniej diety i zwiększenie aktywności fizycznej [18]. Przy założeniu wstępnego celu — zmniejszenia masy ciała o 10% w ciągu 12 miesięcy, oczekuje się dobrej kontroli glikemii, obniżenia stężenia triglicerydów o 30%, podwyższenia stężenia cholesterolu frakcji HDL o 8%, obniżenia wartości ciśnienia tętniczego oraz efektu przeciwzapalnego, przeciwzakrzepowego i antyoksydacyjnego. Aby uzyskać ujemny bilans energetyczny, należy zwrócić pacjentom uwagę na systematycznie wzrastającą wartość energetyczną gotowych pokarmów oferowanych w placówkach typu *fast food* (np. w okresie ostatnich 20 lat wartość energetyczna porcji frytek wzrosła z 210 do 610 kcal). Zgodnie z zaleceniami opracowanego ostatnio w Polsce konsensusu solnego należy także podkreślić potrzebę ograniczenia spożycia soli kuchennej do 5 g/dzień (obecnie wynosi w naszym kraju ok. 13 g/d.), zwracając uwagę, że głównym źródłem nadmiaru soli jest żywność przetworzona, konserwy i zwyczaj dosalania potraw. Redukcja spożycia soli, zawarta w zaleceniach towarzystw nadciśnienia tętniczego, w tym amerykańskiego [*Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC 7)*], europejskich [*European Society of Hypertension/European Society of Cardiology (ESH/ESC)*] i polskiego [Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT)], zmniejsza częstość występowania nadciśnienia tętniczego i jego oporności na farmakoterapię.

Redukcja podaży energii powinna zależeć od wyjściowej masy ciała: od 500 do ponad 1500 kcal dla osób o masie ciała odpowiednio od 70–90 kg do ponad 150 kg. Według zaleceń Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) głównym źródłem energii powinny być węglowodany złożone (60%), tłuszcze (15–30%) i białko (15%). Dieta powinna zawierać nie tylko odpowiednią ilość tłuszczów pokarmowych, ale także odpowiedni ich skład. Kwasy tłuszczowe nasycone powinny dostarczać nie więcej niż 7% energii, jednonienasycone — do 25%, wielonienasycone — do 10%. Do minimum należy ograniczyć spożycie kwasów tłuszczowych o konfiguracji *trans* (powstających podczas utwardzania wielonienasyconych kwasów tłuszczowych, np. podczas produkcji twardej margaryny). Zawartość cholesterolu w żywieniu nie powinna przekraczać 250 mg, natomiast

zawartość steroli roślinnych powinna wynosić 2–3 g, a błonnika pokarmowego — 20–30 g na dzień [<http://nutritiondata.self.com>].

Podaż kwasów tłuszczowych nasyconych, zawartych głównie w tłuszczach pochodzenia zwierzęcego (kwasy: laurynowy, mirystynowy, palmitynowy, stearynowy, arachidowy), prowadzi do hiperlipemii. Spożywanie kwasów tłuszczowych jednonienasyconych (oleinowego zawartego w oliwie z oliwek), erukowego czy nerwonowego [<http://www.nervonicacid.com/products.asp>] powoduje obniżenie stężenia lipidów we krwi, podobnie jak podaż kwasów wielonienasyconych omega-6 (linolowego, arachidonowego i gamma-linolenowego) i omega-3 [α -linolenowego, eikozapentaenowego (EPA) i dokozaheksaenowego (DHA)]. Kwasy te, jako prekursor eikozanoidów, odgrywają istotną rolę w patogenezie wielu chorób, powodując nadprodukcję lub zaburzenie równowagi, na przykład między tromboksanami i prostacyklinami. Zarówno wytwarzanie, jak i utrzymanie równowagi w układzie eikozanoidów ściśle zależy od czynników dietetycznych, takich jak podaż nienasyconych kwasów tłuszczowych czy antyoksydantów [19]. Ze względu na szczególnie korzystne działanie kwasów omega-3 istotne jest, aby stosunek kwasów omega-6 do omega-3 w diecie był nie większy niż 5:1. Wśród nienasyconych kwasów tłuszczowych znajdują się te, których organizm człowieka nie jest w stanie syntetyzować, dlatego muszą być zawarte w pożywieniu (są to NNKT — niezbędne nienasycone kwasy tłuszczowe). Należą do nich kwasy: oleinowy, erukowy, linolowy, α -linolenowy i arachidonowy. Źródłem kwasu linolowego (należącego do kwasów omega-6) są: tłoczony na zimno olej sojowy i kukurydziany, nasiona słonecznika, dyni, sezamu i większość orzechów. Z kolei źródłem kwasu α -linolenowego (należącego do kwasów omega-3) są: tłoczony na zimno oleje lniany i rzepakowy, nasiona lnu i rzepaku, orzechy włoskie i kielki pszenicy. Organizm dorosłego człowieka może wytworzyć kwasy omega-3: DHA i EPA z kwasu α -linolenowego. Kwasy DHA i EPA są zawarte w rybach, takich jak: makrela, łosoś, halibut, dorsz, śledź i sardynka. Dla niemowląt i małych dzieci kwas DHA zawarty w mleku matki jest niezbędnym kwasem tłuszczowym [20].

Proces utwardzania ciekłych olejów roślinnych, stosowany podczas produkcji margaryn, polegający na uwodornianiu wiązań nienasyconych, prowadzi do powstawania kwasów tłuszczowych nasyconych oraz nienasyconych o konfiguracji *trans*. Wiąże się to z utratą swoistej aktywności biologicznej przez te kwasy, które stają się wyłącznie źródłem energii. W wielu badaniach doświadczalnych, klinicznych i epidemiologicznych

wykazano niekorzystne działanie na organizm izomerów *trans*, które, podobnie jak kwasy tłuszczowe nasycone, podnoszą w osoczu krwi stężenie cholesterolu całkowitego oraz cholesterolu frakcji LDL, a ponadto obniżają stężenie cholesterolu frakcji HDL [21]. Wykazują więc silniejsze działanie promiażdżycowe w porównaniu z nasyconymi kwasami tłuszczowymi. Stwierdzono także, że izomery *trans* kwasów tłuszczowych wywierają niekorzystne działanie na wiele procesów biochemicznych i fizjologicznych, między innymi mogą się przyczyniać do niskiej masy urodzeniowej niemowląt, podwyższać stężenie insuliny we krwi w odpowiedzi na obciążenie glukozą oraz zaburzać czynność układu immunologicznego, obniżając wydajność przemiany kwasu linolowego w arachidonowy. Izomery *trans* kwasów tłuszczowych nienasyconych, znajdujące się w pożywieniu, przechodzą z krwi przez łożysko do płodu, a podczas karmienia piersią — z mlekiem do organizmu niemowlęcia. Należy więc dążyć do maksymalnego obniżenia zawartości izomerów *trans* w tłuszczach jadalnych przetwarzanych przemysłowo przez doskonalenie procesów technologicznych (np. zastępowanie uwodornienia estryfikacją), a w diecie preferować margaryny miękkie, które zawierają niewielkie ilości izomerów *trans*. Zgodnie z obecnym stanem wiedzy margaryn, nawet miękkich, nie powinny spożywać niemowlęta i małe dzieci, a kobietom w ciąży i matkom karmiącym należy zalecać masło, ciekłe oleje roślinne i morskie ryby.

Znaczenie żywienia w leczeniu osób z zespołem metabolicznym

Terapię dietetyczną połączoną z umiarkowanym wysiłkiem fizycznym uznano za najważniejszy sposób redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego u osób z zespołem metabolicznym [18]. Za najbardziej skuteczne uznano stosowanie diety śródziemnomorskiej, co potwierdzono w licznych badaniach. W jednym z nich w populacji osób z zespołem metabolicznym stosowanie diety bogatej w jedno- i wielonienasycone kwasy tłuszczowe z niskim wskaźnikiem kwasów omega-6 do omega-3, bogatej w błonnik, zawierającej zwiększoną liczbę owoców, warzyw i orzechów (274 g/d.), ziaren zbóż (103 g/d.) i oliwy z oliwek (8 g/d.), porównano ze stosowaniem diety standardowej. Po 2 latach obserwacji w populacji osób badanych, które stosowały dietę śródziemnomorską, po uwzględnieniu wpływu wysiłku fizycznego, stwierdzono większą redukcję masy ciała i markerów stanu zapalnego [białka C-reaktywnego (hs-CRP, *high-sensitivity CRP*), interleukin

6, 7 i 18], większą redukcję insulinooporności oraz poprawę funkcji śródbłonna. Przede wszystkim jednak u prawie połowy osób można było cofnąć diagnozę z rozpoznania zespołu metabolicznego [22].

Jednym z celów badania *Atherosclerosis Risk in Communities* (ARIC) było określenie wpływu diety na występowanie zespołu metabolicznego w populacji prawie 10 tysięcy osób w wieku 45–64 lat. Porównywano w nim występowanie zespołu metabolicznego u osób stosujących zachodni model odżywiania (bogatego w czerwone mięso, potrawy smażone i sól kuchenną) w odniesieniu do osób stosujących diety zrównoważoną. Po uwzględnieniu wpływu aktywności fizycznej, palenia tytoniu i czynników demograficznych stwierdzono występowanie ścisłej zależności między stosowaniem diety zachodniej a zwiększoną częstością występowania zespołu metabolicznego. Stwierdzono także, że spożywanie mięsa ($p < 0,001$), potraw smażonych ($p < 0,02$) i sodu ($p < 0,001$) wiązało się z występowaniem zespołu metabolicznego [23]. W innych badaniach wykazano, że czynniki dietetyczne mogą zmniejszać częstość występowania incydentów choroby niedokrwiennej serca. Tymi czynnikami są: odpowiednie spożycie kwasów omega-3, redukcja spożycia kwasów tłuszczowych nasyconych i kwasów o konfiguracji *trans*, dieta bogata w owoce, jarzyny, orzechy i pełne ziarna oraz dieta uboga w ziarna rafinowane. Każda z tych strategii, poza korzystnym działaniem metabolicznym, wykazywała działanie przeciwzapalne [24]. Najwięcej dowodów na korzystne działanie EPA i DHA stosowanych u osób po przebytym zawałe serca (dokonanym w ciągu poprzedzających 3 mies.) wykazano w badaniu *Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico — Prevenzione Trial* (GISSI). Objęto nim ponad 11 tysięcy chorych, którzy przez 3,5 roku otrzymywali preparat estrów EPA i DHA w proporcji 1:2. W grupie tej stwierdzono 30-procentową redukcję zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych i 20-procentową redukcję złożonego punktu końcowego (zgonów sercowo-naczyniowych plus zawałów serca plus udarów niezakończonych zgonem). Jednocześnie wykazano antyarytmiczne działanie nienasyconych kwasów tłuszczowych [25, 26]. W badaniu *Lyon Diet Heart Study* stwierdzono, że stosowanie diety śródziemnomorskiej przez 27 miesięcy u osób po przebytym ostrym incydencie wieńcowym redukowało liczbę zgonów wieńcowych o 76% [27], a gdy poszerzono stosowanie diety o zaprzestanie palenia tytoniu i regularną aktywność fizyczną, obserwowano zmniejszenie śmiertelności ogólnej o 65% (badanie HALE [*The Healthy Ageing: a longitudinal study in Europe*] [28]). Kolejnym przykładem badań wykazu-

jących korzystne działanie nienasyconych kwasów tłuszczowych jest badanie *Physicians Health Study* oraz inne, w których w populacjach mężczyzn spożywających częściej niż raz w tygodniu morskie ryby stwierdzono ponad 50-procentową redukcję ryzyka nagłej śmierci sercowej w porównaniu z mężczyznami spożywającymi jeden posiłek rybny w miesiącu lub mniej [29]. Szczególne korzyści wynikające ze spożywania ryb morskich wykazano u osób po przebytych zawale serca, które spożywając 4 razy w tygodniu posiłek rybny, już po 8 tygodniach wykazywały korzystne zmiany w profilu lipidów oraz ceramidów i lizofosfatydylocholin [30].

Dieta śródziemnomorska jako dieta optymalna w leczeniu osób z zespołem metabolicznym

Optymalny efekt stosowania diety śródziemnomorskiej wiąże się z jej działaniem przeciwmiążdżycowym. Polega ono na poprawie lipidogramu, działaniu przeciwzapalnym, przeciwzakrzepowym i antyoksydacyjnym. Prowadzi to do redukcji lipemii poposiłkowej, a także redukcji glikemii i insulinemii indukowanych posiłkiem. To działanie jest wynikiem między innymi dużej zawartości błonnika w diecie (podaż błonnika pokarmowego powinna przekraczać 15 g/1000 kcal, szczególnie jego frakcji rozpuszczalnych). W diecie śródziemnomorskiej źródłem błonnika są: jarzyny liściaste, bulwiaste, korzeniowe, orzechy, płatki owsiane, mąki razowe, kasze i owoce. Sprzyjają one tworzeniu się żeli i zwiększeniu lepkości treści pokarmowej, co powoduje zwolnienie pasaży papki pokarmowej w jelicie cienkim.

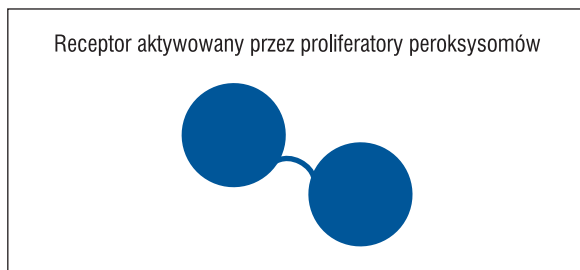
Dieta śródziemnomorska powinna pokrywać dobowe zapotrzebowanie na wielonienasycone kwasy tłuszczowe. Sumaryczne zapotrzebowanie na EPA i DHA wynosi 1–2 g/dobę (0,2–0,3% energii) i może być pokryte przez spożywanie morskich ryb. Zapotrzebowanie na kwas α -linolenowy wynosi 3 g/dobę, a jego źródłem są: soja, orzechy, ziarna, olej lniany i tofu. W przypadku suplementacji wielonienasyconych kwasów omega-3 należy pamiętać o zwiększonym ryzyku krwawień, fibrynolizy, bólów brzucha i biegunki. Istotne mogą być interakcje z lekami przeciwzakrzepowymi, a także przeciwzapalnymi (EPA wykazuje silniejsze działanie antyagregacyjne, natomiast DHA silniejsze działanie przeciwzakrzepowe). W badaniu *Coronary Artery Risk Development in Young Adults* (CARDIA) wykazano ujemną korelację między podażą kwasu omega-3 i stężeniem fibrynogenu, czynnika VII i czynnika von Willebranda [31, 32]. Należy także pamiętać o hipo-

tensyjnym działaniu kwasów omega-3, które po kilku miesiącach stosowania redukują ciśnienie skurczowe o 5,5 mm Hg i rozkurczowe o 3,5 mm Hg [33]. Wykazano, że hipotensyjne działanie DHA jest większe niż EPA. Podsumowując, działanie wielonienasyconych kwasów tłuszczowych omega-3 jest działaniem plejotropowym, obejmującym:

- obniżanie stężenia triglicerydów i podwyższanie stężenia cholesterolu frakcji HDL;
- zmniejszanie zawartości małych, gęstych cząstek LDL;
- działanie antyarytmiczne (wpływ na błonowe kanały jonowe i stabilizację elektryczną *myocardium*);
- działanie przeciwzakrzepowe (antyagregacyjne EPA i zmniejszające lepkość osocza);
- przeciwzapalne (zmniejszanie wydzielania prozapalnych cytokin przez DHA);
- działanie przeciwmiążdżycowe;
- działanie hipotensyjne [wzrost dostępności tlenu azotu w śródbłonku, zmniejszenie syntezy endoteliny (ET-1)].

Mechanizm działania wielonienasyconych kwasów tłuszczowych

Wielonienasycone kwasy tłuszczowe są ligandami receptorów aktywowanych przez proliferatory peroksisomów (PPAR, *peroxisome proliferator-activated receptors*) typu α i γ (ryc. 1). Receptory te, które występują głównie w wątrobie, mięśniach i tkance tłuszczowej, należą do jądrowych czynników transkrypcji biorących udział w mechanizmach powstawania otyłości, cukrzycy i zaburzeń lipidowych [34]. Mają wpływ na prawidłową gospodarkę lipidowo-węglowodanową, adipogenezę, cykl komórkowy, apoptozę, funkcje immunomodulujące, reakcję zapalną i aktywność czynników naczynioaktywnych [35]. Naturalnymi ligandami receptorów typu α , zgodnie z malejącym powinowactwem, są: EPA, DHA, kwas α -linolenowy i γ -linolenowy, natomiast receptorów typu γ : kwas arachidonowy, linolowy, EPA i DHA [36]. Istotą działania jądrowych czynników transkrypcji jest modulowanie ekspresji genów odpowiedzialnych za syntezę różnych białek. Przykładem może być modulowanie ekspresji genów odpowiedzialnych za zużycie tkankowe lipidów w następstwie aktywacji PPAR α czy modulowanie ekspresji genów odpowiedzialnych za magazynowanie lipidów w następstwie aktywacji PPAR γ . Stosowanie naturalnych ligandów (lub sztucznych agonistów) receptorów typu PPAR prowadzi do modulacji ekspresji genów odpowiedzialnych za metabolizm lipidów.



Rycina 1. Schemat budowy receptora aktywowanego przez proliferatory peroksysomów (opracowano na podstawie [37])

W podobny sposób aktywacja PPARs wpływa na metabolizm białek i węglowodanów. Poniżej, za profesorem Fruchartem, przedstawiono budowę i mechanizm działania PPAR [37].

W budowie receptora PPAR α wyróżnia się trzy domeny: 1) wiążącą ligand (np. wielonienasycony kwas tłuszczowy); 2) dimeryzacyjną [tu powstają dimery podczas reakcji z elementem odpowiadającym PPAR — PPRE (*peroxysome proliferator response element*)]; 3) wiążącą DNA (jest to domena zbudowana z 66 aminokwasów, wiążąca się z promotorem różnych genów drogą paluszków cynkowych) (ryc. 2).

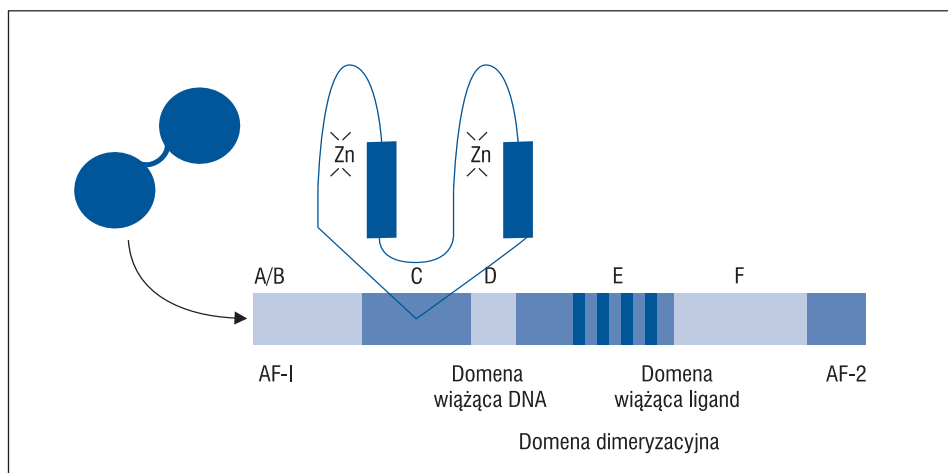
Mechanizm działania PPAR α obejmuje dwuetapową aktywację transkrypcji. Podczas pierwszego etapu naturalny ligand (np. pochodna kwasu tłuszczowego) lub sztuczny agonista (np. fibrat) aktywuje PPAR α . Tak czynnik PPAR α tworzy heterodimer z innym czynnikiem transkrypcji — receptorem retinoidowym X (RXR) (ryc. 3). Drugi etap aktywacji transkrypcji obejmuje:

- rozpoznawanie przez kompleks PPAR-RXR licznych genów (w hepatocytach ich liczba może sięgać 80 genów);

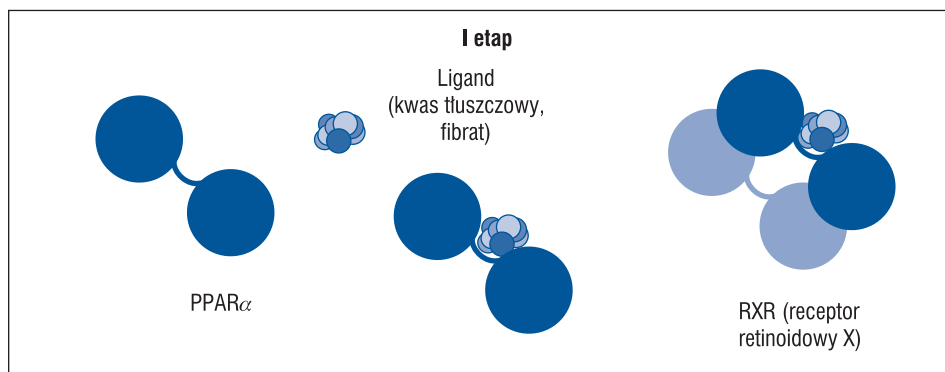
— wiązanie kompleksu PPAR-RXR do PPRE drogą paluszków cynkowych domeny wiążącej DNA; PPRE jest sekwencją nukleotydów: AGGTCA, AGGTCA; ta sekwencja jest zawsze taka sama w każdym genie, do którego wiąże się kompleks PPAR-RXR (ryc. 4).

Efektem aktywacji PPAR α jest regulacja ekspresji genów wciągniętych w metabolizm lipidów: stymulacja genów oraz wzmożona synteza apolipoprotein A-I i A-II, co prowadzi do zwiększonego wytwarzania cząsteczek HDL; stymulacja genu kodującego lipazę lipoproteinową i zwiększenie masy tego enzymu; hamowanie genu apolipoproteiny C-III, zmniejszenie syntezy tego białka i w następstwie zmniejszenie stężenia cząsteczek bogatych w triglicerydy [38].

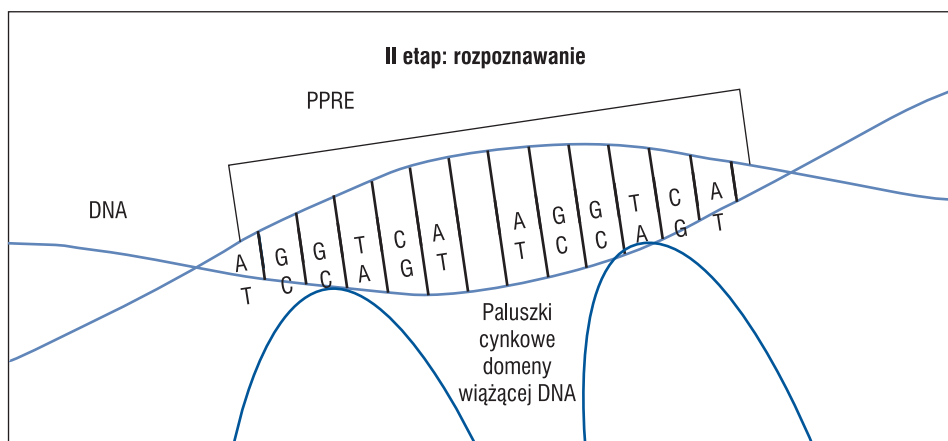
Pobudzenie PPAR α ma wpływ nie tylko na procesy metaboliczne, ale także na aktywność procesu zapalnego, układu krzepnięcia i czynników naczynioaktywnych. Aktywowane makrofagi wydzielają cytokiny, w tym interleukinę-6 (IL-6), która stymuluje wątrobową syntezę fibrynogenu. Pobudzenie PPAR α , zgodnie z zależnością dawka-odpowiedź, prowadzi do blokowania elementu odpowiadającego IL-6, hamowania syntezy IL-6 i redukcji stężenia fibrynogenu. Obecność PPAR α i γ stwierdzono nie tylko w wątrobie i mięśniach, ale także w ścianie naczyń krwionośnych. Przy użyciu specyficznych przeciwciał wykazano PPAR α w komórkach mięśni gładkich, śródbłonna i makrofagach, a PPAR γ w komórkach śródbłonna i makrofagach. Receptory PPARs aktywowane w ścianie naczyń powodują transrepresję dwóch innych czynników transkrypcji wciągniętych w proces zapalny: czynnika jądrowego κ B (NF κ B, *nuclear factor- κ B*) i AP-1 [39]. Oba czynniki transkrypcji są normalnie aktywowane przez cytokiny, przenoszone do receptorów jądrowych, gdzie indukują syntezę białek wciągniętych w reakcję zapalną.



Rycina 2. Budowa receptora aktywowanego przez proliferatory peroksysomów: domena wiążąca ligand, domena dimeryzacyjna, domena wiążąca DNA (opracowano na podstawie [37]) — opis w tekście



Rycina 3. Mechanizm działania PPAR α obejmuje dwuetapową aktywację transkrypcji. Podczas pierwszego etapu naturalny ligand (np. pochodna kwasu tłuszczowego) lub sztuczny agonista (np. fibrat) łączy się z PPAR α . Tak uczyniony receptor tworzy heterodimer z innym czynnikiem transkrypcji, receptorem retinoidowym X (RXR) (opracowano na podstawie [37])



Rycina 4. Drugi etap aktywacji transkrypcji obejmuje rozpoznawanie przez kompleks PPAR-RXR licznych genów i wiązanie kompleksu PPAR-RXR do PPRE drogą paluszków cynkowych domeny wiążącej DNA. PPRE jest sekwencją nukleotydów: AGGTCA, AGGTCA. Ta sekwencja jest zawsze taka sama w każdym genie, do którego wiąże się kompleks PPAR-RXR (opracowano na podstawie [37])

Hamowanie przez PPAR α toru sygnalizacyjnego AP-1 prowadzi nie tylko do redukcji procesu zapalnego, ale także do hamowania ekspresji genu *ET-1*, zmniejszenia syntezy ET-1 i rozszerzenia naczyń [40].

Dieta śródziemnomorska w wersji polskiej

Przedstawiony powyżej mechanizm działania wielonienasyconych kwasów tłuszczowych wskazuje, że przez czynniki dietetyczne można oddziaływać na metabolizm podstawowych składników pokarmowych na poziomie ekspresji genów. Trudno jest ocenić, na ile czynniki środowiskowe mogą modyfikować genetycznie zdeterminowane nasilenie procesów metabolicznych. Jest pewne, że odpowiednia dieta połączona z umiarkowanym wysiłkiem fizycznym jest receptą na

dukcję ryzyka sercowo-naczyniowego związanego z zespołem metabolicznym. Spożywanie alkoholu zwiększa ryzyko sercowo-naczyniowe nie tylko w przypadku regularnego nadużywania [41], ale także sporadycznego picia w dużych ilościach [42]. U osób z zespołem metabolicznym przeciwwskazaniem do regularnego picia alkoholu nawet w małych ilościach (w tym piwa) są nadciśnienie tętnicze i hipertriglicerydemia. Dieta śródziemnomorska w wersji polskiej powinna uwzględniać następujące zalecenia:

- spożywanie różnorodnych produktów;
- zbilansowanie wartości kalorycznej spożywanej żywności z aktywnością fizyczną;
- preferowanie diety niskotłuszczowej ubogiej w nasycone kwasy tłuszczowe (szczególnie *trans*) i cholesterol pokarmowy, bogatej w wielonienasycone kwasy tłuszczowe, szczególnie omega-3;

- preferowanie diety bogatej w warzywa, owoce (witaminy i antyoksydanty) i pełnoziarniste produkty zbożowe (błonnik);
 - ograniczenie w diecie zawartości cukru, soli kuchennej i sodu (konserwanty, środki smakowe);
 - stosowanie produktów bogatych w wapń, potas, magnez;
 - umiarkowane picie alkoholu (dotyczy osób pijących alkohol, u których nie występuje nadciśnienie tętnicze i hipertriglicerydemia);
 - podstawowym źródłem energii powinny być węglowodany złożone (gruboziarniste pieczywo i kasze, ryż brązowy, twarde makarony, rośliny strączkowe);
 - mięso czerwone należy spożywać nie częściej niż raz w tygodniu;
 - ryby morskie powinno się stosować w diecie przynajmniej 3 × w tygodniu;
 - warzywa i owoce powinny być spożywane w każdym posiłku, w ilości co najmniej 400 g/dobę;
 - dieta powinna opierać się na produktach roślinnych i zwierzęcych pochodzenia krajowego;
 - produkty roślinne powinny być świeże lub mrożone, jak najmniej przetworzone;
 - należy pić 1,5 l/dobę wody ubogosodowej i niegazowanej.
- Zalety stosowania diety śródziemnomorskiej wynikają z różnych czynników, głównie jednak z plejotropowego działania wielonienasyconych kwasów tłuszczowych, pobudzających receptory aktywowane przez proliferatory peroksydomów. Występowanie w zespole metabolicznym wspólnych mechanizmów różnych zaburzeń metabolicznych i czynnościowych powinno skłaniać lekarza do kompleksowego traktowania pacjenta. W wyborze leków powinien uwzględniać te preparaty, które oddziałują na PPARs.

Piśmiennictwo

1. Reaven G.M.: The metabolic syndrome: time to get off the merry-go-round? *J. Intern. Med.* 2011; 269 (2): 127–136.
2. Tenenbaum A., Fisman E.Z.: "The metabolic syndrome... is dead": These reports are an exaggeration. *Cardiovasc. Diabetol.* 2011; 10 (1): 11.
3. Camarillo-Romero E., Domínguez García M.V., Amaya-Chavez A., Huítrón-Bravo G., Majluf-Cruz A.: Difficulties in the classification of metabolic syndrome: The example of adolescents in Mexico. *Salud. Publica Mex.* 2010; 52 (6): 524–527.
4. Lu B., Zhang S., Wen J. i wsp.: The New Unified International Diabetes Federation/American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Metabolic Syndrome definition: does it correlate better with C-reactive protein in Chinese patients diagnosed with type 2 diabetes? *J. Int. Med. Res.* 2010; 38 (6): 1923–1932.
5. Pataky Z., Makoundou V., Nilsson P. i wsp.: Metabolic normality in overweight and obese subjects. Which parameters? Which risks? *Int. J. Obes.* 2011 Jan 4 (dostępne *on-line*: doi:10.1038/ijo.2010.264.)
6. Reaven G.M.: Insulin resistance, the insulin resistance syndrome, and cardiovascular disease. *Panminerva Med.* 2005; 47 (4): 201–210.
7. Deedwania P.: Hypertension, dyslipidemia, and insulin resistance in patients with diabetes mellitus or the cardiometabolic syndrome: benefits of vasodilating β -blockers. *J. Clin. Hypertens.* 2011; 13 (1): 52–59.
8. Rotteveel J., Felius A., van Weissenbruch M.M., Delemarre-Van de Waal H.A.: Insulin resistance and the metabolic syndrome in obese children referred to an obesity center. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2010; 23 (9): 943–951.
9. Grundy S.M.: Hypertriglyceridemia, atherogenic dyslipidemia, and the metabolic syndrome. *Am. J. Cardiol.* 1998; 81 (4A): 18B–25B.
10. Deedwania P.C.: The deadly quartet revisited. *Am. J. Med.* 1998; 105 (1A): 1S–3S.
11. Nofer J.R., Giet M., Tolle M. i wsp.: HDL induces NO-dependent vasorelaxation via the lysophospholipid receptor S1P3. *J. Clin. Invest.* 2004; 113: 560–581.
12. Nofer J.R., Kehre B., Fobker M., Levkau B., Assman G., von Eckardstein A.: HDL and arteriosclerosis: beyond reverse cholesterol transport. *Atherosclerosis* 2002; 161: 1–16.
13. Hoang K.C., Ghandehari H., Lopez V.A., Barboza M.G., Wong N.D.: Global coronary heart disease risk assessment of individuals with the metabolic syndrome in the U.S. *Diabetes Care* 2008; 31 (7): 1405–1409.
14. Beavers K.M., Nicklas B.J.: Effects of lifestyle interventions on inflammatory markers in the metabolic syndrome. *Front. Biosci. (Schol. Ed.)* 2011; 3: 168–177.
15. Achimastos A.D., Efstathiou S.P., Christoforatos T., Panagioutou T.N., Stergiou G.S., Mountokalakis T.D.: Arterial stiffness: determinants relationship to the metabolic syndrome. *Angiology* 2007; 58: 11–20.
16. Tzou W.S., Douglas P.S., Srinivasan S.R., Chen W., Berenson G., Stein J.H.: Advanced lipoprotein testing does not improve identification of subclinical atherosclerosis in young adults: the Bogalusa Heart Study. *Ann. Intern. Med.* 2005; 142: 742–750.
17. Beijers H.J., Henry R.M., Bravenboer B. i wsp.: Metabolic Syndrome in Non-diabetic Individuals Associated With Maladaptive Carotid Remodeling: The Hoorn Study. *Am. J. Hypertens.* 2011; 24 (4): 429–436.
18. Executive summary of the third report of the national cholesterol education program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III). *JAMA* 2001; 285: 2846–2897.
19. Christophersen O.A., Haug A.: Animal products, diseases and drugs: a plea for better integration between agricultural sciences, human nutrition and human pharmacology. *Lipids Health Dis.* 2011; 10 (1): 16.
20. Kozłowska-Wojciechowska M., Makarewicz-Wujec M.: Dieta — nieodzowny element terapii w zespole metabolicznym. W: Mamcarz A. (red.). *Zespół metaboliczny*. Medical Education Sp. Z o.o., Warszawa 2008: 307–318.
21. Kochan Z., Karbowska J., Babicz-Zielińska E.: Dietary trans-fatty acids and metabolic syndrome. *Post. Hig. Med. Dośw.* 2010; 64: 650–658.
22. Esposito K., Marfella R., Ciotola M. i wsp.: Effect of a mediterranean-style diet on endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome: a randomized trial. *JAMA* 2004; 292 (12): 1440–1446.
23. Lutsey P.L., Steffen L.M., Stevens J.: Dietary intake and the development of the metabolic syndrome: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Circulation* 2008; 117 (6): 754–761.
24. Giugliano D., Ceriello A., Esposito K.J.: The effects of diet on inflammation: emphasis on the metabolic syndrome. *Am. Coll. Cardiol.* 2006; 48 (4): 677–685.
25. Gissi-HF Investigators, Tavazzi L., Maggioni A.P., Marchioli R. i wsp. Ef-

- fect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008; 372 (9645): 1223–1230.
26. Finzi A.A., Latini R., Barlera S. i wsp. Effects of n-3 polyunsaturated fatty acids on malignant ventricular arrhythmias in patients with chronic heart failure and implantable cardioverter-defibrillators: A substudy of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Insufficienza Cardiaca (GISSI-HF) trial. *Am. Heart J.* 2011; 161 (2): 338–343.e1.
 27. de Lorgeril M., Salen P.: Dietary prevention of coronary heart disease: the Lyon diet heart study and after. *World Rev. Nutr. Diet.* 2005; 95: 103–114.
 28. Knoops K.T.B., de Groot L.C.P., Kromhout D. i wsp. Mediterranean Diet, Lifestyle Factors, and 10-Year Mortality in Elderly European Men and Women. *JAMA* 2004; 292 (12): 1433–1439.
 29. He K., Song Y., Davi G.L. i wsp.: Accumulated evidence on fish consumption and coronary heart disease mortality. *Circulation* 2004; 109: 2705–2711.
 30. Lankinen M., Schwab U., Erkkilä A. i wsp.: Fatty Fish Intake Decreases Lipids Related to Inflammation and Insulin Signaling — A Lipidomics Approach. *PLoS ONE* 2009; 4 (4): e5258.
 31. Archer S.L., Green D., Chamberlain M., Dyer A.R., Liu K. Association of dietary fish and n-3 fatty acid intake with hemostatic factors in the coronary artery risk development in young adults (CARDIA) study. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1998; 18 (7): 1119–1123.
 32. Green D., Foiles N., Chan C., Schreiner P.J., Liu K. Elevated fibrinogen levels and subsequent subclinical atherosclerosis: the CARDIA Study. *Atherosclerosis* 2009; 202 (2): 623–631.
 33. O'Sullivan T.A., Bremner A.P., Beilin L.J. i wsp.: Polyunsaturated fatty acid intake and blood pressure in adolescents. *J. Hum. Hypertens.* 2011 Feb 10. (dostępne *on-line*: doi: 10.1038/jhh.2011.7.)
 34. Fruchart J.C.: Peroxisome proliferator-activated receptor-alpha (PPARalpha): at the crossroads of obesity, diabetes and cardiovascular disease. *Atherosclerosis* 2009; 205 (1): 1–8.
 35. Delerive P., Fruchart J.C., Staels B.: Peroxisome proliferator-activated receptors in inflammation control. *J. Endocrinol.* 2001; 169 (3): 453–459.
 36. de Vogel-van den Bosch H.M., Bünger M., de Groot P.J., Bosch-Vermeulen H., Hooiveld G.J., Müller M.: PPAR alpha-mediated effects of dietary lipids on intestinal barrier gene expression. *BMC Genomics* 2008; 9: 231.
 37. Fruchart J.C.: Dyslipidemia and atherosclerosis. *Excerpta Medica Publications*. A division of Elsevier Ltd. 2003. 32 Jamestown Road, London, NW1 7BY, UK, 69–72.
 38. Fruchart J.C.: Peroxisome proliferator-activated receptor-alpha activation and high-density lipoprotein metabolism. *Am. J. Cardiol.* 2001; 88 (12A): 24N–29N.
 39. Gadang V., Gilbert W., Hettiarachchi N., Horax R., Katwa L., Devareddy L.: Dietary Bitter Melon Seed Increases Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- γ Gene Expression in Adipose Tissue, Down-Regulates the Nuclear Factor- κ B Expression, and Alleviates the Symptoms Associated with Metabolic Syndrome. *J. Med. Food* 2011; 14 (1–2): 86–93.
 40. Beyer A.M., Baumbach G.L., Halabi C.M. i wsp.: Interference with PPAR gamma signaling causes cerebral vascular dysfunction, hypertrophy, and remodeling. *Hypertension* 2008; 51 (4): 867–871.
 41. Ruixing Y., Shangling P., Hong C. i wsp.: Diet, alcohol consumption, and serum lipid levels of the middle-aged and elderly in the Guangxi Bai Ku Yao and Han populations. *Alcohol*. 2008; 42 (3): 219–229.
 42. Ruidavets J.B., Ducimetière P., Evans A. i wsp.: Patterns of alcohol consumption and ischaemic heart disease in culturally divergent countries: the Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction (PRIME). *BMJ* 2010; 341: c6077. doi: 10.1136/bmj.c6077.