

Maciej Kołodziejczyk, Łukasz Bułdak, Bogusław Okopień

Wielonienasycone kwasy tłuszczowe w redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego

Polyunsaturated fatty acids in reducing cardiovascular risk

Klinika Chorób Wewnętrznych i Farmakologii Klinicznej, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Katowice, Polska

Adres do korespondencji: Maciej Kołodziejczyk, Klinika Chorób Wewnętrznych i Farmakologii Klinicznej, ul. Medyków 18, 40-752 Katowice, e-mail: mackolodziejczyk07@gmail.com

Streszczenie

Choroby układu sercowo-naczyniowego stanowią najczęstszą przyczynę zgonów na całym świecie. Ich prewencja, rozpoznawanie oraz leczenie stanowią jedno z największych wyzwań współczesnej medycyny. Mimo że istnieje liczna grupa leków, które znacznie zmniejszają ryzyko sercowo-naczyniowe, u wielu pacjentów wciąż jest ono na wysokim poziomie. Ze względu na wieloczynnikową etiologię i złożony patomechanizm chorób układu sercowo-naczyniowego kwestia opracowywania coraz bardziej skutecznej ich terapii pozostaje otwarta. W latach 80. XX wieku zaobserwowano, że dieta bogata w wielonienasycone kwasy tłuszczowe, szczególnie kwas eikozapentaenowy oraz kwas dokozaheksaenowy, wiąże się z mniejszą częstością występowania chorób układu sercowo-naczyniowego. Z tego powodu wielonienasycone kwasy tłuszczowe zaczęły stanowić przedmiot wielu badań klinicznych dążących do poznania mechanizmu ich działania oraz określenia ich dokładnego wpływu na ryzyko sercowo-naczyniowe. Obecnie wiadomo, że wielonienasycone kwasy tłuszczowe oddziałują na liczne aspekty stanowiące kluczowe czynniki rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego. Charakteryzują się przede wszystkim: pozytywnym wpływem na budowę oraz funkcjonowanie błon komórkowych, zdolnością zmniejszania stanu zapalnego oraz obniżania ciśnienia tętniczego, działaniem przeciwzakrzepowym i przeciwplateletowym, działaniem antyarytmicznym, zdolnością poprawy kurczliwości mięśnia sercowego oraz korzystnym wpływem na profil lipidowy. Z najnowszych analiz dotychczas dostępnych badań klinicznych wynika, że obniżają one ryzyko sercowo-naczyniowe w prewencji zarówno pierwotnej, jak i wtórnej. W związku z tym stanowią obiecującą opcję terapeutyczną. Warto podkreślić, że efekt działania wydaje się zależeć od typu przyjmowanych wielonienasyconych kwasów tłuszczowych, ich dawki oraz czynników indywidualnych. Niemniej jednak zagadnienie to jest niezwykle złożone i wymaga dalszych badań w celu dokładnego poznania mechanizmu działania i określenia idealnych dawek leczniczych mogących poprawić rokowanie pacjentów.

Słowa kluczowe: wielonienasycone kwasy tłuszczowe (PUFAs), kwas eikozapentaenowy (EPA), kwas dokozaheksaenowy (DHA), choroby układu sercowo-naczyniowego (CVD)

Abstract

Cardiovascular diseases are the leading cause of mortality worldwide. Prevention, diagnosis and treatment of these diseases are one of the major challenges in modern medicine. Despite a large number of pharmacological agents significantly reducing the cardiovascular risk, it is still high in many patients. Due to the multifactorial aetiology and complex pathomechanism of cardiovascular diseases, the development of a more effective therapy remains an open issue. It was found in the 1980s that a diet rich in polyunsaturated fatty acids, eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid in particular, was associated with a lower incidence of cardiovascular diseases. For this reason, polyunsaturated fatty acids have become the subject of many clinical trials aimed at understanding their mechanism of action and determining their exact impact on cardiovascular risk. Polyunsaturated fatty acids are known to affect many aspects that are key factors in the development of cardiovascular disease. They are characterised mainly by a positive effect on the structure and functioning of cell membranes, the ability to reduce inflammation and blood pressure, anticoagulant and antiplatelet effects, antiarrhythmic activity, the ability to improve myocardial contractility and a beneficial effect on the lipid profile. The latest analyses of the available clinical trials show that these compounds reduce cardiovascular risk in both primary and secondary prevention. Therefore, they represent a promising therapeutic option. It is worth noting that the effect seems to depend on the type of polyunsaturated fatty acids, their dose and individual factors. Nevertheless, this issue is extremely complex and requires further research to fully understand the mechanism of action and establish ideal therapeutic doses to improve patient prognosis.

Keywords: polyunsaturated fatty acids (PUFAs), eicosapentaenoic acid (EPA), docosahexaenoic acid (DHA), cardiovascular disease (CVD)

WSTĘP

Od wielu lat choroby układu sercowo-naczyniowego stanowią najczęstszą przyczynę zgonów na całym świecie. Pomimo powolnego, ale stopniowego zmniejszania się śmiertelności z ich powodu (zwłaszcza w krajach wysoko rozwiniętych) wciąż zajmują pierwsze miejsce w statystykach. Ponadto zachorowalność na choroby układu sercowo-naczyniowego stale rośnie, co jest uwarunkowane głównie starzeniem się społeczeństwa, zmianami w diecie zmierzającymi w kierunku spożywania coraz większych ilości żywności wysoce przetworzonej, bogatej w cukry proste oraz nasycone kwasy tłuszczowe, a także siedzącym trybem życia. Wszystkie te elementy powodują akumulację czynników ryzyka, których połączenie przekłada się na zwiększenie ryzyka sercowo-naczyniowego⁽¹⁾. Pomimo stosowania leków o uznanej skuteczności [np. statyny, inhibitory konwertazy białkowej subtylizyny/keksyny typu 9 (*proprotein convertase subtilisin/kexin 9*, PCSK9)] u chorych utrzymuje się tendencja do większego niż populacyjne ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych. Zjawisko to nazwano ryzykiem rezydualnym⁽²⁾. Z tego względu na całym świecie trwają poszukiwania nowych leków, które mogłyby w jeszcze większym stopniu przyczynić się do zmniejszenia śmiertelności z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego w prewencji zarówno pierwotnej, jak i wtórnej. Do takich obiecujących substancji należą wielonienasycone kwasy tłuszczowe (*polyunsaturated fatty acids*, PUFAs).

Zainteresowanie wpływem PUFAs na ryzyko sercowo-naczyniowe rozpoczęło się w latach 80. XX wieku, po zaobserwowaniu znacznie mniejszej częstości występowania chorób układu sercowo-naczyniowego wśród Inuitów mieszkających na Grenlandii w porównaniu z Duńczykami. Przeprowadzono wiele badań na temat różnic w diecie obu populacji, na podstawie których badacze doszli do wniosku, że największy wpływ na to zjawisko ma znacznie większe spożycie PUFAs, głównie kwasu eikozapentaenowego (*eicosapentaenoic acid*, EPA) i kwasu dokozaheksaenowego (*docosahexaenoic acid*, DHA). Również stosunek spożywanych nienasyconych kwasów tłuszczowych omega-3 do kwasów tłuszczowych omega-6 był znacznie wyższy wśród Inuitów w porównaniu z Duńczykami⁽³⁾. Od tamtego momentu przeprowadzono liczne badania na temat mechanizmu działania oraz wpływu PUFAs na przebieg i występowanie wielu różnych chorób, w tym chorób układu sercowo-naczyniowego wraz ze związanym z nimi ryzykiem sercowo-naczyniowym, na których koncentruje się niniejsze opracowanie.

W aktualnych wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego i Europejskiego Towarzystwa Badań nad Miażdżycą (European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society, ESC/EAS) dotyczących postępowania w dyslipidemiach zaleca się stosowanie kwasów tłuszczowych omega-3 (icosapent etylowy) u pacjentów z dużym lub bardzo dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym, ze stężeniem triglicerydów w zakresie 1,5–5,6 mmol/l (135–499 mg/dl), w dawce 2 × 2 g/dobę w skojarzeniu ze statynami⁽⁴⁾.

STRUKTURA CHEMICZNA ORAZ PODZIAŁ WIELONIENASYCONYCH KWASÓW TŁUSZCZOWYCH

Kwasy tłuszczowe są to związki chemiczne składające się z łańcucha węglowodorowego zakończonego grupą karboksylową (-COOH) na jednym końcu oraz grupą metylową (-CH₃) na drugim końcu. Dzielą się one na nasycone oraz nienasycone kwasy tłuszczowe. Różnica między tymi grupami polega na występowaniu w nasyconych kwasach tłuszczowych wyłącznie wiązań pojedynczych między atomami węgla, podczas gdy nienasycone kwasy tłuszczowe posiadają co najmniej jedno wiązanie podwójne między tymi atomami. PUFAs zawierają więcej niż jedno takie podwójne wiązanie, a oznaczenia omega-3 i omega-6 wskazują, że pierwsze podwójne wiązanie łańcucha węglowodorowego znajduje się odpowiednio przy 3. i 6. atomie węgla od końca metylowego (-CH₃), którego atom węgla oznacza się jako „omega”, „ω” lub „n”. Do grupy PUFAs omega-3 należą kwas α-linolenowy (*α-linolenic acid*, ALA; występuje głównie w olejach roślinnych), EPA i DHA (występują głównie w oleju z ryb). Do grupy PUFAs omega-6 należą kwas linolowy (*linoleic acid*, LA; występuje głównie w olejach roślinnych) oraz kwas arachidonowy (*arachidonic acid*, AA; syntezowany w naszym organizmie z LA). Te dwie grupy związków stanowią niezbędne składniki diety każdego człowieka, gdyż nie mogą być syntezowane *de novo* w organizmie. Trzeba w tym miejscu również wspomnieć, że w nienasyconych kwasach tłuszczowych obserwujemy zjawisko izomerii geometrycznej związanej z ułożeniem atomów i grup atomów w przestrzeni wokół podwójnego wiązania w danej cząsteczce. W związku z tym mogą one występować w konfiguracji *cis*, w której łańcuchy acylowe są skierowane w tę samą stronę, lub w konfiguracji *trans*, w której łańcuchy te są skierowane w strony przeciwne. Większość nienasyconych kwasów tłuszczowych występujących naturalnie w przyrodzie to formy *cis*, natomiast nienasycone kwasy tłuszczowe *trans* w naszej diecie stanowią głównie produkty uboczne nasycania kwasów tłuszczowych w przemyśle spożywczym, w mniejszej ilości zaś pochodzą z tłuszczów przeżuwaczy. Ich spożycie ma udowodniony szkodliwy wpływ na zdrowie i wiąże się ze wzrostem ryzyka rozwoju wielu chorób, m.in. układu sercowo-naczyniowego oraz cukrzycy⁽⁵⁾ (ryc. 1).

METABOLIZM WIELONIENASYCONYCH KWASÓW TŁUSZCZOWYCH

Dla lepszego zrozumienia tematu niezbędne jest zapoznanie się z głównymi ścieżkami przemian metabolicznych PUFAs, które zachodzą w naszym organizmie. Metabolizm obu grup wielonienasyconych kwasów tłuszczowych przebiega przy udziale tych samych enzymów, należących do grup takich jak lipooksygenazy (LOX), cyklooksygenazy (COX) oraz cytochrom P450 (CYP). Końcowymi produktami tych przemian metabolicznych są związki hormonopodobne, zwane eikozanoidami, do których należą prostaglandyny, prostacykliny, tromboksany i leukotrieny oraz mediatory wygaszające procesy zapalne, takie jak lipoksyny, rezolwiny, marezyny i protektyny. Z LA powstaje głównie AA,



Ryc. 1. Przykładowe wzory kwasów tłuszczowych: kwas palmitynowy – nasycony, kwas oleinowy – jednonienasycony, kwas linolowy – wielonienasycony⁽⁵⁾

z niego zaś w wyniku dalszych przemian prostaglandyny i tromboksany typu 2, lipoksyny typu 4 oraz leukotrieny. Z ALA natomiast powstaje EPA, a następnie DHA. Z EPA powstają z kolei prostaglandyny i tromboksany typu 3, lipoksyny typu 5 oraz rezolwiny, z DHA zaś rezolwiny, marezyny i protektyny⁽⁶⁾. Należy przy tym zwrócić uwagę na fakt, że pomimo możliwości przekształcania ALA w EPA i DHA zdolność ta wydaje się u człowieka ograniczona, przez co wybiórcza podaż dużej ilości ALA (pochodzącego z olejów roślinnych, np. oleju lnianego czy oleju rzepakowego) nie będzie się przekładała na znaczny wzrost zawartości EPA i DHA w naszym organizmie⁽⁷⁾.

STOSUNEK KWASÓW TŁUSZCZOWYCH OMEGA-6 DO OMEGA-3 W DZIECI

Dla prawidłowego funkcjonowania organizmu człowieka bardzo ważny jest stosunek przyjmowanych w diecie kwasów tłuszczowych omega-6 do omega-3. Za sprawą zmieniających się z biegiem lat nawyków żywieniowych stosunek ten zwiększył się z około 1:1 w diecie naszych przodków do nawet 15–16,7:1 w diecie typowej dla mieszkańców Zachodu. Wzrost podaży kwasów tłuszczowych omega-6 wiąże się z przewagą procesów zakrzepowych, wazokonstrykcyjnych oraz zapalnych, co promuje patogenezę wielu chorób przewlekłych, takich jak choroby układu sercowo-naczyniowego, nowotwory czy choroby autoimmunologiczne, np. astma⁽⁸⁾. Jest to głównie skutkiem zmiany profilu produkcji mediatorów oraz regulatorów stanu zapalnego i odpowiedzi immunologicznej w kierunku prozapalnym⁽⁹⁾. Zwiększenie tego stosunku może również prowadzić do przyrostu masy ciała, a nawet otyłości, która – jak wiadomo – stanowi niezależny czynnik ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego⁽¹⁰⁾. Stosunek kwasów tłuszczowych omega-6 do omega-3 w diecie wynoszący 3–4:1 może chronić przed rozwojem wielu chorób przewlekłych, w których patogenezie główną rolę odgrywa niezdrowa dieta, dlatego wydaje się, że taka lub niższa proporcja będzie optymalna dla naszego organizmu⁽⁸⁾. Z całą pewnością znaczenie mają także forma dostarczanych kwasów tłuszczowych omega-3 (w czystej postaci lub jako estry etylowe) oraz stosunek zawartości konkretnych kwasów, dlatego też badania kliniczne są ukierunkowane na różne ich kombinacje.

WIELOKIERUNKOWY MECHANIZM DZIAŁANIA WIELONIENASYCONYCH KWASÓW TŁUSZCZOWYCH

Wielonienasycone kwasy tłuszczowe:

- wywierają pozytywny wpływ na budowę i funkcjonowanie błon komórkowych;
- zmniejszają stan zapalny;
- obniżają ciśnienie tętnicze;
- wykazują działanie przeciwzakrzepowe i przeciwplatekcyjne;
- wykazują działanie antyarytmiczne;
- poprawiają kurczliwość mięśnia sercowego;
- wpływają korzystnie na profil lipidowy.

Pozytywny wpływ na funkcjonowanie błon komórkowych

Odpowiedni rozkład strukturalny lipidów w błonach komórkowych jest kluczowym elementem ich prawidłowego funkcjonowania. Są w nich zawarte heterogenne struktury zwane domenami, takie jak tratwy lipidowe czy kaweole. Modyfikacje w ich składzie mogą w różny sposób wpływać na aktywność receptorową i szlaki sygnałacyjne pośredniczące w takich procesach, jak np. funkcjonowanie śródbłonna, migracja komórek mięśni gładkich, produkcja cytokin, metabolizm czy migracja i adhezja komórek zapalnych. Bardzo ważną składową błon komórkowych jest cholesterol, którego nadmierna ilość oraz tworzenie przy jego udziale domen krystalicznych cholesterolu mogą zaburzyć homeostazę. Wspomniane domeny są charakterystyczne dla błon komórkowych będących częściami blaszek miażdżycowych. EPA i DHA prawdopodobnie w odmienny sposób wpływają na cechy strukturalne błon komórkowych. W modelowych błonach DHA nie oddziaływał na grubość błon komórkowych, indukował natomiast powstawanie domen cholesterolowych oraz zwiększał płynność błony. EPA z kolei zwiększał grubość błon komórkowych i hamował powstawanie domen cholesterolowych, nie wywierając wpływu na płynność błony. Zwrócono również uwagę na wzmocnienie danego efektu działania wraz ze zwiększeniem podaży kwasu. Informacje te sugerują, że zwiększona podaż EPA może przynosić bezpośrednie korzyści naczynioprotekcyjne. Zagadnienie to jednak nie zostało ostatecznie wyjaśnione i wymaga dalszych badań w celu weryfikacji i dogłębnej analizy^(11,12).

Efekt przeciwzapalny

Ogólnoustrojowy stan zapalny o niewielkim nasileniu jest jednym z czynników odgrywających rolę w patofizjologii rozwoju miażdżycy⁽¹³⁾. Udowodniono, że terapia skupiająca się na zmniejszeniu stanu zapalnego skutkuje znaczącą redukcją ryzyka wystąpienia incydentów niedokrwiennych⁽¹⁴⁾. Zwiększona podaż EPA i DHA skutkuje częściowym zastąpieniem przez nie kwasów tłuszczowych omega-6, a zwłaszcza AA, w błonach komórkowych prawdopodobnie wszystkich komórek organizmu, szczególnie zaś trombocytów, erytrocytów, neutrofilów, monocytów i komórek wątroby⁽¹⁰⁾. Redukuje ona też stężenie AA we krwi⁽⁷⁾. EPA konkuruje z AA jako produkt do dalszych przemian

metabolicznych. Przesunięcie tych przemian w kierunku metabolizowania w większej mierze EPA skutkuje powstawaniem metabolitów o mniejszym potencjale zapalnym i chemotaktycznym⁽¹⁵⁾. Ponadto w wyniku dalszych przemian metabolicznych EPA i DHA powstają wspomniane już wcześniej rezolwiny, marezyny i protektyny, które promują aktywne wygaszanie toczącej się reakcji zapalnej. Mają one silne właściwości zmniejszające sygnalizację zapalną, w której udział biorą głównie chemokiny i cytokiny. Przyspieszają również usuwanie komórek zapalnych poprzez zwiększoną eferocytozę oraz zmniejszają interakcje śródbłonka z leukocytami⁽¹⁶⁾. Dodatkowo zachodzi modyfikacja ścieżek sygnalizacyjnych związanych z receptorem y aktywowanym przez proliferator peroksyosomów (*peroxisome proliferator-activated receptor* γ , PPAR- γ) i receptorem toll-podobnym 4 (*toll-like receptor 4*, TLR4) w tkance tłuszczowej, co skutkuje zmniejszeniem w niej produkcji mediatorów reakcji zapalnej. Zostaje też zmniejszony napływ makrofagów do tkanki tłuszczowej⁽¹⁷⁾. Ponadto zwiększa się stężenie interleukiny 10 (IL-10) we krwi, a także wzrasta jej produkcja przez monocyty. Jej obniżone stężenie obserwuje się zwłaszcza u osób otyłych z dyslipidemią. Wykazuje ona właściwości redukujące produkcję cytokin prozapalnych oraz przyczynia się do wzrostu liczby monocytów/makrofagów o fenotypie M2 (przeciwzapalnych) w stosunku do M1 (prozapalnych), co skutkuje korzystnym wpływem na stan zapalny i poprawia wrażliwość na insulinę⁽¹⁸⁾. Wszystko to prowadzi do spadku stężeń krążących we krwi markerów stanu zapalnego, takich jak wysokoczułe białko C-reaktywne (*high-sensitivity C-reactive protein*, hsCRP), czynnik martwicy nowotworu α (*tumour necrosis factor* α , TNF- α), IL-6 czy IL-1 β ^(19,20). Przy długotrwałym stosowaniu PUFAs może też zostać zmniejszona chemotaksja zarówno monocytów, jak i neutrofilii⁽²¹⁾. Kwasy tłuszczowe omega-3 wpływają również na obniżenie produkcji molekuł adhezyjnych komórek śródbłonka, takich jak np. cząstka adhezji komórek naczyń 1 (*vascular cell adhesion molecule 1*, VCAM-1), co powoduje zmniejszenie przylegania oraz transmigracji leukocytów i monocytów przez śródbłonek, które – jak wiadomo – należą do elementów patofizjologii rozwoju blaszki miażdżycowej⁽²²⁾.

Obniżenie ciśnienia tętniczego

Nadciśnienie tętnicze jest jednym z najsilniejszych czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego, dlatego też stanowi ważny cel terapii w prewencji zarówno pierwotnej, jak i wtórnej⁽²³⁾. Dieta bogata w kwasy tłuszczowe omega-3 może w niewielkim, lecz znaczącym statystycznie stopniu obniżyć skurczowe i rozkurczowe ciśnienie tętnicze. Efekt ten jest bardziej zaznaczony u osób z nadciśnieniem tętniczym. Z jednej spośród większych metaanaliz wynika, że średnie obniżenie wartości skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego u osób z nadciśnieniem tętniczym wynosi odpowiednio 4,5 mm Hg [95% przedział ufności (*confidence interval*, CI) 2,8–6,1] oraz 3,0 mm Hg (95% CI 1,7–4,3), natomiast u osób bez nadciśnienia tętniczego wartości te wynoszą odpowiednio 1,2 mm Hg (95% CI 0,5–2,0) oraz 0,6 mm Hg (95% CI 0,0–1,2). Zwraca się także uwagę na osobniczą zmienność tego zjawiska.

Mechanizm tego działania wiąże się ze zwiększeniem syntezy NO, zmniejszeniem odpowiedzi wazokonstrykcyjnej na noradrenalinę oraz angiotensynę II, polepszeniem odpowiedzi wazodylatacyjnej, poprawą podatności ścian naczyń tętniczych, zmniejszeniem aktywności konwertazy angiotensyny (*angiotensin converting enzyme*, ACE) i aktywacją nerwu błędnego^(24,25).

Efekt przeciwzakrzepowy i przeciwplatetkowy

Skutkiem nadmiernej aktywacji płytek może być powstawanie zakrzepów, stanowiących podstawową przyczynę incydentów zatorowo-zakrzepowych, takich jak zawały serca i udary mózgu⁽¹³⁾. Kwasy tłuszczowe omega-3 mogą zredukować stopień ich progresji oraz liczbę. W pierwotnych badaniach nad wpływem kwasów tłuszczowych omega-3 zwrócono uwagę na znacznie wyższą skłonność do krwawień i krwotoków u Inuitów. Wysznuo więc przypuszczenie, że jednym z działań kwasów tłuszczowych omega-3 może być efekt przeciwzakrzepowy i/lub przeciwplatetkowy. Działanie to miałyby następować poprzez redukcję syntezy tromboksanu A2 (cząsteczka silnie kurcząca naczynia i promująca agregację płytek) na rzecz zwiększenia produkcji tromboksanu A3 (cząsteczka o słabszych właściwościach prozakrzepowych niż poprzednia), zahamowanie szlaków metabolicznych prowadzących do aktywacji i agregacji płytek czy zmniejszenie aktywacji i stężenia inhibitora aktywatora plazminogenu-1 (*plasminogen activator inhibitor 1*, PAI-1). Zaobserwowano też, że duża zawartość EPA oraz DHA w diecie skutkuje mniejszą agregacją płytek na obwodzie zakrzepu, co może zmniejszyć jego końcowy rozmiar, a przez to rozległość niedokrwienia. Dokładny mechanizm działania przeciwzakrzepowego i przeciwplatetkowego EPA oraz DHA nie został jednak w pełni wyjaśniony, sam wywołany efekt w tym zakresie również pozostaje niejasny⁽²⁶⁾. Inne badanie pokazuje, że wysokie dawki EPA i DHA mimo wykazywanego efektu przeciwzakrzepowego nie przyczyniają się w znacznym stopniu do wzrostu częstości skutków niepożądanych w postaci krwawień⁽²⁷⁾. Wykazano też, że dodanie kwasów tłuszczowych omega-3 do podwójnej terapii przeciwplatetkowej kwasem acetylosalicylowym i kłopidogrelem u pacjentów po przeszłokrótniej interwencji wieńcowej znacząco wzmacnia odpowiedź płytek krwi na kłopidogrel. Miarą tego efektu było zmniejszenie po miesiącu terapii indeksu reaktywności płytek (*platelet reactivity index*, PRI) o 22,2% ($p = 0,020$) w grupie otrzymującej dodatkowo kwasy tłuszczowe omega-3 w dawce 1 g (w tym 460 mg EPA, 360 mg DHA) dziennie w porównaniu z grupą otrzymującą placebo⁽²⁸⁾.

Efekt antyarytmiczny i poprawa kurczliwości mięśnia sercowego

Jak powszechnie wiadomo, arytmie występują znacznie częściej u osób wykazujących cechy niedokrwienia mięśnia sercowego. Często prowadzą do stanów zagrożenia życia. Ponadto są najczęstszym powikłaniem występującym po zawale serca (nawet 60–80% pacjentów)⁽¹³⁾. Na obrzeżach strefy niedokrwienia kardiomiocyty zostają tylko częściowo zdepolaryzowane. Sprawia to,

że bodziec o niewielkim nasileniu może wywołać potencjał czynnościowy, mogący się rozprzestrzenić oraz spowodować arytmie. Kwasy tłuszczowe omega-3 stabilizują tę nadmierną aktywność miocytów. Ma to miejsce głównie poprzez hamowanie zależnych od napięcia kanałów sodowych oraz kanałów wapniowych typu L, czego skutkami są wydłużenie czasu refrakcji, zwiększenie wartości siły bodźca progowego potrzebnego do wywołania potencjału czynnościowego oraz zapobieganie nadmiernemu wzrostowi stężenia jonów wapnia w cytoplazmie⁽²⁹⁾. Dodatkowo kwasy tłuszczowe omega-3 powodują zwiększenie aktywności nerwu błędnego, która poprzez działanie hamujące na komórki mięśnia sercowego może zmniejszać ryzyko arytmii⁽³⁰⁾. Istnieją również doniesienia o pozytywnym wpływie kwasów tłuszczowych omega-3 na funkcję skurczową lewej komory. Efekt ten najprawdopodobniej jest wywołany zmniejszeniem ogólnoustrojowej reakcji zapalnej o niskim nasileniu, rozszerzeniem naczyń krwionośnych oraz bezpośrednim wzrostem zużycia tlenu przez mitochondria. Co ważne, w jednym z badań wykazano, że nasilał się on wraz ze zwiększeniem dawki. Po 3 miesiącach stosowania 1 g mieszaniny kwasów EPA i DHA dziennie wartości frakcji wyrzutowej serca zwiększyły się średnio z $24\% \pm 8\%$ do $27\% \pm 8\%$ ($p = 0,005$), natomiast po zastosowaniu dawki 4 g mieszaniny kwasów EPA i DHA dziennie wartości te zwiększyły się z $24\% \pm 7\%$ do $29\% \pm 8\%$ ($p = 0,02$)^(31,32).

Zmniejszenie stężenia triglicerydów we krwi

Na przestrzeni wielu lat zaobserwowano w licznych badaniach, że pacjenci z podwyższonymi stężeniami triglicerydów we krwi cechują się zwiększonym ryzykiem wystąpienia incydentów zatorowo-zakrzepowych⁽³³⁾. Ryzyko sercowo-naczyniowe jest podwyższone u chorych z hipertriglicydemią pomimo stosowania statyn, nawet po dołączeniu do terapii innych leków, takich jak fibraty, niacyna bądź inhibitory białka przenoszącego estry cholesterolu (*cholesterol ester transfer protein*, CETP). Kwasy tłuszczowe omega-3 ze względu na działanie obniżające stężenie triglicerydów we krwi są obecnie przedmiotem badań dotyczących ich skuteczności w chorobach układu sercowo-naczyniowego⁽³⁴⁾. W wielu analizach wykazano, że kwasy tłuszczowe omega-3 zmniejszają znacznie (w niektórych badaniach nawet o ponad 30%) stężenie triglicerydów we krwi oraz że efekt ten jest tym większy, im wyższa jest ich podaż w diecie. Wykazano również, że jest on bardziej znamieny w przypadku osób z wyjściowo wyższymi wartościami stężenia triglicerydów we krwi^(35,36). Mechanizm prowadzący do takiego efektu obejmuje redukcję lipogenezy wątrobowej przez zahamowanie ekspresji białka wiążącego element sterolowy 1 (*sterol regulatory element-binding protein 1*, SREBP-1), które odpowiada za zwiększenie produkcji enzymów promujących wątrobową syntezę cholesterolu, kwasów tłuszczowych i triglicerydów. Zostaje zwiększona beta-oksydacja kwasów tłuszczowych, przez co zmniejsza się ilość substratów, jakie mogą zostać wykorzystane do produkcji triglicerydów, będących głównym składnikiem produkowanych w hepatocytach cząsteczek cholesterolu frakcji lipoprotein o bardzo niskiej gęstości (*very low-density lipoprotein*, VLDL). Zostają zahamowane enzymy kluczowe w wątrobowej syntezie triglicerydów, takie jak fosfataza kwasu fosfatydowego

oraz acylotransferaza diacylglicerolu. Wykazano również zwiększoną ekspresję lipazy lipoproteinowej (*lipoprotein lipase*, LPL), której działanie polega na usuwaniu triglicerydów z krążących cząsteczek cholesterolu VLDL oraz chylomikronów. Zauważono też, że zostaje zmniejszona ekspresja apolipoproteiny C-III. Białko to, związane z powierzchnią cholesterolu VLDL oraz cholesterolu frakcji lipoprotein o niskiej gęstości (*low-density lipoprotein*, LDL), hamuje aktywność LPL, przez co zmniejszają się rozkład triglicerydów i szybkość ich eliminacji z osocza⁽³⁷⁾.

Wpływ na lipoproteiny bogate w cholesterol

Jak powszechnie wiadomo, wzrost stężenia cholesterolu frakcji LDL oraz spadek stężenia cholesterolu frakcji lipoprotein o wysokiej gęstości (*high-density lipoprotein*, HDL) we krwi wiążą się ze zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym⁽¹³⁾. W pracy przeglądowej dotyczącej badań nad wpływem kwasów tłuszczowych omega-3 na stężenie cholesterolu frakcji LDL i innych lipidów we krwi zaobserwowano, że stosowanie DHA w większości badań wiązało się z nieznacznym wzrostem stężenia cholesterolu frakcji LDL (średnio $+2,6\%$, $p < 0,05$), natomiast stosowanie EPA nie wpływało na jego wartości lub nieznacznie je obniżało (średnio $-0,7\%$, $p < 0,05$). Z kolei zarówno EPA, jak i DHA prowadziły do zwiększenia stężenia cholesterolu frakcji HDL we krwi (EPA: $+1,4\%$, DHA: $+7,3\%$, $p < 0,05$). Warto podkreślić, że wartości te były wyższe przy stosowaniu DHA⁽³⁸⁾. Mechanizm odpowiedzialny za zmiany zachodzące w składzie cholesterolu frakcji LDL oraz HDL nie jest do końca jasny, ale największe znaczenie ma przypuszczalnie zwiększona ekspresja apolipoproteiny A-I, która odgrywa kluczową rolę w dojrzewaniu oraz prawidłowym funkcjonowaniu cząsteczek HDL. Dodatkowo wiadomo, że apolipoproteina A-I stabilizuje także aktywność metaboliczną paraoksonazy 1. Enzym ten z kolei zapobiega utlenianiu LDL, detoksykuje oksydowane LDL, hamuje ich pobieranie przez makrofagi oraz redukuje stres oksydacyjny⁽³⁹⁾.

BADANIA KLINICZNE

Z niektórych metaanaliz badań obserwacyjnych wynika, że dieta bogata w ryby, a tym samym zawierająca większe ilości kwasów tłuszczowych omega-3, wiąże się ze zmniejszeniem śmiertelności, w tym w pewnej mierze związanej z incydentami zatorowo-zakrzepowymi⁽⁴⁰⁾. Część z nich wskazuje, że dodanie do diety nawet 15 g mięsa rybiego dziennie może zredukować ryzyko sercowo-naczyniowe. Oczywiście efekt ten zależy również od innych składników diety, płci czy podaży energetycznej⁽⁴¹⁾. Z drugiej strony niektóre analizy pokazują, że wpływ ten jest kwestią dyskusyjną i istnieją rozbieżności co do punktu końcowego obserwacji. Uwidaczniają się również różnice regionalne dotyczące odpowiedzi na taką dietę. Dlatego też potrzeba więcej badań w tym kierunku w celu dokładnego określenia tych zależności⁽⁴²⁾.

Wyniki badań interwencyjnych

W wieloośrodkowym, otwartym badaniu GISSI-Prevenzione trial 11 324 pacjentom, którzy w ciągu ostatnich 3 miesięcy

przebyli zawału serca, zostały losowo przepisane kwasy tłuszczowe omega-3 (1 g dziennie, kapsułka zawierająca średnio 850–882 mg EPA i DHA w stosunku odpowiednio 1:2, $n = 2836$), witamina E (300 mg dziennie, $n = 2830$), oba podane wyżej preparaty łącznie ($n = 2830$) albo żaden z tych suplementów (grupa kontrolna, $n = 2828$). Celem badania było sprawdzenie wpływu kwasów tłuszczowych omega-3 oraz witaminy E na rokowanie pacjentów po przebyciu zawału serca. Obserwację prowadzono średnio przez 3,5 roku. Stwierdzono, że stosowanie kwasów tłuszczowych omega-3 w podanej wyżej dawce dziennie zmniejsza ryzyko zgonu związanego z chorobą układu sercowo-naczyniowego w prewencji wtórnej nawet o 20% ($p = 0,008$)⁽⁴³⁾.

W wielośrodkowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu GISSI-HF trial analizowano wpływ kwasów tłuszczowych omega-3 u chorych z przewlekłą niewydolnością serca. Do badania kwalifikowano pacjentów z rozpoznaną niewydolnością serca w II–IV klasie w skali NYHA (New York Heart Association), pod warunkiem pomiaru frakcji wyrzutowej lewej komory (*left ventricular ejection fraction*, LVEF) w ciągu ostatnich 3 miesięcy, losowo przepisując im kwasy tłuszczowe omega-3 (1 g dziennie, kapsułka zawierająca średnio 850–882 mg EPA i DHA w stosunku odpowiednio 1:2, $n = 3494$) albo placebo ($n = 3481$). Pacjentów obserwowano średnio przez okres 3,9 roku. Wykazano, że taki dodatek do leczenia może – chociaż w bardzo małym stopniu – przynieść korzyści pod względem redukcji śmiertelności lub liczby hospitalizacji pacjentów z przyczyn sercowo-naczyniowych – 57% pacjentów w grupie przyjmującej kwasy tłuszczowe omega-3 vs 59% pacjentów w grupie placebo [ryzyko względne (*relative risk*, RR) = 0,92; 95% CI 0,849–0,999]⁽⁴⁴⁾. Do kolejnego wielośrodkowego, podwójnie zaślepionego, kontrolowanego placebo badania zakwalifikowano losowo 4837 pacjentów od 60. do 80. roku życia, którzy przebyli zawału serca oraz otrzymywali leki obniżające ciśnienie tętnicze, przeciwzakrzepowe i modyfikujące profil lipidowy. Jego celem było zbadanie wpływu kwasów tłuszczowych omega-3 na częstość występowania incydentów zakrzepowo-zatorowych u osób po zawału serca. W ciągu 40 miesięcy badani spożywali jedną spośród czterech dodatkowo wzbogacanych margaryn w celu osiągnięcia spożycia 400 mg kwasów tłuszczowych omega-3 (o średnim stosunku EPA/DHA 3:2) dziennie ($n = 1192$), 2 g ALA dziennie ($n = 1197$), 400 mg kwasów tłuszczowych omega-3 (o średnim stosunku EPA/DHA 3:2) oraz 2 g ALA dziennie ($n = 1212$) lub placebo – margarynę bez dodatków ($n = 1236$). Pierwszorzędnym punktem końcowym było wystąpienie zakończonego lub niezakończzonego zgonem incydentu sercowo-naczyniowego bądź interwencji kardiologicznej. W badaniu nie wykazano znaczącej redukcji określonych wyżej zdarzeń zarówno przy stosowaniu EPA/DHA (RR 1,01; 95% CI 0,87–1,17), jak i ALA (RR 0,91; 95% CI 0,78–1,05)⁽⁴⁵⁾.

W następnym randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu sprawdzano wpływ stosowania kwasów tłuszczowych omega-3 (1 g dziennie, kapsułka zawierająca 465 mg EPA oraz 375 mg DHA) na ryzyko sercowo-naczyniowe w porównaniu z placebo. Głównym punktem końcowym był zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych. Losowo zakwalifikowano 12 536

pacjentów z dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym oraz dodatkowo nieprawidłową glikemią na czczo, nieprawidłową tolerancją glukozy lub cukrzycą. Podczas trwającej średnio 6,2 roku obserwacji nie wykazano znaczącej redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego w grupie otrzymującej kwasy tłuszczowe omega-3 w porównaniu z grupą przyjmującą placebo – odpowiednio 9,1% vs 9,3% (RR 0,98; 95% CI 0,87–1,10)⁽⁴⁶⁾.

W kolejnym randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu sprawdzano wpływ podaży witaminy D (2000 IU dziennie) i kwasów tłuszczowych omega-3 (1 g dziennie, kapsułka zawierająca 840 mg kwasów tłuszczowych omega-3, w tym 460 mg EPA i 380 mg DHA) w prewencji pierwotnej chorób układu sercowo-naczyniowego i nowotworów złośliwych u co najmniej 50-letnich mężczyzn i co najmniej 55-letnich kobiet. Brało w nim udział 25 871 osób, które obserwowano średnio przez 5,3 roku. Pierwotnymi punktami końcowymi były zawału serca, udar mózgu, zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub jakiegokolwiek nowotwór inwazyjny. W badaniu tym nie wykazano jednak pozytywnego wpływu kwasów tłuszczowych omega-3 na ryzyko wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych (RR 0,92; 95% CI 0,80–1,06)⁽⁴⁷⁾.

Randomizowane, otwarte badanie JELIS okazało się jednym z bardziej korzystnych w zakresie pozytywnego wpływu stosowania kwasów tłuszczowych omega-3 na ryzyko sercowo-naczyniowe. Zakwalifikowano do niego 18 645 osób ze stężeniem cholesterolu całkowitego $\geq 6,5$ mmol/l. Pacjenci zostali losowo przydzieleni do dwóch grup, z których jedna otrzymywała 1800 mg EPA dziennie wraz ze statyną ($n = 9326$), natomiast druga otrzymywała samą statynę ($n = 9319$). Głównym punktem końcowym było każde poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe, w tym nagły zgon sercowy, zawału serca zarówno zakończony, jak i niezakończony zgonem oraz inne zdarzenia nieprowadzące do zgonu, takie jak niestabilna dławica piersiowa, angioplastyka, stentowanie lub pomostowanie tętnic wieńcowych. Odnotowano całościowy spadek liczby określonych wyżej poważnych incydentów sercowo-naczyniowych o 19% ($p = 0,001$), związany z przyjmowaniem EPA. W podgrupie prewencji pierwotnej odnotowano nieznaczącą statystycznie redukcję o 18% ($p = 0,132$), natomiast w podgrupie prewencji wtórnej spadek ten wyniósł 19% ($p = 0,048$)⁽⁴⁸⁾.

Przełomowym badaniem nad wpływem i możliwością zastosowania kwasów tłuszczowych omega-3, a dokładniej EPA, w terapii było wielośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepione i kontrolowane placebo badanie REDUCE-IT. Zakwalifikowano do niego 8179 pacjentów z udokumentowaną chorobą układu sercowo-naczyniowego lub cukrzycą i innymi czynnikami ryzyka, którzy mieli dobrze kontrolowane stężenie cholesterolu frakcji LDL za pomocą statyny oraz podwyższone stężenie triglicerydów. Pacjenci zostali przydzieleni losowo do dwóch grup, z których jedna otrzymywała 2 razy dziennie 2 g EPA, a druga placebo. Głównymi punktami końcowymi były zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału serca niezakończony zgonem, udar mózgu niezakończony zgonem, rewaskularyzacja naczyń wieńcowych lub niestabilna dławica piersiowa. Obserwacja trwała średnio 4,9 roku. W grupie przyjmującej EPA ryzyko osiągnięcia głównego punktu końcowego, oceniane w analizie czasu do

| Nazwa badania | Charakterystyka grupy badanej | Interwencja | Punkt końcowy | Wpływ na główny punkt końcowy |
|---|---|---|---|--|
| Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial ⁽⁴³⁾ | 11 324 osób, które w ciągu ostatnich 3 miesięcy przebyły zawał serca | Stosowanie kwasów tłuszczowych omega-3 (1 g dziennie, kapsułka zawierająca średnio 850–882 mg EPA i DHA w stosunku odpowiednio 1:2), witaminy E (300 mg dziennie), obu podanych wyżej preparatów łącznie lub żadnego z nich | Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca niezakończony zgonem, udar mózgu niezakończony zgonem | W czterostopniowej analizie redukcja o 20% ($p = 0,008$) |
| Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial ⁽⁴⁴⁾ | 6975 osób z rozpoznaną niewydolnością serca w II–IV klasie w skali NYHA | Stosowanie kwasów tłuszczowych omega-3 (1 g dziennie, kapsułka zawierająca średnio 850–882 mg EPA i DHA w stosunku odpowiednio 1:2) | Zgon lub hospitalizacja z przyczyn sercowo-naczyniowych | 57% pacjentów w grupie przyjmującej kwasy tłuszczowe omega-3 vs 59% pacjentów w grupie placebo (RR = 0,92; 95% CI 0,849–0,999) |
| n-3 fatty acids and cardiovascular events after myocardial infarction ⁽⁴⁵⁾ | 4837 osób od 60. do 80. roku życia, które przebyły zawał serca | Spożywanie codziennie margaryny z dodatkiem EPA/DHA (400 mg EPA/DHA w stosunku 3:2), ALA (2 g), EPA/DHA (400 mg EPA/DHA w stosunku 3:2) oraz ALA (2 g) lub placebo – margaryny bez dodatków | Śmiertelny lub niezakończony zgonem zawał serca i interwencje kardiologiczne | Brak redukcji zarówno dla grupy stosującej EPA/DHA (RR 1,01; 95% CI 0,87–1,17), jak i ALA (RR 0,91; 95% CI 0,78–1,05) |
| n-3 fatty acids and cardiovascular outcomes in patients with dysglycemia ⁽⁴⁶⁾ | 12 536 osób z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym oraz nieprawidłową tolerancją glukozy, nieprawidłową glikemią na czczo lub cukrzycą | Stosowanie kwasów tłuszczowych omega-3 (1 g dziennie, kapsułka zawierająca 465 mg EPA oraz 375 mg DHA) | Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych | 9,1% w grupie placebo vs 9,3% w grupie przyjmującej kwasy tłuszczowe omega-3 (RR 0,98; 95% CI 0,87–1,10) |
| Marine n-3 fatty acids and prevention of cardiovascular disease and cancer ⁽⁴⁷⁾ | 25 871 osób, w prewencji pierwotnej chorób układu sercowo-naczyniowego i nowotworów złośliwych wśród co najmniej 50-letnich mężczyzn oraz co najmniej 55-letnich kobiet | Stosowanie kwasów tłuszczowych omega-3 (1 g dziennie, kapsułka zawierająca 840 mg kwasów tłuszczowych omega-3, w tym 460 mg EPA i 380 mg DHA) oraz witaminy D (2000 IU dziennie) | Zawał serca, udar mózgu lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych | Brak redukcji (RR 0,92; 95% CI 0,80–1,06) |
| Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis ⁽⁴⁸⁾ | 18 645 osób ze stężeniem cholesterolu całkowitego $\geq 6,5$ mmol/l | Stosowanie EPA (1800 mg dziennie) | Nagły zgon sercowy, zawał serca zarówno zakończony, jak i niezakończony zgonem oraz inne zdarzenia nieprowadzące do zgonu, takie jak niestabilna dławica piersiowa, angioplastyka, stentowanie lub pomostowanie tętnic wieńcowych | Redukcja o 19% ($p = 0,001$) |
| Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia ⁽⁴⁹⁾ | 8179 osób z udokumentowaną chorobą układu sercowo-naczyniowego lub cukrzycą i innymi czynnikami ryzyka, które miały dobrze kontrolowane stężenie cholesterolu frakcji LDL za pomocą statyny oraz podwyższone stężenie triglicerydów | Stosowanie EPA (2 \times 2 g dziennie) | Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca niezakończony zgonem, udar mózgu niezakończony zgonem, rewaskularyzacja naczyń wieńcowych lub niestabilna dławica piersiowa | Redukcja o 25% (RR 0,75; 95% CI 0,68–0,83) |

CI – confidence interval, przedział ufności; LDL – low-density lipoprotein, lipoproteiny o niskiej gęstości; NYHA – New York Heart Association; RR – relative risk, ryzyko względne.

Tab. 1. Zestawienie badań klinicznych dotyczących wpływu kwasów tłuszczowych omega-3 na ryzyko sercowo-naczyniowe

zajścia zdarzenia, w porównaniu z grupą przyjmującą placebo było o 25% niższe, co odpowiada bezwzględnej różnicy 4,8 punktu procentowego między grupami – 17,2% pacjentów w grupie otrzymującej EPA vs 22% pacjentów w grupie otrzymującej placebo (RR 0,75; 95% CI 0,68–0,83). Warto też zauważyć, że pozytywny efekt wynikający ze stosowania EPA zaczynał się pojawiać dopiero po około roku obserwacji, co można wywnioskować z krzywych Kaplana–Meiera obrazujących częstość występowania incydentów sercowo-naczyniowych. Wyraźne rozdzielanie

tych krzywych nastąpiło zaś dopiero po 2 latach podawania EPA, co wskazuje na potrzebę upłynięcia pewnego czasu do osiągnięcia pozytywnego efektu przyjmowania EPA⁽⁴⁹⁾ (tab. 1). Jak widać, w wymienionych badaniach skuteczność kwasów tłuszczowych omega-3 w obniżeniu ryzyka sercowo-naczyniowego nie została jednoznacznie określona. W kilku pracach wskazano na ich pozytywny wpływ, w większości przeważał jednak brak wpływu na ryzyko sercowo-naczyniowe. Dotyczące tego efektu wyniki metaanaliz również są rozbieżne. W dwóch

z nich nie wykazano go lub był on niewielki^(50,51). Natomiast w jednej z nowszych metaanaliz, z października 2019 roku, stwierdzono, że kwasy tłuszczowe omega-3 zmniejszają ryzyko sercowo-naczyniowe, co może mieć związek z uwzględnieniem nowszych badań, wskazujących na korzyści ze stosowania kwasów tłuszczowych omega-3. W tej metaanalizie zwrócono też uwagę na fakt, że wpływ stosowania kwasów tłuszczowych omega-3 na zmniejszenie ryzyka sercowo-naczyniowego wydaje się pozostawać w liniowej zależności z przyjmowaną dawką⁽⁵²⁾. Być może w większości starszych badań przyjmowana dawka, która często wynosiła 1 g dziennie lub oscylowała w okolicy tej wartości, była zbyt mała, by wieloczynnikowe działanie kwasów tłuszczowych omega-3 na nasz organizm mogło się w pełni rozwinąć. Możliwe również, że odgrywały w tym rolę inne czynniki środowiskowe czy nawet genetyczne. Zagadnienie to wymaga wyjaśnienia w dalszych badaniach klinicznych. Warto też zwrócić uwagę na fakt stosowania różnych preparatów kwasów tłuszczowych omega-3, takich jak ich mieszaniny, czyste postacie bądź estry, co także mogło mieć istotny wpływ na ostateczne wyniki poszczególnych analiz.

PODSUMOWANIE

Pomimo wielu badań klinicznych dotyczących wpływu kwasów tłuszczowych omega-3 na ryzyko sercowo-naczyniowe zagadnienie to nie zostało jak dotąd w pełni wyjaśnione. Również niezwykle wielokierunkowy mechanizm ich działania w niektórych kwestiach pozostaje niejasny, lecz niewątpliwie wywierają one hamujący wpływ na ścieżki rozwoju patologii chorób układu sercowo-naczyniowego. Dodatkowo sprawę komplikują pojawiające się od czasu do czasu doniesienia na temat nowych aspektów oddziaływania kwasów tłuszczowych omega-3 na organizm człowieka. Do momentu publikacji wyników badania REDUCE-IT efektywność kwasów tłuszczowych omega-3 w badaniach klinicznych okazywała się w większości przypadków (poza badaniem GISSI-Prevenzione trial oraz badaniem JELIS) rozczarowująca i nie spełniała pokładanych w niej oczekiwań, wynikających głównie z badań obserwacyjnych populacji, których dieta była bogata w kwasy tłuszczowe omega-3 pochodzące z ryb. Jeśli jednak skuteczność ich działania, zwłaszcza w większej dawce, znajdzie potwierdzenie w kolejnych badaniach klinicznych, będzie to bardzo obiecująca perspektywa w leczeniu chorób układu sercowo-naczyniowego w ramach prewencji zarówno pierwotnej, jak i wtórnej. Warto wspomnieć w tym miejscu o przewadze kwasów tłuszczowych omega-3 zawartych w preparatach farmaceutycznych nad tymi, które pochodzą z mięsa ryb. Jak powszechnie wiadomo, ryby morskie zawierają w sobie nieznaczne ilości metali ciężkich. Zwiększone spożycie ryb prowadzi automatycznie do zwiększenia podaży zawartych w nich wspomnianych toksycznych związków. Kumulują się one w organizmie, co w pewnym momencie może doprowadzić do zaburzenia homeostazy. Bardzo istotny jest również fakt braku odnotowywania w przedstawionych badaniach klinicznych istotnych działań niepożądanych, które mogłyby zmuszać do przerywania terapii lub obierania innej ścieżki leczenia już przy początkowym wyborze metody kuracji. Na podstawie obecnej literatury konieczne

naależy wspomnieć, że preparaty zawierające kwasy tłuszczowe omega-3, aby wykazywały działanie uchwytne klinicznie, muszą być stosowane w dawkach terapeutycznych, a nie suplementacyjnych, tj. 1,8 g w przypadku estrów i 4 g w przypadku mieszaniny kwasów tłuszczowych omega-3, w suplementach diety dawki te wynoszą zaś zwykle 100–150 mg EPA i/lub DHA. Wydaje się, że w połączeniu z tradycyjną terapią oraz z innymi nowoczesnymi lekami przeznaczonymi do stosowania w chorobach układu sercowo-naczyniowego, takimi jak np. inhibitory acylotransferazy acylo-CoA:cholesterol, inhibitory acylotransferazy acylo-CoA:diacylglicerol 1 czy oligonukleotydy antysensowne, kwasy tłuszczowe omega-3 mogą stanowić istotną opcję terapeutyczną dla chorych obciążonych podwyższonym ryzykiem sercowo-naczyniowym, szczególnie w prewencji wtórnej.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

Piśmiennictwo

1. Roth GA, Johnson C, Abajobir A et al.: Global, regional, and national burden of cardiovascular diseases for 10 causes, 1990 to 2015. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70: 1–25.
2. Okopień B, Bułdak Ł, Boldys A: Benefits and risks of the treatment with fibrates – a comprehensive summary. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2018; 11: 1099–1112.
3. Bang HO, Dyerberg J, Hjorne N: The composition of food consumed by Greenland Eskimos. *Acta Med Scand* 1976; 200: 69–73.
4. Grupa Robocza do spraw leczenia dyslipidemii Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) oraz Europejskiego Towarzystwa Badań nad Miazdżycą (EAS): Wytyczne ESC/EAS dotyczące postępowania w dyslipidemiach: jak dzięki leczeniu zaburzeń lipidowych obniżyć ryzyko sercowo-naczyniowe (2019). Available from: https://www.mp.pl/kardiologiapolska/static/pdf/KP-Wytyczne_dyslipidemie.pdf.
5. Botham KM, Mayes PA: Lipidy o znaczeniu fizjologicznym. In: Rodwell VW, Bender DA, Botham KM et al. (eds.): *Biochemia Harpera* ilustrowana. 7th ed., Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2018: 263–354.
6. Bannenberg G, Serhan CN: Specialized pro-resolving lipid mediators in the inflammatory response: an update. *Biochim Biophys Acta* 2010; 1801: 1260–1273.
7. Arterburn LM, Hall EB, Oken H: Distribution, interconversion, and dose response of n-3 fatty acids in humans. *Am J Clin Nutr* 2006; 83 Suppl 6: 1467S–1476S.
8. Simopoulos AP: The omega-6/omega-3 fatty acid ratio, genetic variation, and cardiovascular disease. *Asia Pac J Clin Nutr* 2008; 17 Suppl 1: 131–134.
9. Patterson E, Wall R, Fitzgerald GF et al.: Health implications of high dietary omega-6 polyunsaturated fatty acids. *J Nutr Metab* 2012; 2012: 539426.
10. Simopoulos AP: An increase in the omega-6/omega-3 fatty acid ratio increases the risk for obesity. *Nutrients* 2016; 8: 128.
11. Mason RP, Jacob RE, Shrivastava S et al.: Eicosapentaenoic acid reduces membrane fluidity, inhibits cholesterol domain formation, and normalizes bilayer width in atherosclerotic-like model membranes. *Biochim Biophys Acta* 2016; 1858: 3131–3140.
12. Ma DWL, Seo J, Switzer KC et al.: n-3 PUFA and membrane microdomains: a new frontier in bioactive lipid research. *J Nutr Biochem* 2004; 15: 700–706.

13. Mizia-Stec K, Haberk M: Układ sercowo-naczyniowy. In: Zahorska-Markiewicz B, Małecka-Tendera E, Olszanecka-Glinianowicz M et al. (eds.): Patofizjologia kliniczna. 2nd ed., Edra Urban & Partner, Wrocław 2017: 103–166.
14. Ridker PM, Everett BM, Thuren T et al.; CANTOS Trial Group: Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med* 2017; 377: 1119–1131.
15. Simopoulos AP: Omega-3 fatty acids in inflammation and autoimmune diseases. *J Am Coll Nutr* 2002; 21: 495–505.
16. Zhang MJ, Spite M: Resolvins: anti-inflammatory and proresolving mediators derived from omega-3 polyunsaturated fatty acids. *Annu Rev Nutr* 2012; 32: 203–227.
17. Puglisi MJ, Hastly AH, Saraswathi V: The role of adipose tissue in mediating the beneficial effects of dietary fish oil. *J Nutr Biochem* 2011; 22: 101–108.
18. Satoh-Asahara N, Shimatsu A, Sasaki Y et al.: Highly purified eicosapentaenoic acid increases interleukin-10 levels of peripheral blood monocytes in obese patients with dyslipidemia. *Diabetes Care* 2012; 35: 2631–2639.
19. Zhao YT, Shao L, Teng LL et al.: Effects of n-3 polyunsaturated fatty acid therapy on plasma inflammatory markers and N-terminal pro-brain natriuretic peptide in elderly patients with chronic heart failure. *J Int Med Res* 2009; 37: 1831–1841.
20. Kiecolt-Glaser JK, Belury MA, Andridge R et al.: Omega-3 supplementation lowers inflammation in healthy middle-aged and older adults: a randomized controlled trial. *Brain Behav Immun* 2012; 26: 988–995.
21. Schmidt EB, Pedersen JO, Varming K et al.: n-3 fatty acids and leukocyte chemotaxis. Effects in hyperlipidemia and dose-response studies in healthy men. *Arterioscler Thromb* 1991; 11: 429–435.
22. Baker EJ, Yusof MH, Yaqoob P et al.: Omega-3 fatty acids and leukocyte-endothelium adhesion: novel anti-atherosclerotic actions. *Mol Aspects Med* 2018; 64: 169–181.
23. Kjeldsen SE: Hypertension and cardiovascular risk: general aspects. *Pharmacol Res* 2018; 129: 95–99.
24. Colussi G, Catena C, Novello M et al.: Impact of omega-3 polyunsaturated fatty acids on vascular function and blood pressure: relevance for cardiovascular outcomes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2017; 27: 191–200.
25. Borghi C, Cicero AFG: Omega-3 polyunsaturated fatty acids: their potential role in blood pressure prevention and management. *Heart Int* 2006; 2: 98.
26. Calvo MJ, Martínez MS, Torres W et al.: Omega-3 polyunsaturated fatty acids and cardiovascular health: a molecular view into structure and function. *Vessel Plus* 2017; 1: 116–128.
27. Larson MK, Tormoen GW, Weaver LJ et al.: Exogenous modification of platelet membranes with the omega-3 fatty acids EPA and DHA reduces platelet procoagulant activity and thrombus formation. *Am J Physiol Cell Physiol* 2013; 304: C273–C279.
28. 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: 1671–1678.
29. Leaf A, Kang JX, Xiao YF et al.: Clinical prevention of sudden cardiac death by n-3 polyunsaturated fatty acids and mechanism of prevention of arrhythmias by n-3 fish oils. *Circulation* 2003; 107: 2646–2652.
30. Christensen JH, Schmidt EB: Autonomic nervous system, heart rate variability and n-3 fatty acids. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2007; 8 Suppl 1: S19–S22.
31. Moertl D, Hammer A, Steiner S et al.: Dose-dependent effects of omega-3-polyunsaturated fatty acids on systolic left ventricular function, endothelial function, and markers of inflammation in chronic heart failure of nonischemic origin: a double-blind, placebo-controlled, 3-arm study. *Am Heart J* 2011; 161: 915.e1–915.e9.
32. Oikonomou E, Vogiatzi G, Karlis D et al.: Effects of omega-3 polyunsaturated fatty acids on fibrosis, endothelial function and myocardial performance, in ischemic heart failure patients. *Clin Nutr* 2019; 38: 1188–1197.
33. Nichols GA, Philip S, Reynolds K et al.: Increased cardiovascular risk in hypertriglyceridemic patients with statin-controlled LDL cholesterol. *J Clin Endocrinol Metab* 2018; 103: 3019–3027.
34. Ganda OP, Bhatt DL, Mason RP et al.: Unmet need for adjunctive dyslipidemia therapy in hypertriglyceridemia management. *J Am Coll Cardiol* 2018; 72: 330–343.
35. Balk EM, Lichtenstein AH, Chung M et al.: Effects of omega-3 fatty acids on serum markers of cardiovascular disease risk: a systematic review. *Atherosclerosis* 2006; 189: 19–30.
36. Kastelein JJP, Maki KC, Susekov A et al.: Omega-3 free fatty acids for the treatment of severe hypertriglyceridemia: the EpanoVa fOr Lowering Very high triglyceridEs (EVOLVE) trial. *J Clin Lipidol* 2014; 8: 94–106.
37. Bays HE, 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.
38. Jacobson TA, Glickstein SB, Rowe JD et al.: Effects of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid on low-density lipoprotein cholesterol and other lipids: a review. *J Clin Lipidol* 2012; 6: 5–18.
39. Pizzini A, Lunger L, Demetz E et al.: The role of omega-3 fatty acids in reverse cholesterol transport: a review. *Nutrients* 2017; 9: 1099.
40. Zhang Y, Zhuang P, He W et al.: Association of fish and long-chain omega-3 fatty acids intakes with total and cause-specific mortality: prospective analysis of 421 309 individuals. *J Intern Med* 2018; 284: 399–417.
41. Rees K, Takeda A, Martin N et al.: Mediterranean-style diet for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 3: CD009825.
42. Jayedi A, Shab-Bidar S, Eimeri S et al.: Fish consumption and risk of all-cause and cardiovascular mortality: a dose-response meta-analysis of prospective observational studies. *Public Health Nutr* 2018; 21: 1297–1306.
43. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. *Lancet* 1999; 354: 447–455. Erratum in: *Lancet* 2001; 357: 642. Erratum in: *Lancet* 2007; 369: 106.
44. Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R et al.; GISSI-HF Investigators: Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 1223–1230.
45. Kromhout D, Giltay EJ, Geleijnse JM; Alpha Omega Trial Group: n-3 fatty acids and cardiovascular events after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2010; 363: 2015–2026.
46. ORIGIN Trial Investigators; Bosch J, Gerstein HC, Dagenais GR et al.: n-3 fatty acids and cardiovascular outcomes in patients with dysglycemia. *N Engl J Med* 2012; 367: 309–318.
47. Manson JE, Cook NR, Lee IM et al.; VITAL Research Group: Marine n-3 fatty acids and prevention of cardiovascular disease and cancer. *N Engl J Med* 2019; 380: 23–32.
48. Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M et al.; Japan EPA lipid intervention study (JELIS) Investigators: Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet* 2007; 369: 1090–1098. Erratum in: *Lancet* 2007; 370: 220.
49. Bhatt DL, Steg PG, Miller M et al.; REDUCE-IT Investigators: Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 2019; 380: 11–22.
50. Aung T, Halsey J, Kromhout D et al.; Omega-3 Treatment Trialists' Collaboration: Associations of omega-3 fatty acid supplement use with cardiovascular disease risks: meta-analysis of 10 trials involving 77 917 individuals. *JAMA Cardiol* 2018; 3: 225–234.
51. Abdelhamid AS, Brown TJ, Brainard JS et al.: Omega-3 fatty acids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 7: CD003177.
52. Hu Y, Hu FB, Manson JE: Marine omega-3 supplementation and cardiovascular disease: an updated meta-analysis of 13 randomized controlled trials involving 127 477 participants. *J Am Heart Assoc* 2019; 8: e013543.