

Czy rodzaj preparatów zawierających kwasy nienasycone omega-3 wpływa w znaczący sposób na ich suplementację?

Supplementation of unsaturated omega-3 acids: do the type of pharmaceutic matters?

Paweł Burchardt, Henryk Wysocki

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

Kardiologia Pol 2009; 67: 430-433

W ciągu kilku ostatnich lat opublikowano wyniki dużych badań populacyjnych, których przedmiotem była ocena wpływu zwiększonej zawartości w diecie wielonienasyconych kwasów tłuszczowych (WNKT) na ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych [1–3]. Rezultaty tych badań nie są jednoznaczne, co próbuje się tłumaczyć niejednorodnym doborem docelowych grup badawczych (DART1, 2) [4, 5] czy też populacyjnym i regionalnym zróżnicowaniem nawyków żywieniowych. Dodatkowym czynnikiem wpływającym na niejednorodną interpretację wielu badań jest stosowanie różnego sposobu suplementacji WNKT w diecie. Badanym osobom związki te podaje się w postaci preparatów farmakologicznych, mięsa ryb albo olejów naturalnych. Jak dotąd jednak nie porównywano bezpośrednio ze sobą różnych sposobów suplementacji WNKT.

Niewiele jest również doniesień porównujących działanie naturalnej diety obfitującej w WNKT z dietą ubogą w WNKT w pierwotnej prewencji choroby niedokrwiennej serca. Dysponujemy jedynie wynikami badania DART2, przeprowadzonego w grupie mężczyzn ze stabilną chorobą wieńcową, w którym stwierdzono, że dieta bogata w ryby morskie zwiększała ryzyko nagłego zgonu sercowego [5]. Przyczyny tego zjawiska upatrywano w proarytmogennym działaniu kwasów omega-3 w przewlekłej chorobie niedokrwiennej serca. Byłoby to wyraźnie sprzeczne z doniesieniami o antyarytmicznych właściwościach kwasów omega-3 w okresie okołozawałowym, kiedy mięsień sercowy ulega ostremu niedokrwieniu.

Należy zwrócić uwagę, że źródłem kwasów omega-3 w DART2 były tłuste ryby morskie lub farmakologiczne preparaty olejów rybnych. Brakuje jednak danych dotyczących

rodzaju spożywanych ryb, a w sferze spekulacji pozostaje wpływ spożywanych ryb na szeroko rozumiane czynniki ryzyka schorzeń kardiologicznych czy gastroenterologicznych. Formułowanie ostatecznych wniosków jest tym bardziej wątpliwe, że u osób, które zmarły, nie przeprowadzono badań autopsyjnych. Zwiększonej śmiertelności nie obserwowano wśród osób, które oprócz ryb dodatkowo spożywały warzywa i owoce. W związku z powyższym być może przyczyn negatywnych wyników zwiększonego spożycia ryb morskich w populacji badania DART2 należy szukać wśród innych mechanizmów niż proarytmiczne właściwości kwasów omega-3. Pośrednim dowodem potwierdzającym powyższą hipotezę mogą być wyniki badań Leafa i wsp. [6], którzy u chorych z wszczepionym kardioverterem-defibrylatorem (ICD) przyjmujących WNKT [w postaci preparatu olejów rybnych zawierających w sumie 2,6 g kwasu eikozapentaenowego (EPA) i kwasu dokozaheksaenowego (DHA) w stosunku masowym 65: 35%] obserwowali trend do wydłużenia okresu do pierwszego epizodu arytmii w porównaniu z chorymi z wszczepionym ICD, którzy przyjmowali olej z oliwek (4 g na dobę). Badane osoby należały do grupy dużego ryzyka nagłego zatrzymania krążenia. Charakter dolegliwości tych chorych można zatem uznać za przewlekły, a mimo to obserwowano u nich mniej arytmii wymagających aktywacji ICD [6]. Wśród 402 chorych obserwowanych przez 12 miesięcy zanotowano 28 zgonów, 18 zgonów nastąpiło z przyczyn sercowych (nagłe zatrzymanie krążenia, zaostrzenie niewydolności krążenia, arytmie), chociaż w 10 przypadkach spośród nich śmierć nastąpiła bez uchwytnej przyczyny.

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: 23.10.2008. Zaakceptowana do druku: 29.10.2008.

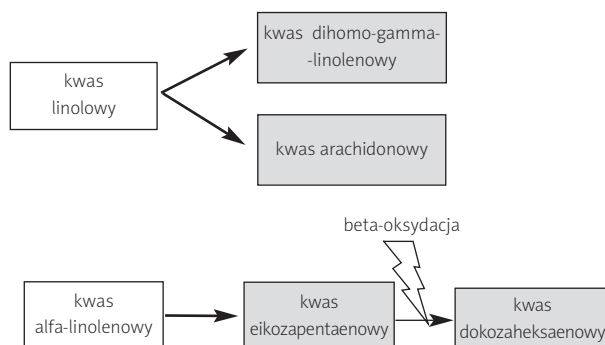
Kliniczną próbą porównania diety obfitującej w naturalne oleje (olej kukurydziany) z farmakologicznymi suplementami omega-3 są badania Nielsena prowadzone w populacji norweskiej u chorych z ostrym zawałem serca [7]. W okresie 1,5-roczonej obserwacji nie wykazano przewagi którejkolwiek ze stosowanych strategii żywieniowych. Próbowano to tłumaczyć korzystnym działaniem samego oleju kukurydzianego oraz dużą wyjściową zawartością w diecie WNKNT [8]. Trudno jednak uznać powyższą argumentację za w pełni wiarygodną. Badanie przeprowadzone w grupie zdrowych osób w populacji japońskiej, której dieta również obfituje w owoce morza, wykazało pozytywny wpływ zwiększonego spożycia ryb morskich na układ krążenia [9]. Zwiększenie spożycia ryb przez Japończyków o każde 20 g na dobę redukowało ryzyko nagłego zgonu sercowego o 7%. Pozytywny wpływ omega-3 na układ krążenia znalazł również potwierdzenie w japońskim badaniu o akronimie JELIS [10]. Wyniki cytowanych badań klinicznych należałoby dodatkowo uzupełnić o dane epidemiologiczne z populacji Eskimosów, u których rzadsze występowanie choroby wieńcowej wiąże się najprawdopodobniej z nawykami żywieniowymi – wysoką zawartością WNKNT w diecie [11].

Kolejnym argumentem potwierdzającym pozytywny wpływ WNKNT na układ sercowo-naczyniowy są wyniki badania GISSI-Prevenzione [12]. U chorych z ostrym zawałem serca przyjmujących EPA i DHA wykazano statystycznie mniejszą liczbę twardych punktów końcowych definiowanych jako śmierć z jakiegokolwiek przyczyny (redukcja o 20%, $p = 0,006$), zgon sercowo-naczyniowy (redukcja o 30%, $p = 0,02$), nagły zgon sercowy (redukcja o 45%, $p < 0,001$) w porównaniu z chorymi niepoddawanymi takiemu leczeniu.

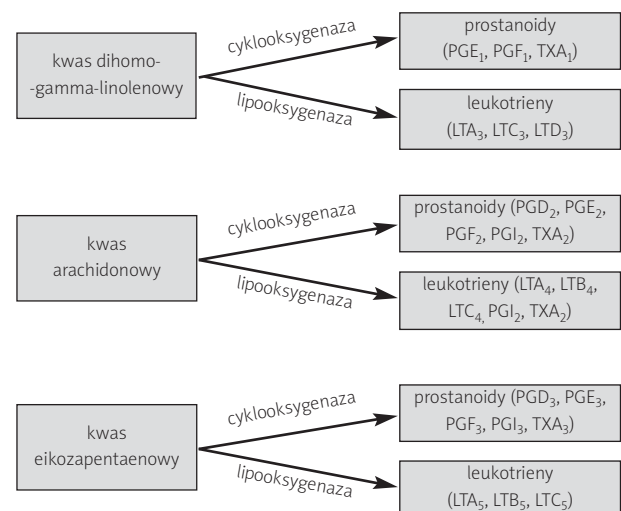
Przyczyną niejednorodnej interpretacji wyników badań określających wpływ WNKNT na choroby układu krążenia może być także wybór rodzaju kwasu wielonienasyconego, wzajemny stosunek suplementowanych kwasów, postać preparatu (estry etylowe) czy ich ostateczna dawka. Dotychczas bliżej oceniano oddzielnie wpływ kwasów nienasyconych omega-3 i omega-6. Kwasy te są niezbędne dla człowieka, ponieważ ich synteza w organizmie jest dłu-

gotrwała i niewystarczająca. W związku z tym konieczna jest ich systematyczna suplementacja [13].

Prekursorem rodziny omega-6 jest kwas linolowy (LA). Kwasy omega-3 wywodzą się z kwasu alfa-linolenowego (ALA) [13]. Zarówno ALA, jak i LA podlegają tej samej endoplazmatycznej przemianie poprzez działanie enzymów delta-6 i delta-5 desaturazy oraz elongazy. Z LA powstają kolejno kwas dihomo-gamma-linolenowy (DGLA) i arachidonowy (AA). Z ALA powstaje EPA oraz po dodatkowej beta-oksydacji DHA (Rycina 1). Z powodu zjawiska konkurencji o ten sam układ enzymatyczny zwiększenie podaży LA z pożywieniem powoduje zahamowanie syntezy EPA i DHA [13]. Odwrotne zjawisko będzie miało miejsce przy zwiększeniu dostępności ALA. W razie identycznej podaży w pożywieniu kwasów linolenowego i linolowego, ze względu na większe powinowactwo układu enzymatycznego do pochodnych kwasów omega-3, preferowana będzie synteza w kierunku EPA i DHA. Zwiększona synteza kwasów omega-3 i omega-6 wpływa na płynność błon komórkowych (modulacja transportu błonowego) oraz na syntezę eikozanoidów, nietrwałych związków wydzielanych lokalnie, wpływających między innymi na homeostazę naczyniową. Z DGLA powstają prostacykliny, prostaglandyny i tromboksany monoenoowe, z AA dienowe, z EPA trienowe [13] (Rycina 2.). Z AA w leukocytach powstają dodatkowo leukotrieny. Synteza prostacyklin, tromboksanów i prostaglandyn okazuje się konkurencyjna w stosunku do leukotrienów. Ich biologiczne funkcje są również często przeciwstawne. Przykładowo, w stosunku do proagregacyjnych, naczynio- i oskrzelokurczących właściwości tromboksanu A2 (TXA2) produkowanego przez płytki krwi przeciwstawne są funkcje prostacyklin I2 i I3 syntetyzowanych przez komórki śródbłonna [13]. W doniesieniach w literaturze sugeruje się, że kwasy omega-6 zwiększają stężenie proagregacyjnego TXA2 w przeciwieństwie do kwasów omega-3, które nie



Rycina 1. Źródło kwasów wielonienasyconych



Rycina 2. Kierunki przemian kwasów wielonienasyconych

tylko zmniejszają poziom TXA2, ale również przedłużają czas krwawienia, obniżają poziom fibrynogenu i liczbę płytek krwi [14, 15]. Dodatkowo odmienne są własności eikozanoidów pochodzących z przemian AA i DHA. Działanie EPA polega najprawdopodobniej na konkurencji z AA o cyklooksygenazę, natomiast DHA zmniejsza aktywność delta-5 i delta-6 desaturazy niezbędnych do syntezy AA. Kwas DHA zmniejsza również produkcję płytkowego czynnika wzrostu, inhibitora śródbłonkowej syntezy NO, przez co zwiększa się poziom syntezy tlenu azotu [13].

Do zachowania homeostazy prostoglandynowej niezbędna jest zatem odpowiednia proporcja kwasów omega-6 i omega-3 dostarczanych do ustroju. Dlatego stosunek LA do ALA powinien w przybliżeniu wynosić 5 : 1, by warunkować syntezę eikozanoidów zmniejszających ryzyko proagregacyjne w prawidłowo zbilansowanej diecie [13]. Efekt podaży właściwych proporcji kwasów osiąga się zarówno przez zwiększone dostarczanie pokarmów, które są źródłem ALA, jak i przez ograniczenie pożywienia obfitującego w LA.

Zaobserwowano, że zwiększona suplementacja pochodnych kwasów omega-3 zmniejsza częstość arytmii komorowych [6, 16]. Właściwości antyarytmiczne są następstwem wspomnianego ograniczenia syntezy TXA2 oraz stabilizacji błon komórkowych, osiąganych przez: a) stymulację kanałów wapniowych (regulacja uwalniania wapnia z retikulum endoplazmatycznego), b) stymulację wapniowo-magnezowej ATP-azy [17], c) hamowanie napięcia kanałów sodowych w kardiomiocytach [18]. Dzięki tym właściwościom wydłuża się okres refrakcji bezwzględnej, przez co dodatkowo znacznie podwyższa się próg dla bodźca inicjującego pobudzenie wtrącone [19]. Wydaje się, że efekt antyarytmiczny kwasów omega-3 jest główną przyczyną redukcji śmiertelności wśród osób z niewydolnością krążenia w niedawno opublikowanym badaniu GISSI-Heart Failure [20, 21].

Wykazano wpływ pochodnych kwasów omega-3 na stężenia trójglicerydów w surowicy [22, 23] oraz wartości ciśnienia tętniczego [24, 25]. Efekt hipotensyjny oparty jest zasadniczo na zjawisku inkorporacji kwasów do błon komórkowych, w wyniku czego dochodzi do zmiany w oddziaływaniu błonowych receptorów z neurotransmiterami wazoaktywnymi. Spośród pochodnych kwasów omega-3 DHA wywiera najsilniejszy efekt wazodylatacyjny. Efekt ten wywoływany jest silniejszą reakcją na donory NO, zwiększoną opornością ściany na epinefrynę oraz zwiększonym uwalnianiem metabolitów cyklooksygenazy [13].

Powyższe korzyści klinicznie są rezultatem suplementacji kwasów wielonienasyconych z grupy omega-3 w łącznej dawce ok. 0,5–3 g na dobę. Dowiodły tego wyniki kilku prób klinicznych (DART1, GISSI-P, ISIS, badania Schrepfa) [4, 5, 12, 16]. Dawka 850 mg tych kwasów, w postaci estrów etylowych, jest również zalecana przez Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ESC) – standardy dotyczące postępowania w stabilnej chorobie wieńcowej na 2008 r. – i przez Amerykańskie Towarzystwo Kardiologiczne (AHA) [15, 26].

Na terapeutycznie korzystne efekty podawania WNKT najprawdopodobniej dodatkowo wpływa odpowiednia proporcja kwasów omega-3 i omega-6 w diecie, ich stosunek masowy (EPA1 : DHA2). Proporcja ilościowa (EPA : DHA) 1 : 2 odpowiada podaży tych kwasów w diecie śródziemnomorskiej [12]. Skuteczność preparatu farmakologicznego o takim stosunku ilościowym wspomnianych kwasów została potwierdzona w badaniu GISSI-P [12]. Niezwykle ważnym aspektem GISSI-P jest również fakt, że kwasy omega-3 były suplementowane w formie estrów etylowych i dzięki temu w przeciwieństwie do naturalnych kwasów omega-3 występujących w rybach morskich tempo ich uwalniania do osocza było znacznie wolniejsze. Dzięki takiej biochemicznej modyfikacji wydłużono okres biologicznego półtrwania preparatu w porównaniu z naturalnymi WNKT.

Reasumując, należy podkreślić niezwykle skuteczną suplementację kwasów omega-3 w redukcji nagłych zgonów sercowych i śmiertelności u chorych po świeżo przeżytym zawale serca. Efekt ten jest skutkiem stabilizacji błon komórkowych komórek mięśnia sercowego, przez co komórki te stają się mniej podatne na proarytmogenne bodźce. Powyższy mechanizm uzupełniany jest przez plejotropowe oddziaływanie WNKT na śródbłonek naczyniowy, przez efekt hipotensyjny i optymalizację profilu lipidowego. Wspomniane właściwości WNKT spowodowały, że wolne nienasycone kwasy tłuszczowe (ale tylko) w postaci ich estrów etylowych znalazły swoje miejsce w wytycznych ESC oraz AHA. Zaleca się suplementację 1 g kwasów omega-3 u chorych po przeżytym zawale serca (ESC) [26, 27] oraz jako przeciwdziałanie arytmiom u chorych z komorowymi zaburzeniami rytmu (AHA i ESC) [15]. Ciągłe jednak do rozpatrzenia pozostaje kwestia optymalizacji najkorzystniejszego efektu klinicznego estrów etylowych WNKT z doбором właściwej suplementowanej dawki [28], podobnie jak konieczność biochemicznej syntezy odpowiednio oczyszczonych preparatów. Należy jednocześnie podkreślić, że ze względu na unikalną farmakokinetykę Amerykański Instytut Żywności (FDA) jako źródło niezbędnych wielonienasyconych kwasów tłuszczowych omega-3 zatwierdził jedynie preparaty estrów etylowych. Zostało to również jednoznacznie określone w wytycznych ESC dotyczących prewencji wtórnej u osób po przeżytym zawale mięśnia sercowego [28, 29].

Piśmiennictwo

1. He K, Song Y, Daviglus ML, et al. Accumulated evidence on fish consumption and coronary heart disease mortality: a meta-analysis of cohort studies. *Circulation* 2004; 109: 2705-11.
2. Hu FB, Cho E, Rexrode KM, et al. Fish and long-chain omega-3 fatty acid intake and risk of coronary heart disease and total mortality in diabetic women. *Circulation* 2003; 107: 1852-3.
3. Hu FB, Bronner L, Willett WC, et al. Fish and omega-3 fatty acid and risk of coronary heart disease in women. *JAMA* 2002; 287: 1815-21.
4. Burr ML, Fehily AM, Gilbert JF, et al. Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: Diet and Reinfarction Trial (DART). *Lancet* 1989; 2: 757-61.

5. Burr ML, Ashfield-Watt PA, Dunstan FD, et al. Lack of benefit of dietary advice to men with angina: results of a controlled trial. *Eur J Clin Nutr* 2003; 57: 193-200.
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. 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.
8. Sikora-Fraç M, Budaj A. Wielonienasycone kwasy tłuszczowe omega-3 w prewencji pierwotnej i wtórnej po zawale serca. *Czyn Ryz* 2008; 1: 2-8.
9. 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.
10. 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.
11. Bang HO, Dyerberg J, Sinclair HM. The composition of the Eskimo food in northwestern Greenland. *Am J Clin Nutr* 1980; 33: 2657-61.
12. Marchioli R. 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.
13. Kozłowska-Wojciechowska M. Rola kwasów omega-3. *Czyn Ryz* 2008; 1: 9-18.
14. Bayon Y, Croset M, Daveloose D, et al. Effect of specific phospholipid molecular species incorporated in human platelet membranes on thromboxane A2/prostaglandin H2 receptors. *J Lipid Res* 1995; 36: 47-56.
15. Kris-Etherton PM, Harris WS, Appel LJ. Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids, and cardiovascular disease. *Circulation* 2002; 106: 2747-57.
16. Schrepf R, Limmert T, Weber PC, et al. Immediate effects of n-3 fatty acid infusion on the induction of sustained ventricular tachycardia. *Lancet* 2004; 363: 1441-2.
17. Kinoshita I, Itoh K, Nishida-Nakai M, et al. Antiarrhythmic effects of eicosapentaenoic acid during myocardial infarction-enhanced cardiac microsomal (Ca²⁺-Mg²⁺)-ATPase activity. *Jpn Circ J* 1994; 58: 903-12.
18. Harris WS. n-3 fatty acids and serum lipoproteins: human studies. *Am J Clin Nutr* 1997; 65 (5 Suppl.): 1645S-4S.
19. Eritsland J, Arnesen H, Gronseth K, et al. Effect of dietary supplementation with n-3 fatty acids on coronary artery bypass graft patency. *Am J Cardiol* 1996; 77: 31-6.
20. GISSI-HF Investigators, Tavazzi L, Maggioni AP, et al. Effect 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: 1223-30.
21. Skóra E, Bilińska Z. Nowe cele terapeutyczne – nowe leki w leczeniu niewydolności serca. *Kardiologia Pol* 2007; 65: 1368-75.
22. McVeigh GE, Brennan GM, Cohn JN, et al. Fish oil improves arterial compliance in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Arterioscler Thromb* 1994; 14: 1425-9.
23. Abe Y, El-Masri B, Kimball KT, et al. Soluble cell adhesion molecules in hypertriglyceridemia and potential significance on monocyte adhesion. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18: 723-31.
24. Morris MC, Sacks F, Rosner B. Does fish oil lower blood pressure? A meta-analysis of controlled trials. *Circulation* 1993; 88: 523-33.
25. Appel LJ, Miller ER 3rd, Seidler AJ, et al. Does supplementation of diet with 'fish oil' reduce blood pressure? A meta-analysis of controlled clinical trials. *Arch Intern Med* 1993; 153: 1429-38.
26. Van de Werf F, Ardissino D, Betriu A, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2003; 24: 28-66.
27. Fox K, Garcia MAA, 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.
28. Wytyczne postępowania w stabilnej dławicy piersiowej. *Kardiologia Pol* 2006; 64: 823-80.
29. Hooper L, Thompson RL, Harrison RA, et al. Risks and benefits of omega-3 fats for mortality, cardiovascular disease and cancer: systematic review. *BMJ* 2006; 332: 752-60.