

Czy wszyscy chorzy odniosą jednakową korzyść ze stosowania różnych postaci nienasyconych kwasów omega-3?

Do all patients achieve similar benefit from the usage of different forms of unsaturated omega-3 acids?

Paweł Burchardt, Henryk Wysocki

Katedra i Klinika Intensywnej Terapii Kardiologicznej i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

Kardiologia Polska 2009; 67: 787-789

Wytyczne europejskiego i amerykańskiego towarzystw kardiologicznych są jednoznaczne w zakresie stosowania estrów etylowych nienasyconych kwasów omega-3 w prewencji wtórnej zawału mięśnia sercowego [1, 2]. Głównym argumentem, który najprawdopodobniej przesądził o uwzględnieniu tych preparatów w wytycznych, były wyniki badania GISSI-Prevenzione [3]. W badaniu tym wykazano 20-procentową redukcję śmiertelności w grupie chorych przyjmujących nienasycone kwasy omega-3 w postaci syntetycznego preparatu farmakologicznego. Wyniki udało się wielokrotnie powtórzyć w różnych grupach chorych i w różnych sytuacjach klinicznych, co dodatkowo przemawia na korzyść kwasów omega-3 w postaci estrów etylowych [4]. Być może właśnie postacią preparatu farmakologicznego należy tłumaczyć korzystne efekty [5]. Badania dotyczące suplementacji kwasów omega-3 w postaci olejów rybnych nie są już bowiem tak jednoznaczne [6–8]. Różnorodność wyników tych prób tłumaczy się albo nieznanymi nawykami dietetycznymi badanych populacji, albo korzystnym efektem placebo, czyli preparatów zawierających zazwyczaj roślinne kwasy nienasycone [9, 10]. Wydaje się, że przyczyna może również leżeć w samym procesie trawienia i wchłaniania lipidów. Nienasycone kwasy omega-3 w olejach rybnych występują w postaci trójglicerydów (TG) lub fosfolipidów. Związki te podlegają trawieniu przez lipazę trzustkową do wolnych kwasów tłuszczowych oraz 2-monoacylogliceroli. Do przerwania ostatniego wiązania estrowego łączącego glicerol z kwasem tłuszczowym niezbędny jest enzym hydrolaza (liaza) estrów karboksylowych (CEL) (w dawnej w nomenklatu-

rze esteraza cholesterolowa). Ocenia się, że aż 40% z wszystkich 2-monoacylogliceroli zostaje ostatecznie zhydrolizowane do wolnych kwasów tłuszczowych (WKT) oraz glicerolu. Wszystko dzięki CEL, która wykazuje swoistość wobec rodzaju hydrolizowanego wiązania i brak specyficzności wobec substancji, w których to wiązanie się znajduje [11, 12].

Sugeruje się także, że hydrolaza estrów cholesterolowych bierze również udział w wychwytywaniu i degradacji estrów cholesterolu (CE) zawartych w lipoproteinach o dużej gęstości (HDL), poprzez współdziałanie z receptorami wymiatającymi (SR-1) hepatocytów [13]. Enzym ten wraz z lipazą wrażliwą na hormony hydrolizuje CE w komórkach piankowatych [14–17]. CEL jest zarazem jedynym enzymem trawiącym wiązanie estrowe pomiędzy kwasem eikozapentaenowym (EPA) lub dokozaheksaenowym (DHA) a etanolem [11]. Naturalne oleje rybne zawierające kwasy nienasycone są zatem szybciej hydrolizowane w stosunku do monoestrów etylowych tych kwasów, ponieważ oddziałuje na nie potrójny układ lipaz (CEL, lipaza trzustkowa, fosfolipazy). Dodatkowo 2-monoacyloglicerole, stanowiące aż 60% strawionych w jelicie cienkim TG, ulegają szybszej absorpcji niż wolne kwasy tłuszczowe. Z tego powodu kwasy nienasycone omega-3 będące składową TG szybciej ulegają wchłanianiu i szybciej wzrasta ich stężenie w osoczu [11]. Potwierdzają to badania Valenzuela i wsp. oraz Ikeda i wsp. [18, 19].

Ikeda i wsp. wykazali istotne statystycznie różnice osoczowych stężeń nienasyconych kwasów omega-3 w zależności od rodzaju preparatu, w jakim były dostarczane. Stę-

Adres do korespondencji:

dr n. med. Paweł Burchardt, Katedra i Klinika Intensywnej Terapii Kardiologicznej i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny, ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań, tel.: +48 61 867 19 16, faks: +48 61 869 16 89, e-mail: pab2@tlen.pl

Praca wpłynęła: 20.12.2008. Zaakceptowana do druku: 15.01.2009.

żenie kwasu EPA lub DHA 3 godz. po jego spożyciu w postaci oleju rybnego było istotnie wyższe w porównaniu z estrami etylowymi zawierającymi EPA i DHA. Odwrotną zależność na korzyść estrów etylowych obserwowano po 15 godz. od dostarczenia tych preparatów. Dodatkowo z badań Ikedy i wsp. wynika, że EPA uwalniane z estrów etylowych wykazują mniejsze dobowe wahania stężeń w surowicy [19]. Prawdopodobnie stabilność stężeń pozwala na bardziej wydajne wbudowywanie EPA i DHA w błony białkowo-lipidowe, co odpowiada chociażby za mniejszą lepkość erytrocytów i w efekcie właściwości przeciwkrzepiwe. Zwiększona zawartość nienasyconych kwasów omega-3 w błonach komórek mięśnia sercowego prowadzi do zmian konformacyjnych kanałów wapniowych. Dzięki temu zmniejsza się akumulacja jonów Ca w siateczce śródplazmatycznej, a błony te stają się bardziej stabilne i mniej wrażliwe na bodźce nadprogowe w okresie refrakcji względnej [20, 21].

Hydrolaza estrów karboksylowych jest główną składową soku trzustkowego. Odpowiada za hydrolizę oraz wchłanianie między innymi cholesterolu i witamin rozpuszczalnych w tłuszczach [22–24].

Gen dla CEL zlokalizowany jest na chromosomie 9. W egzonie 11. genu znajduje się sekwencja bogata w powtórzenia nukleotydów GC, które kodują 11-aminokwasową podjednostkę [25, 26]. Fragment ten zawiera trzy cząsteczki proliny (P), kwas glutaminowy (E), serynę (S) oraz treoninę (T) i określany jest jako sekwencja PEST. Odpowiada ona za przyspieszoną degradację CEL w przewodzie pokarmowym [27]. PEST jest także potencjalnym miejscem dla O-glikozylacji, co z kolei wpływa na wydzielanie CEL [28]. Polimorficzna zmienność tego fragmentu dotyczy liczby powtórzeń 11-aminokwasowej domeny. Wykazano, że liczba powtórzeń waha się od 3 u myszy, przez 16 u człowieka, do 39 u goryli [26, 29, 30]. Dodatkowo opisywane są również różnice rasowe dotyczące liczby powtórzeń 11-aminokwasowej domeny. Populacja japońska charakteryzuje się 44-procentową heterozygotycznością genu, natomiast populacja kaukaska aż 65-procentową. W populacji japońskiej opisuje się 5 genotypów z łączną liczbą powtórzeń od 14 do 18. Rasa kaukaska w tej samej analizie charakteryzowała się obecnością 6 genotypów, na które składało się od 13 do 18 powtórzeń domeny bogatej w GC. Populacja japońska jednocześnie charakteryzowała się dominacją genotypów od 16 powtórzeń wzwyż. Sugeruje się, że liczba powtórzeń 11-aminokwasowej domeny dla genu CEL jest wprost proporcjonalna do ogólnoustrojowej puli enzymu i odwrotnie proporcjonalna do jego podatności na degradację. Dowiedziono, że zwiększona ekspresja hydrolazy estrów karboksylowych zwiększa osoczowe stężenia lipoprotein, zwłaszcza LDL [11, 31], i przyspiesza obrót cząsteczek HDL [14]. Być może właśnie w polimorficznej zmienności genu CEL należy upatrywać korzystnych efektów suplementacji kwasów omega-3 u chorych po zawale serca, przede wszystkim u osób z wy-

sokimi wartościami cholesterolu całkowitego (TC) i lipoprotein o małej gęstości (LDL), zwłaszcza niezwiązanymi z zaburzeniami genu dla apo B-100 oraz genu receptorowego dla LDL (LDLR). Oczywiście właściwości antyarytmiczne i przeciwzapalne kwasów EPA i DHA są niezaprzeczalne, lecz funkcje te realizowane są przy odpowiednich stężeniach osoczowych, co poprzedzone jest ich trawieniem i absorpcją. Podążając tym tropem, powyższe rozważania można ekstrapolować na wyniki badań z suplementacją naturalnych olejów rybnych w projekcie Nielsena w populacji norweskiej i japońskim badaniu JELIS [32, 33].

Populacja japońska charakteryzuje się prawdopodobnie wyższą ekspresją CEL wraz z lipazą odpowiedzialną za trawienie tłuszczów zawierających kwasy omega-3. Dlatego być może Japończycy odniosą większe korzyści z suplementacji kwasów w porównaniu z populacją norweską. Do tej pory nie badano polimorfizmu krótkich tandemowych powtórzeń (VNTR) w sekwencji PEST u chorych z ostrym zawałem serca, co stanowi projekt badawczy naszego zespołu. Mamy nadzieję, że wyniki naszej analizy dostarczą dodatkowych informacji tłumaczących korzystne efekty suplementacji estrów etylowych kwasów omega-3 w prewencji wtórnej zawału mięśnia sercowego.

Podsumowując, wydaje się, że korzystne efekty suplementacji kwasów omega-3 w chorobach układu krążenia wynikają z przeciwzapalnych oraz antyarytmicznych właściwości kwasów EPA i DHA, ale dopiero wówczas, gdy zostanie osiągnięte ich właściwe stężenie w osoczu. To z kolei zależy od odpowiedniej ilości i aktywności lipazy estrów cholesterolowych, enzymu odpowiadającego wraz z lipazą trzustkową i fosfolipazami za trawienie i absorpcję substratów lipidowych zawierających kwas EPA oraz DHA. Korzystniejszy efekt farmakokinetyczny osiąga się przez suplementację nienasyconych kwasów omega-3 w postaci estrów etylowych, ze względu na ich dłuższą absorpcję wynikającą z oddziaływania na wiązanie estrowe tylko jednego enzymu – lipazy estrów karboksylowych. Istnieje jednak uzasadniona obawa, że właśnie osoby z niską aktywnością CEL odniosą mniej korzyści z suplementacji estrów etylowych kwasów omega-3. Wykładnikiem obniżonej aktywności CEL być może okażą się niskie osoczowe stężenia LDL i TC, co jest przedmiotem prowadzonego przez autorów projektu badawczego.

Piśmiennictwo

1. Kris-Etherton PM, Harris WS, Appel LJ. Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids, and cardiovascular disease. *Circulation* 2002; 106: 2747-57.
2. Fox K, Garcia MA, Ardissino D, et al. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2006; 27: 1341-81.
3. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell' Infarto miocardico. *Lancet* 1999; 354: 447-55.

4. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. www.thelancet.com (opublikowane online 31.08.2008) DOI:10.1016/S0140-6736 (08) 61241-6.
5. Rupp H, Wagner D, Rupp T, et al. Risk stratification by the 'EPA+DHA level' and the 'EPA/AA ratio' focus on anti-inflammatory and antiarrhythmogenic effects of long-chain omega-3 fatty acids. *Herz* 2004; 29: 673-85.
6. Leaf A, Albert CM, Josephson M, et al. Prevention of fatal arrhythmias on high-risk subjects by fish oil n-3 fatty acid intake. *Circulation* 2005; 112: 2762-8.
7. Iso H, Kobayashi M, Ishihara J, et al. Intake of fish and n3 fatty acids and risk of coronary heart disease among Japanese: the Japan Public Health Center-Based (JPHC) Study Cohort I. *Circulation* 2006; 113: 195-202.
8. Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, et al. for the Japan EPA Lipid Intervention Study (JELIS) Investigators. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomized open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet* 2007; 369: 1090-8.
9. Sikora-Fraç M, Budaj A. Wielonienasycone kwasy tłuszczowe omega-3 w prewencji pierwotnej i wtórnej po zawale serca. *Czynniki ryzyka* 2008; 1: 2-8.
10. Burchardt P, Wysocki H. Czy rodzaj preparatów zawierających kwasy nienasycone omega-3 wpływa w znaczący sposób na ich suplementację? *Kardiologia Polska* 2009; 67: 430-3.
11. Hui DY, Howles PN. Carboxyl ester lipase: structure-function relationship and physiological role in lipoprotein metabolism and atherosclerosis. *J Lipid Res* 2002; 43: 2017-30.
12. Bengtsson-Ellmark SH, Nilsson J, Orho-Melander M, et al. Association between a polymorphism in the carboxyl ester lipase gene and serum cholesterol profile. *Eur J Hum Genet* 2004; 12: 627-32.
13. Camarota LM, Chapman JM, Hui DY, Howles PN. Carboxyl ester lipase cofractionates with scavenger receptor BI in hepatocyte lipid rafts and enhances selective uptake and hydrolysis of cholesteryl esters from HDL3. *J Biol Chem* 2004; 279: 27599-606.
14. Escary JL, Choy HA, Reue K, Schotz MC. Hormone-sensitive lipase overexpression increases cholesteryl ester hydrolysis in macrophage foam cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18: 991-8.
15. Small CA, Goodacre JA, Yeaman SJ. Hormone-sensitive lipase is responsible for the neutral cholesterol ester hydrolase activity in macrophages. *FEBS Lett* 1989; 247: 205-8.
16. Small CA, Rogers MP, Goodacre JA, Yeaman SJ. Phosphorylation and activation of hormone-sensitive lipase in isolated macrophages. *FEBS Lett* 1991; 279: 323-6.
17. Stralfors P, Bjorgell P, Belfrage P. Hormonal regulation of hormone-sensitive lipase in intact adipocytes: identification of phosphorylated sites and effects on the phosphorylation by lipolytic hormones and insulin. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1984; 81: 3317-21.
18. Valenzuela A, Valenzuela V, Sanhueza J, Nieto S. Effect of supplementation with docosahexaenoic acid ethyl ester and sn-2 docosahexaenyl monoacylglyceride on plasma and erythrocyte fatty acids in rats. *Ann Nutr Metab* 2005; 49: 49-53.
19. Ikeda I, Imasato Y, Nagao H, et al. Lymphatic transport of eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids as triglyceride, ethyl ester and free acid, and their effect on cholesterol transport in rats. *Life Sci* 1993; 52: 1371-9.
20. Kinoshita I, Itoh K, Nishida-Nakai M, et al. Antiarrhythmic effects of eicosapentaenoic acid during myocardial infarction—enhanced cardiac microsomal (Ca²⁺-Mg²⁺)-ATPase activity. *Japan Circ J* 1994; 58: 903-12.
21. Harris WS. n-3 fatty acids and serum lipoproteins: human studies. *Am J Clin Nutr* 1997; 65 (5 Suppl.): 1645S-54.
22. Lombardo D, Guy O, Figarella C. Purification and characterization of a carboxyl ester hydrolase from human pancreatic juice. *Biochim Biophys Acta* 1978; 527: 142-9.
23. Lombardo D, Guy O. Studies on the substrate specificity of a carboxyl ester hydrolase from human pancreatic juice. II. Action on cholesterol esters and lipid-soluble vitamin esters. *Biochim Biophys Acta* 1980; 611: 147-55.
24. Lombardo D, Deprez P, Guy O. Esterification of cholesterol and lipid-soluble vitamins by human pancreatic carboxyl ester hydrolase. *Biochimie* 1980; 62: 427-32.
25. Nilsson J, Hellquist M, Bjursell G. The human carboxyl ester lipase-like (CELL) gene is ubiquitously expressed and contains a hypervariable region. *Genomics* 1993; 17: 416-22.
26. Nilsson J, Bläckberg L, Carlsson P, et al. cDNA cloning of human-milk bile-salt-stimulated lipase and evidence for its identity to pancreatic carboxylic ester hydrolase. *Eur J Biochem* 1990; 192: 543-50.
27. Rogers S, Wells R, Rechsteiner M. Amino acid sequences common to rapidly degraded proteins: the PEST hypothesis. *Science* 1986; 234: 364-8.
28. Bruneau N, Nganga A, Fisher EA, Lombardo D. O-glycosylation of C-terminal tandem-repeated sequences regulates the secretion of rat pancreatic bile salt-dependent lipase. *J Biol Chem* 1997; 272: 27353-61.
29. Lidmer AS, Kannius M, Lundberg L, et al. Molecular cloning and characterization of the mouse carboxyl ester lipase gene and evidence for expression in the lactating mammary gland. *Genomics* 1995; 29: 115-22.
30. Madeyski K, Lidberg U, Bjursell G, Nilsson J. Characterization of the gorilla carboxyl ester lipase locus, and the appearance of the carboxyl ester lipase pseudogene during primate evolution. *Gene* 1999; 239: 273-82.
31. Higuchi S, Nakamura Y, Saito S. Characterization of a VNTR polymorphism in the coding region of the CEL gene. *J Hum Genet* 2002; 47: 213-15.
32. Nilsen DW, Albrektsen G, Landmark K, et al. Effects of a high-dose concentrate of n-3 fatty acids or corn oil introduced early after an acute myocardial infarction on serum triacylglycerol and HDL cholesterol. *Am J Clin Nutr* 2001; 74: 50-6.
33. Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, et al. for the Japan EPA Lipid Intervention Study (JELIS) Investigators. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomized open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet* 2007; 369: 1090-8.