

OMEGA-3 MASTNÉ KYSELINY A KARDIOVASKULÁRNÍ ONEMOCNĚNÍ

MUDr. Michal Vrablík, Ph.D.

III. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Omega-3 polynenasycené mastné kyseliny a jejich účinky nejen na kardiovaskulární systém přitahují pozornost odborné i laické veřejnosti již řadu let. Výsledkem jsou tisíce článků a řada monografií, které se zabývají především vlivem konzumace omega-3 mastných kyselin rybiho (v menší míře i rostlinného) původu na kardiovaskulární systém. Zvýšení konzumace rybích olejů či doplňků s obsahem eikosapentaenové (EPA) a dokosaheptaenové (DHA) kyseliny jsou součástí většiny odborných doporučení pro prevenci kardiovaskulárních příhod. Přes množství dat z laboratorních, experimentálních i klinických studií přetrvává řada otázek. Jaký typ a forma omega-3 mastných kyselin je z hlediska kardiovaskulárního systému nejvhodnější? Jaká je vhodná denní dávka? Který z mnoha mechanismů účinku rybích olejů je nejdůležitější při snižování rizika cévních příhod? Jaká je tolerance potravinových doplňků s obsahem rybích olejů? Na některé z mnoha otázek se pokusíme najít odpovědi v následujícím textu.

Klíčová slova: omega-3 mastné kyseliny, rybí olej, kardiovaskulární onemocnění, eikosapentaenová kyselina, dokosaheptaenová kyselina.

OMEGA-3 FATTY ACIDS AND CARDIOVASCULAR DISEASES

Omega-3 polyunsaturated fatty acids and their effect not only on cardiovascular system have been attracting attention of professionals and public already for many years. The result are thousands of articles and many books that focus especially on consumption of fish derived omega-3 fatty acids (to a lesser extent also plant derived fatty acids) and their effect on cardiovascular system. An increase in consumption of fish oil or supplements with eicosapentaenoic acid (EPA) and docosahexaenoic acid (DHA) are components of most professional guidelines for prevention of cardiovascular events. In spite of large amount of information from laboratory, experimental and clinical studies many questions persist. What type and form of omega-3 fatty acids is the most beneficial for cardiovascular system? What is a suitable daily dose? What mechanism is the most important in prevention of stroke? What is tolerance of food supplements containing fish oil? We will try to find answers to some of these questions in the following text.

Key words: omega-3 fatty acids, fish oil, cardiovascular disease, eicosapentaenoic acid, docosahexaenoic acid.

Interní Med. 2007; 9 (6): 262–264

Typy a zdroje omega-3

polynenasycených mastných kyselin

Úvodem jen velmi stručně biochemické připomínky. Omega-3 mastné kyseliny patří mezi polynenasycené mastné kyseliny s velmi dlouhým řetězcem. Základní (a esenciální) omega-3 mastnou kyselinou je kyselina alfa-linolenová (ALA), která se vyskytuje v potravinách rostlinného původu (vlašské ořechy, sója, řepka a jejich oleje). Produktem metabolismu je například kyselina arachidonová, jejíž další metabolity (eikosainoidy) mají v organismu řadu důležitých funkcí. ALA je prekurzorem dalších omega-3 mastných kyselin s ještě delším řetězcem – kyseliny eikosapentaenové (EPA) a dokosaheptaenové (DHA), na něž je bohaté zejména rybí maso resp. rybí tuk (losos, makrela, pstruh). Odhaduje se, že EPA a DHA jsou v rybím oleji zastoupeny v poměru 2:3. Vzhledem k tomu, že méně než 5 % ALA je v organismu přeměněno na EPA a DHA, je příjem posledních dvou jmenovaných v potravě rovněž velmi důležitý (13).

Základně tedy můžeme rozlišit omega-3 mastné kyseliny na rostlinné (ALA) a rybí (EPA a DHA).

Omega-3 mastné kyseliny a kardiovaskulární prevence

Existuje velké množství laboratorních, experimentálních i klinických studií, které sledovaly vliv

podávání omega-3 mastných kyselin na hladiny rizikových faktorů, funkci cévní stěny, ale i na výskyt koronárních příhod a iktů a také na celkovou a kardiovaskulární úmrtnost. Problémem těchto studií je často nesprávný design, malé počty účastníků, nepřesná definice podávaného typu a dávky mastné kyseliny, absence kontrolní skupiny. Proto je třeba při interpretaci výsledků studií být opatrný.

Prospěšnost konzumace ryb (a současně rybích olejů) je známa dlouhou dobu a byla dokladována rozsáhlými epidemiologickými studiemi. V roce 1999 byla publikována práce zkoumající vztah celkové a kardiovaskulární mortality ve vztahu ke konzumaci ryb ve 36 zemích a bylo jednoznačně ukázáno, že dieta bohatá na rybí pokrmy příznivě ovlivňuje všechny sledované parametry (20).

Nejdůležitější informace přináší randomizované a kontrolované klinické studie. Studie DART sledovala po dva roky 2033 mužů po akutním infarktu myokardu, kteří byli náhodně rozděleni do skupiny, jež byla poučena a zvýšila příjem ryb tak, že bylo dosaženo denního příjmu EPA a DHA přibližně 900 mg a do skupiny bez intervence. V intervenované skupině poklesla mortalita o 29 % a incidence reinfarktu o 32 % ve srovnání s kontrolami (2).

Ve studii GISSI-Prevenzione bylo sledováno 11 323 osob s anamnézou infarktu myokardu, které

byly randomizovány k 0,85 g EPA + DHA nebo k placebo. Po 3,5 letech sledování bylo ve skupině léčené rybími oleji pozorováno významné snížení celkové a kardiovaskulární mortality i počtu kardiovaskulárních příhod. Příznivé ovlivnění bylo patrné už po 3 měsících léčby (5).

Rozsáhlé sledování provedené japonskými autory ve studii JELIS dokumentovalo podobné výsledky ve skupině více než 18 000 osob s hyperlipidemií (z nichž více než 3500 bylo po infarktu myokardu). Podávání 1,8 g EPA denně vedlo ke snížení složeného primárního cíle (úmrtí, revaskularizace, infarkt myokardu, nestabilní angina pectoris) o 19 % ve srovnání s placebovou skupinou (19).

V roce 2006 publikoval Wang a spolupracovníci analýzu několika desítek studií, ve které uzavírá, že podávání EPA a DHA ve formě potravinových doplňků i rybích jídel příznivě ovlivňuje kardiovaskulární i celkovou mortalitu a výskyt kardio- a cerebrovaskulárních příhod. Tento efekt je více vyjádřen u osob v sekundární prevenci a je patrný v dávkovém rozmezí 0,3–4,8 g denně. Bylo však ukázáno, že vliv na jednotlivé rizikové faktory srdečně cévních onemocnění (plazmatické lipidy, krevní tlak atd.) je závislý na dávce a většinou se začíná projevovat až při podávání 2 a více gramů EPA + DHA denně (17).

Jaký typ omega-3 mastných kyselin je nejúčinnější z hlediska kardiiovaskulární prevence?

Dlouho panovala představa, že hlavní nositelkou příznivých vlastností rybího oleje je EPA. Vycházelo se přitom z experimentálních dat a hlavní překážkou posouzení samostatného vlivu EPA a DHA byla nedostupnost purifikovaných preparátů s obsahem jediné „rybí“ mastné kyseliny. Srovnáním efektů EPA a DHA se zabýval přehledný článek Moriho a spolupracovníků (11). Autoři uzavírají, že EPA a DHA mají rozdílné působení na jednotlivé rizikové faktory aterosklerózy (lipidy, krevní tlak, srdeční frekvence, známky zánětu, funkce destiček) a ve svém působení se vhodně doplňují (tabulka 1).

Překvapivě analýza dat pro rostlinnou ALA ukázala, že vliv této omega-3 mastné kyseliny na sledované rizikové faktory nebyl jednoznačný, což je v souladu s pozorováním vlivu podávání ALA v klinických studiích (1). V této souvislosti je třeba říci, že studií zkoumajících význam suplementace ALA je výrazně méně než prací studujících EPA + DHA, a proto je třeba vyčkat výsledků probíhajících výzkumů.

Mechanismy kardioprotektivních účinků EPA + DHA

Jak ukazuje tabulka 1, zasahují rybí omega-3 mastné kyseliny do procesu aterogeneze a do patogeneze kardiiovaskulárních onemocnění na mnoha úrovních. Je to dáno především změnami složení (a vlastností) buněčné membrány, která nastává při inkorporaci EPA a DHA.

V klinických studiích byly pozitivní účinky podávání EPA a DHA přičítány hlavně snížení rizika fibrilace komor a infarktu myokardu. Rybí omega-3 mastné kyseliny mají však mnoho dalších antiaterogenních a antiischemických účinků (16).

EPA a DHA působí často rozdílně a v současnosti existuje dostatek studií s purifikovanými EPA nebo DHA poskytující informaci o jejich individuálním vlivu na sledované parametry.

Tabulka 1. Srovnání účinků EPA a DHA

	EPA	DHA
↓ triglyceridů	++	++
↑ HDL	-	+
↓ malých denzních LDL	-	+
↓ krevního tlaku	+/-	+
zlepšení funkce endotelu	-	+
↓ tepové frekvence	-	+
↓ agregability trombocytů	+	++
↓ aktivace trombocytů	+	-
↑ fibrinolýzy	-	-
↑ glykemie	+	+/-
↓ zánětlivé odpovědi	-	+/-
↓ oxidačního stresu	+	+

EPA i DHA příznivě ovlivňují lipidové spektrum plazmy. Obě kyseliny snižují významně triglyceridy (přibližně o 20–25 %), ale pouze DHA současně zvyšuje HDL cholesterol, a to hlavně jeho subfrakci HDL₂. DHA současně příznivě ovlivňuje kvalitu LDL částic, které jsou při podávání DHA větší a méně aterogenní. Koncentrace celkového a LDL cholesterolu nejsou podáváním omega-3 mastných kyselin rybího původu významně ovlivněny (8).

V metaanalýze vlivu podávání rybích mastných kyselin na výši krevního tlaku bylo ukázáno, že krevní tlak klesá po DHA a méně po EPA. Tento efekt je více vyjádřen u hypertoniků a je závislý na dávce (12). Ve studiích sledující profil krevního tlaku hodnocený 24hodinovým ambulantním monitorováním bylo podávání DHA spojeno s významným poklesem systolického i diastolického krevního tlaku (5,8 a 3,3 mmHg). Vliv na krevní tlak je odrazem příznivého působení DHA a méně i EPA na endoteliální funkci, vasomotoriku a produkci prostanoidů (7).

V již citované studii GISSI Prevenzione bylo podávání malé dávky omega-3 mastných kyselin spojeno s poklesem rizika náhlé kardiální smrti o 45 %. Autoři jako jednu z možných variant vysvětlení navrhli membrány stabilizující efekt omega-3 mastných kyselin na úrovni kardiomyocytů a antiarytmické účinky (5). Ve všech studiích s rybími oleji je popsáno snížení tepové frekvence v aktivně léčených

skupinách. Pokles byl v průměru kolem 3–3,7 tepů za minutu a je opět více vyjádřen u DHA. Kromě zmíněného vlivu na buněčnou membránu se tento účinek vysvětluje ovlivněním citlivosti betaadrenergických receptorů a sympatického nervového systému (4).

Další výhodnou vlastností omega-3 mastných kyselin je ovlivnění funkce destiček. DHA více než EPA snižuje agregabilitu trombocytů pravděpodobně zásahem do tvorby tromboxanu A₂. V experimentu klesla agregabilita po podání DHA/EPA o 30 %. Také tento efekt je závislý na dávce a projevovat se až od dávky vyšší než 2 g denně (18). Některé práce demonstrovaly snížení adhezivity destiček navozené EPA, DHA byla v tomto směru méně účinná (18).

Omega-3 mastné kyseliny modulují imunitní odpověď a jsou důležité v regulaci zánětlivé odpovědi. Experimentálně bylo doloženo, že DHA snižuje expresi cytoadhezivních molekul na endoteliálních buňkách i monocitech (10). Na druhé straně Mori se spolupracovníky neprokázal žádný vliv EPA a DHA na koncentraci hsCRP a interleukinu 6 u diabetiků; jediný významně ovlivněný parametr byl TNFα, jehož koncentrace se snížila o 25 % (9).

Kromě výše zmíněných je popsána ještě řada dalších účinků rybích omega-3 mastných kyselin, které mohou příznivým způsobem ovlivňovat funkci srdce a cév (oxidativní stres, fibrinolýza, inzulinová rezistence aj.). Jejich dokumentace je však často neúplná, chybí data z humánních studií, a proto budeme muset vyčkat výsledků probíhajících klinických studií.

Tolerance léčby

Chuť rybího masa nemusí být každému blízká, a proto řada osob pokrmu z ryb do svého jídelníčku vůbec nezařazuje. Tuto „nesnášenlivost“ můžeme překonat doporučením některého z bohatého výběru potravinových doplňků obsahujících EPA a DHA (tabulka 2). Obecně je tolerance rybích mastných kyselin velmi dobrá a nežádoucí účinky se dostávají velmi zřídka a jsou závislé na dávce. V dávkách do

Tabulka 2. Přehled některých přípravků s obsahem EPA a DHA

Název	Obsah EPA/DHA (mg) v kapsli	Další součásti	Výrobce	Balení (kapslí)	Denní dávka
Bioaktivní Marin Plus	180/120	k. listová 100 µg, vit. B ₁₂ 1 µg	Pharma Nord	60	1–3
EPA Marine	90/60	vit. E 1, 7 mg	Walmart	100	2–4
IQ E.P.A.	75/25	pupalka 52 mg, gama linoleová kyselina 5 mg, vit. E 2 mg		120	2
Blue Care	180/120	neuvedeny	Vita Harmony	60	1
Rybí olej 1000 mg EPA+DHA	180/120	neuvedeny	Medpharma	107	1–3
NB EPA rybí olej	540/360	vit E 2,5 mg, cholesterol 3,36 mg	Nature's Bounty (Walmart)	50	1–3
Seven Seas Extra High Strenght Omega 3	celkem 400	vit. E 10 mg, vit. D 5 mg, vit. A 800 µg	Merck	60	1
Seven Seas Omega 3 plus	celkem 100	vit. E 1,34 mg, vit. D 5 mg, vit. A 800 µg, sušený česnek 6 g	Merck	60	1
Renovit Omega 3 (EPA+DHA)	180/120	neuvedeny	Tomax Group	60	1

3 g denně je incidence vedlejších reakcí odhadována na 4%. Při vyšších dávkách však dosahuje až 20% (17). Mezi nejběžnější nežádoucí účinky patří zažívací obtíže (nauzea, rybí pachutí v ústech), méně často bolesti hlavy, urtika, bolesti břicha. V literatuře zmiňovaná zvýšená krvácivost nebyla při hodnocení v klinických studiích potvrzena (6). Celkově musí léčbu pro nežádoucí účinky přerušit ne více než 5% pacientů. Toleranci lze zvýšit doporučením užívání doplňku s obsahem omega-3 mastných kyselin s jídlem, postupně zvyšovat dávku a nepřekračovat maximální doporučenou 3–4 g denně, v případě obtíží ev. vyzkoušet jiný typ preparátu.

Závěr

Jak ukazují experimentální i klinické práce, je podávání omega-3 mastných kyselin další z možností snižování kardiovaskulárního rizika. Dostupná data jednoznačně ukázala, že EPA a DHA mají rozdílné hemodynamické a potenciálně antiaterogenní účinky. Zatím se DHA jeví jako účinnější ve snižování krevního tlaku, ovlivňování destičkové funkce, zvyšování HDL a vlivu na endoteliální funkci ve srovnání s EPA. K definitivnímu závěru je však třeba vyčkat výsledků probíhajících klinických studií, které by měly na otázku vhodnosti podávání jedné, druhé nebo obou typů rybích mastných kyselin odpovědět.

Zatím se přidržme platných mezinárodních i národních guidelines pro kardiovaskulární prevenci, které podávání 1 g EPA a DHA denně uvádějí jako vhodný doplněk preventivních strategií ke snížení rizika fatálních i nefatálních koronárních a cerebrovaskulárních příhod včetně rizika náhlé smrti (3, 4, 15).

Práce byla podpořena výzkumným záměrem MŠMT č. 0021620807

MUDr. Michal Vrablík, Ph.D.
III. interní klinika 1. LF UK a VFN
U Nemocnice 1, 128 02, Praha
e-mail: vrablikm@seznam.cz

Literatura

- Bemelmans WJ, Broer J, Feskens EJ, et al. Effect of an increased intake of alpha-linolenic acid and group nutritional education on cardiovascular risk factors: the Mediterranean Alpha-linolenic Enriched Groningen Dietary Intervention (MARGARIN) Study. *Am J Clin Nutr* 2002; 75: 221–7.
- 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: 757–761.
- De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J* 24 (2003), pp. 1601–1610.
- Grimsgaard S, Bona KH, Hansen JB et al. Effects of highly purified eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid on hemodynamics in humans. *Am J Clin Nutr* 1998; 68: 52–59.
- 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 GISSI-Prevenzione trial. *Lancet* 1999; 354: 447–455.
- Maresta A, Balducci M, Varani E et al. Prevention of postcoronary angioplasty restenosis by omega-3 fatty acids: main results of the Espent for Prevention of Restenosis Italian Study (ES-PRIT). *Am Heart J* 2002; 143: E5.
- Mori TA, Bao DQ, Burke V et al. Docosahexaenoic acid but not eicosapentaenoic acid lowers ambulatory blood pressure and heart rate in humans. *Hypertension* 1999; 34: 253–260.
- Mori TA, Beilin LJ. [omega] 3 Fatty acids and inflammation. *Curr Atherosclerosis Rep* 2004; 6: 461–467.
- Mori TA, Burke V, Puddey IB et al. Purified eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids have differential effects on serum lipids and lipoproteins, LDL particle size, glucose, and insulin in mildly hyperlipidemic men. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 1085–1094.
- Mori TA, Woodman RJ, Burke V et al. Effect of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid on oxidative stress and inflammatory markers, in treated-hypertensive Type 2 diabetic subjects. *Free Rad Biol Med* 2003; 35: 772–781.
- Mori TA, Woodman RJ. The independent effects of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid on cardiovascular risk factors in humans. *Curr Opin Clin Nutr* 2006; 9 (2): 95–104.
- Morris MC, Sacks F, Rosner B. Does fish oil lower blood pressure: a meta-analysis of controlled trials. *Circulation* 1993; 88: 523–533.
- Mourek J a kol. Omega-3 mastné kyseliny. Zdraví a vývoj. Triton 2007, Praha/Kroměříž, s. 174.
- Smith SC, Allen J, Blair SN et al. AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update. *Circulation* 2006; 113: 2363–2372.
- Vavřková H, Soška V, Rosolová H, Češka R, Cífková R, Freiberg T, Piňha J, Poledne R, Štulc T, Urbanová Z, Vrablík M. Doporučení pro diagnostiku a léčbu dyslipidemií v dospělosti, vypracované výborem České společnosti pro aterosklerózu. *Vnitř Lek* 2007; 53 (2): 181–97.
- von Schacky C. The role of omega-3 fatty acids in cardiovascular disease. *Curr Atherosclerosis Rep* 2003; 5: 139–145.
- Wang C, Harris WS, Chung M et al. N-3 Fatty acids from fish or fish-oil supplements, but not -linolenic acid, benefit cardiovascular disease outcomes in primary- and secondary-prevention studies: a systematic review. *Am J Clin Nutr* 2006; 84: 5–17.
- Woodman RJ, Mori TA, Burke V et al. Effects of purified eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid on platelet, fibrinolytic and vascular function in Type 2 diabetic patients. *Atherosclerosis* 2003; 166: 85–93.
- Yokoyama M, Origase H for the JELIS Investigators. Effects of eicosapentaenoic acid on cardiovascular events in Japanese patients with hypercholesterolemia: rationale, design, and baseline characteristics of the Japan EPA Lipid Intervention Study (JELIS). *Am Heart J* 2003; 146: 613–620.
- Zhang J, Sasaki S, Amano K et al. Fish consumption and mortality from all causes, ischemic heart disease, and stroke: an ecological study. *Prev Med* 1999; 28: 520–529.