

Kwasy tłuszczowe z grupy omega-3 w chorobach układu krążenia

RAFFAELE DE CATERINA, MD, PhD

Institute of Cardiology and the Center of Excellence on Aging, Gabriele d'Annunzio University, Chieti, Włochy; oraz Gabriele Monasterio Foundation, Piza, Włochy.

Prośby o przedruki proszę kierować na adres:

dr De Caterina, Institute of Cardiology, Gabriele d'Annunzio University-Chieti, c/o Ospedale SS. Annunziata, Via dei Vestini, 66013, Chieti, Italy

e-mail: rdecater@unich.it

N Engl J Med 2011; 364: 2439-2450

Kardiologia po Dyplomie 2011; 10 (12): 12-28

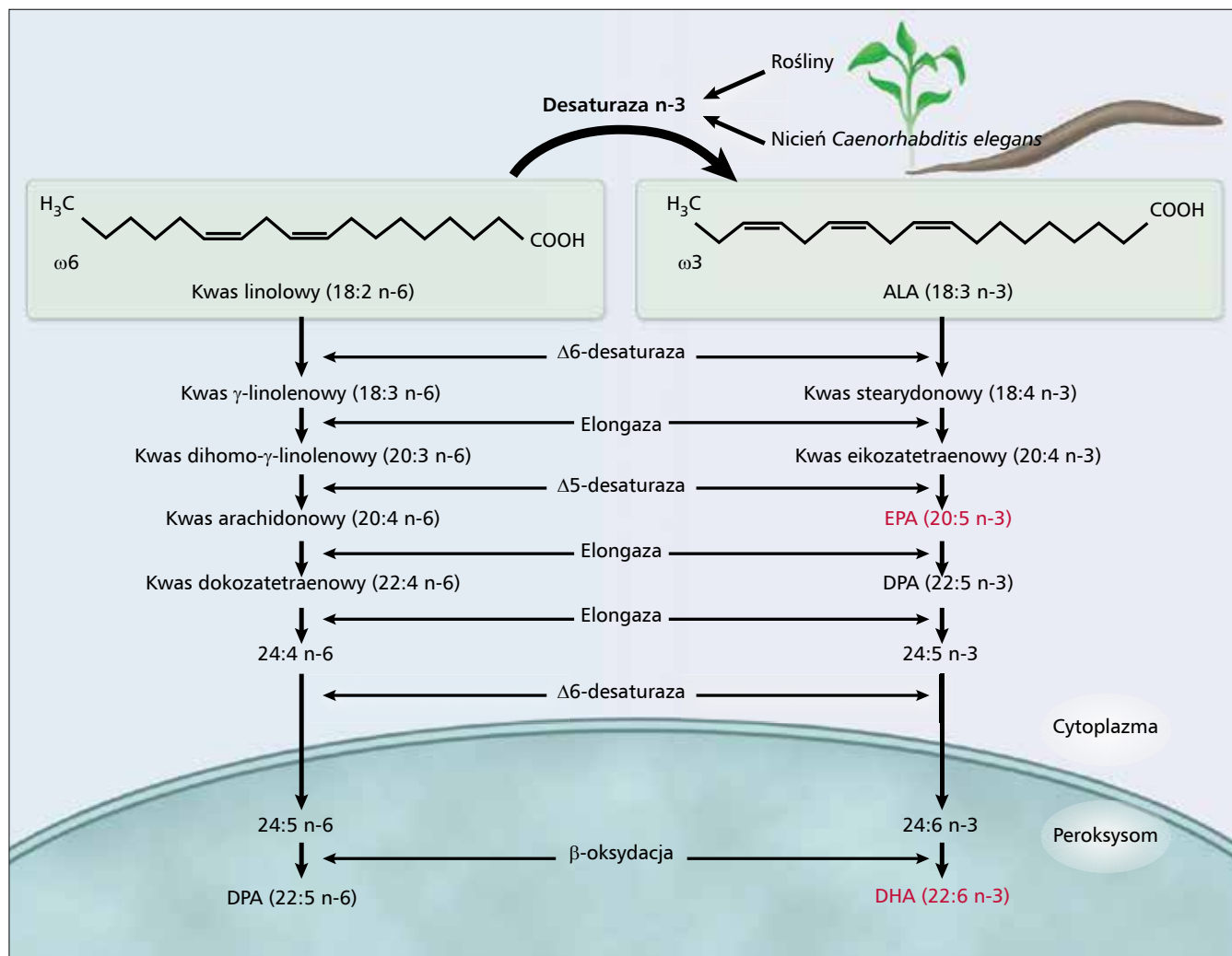
Choroby układu krążenia są główną przyczyną śmierci na całym świecie, a strategie zapobiegania tym chorobom, w tym możliwe do uzyskania zmiany sposobu odżywiania się, mają duże znaczenie dla zdrowia publicznego. Jedną z takich strategii żywieniowych jest zwiększone spożycie kwasów tłuszczowych z grupy omega-3 (wielonienasyconych). W niniejszym przeglądzie omówiono nowe dane uzyskane od czasu, kiedy kwestia ta była po raz ostatni przedmiotem przeglądu opublikowanego w *New England Journal of Medicine* [1], a także zwrócono uwagę na luki w wiedzy na ten temat.

Rys historyczny

W odpowiedzi na doniesienia o rzadkim występowaniu choroby wieńcowej wśród grenlandzkich Eskimosów (Inuitów) Bang i Dyerberg przeprowadzili sześć ekspedycji na Grenlandię, począwszy od końca lat 60. XX wieku. Potwierdzili bardzo małą zapadalność na zawał mięśnia sercowego oraz stwierdzili w tej populacji antyaterogenny profil lipidów we krwi, a także znacznie zmniejszoną reaktywność płytek w porównaniu z duńską grupą kontrolną [2,3]. Te obserwacje przypisano pożywieniu Inuitów, które składało się głównie z fok oraz wielorybów i zawierało niezwykle duże ilości morskich kwasów tłuszczowych z grupy omega-3. Wśród Inuitów stwierdzono również bardzo rzadkie występowanie chorób zapalnych i immunologicznych [4]. W przełomowym artykule opublikowanym w 1978 roku Dyerberg i wsp. wysunęli hipotezę, że morskie kwasy tłuszczowe z grupy omega-3 mogą chronić przed miażdżycą i zakrzepicą [5], i rozpoczęli jednocześnie badania nad potencjalną rolą stosowania kwasów tłuszczowych z grupy omega-3 w prewencji i leczeniu chorób naczyń.

Biosynteza niezbędnych wielonienasyconych kwasów tłuszczowych

Wielonienasycone kwasy tłuszczowe, czyli kwasy organiczne, które naturalnie zawierają więcej niż jedno wiązanie podwójne w łańcuchu alifatycznym, są nazywane w zależności od liczby (>1) takich wiązań podwójnych, ich umiejscowienia oraz konfiguracji, od których zależą również w znacznych stopniu fizyczne i biologiczne ich właściwości. Biologicznie istotnymi rodzinami wielonienasyconych kwasów tłuszczowych są kwasy tłuszczowe z grup omega-3 (n-3) i omega-6 (n-6) (ryc. 1). Ssaki nie mają enzymów wprowadzających wiązanie podwójne w pozycji n-6 lub n-3 i w związku z tym kwasy linolowy i alfa-linolenowy (ALA) oraz niektóre produkty wydłużania ich cząsteczek są niezbędnymi składnikami pożywienia ssaków, a brak tych składników odżywczych prowadzi do wystąpienia zespołu niedoboru niezbędnych kwasów tłuszczowych [6,7]. U ludzi ten niedobór objawia się zwykle złuszczeniami skóry, wysypkami oraz dermatozami z nadmiernym rogowaceniem [8]. Obecnie szacuje się, że minimalne wymagane spożycie kwasów tłuszczowych z grup omega-6 i omega-3 u dorosłych wynosi odpowiednio 1,0% i 0,2% dobowej wartości energetycznej pożywienia [9], a możliwy do przyjęcia (choć niekoniecznie idealny) zakres spożycia kwasów eikosa-pentaenowego (EPA) i dokozaheksaenowego (DHA) wynosi 0,25-2,0 g na dobę [10].



RYCINA 1. Budowa chemiczna oraz szlak przekształcania kwasu linolowego i alfa-linolenowego (ALA) w dłuższe pochodne (długołańcuchowe wielonienasycone kwasy tłuszczowe).

W rodzinie kwasów omega-6 kwas linolowy może być przekształcany w kwas γ -linolenowy (18:3 n-6) przez $\Delta 6$ -desaturazę, a następnie kwas γ -linolenowy może zostać wydłużony (przez elongazę) do kwasu dihomogamma-linolenowego (20:3 n-6). Kwas dihomogamma-linolenowy może być dalej desaturowany przez $\Delta 5$ -desaturazę, co powoduje powstanie kwasu arachidonowego (20:4 n-6). Te same enzymy przekształcają ALA, należący do rodziny kwasów omega-3, w kwas eikozapentaenowy (EPA; 20:5 n-3). Dalsze przekształcanie EPA w kwas dokozahexaenowy (DHA; 22:6 n-3) polega najpierw na dołączeniu dwóch atomów węgla z wytworzeniem kwasu dokozapentaenowego (DPA; 22:5 n-3), następnie na dołączeniu kolejnych dwóch atomów węgla z wytworzeniem 24:5 n-3, a potem desaturacji z wytworzeniem 24:6 n-3. Usunięcie dwóch atomów węgla z 24:6 n-3 przez ograniczoną β -oksydację w peroksydach powoduje powstanie DHA (w piśmiennictwie angielskim cały kompleks przekształcający EPA w DHA nazywany jest również „szlakiem Sprechera”). EPA i DHA, biologicznie najistotniejsze kwasy tłuszczowe z grupy omega-3, zaznaczono kolorem czerwonym.

Tkanki i oleje roślinne są dobrymi źródłami kwasu linolowego i ALA. Rośliny fotosyntetyzujące są szczególnie bogate w ALA, który może stanowić nawet 55% kwasów tłuszczowych zawartych w zielonych warzywach. Na ogół jednak zielone warzywa przyczyniają się w niewielkim stopniu do optymalnego spożycia ALA u ludzi w porównaniu z niektórymi olejami roślinnymi, takimi jak olej sojowy, lniany i rzepakowy, a także orzechami włoskimi. Komórki ssaków nie potrafią syntetyzować kwasu linolowego i ALA, chociaż przez ich dalszą desaturację i wydłużanie następuje ograniczona (1-5%) [11] konwersja do wielonienasyconych kwasów tłuszczowych o dłuższych łańcuchach. Kwas linolowy

może ostatecznie zostać przekształcony w kwas arachidonowy (20:4 n-6), a za pośrednictwem tych samych enzymów ALA może być przekształcany w EPA (20:5 n-3). Dalsze przekształcanie EPA w DHA (22:6 n-3) wymaga złożonych dodatkowych reakcji [12], ale taka konwersja następuje w bardzo ograniczonym stopniu [11] (ryc. 1). DHA gromadzi się we wszystkich tkankach, w tym w sercu i ścianach naczyń, ale szczególne nagromadzenie następuje w układzie nerwowym i siatkówce, gdzie substancja ta pełni ważne funkcje fizjologiczne.

EPA i DHA dostają się do łańcucha pokarmowego przez fitoplankton morski, a następnie przechodzą przez organizmy ryb i ssaków morskich — fok, morsów

i wielorybów — które stanowią główne składniki pożywienia Eskimosów. W dietach społeczeństw zachodnich głównym źródłem spożycia EPA i DHA są ryby, zwłaszcza tłuste (np. makrele, pstrągi, łososie, śledzie i sardynki). Preparaty olejów rybnych zawierają różne ilości kwasów tłuszczowych z grupy omega-3 w postaci trójglicerydów, estrów etylowych lub wolnych kwasów tłuszczowych.

Wyhodowano zwierzęta transgeniczne, w których następuje ekspresja genu *fat-1* pochodzącego z nicienia *Caenorhabditis elegans*. Gen ten koduje desaturazę reszt acylowych wielonienasyconych długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (desaturaza n-3), która katalizuje przekształcanie 18- i 20-węglowych substratów z grupy omega-6 w kwasy tłuszczowe z grupy omega-3. Strategia suplementacji z wykorzystaniem mięsa tych zwierząt transgenicznych mogłaby znacznie wzbogacić komórki ssaków w kwasy tłuszczowe z grupy omega-3, wykraczając poza możliwe efekty konwencjonalnych zmian diety, co miałyby oczywiste implikacje kliniczne [13,14].

Metabolizm i mechanizmy działania

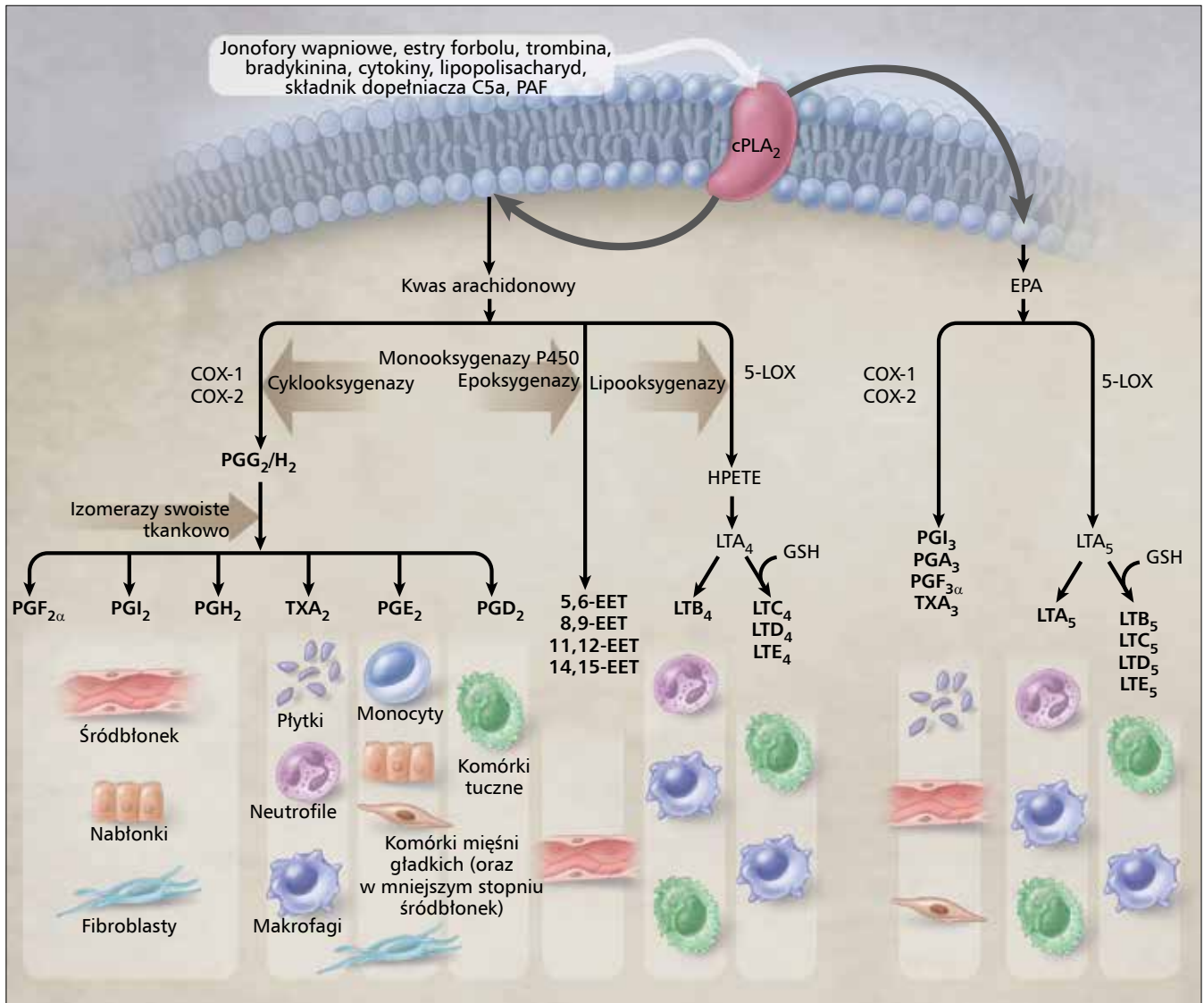
Wielonienasycone kwasy tłuszczowe są modulatorami lokalnych szlaków sygnałowych i struktur, głównie po estryfikacji (najczęściej w pozycji sn-2) z wytworzeniem glicerofosfolipidów i wbudowaniu w błony komórkowe (patrz dodatek uzupełniający dostępny z pełnym tekstem tego artykułu na stronie NEJM.org). Można wyróżnić trzy kategorie ich działań biologicznych: zależne od uwalniania bioaktywnych mediatorów, bezpośredni wpływ na kanały jonowe modulujące wiele zdarzeń (np. arytmogenezę) oraz inne bezpośrednie oddziaływania na błony, które wymagają wbudowania w fosfolipidy komórki.

Kwasy tłuszczowe z grupy omega-3 mogą być uwalniane w wyniku działania fosfolipazy A_2 , indukowanej przez różne bodźce, a następnie są przekształcane konwencjonalnymi i nowymi szlakami w cząsteczki sygnałowe. Szlaki konwencjonalne obejmują reakcje katalizowane przez cyklooksyzogenazy i lipooksyzogenazy z wytworzeniem biologicznie aktywnych eikozanoidów, w tym prostaglandyn, tromboksanów i leukotrienów (ryc. 2). Tromboksan i leukotrien powstałe z kwasów tłuszczowych z grupy omega-3 są na ogół znacznie słabszymi miejscowymi mediatorami niż analogiczne pochodne kwasów tłuszczowych z grupy omega-6 powstające z udziałem szlaków konwencjonalnych. Kwasy tłuszczowe z grupy omega-3 są również przekształcane w biologicznie aktywne epoksydy, alkohole, diole i ketony w wyniku przemian następujących niedawno odkrytymi nowymi szlakami (ryc. 3). Niektóre z miejscowych mediatorów odkrytych dzięki poznaniu tych nowych szlaków działają silnie (w stężeniach rzędu nanomoli) i stereoselektywnie przeciwzapalnie i sprzyjają ustępowaniu zapalenia. Są one wytwarzane

w fazie ustępowania zapalenia z udziałem transkomórkowych dróg biosyntezy (produkt jednej komórki jest przekształcany przez sąsiednie komórki). Substancje te nazwano w związku z tym produktami interakcji w fazie ustępowania zapalenia (resolution-phase interaction products) albo resolwinami (resolvins) [16,17] (ryc. 3). W wyniku nitrowania nienasycone kwasy tłuszczowe mogą ponadto przekształcać się w nitrokwasy tłuszczowe, które w stężeniach rzędu mikromoli globalnie hamują zapalenie [18] (ryc. 3).

W stężeniach rzędu kilku lub kilkunastu mikromoli kwasy tłuszczowe bezpośrednio działają, nie ulegając przemianom metabolicznym. Niektóre z tych bezpośrednich działań, np. antyarytmiczne [19], następują bez wbudowywania kwasów tłuszczowych z grupy omega-3 w błony komórkowe. Te wolne kwasy tłuszczowe powodują steryczną interferencję z kanałami sodowymi, potasowymi i wapniowymi, a ten mechanizm blokowania kanałów jonowych jest odmienny od mechanizmów działania innych znanych klas leków antyarytmicznych [20]. Wbudowywanie w błony komórkowe jest natomiast konieczne do wystąpienia bezpośrednich działań przeciwzapalnych i antyaterogennych o powolnym początku i długim czasie utrzymywania się, polegających na modulacji śródbłonkowych genów prozapalnych i proaterogennych (działania genomowe) [21,22]. Wydaje się, że wbudowywanie kwasów tłuszczowych zmienia właściwości tratw lipidowych i kaweoli, przyczyniając się w ten sposób do płynności błon, a to wpływa na wiązanie przez receptory hormonów oraz czynność białek związanych z błonami [23,24]. Wbudowywanie kwasów tłuszczowych w błony komórkowe wiąże się ze zmniejszeniem wytwarzania wewnątrzkomórkowych wolnych rodników tlenowych i w rezultacie zmniejszeniem aktywacji czynników transkrypcyjnych zależnych od równowagi redoks, takich jak układ czynnika jądrowego κB , co modyfikuje ekspresję genów prozapalnych i proaterogennych [22,25]. Uzyskano dane wskazujące na to, że kwasy tłuszczowe z grupy omega-3 przekazują sygnał za pośrednictwem receptora typu 120 sprzężonego z białkiem G, modulując mechanizmy zapalne i uwrażliwiające na działanie insuliny występujące w monocytach i makrofagach [26].

Za pośrednictwem jednego lub więcej z powyższych mechanizmów kwasy tłuszczowe z grupy omega-3 mogą wpływać na kilka pośrednich wyznaczników ryzyka sercowo-naczyniowego. W dawkach 3 g na dobę lub większych substancje te powodują na ogół zmniejszenie hipertrójglicydemii u ludzi [27,28], nie wywołując przy tym istotnych zmian stężenia cholesterolu [29]. Kwasy tłuszczowe z grupy omega-3 wiążą się również ze zmniejszeniem stężenia wskaźników i mediatorów zapalenia, takich jak cytokiny interleukina 1β oraz czynnik martwicy nowotworów typu α . W badaniach wykazano, że zwiększone spożycie kwasów tłuszczowych z grupy omega-3 wiąże się z niewielkim zmniejszeniem ciśnienia



RYCINA 2. Konwencjonalne szlaki metabolizmu wielonienasyconych kwasów tłuszczowych.

Szlaki metaboliczne obejmują reakcje polegające na konwersji przez cyklooxygenazę typu 1 (COX-1), cyklooxygenazę typu 2 (COX-2) oraz lipooksygenazy z wytworzeniem eikozanoidów, do których należą prostaglandyny, tromboksany i leukotrieny powstające w różnych typach komórek. Kwas arachidonowy jest prekursorem prostanoidów z serii 2 (w tym prostacykliny I₂ [PGI₂] i tromboksanu A₂ [TXA₂]), natomiast kwas eikozapentaenowy (EPA) jest prekursorem prostanoidów z serii 3 (w tym prostaglandyny I₃ [PGI₃] i tromboksanu A₃ [TXA₃]). Zwiększenie zawartości kwasów tłuszczowych z grupy omega-3 w błonach prowadzi do zmniejszenia wytwarzania prostanoidów, ale również sprzyja syntezie TXA₃ w płytkach, który w przeciwieństwie do TXA₂ wytwarzanego z kwasu arachidonowego wykazywał słabą aktywność agregującą płytki i naczynioskurczową (choć w niedawnych badaniach zakwestionowano tę obserwację [15]). W komórkach śródbłonnka główne produkty kwasu arachidonowego i EPA, tj. PGI₂ i PGI₃, wykazują praktycznie tak samo silne właściwości antyagregacyjne i naczyniorozkurczowe, a EPA nie interferuje w istotnym stopniu z metabolizmem kwasu arachidonowego jako substrat COX-2 [15]. W leukocytach i monocytach kwas arachidonowy i EPA są substratami 5-lipooksygenazy (5-LOX), która uczestniczy w syntezie leukotrienów. Leukotrien B₄ (LTB₄), powstający z kwasu arachidonowego, ma silne właściwości chemotaktyczne i aktywujące leukocyty, natomiast cysteinylleukotrieny C₄, D₄ i E₄ (LTC₄, LTD₄ i LTE₄) wykazują działanie naczynioskurczowe i zwiększają przepuszczalność naczyń. W wyniku działania 5-LOX z EPA powstają leukotrieny serii 5, które wykazują słabszą aktywność prozapalną i naczynioskurczową. Końcowe produkty oznaczono czcionką wytłuszczoną, a podane komórki to główne miejsca wytwarzania poszczególnych substancji. cPLA₂ – cytozolowa fosfolipaza A₂, EET – kwas epoksyekozatrienowy, GSH – glutation, HPETE – kwas hydroperoksyekozatetraenowy, LTA₄ – leukotrien A₄, LTA₅ – leukotrien A₅, LTB₅ – leukotrien B₅, LTC₅ – leukotrien C₅, LTD₅ – leukotrien D₅, LTE₅ – leukotrien E₅, PAF – czynnik aktywujący płytki, PGA₃ – prostaglandyna A₃, PGD₂ – prostaglandyna D₂, PGE₂ – prostaglandyna E₂, PGF_{2α} – prostaglandyna F_{2α}, PGF_{3α} – prostaglandyna F_{3α}, PGG₂ – prostaglandyna G₂, PGH₂ – prostaglandyna H₂.

tętniczego (ciśnienia skurczowego o ok. 2-3 mm Hg, a ciśnienia rozkurczowego o 1-2 mm Hg) [32] oraz spoczynkowej częstości rytmu serca (o ok. 3 uderzenia na minutę) [33]. Inne badania wskazują na to, że spożycie kwasów tłuszczowych z grupy omega-3 jest związane z poprawą rozkurczowego napełniania serca [33], modulacją czynności układu autonomicznego (powodującą zwiększenie zmienności częstości rytmu serca) [34] oraz zwiększeniem kontroli przez baroreceptory, co z kolei zmniejsza ryzyko śmiertelnych arytmii. Niektóre dane pozwalają sądzić, że kwasy tłuszczowe z grupy omega-3 zwiększają insulinowrażliwość [36] i nieco hamują czynność płytek [37,38], chociaż łączny wpływ na homeostazę wydaje się niewielki. Mimo niewielkiego wydłużenia czasu krwawienia występowanie istotnych klinicznie krwawień, pierwotnie opisane u Eskimosów [4], nie zostało potwierdzone w innych grupach [39,40]. Donoszono, że krótkotrwała suplementacja kwasów tłuszczowych z grupy omega-3 poprawia czynność śródbłonna [41] oraz zmniejsza cechy zapalenia w blaszkach miażdżycowych [42].

Modele zwierzęce

Badanie eksperymentalne na modelach zwierzęcych można podzielić na dwie zasadnicze kategorie: badania, w których oceniano progresję choroby naczyń lub zakrzepicy, oraz badania dotyczące działania antyarytmicznego. W kilku modelach zwierzęcych kwasy tłuszczowe z grupy omega-3 poprawiały czynność śródbłonna i zmniejszały zmiany miażdżycowe, ale uzyskane wyniki są niespójne, co prawdopodobnie odzwierciedla różnice między wykorzystywanymi gatunkami a protokołami badań [43].

W króliczych sercach perfundowanych metodą Langendorffa [44] oraz w eksperymentach polegających na karmieniu szczurów [45] i małp [46] podawanie kwasów tłuszczowych z grupy omega-3 wiązało się ze wzrostem proggu arytmogennego. W psim modelu nagłego zgonu z powodu migotania komór wywołanego wysiłkiem fizycznym dożylny wlew emulsji koncentratu kwasów tłuszczowych z grupy omega-3 [47] lub izolowanego EPA, DHA lub ALA w połączeniu z albuminami surowicy [48] zapobiegał migotaniu komór (patrz dodatek uzupełniający dostępny na stronie NEJM.com).

Badania epidemiologiczne

W 25 badaniach z udziałem 280 000 uczestników stwierdzono odwrotną zależność między spożyciem ryb a chorobowością lub umieralnością z powodu choroby wieńcowej [49,50]. Pierwsze obserwacje epidemiologiczne u grenlandzkich Inuitów [51,52] (u których oszacowane średnie spożycie kwasów tłuszczowych z grupy omega-3 sięgało około 15 g na dobę [52]) wskazywały na to, że czynnik żywieniowy wiązał się z ochronnym

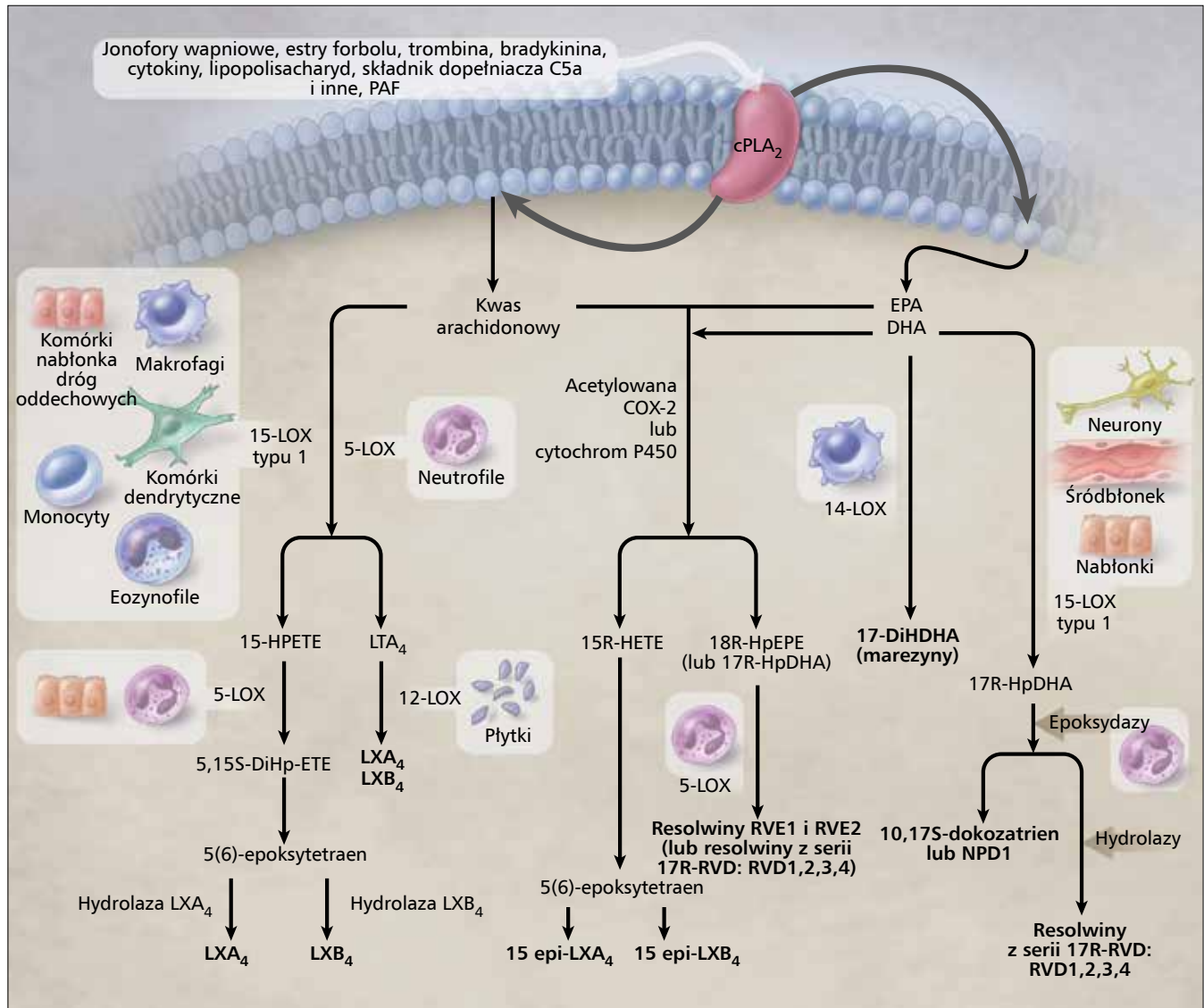
wplywem na układ krążenia. Ta obserwacja została później potwierdzona u rdzennych mieszkańców północnej Kanady i Alaski prowadzących tradycyjny tryb życia [4,5,53,54], a także u Japończyków [55], mieszkańców krajów zachodnich oraz w populacji chińskiej [49,56,57] (tab. 1 w dodatku uzupełniającym). Wydaje się, że stężenie kwasów tłuszczowych z grupy omega-3 we krwi również wykazuje ujemną korelację z umieralnością z przyczyn sercowo-naczyniowych [58,59] i umieralnością ogólną [60].

Próby kliniczne

WTÓRNA PREWENCJA CHOROBY UKŁADU KRĄŻENIA

W otwartym badaniu Diet and Reinfarction Trial (DART) [60,61] łącznie 2033 mężczyzn, którzy przeżyli zawał mięśnia sercowego, zostało losowo przypisanych do otrzymania lub nieotrzymania jednego z następujących trzech zaleceń żywieniowych: zmniejszenia spożycia tłuszczów nasyconych z jednoczesnym zwiększeniem stosunku spożycia wielonienasyconych kwasów tłuszczowych do spożycia tłuszczów nasyconych, zwiększenia spożycia produktów zbożowych o dużej zawartości błonnika lub zwiększenia spożycia tłustych ryb (200-400 g tygodniowo, co zapewniało dodatkowe dzienne spożycie 500-800 mg kwasów tłuszczowych z grupy omega-3). Uczestnicy, którzy nie chcieli jeść ryb, mogli przyjmować olej rybny w kapsułkach (900 mg EPA i DHA na dobę). Po 2 latach stwierdzono zmniejszenie umieralności ogólnej o 29% w grupie osób, którym zalecono zwiększenie spożycia ryb [61,62]. Nowatorski charakter tego badania polegał na wykazaniu, że poradnictwo dotyczące sposobu odżywiania się i spowodowana nim zmiana spożycia ryb mogą wpłynąć na umieralność, ale interwencja żywieniowa była złożona, a badanie było z konieczności otwarte i nie miało mocy statystycznej wystarczającej do wykrycia rzeczywistej różnicy umieralności między dwoma grupami.

W badaniu Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI)-Prevenzione [29] przypisano losowo 11 324 pacjentów, którzy przeżyli niedawno (w ciągu poprzedzających 3 miesięcy) zawał mięśnia sercowego, do przyjmowania wielonienasyconych kwasów tłuszczowych z grupy omega-3 (1 g na dobę, 2836 pacjentów), witaminy E (300 mg na dobę, 2830 pacjentów), przyjmowania wielonienasyconych kwasów tłuszczowych i witaminy E (2830 pacjentów) lub też nieprzyjmowania ani jednego, ani drugiego (2828 pacjentów — grupa kontrolna) przez 3,5 roku. W badaniu nie stosowano placebo. Wśród pacjentów, którzy przyjmowali tylko wielonienasycone kwasy tłuszczowe, w porównaniu z grupą kontrolną stwierdzono zmniejszenie o 15% częstości występowania złożonego głównego punktu końcowego obejmującego zgon oraz zawały mięśnia sercowego i udary



RYCINA 3. Nowe szlaki metabolizmu wielonienasyconych kwasów tłuszczowych.

Po uwolnieniu z fosfolipidów błonowych kwasy tłuszczowe z grupy omega-3 mogą być przekształcane w różne nowo poznane pochodne eikozanoidów w wyniku metabolizmu katalizowanego przez kilka lipoksygenaz, zmodyfikowanych cyklooksyzgenaz oraz układ cytochromu P450, co powoduje powstanie hydrokso- i hydroperoksy pochodnych, a także lipoksyn, marezyn i protektyn. Te związki są typowo wytwarzane w fazie ustępowania zapalenia, w większości w następstwie metabolizmu transkomórkowego, i dlatego określa się je ogólnym mianem produktów interakcji w fazie ustępowania zapalenia (resolution-phase interaction products) albo resolwin (resolvins). Końcowe produkty oznaczono czcionką wytłuszczoną, a podane komórki to główne miejsca wytwarzania poszczególnych substancji. COX-2 – cyklooksyzgenaza typu 2, cPLA₂ – cytozolowa fosfolipaza A₂, DHA – kwas dokozaheksaenowy, DiHDHA – kwas dihydroksydokozaheksaenowy, DiHp-ETE – kwas dihydroksyeikozatetraenowy, EPA – kwas eikozapentaenowy, HETE – kwas hydroksyeikozatetraenowy, HpDHA – kwas hydroperoksydokozaheksaenowy, HpEPE – kwas hydroksyeikozapentaenowy, HPETE – kwas hydroperoksyekozatetraenowy, 5-LOX – 5-lipoksygenaza, 12-LOX – 12-lipoksygenaza, 14-LOX – 14-lipoksygenaza, 15-LOX – 15-lipoksygenaza, LTA₄ – leukotrien A₄, LXA₄ – lipoksyna A₄, LXB₄ – lipoksyna B₄, NPD1 – neuroprotektyna D1, PAF – czynnik aktywujący płytki, RV – resolwina.

mózgu nieprowadzące do zgonu ($p < 0,02$), zmniejszenie umieralności ogólnej o 20% ($p < 0,01$) oraz zmniejszenie o 45% częstości występowania nagłych zgonów ($p < 0,001$). Te ostatnie były punktem końcowym weryfikowanym przez komitet, którego członkowie nie znali przypisania pacjentów do poszczególnych grup leczenia. Częstość występowania samych zawałów mięśnia sercowego nie uległa natomiast istotnemu zmniejszeniu. Witamina E nie przyniosła dodatkowych korzyści [29]. Krzywe przeżywalności rozdzieliły się wcześniej po

randomizacji. Umieralność ogólna zmniejszyła się istotnie już po 3 miesiącach leczenia (ryzyko względne 0,59), a częstość występowania nagłych zgonów już po 4 miesiącach leczenia (ryzyko względne 0,47) [63]. Badanie było jednak otwarte i charakteryzowało się dużym odsetkiem pacjentów, którzy z niego wypadli (>25%), co ogranicza możliwości uogólnienia wyników.

Burr i wsp. [64] przedstawili wyniki próby klinicznej z udziałem 3114 mężczyzn będących pacjentami lekarzy ogólnych w południowej Walii. Chorzy ci, w wieku

poniżej 70 lat i z dławicą piersiową, byli losowo przypisywani do czterech grup, które otrzymywały różne porady dotyczące odżywiania się. W pierwszej grupie zalecano spożywanie dwóch porcji tłustych ryb tygodniowo lub trzech kapsułek oleju rybnego dziennie. W drugiej grupie zalecano zwiększenie spożycia owoców, warzyw i płatków owsianych. Trzecia grupa otrzymywała oba zalecenia, a w czwartej grupie nie udzielano porad żywieniowych. Po 3-9 latach nie stwierdzono zmniejszenia umieralności w grupie, w której zalecono zwiększenie spożycia ryb. Nie stwierdzono również korzyści z zalecania spożywania większej ilości owoców. Wbrew założonej hipotezie ryzyko zgonu z przyczyn sercowych było większe wśród pacjentów, którym zalecono zwiększenie spożycia ryb niż wśród pacjentów, którym tego nie zalecono (skorygowany iloraz zagrożeń 1,26, 95% przedział ufności [PU] 1,00-1,58, $p=0,047$), a ryzyko nagłego zgonu z przyczyn sercowych było nawet jeszcze większe (skorygowany iloraz zagrożeń 1,54, 95% PU 1,06-2,23, $p=0,02$). Obserwowany wzrost ryzyka dotyczył głównie podgrupy pacjentów, którzy przyjmowali kapsułki z olejem rybnym. Nie uzyskano danych wskazujących na to, że ten wzrost ryzyka wynikał z interakcji z innymi lekami przyjmowanymi przez uczestników [64]. Sposób prowadzenia tej próby klinicznej wiązał się jednak z kilkoma problemami, m.in. z niemożnością skontrolowania długoterminowego przestrzegania przez pacjentów zaleceń dotyczących przypisanego leczenia, a także z różnicami między grupami pod względem zmian równoległe przyjmowanych leków oraz zachowań zdrowotnych [65].

W badaniu Japan Eicosapentaenoic Acid Lipid Intervention Study (JELIS, numer badania w rejestrze prób klinicznych ClinicalTrials.gov: NCT00231738) [66] stosowano długoterminowo czysty EPA w otwartej próbie klinicznej, oceniając jego skuteczność w zapobieganiu poważnym incydentom wieńcowym u Japończyków z hipercholesterolemią. Łącznie 18 645 pacjentów ze stężeniem cholesterolu całkowitego ≥ 252 mg/dl ($\geq 6,5$ mmol/l) przypisano losowo do stosowania 1800 mg EPA dziennie razem ze statynami (9326 pacjentów) lub stosowania tylko statyn (9319 pacjentów). Głównym punktem końcowym były poważne incydenty wieńcowe, zdefiniowane jako nagłe zgonu z przyczyn sercowych, śmiertelne lub nieprowadzące do zgonu zawały mięśnia sercowego, niestabilna dławica piersiowa, angioplastyka, stentowanie lub pomostowanie tętnic wieńcowych. Te wyniki leczenia były weryfikowane przez badaczy, którzy nie znali przypisania pacjentów do grup leczenia. Po średnio 4,6 roku obserwacji główny punkt końcowy wystąpił u 262 pacjentów w grupie EPA (2,8%) oraz u 324 pacjentów w grupie kontrolnej (3,5%), co oznaczało względne zmniejszenie ryzyka poważnych incydentów wieńcowych o 19% ($p=0,01$) [66]. Stwierdzono również istotne zmniejszenie częstości występowania udarów mózgu [67]. Stężenie choleste-

rolu LDL zmniejszyło się po leczeniu w podobnym stopniu w obu grupach, a więc nie było istotnym czynnikiem wpływającym na obserwowany wynik leczenia. W grupie EPA nastąpiło również istotne zmniejszenie częstości występowania incydentów wieńcowych nieprowadzących do zgonu, natomiast nie zmniejszyła się częstość występowania nagłych zgonów z przyczyn sercowych oraz zgonów z przyczyn wieńcowych. Zmniejszenie częstości występowania incydentów w związku ze stosowaniem EPA było podobne u pacjentów z chorobą wieńcową w wywiadzie oraz bez choroby wieńcowej, ale istotność statystyczną osiągnięto tylko w pierwszej z tych grup, z bardzo małą liczbą pacjentów, których trzeba było leczyć, aby uniknąć jednego incydentu (number needed to treat [NNT] = 19) [68]. W badaniu JELIS wykazano skuteczność EPA w populacji, która nie charakteryzowała się dużym stężeniem cholesterolu, ale miała inne czynniki ryzyka, w tym zwiększone stężenie trójglicerydów, małe stężenie cholesterolu HDL oraz upośledzoną tolerancję glukozy. Brak wpływu na częstość występowania nagłych zgonów prawdopodobnie odzwierciedla wyjściowo duże spożycie kwasów tłuszczowych z grupy omega-3 w populacji japońskiej.

Badanie GISSI Heart Failure Study (GISSI-HF, numer badania w rejestrze prób klinicznych ClinicalTrials.gov: NCT00336336) [69] było randomizowaną podwójnie zaślepioną kontrolowaną placebo próbą kliniczną, w której oceniano, czy oleje rybne mogą zmniejszać chorobowość i umieralność w dużej populacji pacjentów z objawową przewlekłą niewydolnością serca (w II-IV klasie czynnościowej wg NYHA) z dowolnej przyczyny, którzy zostali zaliczeni do grupy dużego ryzyka nagłego zgonu sercowego i otrzymywali standardowe leczenie. Pacjentów przypisywano losowo do podawania kwasów tłuszczowych z grupy omega-3 w dawce 1 g na dobę (3494 pacjentów) lub placebo (3481 pacjentów) i obserwowano przez 3,9 roku (mediana). W ramach tej samej próby klinicznej przeprowadzono również dodatkową analizę, w której pacjentów przypisywano losowo do otwartego leczenia rosuvastatyną w dawce 20 mg na dobę lub podawania placebo. Głównym ocenianymi parametrami były: czas do wystąpienia zgonu oraz czas do zgonu lub hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych. Z dowolnej przyczyny zmarło łącznie 955 pacjentów w grupie otrzymującej oleje rybne oraz 1014 pacjentów w grupie placebo (27 vs 29%, skorygowany iloraz zagrożeń 0,91, 95% PU 0,83-1,00, $p=0,04$). Zgon lub hospitalizację z przyczyn sercowo-naczyniowych odnotowano u łącznie 1981 pacjentów (57%) w grupie otrzymującej oleje rybne oraz u 2053 pacjentów (59%) w grupie placebo (skorygowany iloraz zagrożeń 0,92, 95% PU 0,85-1,00, $p=0,009$). Na podstawie tych wyników trzeba by leczyć 56 pacjentów przez 3,9 roku (mediana), aby uniknąć jednego zgonu, oraz 44 pacjentów, aby uniknąć jednego

zgonu lub hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych [69]. W badaniu GISSI-HF potwierdzono więc zmniejszenie umieralności zaobserwowane w badaniu GISSI-Prevenzione, chociaż obserwowany wpływ leczenia był mniejszy. Nie wykazano jednak, aby jakikolwiek inny lek oceniany we współczesnych próbach klinicznych zmniejszał umieralność u pacjentów z objawową przewlekłą niewydolnością serca. W porównaniu rosuvastatyny z placebo w badaniu GISSI-HF również nie wykazano skuteczności leczenia statyną.

Do niedawnego randomizowanego wielośrodkowego badania z podwójnie ślepą próbą, Alpha Omega [70], włączono 4837 pacjentów po przebytych zawałach mięśnia sercowego (mediana czasu od dokonania się zawału: 3,7 roku). Pacjenci byli w wieku 60-80 lat, a 78% z nich stanowili mężczyźni. W tej próbie klinicznej spożywali oni jedną z czterech margaryn: margarynę wzbogaconą w EPA i DHA (docelowe dodatkowe spożycie 400 mg EPA-DHA dziennie – dawka ponad dwukrotnie mniejsza od stosowanej w badaniach GISSI-Prevenzione i GISSI-HF), margarynę wzbogaconą w ALA (docelowe dodatkowe spożycie 2 g ALA dziennie), margarynę wzbogaconą w EPA-DHA i ALA lub margarynę placebo. Głównym ocenianym parametrem była łączna częstość śmiertelnych i poważnych nieprowadzących do zgonu incydentów sercowo-naczyniowych oraz interwencji wieńcowych. Dane analizowano według zamiaru leczenia. U pacjentów, którzy otrzymywali suplementację EPA-DHA, stężenie EPA i DHA w osoczu się zwiększyło (ale w znacznie mniejszym stopniu niż w badaniu GISSI-Prevenzione). Stężenie EPA, ale nie DHA, zwiększyło się również w grupie otrzymującej suplementację ALA, co wskazuje na pewną konwersję ALA do EPA. Poważny incydent sercowo-naczyniowy wystąpił w trakcie obserwacji u 671 pacjentów (13,9%). Ani suplementacja EPA-DHA, ani suplementacja ALA nie zmniejszyła częstości występowania głównego punktu końcowego (iloraz zagrożeń w grupie EPA-DHA 1,01, 95% PU 0,87-1,17, $p=0,93$; iloraz zagrożeń w grupie ALA 0,91, 95% PU 0,78-1,05, $p=0,20$). W prospektywnie zaplanowanej analizie podgrup, w której oceniono oddzielnie kobiety, stosowanie ALA w porównaniu z placebo lub tylko EPA-DHA wiązało się ze zmniejszeniem częstości występowania poważnych incydentów sercowo-naczyniowych, które nie osiągnęło istotności statystycznej (iloraz zagrożeń 0,73, 95% PU 0,51-1,03, $p=0,07$). Częstość występowania zdarzeń niepożądanych nie różniła się istotnie między grupami badania [70]. Wpływ suplementacji EPA-DHA w tym badaniu jest trudny do interpretacji, ponieważ stosowana dawka była mała, a jej działanie mogło zostać zamaskowane przez jednoczesne stosowanie większej dawki ALA u połowy uczestników. W tym przypadku zastosowanie protokołu 2 × 2 grupy było nieodpowiednie do badania dwóch ocenianych środków terapeutycznych, które nie były niezależne od siebie. Co więcej, próba kliniczna

nie miała wystarczającej mocy statystycznej, aby można było wykryć różnice między czterema grupami badania.

W innych badaniach, każdym z udziałem mniej niż 600 pacjentów, oceniano stosowanie kwasów tłuszczowych z grupy omega-3 w celu zapobiegania restenozie po angioplastyce wieńcowej, migotaniu przedsionków lub innym stanom klinicznym, analizując umieralność jako punkt końcowy. Uzyskane wyniki są niekonkluzywne, ponieważ łącznie w tych badaniach nastąpiło mniej niż 4% wszystkich zgonów odnotowanych w próbach klinicznych dotyczących stosowania kwasów tłuszczowych z grupy omega-3 [71-80].

ZAPOBIEGANIE ZABURZENIOM RYTMU SERCA U PACJENTÓW Z WSZCZEPIONYM KARDIOWERTEREM-DEFIBRYLATOREM

W kilku badaniach wykazano, że kwasy tłuszczowe z grupy omega-3 zmniejszyły częstość zgonów z przyczyn sercowych oraz nagłych zgonów, więc zwiększyło się zainteresowanie hipotezą, że kwasy tłuszczowe działają głównie, zapobiegając groźnym dla życia zaburzeniom rytmu serca [47,81,82]. W trzech randomizowanych kontrolowanych placebo badaniach z podwójnie ślepą próbą z udziałem pacjentów z wszczepionym kardiowerterem-defibrylatorem oceniono bezpośredni wpływ olejów rybnych na występowanie tachyarytmii komorowych [77,79,80]. W żadnym z tych nie wykazano w przekonujący sposób, że suplementacja kwasów tłuszczowych z grupy omega-3 zapobiega wyładowaniom kardiowertera-defibrylatora. W metaanalizie tych trzech prób klinicznych (obejmujących łącznie 1148 pacjentów) [83] stwierdzono jednak, że pacjenci z chorobą wieńcową, u których głównymi mechanizmami arytmogennymi są wyzwolone pobudzenia ektopowe i wydłużenie czasu trwania potencjału czynnościowego, mogą odnosić korzyści, w przeciwieństwie do pacjentów z niewydolnością serca, u których zaburzenia rytmu wynikają głównie ze zjawiska reentry. Te badania były małe, a postulowane względne zmniejszenie ryzyka, wynoszące najwyżej 20%, wymagałoby zbadania kilku tysięcy pacjentów, aby możliwe było uzyskanie konkluzyjnych danych.

W małych, w większości niekontrolowanych badaniach stwierdzono, że oleje rybne mogą być przydatne w celu zmniejszenia częstości występowania arytmii nadkomorowych, w tym migotania przedsionków [84].

PORÓWNIANIA EPA, DHA I ALA

Korzystne działania olejów rybnych przypisywano początkowo głównie EPA. W organizmie gromadzi się jednak więcej DHA niż EPA, a DHA wywiera zasadniczo podobne działania biologiczne. Dopiero w ciągu ostatnich 10 lat dostępne stały się wystarczające ilości oczyszczonego EPA lub DHA, aby można było przeprowadzić kontrolowane próby kliniczne, które wskazują

na pewne zróżnicowane właściwości obu substancji (patrz dodatek uzupełniający). Tylko w jednej dużej próbie klinicznej [66] stosowano wybiórczo EPA. Niektóre badania wskazują na to, że ALA może wykazywać właściwości biologiczne niezależne od konwersji do EPA i DHA [44,48,85], ale kwestia ta jest kontrowersyjna [86].

Stosunek spożycia kwasów tłuszczowych z grupy omega-6 do omega-3 w zwykłej diecie

W porównaniu z prehistoryczną dietą człowieka produkty spożywane w krajach zachodnich zawierają mało kwasów tłuszczowych z grupy omega-3, natomiast dużo kwasów tłuszczowych z grupy omega-6, na przykład znajdujących się w drobiu, mięsie i większości olejów roślinnych [87]. Niektórzy badacze spekulowali, że większe ilości kwasów tłuszczowych z grupy omega-6, zawarte obecnie w dietach społeczeństw zachodnich, mogą sprzyjać wielu współczesnym chorobom cywilizacyjnym, w tym układowi krążenia. Wysłunięto więc hipotezę, że zmniejszenie spożycia kwasów tłuszczowych z grupy omega-6 (zmniejszenie stosunku kwasów tłuszczowych z grupy omega-6 do omega-3, niezależnie od tego, jak go się zdefiniuje) przyniosłoby korzyści [88]. Ta koncepcja została zakwestionowana, ponieważ w badaniach epidemiologicznych przeprowadzonych w społeczeństwach krajów zachodnich wykazano zasadniczo, że spożycie kwasów tłuszczowych z grupy omega-6 wykazuje korzystny odwrotny związek z chorobowością i umieralnością z przyczyn sercowo-naczyniowych [86,89], chociaż wpływ ten jest słabszy od obserwowanego w przypadku kwasów tłuszczowych z grupy omega-3. Małe badania, w których oceniano zróżnicowane spożycie wielonienasyconych kwasów tłuszczowych (w większości z grupy omega-6), wykazały, że spożycie tych kwasów zmieniało się odwrotnie do spożycia nasyconych kwasów tłuszczowych [90]. Randomizowane kontrolowane próby kliniczne nie dostarczyły przekonujących dowodów, że spożycie pokarmów o dużej zawartości czystych kwasów tłuszczowych z grupy omega-6 zmniejsza ryzyko choroby wieńcowej [91]. Nie ma też danych z randomizowanych kontrolowanych prób klinicznych, w których zbadano by hipotezę, że wybiórcze zmniejszenie spożycia kwasów tłuszczowych z grupy omega-6 bez zmiany spożycia kwasów tłuszczowych z grupy omega-3 będzie korzystne.

Znacznie mniej kontrowersyjna jest możliwość, że ze względu na dość znacznie zróżnicowane spożycie kwasów tłuszczowych z grupy omega-3 w naturalnych dietach można oczekiwać różnych wyników badań w różnych populacjach otrzymujących podobne ilości kwasów tłuszczowych z grupy omega-3. Na przykład

w badaniach, w których oceniano zwiększone spożycie kwasów tłuszczowych z grupy omega-3, wykazano związek ze zmniejszeniem ryzyka nagłego zgonu w populacjach krajów zachodnich [29], ale nie zaobserwowano tego w populacji japońskiej [66], która charakteryzuje się znacznie większym spożyciem ryb i wyjściowo bardzo małą częstością występowania nagłych zgonów.

Zanieczyszczenia zawarte w rybach jako przeciwwaga dla działania kwasów tłuszczowych z grupy omega-3

Zanieczyszczenia farmaceutycznych preparatów olejów rybnych mogą być łatwo kontrolowane, natomiast nie dotyczy to zanieczyszczeń w owocach morza. Obecność takich zanieczyszczeń, a zwłaszcza rtęci, ma bezpośrednie implikacje dla zaleceń żywieniowych na poziomie populacyjnym [92]. Jeżeli długotrwała ekspozycja na rtęć zwiększa ryzyko sercowo-naczyniowe, to w kontekście zaleceń dotyczących spożycia ryb istotne staje się pytanie o bilans ryzyka i korzyści. Większość obecnie dostępnych danych epidemiologicznych wskazuje na to, że korzyści ze spożywania ryb przeważają nad jego potencjalną szkodliwością [93].

Podsumowanie

Na podstawie dostępnych dowodów American Heart Association (AHA) zaleciło [94], aby wszyscy dorośli jedli ryby (a zwłaszcza tłuste ryby) co najmniej dwa razy w tygodniu, a także spożywali warzywa zawierające roślinne kwasy tłuszczowe z grupy omega-3 (ALA). AHA proponuje również, aby pacjenci z udokumentowaną chorobą wieńcową spożywali ok. 1 g EPA i DHA dziennie (licząc oba kwasy łącznie) w postaci tłustych ryb lub kapsułek zawierających olej rybny (po konsultacji z lekarzem). W zaleceniach AHA stwierdzono również, że suplementacja EPA i DHA może być przydatna u pacjentów z ciężką hipertrójglicydemią (stężenie trójglicerydów >500 mg/dl [5,6 mmol/l]), u których skuteczne dawki są większe: 2-4 g EPA-DHA dziennie w celu zmniejszenia stężenia trójglicerydów o 20-40%. AHA doradza ostrożność w związku z zanieczyszczeniami i zauważa, że wiele gatunków ryb zawiera małe ilości metylortęci [95], a suplementy olejów rybnych są ich pozbawione.

Kwasy tłuszczowe z grupy omega-3 wciąż budzą zainteresowanie jako potencjalne uzupełnienie dostępnych modyfikacji stylu życia oraz leków stosowanych w zapobieganiu chorobom układu krążenia. Brakuje jednak danych z badań klinicznych i o charakterze mechanicznym, w których potwierdzono by te domniemane korzyści ze spożycia kwasów tłuszczowych z grupy omega-3 w prewencji pierwotnej i wtórnej.

Przesłany przez autora formularz dotyczący potencjalnych konfliktów interesów jest dostępny razem z pełnym tekstem tego artykułu na stronie internetowej NEJM.org.

Charles N. Serhan, Roberto Marchioli, Claudio Galli i Marika Massaro otrzymują podziękowania za pomocne uwagi dotyczące wcześniejszej wersji niniejszej pracy.

From The New England Journal of Medicine 2011; 364: 2439-2450. Translated and reprinted in its entirety with permission of the Massachusetts Medical Society. Copyright © 2011 Massachusetts Medical Society. All Rights Reserved.

Piśmiennictwo

- Leaf A, Weber PC. Cardiovascular effects of n-3 fatty acids. *N Engl J Med* 1988; 318: 549-57.
- Bang HO, Dyerberg J, Nielsen AB. Plasma lipid and lipoprotein pattern in Greenlandic West-coast Eskimos. *Lancet* 1971; 1: 1143-5.
- Dyerberg J, Bang HO, Aagaard O. Alpha-linolenic acid and eicosapentaenoic acid. *Lancet* 1980; 1: 199.
- Kromann N, Green A. Epidemiological studies in the Upernavik district, Greenland: incidence of some chronic diseases 1950-1974. *Acta Med Scand* 1980; 208: 401-6.
- Dyerberg J, Bang HO, Stoffersen E, et al. Eicosapentaenoic acid and prevention of thrombosis and atherosclerosis? *Lancet* 1978; 2: 117-9.
- Burr G, Burr M. A new deficiency disease produced by rigid exclusion of fat from diet. *J Biol Chem* 1929; 82: 345-67.
- Burr G, Burr M. On the nature and role of the fatty acids essential in nutrition. *J Biol Chem* 1930; 86: 587-621.
- Faulkner WJ, Flint LM Jr. Essential fatty acid deficiency associated with total parenteral nutrition. *Surg Gynecol Obstet* 1977; 144: 665-7.
- Department of Health, Committee on Medical Aspect of Food Policy. Nutritional aspects of cardiovascular disease: report of the Cardiovascular Review Group. London: The Stationery Office, 1994.
- Fats and fatty acids in human nutrition: proceedings of the Joint FAO/WHO Expert Consultation: November 10-14, 2008: Geneva, Switzerland. *Ann Nutr Metab* 2009; 55: 5-300.
- Hussein N, Ah-Sing E, Wilkinson P, et al. Longchain conversion of [¹³C]linoleic acid and alpha-linolenic acid in response to marked changes in their dietary intake in men. *J Lipid Res* 2005; 46: 269-80.
- Sprecher H. Metabolism of highly unsaturated n-3 and n-6 fatty acids. *Biochim Biophys Acta* 2000; 1486: 219-31.
- Kang ZB, Ge Y, Chen Z, et al. Adenoviral gene transfer of *Caenorhabditis elegans* n-3 fatty acid desaturase optimizes fatty acid composition in mammalian cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 4050-4.
- Lai L, Kang JX, Li R, et al. Generation of cloned transgenic pigs rich in omega-3 fatty acids. *Nat Biotechnol* 2006; 24: 435-6.
- Wada M, DeLong CJ, Hong YH, et al. Enzymes and receptors of prostaglandin pathways with arachidonic acid-derived versus eicosapentaenoic acid-derived substrates and products. *J Biol Chem* 2007; 282: 22254-66.
- Serhan CN, Chiang N, Van Dyke TE. Resolving inflammation: dual anti-inflammatory and pro-resolution lipid mediators. *Nat Rev Immunol* 2008; 8: 349-61.
- Serhan CN, Yang R, Martinod K, et al. Maresins: novel macrophage mediators with potent antiinflammatory and proresolving actions. *J Exp Med* 2009; 206: 15-23.
- Woodcock SR, Marwitz AJ, Bruno P, et al. Synthesis of nitrolipids: all four possible diastereomers of nitrooleic acids: (E)- and (Z)-, 9- and 10-nitro-octadec-9-enoic acids. *Org Lett* 2006; 8: 3931-4.
- Leaf A, Xiao YF, Kang JX, et al. Membrane effects of the n-3 fish oil fatty acids, which prevent fatal ventricular arrhythmias. *J Membr Biol* 2005; 206: 129-39.
- De Caterina R, Madonna R, Zucchi R, et al. T. Antiarrhythmic effects of omega-3 fatty acids: from epidemiology to bedside. *Am Heart J* 2003; 146: 420-30. [Errata, *Am Heart J* 2004; 147: 874, IN1].
- De Caterina R, Massaro M. Omega-3 fatty acids and the regulation of expression of endothelial pro-atherogenic and proinflammatory genes. *J Membr Biol* 2005; 206: 103-16.
- Massaro M, Habib A, Lubrano L, et al. The omega-3 fatty acid docosahexaenoate attenuates endothelial cyclooxygenase-2 induction through both NADP(H) oxidase and PKCepsilon inhibition. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 15184-9.
- Ma DW, Seo J, Davidson LA, et al. n-3 PUFA alter caveolae lipid composition and resident protein localization in mouse colon. *FASEB J* 2004; 18: 1040-2.
- Li Q, Wang M, Tan L, et al. Docosahexaenoic acid changes lipid composition and interleukin-2 receptor signaling in membrane rafts. *J Lipid Res* 2005; 46: 1904-13.
- Massaro M, Basta G, Lazzarini G, et al. Quenching of intracellular ROS generation as a mechanism for oleate-induced reduction of endothelial activation and early atherogenesis. *Thromb Haemost* 2002; 88: 335-44.
- Oh DY, Talukdar S, Bae EJ, et al. GPR120 is an omega-3 fatty acid receptor mediating potent anti-inflammatory and insulin-sensitizing effects. *Cell* 2010; 142: 687-98.
- von Schacky C. A review of omega-3 ethyl esters for cardiovascular prevention and treatment of increased blood triglyceride levels. *Vasc Health Risk Manag* 2006; 2: 251-62.
- Sadovsky R, Kris-Etherton P. Prescription omega-3-acid ethyl esters for the treatment of very high triglycerides. *Postgrad Med* 2009; 121: 145-53.
- Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSIprevenzione trial. *Lancet* 1999; 354: 447-55. [Errata, *Lancet* 2001; 357: 642, 2007; 369: 106].
- Endres S, Ghorbani R, Kelley VE, et al. The effect of dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids on the synthesis of interleukin-1 and tumor necrosis factor by mononuclear cells. *N Engl J Med* 1989; 320: 265-71.
- Calder PC. Immunomodulation by omega-3 fatty acids. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2007; 77: 327-35.
- Geleijnse JM, Giltay EJ, Grobbee DE, et al. Blood pressure response to fish oil supplementation: meta-regression analysis of randomized trials. *J Hypertens* 2002; 20: 1493-9.
- Mozaffarian D. Fish, n-3 fatty acids, and cardiovascular haemodynamics. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2007; 8: Suppl 1: S23-S26.
- Christensen JH, Skou HA, Fog L, et al. Marine n-3 fatty acids, wine intake, and heart rate variability in patients referred for coronary angiography. *Circulation* 2001; 103: 51-7.
- Radaelli A, Cazzaniga M, Viola A, et al. Enhanced baroreceptor control of the cardiovascular system by polyunsaturated fatty acids in heart failure patients. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 1600-6.
- De Caterina R, Madonna R, Bertolotto A, Schmidt EB. n-3 Fatty acids in the treatment of diabetic patients: biological rationale and clinical data. *Diabetes Care* 2007; 30: 1012-26.

37. Kristensen SD, Iversen AM, Schmidt EB. n-3 Polyunsaturated fatty acids and coronary thrombosis. *Lipids* 2001; 36: Suppl: S79-S82.
38. Lev EI, Solodky A, Harel N, et al. Treatment of aspirin-resistant patients with omega-3 fatty acids versus aspirin dose escalation. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 114-21.
39. DeCaterina R, Giannessi D, Mazzone A, et al. Vascular prostacyclin is increased in patients ingesting omega-3 polyunsaturated fatty acids before coronary artery bypass graft surgery. *Circulation* 1990; 82: 428-38.
40. Harris WS. Expert opinion: omega-3 fatty acids and bleeding – cause for concern? *Am J Cardiol* 2007; 99: 44C-46C.
41. Goodfellow J, Bellamy MF, Ramsey MW, et al. Dietary supplementation with marine omega-3 fatty acids improve systemic large artery endothelial function in subjects with hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 265-70.
42. Thies F, Garry JM, Yaqoob P, et al. Association of n-3 polyunsaturated fatty acids with stability of atherosclerotic plaques: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 477-85.
43. Zampolli A, Falk E, De Caterina R. Anti-atherogenic effects of omega-3 fatty acids. In: De Caterina R, Libby P, eds. *Endothelial dysfunctions and vascular disease*. Oxford, England: Blackwell Publishing, 2007: 286-99.
44. Murnaghan MF. Effect of fatty acids on the ventricular arrhythmia threshold in the isolated heart of the rabbit. *Br J Pharmacol* 1981; 73: 909-15.
45. McLennan PL, Abeywardena MY, Charnock JS. Dietary fish oil prevents ventricular fibrillation following coronary artery occlusion and reperfusion. *Am Heart J* 1988; 116: 709-17.
46. McLennan PL, Bridle TM, Abeywardena MY, et al. Dietary lipid modulation of ventricular fibrillation threshold in the marmoset monkey. *Am Heart J* 1992; 123: 1555-61.
47. Billman GE, Kang JX, Leaf A. Prevention of ischemia-induced cardiac sudden death by n-3 polyunsaturated fatty acids in dogs. *Lipids* 1997; 32: 1161-8.
48. Billman GE, Kang JX, Leaf A. Prevention of sudden cardiac death by dietary pure omega-3 polyunsaturated fatty acids in dogs. *Circulation* 1999; 99: 2452-7.
49. Kris-Etherton PM, Harris WS, Appel LJ. Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids, and cardiovascular disease. *Circulation* 2002; 106: 2747-57.
50. Calder PC. n-3 Fatty acids and cardiovascular disease: evidence explained and mechanisms explored. *Clin Sci (Lond)* 2004; 107: 1-11.
51. Sinclair HM. The diet of Canadian Indians and Eskimos. *Proc Nutr Soc* 1953; 12: 69-82.
52. Bang HO, Dyerberg J, Hjoorne N. The composition of food consumed by Greenland Eskimos. *Acta Med Scand* 1976; 200: 69-73.
53. Bjerregaard P, Dyerberg J. Mortality from ischaemic heart disease and cerebrovascular disease in Greenland. *Int J Epidemiol* 1988; 17: 514-9.
54. Newman WP, Middaugh JP, Propst MT, et al. Atherosclerosis in Alaska natives and non-natives. *Lancet* 1993; 341: 1056-7.
55. Yano K, MacLean CJ, Reed DM, et al. A comparison of the 12-year mortality and predictive factors of coronary heart disease among Japanese men in Japan and Hawaii. *Am J Epidemiol* 1988; 127: 476-87.
56. von Schacky C. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2004; 7: 131-6.
57. von Schacky C. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2007; 10: 129-35.
58. Siscovick DS, Raghunathan TE, King I, et al. Dietary intake and cell membrane levels of long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids and the risk of primary cardiac arrest. *JAMA* 1995; 274: 1363-7.
59. Albert CM, Campos H, Stampfer MJ, et al. Blood levels of long-chain n-3 fatty acids and the risk of sudden death. *N Engl J Med* 2002; 346: 1113-8.
60. Pottala JV, Garg S, Cohen BE, et al. Blood eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids predict all-cause mortality in patients with stable coronary heart disease: the Heart and Soul study. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010; 3: 406-12.
61. 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.
62. Burr ML, Sweetham PM, Fehily AM. Diet and reinfarction. *Eur Heart J* 1994; 15: 1152-3.
63. Marchioli R, Barzi F, Bomba E, et al. Early protection against sudden death by n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction: time-course analysis of the results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI)-Prevenzione. *Circulation* 2002; 105: 1897-903.
64. 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.
65. Ness AR, Ashfield-Watt PA, Whiting JM, et al. The longterm effect of dietary advice on the diet of men with angina: the diet and angina randomized trial. *J Hum Nutr Diet* 2004; 17: 117-9.
66. Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, et al. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet* 2007; 369: 1090-8.
67. Tanaka K, Ishikawa Y, Yokoyama M, et al. Reduction in the recurrence of stroke by eicosapentaenoic acid for hypercholesterolemic patients: subanalysis of the JELIS trial. *Stroke* 2008; 39: 2052-8. [Erratum, *Stroke* 2008; 39(9): e149].
68. Matsuzaki M, Yokoyama M, Saito Y, et al. Incremental effects of eicosapentaenoic acid on cardiovascular events in statin-treated patients with coronary artery disease. *Circ J* 2009; 73: 1283-90.
69. Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, et al. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure the GISSI-HF trial): a randomised, doubleblind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 1223-30.
70. Kromhout D, Giltay EJ, Geleijnse JM. n-3 Fatty acids and cardiovascular events after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2010; 363: 2015-26.
71. Nielsen GL, Faarvang KL, Thomsen BS, et al. The effects of dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with rheumatoid arthritis: a randomized, double blind trial. *Eur J Clin Invest* 1992; 22: 687-91.
72. Sacks FM, Stone PH, Gibson CM, et al. Controlled trial of fish oil for regression of human coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 1492-8.
73. Leng GC, Lee AJ, Fowkes FG, et al. Randomized controlled trial of gammalinolenic acid and eicosapentaenoic acid in peripheral arterial disease. *Clin Nutr* 1998; 17: 265-71.
74. von Schacky C, Angerer P, Kothny W, et al. The effect of dietary omega-3 fatty acids on coronary atherosclerosis: a randomized, double-blind, placebocontrolled trial. *Ann Intern Med* 1999; 130: 554-62.
75. Johansen O, Brekke M, Seljeflot I, et al. N-3 fatty acids do not prevent restenosis after coronary angioplasty: results from the CART study: Coronary Angioplasty Restenosis Trial. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 1619-26.
76. Durrington PN, Bhatnagar D, Mackness MI, et al. An omega-3 polyunsaturated fatty acid concentrate administered for one year decreased triglycerides in simvastatin treated patients with coronary heart disease and persisting hypertriglyceridaemia. *Heart* 2001; 85: 544-8.

77. Leaf A, Albert CM, Josephson M, et al. Prevention of fatal arrhythmias in high-risk subjects by fish oil n-3 fatty acid intake. *Circulation* 2005; 112: 2762-8.
78. Calo L, Bianconi L, Colivicchi F, et al. N-3 fatty acids for the prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery: a randomized, controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1723-8.
79. Raitt MH, Connor WE, Morris C, et al. Fish oil supplementation and risk of ventricular tachycardia and ventricular fibrillation in patients with implantable defibrillators: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 293: 2884-91.
80. Brouwer IA, Zock PL, Camm AJ, et al. Effect of fish oil on ventricular tachyarrhythmia and death in patients with implantable cardioverter defibrillators: the Study on Omega-3 Fatty Acids and Ventricular Arrhythmia (SOFA) randomized trial. *JAMA* 2006; 295: 2613-9.
81. McLennan PL. Myocardial membrane fatty acids and the antiarrhythmic actions of dietary fish oil in animal models. *Lipids* 2001; 36: Suppl: S111-S114.
82. Kang JX, Leaf A. Effects of long-chain polyunsaturated fatty acids on the contraction of neonatal rat cardiac myocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 9886-90.
83. Brouwer IA, Raitt MH, Dullemeijer C, et al. Effect of fish oil on ventricular tachyarrhythmia in three studies in patients with implantable cardioverter defibrillators. *Eur Heart J* 2009; 30: 820-6.
84. Savelieva I, Kourliouros A, Camm J. Primary and secondary prevention of atrial fibrillation with statins and polyunsaturated fatty acids: review of evidence and clinical relevance. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2010; 381: 1-13. [Erratum, *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2010; 381: 383].
85. De Caterina R, Bernini W, Carluccio MA, et al. Structural requirements for inhibition of cytokine-induced endothelial activation by unsaturated fatty acids. *J Lipid Res* 1998; 39: 1062-70.
86. Skeaff CM, Miller J. Dietary fat and coronary heart disease: summary of evidence from prospective cohort and randomised controlled trials. *Ann Nutr Metab* 2009; 55: 173-201.
87. Eaton SB, Eaton SB III, Sinclair AJ, et al. Dietary intake of longchain polyunsaturated fatty acids during the paleolithic. *World Rev Nutr Diet* 1998; 83: 12-23.
88. Simopoulos AP. The importance of the omega-6/omega-3 fatty acid ratio in cardiovascular disease and other chronic diseases. *Exp Biol Med (Maywood)* 2008; 233: 674-88.
89. Harris WS, Mozaffarian D, Rimm E, et al. Omega-6 fatty acids and risk for cardiovascular disease: a science advisory from the American Heart Association Nutrition Subcommittee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism, Council on Cardiovascular Nursing, and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2009; 119: 902-7.
90. Jakobsen MU, O'Reilly EJ, Heitmann BL, et al. Major types of dietary fat and risk of coronary heart disease: a pooled analysis of 11 cohort studies. *Am J Clin Nutr* 2009; 89: 1425-32.
91. Ramsden CE, Hibbeln JR, Majchrzak SF, et al. n-6 Fatty acid-specific and mixed polyunsaturate dietary interventions have different effects on CHD risk: a metaanalysis of randomized controlled trials. *Br J Nutr* 2010; 104: 1586-600.
92. Mozaffarian D. Fish, mercury, selenium and cardiovascular risk: current evidence and unanswered questions. *Int J Environ Res Public Health* 2009; 6: 1894-916.
93. König A, Bouzán C, Cohen JT, et al. A quantitative analysis of fish consumption and coronary heart disease mortality. *Am J Prev Med* 2005; 29: 335-46.
94. Kris-Etherton PM, Harris WS, Appel LJ. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: new recommendations from the American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 151-2.
95. Bolger PM, Schwetz BA. Mercury and health. *N Engl J Med* 2002; 347: 1735-6.



Komentarz

dr hab. n. med. Grzegorz Gajos

Klinika Choroby Wieńcowej, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum

JANUSOWE OBLICZE KWASÓW TŁUSZCZOWYCH OMEGA-3

Wielonienasycone kwasy tłuszczowe (WKT) są elementem naszej codziennej diety, więc zainteresowanie ich rolą w zapobieganiu i leczeniu chorób nie słabnie. Lista schorzeń, w których opisywano korzystne działanie WKT omega-3, obejmuje m.in. choroby układu krążenia, niektóre choroby zapalne (reumatoidalne zapalenie stawów, choroby zapalne jelit), depresję, zaburzenia psychiczne u dzieci (zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi – ADHD) i wcześniactwo. W kilku badaniach stwierdzono możliwe przeciwnowotworowe działanie WKT omega-3, zwłaszcza w przypadku raka piersi, okrężnicy i prostaty. Wyrazem zainteresowania

zastosowaniem leczniczym WKT omega-3 w kardiologii są liczne badania eksperymentalne, epidemiologiczne i randomizowane, które objęły dotychczas kilkaset tysięcy pacjentów.

Z dużym zainteresowaniem należy zatem przyjąć artykuł „Kwasy tłuszczowe z grupy omega-3 w chorobach układu krążenia” opublikowany w tym roku w jednym z najważniejszych czasopism medycznych *The New England Journal of Medicine*. To interesujące podsumowanie naszej dotychczasowej wiedzy w tym zakresie, opracowane w przystępny dla lekarza-praktyka sposób. Autor wiele miejsca poświęca biosyntezie i metabolizmowi WKT. Niektóre z tych faktów są bardzo istotne i wymagają komentarza. Obie istotne biologicznie rodziny WKT: omega-3 i omega-6 są

kwasami niezbędnymi, czyli muszą być dostarczane z pożywieniem. I chociaż artykuł dotyczy rodziny omega-3, zwraca również uwagę na WKT omega-6. Dzieje się tak z kilku przyczyn. Po pierwsze, organizm człowieka prowadzi biosyntezę czynnych biologicznie WKT z ich dostarczanych „prekursorów”, zwłaszcza w olejach roślinnych. Ponieważ synteza ta jest prowadzona przez te same szlaki enzymatyczne, nadmiar prekursorów z jednej z rodzin (zazwyczaj omega-6) upośledza biosyntezę rodziny drugiej. Dlatego przedmiotem zainteresowań staje się coraz częściej współczesny problem zwiększonego spożycia WKT omega-6, mogący prowadzić do zubożenia naszych komórek w kwasy omega-3. Niedawno Blasbalg i wsp. na łamach *American Journal of Clinical Nutrition* dowiedli, że zwiększone spożycie łatwo dostępnego oleju sojowego i słonecznikowego w XX wieku (w przypadku tego pierwszego aż o 1000%) doprowadziło do istotnego obniżenia tkankowego stężenia WKT omega-3 (tzw. indeks omega-3 zmniejszył się ponad dwukrotnie) [1]. Pewną wątpliwość może budzić zatem wymienianie przez autora komentowanego opracowania oleju sojowego jako odpowiedzialnego za optymalne spożycie kwasu alfa-linolenowego (ALA, rodzina omega-3), zawiera on bowiem ponad 7-krotnie więcej kwasu linolowego (rodzina omega-6). Autor ponadto słusznie zwraca uwagę, że konwersja ALA do kwasu eikozapentaenowego (EPA) jest ograniczona i u człowieka nie przekracza 5%. Dlatego warto zwrócić uwagę, że powszechnie reklamowana w produktach spożywczych wysoka zawartość WKT omega-3 dotyczy ALA, a nie czynnych biologicznie EPA i kwasu dokozahexaenowego (DHA). W dietach społeczeństw zachodnich głównym źródłem spożycia EPA i DHA są ryby, zwłaszcza tłuste – tu obecność zanieczyszczeń środowiskowych może mieć istotne implikacje dla zaleceń żywieniowych. W artykule podkreślane jest niebezpieczeństwo związane z nadmiernym spożyciem rtęci. Należy jednak pamiętać, że rtęć nie rozpuszcza się w oleju, zatem prawidłowo przygotowane preparaty olejów rybich zawierają jej nikłe ilości. Warto również wspomnieć o wątpliwościach dotyczących rzeczywistego niebezpieczeństwa dla układu krążenia związanego z narażeniem na rtęć, które znalazło wyraz w niedawno opublikowanym badaniu sponzorowanym przez amerykański National Institutes of Health [2]. Badacze z Uniwersytetu Harvarda wykazali w dwóch dużych badaniach z udziałem ponad 170 000 osób, że przy standardowym narażeniu na spożycie rtęci w rybach nie stwierdza się zwiększonej częstości występowania poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych [2]. Autor komentowanego

opracowania nie wspomina o narażeniu na substancje pochodzenia organicznego zawarte w rybach, takie jak dioksyny, polichlorowane bifenyle oraz ich kongenery, które mają działanie rakotwórcze. W badaniach przeprowadzonych w Polsce wykazano, że ryby takie jak łosoś bałtycki czy wędzony szprot zawierają dużo tych substancji [3]. Inne ryby (m.in. wędzona makrela, wędzony pstrąg) okazały się stosunkowo bezpieczne [3].

Szczególnie ważny w artykule jest obszerny rozdział dotyczący metabolizmu i mechanizmów działania WKT omega-3, a zwłaszcza niedawno odkrytych nowych szlaków ich przemian do m.in. aktywnych epoksydów. Należą do nich rezolwiny, czyli substancje będące miejscowymi mediatorami o niezwykle silnym działaniu przeciwzapalnym. Niewiele uwagi autor opracowania poświęca działaniu przeciwkrzepliwemu WKT omega-3. Ma to zapewne związek z tym, że u zdrowych osób wyniki badań w tym zakresie były niejednoznaczne. Wydaje się jednak na podstawie własnych obserwacji, że u pacjentów z chorobą wieńcową, zwłaszcza po rewaskularyzacji naczyń wieńcowych, u których stosujemy optymalną terapię farmakologiczną obejmującą kwas acetylosalicylowy (ASA) i nierzadko kłopidogrel, działanie to może mieć istotne znaczenie kliniczne [4]. W badaniach własnych wykazaliśmy bowiem, że u chorych poddawanych przedśrodkowej interwencji wieńcowej (PCI) WKT omega-3 poprawiają odpowiedź płytek krwi na kłopidogrel i istotnie zmniejszają tzw. oporność na ten lek [5]. Podobne wyniki zostały później przedstawione przez Serebruany i wsp. u pacjentów z chorobą wieńcową leczonych ASA [6]. Mechanizm oddziaływania WKT omega-3 na płytki krwi jest złożony i odmienny od znanych leków przeciwplatekcyjnych [4,5]. Wykazaliśmy również, że działanie WKT omega-3 w zakresie regulacji krzepnięcia u chorych po PCI jest plejotropowe i obejmuje dodatkowo zmniejszenie produkcji trombin oraz korzystną modyfikację właściwości skrzepu fibrynowego [7]. Sądzę, że takie działanie WKT omega-3 u chorych po PCI może zmniejszać częstość incydentów sercowo-naczyniowych, zwłaszcza zakrzepicy w stencie. Niestety, biorąc pod uwagę stosunkowo rzadkie występowanie zakrzepicy oraz umiarkowaną siłę działania WKT omega-3, dokumentacja takiego wpływu w badaniu klinicznym musiałaby się wiązać z rekrutacją od kilkunastu do kilkudziesięciu tysięcy pacjentów. Z drugiej strony to niezbyt silne przeciwkrzepliwie działanie WKT omega-3 powoduje, że w dotychczasowych badaniach z ich zastosowaniem nie wykazano zwiększonego ryzyka powikłań krwotocznych [4]. Warto też dodać, że ostatnio Benedetto

i wsp. wykazali u chorych poddanych pomostowaniu aortalno-wieńcowemu, że dołączenie do leczenia WKT omega-3 zmniejsza konieczność powtórnej rewaskularyzacji o 48% oraz śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych o 45%, zwłaszcza u chorych z upośledzoną kurczliwością lewej komory [8].

Autor omawianego opracowania wiele miejsca poświęca badaniom klinicznym dotyczącym zastosowania WKT omega-3 u pacjentów z chorobami układu krążenia. Niektóre z tych badań (DART, GISSI-Prevenzione, JELIS) są znane czytelnikom *Kardiologii po Dyplomie*. Badaniem, na które warto zwrócić szczególną uwagę, jest omawiane przez autorów GISSI Heart Failure Study (GISSI-HF). W tym dużym randomizowanym podwójnie zaślepionym i kontrolowanym placebo badaniu klinicznym, przeprowadzonym w populacji wysokiego ryzyka pacjentów z niewydolnością serca, stwierdzono poprawę rokowania wyrażającą się zmniejszeniem śmiertelności całkowitej. Autor podkreśla, że w ostatnim czasie u chorych z niewydolnością serca nie udało się wykazać takiego działania przy zastosowaniu innych nowych leków.

Ostatnie badania z WKT-3 przyniosły niejednoznaczne wyniki. Autor opracowania krytycznie wspomina o jednym z tych badań – Alpha Omega – w którym stosowano niewielką dawkę 400 mg EPA i DHA w postaci margaryny. Zastrzeżenia dotyczą niewystarczającej mocy statystycznej z powodu istnienia czterech grup badanych pacjentów oraz możliwości maskowania wpływu EPA+DHA przez jednoczesne stosowanie większej dawki ALA u połowy uczestników (zatem brak porównania z placebo). Problem znacznego braku mocy statystycznej występował również w innych, nieomawianych przez autorów badaniach, takich jak Omega i SU.FOL. OM3 [9]. Badania te miały zaledwie odpowiednio 17 i 14% mocy statystycznej pozwalającej stwierdzić 25% zmniejszenie ryzyka zgonu [9]. Należy wyciągnąć z tego wniosek, że w dobie współczesnej farmakoterapii chorób układu krążenia wykazanie korzystnej wartości dodanej terapii WKT omega-3 wymaga albo uwzględnienia populacji wysokiego ryzyka (jak w badaniu GISSI-HF), albo włączenia bardzo dużej liczby chorych (czego zabrakło w ostatnich omawianych badaniach). Hipotezę taką potwierdza właśnie opublikowana analiza badania Alpha Omega dotycząca ponad 1000 pacjentów po zawale mięśnia sercowego z cukrzycą typu 2. Stwierdzono, że w tej grupie chorych dużego ryzyka leczenie małą dawką WKT omega-3 oraz dodatkowo ALA zmniejszyło ryzyko poważnych zdarzeń arytmicznych (nagły zgon sercowy, zatrzymanie krążenia i wszczepienie

kardiovertera-defibrylatora) i zawału serca zakończono zgonem aż o 72% [10].

Podsumowując, warto pamiętać o cytowanych przez autora zaleceniach szacujących, że możliwe do przyjęcia (choć niekoniecznie idealne) spożycie kwasów EPA i DHA wynosi 0,25-2,0 g na dobę. Biorąc pod uwagę zubożenie zbiorników słodководnych i morskich w ryby, coraz większą nadzieję budzi wykorzystanie mięsa zwierząt transgenicznych bogatego w WKT omega-3. Z zainteresowaniem należy też odnotować zaawansowane prace badawcze (w tym również grant badawczy Ovo Cura dla naukowców polskich) nad przygotowaniem odpowiednio zmodyfikowanych jaj kurzych, które byłyby cennym źródłem nie tylko wielonienasyconych kwasów tłuszczowych, ale i łatwo przyswajalnego białka.

Piśmiennictwo

1. Blasbalg TL, Hibbeln JR, Ramsden CE, et al. Changes in consumption of omega-3 and omega-6 fatty acids in the United States during the 20th century. *Am J Clin Nutr* 2011; 93(5): 950-62.
2. Mozaffarian D, Shi P, Morris JS, et al. Mercury exposure and risk of cardiovascular disease in two U.S. cohorts. *N Engl J Med* 2011; 364(12): 1116-25.
3. Usydus Z, Szlinder-Richert J, Polak-Juszczak L, et al. Fish products available in Polish market-assessment of the nutritive value and human exposure to dioxins and other contaminants. *Chemosphere* 2009; 74(11): 1420-8.
4. Gajos G. The fish oil story-back to Greenland? *Cardiology* 2011; 118(4): 245-7.
5. Gajos G, Rostoff P, Undas A, et al. Effects of polyunsaturated omega-3 fatty acids on responsiveness to dual antiplatelet therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the OMEGA-PCI (OMEGA-3 fatty acids after pci to modify responsiveness to dual antiplatelet therapy) study. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55(16): 1671-8.
6. Serebruany VL, Miller M, Pokov AN, et al. Early impact of prescription Omega-3 fatty acids on platelet biomarkers in patients with coronary artery disease and hypertriglyceridemia. *Cardiology* 2011; 118(3): 187-94.
7. Gajos G, Zalewski J, Rostoff P, et al. Reduced thrombin formation and altered fibrin clot properties induced by polyunsaturated omega-3 fatty acids on top of dual antiplatelet therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention (OMEGA-PCI clot). *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011; 31(7): 1696-702.
8. Benedetto U, Melina G, di Bartolomeo R, et al. n-3 polyunsaturated fatty acids after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 2011; 91(4): 1169-75.
9. Mozaffarian D, Wu JH. Omega-3 Fatty acids and cardiovascular disease: effects on risk factors, molecular pathways, and clinical events. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58(20): 2047-67.
10. Kromhout D, Geleijnse JM, de Goede J, et al. n-3 fatty acids, ventricular arrhythmia related events, and fatal myocardial infarction in postmyocardial infarction patients with diabetes. *Diabetes Care* 2011; 34: 2515-2520.



Komentarz

dr hab. n. med. Małgorzata Kozłowska-Wojciechowska
Zakład Opieki Farmaceutycznej, Warszawski Uniwersytet Medyczny

KARDIOPROTEKCYJNA ROLA KWASÓW OMEGA-3

Od dawna wiadomo, że regularne spożywanie ryb morskich lub suplementów dietetycznych olejów rybich bogatych w długołańcuchowe wielonienasycone kwasy tłuszczowe omega-3 zmniejsza ryzyko choroby niedokrwiennej serca i zapobiega nagłej śmierci sercowej.

Zainteresowanie terapeutyczną rolą olejów rybich ma swój początek w latach 70. XX wieku, kiedy zaobserwowano niski wskaźnik występowania chorób sercowo-naczyniowych u Inuitów z Grenlandii, którzy spożywali dużo ryb i mięsa ssaków morskich – ich dieta była bogata w długołańcuchowe kwasy tłuszczowe omega-3: kwas eikozapentaenowy (EPA) i dokozaheksaenowy (DHA) [1,2]. Od tego czasu mechanizm działania kwasów tłuszczowych omega-3 na organizm człowieka, szczególnie wpływ na redukcję ryzyka chorób układu krążenia, zarówno w ramach profilaktyki pierwotnej, jak i wtórnej, jest przedmiotem zainteresowań wielu ośrodków naukowych na świecie. Dotychczasowe badania pozwalają przypuszczać, że ich szczególna ochronna rola związana jest z zaangażowaniem w redukcję arytmii, spowolnienie rytmu serca, ograniczenie uszkodzeń z powodu niedokrwienia lub reperfuzji, zmniejszenie stężenia trójglicerydów w osoczu, redukcję procesów zapalnych i prozakrzepowych oraz poprawę funkcji śródbłonna naczyniowego [3].

Kwasy tłuszczowe omega-3 charakteryzują się szerokim działaniem w profilaktyce nie tylko choroby niedokrwiennej serca i udaru mózgu, ale również w chorobach autoimmunologicznych, reumatoidalnym zapaleniu stawów, chorobie Crohna czy niektórych chorobach nowotworowych. Najwięcej badań poświęcono jednak ich działaniu w zapobieganiu miażdżycy.

Podaż długołańcuchowych wielonienasyconych kwasów tłuszczowych omega-3 w dietach współczesnych populacji jest zróżnicowana. Od bardzo dużego spożycia przez Eskimosów (10-14 g/dobę) do bardzo małego spożycia w populacjach większości krajów rozwiniętych (<0,2 g/dobę), z wyjątkiem Japonii i Norwegii, gdzie diety dostarczają 1-3 g/dobę kwasów omega-3.

Wiadomo, że spożycie tłuszczów ogółem, jako produktów wysokoenergetycznych, należy w większości współczesnych diet ograniczać, jednak w prawidłowo

zestawionej racji pokarmowej człowieka nie może zabraknąć wielonienasyconych kwasów tłuszczowych. Należą one do tłuszczów niezbędnych, co oznacza, że organizm potrzebuje ich do prawidłowego funkcjonowania, ale sam nie jest w stanie ich syntetyzować i muszą być dostarczane z żywnością. W niej występują kwas linolowy (LA) z rodziny kwasów omega-6, który w wyniku desaturacji i elongacji przekształcony zostaje w kwas arachidonowy (ARA) (20:4 ω6), a następnie w kwas dokozapentaenowy (22:5 ω6), natomiast kwas alfa-linolenowy (α-LNA) należący do rodziny omega-3 jest prekursorem kwasu eikozapentaenowego (EPA) (20:5 ω3), a następnie kwasu dokozaheksaenowego (DHA) (22:6 ω3). To, że obie rodziny tych kwasów dzielą się tymi samymi enzymami szlaku metabolicznego, może skutkować konkurencją między ich metabolitami, czyli eikozanoidami i prostaglandynami, których funkcje mogą być zgoła odmienne. Eikozanoidy powstające z kwasu arachidonowego (omega-6) wykazują zdolność prozapalną i proagregacyjną, podczas gdy eikozanoidy powstające z kwasu omega-3 działają odmiennie, czyli przeciwzapalnie i antyagregacyjnie, oraz są istotne w odpowiedzi immunologicznej [4,5]. Z tego powodu w diecie niezwykle istotna jest proporcja ilościowa kwasu linolowego do α-linolenowego, a nie tylko zawartość poszczególnych kwasów omega-3. Wydaje się, że ten stosunek odgrywa zasadniczą rolę w profilaktyce wielu chorób.

W odróżnieniu od większości kwasów tłuszczowych, które pełnią rolę głównie jako źródło energii, długołańcuchowe kwasy omega-3 (LCPUFA) odgrywają rolę w tworzeniu struktur komórkowych. Są odpowiedzialne za przepuszczalność i elastyczność błon komórkowych oraz modelowanie działania receptorów obecnych w błonie lipidowej wszystkich komórek (np. receptorów dla insuliny). Znajdują się w mózgu, móżdżku, siatkówce oka, mięśniu serca czy plemnikach. Kwas DHA stanowi 40% tłuszczów w mózgu, 60% w siatkówce oka, 50% masy błony komórkowej pokrywającej neuron. Przeprowadzone w ostatnich latach badania wskazują również na funkcję kwasów omega-3, szczególnie kwasu DHA, w hamowaniu działania genów prozapalnych oraz apoptozy po wywołaniu stresu oksydacyjnego w mózgu i siatkówce oka [6]. Kwas ten neutralizuje wolne rodniki, dzięki czemu chroni lipidy i białka obecne w rozwijającym

się i dorosłym mózgu oraz zmniejsza utratę neuronów i zapobiega niedoborom rozwojowym i ruchowym w zwierzęcych modelach uszkodzenia mózgu (model ischemii/reperfuzji). Wyniki badań na szczurach wskazują, że wielonienasycone kwasy tłuszczowe omega-3 posiadają silne działanie ochronne polegające na zmniejszaniu odpowiedzi prozapalnej uszkodzonych tkanek mózgu (model hipoksji/ischemii), co być może leży u podstaw ich ochronnej roli w profilaktyce choroby Alzheimera [7].

Długołańcuchowe kwasy omega-3 są strukturalnymi składnikami fosfolipidów błon komórkowych wszystkich tkanek organizmu i wpływają na płynność oraz transport jonowy błon komórkowych. Jak wspomniano, szczególnie bogate w te kwasy są mięsień sercowy, siatkówka oka, tkanka mózgowa oraz plemniki. Kwasy te decydują o funkcji tych komórek i ich wzroście, modulując wiele procesów fizjologicznych. Wzrost spożycia ryb morskich dostarczających kwasów EPA i DHA powoduje wzrost stężenia tych kwasów we krwi oraz w komórkach, przy czym fosfolipidy błonowe komórek mięśnia serca są najbardziej wrażliwe na rodzaj kwasów dostarczanych z dietą. Nieco inaczej dzieje się ze spożyciem kwasu alfa-linolenowego. Jego zwiększone spożycie z dietą choć w surowicy zwiększa stężenie EPA, to jednak jego konwersja w organizmie człowieka jest powolna i ograniczona, natomiast w odniesieniu do przekształcania kwasu α -LNA w DHA jest to zjawisko marginalne. Wydaje się, że te zjawiska tłumaczą różnicę między oddziaływaniem kwasów tłuszczowych pochodzących z ryb morskich a kwasem α -LNA z produktów roślinnych w odniesieniu do czynników ryzyka chorób układu krążenia. Do pełnego zrozumienia tego potrzebne są dalsze badania [5,8].

W jaki sposób tłuszcze z naszej diety biorą udział w zmniejszaniu ryzyka wieńcowego i zapobiegają nagłej śmierci sercowej, do końca nie wiadomo. Prawdopodobnie jest to efekt wieloczynnikowy, u podłoża którego leży regulacja procesu aterotrombozy. Prawdopodobny mechanizm ogranicza się do jednej lub wielu funkcji, jakie mogą powodować kwasy omega-3. Należą do nich: hamowanie aktywności płytek krwi, redukcji ekspresji śródbłonkowych molekuł adhezyjnych i przyciągania leukocytów, poprawy funkcji śródbłonka, funkcji hemodynamicznych serca oraz przepływu przez uszkodzone naczynie. Ponadto kwasy te sprzyjają wzrostowi stężenia cholesterolu HDL oraz w sposób znamieny, przy odpowiednio wysokim spożyciu, redukują stężenie trójglicerydów.

Wśród mechanizmów antyarytmicznego działania kwasów omega-3 (EPA i DHA) wyróżnia się ich wpływ na funkcję kanałów jonowych błon komórkowych,

wzrost progu dla migotania komorowego, wzrost zmienności częstości bicia serca oraz poprawę w zakresie uszkodzenia i reperfuzji niedokrwienia mięśnia sercowego. Choć do końca niejasny jest mechanizm ich antyarytmicznego działania na podstawie dotychczasowych badań, można sądzić, że w czasie niedokrwienia mięśnia sercowego w zawale dochodzi w niedokrwionych komórkach do częściowej depolaryzacji i nadpobudliwości, a zależne od napięcia kanały sodowe są bardziej podatne na pobudzenie, powodując powstawanie zaburzeń rytmu. Mechanizm antyarytmicznego działania obu kwasów sprowadza się do stymulowania aktywności kanałów wapniowych w celu zapobieżenia przeładowaniu wapniem w stresie, stymulowania aktywności mikrosomalnej $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$ – ATP-azy oraz hamowania napięcia kanałów sodowych w miocytach sercowych, na co wpływ ma również kwas α -linolenowy. Odpowiednia obecność kwasów omega-3 przyczynia się natomiast do zwiększenia wymaganego progu pobudzenia elektrycznego (sprzyjającego np. depolaryzacji) średnio o 50% lub, inaczej mówiąc, o 50% zmniejsza się pobudliwość elektryczna, skutkująca wydłużeniem okresu refrakcji, czyli niewrażliwości, około trzykrotnie. Takie działanie zmniejsza podatność na migotanie komór, które jest przyczyną co najmniej połowy zgonów z powodu choroby niedokrwiennej serca jako efektu elektrycznej niestabilności serca. Można zatem stwierdzić, że kwasy omega-3 pochodzące z ryb morskich stabilizują elektrycznie kardiomiocyty dzięki zwiększeniu bodźca elektrycznego potrzebnego do wywołania potencjału czynnościowego oraz zwiększeniu okresu refrakcji względnej. Ten efekt elektrofizjologiczny, zależny od wpływu na kanały sodowe i wapniowe w kardiomiocycie, prowadzić może do redukcji nagłych zgonów sercowych, bardziej niż dzięki modyfikacji lipidów w surowicy i redukcji zgonów spowodowanych miażdżycą [9]. Ciekawych obserwacji dostarczyła powtórna analiza badania Alpha Omega Trial wśród pacjentów z cukrzycą po przebytych zawale mięśnia sercowego. W pierwszej części badania, gdy analizowano częstość śmiertelnych i nieprowadzących do zgonu incydentów wieńcowych u pacjentów po zawale, nie stwierdzono znamienego statystycznie zmniejszenia incydentów sercowo-naczyniowych w grupach pacjentów stosujących cztery margaryny o różnej zawartości kwasów omega-3 i placebo. Dopiero wśród pacjentów z cukrzycą, którym podawano margaryny z trzema rodzajami kwasów omega-3 łącznie (EPA i DHA – 400 mg/dobę oraz ALA – 2 g/dobę) po 40 miesiącach obserwacji zaobserwowano o 84% mniej zaburzeń komorowych rytmu serca i o 72% mniej zaburzeń rytmu serca połączonych ze zgonem. Jest to pierwsza obserwacja, w której wykazano silny kardioprotekcyjny

wpływ kwasów omega-3 wśród pacjentów z grup wysokiego ryzyka [10].

Badaczy nurtuje jeszcze jedno pytanie, czy oba dłożeńcuchowe kwasy omega-3, czyli eikozapentaenowy i dokozahexaenowy, wykazują działanie antyarytmiczne w tym samym stopniu. Jak pokazują badania eksperymentalne, silniejsze działanie antyarytmiczne należy przypisać kwasowi DHA. Mimo że oba kwasy występują razem w tłuszczu rybim, choć przeważa w nim kwas EPA, to jednak w błonach mitochondrialnych komórek mięśnia sercowego kumuluje się kwas DHA. Takie zjawisko obserwuje się nawet po podaniu oczyszczonego kwasu EPA [11].

Ostatnie wyniki badań sugerują również, że kwasy omega-3 przez hamowanie syntezy tromboksanu A mają wpływ także na agregację płytek krwi. Stosowanie ich prowadzi do zmniejszenia stężenia fibrynogenu we krwi oraz do zwiększenia stężenia tkankowego aktywatora plazminogenu. Wykazano także korzystne działanie kwasów omega-3 na czynność śródbłonna naczyniowego przez zwiększenie działania naczyniorozkurczowego tlenku azotu i zahamowanie produkcji wolnych rodników tlenowych w granulocytach obojętnochłonnych [12,13].

Wiele towarzystw naukowych, na czele z American Heart Association, opublikowało zalecenia sugerujące wielkość spożycia ryb morskich w codziennej diecie w celu redukcji ryzyka wystąpienia choroby niedokrwiennej serca, szczególnie w odniesieniu do profilaktyki pierwotnej. W zaleceniach tych mowa jest głównie o produktach, natomiast jedynie w przypadku współistniejącej hipertrójglicydemii, ponieważ zalecane dawki terapeutyczne są duże, sugerowane jest podawanie olejów rybich w postaci kapsułek. Podobne sugestie zawarte zostały w zaleceniach polskich, sygnowanych przez przedstawicieli największych towarzystw naukowych [14].

Podsumowując, należy stwierdzić, że zarówno dane epidemiologiczne, jak i wyniki badań klinicznych wskazują niezaprzeczalnie na kardioprotekcyjne działanie diety z dużą zawartością kwasów omega-3, szczególnie EPA i DHA, w profilaktyce pierwotnej i wtórnej. Oddziaływanie to jest możliwe dzięki temu, że kwasy omega-3:

1. zmniejszają podatność na komorowe zaburzenia rytmu, wpływając na błonowe kanały jonowe oraz stabilizując elektryczne środowisko miokardium,
2. poprawiają funkcję komórek śródbłonna naczyniowego, zwiększając dostępność tlenku azotu (NO), co pośrednio wpływa na obniżenie ciśnienia krwi,

3. hamują agregację płytek i zmniejszają lepkość osocza, redukując ryzyko zakrzepicy oraz
4. zmniejszają wydzielanie cytokin prozapalnych przez monocyty-makrofagi, wpływając na ekspresję czynników transkrypcyjnych PPAR α i γ .

I choć niezbędne są dalsze badania nad wpływem kardioprotekcyjnym kwasów omega-3 w pierwotnej i wtórnej profilaktyce chorób układu krążenia, to dotychczasowe wyniki upoważniają już do stwierdzenia, że jest to element diety niezbędny każdemu człowiekowi w celu ochrony układu krążenia.

Piśmiennictwo

1. Bang HO, Dyerberg J. Plasma lipids and lipoproteins in Greenlandic west coast Eskimos. *Acta Med Scand* 1972; 192: 85-94.
2. Bang HO, Dyerberg J. Lipid metabolism and ischemic heart disease in Greenland Eskimos. In *Advances in Nutrition Research* Edited by: Draper H. New York, N.Y.: Plenum Press; 1980: 1-22.
3. Geelen A, Brouwer IA, Zock PL, et al. Antiarrhythmic effects of n-3 fatty acids: evidence from human studies. *Curr Opin Lipidol* 2004; 15: 25-30
4. Simopoulos AP. Essential fatty acids in health and chronic disease. *Am J Clin Nutr* 1999; 70: 560-9S.
5. de Lorgeril M, Salen P. Fish and N-3 fatty acids for the prevention and treatment of coronary heart disease: nutrition is not pharmacology. *Am J Med* 2002; 112: 316-19.
6. Calder PC. Polyunsaturated fatty acids and inflammation. *Biochem Soc Trans* 2005; 33: 423-427.
7. Zhang W, Hu X, Yang W. Omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation confers long-term neuroprotection against neonatal hypoxic-ischemic brain injury through anti-inflammatory actions. *Stroke* 2010; 41: 2341.
8. Connor WE. Importance of n-3 fatty acids in health and disease. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 171-5S.
9. Leaf A. The electrophysiological basis for the antiarrhythmic actions of polyunsaturated fatty acids. *Eur. Heart J Suppl* 2001; 3 (supl. D): D98-D105.
10. Hand L. Omega 3 fatty acids protect against arrhythmia and fatal MI. *Diabetes Care* 2011; 34: 2515-2520.
11. Harris WS, Von Schacky C. The Omega-3 Index: a new risk factor for death from coronary heart disease? *Prev Med* 2004; 39(1): 212-20.
12. Goodfellow J, Bellamy MF, Ramsey MW. Dietary supplementation with marine w-3 fatty acids improve systemic large artery endothelial function in subjects with hypercholesterolaemia. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1445-1460.
13. Mozaffarian D, Wu JH. Omega-3 Fatty acids and cardiovascular disease: effects on risk factors, molecular pathways, and clinical events. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 2047-67.
14. Kris-Etherton P, Harris WS, Appel LJ, MPH for the Nutrition Committee. *AHA Scientific Statement. Fish Oil, Omega-3 Fatty Acids, and Cardiovascular Disease. Circulation* 2002; 106: 2747-57.