

# EPA a DHA – ich význam v liečbe a prevencii kardiovaskulárnych a neurodegeneratívnych ochorení

prof. MUDr. Daniel Pella, PhD.,

Klinika preventívnej medicíny a telovýchovného lekárstva FNLP a LF UPJŠ Košice

**Prvé zmienky o kardioprotektívnych vlastnostiach rybieho tuku u grónskych Eskimákov pochádzajú z roku 1976<sup>(1)</sup>. Dovtedy bolo pomerne ťažké vysvetliť, prečo populácia ľudí s tendenciou k nadváhe a obezite, zároveň konzumujúca pomerne veľa nasýtených tukov a naopak charakterizovaná nízkym príjmom zeleniny a ovocia, má najnižšiu úmrtnosť na koronárnu chorobu srdca.**

Rybí tuk odvtedy ako výživový doplnok prešiel širokým výskumom vrátane veľkých randomizovaných kontrolovaných klinických štúdií a dnes je ho dokonca možné použiť i na lekárske predpis vo viacerých európskych krajinách v indikácii adjuvantnej liečby u pacientov po infarkte myokardu ku ostatnej štandardnej terapii. Najdôležitejšou zložkou rybieho tuku, zodpovednou za jeho kardioprotektívne vlastnosti sú tzv. omega-3 polynenasýtené masné kyseliny (n-3 PUFA), ktoré patria medzi tuky s minimálne jednou dvojitou väzbou, lokalizovanou na 3. uhlíku z metylového konca.

Patria medzi nich:

- 18:3  $\alpha$  – linolénová kyselina (tá je rastlinného pôvodu)
- 20:5 eikozapentaénová kyselina
- 22:5 dokozapentaénová kyselina
- 22:6 dokozahexaénová kyselina

Ludské telo nie je schopné syntetizovať kyselinu  $\alpha$  – linolénovú, jej nedostatok je spojený počas obdobia rastu s poruchami vývoja a neurologickými ochoreniami. Je prekursorom pre syntézu kyseliny eikozapentaénovej (EPA) a dokozahexaénovej (DHA), ktoré sa nachádzajú v hojnej miere predovšetkým v tzv. tučných (masných) rybách, ako sú napríklad makrela, tuniak a losos. Zdrojom kyseliny  $\alpha$  – linolénovej sú predovšetkým ľanový olej (ľanové semená), vlašské orechy, olej z repky olejnej, menej lieskovce a mandle, kým arašidy ju vôbec neobsahujú. Kyselina  $\alpha$  – linolénová je najmä v ľanovom oleji obsiahnutá vo vysokom množstve (takmer štvrtina jeho celkovej hmotnosti), avšak jej rezorpcia z tráviaceho traktu je podstatne nižšia (individuálne variuje od 0,3-20%). EPA je prekursorom n-3 eikozanoidov, ktoré majú viaceré významné kardioprotektívne vlastnosti. Najdôležitejšie z nich sú antiarytmické, ďalej protizápalové a antitrombotické účinky<sup>(2,3,4)</sup>. Vysoko purifikovaný rybí tuk v randomizovaných kontrolovaných klinických štúdiách (v dávke 1g denne) viedol ku významnému poklesu kardiovaskulárnej ale aj celkovej mortality, predovšetkým znížením výskytu náhlej srdcovej smrti<sup>(5,6,7)</sup>. Vo vyšších koncentráciách (cca 2-4 g purifikovaného rybieho tuku denne) n-3 PUFA znižujú aj hladinu triacylglycerolov. Občas býva pri tomto vyššom dávkovaní pozorovaný nežiadúci mierny vzostup LDL cholesterolu, ktorý je v rámci sekundárnej prevencie ICHS a u diabetikov vhodné kompenzovať súčasným podaním statínov. Kombinácia n-3 PUFA so statínmi vedie aj ku výraznejšej redukcii kardiovaskulárnych príhod v porovnaní so statínovou monoterapiou<sup>(8)</sup>.

Stále rastúca sila dôkazov pre n-3 PUFA vo forme rybieho tuku (alebo kapsúl s vysoko purifikovanými n-3 PUFA) našla svoj odraz aj v najnovších guidelineoch AHA (odporúčania American Heart Association), ktoré odporú

rúčajú pacientom s dokumentovanou koronárnou chorobou srdca užívať denne 1 g EPA+DHA (9). Jedincom s hypertriacylglycerolémiou je možné odporučiť užívanie 2-4 gramov DHA+EPA denne<sup>(9)</sup>.

Význam suplementácie n-3 PUFA u nás je o to väčší, že slovenská populácia konzumuje pomerne veľa omega-6 polynenasýtených masných kyselín (n-6 PUFA). Pritom je známe, že pomer omega-6 a omega-3 masných kyselín je dôležitý z hľadiska viacerých ochorení, v ktorých patogenéze sa uplatňuje zápal (najmä subklinický vaskulárny zápal) – vrátane aterosklerózy, hypertenzie, diabetu, bronchiálnej astmy a ďalších.

Za optimálny možno považovať pomer 1-1,5 : 1, ale ešte i pomer 4 : 1 je spojený s poklesom zápalovej aktivity<sup>(10)</sup>. Naopak populácie s vysokým pomerom n-6 : n-3 v potrave (najmä indický subkontinent) majú extrémne vysokú incidenciu kardiovaskulárnych ochorení (ischemickej choroby srdca), navzdory neprítomnosti niektorých konvenčných rizikových faktorov aterosklerózy<sup>(11,12)</sup>. Vzhľadom na prítomnosť pomerne veľkého množstva n-6 PUFA v mnohých potravinách u nás (predovšetkým potraviny na báze tzv. stužených tukov – margarínov – často zavádzajúca reklama o pridaní n-3 PUFA – pritom pomer n-6 PUFA ku n-3 PUFA je aj napriek tomu často vyšší ako 100:1 !!!) vedie cesta k upraveniu pomeru n-6 PUFA ku n-3 PUFA skôr smerom ku zvýšeniu prívodu n-3 PUFA, ktorý je u nás neprimerane nízky (pomerne malá konzumácia rýb).

Zrejme aj samotný pomer EPA a DHA v kapsulách rybieho tuku rozhoduje o výslednom efekte (vysoký obsah EPA je navyše spojený aj s vyššou neuroprotektivitou so zlepšením kognitívnych funkcií). Deficit EPA bol preukázaný aj u viacerých psychiatrických ochorení, vrátane depresívnych stavov, schizofrénie a ďalších. Výraznejšia kardioprotektivita sa dosahuje posunom pomeru EPA a DHA smerom ku zvýšeniu DHA. Na Slovensku sú v tomto zmysle jedinečné prípravky, ktoré obsahujú EPA a DHA v dvoch rôznych pomeroch 500:140 mg, resp. 155:520 mg (ZenixX Balance, resp. ZenixX Vital), ktoré do istej miery predurčujú použitie pri rôznych diagnózach (neuro-, resp. kardioprotektivita), pričom oba preparáty spĺňajú podmienky pre vysokopurifikovaný rybí tuk.

Pri snahe ovplyvniť prívod n-3 PUFA predovšetkým konzumáciou rýb je potrebné mať na zreteli niektoré dôležité skutočnosti. Obsah n-3 PUFA v jednotlivých rybách variuje. Navyše je potrebné konštatovať, že úprava rýb na konzumáciu je takisto spojená s možným poklesom EPA a DHA (napríklad tuniak v konzerve oproti čerstvému tuniakovi obsahuje len asi jednu desatinu ich pôvodného obsahu). Absolútne nevhodná je príprava rýb vyprážením na stužených tukoch, pretože vtedy, vzhľadom na kompe-

titívne vstrebávanie n-6 a n-3 PUFA, sa vstrebávajú najmä n-6 PUFA<sup>(10)</sup>. Známe sú tiež skutočnosti, že rovnaký druh rýb žijúcich voľne v porovnaní s ich umelým chovom obsahuje často diametrálne odlišné množstvo n-3 PUFA (kaprovité ryby z rybníkových chovov prakticky skoro neobsahujú n-3 PUFA !). Ďalším úskalím zvýšenej konzumácie rýb je aj možná prítomnosť niektorých znečisťujúcich látok. Ide najmä o zlúčeniny metylortuti, polychlórované bifenylly a niektoré ďalšie organické látky<sup>(13)</sup>. Práve z tohto dôvodu FDA (Food and Drug Administration – najvyšší regulačný úrad pre kontrolu liekov a potravín v USA) neodporúča istým subpopuláciám, najmä tehotným ženám a deťom, konzumáciu rýb s najvyšším potenciálom možného znečistenia (napríklad žralok, mečúň, veľké makrely), ale naopak vhodnejšie sú ryby s nižšou pravdepodobnosťou kontaminácie (tuniak, losos, sumec, treska), pričom je vhodné poznať aj lokalitu pôvodu, najmä pri rybách ulovených v miestnych riekach a jazerách<sup>(9)</sup>. Potenciálnu expozíciu polutantom v rybách je možné čiastočne znížiť odstránením ich kože, ktorá predstavuje miesto s najvyššou koncentráciou znečisťujúcich látok.

### Záver

Bohaté dôkazy pochádzajúce zo základného výskumu, experimentálnych, epidemiologických, ale dnes už aj randomizovaných kontrolovaných klinických štúdií ukazujú, že n-3 PUFA zohrávajú relevantnú úlohu v prevencii a liečbe kardiovaskulárnych ochorení. Výsledky klinických štúdií navyše vyvrátili obavy z ich možných vedľajších účinkov.

Zdá sa, že rybí tuk vo forme kapsúl s vysoko purifikovanými n-3 PUFA, najmä v kombinácii so statínmi, by v budúcnosti mohol znamenať ďalšie zlepšenie prognózy pacientov nielen po infarkte myokardu, prípadne so srdcovým zlyhávaním alebo dysrhythmiami, ale možno i v rámci primárnej prevencie aterosklerózy. Nespochybniteľný je efekt n-3 PUFA v oblasti prevencie náhlej srdcovej smrti u pacientov po infarkte myokardu. Možné rozšírenie jeho indikácií zrejme prinesú aktuálne prebiehajúce veľké klinické štúdie.

### Literatúra:

1. Bang HO, Dyerberg J, Hjoorne N. The composition of food consumed by Greenland Eskimos. *Acta Med Scand.* 1976;200: 69-73.
2. Kang JX, Leaf A. Antiarrhythmic effects of polyunsaturated fatty acids. *Recent studies.* *Circulation* 1996; 94: 1774-1780.
3. O'Keefe JH, Abuissa H, Sastre A, et al. Effects of omega-3 fatty acids on resting heart rate, heart rate recovery after exercise, and heart rate variability in men with healed myocardial infarctions and depressed ejection fractions. *Am J Cardiol* 2006; 97: 1127-1130.
4. Harper CR, Jacobson TA. Usefulness of omega-3 fatty acids and the prevention of coronary heart disease. *Am J Cardiol* 2005; 96: 1521-1529.
5. GISSI-Prevenzione Investigators. 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.
6. 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.
7. Singh RB, Dubnov G, Niaz MA, et al. Effect of an Indo-Mediterranean diet on progression of coronary artery disease in high risk patients (Indo-Mediterranean Diet Heart Study): a randomised single-blind trial. *Lancet* 2002; 360: 1455-1461.
8. Yokoyama M. Japan EPA Lipid Intervention Study (JELIS). Randomized clinical trial involving primary and secondary prevention of cardiovascular events with EPA in hypercholesterolemia. *Nippon Ronen Igakkai Zasshi* 2009; 46: 22-5.
9. Lichtenstein AL, Appel JL, Brands M, et al. Diet and lifestyle recommendations revision 2006. A scientific statement from the American Heart Association Nutrition Committee. *Circulation* 2006; 114: 82-96.
10. de Lorgeril M, Salen P. Modified Mediterranean diet in the prevention of coronary heart disease and cancer. *World Rev Nutr Diet, Basel, Karger, 2000; 87: 1-23.*
11. Pella D, Dubnov G, Singh RB, et al. Effects of an indo-mediterranean diet on the omega-6/omega-3 ratio in patients at high risk of coronary artery disease: The Indian paradox. V: Simopoulos AP, Cleland LG: Omega-6/omega-3 essential fatty acids ratio: The scientific evidence. *World Rev Nutr Diet, Basel, Karger, 2003; 92: 74-80.*
12. Pella D, Thomas N, Tomlinson B, et al. Prevention of coronary artery disease: the south Asian paradox. *Lancet* 2003; 361: 79.
13. Foran JA, Carpenter DO, Hamilton MC, et al. Risk-based consumption advice for farmed Atlantic and wild Pacific salmon contaminated with dioxins and dioxin-like compounds. *Environ Health Perspect* 2005; 113: 552-556.