

Az omega-3 zsírsavak szerepe az ateroszklerózis prevenciójában

Paragh György dr., Katona Éva dr.

Debreceni Egyetem OEC I. Belgyógyászati Klinika,
Anyagcsere-betegségek Tanszék, Debrecen

A kardiovaszkuláris megbetegedések a fejlett nyugati országokban és hazánkban is a vezető halálokokat adják. Annak érdekében, hogy a kardiovaszkuláris megbetegedések incidenciáját csökkentsük, a rizikófelmérést követően fontos és elsődleges lépés az életmód-változtatás, amely magába foglalja a rendszeres fizikai aktivitást, a dohányzásról történő leszokást és a táplálkozás módosítását. Ez utóbbi célja, hogy – a napi összkalória-bevitelt csökkentve – a fontosabb kalóriát szolgáltató táplálékforrások arányát is megfelelően alakítsuk ki. Így az összkalória 30%-a legyen zsír, amelyből 7% telített, 13% egyszeresen telítetlen, míg 10% többszörösen telített zsír legyen. A zsírbevitel módosítása azért is fontos, mert a táplálékkal felvett alkotók közül a zsír az, amely a legnagyobb mértékben hasznosul energiává, és ezért jelentős mértékben hozzájárulhat a kedvezőtlen súlygyarapodás kialakulásához. A korábbi évek vizsgálataira is felhívták a figyelmet, hogy a többszörösen telítetlen zsírok védőhatást fejthetnek ki a kardiovaszkuláris betegségekkel szemben. Ez a védőhatás elsősorban az omega-3 zsírsavaknak köszönhető. Jelen munkánkban az omega-3 zsírsavak aterogenezisben és egyéb biológiai funkcióban betöltött szerepét ismertetjük.

A táplálkozási tényezők egyes betegségekkel összefüggésben végzett nagyszámú epidemiológiai vizsgálata a zsírfogyasztás mennyiségének és minőségének a szerepére irányította a figyelmet. Jól ismert az, hogy a szükséglettől eltérő jelentős zsírbevitel a lipidanyagcsere zavarát, hyperlipidaemiát válthat ki.

Az utóbbi időben a fejlett nyugati országokban egyre nagyobb arányban előforduló metabolikus szindróma – amely a kardiovaszkuláris rizikó szempontjából igen jelentős szerepet játszik – dietoterápiájának egyik fontos kérdése a zsírfogyasztás mennyiségi és minőségi arányának megváltoztatása, és az optimális zsírosszetétel kialakítása.

A zsírsavak szintézise és metabolizmusa

A zsírsavak olyan páros szénatomszámú, egyenes láncú monokarbonsavak, amelyek egy karboxil (COOH)-csoportot tartalmaznak. Az élő szervezetben mintegy 24 zsírsav vesz részt az anyagcsere-folyamatokban. Ezeket a zsírsavakat kettős kötést nem tartalmazó telített és kettős kötést tartalmazó telítetlen zsírsavakra oszthatjuk.

A kettős kötések helyét leggyakrabban a zsírsavlánc végső metilgyökétől (CH₃) számított első kettős kötés helyével jelzik, amelyet Ω vagy n betűvel jelölnek (pl. n-3, n-6, stb.).

A zsírsavszintézis az acetyl-KoA-ból indul ki. A képződő gyököket egy fehérje köti meg, és a lánc két szénatomonként hosszabbodik. A szintézis a 18. szénatommal zárul. A 9. és 10. szénatom között enzim desaturációval (telítetlenítés) kettős kötés alakul ki, amelynek eredményeként létrejön az olajsav. A szervezet a működése számára fontos zsírsavak egy jelentős részét nem képes szintetizálni, ezért azokat a táplálékkal kell felvennie. Ezek közé tartozik az esszenciális linolsav, linolénsav és az arachidonsav (AA). Ezek a szervezetben további metabolizmuson mennek keresztül, amelynek eredményeként a linolsavból gamma-linolénsav, prosztaglandin I₁ (Pgl₁), tromboxán A₁ (TxA₁), az arachidonsavból prosztaglandin I₂ (Pgl₂), tromboxán A₂ (TxA₂), a linolénsavból eikozapentaénsav (EPA), dokozaheptaénsav (DHA) keletkezik, amelyekből további metabolizmus útján prosztaglandin I₃ (Pgl₃), tromboxán A₃ (TxA₃) jön létre a ciklooxygenáz hatására. Ezek, a sejtek működése, szabályozása szempontjából nélkülözhetetlen eikozanoid és prosztanoid termékek felértékeltek a többszörösen telítetlen zsírsavak mindennapi gyakorlatban történő alkalmazását.

A linol- és linolénsav vetélkedik a metabolizmusukhoz szükséges enzimekért, és ezáltal megváltozhat a belőlük képződő eikozanoidok és prosztanoidok aránya, így jelentős mértékben módosulhat a sejtek működése.

A zsírsavak klinikai jelentősége a tanulmányok tükrében

Az esszenciális zsírsavak klinikai jelentősége elsősorban származékaik hatásának köszönhető. A linolsav az omega-6 csoport, míg a linolénsav az omega-3 csoport kiindulási zsírsava. Ezzel szemben *Renaud és mtsai.* szerint a linolénsav keringési betegségekkel kapcsolatos hatása kifejezettebb, mint a származékaé (1). *Thies és mtsai.* azt találták, hogy a carotis endarterectomiára váró betegek napraforgóolajjal, illetve halolajjal történő kezelése során a halolaj mellett kevesebb vékony plakk volt észlelhető gyulladásos jelek nélkül (2). Vizsgálataik alapján felvetik azt, hogy az omega-3 zsírsavak növelik a plakk stabilitását, míg az omega-6 zsírsavak nem hatnak a plakk összetételére és stabilitására. *Von Schacky és mtsai.* vizsgálatai alapján napi 1 g EPA + DHA fogyasztása az összhalálozást, a kardiovaszkuláris mortalitást és morbiditást is jelentős mértékben csökkentette (3). *Bousserouel és mtsai.* vizsgálatai alapján a DHA és EPA gátolta az IL-1-béta patkány simaizomsejt proliferációt serkentő hatását (4). Az arachidonsav fokozta az IL-1-béta foszfolipáz A₂ gént, míg az EPA és a DHA gátolta a stimulációt. Mindezek mellett az EPA gátolta a proinflammatorikus prosztaglandin, a PGE₂ termelését, a ciklooxygenáz-2 (COX-2) mRNS képződését. *Yli-Jama és mtsai.* arra hívták fel a figyelmet, hogy az EPA és a DHA lineáris negatív korrelációt mutatott az ateroszklerózis szempontjából fontos vaszkuláris adhéziós molekula (VCAM-1) expressziójával (5). Ugyanakkor *Vallve és mtsai.* azt mutatták ki, hogy a telített zsírsavak nem, míg a telítetlen zsírsavak közül az EPA és a DHA fokozta a scavenger receptor expresszióját (6). *Ergas és mtsai.* autoimmun állatkísérletekben azt találták, hogy az omega-3 zsírsav alkalmazása csökkenti a betegség súlyosságát, növeli a túlélést a spontán autoantitest mediálta immunbetegségben, ezzel szemben az omega-6 zsírsav alkalmazása fokozta a betegség súlyosságát. Arra is rámutattak, hogy a hatás függ az omega-3 és az omega-6 zsírsavak arányától (7). A halolaj 20%-a omega-3 zsírsavat tartalmaz, amelynek jelentős része a bélben felvételre kerül. Az EPA és a DHA etil-észter 90%-os koncentrációt is elérhet, azonban felszívódásuk nem teljes (8). *Higdon és mtsai.* vizsgálata szerint a halolaj alkalmazását követően jelentős mértékben csökken az LDL foszfolipid és koleszterin észter tartalma, ezáltal a halolaj nem fokozta az LDL oxidálhatóságát (9). *Bordoni és mtsai.* vizsgálatai szerint a szívizom képes deszaturálni (telítetleníteni) az alfa-linolénsavat (10). Az omega-3 zsírsav mellett alkalmazott omega-6 zsírsav részlegesen gátolta az omega-3 EPA-vá és DHA-vá történő átalakulását.

Das és mtsai. a plazma foszfolipid frakciót vizsgálták egészséges kontrollegyenekben, valamint diabetes mellitusban, koronáriabetegségben és hipertóniában szenvedő egyéneknél. Azt találták, hogy az egészséges csoporthoz képest a linolénsav, az arachidonsav, az eikozapentaénsav és a dokozaheksaénsav csökkent

mindhárom betegcsoportban (11). Ennek azért is van jelentősége, mert az arachidonsav és az EPA a prosztaglandin E₁ prekursora. Ezek hiánya gátolja a PgI₂ és a PgI₃ termelődését. A PgI₂ és a PgI₃ gátolja a trombocita aggregációt, vazodilatátor hatást fejt ki és megakadályozza a trombózis, valamint az ateroszklerózis kifejlődését. Amennyiben csökkent a PgI₂ és a PgI₃ szintje, ez a kedvező hatás elmarad.

Galli és mtsai. szerint az EPA és a DHA három módon képes befolyásolni az aterogenezist. Egyrészt vételeknek az oxigenázért az arachidonsavval, ezáltal kevésbé aktív metabolitok képződnek. Másrészt a plazma lipoproteinek foszfolipidjéhez kötődve módosítják a lipidek metabolizmusát. Harmadrészt a trombocita és leukocita EPA és DHA tartalom megváltozása a trombocita inositol foszfát csökkenéséhez, és így az aggregáció csökkenéséhez vezet, valamint a leukocitafunkció módosulását hozza létre (12).

Összefoglalva elmondható, hogy az omega-3 fogyasztás plakkregressziót, stabilizációt fejthet ki, amely a trombocita aggregáció, tromboxán A₂ gátláson, a triglicerid és a VLDL-szint csökkentő hatáson keresztül a vér viszkozitásának helyreállításával a vaszkuláris tónus és a vazomotor funkció normalizálásával képes gátolni az endothelsejt diszfunkció kialakulását, valamint az intimális sejtek proliferációját (13). Az omega-3 zsírsavak alkalmazása antiaterogén, antiaritmiás, gyulladáscsökkentő és antitrombotikus hatású (14).

A többszörösen telítetlen és az omega-3 zsírsavak hatása a kardiovaszkuláris eseményekre

A tengeri eredetű omega-3 zsírsavak kedvező kardiovaszkuláris hatására a Grönlandon végzett epidemiológiai vizsgálatok hívták fel a figyelmet. Az itt élők kalóriaszükségletük jelentős részét zsír formájában fedezik, és mégis alacsony a kardiovaszkuláris halálozás, amely azzal magyarázható, hogy a zsíradék csaknem 100%-át a tengerben élő állatok zsírából nyerik, amelyek igen nagy százalékban tartalmazzak többszörösen telítetlen zsírsavakat. Más prospektív vizsgálatok is megerősítették azt, hogy a telítetlen zsírsavak bevitelének csökkenése a kardiovaszkuláris halálozást.

A Los Angeles Veterans tanulmány viszonylag korán, már 1959-ben elkezdődött, és 8 és fél éven keresztül követték a 846 tanulmányba bevont beteget, akik átlagéletkora 66,5 év volt. A betegek diétás kezelésben részesültek. A diéta célja részben az össz-zsírbevitel csökkentése, másrészt a telített és telítetlen zsírok arányának megváltoztatása a telítetlen zsíradék bevitelének növelése formájában. Ennek eredményeként 20%-os összkoleszterin-csökkenés mellett az ateroszklerózis incidenciájának és az ateroszklerotikus eredetű halálozásnak a 31%-os csökkenését találták változatlan összmortalitás mellett (15). Az Oslo Primary Prevention Trialban 1237 beteget követték 5 éven keresztül, és azt találták, hogy a 604 diétás kezelésben részesült betegnél a 628 kontroll-

egyénehez képest 13,3%-os koleszterincsökkenés és a koronáriaesemények 42,7%-os csökkenése volt észlelhető, amelyet az összhálozás nem szignifikáns változása kísért (16).

A GISSI vizsgálatban definitív koszorúér-betegségben szenvedő egyéneknél azt nézték, hogy a táplálék omega-3 zsírsavakkal történő kiegészítése csökkenti-e a koszorúér-betegségben szenvedő egyének morbiditását és mortalitását. A tanulmányba 11.324 olyan beteget vontak be, akiknél a bevonást megelőző 3 hónapban miokardiális infarktus zajlott. A betegeket 4 csoportra osztották. Az első csoport 850 mg EPA-t és DHA-t tartalmazó koncentrátumot kapott, a második csoport 300 mg szintetikus alfa-tokoferolt, a harmadik csoport az előző kettő kombinációját, míg a negyedik kontrollcsoport egyik szert sem kapta. A vizsgálatba bevont betegek kevesebb, mint 5%-a szedett koleszterincsökkentő szert. Az E-vitamin alkalmazása mellett minimálisan észleltek kedvező hatást, míg az omega-3 zsírsav csoportban kifejezettebb volt ez a kedvező hatás, mind az összhálozás, mind a kardiovaszkuláris hálozás tekintetében. A kezelés után az első hónapot követően már kimutatható volt az omega-3 zsírsavak kedvező hatása. 45%-kal csökkent a hirtelen szívhalál kockázata. Napi 850 mg omega-3 zsírsav hatására 6 hónapos kezelést követően a trigliceridszint szignifikáns mértékben csökkent a kontrollegyénekehez viszonyítva (17). Ez a tanulmány is azt mutatja, hogy a viszonylag kedvező táplálkozási körülmények (mediterrán étrend) között élő populációban alkalmazott többszörösen telítetlen zsírsavak bevitelére a kardiovaszkuláris események szempontjából kedvező hatást fejtett ki. Érdekes az is, hogy a hasonló betegpopulációban végzett CARE vizsgálat klinikai eredményei szerényebbek voltak a GISSI vizsgálat eredményeihez képest (18).

A Diet and Reinfarction tanulmányban (DART) az omega-3 zsírsavak alkalmazása még kifejezettebb hatást fejtett ki (14). Ezt a vizsgálatot Wales-ben végezték. Három különböző diétás intervenció hatását elemezték 2033 miokardiális infarktuson átesett betegnél. A cél az volt, hogy a teljes zsírbevitel ne haladja meg az energia 30%-át. A vizsgálatba bevont egyének naponta legalább 18 g élelmi rostot, vagy hente 200-400 g olajos halat fogyasszanak. Azon csoportban, ahol a betegek a halat nem tudták elfogyasztani, ott a hal helyett 3 halolaj kapszulát ajánlottak fel helyettesítőként, amely 900 mg EPA és DHA bevitelét jelentette. 2 évig követték a betegeket és vizsgálták a kardiális események és az összhálozás alakulását. Az összmortalitás a kontrollcsoportban 12,8%-nak, míg a halat fogyasztó csoportban 9,3%-nak adódott. Ez 27%-os összmortalitáscsökkenést jelent. A halolaj kapszulát fogyasztó csoportban is szignifikánsan csökkent a hálozás, amely arra utal, hogy az omega-3 zsírsavak jelentős szerepet játszanak az összhálozás és a kardiovaszkuláris hálozás csökkentésében.

A DART vizsgálat arra is felhívta a figyelmet, hogy az omega-3 zsírsavak fogyasztása elsősorban a halálos eseményeket befolyásolta kedvezően. Ez arra utal-

hat, hogy az omega-3 zsírsavak esetleg a miokardiumot védik az iszkémia károsító hatásától, és így előzik meg a halálos kimenetelű aritmia kialakulását. A GISSI vizsgálatban észlelt 45%-os kardiális hálozás csökkenése is ezt támaszthatja alá. A Lyon Diet Heart Study-ban a linolsav (omega-6)/alfa-linolénsav (omega-3) arány a tanulmány kezdetekor 20:1 volt, majd az alkalmazott diétás kezelés hatására normalizálták az arányt és ennek eredményeként igen jelentős kardiovaszkuláris csökkentő hatást értek el (19). Mai ismereteink szerint a linolsav (omega-6)/linolénsav (omega-3) arány optimuma 5:1, ezzel szemben jelenlegi táplálkozásunk mellett ez az arány 15-16:1. A linolsavat a napraforgó-, szójaolaj mintegy 50-70%-ban, a linolénsavat a szója-, repceolaj 7-10%-ban tartalmazza.

Következtetések

Az omega-3 zsírsavak kardiovaszkuláris prevencióban betöltött szerepe a nagy populációt érintő vizsgálatok alapján egyre nyilvánvalóbb. Napi 1 g bevitel klinikailag jelentős hatást fejt ki a definitív koronariabetegeknél. *Guallar és mtsai., Daviglus és mtsai.*, valamint más szerzők vizsgálatai arra hívják fel a figyelmet, hogy az omega-3 zsírsavak kardiovaszkuláris protektív hatása a primer prevencióban is jelentős szerepet játszik (20-25). Ezért ajánlatos mind a definitív érbetegségben szenvedő egyének, mind a magas kockázatú betegek számára javasolni az omega-3 zsírsavak rendszeres fogyasztását. Az étrend módosításával, illetve annak kiegészítésével is hasonló jó eredmények érhetők el. Az elmúlt évek vizsgálatai alapján összegyűlt adatok elegendő bizonyítékot szolgáltatnak ahhoz, hogy a fokozott kardiovaszkuláris rizikóval rendelkező egyének számára ajánljuk az omega-3 csoportba tartozó EPA és a DHA nagyobb arányú fogyasztását.

Irodalom: 1. Renaud S, Lansman D. Dietary α -linolenic acid for Prevention of Cardiovascular Disease. 23rd World Congress for Fat Research (ISF). Brighton, 1999. – 2. Thies F, Garry JM, Yaqoob P, et al. Association of omega-3 polyunsaturated fatty acids with stability of atherosclerotic plaques: a randomised controlled trial. Lancet 2003; 361: 477-85. – 3. Von Schacky C. The role of omega-3 fatty acids in cardiovascular disease. Curr Atheroscler Rep 2003; 5: 139-145. – 4. Bousserouel S, Brouillet A, Bereziat G, et al. Different effects of omega-6 and omega-3 polyunsaturated fatty acids on the activation of rat smooth muscle cells by interleukin-1 beta. J Lipid Res 2003; 44: 601-11. – 5. Yli-Jama P, Seljeflot I, Meyer HE, et al. Serum non-esterified very long-chain PUFA are associated with markers of endothelial dysfunction. Atherosclerosis 2002; 164: 275-81. – 6. Vallve JC, Uliaque K, Girona J, et al. Unsaturated fatty acids and their oxidation products stimulate CD36 gene expression in human macrophages. Atherosclerosis 2002; 164: 45-56. – 7. Ergas D, Eilat E, Mendlovic S, et al. Omega-3 fatty acids and the immune system in autoimmunity. Isr Med Assoc J 2002; 4: 34-38. – 8. Int-

- rozzi A, Paglione AM, Slobodianik N, et al. Incorporation of squid oil fatty acids to plasma lipoproteins in rats. *Medicina (B Aires)* 1991; 51: 143-7. – 9. Higdon JV, Du S, Lee YS, et al. Supplementation of postmenopausal women with fish oil does not increase overall oxidation of LDL ex vivo compared to dietary oils rich in oleate and linoleate. *J Lipid Res* 2001; 42: 407-18. – 10. Bordoni A, Lopez-Jimenez JA, Spano C, et al. Metabolism of linoleic and alpha-linolenic acids in cultured cardiomyocytes: effect of different OMEGA-6 and OMEGA-3 fatty acid supplementation. *Mol Cell Biochem* 1996; 157: 217-222. – 11. Das UN. Essential fatty acid metabolism in patients with essential hypertension, diabetes mellitus and coronary heart disease. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1995; 52: 387-91. – 12. Galli C, Mosconi C, Medini L, et al. Dietary fatty acids, serum lipids, platelet biochemistry and function. *Wien Klin Wochenschr* 1989; 101: 267-271. – 13. Marcantoni JP, Biason P. Atheroma and fish oils. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1992; 85: 175-180. – 14. 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. – 15. Schoch HK. The US Veterans Administration. *Cardiology Drug Lipid Study: An interim report. Adv Exp Med Biol* 1968; 4: 405-420. – 16. Hjermann I, Velve Byre K, Holme L, et al. Effect of diet and smoking intervention on the incidence of coronary heart disease. *Lancet* 1981; 2: 1303-10. – 17. GISSI-Prevenzione Investigators. Dietary supplementation with omega-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E in 11, 324 patients with myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. *Lancet* 1999; 354: 447-55. – 18. Siscovick DS, Raghunathan TE, King I, et al. Dietary intake and cell membrane levels of long-chain omega-3 polyunsaturated fatty acids and the risk of primary cardiac arrest. *J Am Med Assoc* 1995; 274: 1363-1367. – 19. de Lorgeril M, Renaud S, Mamele N, et al. Mediterranean alpha-linolenic acid-rich diet in secondary prevention of coronary heart disease. *Lancet* 1994; 343: 454-9. – 20. Guallar E, Hennekens CH, Sacks FM, et al. A prospective study of plasma fish oil levels and incidence of myocardial infarction in U. S. male physicians. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 387-94. – 21. Daviglius ML, Stamler J, Orenca AJ, et al. Fish consumption and the 30-year risk of fatal myocardial infarction. *N Engl J Med* 1997; 336: 1046-53. – 22. Ascherio A, Rimm EB, Stampfer MJ, et al. Dietary intake of marine omega-3 fatty acids, fish intake, and the risk of coronary disease among men. *N Engl J Med* 1995; 332: 977-982. – 23. Albert CM, Hennekens CH, O'Donnell CJ, et al. Fish consumption and risk of sudden cardiac death. *JAMA* 1998; 279: 23-28. – 24. Kromhout D, Bosschieter EB, de Lezenne Coulander C. The inverse relation between fish consumption and 20-year mortality from coronary heart disease. *N Engl J Med* 1985; 312: 1205-1209. – 25. Burchfiel CM, Reed DM, Strong JP, et al. Predictors of myocardial lesions in men with minimal at autopsy: the Honolulu Heart Program. *Ann Epidemiol* 1996; 6: 137-146.

XVI. Pest megyei Orvosnapok Százhalombatta, 2003. október 9-11.



Tisztelt Kollégák!

A Pest Megyei Orvosi Kamara, a Pest Megyei Orvosi Kamara Tudományos Tanácsadó Testülete és a Pest Megyei Orvosokért Alapítvány 2003. október 9-11. között rendezi meg a XVI. Pest Megyei Orvosnapokat. A rendezvény helyszíne: Százhalombatta, Barátság Művelődési Központ, Szent István tér 1.

A kongresszus fő témája: „A betegellátás távlatai Pest megyében”. Kiemelt szakterületek: keringési betegségek, daganatok, endokrinológiai, immunológiai kórképek, stb. A kongresszus a résztvevők számára pontszerző, az akkreditáció utólag történik.

Napjainkban a tudományos munka elismertetése kiemelt fontosságú, ezzel megalapozhatjuk a korszerű, igényes betegellátást. A Pest megyei Orvosnapok lehetőséget nyújt arra, hogy megismerjük, segítsük egymás munkáját, eredményeit, tanuljunk egymástól.

A Tudományos Tanácsadó Testület jövőbeni célja a megye tudományos üléseinek összehangolása, a kutatói feladatvállalás ösztönzése és támogatása.

Tisztában vagyunk azzal, hogy mindenki komoly terheket visel, de orvosi hivatásunk gyakorlásával felelősek vagyunk a betegekért. Ez a felelősségérzet legyen mozgatója tudományos érdeklődésünknek is. Ha figyelemmel fordulunk mások eredményei felé, megvalósítjuk a korszerű gondolatokat, eleget teszünk a hivatásunkkal járó feladatvállalásunknak is.

Sok sikert, eredményes tanácskozást kívánok Mindannyiunknak a XVI. Pest Megyei Orvosnapokon.

Budapest, 2003.04.02.

dr. Meskó Éva
Pest Megyei Orvosi Kamara
Tudományos Tanácsadó Testület elnöke

További tájékoztatás kérhető:
dr. Kovács Attila
Mobil: 30/921-5859, Fax: 23/361-230
E-mail: pmok@c3.hu