

saa Slovenská Asociácia Aterosklerózy

AtheroEDUC 2009 – projekt Slovenskej Asociácie Aterosklerózy a časopisu Via Practica

Hlavný odborný garant a koordinátor projektu:

MUDr. Ľubomíra Fábryová, PhD.

prezidentka Slovenskej asociácie aterosklerózy (www.saa.sk)

Význam omega-3 mastných kyselín v liečbe dyslipidémii

prof. MUDr. Daniel Pella, PhD.

III. interná klinika UPJŠ LF a FN L. Pasteura Košice

Pozitívne účinky n-3 PUFA sú pravdepodobne sprostredkované cez ich antiarytmické, lipidy znižujúce, antitrombotické a protizápalové vlastnosti. Mechanizmy, ktorými n-3 PUFA znižujú hladinu triacylglycerolov u ľudí, neboli celkom objasnené. Predpokladá sa efekt na génovej transkripčnej úrovni, ktorý zahŕňa prinajmenšom 4 metabolické nukleárne receptory (pečeňový X receptor, hepatocytový nukleárny faktor 4 α , farnezylový X receptor a receptory aktivované peroxyzómovým proliferátorom – tzv. PPARs). Triacylglyceroly znižujúce dávky n-3 PUFA sú 3 – 4 gramy denne. Tieto dávky znižujú triacylglyceroly o 30 – 40%.

Kľúčové slová: omega-3 polynenasýtené mastné kyseliny, n-3 PUFA, lipidy znižujúce lieky, dyslipidémia, hypertriacylglycerolémia.

The Importance of Omega – 3 Fatty Acids in the Treatment of Dyslipidemia

Beneficial effects of n-3 PUFA are probably mediated by their antiarrhythmic, lipid lowering, antithrombotic and anti-inflammatory properties. Mechanisms to explain the hypotriglyceridemic effects of n-3 PUFA acids in humans have not been clarified completely. Anticipated is effect at the gene transcriptional level, which involves at least 4 metabolic nuclear receptors (liver X receptor, hepatocyte nuclear factor – 4 α , farnesol X receptor and peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs). The triglyceride-lowering doses of n-3 PUFA are 3 – 4 grams daily. This dose typically reduces triglycerides levels by 30 – 40%.

Key words: omega-3 polyunsaturated fatty acids, n-3 PUFA, lipid lowering drugs, dyslipidemia, hypertriglyceridemia.

Via pract., 2009, 6 (12): 488–490

Úvod

Omega-3 polynenasýtené mastné kyseliny (PUFA) patria medzi tzv. **esenciálne mastné kyseliny**. Ľudské telo nemá schopnosť ich syntetizovať z dôvodu chýbania enzýmov, ktoré indukujú tvorbu dvojitych väzieb za deviatym uhlíkom kyselinového reťazca.

Najvýznamnejším zdrojom n-3 PUFA je **rybí tuk**, ktorý obsahuje najmä kyselinu dokozahexaénovú (DHA) a eikozapentaénovú (EPA). Hlavnou n-3 PUFA rastlinného pôvodu je kyselina α -linolénová, ktorá sa nachádza v pomerne veľkom množstve v ľanových semienkach, vlašských orechoch, v semenách repky olejnej, menej v lieskovcoch a mandliach, ale napríklad arašidy ju neobsahujú vôbec. Kyselina α -linolénová sa po vstrebaní metabolizuje na EPA a následne pôsobením desaturáz a elongáz na DHA.

Prvé zmienky o kardioprotektívnych vlastnostiach rybieho tuku u grónskych Eskimákov pochádzajú z roku 1976 (1). Rybí tuk odvtedy **prešiel** ako výživový doplnok bohatým **výskumom** vrátane veľkých randomizovaných kontrolovaných klinických štúdií a v súčasnosti je ho možné použiť dokonca aj na lekárske predpis vo viacerých krajinách Európy (indikáciou je adjuvantná liečba pacientov po infarkte myokardu k ostatnej štandardnej terapii), ale aj v USA (kde je indikáciou hypertriacylglycerolémia) (2, 3).

Mechanizmy hypolipidemických účinkov n-3 PUFA

Presné **mechanizmy hypolipidemického pôsobenia n-3 PUFA** doposiaľ **neboli jednoznačne objasnené**. Snáď najlepšie ich vysti-

huje **pracovný model** vyvinutý **na génovej transkripčnej úrovni**, ktorý vychádza z existencie **účinkov a vplyvov prinajmenšom na úrovni štyroch receptorov** – pečeňového X receptora, hepatocytového nukleárneho faktora 4 α , farnezylového X receptora a tzv. PPAR receptorov (4). Aktivita každého z týchto receptorov je kontrolovaná proteínom SREBP-1c (*sterol receptor element binding protein – 1c*), ktorý je hlavným genetickým modulátorom lipogenézy. Hypotriacylglycerolemické účinky n-3 PUFA sú sprostredkované koordinovaným potlačením lipogenézy cestou zníženia hladiny SREBP-1c a zvýšením betaoxidácie mastných kyselín v pečeni a kostrovom svalstve cestou aktivácie PPARs. Dochádza aj ku zvýšeniu premeny glukózy na glykogén cestou downregulácie hepatocytového nukleárneho faktora

4a. Konečným výsledkom je prerozdelenie metabolických zdrojov, podpora metabolizmu z triacylglycerolových zásob cestou betaoxidácie, a tak vytváranie „nedostatku substrátu“ pre syntézu VLDL cholesterolu. Okrem toho, peroxidácia n-3 PUFA môže znižovať VLDL sekreciu stimulovaním degradácie apolipoproteínu B. Omega-3 mastné kyseliny môžu zvyšovať postprandiálnu clearance chylomikrónov nielen znižovaním sekrecie VLDL, ale aj priamou stimuláciou aktivity lipoproteínovej lipázy. Všetky tieto účinky podporujú použitie n-3 PUFA v liečbe hypertriacylglycerolémie.

Monoterapia n-3 PUFA

Americká Agentúra pre potraviny a lieky (FDA – The U.S. Food and Drug Administration) schválila **n-3 PUFA v dávke 4 gramy denne** pre **liečbu závažnej hypertriacylglycerolémie** (≥ 500 mg/dl, t. j. $\geq 5,7$ mmol/l) (5).

Uvedenej indikácii predchádzali klinické štúdie, ktoré potvrdili potenciál **n-3 PUFA** z hľadiska znižovania triacylglycerolov (6). Ukázalo sa, že n-3 PUFA v dávkach 3 – 4 gramov denne **znižujú hladinu triacylglycerolov v priemere o 30 – 40%**, pričom pri závažných hypertriacylglycerolémiiach (nad 5,7 mmol/l) až o 45%, kde zároveň znížili aj non-HDL

Tabuľka 1. Vplyv iniciálnej statínovej liečby nasledovanej kombinovanou liečbou s n-3 PUFA na lipidový profil.

Staniny a n-3 PUFA – komplementárny hypoglykemický efekt				
parameter	pred liečbou n = 27	po šiestich týždňoch liečby staninóm	po troch mesiacoch liečby staninóm a n-3 PUFA (3 g/deň)	štatistická významnosť
celkový cholesterol	6,48 ± 1,34	5,12 ± 0,86	5,04 ± 0,85	NS
LDL cholesterol	4,21 ± 0,89	3,04 ± 0,72	3,08 ± 0,76	NS
HDL cholesterol	0,92 ± 0,22	1,01 ± 0,29	1,21 ± 0,20	p < 0,05
TG	2,96 ± 0,99	2,34 ± 1,01	1,64 ± 0,81	p < 0,01

Vysvetlivky: TG – triacylglyceroly; NS – štatisticky nesignifikantný výsledok.

cholesterol o 14%. Okrem toho bol zaznamenaný **vzostup HDL cholesterolu o 9%** (7). Vo všeobecnosti pri liečbe s n-3 PUFA nedochádza k zníženiu hladín LDL cholesterolu (skôr naopak, u jedincov s extrémne zvýšenými triacylglycerolmi dochádza ku vzostupu LDL o 5 – 50%, pochopiteľne, vzostup závisí od vstupných hladín LDL a triacylglycerolov) (8). Spomínaný vzostup LDL cholesterolu (podobne popísaný aj pri liečbe fibrátmi alebo kyselinou nikotínovou) je spôsobený hlavne vzostupom veľkých LDL častíc (typ A), ktoré sú menej, alebo dokonca vôbec nie sú aterogénne (9).

N-3 PUFA vo forme kapsúl predstavujú síce drahšiu alternatívu ako rôzne výživové do-

plnky, ale predstavujú záruku **štandardného obsahu DHA a EPA** (napríklad v SR dostupné prípravky Omacor, ZenixX Vital, ZenixX Balance, Biomarine Plus), čo v spojení s purifikáciou (rybí tuk býva často kontaminovaný) zaručuje dostatočnú terapeutickú odpoveď a vysokú bezpečnosť liečby (10).

Kombinovaná liečba dyslipidémie – n-3 PUFA

Vyššie uvedené dve **najdôležitejšie indikácie n-3 PUFA (stavy po akútnom infarkte myokardu a hypertriacylglycerolémia)** spolu so skutočnosťou, že n-3 PUFA majú skôr neutrálny efekt

ZenixX®

omega-3 premium quality products



www.pleuran.sk

ZenixX® Vital



Zlepšuje cirkuláciu, znižuje triglyceridy, chráni srdce a cievy. Podporuje rast mozgu v posledných mesiacoch tehotenstva a vitalitu mozgu v dospelosti. Je vhodnou prevenciou srdcovocievnych ochorení, zabezpečuje ochranu buniek pred degeneráciou a starnutím. Vhodné pre dospelých, tehotné a dojčiacie matky a pre deti od 12 rokov.

min. 520 mg DHA + 155 mg EPA
v 1 kapsule

**vitalita pre srdce,
cievy a mozog**

ZenixX® Balance



Podporuje mozgovú činnosť a funkčnosť nervového systému, zlepšuje koncentráciu, pamäť a schopnosť učiť sa. Pomáha pri depresiách, poruchách pozornosti, hyperaktivite, pri psychickej záťaži študentov, manažérov, u starších ľudí s problémami pamäte. Vhodné pre dospelých a deti od 12 rokov. Nevhodné pre tehotné a dojčiacie matky.

min. 500 mg EPA + 140 mg DHA
v 1 kapsule

**emocionálna rovnováha,
lepšia pamäť a koncentrácia**

Purifikované omega-3 mastné kyseliny EPA a DHA

na hladinu LDL cholesterolu ukazujú na **možný prospech z kombináčnej liečby so statínmi**.

Pomerne prekvapujúco viedlo v štúdií JELIS pridanie n-3 PUFA ku statínovej liečbe (v nižšej dávke 1,8 gramu denne) v porovnaní s placebom **aj ku zníženiu LDL cholesterolu o ďalších 10 %** (11). Kombinovaná liečba dyslipidémie často prináša zvýšené riziko vedľajších účinkov (najmä svalových a hepatálnych). Predovšetkým kombinácie statínov s fibrátmi môžu byť u predisponovaných jedincov riskantnejšie v porovnaní s kombináciou oboch liekov v monoterapii s n-3 PUFA. Statíny a n-3 PUFA majú komplementárne mechanizmy účinku. Statíny znižujú hlavne LDL a celkový cholesterol a majú oveľa menší potenciál, pokiaľ ide o zníženie triacylglycerolov a zvýšenie HDL cholesterolu. Práve na spomínané posledné dva parametre lipidového profilu majú výrazný efekt n-3 PUFA. Obe liekové skupiny majú signifikantné protizápalové pôsobenie (veľmi dôležité v zábrane progresie aterosklerózy).

Štúdia JELIS bola morbi-mortalitnou štúdiou (záverom bol štatisticky signifikantný pokles kardiovaskulárnych príhod pri liečbe kombináciou statín s n-3 PUFA oproti samotnému podávaniu statínov), avšak v súčasnosti máme veľké množstvo ukončených štúdií, ktoré boli primárne dizajnované s cieľom posúdiť hypolipemický potenciál kombinácie n-3 PUFA so statínmi. Tak napríklad **dvojito-slepá štúdia so simvastatínom 20 mg, resp. 80 mg v kombinácii so 4 g n-3 PUFA** ukázala, že pri použití tejto kombinácie hypolipemík došlo **ku 50 % poklesu non-HDL cholesterolu, 60 % poklesu triacylglycerolov a 25 % vzostupu HDL cholesterolu** (12).

Podobné výsledky priniesla i **štúdia COMBOS** s 254 pacientmi (13). Jej ďalšia analýza, hodnotiaca veľkosť jednotlivých lipoproteínov priniesla ďalšie pozitívne zistenia v prospech n-3 PUFA oproti placebo (14). Došlo ku štatisticky signifikantnému **zväčšeniu častíc LDL** bez sprievodnej alterácie veľkosti častíc HDL. V porovnaní s placebom okrem toho došlo **ku zníženiu koncentrácií Apo CIII a Lp-PLA₂**.

Vyhodnotili sme aj **náš súbor 27 pacientov**, ktorí boli indikovaní podľa platných odporúčaní na statínovú terapiu. Po trojmesačnej liečbe statínmi boli do terapie pridané n-3 PUFA v dávke 3 g na deň počas nasledujúcich 3 mesiacov. Zaznamenali sme štatisticky signifikantné **ovplyv-**

nenie hladín triacylglycerolov a HDL cholesterolu navodené pridaním n-3 PUFA (tabuľka 1) (15).

Nedávno publikovaná štúdia potvrdila bezpečnosť a efektivitu omega-3 mastných kyselín aj u pacientov užívajúcich súčasne ďalšie 2 – 3 hypolipemiká, to znamená, že **je možné kombinovať** pri dodržaní bezpečnostných opatrení **napríklad statín, fibrát, ezetimib spolu s n-3 PUFA** (16). Pochopiteľne, načrtnutá stratégia patrí do rúk odborníka. Ako zaujímavosť je možné uviesť aj indikáciu n-3 PUFA v liečbe závažnej hypertriglyceridémie v tehotenstve (použiť len purifikované prípravky!) alebo u pacientov po transplantáciách s nutnosťou imunosupresívnej liečby, resp. u pacientov so sirolimovými stentami (sekundárne hypertriglyceridémie) (17, 18).

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.
- **Nespochybniteľný je efekt n-3 PUFA** v oblasti **znižovania hladín triacylglycerolov** (u závažných hypertriglyceridemií, ktoré sú významné najmä z hľadiska rizika vzniku akútnej pankreatitídy, dochádza ku zníženiu triacylglycerolov takmer o 50 %).
- Zdá sa, že **vysokopurifikované n-3 PUFA vo forme kapsúl, najmä v kombinácii so statínmi**, by v budúcnosti mohli znamenať ďalšie zlepšenie prognózy pacientov nielen po infarkte myokardu, prípadne so srdcovým zlyhávaním alebo dysrytmiami, ale možno i v rámci primárnej prevencie aterosklerózy. Predurčuje ich k tomu **unikátna kombinácia antiaterogénnych účinkov** – hypolipemického, protizápalového a antitrombotického.

Literatúra

1. Bang HO, Dyerberg J, Hjoorne N. The composition of food consumed by Greenland Eskimos. *Acta Med Scand* 1976; 200: 69–73.
2. 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.

3. Bays H, Tighe AP, Sadovsky R, et al. Prescription omega-3 fatty acids and their lipid effects: physiologic mechanisms of action and clinical implications. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2008; 6: 391–409.
4. Davidson MH. Mechanisms for the hypotriglyceridemic effect of marine omega-3 fatty acids. *Am J Cardiol* 2006; 98 (suppl): 27i–33i.
5. Bays H. Rationale for prescription omega-3-acid ethylester therapy for hypertriglyceridemia: a primer for clinicians. *Drugs Today (Barc)* 2008; 44: 205–246.
6. Harris WS. N-3 fatty acids and serum lipoproteins: human studies. *Am J Clin Nutr* 197; 65 Suppl: 1645S–1654S.
7. Harris WS, Ginsberg HN, Arunakul N, et al. Safety and efficacy of Omacor in severe hypertriglyceridemia. *J Cardiovasc Risk* 1997; 4: 385–391.
8. Lavie CJ, Milani RV, Mehra MR, et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and cardiovascular diseases. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 585–594.
9. Harris WS, Jacobson TA. Omega-3 fatty acids. In: Ballantyne CM, editor: *Clinical Lipidology: A companion to Braunwald's Heart Disease*. Philadelphia, PA: Saunders, an imprint of Elsevier 19nc., 2009: 326–338.
10. 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.
11. Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, et al. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolemic patients (JELIS): a randomised open label, blinded endpoint analysis. *Lancet* 2007; 369: 1090–1098.
12. Maki KC, Lubin BC, Reeves MS, et al. Prescription omega-3 acid ethyl esters plus simvastatin 20 and 80 mg: effects in mixed dyslipidemia. *J Clin Lipidology* 2009; 3: 33–38.
13. Davidson MH, Stein EA, Bays HE. Efficacy and tolerability of adding prescription omega-3 fatty acids 4g/d to simvastatin 40mg/d in hypertriglyceridemic patients: an 8 week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Therapeutics* 2007; 29: 1354–1367.
14. Davidson MH, Maki KC, Bays H. Effects of prescription omega-3-acid ethyl esters on lipoprotein particle concentrations, apolipoproteins AI and CIII, and lipoprotein associated phospholipase A2 mass in statin-treated subjects with hypertriglyceridemia. *J Clin Lipidology* 2009; 3: 332–340.
15. Fedacko J, Pella D, Rybar R, et al. N-3 PUFA's: from dietary supplements to medicines. *Pathophysiology* 2007; 14: 127–132.
16. Polsani VR, Nambi V, Virani SS, et al. Efficacy and tolerability of multidrug therapy for hypertriglyceridemia. *J Clin Lipidology* 2009; 3: 341–344.
17. Piercy CN, Crook MA. Severe hypertriglyceridemia complicating pregnancy, management by dietary intervention and n-3 fatty acid supplementation. *Nutrition* 2009; 25: 1098–1099.
18. Celik S, Doesch AO, Erbel C, et al. Beneficial effects of omega-3 fatty acids on in sirolimus/everolimus – induced hypertriglyceridemia in heart transplant recipients. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 2008; 27 (Suppl 1): 115.

prof. MUDr. Daniel Pella, PhD.
III. Interná klinika UPJŠ LF a FN L.
Pasteura Košice
Trieda SNP 1, 041 90 Košice
daniel.pella@upjs.sk



Viac informácií nájdete na

www.solen.sk