

## **POLIENOWE KWASY TŁUSZCZOWE Z RODZINY n-3 W PROFILAKTYCE I LECZENIU CHOROÓB UKŁADU KRĄŻENIA**

**Elżbieta Bartnikowska**

Szkoła Główna Gospodarstwa Wiejskiego  
Wydział Nauk o Żywieniu Człowieka i Konsumpcji  
elzbieta.bartnikowska@neostrada.pl

### **Streszczenie**

Choroby układu krążenia są główną przyczyną przedwczesnych zgonów w większości krajów rozwiniętych gospodarczo. Zebrano wiele dowodów, że niektóre cechy stylu życia dotyczące diety, aktywności fizycznej i palenia papierosów ogrywają ważną rolę w rozwoju chorób układu krążenia, a czynniki te wchodzi w interakcje w bardzo złożony sposób. Interwencje dietetyczne przynoszą wiele korzyści w zapobieganiu wystąpieniu chorób układu krążenia oraz nagłej śmierci sercowej u pacjentów ze stwierdzoną chorobą układu krążenia. Obejmują one m.in. zredukowanie spożycia kwasów tłuszczowych nasyconych oraz zwiększenie spożycia polienowych kwasów tłuszczowych, n-3, a także zwiększenie spożycia owoców, warzyw i przetworów zbożowych z całego ziarna.

Spożycie kwasów tłuszczowych z rodziny n-3 w krajach rozwiniętych gospodarczo jest niedostateczne w porównaniu z rekomendacjami żywieniowymi. Długołańcuchowe polienowe kwasy eikozapentaenowy i dokozaheksaenowy (n-3) normalizują nieprawidłowy profil lipidów osocza, zmniejszają wartości ciśnienia tętniczego, częstość akcji serca, agregację płytek krwi i procesy krzepnięcia oraz zapobiegają nagłej śmierci sercowej.

Głównym celem pracy jest omówienie fizjologicznych efektów PUFA, n-3 szczególnie istotnych w profilaktyce i leczeniu chorób układu krążenia.

**Słowa kluczowe:** choroby układu krążenia, dieta, rekomendacje żywieniowe, polienowe kwasy tłuszczowe z rodziny omega 3

### **POLYUNSATURATED FATTY ACIDS n-3 IN THE PREVENTION AND TREATMENT OF CARDIOVASCULAR DISEASE**

#### **Summary**

Cardiovascular disease is the major cause of premature death in the most of developed countries. There is a wealth of evidence that certain lifestyles related to diet, physical activity and tobacco smoking play an important role as causes of cardiovascular disease and all these factors interact with each other in a rather complex way. Dietary interventions are highly

effective in the prevention of cardiovascular disease as well as recurrent events in patients with established cardiovascular disease. Reducing saturated fat intake and increasing polyunsaturated fatty acids, n-3 intake as well as increasing the consumption of fruit, vegetables and grains are the main dietary changes recommended to decrease the risk factors of cardiovascular disease. The intake of polyunsaturated fatty acids in industrialized countries is insufficient in comparison to dietary recommendations. Long chain fatty acids from omega 3 family – eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid normalize serum lipid concentration, decrease blood pressure, heart rhythm and platelet aggregation and protect from fatal cardiovascular events.

The main objective of this paper is the discussion of physiological effect of PUFA, n-3 especially important in the prevention and treatment of cardiovascular disease.

**Key words:** cardiovascular disease, diet, dietary recommendations, polyunsaturated fatty acids from omega 3 family

### WSTĘP

W połowie ubiegłego wieku odnotowano znaczny wzrost występowania chorób układu krążenia na świecie. Obecnie, mimo zahamowania wzrostu umieralności z powodu chorób układu krążenia (zawał serca, udar mózgu), pozostają one w dalszym ciągu główną przyczyną chorobowości, inwalidztwa oraz przedwczesnej umieralności w bogatych krajach rozwiniętych gospodarczo, a także w coraz większym stopniu zaczynają dotyczyć ubogich krajów rozwijających się.

W Polsce w 2010 roku z powodu chorób układu krążenia zmarło 80 544 mężczyzn i 91 429 kobiet. Warto podkreślić, że co trzeci zgon wśród mężczyzn i co 10 zgon wśród kobiet z powodu chorób układu krążenia dotyczył osób poniżej 64 roku życia, co oznacza, że w Polsce co roku ponad 30 000 zgonów z powodu chorób układu krążenia to zgony przedwczesne [Broda i in. 2015].

Wyniki wielu badań podstawowych, epidemiologicznych i klinicznych wykazały jednoznacznie, że główną przyczyną rozwoju chorób układu krążenia są zmiany miażdżycowe. Powstawanie zmian miażdżycowych jest reakcją ściany naczynia na powtarzające się działanie czynników mechanicznych, chemicznych, toksycznych, wirusowych lub immunologicznych, inicjujących uszkodzenie śródbłonna naczynia. Płytki miażdżycowe poprzez utrudnienie dopływu krwi w największym stopniu przyczyniają się do wystąpienia klinicznych objawów choroby niedokrwiennej (nazywanej często chorobą wieńcową) i zawału mięśnia sercowego, udaru mózgu oraz niedokrwienia kończyn dolnych.

Do powstawania i progresji zmian miażdżycowych w istotny sposób przyczyniają się czynniki ryzyka, tj. czynniki, których obecność w organizmie bądź w otoczeniu człowieka istotnie zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia choroby. Wśród czynników ryzyka miażdżycy można wyróżnić grupę tych, które nie podlegają modyfikacji (np. uwarunkowania genetyczne, płeć, wiek), oraz czynniki, które można modyfikować (np. mała aktywność fizyczna, nieprawidłowy sposób żywienia, palenie papierosów, distres).

### **Zmiany sposobu żywienia – przyczyna chorób cywilizacyjnych**

W całodobowej racji pokarmowej człowieka prehistorycznego tłuszcze ogółem dostarczały ok. 21-22% energii, białka – ok. 33%, a węglowodany – ok. 46% i taka struktura spożycia utrzymywała się do początku XIX wieku. Warto dodać, że od czasów prehistorycznych do początku XIX wieku spożycie włókna pokarmowego sięgało 100-150 g/dobę, sodu – ok. 690 mg/dobę, wapnia – 1500-2000 mg/dobę, cholesterolu – ok. 520 mg/dobę, witaminy C – ok. 440 mg/dobę, a proporcja polienowych kwasów tłuszczowych (ang. *Polyunsaturated Fatty Acids*, PUFA) z rodziny omega 6 (PUFA n-6) do polienowych kwasów tłuszczowych z rodziny omega 3 (PUFA n-3) była jak 1:1 [Simopoulos 1998].

Postęp w pozyskiwaniu nowych źródeł żywności i jej przetwarzaniu oraz zmiany stylu życia, w tym sposobu żywienia, stały się przyczyną dużych zmian w strukturze spożycia żywności. Szacuje się, że obecnie w diecie społeczeństw krajów rozwiniętych gospodarczo tłuszcze dostarczają ok. 30-40% energii, a wartość proporcji PUFA, n-6/PUFA, n-3 wynosi od ok. 10:1 do ok. 25:1 [Simopoulos 1991; Drevon 1992]. Ponadto drastycznie zmniejszyło się spożycie włókna pokarmowego, wapnia i witaminy C, natomiast zwiększyło się kilkakrotnie spożycie sodu.

Organizm człowieka przez wiele tysięcy lat adaptował się do stylu życia uwarunkowanego czynnikami środowiskowymi, w tym do struktury diety. Można zatem przypuszczać, że nasilenie występowania tzw. „dietozależnych chorób cywilizacyjnych”, w tym chorób układu krążenia, jest w dużym stopniu konsekwencją spożywania żywności wysoko oczyszczonej i przetworzonej, o składzie zmienionym w porównaniu z produktami naturalnymi, a także małej aktywności fizycznej. Potwierdzeniem tych przypuszczeń mogą być wyniki pierwszych międzynarodowych, prospektywnych badaniach żywieniowych Seven Countries Study, w których stwierdzono, że występują istotne statystycznie dodatnie korelacje między spożyciem tłuszczów nasyconych a zapadalnością oraz umieralnością z powodu choroby niedokrwiennej i zawału serca; ujemne (odwrotne) korelacje stwierdzono natomiast między spożyciem polienowych kwasów tłuszczowych ogółem i występowaniem chorób

układu krążenia. W badaniu tym nie oceniano, czy spożycie PUFA, n-3 jest powiązane z występowaniem choroby niedokrwiennej i zawału serca [Keys i in. 1986].

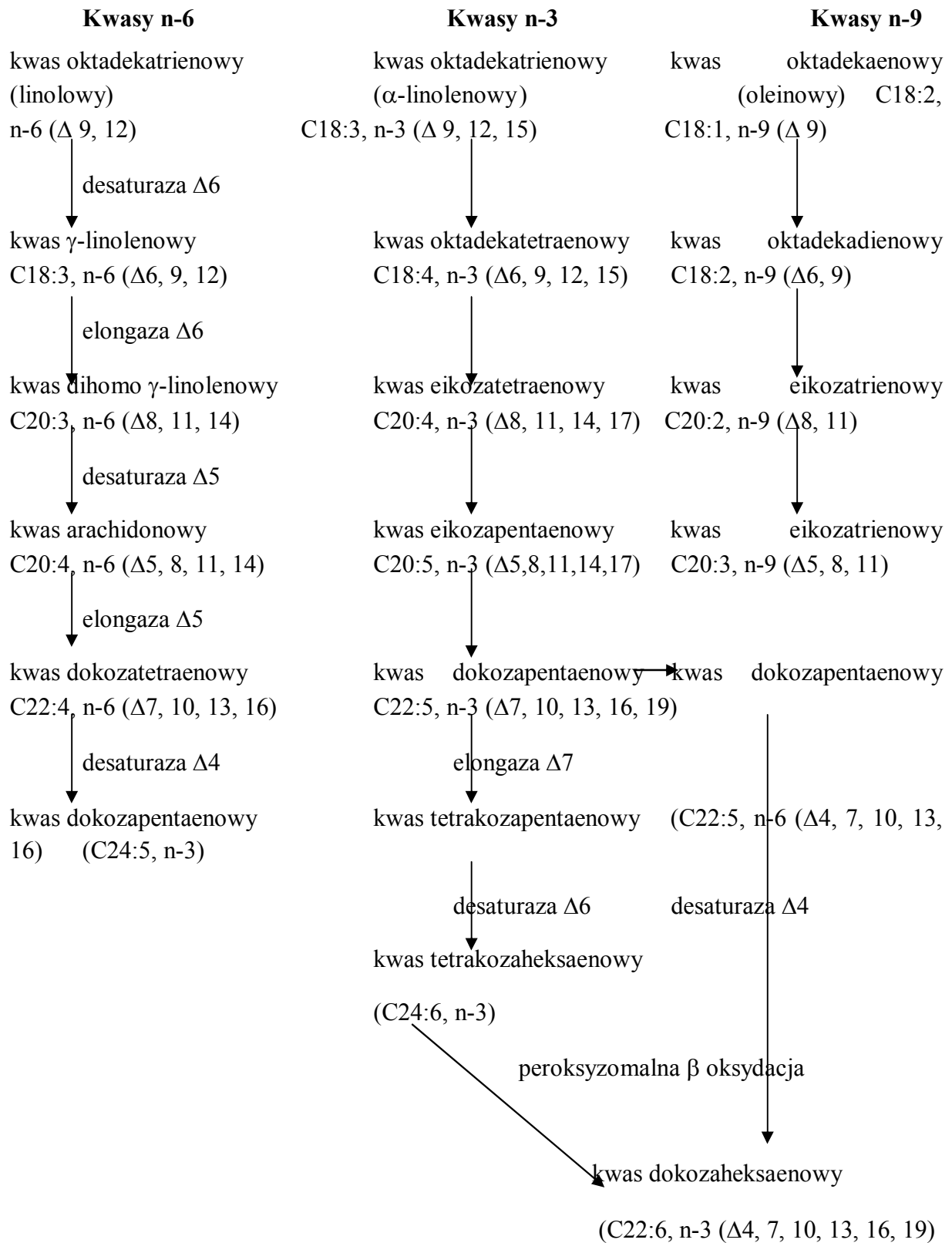
Nieprawidłowy sposób żywienia indukuje zaburzenia metaboliczne, które w istotny sposób przyczyniają się do rozwoju miażdżycy. Ich przykładem może być zbyt duże pobranie energii z całodobową racją pokarmową, które jest przyczyną wystąpienia nadwagi/otyłości i rozwoju zespołu metabolicznego. Z kolei higieniczny styl życia, w tym prawidłowy sposób żywienia, jest najlepszym sposobem zapobiegania miażdżycy i jej powikłaniom, a zachowanie zaleceń dietetycznych jest ponadto warunkiem koniecznym dla uzyskania pożądanego efektu leczenia.

W setkach badań żywieniowych zebrano wystarczająco dużo dowodów, że polienowe kwasy tłuszczowe z rodziny n-3, szczególnie te o długim łańcuchu węglowodorowym i dużej liczbie wiązań podwójnych w cząsteczce, tj. kwas eikozapentatenowy (C20:5, n-3 – EPA) i dokozaheksaenowy (C22:6, n-3 – DHA), są najbardziej efektywne w zapobieganiu chorobom układu krążenia oraz zmniejszaniu nasilenia ich objawów klinicznych.

#### **Przemiany kwasów tłuszczowych w organizmie człowieka**

W przemianach metabolicznych organizm wykorzystuje głównie kwasy tłuszczowe dostarczane z pożywieniem, ale ponadto hepatocyty i adipocyty oraz komórki nerek, mózgu, płuc i gruczołu mlekowego mogą także syntetyzować kwasy tłuszczowe.

Desaturazy obecne w organizmie człowieka mogą wprowadzać wiązanie podwójne w cząsteczce kwasu nasyconego przy węglu 9 (licząc od grupy metylowej), natomiast brakuje desaturaz wprowadzających wiązanie podwójne w cząsteczce kwasu przy węglu 3 i 6, licząc od grupy metylowej. Z tego względu macierzyste polienowe kwasy tłuszczowe, tj. kwas linolowy (C18:2, n-6) i  $\alpha$ -linolenowy (C18:3, n-3), nie mogą być syntetyzowane i konieczne jest ich adekwatne dostarczenie z pożywieniem. Z tego powodu nazwano je niezbędnymi nienasyconymi kwasami tłuszczowymi (NNKT) [Michajlik, Bartnikowska 1999].



**Rysunek. 1.** Przemiany nienasyconych kwasów tłuszczowych w organizmie człowieka

*Transformation of unsaturated fatty acids in human organism*

W organizmie człowieka macierzyste kwasy tłuszczowe z rodziny n-6 i n-3 mogą być następnie przekształcane w procesie polegającym na naprzemiennym wprowadzaniu do cząsteczki kolejnych wiązań podwójnych przez desaturazy  $\Delta 6$ ,  $\Delta 5$  i  $\Delta 4$  oraz wydłużaniu łańcucha węglowodorowego o dwa dodatkowe atomy węgla przez elongazy, jak schematycznie przedstawiono na rysunku 1. Chociaż PUFA z rodziny n-6 i n-3 są metabolizowane przez identyczne systemy enzymatyczne, to jednak żaden z członków tych dwóch rodzin nie może być przekształcony w kwas należący do innej rodziny.

Składniki pożywienia mają największy wpływ na działanie desaturazy  $\Delta 6$ . Aktywatorami tego enzymu są: magnez, cynk, pirydoksyna oraz insulina, a inhibitorami: glikokortykoidy, katecholaminy, cholesterol, nienasycone kwasy tłuszczowe o konfiguracji *trans*, alkohol etylowy. Aktywność desaturazy  $\Delta 6$  zmniejszona jest również u osób na diecie ubogoenergetycznej oraz na diecie, która dostarcza zbyt mało białka, a także u osób starszych, w cukrzycy oraz w infekcjach wirusowych [Lamer-Zarawska 1995].

Zmniejszona aktywność desaturazy  $\Delta 5$  może być uwarunkowana genetycznie, jest również zmniejszona u dzieci urodzonych przedwcześnie. Brak desaturazy  $\Delta 4$  jest powodem zakłócenia wytwarzania DHA z EPA. Sytuacja taka występuje m.in. u wegetarian, u których stężenie DHA w osoczu jest bardzo niskie i nie można zwiększyć stężenia tego kwasu w osoczu, suplementując dietę wegetariańską kwasem  $\alpha$ -linolenowym.

U osób, u których aktywność desaturaz jest upośledzona, kwasy EPA i DHA (n-3) oraz kwas  $\gamma$ -linolenowy i arachidonowy (n-6) można uznać za niezbędne, czyli muszą być bezwzględnie dostarczane z pożywieniem.

### **Spożycie nienasyconych kwasów tłuszczowych z rodziny n-3 a choroby układu krążenia**

Populacją, która zwyczajowo spożywa najwięcej długołańcuchowych polienowych kwasów tłuszczowych z rodziny n-3 (EPA i DHA), są Eskimosi. Ich zwyczajowa całodobowa racja pokarmowa zawiera ok. 400 g ryb. Bang, Dyberg i Horn już w latach 70. ubiegłego wieku zwrócili uwagę, że u Eskimosów występowanie choroby niedokrwiennej i zawału serca jest niewielkie [Bang i in. 1976]. Zebrane dane epidemiologiczne dotyczą jednak populacji o niewielkiej liczebności, żyjącej w spartańskich warunkach, a ponadto średni czas życia Eskimosów jest znacznie krótszy niż populacji krajów zachodnich.

W większości badań eksperymentalnych na zwierzętach różnych gatunków (m.in. szczury, myszy, psy, świnie, małpy) wykazano, że suplementacja diety olejem rybim przeciwdziała rozwojowi indukowanych zmian miażdżycowych w ścianie aorty, nasileniu objawów choroby niedokrwiennej i wystąpieniu zawału mięśnia sercowego. U zwierząt

utrzymywanych na diecie z olejem rybim, po doświadczalnie wywołanym zawale serca stwierdzano, że przepływ krwi był utrzymywany w bardziej prawidłowych granicach a rozmiar doświadczalnie wywołanego zawału serca był mniejszy.

Pomimo ważności spostrzeżeń poczynionych na modelach zwierzęcych, nie można ich przenosić bezpośrednio na człowieka, z uwagi na to, że eksperymentalna miażdżycy u zwierząt indukowana jest w sposób drastyczny i bardzo szybko, u człowieka zaś rozwija się powoli, ponieważ dieta nie ma charakteru tak mocno aterogennego jak diety wykorzystywane w eksperymentach na zwierzętach.

Wyniki epidemiologicznych badań żywieniowych dotyczących powiązań między wielkością spożycia tłuszczów oraz profilem kwasów tłuszczowych pożywienia a występowaniem choroby niedokrwiennej i zawału serca na podłożu miażdżycowym nie są jednoznaczne. Spośród wielu, na dużą uwagę zasługują prace Wilett i Stampfera (2003), łączą one bowiem wielkość spożycia tłuszczów i profil kwasów tłuszczowych tradycyjnej diety różnych populacji z występowaniem choroby niedokrwiennej serca. W tradycyjnej diecie w Japonii tłuszcze ogółem dostarczają ok. 10% energii, w Finlandii – ok. 38%, a na Krecie – ok. 40% energii. Szacunki dotyczące zapadalności na chorobę niedokrwinną serca w przeliczeniu na 10 000 mieszkańców w ciągu 10 lat w tych populacjach wynoszą odpowiednio: 500, 3000 i 200. Wskazuje to, że bogata w monoenowe i polienowe kwasy tłuszczowe dieta śródziemnomorska stosowana zwyczajowo przez mieszkańców Krety jest korzystniejsza z punktu widzenia profilaktyki chorób układu krążenia niż tradycyjna niskotłuszczowa dieta japońska [Wilett, Stampfer 2003].

Od ponad 30 lat lekarze i specjaliści z zakresu żywienia człowieka są zainteresowani oceną możliwości wykorzystania polienowych kwasów tłuszczowych z rodziny n-3 zarówno w profilaktyce, jak i w leczeniu chorób układu krążenia. W piśmiennictwie co roku publikowane są setki badań z tego zakresu, podkreślić jednak należy, że zarówno wyniki badań randomizowanych, jak i kontrolowanych badań klinicznych dotyczące oceny powiązań między spożyciem ryb (i długołańcuchowych kwasów tłuszczowych EPA i DHA) a chorobą niedokrwinną i zawałem serca są nieliczne. Ponadto wyniki prospektywnych badań epidemiologicznych nie są jednoznaczne. W większości badań z tego zakresu wykryto, że wraz ze zwiększeniem spożycia ryb występowanie zgonów z powodu choroby niedokrwiennej i zawału serca ulega zmniejszeniu. Przykładem mogą być prace: Kromhouta i in. (1985; 1995), Yuana i in. (2001), Hu i in. (2002). Natomiast w innych pracach takich zależności nie udało się wykryć. Przykładem mogą być prace: Curba i Reeda (1985), Frasera i in. (1992), Ascherio i in. (1995), Oslera i in. (2003).

Jedną z przyczyn uzyskania przeciwnych wyników może być wybór populacji o zwiększonym ryzyku chorób układu krążenia albo populacji o niskim ryzyku tych chorób. Inną przyczyną odmiennych wyników może być wybór ryb do zestawiania codziennych racji pokarmowych – tłustych, o dużej zawartości długołańcuchowych polienowych kwasów tłuszczowych (EPA i DHA), albo chudych, o małej zawartości tych kwasów [Mozaffarian i in. 2003]. Kolejną przyczyną może być odmienny skład zwyczajowych racji pokarmowych, np. ich różny potencjał antyoksydacyjny.

W metaanalizie 13 kohortowych badań prospektywnych, obejmujących łącznie ponad 222 tysiące osób, ustalono, że spożycie jednego dania rybnego w ciągu tygodnia zmniejsza umieralność z powodu choroby niedokrwiennej i zawału serca o 15%, a zwiększenie spożycia ryb o 20 g/dobę zmniejsza umieralność z powodu choroby niedokrwiennej i zawału serca o 7%. [He i in. 2004].

We wszystkich szczegółowych kontrolowanych badaniach żywieniowych, w których oceniano spożycie długołańcuchowych polienowych kwasów tłuszczowych EPA i DHA, stwierdzano istotne statystycznie odwrotne zależności między spożyciem tych kwasów i występowaniem zgonów z powodu choroby niedokrwiennej i zawału serca. Przykładowo w ankietowym badaniu prospektywnym *Nurses' Health Study*, adresowanym do dyplomowanych pielęgniarek w wieku 30-55 lat, stwierdzono, że w grupie charakteryzującej się największym spożyciem polienowych kwasów tłuszczowych (PUFA dostarczały  $\geq 7,45\%$  energii w całodobowych racji pokarmowych i był duży udział kwasu  $\alpha$ -linolenowego w diecie) ryzyko wystąpienia objawów klinicznych choroby niedokrwiennej serca było o 25% mniejsze niż w grupie odznaczającej się niskim spożyciem polienowych kwasów tłuszczowych (PUFA dostarczały  $\leq 5\%$  energii w całodobowych racji pokarmowych i mały był udział kwasu  $\alpha$ -linolenowego w diecie). *Nurses' Health Study I* obejmowało kohortę 121 700 kobiet, a *Nurses' Health Study II* – kohortę 116 000 kobiet. Czas obserwacji obejmował łącznie 20 lat [Hu, Willet 2001; Oh i in. 2004].

Wyniki badania MRFIT (*Multiple Risk Factor Intervention Trial*) u 12 866 mężczyzn wskazywały, że duże spożycie ryb do pięciu porcji w tygodniu (do 664 mg EPA+DHA/dobę) zmniejszało o ok. 40% ryzyko choroby wieńcowej i chorób układu krążenia [Dolecek 1992]. W innych trwających ok. 30 lat obserwacjach Daviglius i in. (1997) stwierdzili, że ryzyko zawału serca było o ok. 40-50% mniejsze u Amerykanów, którzy dwa razy w tygodniu spożywali dania rybne (tj. średnio ok. 34 g ryb/dzień, czyli ok. 250-300 mg EPA+DHA/dobę), niż u tych, którzy dania rybne spożywali sporadycznie.



Wyniki badań klinicznych potwierdzają korzystne efekty kwasów EPA i DHA w leczeniu chorób układu krążenia. Przykładem może być *GISSI Prevenzione Trial* (1999) wykonane przez Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. Badaniem objęto 11 324 osoby, które przebyły zawał mięśnia sercowego. Wszyscy chorzy pozostawali pod opieką lekarską i zachęcano ich do pozostawania na diecie śródziemnomorskiej. Około połowa pacjentów suplementowała codziennie dietę preparatami farmaceutycznymi kwasów EPA + DHA w dawce 850-882 mg. Badania kontrolne wykonane po 3,5 roku wykazały, że wśród pacjentów suplementujących dietę kwasami EPA + DHA zgony z powodu chorób układu krążenia zmniejszyły się o ok. 30%, a incydenty nagłej śmierci sercowej – aż o 45%.

### **Mechanizmy ochronnego wpływu PUFA, n-3 na układ krążenia**

W rozwoju chorób układu krążenia istotne znaczenie ma płynność (elastyczność) błon krwinek czerwonych. Zależy ona przede wszystkim od wzajemnych proporcji w strukturze błony składników białkowych do lipidowych oraz cholesterolu do fosfolipidów, a także od proporcji kwasów nasyconych do nienasyconych w fosfolipidach i estrach cholesterolu oraz od długości łańcucha kwasów tłuszczowych, którymi zestryfikowane są fosfolipidy i cholesterol. Niedobór polienowych kwasów tłuszczowych w błonach erytrocytów prowadzi do wzrostu sztywności błon krwinek czerwonych, co w połączeniu z ich średnicą większą od średnicy naczyń włosowatych może być przyczyną zaburzeń w mikrokrażeniu.

Przy dużym spożyciu olejów rybich, EPA i DHA mogą zastąpić w błonach płytek krwi, erytrocytów, neutrofilów, monocytów oraz komórek wątroby kwas arachidonowy (n-6), co z kolei będzie determinować aktywność enzymów i receptorów związanych z błoną, a także typ cytokin wytwarzanych przez komórki układu leukocytarnego.

Polienowe kwasy tłuszczowe z rodziny n-3 przeciwdziałają rozwojowi miażdżycy i wystąpieniu jej powikłań wielokierunkowo. Najważniejsze kierunki działania polienowych kwasów tłuszczowych z rodziny n-3 obejmują:

- redukcję stężenia cholesterolu całkowitego i triglicerydów w osoczu,
- osłabienie procesów krzepnięcia i nasilenie procesów fibrylizy,
- zmniejszenie nasilenia odczynu zapalnego,
- zwolnienie oraz umiarowanie akcji serca.

## **Rola polienowych kwasów tłuszczowych w gospodarce lipidowej**

Pierwsze hipotezy dotyczące mechanizmów powstawania płytki miażdżycowej podali w roku 1842 von Rokitański (trombogenna hipoteza miażdżycy, tzw. teoria inkrustacji) i w roku 1874 Virchow (teoria metaboliczno-filtracyjna). Metaboliczno-filtracyjna teoria miażdżycy Virchowa opiera się na spostrzeżeniach, że głównymi składnikami płytki miażdżycowej są związki tłuszczowe, głównie cholesterol, oraz że stężenie cholesterolu w osoczu krwi u osób z klinicznymi objawami miażdżycy jest zwykle zwiększone.

Zaburzenia gospodarki lipidowej typu hiperlipidemii mogą mieć podłoże genetyczne, ale najczęściej powstają w wyniku długoterminowej nadmiernej podaży energii w codziennej racji pokarmowej oraz zbyt dużego spożycia tłuszczów nasyconych i cholesterolu, przy równoczesnym niedostatecznym spożyciu kwasów tłuszczowych monoenowych i polienowych, włókna pokarmowego, witamin o właściwościach antyoksydacyjnych i składników mineralnych wchodzących w skład enzymów zmiatających wolne rodniki tlenowe.

W licznych badaniach doświadczalnych na zwierzętach oraz w badaniach klinicznych u ludzi stwierdzono, że nienasycone kwasy tłuszczowe, w przeciwieństwie do kwasów tłuszczowych nasyconych, zmniejszają stężenie cholesterolu całkowitego w osoczu krwi. Działanie to jest znacznie bardziej widoczne u osób z hiperlipidemią niż u osób bez zaburzeń gospodarki lipidowej [Michajlik, Bartnikowska 1999].

Kwasy tłuszczowe wpływają na aktywność reduktazy  $\beta$ -hydroksymetyloglutarylo CoA (reduktaza HMG CoA) – enzymu kontrolującego proces syntezy cholesterolu. Kwasy tłuszczowe nasycone są aktywatorami reduktazy HMG CoA, a kwasy nienasycone, zarówno monoenowe, jak i polienowe, hamują ten enzym, zmniejszając więc syntezę cholesterolu w wątrobie. Odmienny wpływ kwasów tłuszczowych nasyconych i nienasyconych na reduktazę HMG CoA w największym stopniu odpowiada za ich różny wpływ na stężenie cholesterolu w osoczu.

U osób pozostających na diecie bogatej w PUFA, n-3 stężenie triglicerydów w osoczu jest zwykle mniejsze niż w populacjach, których zwyczajowa dieta dostarcza podobnych ilości tłuszczów, ale o znacznie mniejszym udziale PUFA, n-3, np. Eskimosi vs Duńczycy [Drevon 1992].

Polienowe kwasy tłuszczowe z rodziny n-3 hamują wiele enzymów biorących udział w syntezie lipidów i produkcji lipoprotein, np. acylotransferaza diacyloglicerolowa (enzym biorący udział w ostatnim etapie syntezy triglicerydów), fosfohydrolaza (katalizująca

włączenie kwasu fosfatydowego do cząsteczki diacyloglicerolu), acylotransferaza cholesterolowa (enzym odpowiedzialny za syntezę estrów cholesterolu w wątrobie).

U osób na diecie bogatej w PUFA, n-3 więcej cholesterolu przenoszone jest przez frakcję lipoprotein o dużej gęstości (ang. *High Density Lipoproteins* – HDL) aniżeli u osób na diecie ubogiej w kwasy z tej rodziny. Warto dodać, że lipoproteiny frakcji HDL dzięki apoproteinie E mogą wiązać się z receptorami dla LDL-i na powierzchni komórek i wyprowadzać z ich wnętrza nadmiar cholesterolu, co odpowiada za ich działanie przeciwmiażdżycowe.

U zdrowych osób poposiłkowe stężenia wolnych kwasów tłuszczowych w osoczu są mniejsze po spożyciu posiłku z olejem rybim niż po posiłku zawierającym kwasy tłuszczowe nasycone, a także po spożyciu analogicznej dawki oleju roślinnego bogatego w kwas linolowy (n-6). Wskazuje to, że PUFA, n-3 mogą ograniczać dostępność wolnych kwasów tłuszczowych dla syntezy triglicerydów i poprzez ten mechanizm ograniczać także produkcję lipoprotein o bardzo małej gęstości (LDL) w wątrobie.

Hipotriglicerydemiczny wpływ PUFA, n-3 obserwuje się również po zwiększeniu spożycia olejów rybich oraz po suplementacji diety preparatami długołańcuchowych kwasów tłuszczowych z rodziny n-3 (EPA i DHA). Po zaprzestaniu suplementacji diety kwasami EPA i DHA stężenie triglicerydów w osoczu stopniowo zwiększa się.

### **Wpływ polienowych kwasów tłuszczowych na procesy krzepnięcia i fibrylizy**

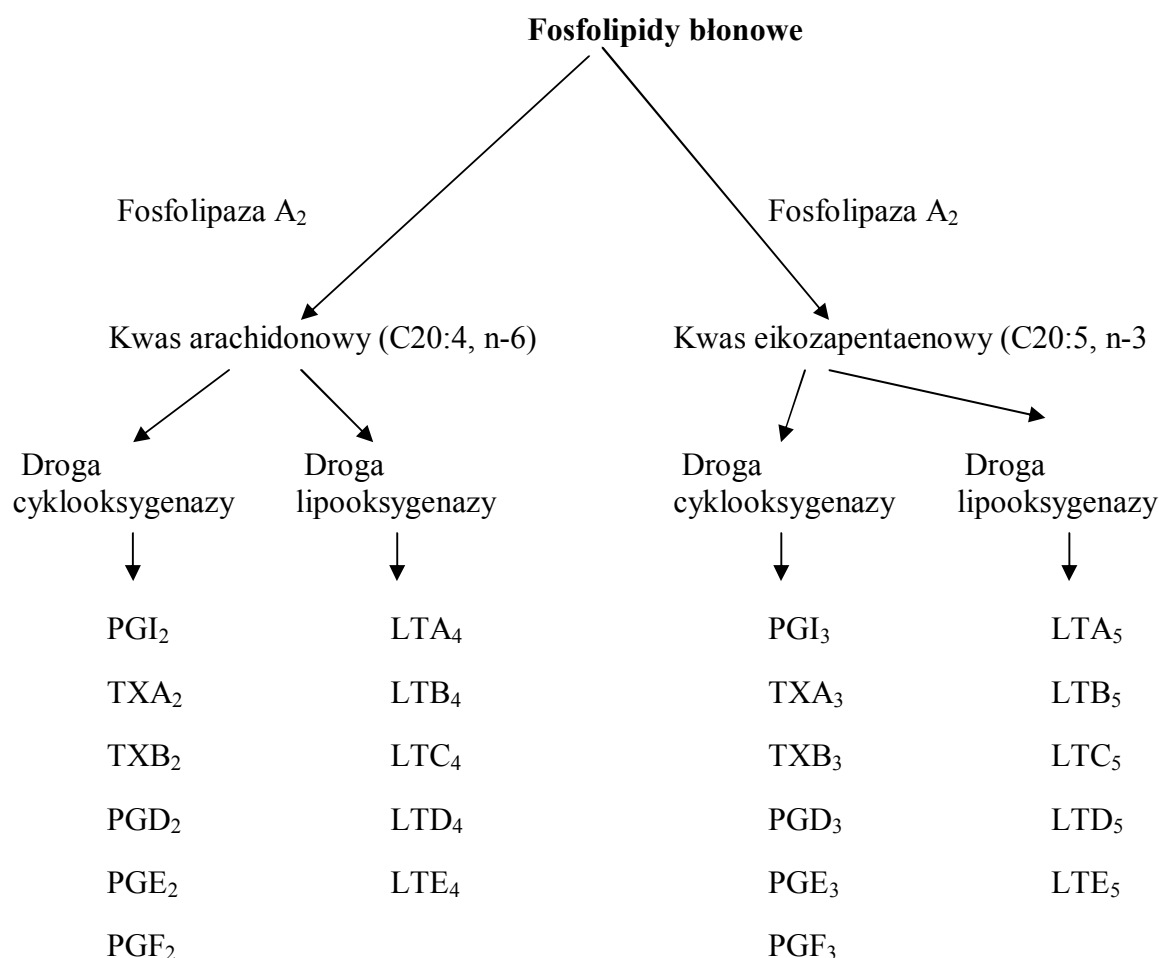
Procesy krzepnięcia (hemostazy) umożliwiają zatrzymanie krwawienia w przypadku uszkodzenia naczynia krwionośnego. Zależą one od licznych substancji występujących we krwi i w tkankach. Kluczowym etapem procesu krzepnięcia jest przemiana fibrynogenu (białka rozpuszczalnego w osoczu) w bardzo słabo rozpuszczalne włókna fibryny. Procesy fibrylizy natomiast umożliwiają zachowanie prawidłowego przepływu krwi w naczyniach krwionośnych dzięki rozszczepieniu włókienek fibryny na małe fragmenty.

Teoria inkrustacji von Rokitansky'ego zakłada, że przyczyną powstawania zakrzepu przyściennego i odkładania się włókienek fibryny jest agregacja płytek w świetle tętnic i ich adhezja do ściany naczynia. Komórki mięśniowe (miocyty) błony wewnętrznej tętnic gromadzą się na przyściennym zakrzepie, pokrywając go i tworząc płytkę miażdżycową. Agregacja płytek i ich adhezja do ściany naczynia stanowią punkt wyjścia dla tworzenia się zakrzepu tętniczego. Można zatem przypuszczać, że miażdżycy może powstawać w wyniku swoistego zakłócenia interakcji między płytkami i śródbłonkiem wyścielającym ścianę tętnicy. Z tego względu modyfikacje dietetyczne prowadzące do osłabienia procesów krzepnięcia mają istotne znaczenie zarówno w profilaktyce, jak i w leczeniu chorób układu krążenia na podłożu miażdżycowym.

Polienowe kwasy tłuszczowe są substratami dla syntezy eikozanoidów – związków, które wpływają na tzw. „grę naczyniową” (skurcz i rozkurcz ściany naczyń modulowane przepływem krwi), biorą udział w procesie krzepnięcia, a także pełnią rolę tzw. „hormonów tkankowych”, których działanie zależy od komórki docelowej, np. prostaglandyny.

Do eikozanoidów zaliczane są prostaglandyny z prostacyklinami i tromboksanami oraz leukotrieny. Prostacyliny i tromboksany powstają z kwasu arachidonowego (C20:4, n-6) i eikozapentaenowego (C20:5, n-3) przy udziale cyklooksygenazy, zaś leukotrieny – przy udziale lipooksygenazy (rysunek 2). W reakcjach katalizowanych przez cyklooksygenazę z kwasu arachidonowego (C20:4, n-6) powstają m.in. prostacyklina PGI<sub>2</sub>, która powoduje rozkurczanie ściany naczyń modulowane przepływem krwi, przez co obniża ciśnienie krwi oraz zmniejsza zdolność płytek do agregacji, zapobiegając tym samym powstawaniu zakrzepów przyściennych, oraz tromboksan TXA<sub>2</sub>, który nasila kurczenie się ściany naczyń oraz zwiększa agregację płytek krwi.

Z kwasu eikozapentaenowego (C20:5, n-3) powstają zaś: prostacyklina PGI<sub>3</sub>, która podobnie jak PGI<sub>2</sub>, rozkurcza ścianę naczyń oraz hamuje agregację płytek, a także tromboksan TXA<sub>3</sub>, który nie wpływa wyraźnie na agregację płytek krwi, a ponadto jest kompetycyjnym inhibitorem TXA<sub>2</sub>.



**Rysunek 2.** Wytwarzanie eikozanoidów z kwasu arachidonowego i eikozapentaenowego  
*Production of eicosanoids from arachidonic and eicosapentaenoic acid*

Polienowe kwasy tłuszczowe z rodziny n-3, szczególnie EPA i DHA, stymulują wytwarzanie prostaglandyny PGI<sub>3</sub> i hamują tromboksan TXA<sub>2</sub>, zatem bardzo silnie zmniejszają zdolność płytek krwi do agregacji, co wydłuża czas krwawienia i krzepnięcia [Sanders 1996]; zmniejszają również aktywność beta-tromboglobuliny, która jest wskaźnikiem aktywacji płytek.

Występowanie zgonów z powodu choroby niedokrwiennej i zawału mięśnia sercowego u Europejczyków i Amerykanów, Japończyków oraz u Eskimosów z Grenlandii wynosi odpowiednio ok. 45%, 12% i 7%, zaś w puli kwasów tłuszczowych płytek krwi tych populacji proporcje PUFA, n-6/PUFA, n-3 są następujące: 45; 12; 1 [Fernandes, Venkatraman 1993]. Za największe występowanie zgonów z powodu chorób układu krążenia w populacji Europejczyków i Amerykanów może zatem odpowiadać najmniejszy udział PUFA, n-3 w puli kwasów tłuszczowych płytek krwi i z tego względu najbardziej nasilone procesy

krzepnięcia. Z kolei za najmniejszy udział PUFA n-3 w puli kwasów tłuszczowych płytek krwi odpowiada niewielka ich podaż w codziennej diecie.

### **Polienowe kwasy tłuszczowe z rodziny n-3 i procesy zapalenia**

Zapalenie jest zespołem odczynów ogólnoustrojowych wywołanych drażniącymi bodźcami fizycznymi, chemicznymi lub biologicznymi. W odpowiedzi na zapalenie komórki układu odpornościowego (głównie pobudzone limfocyty i monocyty/makrofagi) oraz komórki tuczne i komórki śródbłonna naczyń krwionośnych wytwarzają mediatory odpowiedzi immunologicznej – hormonopodobne peptydy i niskocząsteczkowe białka – cytokiny oraz czynniki wzrostu, a także leukotrieny (należące do eikozanoidów). Cytokiny to mediatory odpowiedzi immunologicznej i zapalnej, zaś czynniki wzrostu to czynniki chemotaksji (ukierunkowanego ruchu komórek układu leukocytnego) i proliferacji komórek.

Na przebieg zapalenia i jego klasyczne objawy istotny wpływ ma skład polienowych kwasów tłuszczowych w fosfolipidach błon komórek układu leukocytnego. Od niego zależy bowiem typ eikozanoidów wytwarzanych przez komórki – z rodziny n-6 o silnych właściwościach prozapalnych, a z rodziny n-3 – o właściwościach prozapalnych znacznie mniej nasilonych.

Przy udziale lipooksygenazy z kwasu arachidonowego (C20:4, n-6) powstają leukotrieny serii 4, a z kwasu C20:5, n-3 – leukotrieny serii 5 (rysunek 2), uczestniczące w procesie zapalenia poprzez zwiększanie przepuszczalności naczyń oraz stymulowanie kumulacji leukocytów w ognisku zapalnym. Podkreślić należy, że działanie leukotrienów serii 5 wytwarzanych z EPA (C20:5, n-3) jest znacznie mniej nasilone niż leukotrienów serii 4 powstających z kwasu arachidonowego (C20:4, n-6), np. LTB<sub>5</sub> wykazuje ok. 1/10 chemotaktycznego działania LTB<sub>4</sub>.

Polienowe kwasy tłuszczowe z rodziny n-6 i z rodziny n-3 hamują proliferację limfocytów T, indukowaną zarówno za pomocą antygeny, jak i mitogenu. Efekt ten zależy od długości łańcucha i liczby podwójnych wiązań w cząsteczce kwasu; największe działanie w tym zakresie wywierają kwas dokozatetraenowy (C22:4, n-6) i DHA (C22:6, n-3). U osób zdrowych oraz u osób cierpiących na choroby o podłożu zapalnym obserwowano, że po suplementacji diety PUFA, n-3 zmniejsza się produkcja cytokin o działaniu prozapalnym, takich jak np. interleukina-1, czynniki martwicy nowotworów (TNF $\alpha$  i  $\beta$ ) oraz krwiotwórczych czynników wzrostu (białka stymulujące wytwarzanie krwinek szeregu leukocytnego w szpiku).

Mechanizmy, poprzez które PUFA, n-3 zmniejszają wytwarzanie cytokin, nie są dokładnie wyjaśnione, ale zebrano już wiele dowodów, że kwasy tłuszczowe działają na jądro

komórkowe, będąc naturalnymi ligandami (podstawnikami) receptorów z rodziny PPAR (ang. *Peroxisome Proliferator-Activated Receptor* – receptory aktywowane przez proliferatory peroksyzomów) – mogą więc wpływać na produkcję wielu białek biorących udział we wszystkich procesach metabolizmu lipidów, procesie zapalenia i innych.

Omówione działania PUFA, n-3 w procesie zapalenia i ich wpływ na procesy krzepnięcia i fibrylizy pozwalają przypuszczać, że suplementacja diety kwasami z tej rodziny, szczególnie EPA i DHA, powinna dać korzystne efekty u chorych po angioplastyce i założeniu pomostów aortalno-wieńcowych. Suplementowanie diety preparatami polienowych kwasów tłuszczowych z rodziny n-3 dla takich pacjentów jest rekomendowane, jednakże powinno być ustalane indywidualnie przez lekarza prowadzącego i monitorowane wskaźnikami laboratoryjnymi. Do decyzji lekarza należy wybór preparatu i jego dawki do suplementacji diety oraz ustalenie, w jakim czasie przed zabiegiem i po zabiegu należy wdrożyć suplementację diety kwasami z rodziny n-3, by mogła przynieść ona pożądane efekty.

Spostrzeżenia te dają również podstawę do zmian w postępowaniu dietetycznym w leczeniu wielu chorób, u podłoża których leży zapalenie, tzn. zwiększenia spożycia polienowych kwasów tłuszczowych z rodziny n-3. Pamiętać jednak należy, że nadmierne spożycie polienowych kwasów tłuszczowych z rodziny n-3 przez osoby zdrowe zamiast oczekiwanych korzyści może mieć skutki uboczne z powodu obniżenia naturalnej odporności organizmu oraz wydłużenia czasu krwawienia i krzepnięcia.

### **Polienowe kwasy tłuszczowe i ciśnienie tętnicze**

Jednym z głównych czynników ryzyka powikłań chorób układu krążenia na podłożu miażdżycowym (udar mózgu, zawał serca) jest nadciśnienie tętnicze. Modyfikacja diety jest istotnym elementem prewencji oraz terapii choroby nadciśnieniowej. U osób ze zwiększonymi wartościami ciśnienia tętniczego konieczne jest ograniczenie podaży sodu. W tym celu najbardziej rekomendowana jest dieta DASH (ang. *Dietary Approach to Stop Hypertension*), uboga w sód i z ograniczoną zawartością nasyconych kwasów tłuszczowych, bogata w owoce, warzywa, niskotłuszczowe przetwory z mleka.

Interpretacja wyników epidemiologicznych badań żywieniowych dotyczących wpływu spożycia ryb na wartości ciśnienia krwi jest kłopotliwa, z uwagi na to, że populacje, które zwyczajowo spożywają duże ilości ryb i produktów ze zwierząt morskich, zwykle spożywają dużo sodu, co w największym stopniu wpływa na powstawanie nadciśnienia tętniczego. Takie trudności nie występują, jeśli oceniany jest wpływ suplementowania diety preparatami kwasów EPA i DHA. Zwrócić należy jednak uwagę, że dawka kwasów EPA i DHA

w całodobowej racji pokarmowej suplementowanej preparatami farmaceutycznymi może być znacznie większa niż w diecie o dużym udziale dań rybnych. Takie badania spełniają zatem bardziej kryteria badań farmakologicznych niż żywieniowych [Iacono, Dougherty 1993].

Przykładem typowych epidemiologicznych obserwacji żywieniowych może być praca Pauletto i in. (1996). Oceniając wartości ciśnienia tętniczego u członków plemienia Bantu w Tanzanii, autorzy stwierdzili, że ci, którzy zamieszkiwali w pobliżu jeziora i zwyczajowo pozostawali na diecie o dużym udziale ryb, odznaczali się niższymi wartościami ciśnienia tętniczego w porównaniu z osobami mieszkającymi daleko od zbiorników wodnych, którzy pozostawali na typowej diecie wegetariańskiej.

Morris i in. (1993) dokonali metaanalizy 31 badań klinicznych, w których badano wpływ suplementacji diety polienowymi kwasami tłuszczowymi z rodziny n-3 z tłuszczów rybich na wartości ciśnienia tętniczego. Autorzy stwierdzili, że zwiększenie spożycia tłuszczów rybich (i PUFA, n-3) było powiązane z redukcją wartości ciśnienia tętniczego (zarówno skurczowego, jak i rozkurczowego). Jednakże tylko u osób z łagodnym nadciśnieniem obniżenie wartości ciśnienia tętniczego osiągnęło istotność statystyczną. Wielkość redukcji wartości ciśnienia tętniczego zależała ponadto od dawki spożywanych polienowych kwasów tłuszczowych z rodziny n-3. U osób, w diecie których podaż PUFA, n-3 nie przekraczała 3 g/dobę, odnotowano redukcję wartości ciśnienia skurczowego średnio o 1,3 mmHg, a ciśnienia rozkurczowego – średnio 0,7 mmHg. U osób dostarczających w całodobowej racji pokarmowej PUFA, n-3 w dawce 3,3-7 g odnotowano redukcję wartości ciśnienia skurczowego o średnio 2 mm Hg, a rozkurczowego – o średnio 1,6 mm Hg. Morris i in. (1993) wyliczyli, że średnio 1 g PUFA, n-3/dobę obniża wartość ciśnienia skurczowego średnio o 0,66 mmHg, a ciśnienia rozkurczowego – o średnio 0,35 mmHg.

Oleje rybne oprócz EPA i DHA zawierają jeszcze wiele innych substancji aktywnych biologicznie. W celu bardziej precyzyjnej oceny wpływu samych długołańcuchowych polienowych kwasów tłuszczowych z rodziny n-3 na wartości ciśnienia tętniczego w piśmiennictwie opublikowano wiele badań wykorzystujących do suplementowania diety preparaty farmaceutyczne kwasów EPA i DHA. Ich przykładem może być praca Prisco i in. (1998). Autorzy objęli badaniem 16 mężczyzn z samoistnym umiarkowanym nadciśnieniem tętniczym, bez zaburzeń gospodarki lipidowej i węglowodanowej (grupa badana) oraz 16 zdrowych mężczyzn, bez choroby nadciśnieniowej i innych zaburzeń metabolicznych (grupa kontrolna). Mężczyzn z grupy badanej i kontrolnej podzielono losowo na dwie podgrupy suplementujące dietę albo preparatami EPA + DHA w formie estrów etylowych w dawce 2,04 g EPA + 1,4 g DHA/dobę, albo oliwą z oliwek w dawce 4 g/dobę przez 2 miesiące.



Przed rozpoczęciem badania oraz po 2 miesiącach pozostawania na dietach suplementowanych, a także po 2 miesiącach po zaprzestaniu suplementacji u wszystkich mężczyzn oceniono wartości ciśnienia tętniczego poprzez jego ciągłe 24-godzinne monitorowanie. Po 2 miesiącach suplementowania diety preparatami kwasów EPA i DHA stwierdzono zmniejszenie wartości ciśnienia skurczowego średnio o 6 mmHg, a ciśnienia rozkurczowego średnio o 5 mmHg. Po zaprzestaniu suplementowania diety kwasami EPA i DHA wartości ciśnienia tętniczego zwiększały się do wartości odnotowywanych przed rozpoczęciem badania [Prisco i in. 1998].

Mechanizmy, poprzez które PUFA, n-3 zmniejszają wartości ciśnienia krwi, są bardzo złożone i obejmują zmiany w strukturze oraz funkcjonowaniu komórek tworzących ścianę naczyniową, a także zmiany w produkcji eikozanoidów, szczególnie prostaglandyn, oraz zmiany w ekspresji genów dla wielu białek biorących udział w utrzymaniu ciśnienia tętniczego krwi w zakresach prawidłowych [Yano 2012].

### **PUFA, n-3 a ostry zespół wieńcowy i nagła śmierć sercowa**

W piśmiennictwie opublikowano wyniki wielu badań wskazujących, że zwiększenie spożycia PUFA, n-3 może chronić przed wystąpieniem ostrego epizodu wieńcowego i nagłej śmierci sercowej. Przykładem może być praca Bur i in. (1999) opisująca wyniki badań DART oraz praca Kanga i Leafa (2000). W badaniu Siscovika i in. (1995) odnotowano, że podaż PUFA, n-3 w dawce  $\geq 5,5$  g/dobę zmniejszała ryzyko nagłego zgonu o 50%. Warto dodać, że ochronne działanie długołańcuchowych kwasów EPA i DHA na pracę mięśnia sercowego może być wykorzystywane także u ludzi starszych i w podeszłym wieku [Harris 2003].

Celem pracy Harrisa i in. (2007) była ocena stężenia EPA + DHA w osoczu u chorych z ostrymi epizodami wieńcowymi (chorzy z niestabilną chorobą wieńcową i atakami bólu serca) oraz u osób zdrowych. U chorych stężenie EPA + DHA w osoczu było o 31% mniejsze niż u osób zdrowych. Autorzy postulują, żeby u chorych ze zdiagnozowaną chorobą niedokrwinną serca oceniać stężenia kwasów EPA i DHA w osoczu, by wyodrębnić osoby, szczególnie predysponowane do wystąpienia ostrych epizodów zespołu wieńcowego i objąć je opieką w ramach wtórnej profilaktyki chorób układu krążenia. Ponadto autorzy wskazują, że pacjenci ze zdiagnozowaną chorobą wieńcową powinny spożywać dużo ryb, a także suplementować dietę kwasami EPA i DHA, by ich codzienne spożycie było w granicach 500-1000 mg/dobę, co pozwoli zredukować ryzyko występowania ostrych epizodów zespołu wieńcowego [Harris i in. 2007].

Warto odnotować także badanie prospektywne *The Japan Lipid Intervention Study* autorstwa Yokoyama i in. (2003), w którym osobom z hipercholesterolemią leczoną

statynami (18 645 osób), bez choroby wieńcowej lub też ze zdiagnozowaną chorobą wieńcową, suplementowano dietę kwasem EPA w dawce 1800 mg/dobę przez 4,6 roku. W czasie obserwacji objętej badaniem stwierdzono, że u osób z klinicznymi objawami choroby wieńcowej leczenie statynami i suplementacja diety kwasem EPA zmniejszyły ryzyko epizodów niestabilnej choroby wieńcowej o 18%, a ryzyko nagłej śmierci sercowej – o 30%.

W piśmiennictwie można znaleźć badania wskazujące, że u osób suplementujących dietę kwasami EPA + DHA zwiększa się przepływ krwi w naczyniach tętniczych, poprawiając dowóz tlenu w czasie wysiłku fizycznego zarówno u osób zdrowych, jak i chorych ze zdiagnozowaną chorobą wieńcową [Walser i in. 2006]. Warto dodać, że włączenie polienowych kwasów tłuszczowych do diety ubogoenergetycznej nasila ich działanie hipotensyjne. Redukcja masy ciała w wyniku stosowania diety o ograniczonej kaloryczności zwalniała akcję serca tylko w nocy o średnio  $3,2 \pm 1,7$  uderzeń/min.

Albert i in. (2002) opisywali, że zawartość kwasu EPA + DHA w puli kwasów tłuszczowych osocza była odwrotnie powiązana z ryzykiem wystąpienia nagłej śmierci sercowej. Do ochrony przed wystąpieniem nagłej śmierci sercowej przyczynia się zmniejszenie czynników ryzyka choroby niedokrwiennej serca, a także zwolnienie akcji serca i umiarowanie jego pracy.

### **Wskaźniki służące do oceny spożycia PUFA, n-3 oraz ich zawartości w organizmie**

Skład puli kwasów tłuszczowych w organizmie człowieka zależy od składu puli kwasów tłuszczowych pożywienia. Jednakże w puli kwasów tłuszczowych w tłuszczu zapasowym przeważają kwasy tłuszczowe nasycone i monoenowe; stanowią one zwykle powyżej 85% puli kwasów tłuszczowych. Natomiast w puli kwasów tłuszczowych lipidów tworzących struktury błonowe (fosfolipidy i estry cholesterolu) przeważają polienowe kwasy tłuszczowe, w cząsteczkach których jest od 18 do 24 atomów węgla i ta pula jest najbardziej podatna na modyfikacje metodami żywieniowymi [Kris-Etherton 1995].

Jak duży wpływ wywiera pożywienie na skład tłuszczów organizmu, pokazują zestawienia wyników badań dotyczących składu puli kwasów tłuszczowych osocza różnych populacji. Z zestawienia przedstawionego przez Holmana (1997) wynika, że odsetek udziału sumy PUFA, n-6 w puli kwasów tłuszczowych osocza wahał się od 29,2% u Keralitów z Indii do 42,1% u mieszkańców Minesoty niebędących wegetarianami, a odsetek udziału sumy PUFA, n-3 – od 4,7% u Aborygenów do 13,4% u Nigeryjczyków.

W piśmiennictwie przeważa pogląd, że najlepszym laboratoryjnym wskaźnikiem służącym do oceny spożycia EPA i DHA jest ocena zawartości tych kwasów w fosfolipidach krążących w osoczu. Ten wskaźnik uznaje się także jako bardzo przydatny do przewidywania

zgonu z powodu zawału mięśnia sercowego u osób ze zdiagnozowaną chorobą niedokrwienną serca. Zespół Lemaitre (2003) w ramach *Cardiovascular Health Study* oceniał skład puli kwasów tłuszczowych w fosfolipidach osocza u chorych ze zdiagnozowaną chorobą wieńcową, ale którzy nie przeżyli zawału serca. Po roku od badania okazało się, że zawał mięśnia sercowego zakończony zgonem wystąpił u tych chorych, u których odsetki udziału kwasu EPA i DHA w puli kwasów tłuszczowych fosfolipidów osocza były najniższe. Autorzy wyliczyli, że ryzyko zgonu z powodu zawału serca jest o 70% mniejsze, jeżeli odsetek udziału EPA + DHA w puli kwasów tłuszczowych osocza wynosi co najmniej 4,6% [Lemaitre i in. 2003]. Warto dodać, że ocenę składu puli kwasów tłuszczowych fosfolipidów osocza od kilku lat wprowadzono jako część oceny ryzyka chorób układu krążenia w Stanach Zjednoczonych i w Kanadzie.

### **Rekomendacje dotyczące wielkości spożycia nienasyconych kwasów tłuszczowych**

Niemalże wszystkie Międzynarodowe Komitety Ekspertów ds. Żywienia Człowieka nie podają ścisłych rekomendacji dotyczących zapotrzebowania na tłuszcze, ograniczając się jedynie do stwierdzenia, że w całodobowych racjach pokarmowych zdrowych osób dorosłych tłuszcze pokarmowe powinny pokrywać 20-30% zapotrzebowania energetycznego oraz dostarczać odpowiedniej ilości NNKT. W normach dla populacji Polski podano, że w profilaktyce otyłości i innych przewlekłych chorób niezakaźnych rekomenduje się, by tłuszcze ogółem dostarczały 15-30% energii w codziennej racji pokarmowej, przy czym kwasy tłuszczowe nasycone powinny dostarczać <10% energii, a kwasy tłuszczowe polienowe – 6-10% energii. W tych rekomendacjach podano również, że PUFA, n-6 powinny dostarczać 5-8% energii, a PUFA, n-3 – 1-2% energii w codziennej racji pokarmowej [Jarosz, Respondek 2011]. W zaleceniach z tego zakresu założono zatem, że proporcja PUFA, n-3/PUFA, n-6 powinna wynosić ok. 1:5.

Spożycie EPA przez osoby dorosłe w USA waha się od 40 do 70 mg/dobę, a spożycie DHA od 50 do 90 mg/dobę. American Heart Association rekomenduje, by osoby dorosłe spożywały ok. 250-300 mg EPA + DHA/dobę, a na posiedzeniu National Institutes of Health w Betezdzie w kwietniu 1999 r. ustalono, że zdrowe osoby dorosłe w ramach profilaktyki chorób układu krążenia powinny spożywać jeszcze więcej, bo ok. 650 mg EPA + DHA /dobę. Spożycie EPA i DHA nie osiąga nawet 50% wartości zalecanych [Krauss i in. 2000; US Dep. of Health and Human Services 2005].

W roku 2006 eksperci National Health and Medical Research Council (NHMRC) opublikowali uaktualnione normy spożycia dla mieszkańców Australii i Nowej Zelandii (Nutrient Reference Values for Australia and New Zealand including Recommended Dietary

Intakes), w których rekomenduje się, by w celu prewencji chorób przewlekłych zdrowi mężczyźni spożywali ok. 610 mg EPA+DHA/dobę, a zdrowe kobiety ok. 430 mg EPA+DHA/dobę.

Eksperti British Nutrition Foundation Task Force on Unsaturated Fatty Acids z kolei polecają, by spożycie długołańcuchowych kwasów tłuszczowych z rodziny n-3 sięgało ok. 0,5% energii całodobowej racji pokarmowej, co wynosi ok. 8 g EPA + DHA/tydzień dla kobiet i ok. 10 g EPA + DHA/tydzień dla mężczyzn (British Nutrition Foundation 1992, British Nutrition Foundation 2000).

Zwiększone zapotrzebowanie na PUFA, n-3 mają kobiety w ciąży i karmiące. Pamiętać należy, że choroby przewlekłe zwiększają zapotrzebowanie organizmu na PUFA, n-3, szczególnie EPA i DHA. Aby osiągnąć zalecane poziomy spożycia PUFA, n-3, należy zwiększyć spożycie tłustych ryb morskich oraz oleju lnianego lub konopnego bogatych w kwas  $\alpha$ -linolenowy (C18:3, n-3) lub stosować suplementację diety preparatami zawierającymi oleje rybne lub kwasy EPA i DHA. Szczegółowe informacje dotyczące rekomendacji spożycia długołańcuchowych polienowych kwasów tłuszczowych z rodziny n-3 dla dzieci i osób dorosłych, kobiet w ciąży i karmiących piersią ustalone przez ekspertów różnych towarzystw na świecie można znaleźć, wpisując w przeglądarce Google tytuły prac: Global Omega-3 Intake Recommendations, a także Interim Summary of Conclusion and Dietary Recommendationson Total Fat & Fatty Acids.

Omawiając suplementację diety PUFA, n-3, warto zwrócić uwagę na kilka innych aspektów. Tran z wątrób ryb i zwierząt morskich, oprócz frakcji triglicerydowej bogatej w kwasy EPA i DHA, jest również bogatym źródłem cholesterolu i witamin rozpuszczalnych w tłuszczach, co może nieść ze sobą niebezpieczeństwo zbyt dużego spożycia cholesterolu oraz witaminy A i D. Ryby poławiane w niektórych akwenach mogą być zanieczyszczone metalami ciężkimi, głównie rtęcią, co przy dużym zwiększeniu ich spożycia może stwarzać niebezpieczeństwo zbyt wysokiego pobrania metali ciężkich z całodobową racją pokarmową. Z kolei preparaty PUFA, n-3 z olejów rybnych, tusz ryb, czy z zooplanktonu, głównie z kryla, są dość kosztowne, wymagają bowiem dokładnego oczyszczenia i badań toksykologicznych.

DHA podawany w formie preparatów farmaceutycznych może występować w formie wolnego kwasu, triglicerydów estryfikowanych tym kwasem albo w postaci estrów etylowych tego kwasu. Wchłanianie tych form DHA z przewodu pokarmowego u ludzi znacznie się różni. Wolny kwas dokozaheksaenowy ulega wchłonięciu w ok. 95%, DHA w formie triacylogliceroli – w ok. 57%, a w postaci estrów etylowych – w ok. 21%. U osób na diecie bogatotłuszczowej wchłanianie tego kwasu jest nasilone, szczególnie spożytego w postaci

estrów etylowych. DHA osiąga maksymalne stężenie we krwi po około 5 godzinach od chwili spożycia, niezależnie od formy, w jakiej został spożyty [Porthard 1996].

### **PODSUMOWANIE**

PUFA, n-3 zapobiegają powstawaniu płytki miażdżycowej, a także chronią przed wystąpieniem powikłań chorób układu krążenia, szczególnie przed zawałem mięśnia sercowego. Mechanizm ich działania jest wielokierunkowy i polega głównie na:

- przeciwdziałaniu wystąpienia oraz korygowaniu zaburzeń lipidowych o umiarkowanym nasileniu,
- przeciwdziałaniu wystąpienia oraz korygowaniu zaburzeń w układzie krzepnięcia i fibrynolizy. Osłabienie procesu krzepnięcia i nasilenie procesu fibrynolizy zmniejsza prawdopodobieństwo wytworzenia skrzepliny i zamknięcia światła naczynia,
- korygowaniu zaburzonych interakcji między komórkami układu leukocytarnego, płytkami krwi i ścianą naczynia poprzez zwiększanie produkcji leukotrienów serii B5, zmniejszenie produkcji cytokin prozapalnych i czynników wzrostu,
- redukcji wartości ciśnienia tętniczego, zwolnieniu i umiarowaniu akcji serca.

Z tego względu eksperci wielu towarzystw naukowych polecają, by w profilaktyce chorób układu krążenia spożywać dwa razy w tygodniu dania rybne. Chorzy objęci profilaktyką wtórną (ze zdiagnozowaną chorobą wieńcową i ci, którzy przebyli zawał mięśnia sercowego) powinni ponadto suplementować dietę preparatami kwasów EPA i DHA (dotyczy to także osób po angioplastyce i założeniu pomostów aortalno-wieńcowych oraz osób po transplantacji serca). Wybór preparatu i jego dawka powinny być ustalone przez lekarza prowadzącego. Osoby z nadciśnieniem tętniczym, a także osoby z zaburzeniami gospodarki lipidowej powinny zwiększyć spożycie długołańcuchowych polienowych kwasów tłuszczowych z rodziny n-3 przynajmniej do wartości rekomendowanych dla osób zdrowych, tj. rzędu 400-600 mg EPA + DHA/dobę.

## **PIŚMIENNICTWO**

1. Albert C.M. i in. (2002). Blood levels of long chain n-3 fatty acids and the risk of sudden death. *N. Engl. J. Med.*, 346, 1113-1118
2. Ascherio A. i in. (1995). Dietary intake of marine n-3 fatty acids, fish intake, and the risk of coronary disease among men. *N. Engl. J. Med.*, 332, 977-982
3. Bang H.O. i in. (1976). The composition of food consumed by Greenland Eskimos. *Acta Med. Scand.*, 200, 69-73
4. British Nutrition Foundation. Task Force on Unsaturated Fatty Acids. London: Chapman and Hall, 1992
5. British Nutrition Foundation, n-3 fatty acids and health (2000). (British Nutrition Foundation Meeting held at the National Heart and Lung Institute, London, UK, 1 Dezember 1999). *Nutr. Bull.*, 25, 81-84
6. Broda G., Kurjata P., Piwońska A., Polakowska M., Waśkiewicz A., Sygnowska E., Piotrowski W., Istynowicz K. i in. National HES manual – in Polish. Wieloośrodkowe Badanie Stanu Zdrowia Ludności. Instytut Kardiologii im. Prymasa Tysiąclecia Stefana Kardynała Wyszyńskiego  
[http://www.ehes.info/manuals/national\\_manuals/national\\_manual\\_Poland\\_PL](http://www.ehes.info/manuals/national_manuals/national_manual_Poland_PL).
7. Burr M. L. i in. (1989). Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial reinfarction trial (DART). *Lancet*, 2, 757-761
8. Curb J. D., Reed D. M. (1985). Fish consumption and mortality from coronary heart disease. *N Engl J Med.*, 313, 821
9. Daviglus M. L. i in. (1997). Fish consumption and the 30-year risk of fatal myocardial infarction *N. Engl. J. Med.*, 336, 1046-1053
10. Dolecek T. A. (1992). Epidemiological evidence of relationships between dietary polyunsaturated fatty acids and mortality in the Multiple Risk Factor Intervention Trial PSEBM, 200, 177-182
11. Drevon A. Ch. (1992). Marine oils and their effects. *Scand. J. Nutr.*, 36 (suppl.), 36-38
12. Fernandes G., Venkatraman J. T. (1993). Role of omega-3 fatty acids in health and disease. *Nutr. Res.*, 13, 19-45
13. Fraser G. E. i in. (1992). A possible protective effect of nut consumption on risk of coronary heart disease: the Adventist Health Study. *Arch Intern Med.*, 152, 1416-1424
14. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. (1999). Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. *Lancet*, 354, 447-455

15. Harris W.S. i in. (2007). Blood omega-3 and trans fatty acids in middle aged-acute coronary syndrome patients. *Am. J. Cardiol.*, 99, 154-158
16. Harris W. S. (2003). N-3 long chain polyunsaturated fatty acids reduce risk of coronary heart disease death: extending the evidence to the elderly. *Am. J. Clin. Nutr.*, 77, 319-325
17. He K. i in. (2004). Accumulated evidence on fish consumption and coronary heart disease mortality. *Circulation*, 109, 2705-2711
18. Holman R. T. (1997). Omega-3 and omega-6 essential fatty acid status in human health and disease. W: Yehuda S., Mostofsky D. I., red. *Handbook of Essential Fatty Acid Biology: Biochemistry, Physiology, and Behavioral Neurobiology*. Humana Press Inc. Totowa N.J., 139-182
19. Hu F. B., Willet W. C. (2001). Diet and coronary heart disease: findings from the Nurses' Health Study and Health Professionals' Follow-up Study. *J. Nutr. Health Aging*, 5, 132-138
20. Hu F. B. i in. (2002). Fish and omega-3 fatty acid intake and risk of coronary heart disease in women. *JAMA*, 287, 1815-1821
21. Iacono J. M. Dougherty R. M. (1993). Effects of polyunsaturated fats on blood pressure *Annu Rev. Nutr.*, 13, 243-260
22. Jarosz M., Respondek. (2011). Rola żywienia i aktywności fizycznej w zapobieganiu nadwadze i otyłości oraz przewlekłym chorobom niezakaźnym. W: Normy żywienia człowieka. Podstawy prewencji otyłości i chorób niezakaźnych. Praca zbiorowa pod redakcją M. Jarosza i B. Bułhak-Jachymczyk. Warszawa: PZWL
23. Kang J. X., Leaf A. (2000). Prevention of fatal cardiac arrhythmias by polyunsaturated fatty acids. *Am. J. Clin. Nutr.*, 71, 202-207
24. Keys A. i in. (1986). The diet and 15-year death rate in The Seven Countries Study. *Am. J. Epidemiol.*, 124, 903-923
25. Krauss R. M. i in. (2000). AHA Dietary Guidelines: revision 2000: A statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee of the American Heart Association. *Circulation*, 102, 2284-2299
26. Kris-Etherton P. M. (1995). Trans fatty acids and coronary heart disease risk. Report of the Expert Panel on trans fatty acids and coronary heart disease. *A. J. Clin. Nutr.*, 1995, suppl. 3, 657-708
27. Kromhout D. i in. (1985). The inverse relation between fish consumption and 20-year mortality from coronary heart disease. *N Engl J Med.*, 312, 1205-1209

28. Kromhout D. i in. (1995). The protective effect of a small amount of fish on coronary heart disease mortality in an elderly population. *Int J Epidemiol.*, 24, 340-345
29. Lamer-Zarawska E. (1995). Olej wiesiołkowy w profilaktyce, terapii i kosmetyce. Zbiór prac II Sympozjum nt. Olej z nasion wiesiołka w profilaktyce i terapii. Łódź: MakoLab oraz AGROPHARM®, 35-51
30. Lemaitre R. N i in. (2003). Polyunsaturated fatty acids, fatal ischemic heart disease, and nonfatal myocardial infarction in older adults: the cardiovascular health study. *AJCN*, 77, 319-325
31. Michajlik A., Bartnikowska E. (1999). Lipidy i lipoproteiny osocza. PZWL
32. Morris M. C. i in. (1993). Does fish oil lower blood pressure? A meta-analysis of controlled trials. *Circulation*, 88, 523-533
33. Mozaffarian D. i in. (2003). Cardiac benefits of fish consumption may depend on the type of fish meal consumed: the Cardiovascular Health Study. *Circulation*, 107, 1372-1377
34. National Health and Medical Research Council. (2006). Nutrient Reference Values for Australia and New Zealand including Recommended Dietary Intakes. NHMRC
35. Oh K. i in. (2004). Dietary Fat Intake and Risk of Coronary Heart Disease in Women: 20 Years of Follow-up of the Nurses' Health Study. *Am. J. Epidemiol.*, 161, 672-679
36. Osler M. i in. (2003). No inverse association between fish consumption and risk of death from all-causes, and incidence of coronary heart disease in middle-aged, Danish adults. *J Clin Epidemiol.*, 56, 274-279
37. Pauletto P. i in. (1996). Blood pressure and atherogenic lipoprotein profiles of fish diet and vegetarian in villagers in Tanzania: the Lugalwa study. *Lancet*, 348, 784-788
38. Pothradt J. J. (1996). Omega-3 polyunsaturated fatty acids. W: Davignon J., Fruchart J. Ch., Ordovas J. M., red. Omega-3, lipoprotein and atherosclerosis. Paris: John Libbey Eurotext, 7-22
39. Prisco D. i in. (1998). Effect of Medium-term Supplementation with a Moderate Dose of n-3 Polyunsaturated Fatty Acids on Blood Pressure in Mild Hypertensive Patients. *Thrombosis Research*, 91, 105-112
40. Sanders T. A. B. (1996). Effects of unsaturated fatty acids on blood clotting and fibrinolysis. *Current Opinion in Lipidology*, 7, 20-23
41. Simopoulos A. P. (1998). Overview of evolutionary aspects of omega -3 fatty acids in the diet. W: The Return of  $\omega$ 3 Fatty Acids into the Food Supply. *World Review of Nutrition and Dietetics*. Vol 83. Karger, Basel, Freiburg, Paris, London, New York, New Delhi, Bangkok, Singapore, Tokyo, Sydney, 1-11



42. Simopoulos A. P. (1991). Omega-3 fatty acids in health and disease and in growth and development. *Am. J. Clin. Nutr.*, 54, 438-463
43. Siscovik D. S. i in. (1995). Dietary intake and cell membrane levels of long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids and the risk of primary cardiac arrest. *JAMA*, 274, 1363-1367
44. US Dep of Health and Human Services. (2005). Dietary Guidelines Advisory Committee Report: Dietary Guidelines for Americans. USDA
45. Walser H. i in. (2006). Supplementation with omega 3 polyunsaturated fatty acids augments branchial artery dilation and blood flow during forearm contraction. *Eur. J. Appl. Physiol.*, 97, 347-354
46. Willet W. C., Stampfer M. J. (2003). Piramida żywieniowa w przebudowie. *Świat Nauki*, 139, 42-48
47. Yuan J. M. i in. (2001). Fish and shellfish consumption in relation to death from myocardial infarction among men in Shanghai, China. *Am. J. Epidemiol.*, 154, 809-816
48. Yano Y. (2012). Long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids and blood pressure. *Hypertension Research*, 35, 967-968
49. Yokoyama M. i in. (2003). Effects of eicosapentaenoic acid on cardiovascular events in Japanese patients with hypercholesterolemia: rationale, design, and baseline characteristics of the Japan EPA Lipid Intervention Study (JELIS). *Am. Heart J.*, 146, 813-820