

Monika Stołyhwo-Szpajer¹, Katarzyna Piękosz²,
Jerzy Bellwon¹, Andrzej Stołyhwo², Andrzej Rynkiewicz¹

ARTYKUŁ POGLĄDOWY

¹Klinika Chorób Serca Instytutu Kardiologii Akademii Medycznej w Gdańsku

²Laboratorium Zakładu Analizy i Oceny Jakości Żywności Politechniki Gdańskiej

Wielonienasycone kwasy tłuszczowe i ich wpływ na czynniki ryzyka miażdżycy ze szczególnym uwzględnieniem ciśnienia tętniczego

Polyunsaturated Fatty Acids and Their Influence on Risk Factors with Special Attention to Blood Pressure

Summary

Dietary fats have been shown to influence blood pressure in humans and in animal models of hypertension. Alterations in fatty acid metabolism consistent with increased activity of desaturase enzymes are involved in the pathogenesis of hypertension. Regular consumption of dietary fish and n-3 fatty acids of marine origin can lower blood pressure levels and reduce cardiovascular risk. Several randomized, controlled trials have shown that fish oils may lower blood pressure, although the effects have been most clear in hypertensive subjects treated with relatively large doses of n-3 fatty acids. Dietary fish and weight loss had significant independent and additive effects on 24-hour ambulatory blood pressure. The hypotensive effect may be strongest in obese hypertensive subjects and those with clinical atherosclerosis disease or hypercholesterolemia. Population studies suggest that regular consumption of even small amounts of fish may reduce the risk of coronary heart disease, an effect presumed to be due to actions of omega-3 fatty acids on a variety of mechanisms underlying atherosclerosis. Regular consumption of dietary fish and n-3 fatty acids of marine origin may be helpful in the treatment and prevention of hypertension

and could reduce cardiovascular risk, mainly the risk of sudden cardiac death.

key words: polyunsaturated fatty acids, fish diet, hypertension treatment

Arterial Hypertension 2001, vol. 5, no 3, pages 211–219.

Wprowadzenie

Dane epidemiologiczne oraz wyniki prób klinicznych wykazują istotny związek pomiędzy składem ilościowo-jakościowym diety a ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych. Od dawna wiadomo, że niewłaściwe odżywianie, związane głównie z nadmiernym spożyciem tłuszczów oraz ich niekorzystnym składem, jest w znacznym stopniu odpowiedzialne za epidemię chorób układu krążenia w krajach uprzemysłowionych. Tłuszcze są nie tylko materiałem energetycznym, ale stanowią konieczną dla prawidłowego funkcjonowania organizmu klasę związków chemicznych [1]. Zwiększona konsumpcja niektórych tłuszczów może sprzyjać zdrowiu, co wynika głównie z proporcji między spożywanymi kwasami tłuszczowymi (KT) nasyconymi, jednonienasyconymi i wielonienasyconymi (PUFA — *polyunsaturated fatty acids*) [2]. Szczególnie istotny jest skład naturalnie występujących PUFA, zależny od względnego udziału w tej puli KT z grup n-3 i n-6 [3–5].

Adres do korespondencji: lek. med. Monika Stołyhwo-Szpajer
I Klinika Chorób Serca Klinicznego Centrum Kardiologii
Akademia Medyczna w Gdańsku
ul. Dębinki 7, 80–210 Gdańsk
tel. (058) 349–25–04

 Copyright © 2001 Via Medica, ISSN 1428–5851

Małżonkowie George i Mildred Burr w 1929 roku wykazali eksperymentalnie, że nienasycone długołańcuchowe kwasy tłuszczowe są substancjami niezbędnymi dla wzrostu zwierząt [6]. Niezbędnymi kwasami tłuszczowymi (NNKT), które nie mogą być syntetyzowane w organizmie człowieka, a ich deficyt prowadzi do zjawisk patologicznych ujawniających się klinicznie, są kwas linolowy z grupy n-6 (C18:2 LA) oraz kwas α -linolenowy z grupy n-3 (C18:3 α -LNA). Do NNKT zalicza się także metabolity tych kwasów syntetyzowane w organizmie człowieka lub dostarczane z dietą. Należą do nich głównie kwas arachidonowy z grupy n-6 (C20:4 AA) oraz kwas eikozapentaenowy z grupy n-3 (C20:5 EPA), a także kwas dokozaheksaenowy (C22:6 DHA) [7].

Modyfikacja diety może być istotnym elementem prewencji oraz terapii chorób układu krążenia, w tym nadciśnienia tętniczego [8]. Rezultaty badań obserwacyjnych i interwencyjnych sugerują, że nasycone kwasy tłuszczowe podwyższają ciśnienie tętnicze, a wielonienasycone i jednonienasycone kwasy tłuszczowe mogą prowadzić do obniżenia ciśnienia tętniczego. Wpływ poszczególnych kwasów tłuszczowych na wysokość ciśnienia tętniczego oceniano różnymi metodami. Najczęściej badano wpływ diety (analizowanej na podstawie ankiet) zawierającej różne ilości kwasów tłuszczowych na wysokość ciśnienia tętniczego.

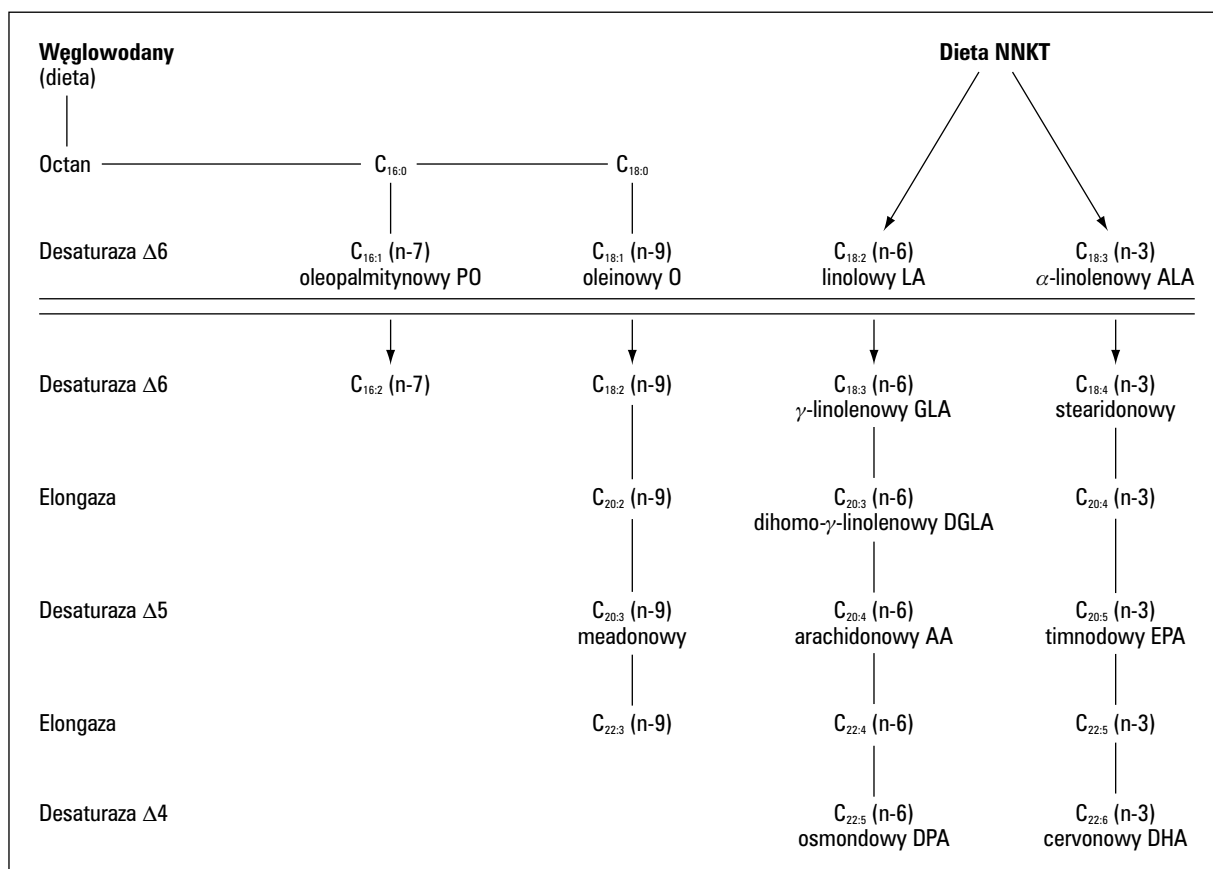
Hipoteza zakładająca istnienie związku między spożyciem tłuszczów a ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych stanowi podstawę zaleceń dietetycznych mających na celu zmniejszenie tego ryzyka [9].

Metabolizm kwasów linolowego LA (n-6) i α -linolenowego ALA (n-3)

Jedną z koncepcji tłumaczących patogenezę nadciśnienia tętniczego jest hipoteza błonowa, wiążąca zmiany struktury i funkcji błon komórkowych z licznymi zaburzeniami prowadzącymi do wzrostu ciśnienia [10]. Kwasy tłuszczowe są kluczowymi elementami błon komórkowych i mają istotny wpływ modulujący na różne własności błon komórkowych, takich jak płynność, transport jonowy, wiązanie wapnia czy synteza prostaglandyn, a więc takich parametrów, które opisano jako charakterystycznie zmienione w nadciśnieniu tętniczym [11, 12]. Występujące u człowieka kwasy tłuszczowe zalicza się do trzech rodzin: n-3, n-6 i n-9 (ryc. 1). Strukturę kwasu oznacza się kodem literowo-liczbowym, np. C18:2 n-6. W zapisie tym C18 oznacza, że łańcuch kwasu zawiera 18 atomów węgla, cyfra 2 po dwukropku — że w łańcuchu znajdują się dwa wiązania podwójne,

a n-6 przynależność do rodziny n-6. Cyfra 6 oznacza położenie pierwszego wiązania nienasyconego, licząc od metylowego końca łańcucha węglowego. Zamiast litery n często używa się również ostatniej litery alfabetu greckiego ω lub jej fonetycznej transkrypcji omega dla podkreślenia sposobu opisu lokalizacji pierwszego wiązania nienasyconego w KT (od końca) [1, 7].

Kwasy tłuszczowe C20 i C22, będące prekursorami bardzo aktywnych eikozanoidów, pochodzą z bio-konwersji kwasu linolowego LA C18:2 n-6 i kwasu α -linolenowego ALA C18:3 n-3 poprzez kolejne etapy wydłużania łańcucha (elongacja) i wprowadzanie kolejnych podwójnych wiązań (desaturacja). Kwasy linolowy LA C18:2 i α -linolenowy ALA C18:3 nie są syntetyzowane w organizmie ludzkim i jako egzogenne muszą być razem z pokarmem dostarczane z zewnątrz. Mimo braku możliwości samodzielnej syntezy LA i ALA organizm ludzki wykazuje zdolność do przebudowy tych kwasów. Może to być desaturacja, polegająca na enzymatycznym odszczepieniu z cząsteczki LA lub ALA dwóch atomów wodoru, bądź elongacja poprzez enzymatyczne wydłużenie łańcucha węglowodorowego o dwie grupy metylowe. Elongacja lub desaturacja powyższych kwasów odbywa się w cząsteczce KT po stronie bliższej grupy karboksylowej. Przeciwny fragment cząsteczki KT bliższej grupie metylowej pozostaje w takich przemianach niezmienny. Zatem ze względów czysto praktycznych przy zapisie przemian metabolicznych KT wygodniej jest oznaczać położenie podwójnych wiązań w cząsteczce KT, numerując kolejno atomy węgla od strony grupy metylowej, tym samym KT z rodziny n-3, np. kwas linolenowy C18:3, posiadają pierwsze wiązanie podwójne na trzecim atomie węgla, licząc od końcowej grupy metylowej. Procesy desaturacji bądź elongacji zachodzą naprzemiennie, więc w organizmie ludzkim powstają metabolity KT o 20–22 atomach węgla i 2–6 wiązaniach podwójnych. Desaturazy i elongazy są enzymami związanymi z warstwą lipidową mikrosomów i dla swojej aktywacji wymagają obecności atomów cynku. Szybkość biotransformacji kwasów tłuszczowych zależy bezpośrednio od aktywności desaturazy $\Delta 4$, $\Delta 5$ i $\Delta 6$. Desaturaza $\Delta 6$ konwertuje C18:2 n-6 do kwasu dihomogamma-linolenowego (n-6 DGLA C18:3), natomiast C18:3 n-3 do kwasu stearidonowego. Desaturaza $\Delta 5$ odpowiada za syntezę kwasu arachidonowego n-6 C20:4 z DGLA oraz kwasu timnodowego (eikozapentaenowego) n-3 EPA C20:5 z kwasu stearidonowego. Ostatecznie $\Delta 4$ -desaturaza konwertuje kwas eikozapentaenowy EPA do kwasu dokozaheksaenowego n-3 DHA C22:6. Pośrednią metodą analizy aktywności desaturaz biorących udział w transformacji KT jest badanie składu lipidów błon komórkowych. Stężenie kwasu linolowego i α -linole-



Rycina 1. Schemat przemian kwasów tłuszczowych z rodzin n-9; n-6 oraz n-3 w organizmie ludzkim

Figure 1. Metabolism of n-9, n-6 and n-3 fatty acid in humans

nowego bezpośrednio odzwierciedla spożycie tych kwasów, ponieważ organizm człowieka nie może ich syntetyzować. Natomiast stężenie kwasów tłuszczowych C20 i C22 wynika zarówno z wielkości spożycia, jak i z metabolizmu niezbędnych nienasyconych kwasów tłuszczowych linolowego i α-linolenowego, których podstawowe szlaki opisano powyżej. Badanie stosunków stężeń kwasów C20:4/C18:2, C20:5/C18:3 i C22:6/C20:5 może więc pośrednio służyć ocenie aktywności desaturacji i elongacji KT przy kontrolowanym spożyciu kwasów C20 i C22.

Zwykle mniejsze ilości konsumowanego kwasu α-linolenowego nieskutecznie konkurują o enzymy z występującymi w znacznie większej ilości w tłuszczach roślinnych kwasami n-6, co może pogłębiać niedobory PUFA n-3. Dla wyrównania tej dysproporcji można spożywać oleje rybnie bogate w EPA i DHA, końcowe produkty metabolizowania kwasu α-linolenowego [7].

Kwas EPA pod działaniem cyklooksygenazy jest metabolizowany do prostaglandyn, prostacyklin i tromboksanów (PGE₃, PGI₃ i TX₃), wypierających wielokrotnie aktywniejsze analogiczne produkty

przemian kwasu arachidonowego (PGE₂, PGI₂ i TX₂). Podobnie jest w przypadku leukotrienów LTA₅ i LTE₅, powstających pod wpływem lipooksygenazy z EPA w porównaniu z LTA₄ i LTE₄, powstającymi z kwasu arachidonowego [1].

Naturalne źródła wielonienasyconych kwasów tłuszczowych

Kwasy tłuszczowe z rodziny n-3 występują w zielonych liściach, a także w niektórych olejach roślinnych, takich jak olej sojowy, lniany, rzepakowy oraz olej ze żmijowca pospolitego. Kwasy EPA i DHA obecne są w algach i fitoplanktonie morskim syntetyzującym te PUFA oraz w znacznych ilościach w tłuszczu ryb morskich (makreli, śledziu, szprocie, łososiu atlantyckim, sardynce). Poziom nienasyconych kwasów tłuszczowych w tłuszczu rybnym zależy nie tylko od gatunku ryby, ale również od ich stanu fizjologicznego, pory roku czy akwenu. Przykładem mogą być ryby mórz północnych, mające więcej EPA oraz mórz południowych, zawierające więcej DHA. Ponadto

ryby hodowlane i karmione zwyczajną paszą bogatą w KT n-6 zawierają mniej n-3 PUFA i więcej n-6 PUFA niż te same gatunki ryb żyjące w stanie naturalnym. Kwas linolowy z rodziny n-6 występuje w dużych ilościach w olejach roślinnych, oleju słonecznikowym, kukurydzianym i oleju z wiesiołka [7].

Związek wielonienasyconych kwasów tłuszczowych z ciśnieniem tętniczym

W licznych badaniach eksperymentalnych i klinicznych stwierdzono znamienne wpływ PUFA na ciśnienie tętnicze [8].

Przekrojowe badania populacyjne wskazują na związek między wysokością ciśnienia tętniczego a stężeniem kwasów tłuszczowych w surowicy [13].

Grimsgaard i wsp. ocenili korelację między stężeniem kwasów tłuszczowych i ciśnieniem tętniczym w grupie 4033 mężczyzn w wieku 40–42 lat, z których 10% miało nadciśnienie [14]. W tej norweskiej populacji kwasy tłuszczowe nasycone, jednonienasycone, n-6 i n-3 stanowiły odpowiednio 44, 11, 35 i 10% wszystkich KT fosfolipidów osocza. Na podstawie analizy regresji wieloczynnikowej stwierdzono, że wzrost całkowitego stężenia KT o 2SD wiąże się ze wzrostem ciśnienia skurczowego (SBP — *systolic blood pressure*) o 6,0 mm Hg, podobny wzrost stężenia kwasu nasyconego palmitynowego podwyższa SBP o 1,4 mm Hg. Różnica wartości SBP pomiędzy skrajnymi decylami stężenia całkowitego KT wynosiła 10 mm Hg. Natomiast zwiększenie stężenia NNKT kwasu linolowego z grupy n-6 o 2SD znamienne obniża SBP o 1,9 mm Hg. W modelu regresji wieloczynnikowej stężenia KT odpowiadały za 6–9% zmienności ciśnienia tętniczego. Częstość nadciśnienia tętniczego wynosiła 23% w tercylu osób z najwyższym stężeniem KT i wskaźnikiem masy ciała, a jedynie 3% w tercylu z najniższym stężeniem KT i wskaźnikiem masy ciała. Stwierdzono także znamienne ujemną korelację między stężeniem kwasów n-6 i n-3 oraz dodatnią korelację między stężeniem wszystkich KT i cholesterolem ($r = 0,72$) [14].

W podgrupie 156 pacjentów biorących udział w próbie MRFIT (*Multiple Risk Factor Intervention Trial*) Simon i wsp. zauważyli istotne zależności występujące pomiędzy zawartością poszczególnych KT w estrach cholesterolu lub fosfolipidach osocza a ciśnieniem tętniczym skurczowym i rozkurczowym (DBP — *diastolic blood pressure*) [13]. Wieloczynnikowa analiza korelacji wykazała, że wzrost stężenia kwasu oleopalmitynowego o 1SD był związany ze wzrostem SBP o 3,3 mm Hg. Natomiast wzrost o 1SD stężenia kwasu meadonowego C20:3 odpowiadał wzrostowi DBP o 1,7 mm Hg. Ponadto DBP

było mniejsze o 1,4 mm Hg przy wzroście o 1SD stężenia kwasu stearynowego C18:2. Cambien i wsp. również stwierdzili, że wzrostowi stężenia kwasu oleopalmitynowego o 1SD towarzyszy podwyższenie wartości SBP o 3 mm Hg [15].

Berry i Hirsch opisali istotną korelację pomiędzy składem kwasów tłuszczowych w tkance tłuszczowej i wysokością ciśnienia [16]. Autorzy ci stwierdzili, że wzrost stężenia kwasu α -linolenowego C18:3 n-3 o 1% w tkance tłuszczowej w wyniku zmiany diety był związany z obniżeniem SBP o 5 mm Hg. Natomiast stężenie kwasu linolowego C18:2 n-6 nie wpływało istotnie na wysokość ciśnienia tętniczego. Warto podkreślić, że zawartość kwasu linolowego w tkance tłuszczowej była wśród badanych osób 8-krotnie większa od stężenia kwasu α -linolenowego. W praktyce oznacza to, że nawet niewielka zmiana bezwzględnej zawartości NNKT z grupy n-3, uzyskana dzięki wzbogaceniu o ten kwas diety, może istotnie wpływać na wysokość ciśnienia tętniczego. Dołączenie do jadłospisu tłuszczów n-3 w ilości 15 g/d. obniżało ciśnienie średnio o 8,1/5,8 mm Hg. Była to obserwacja opisana już w 1986 roku, wskazująca na możliwość leczenia i prewencji nadciśnienia tętniczego przez zwiększenie spożycia PUFA z rodziny n-3, w tym NNKT α -linolenowego [16].

Wyniki tych badań potwierdzają słuszność hipotezy, według której istnieje współzależność między ilością i składem kwasów tłuszczowych w fosfolipidach osocza, estrach cholesterolu czy lipidach błon komórkowych krwi a ciśnieniem tętniczym [17]. Ograniczeniem większości tych badań jest brak możliwości wykazania, na ile zmiany stężenia kwasów tłuszczowych, wpływające na wysokość ciśnienia tętniczego, zależą od składu spożywanych posiłków niezależnie od biotransformacji kwasów. Wykazano bowiem w warunkach eksperymentalnych, że zmiana metabolizmu KT może mieć wpływ na regulację ciśnienia. Narce i wsp. udowodnili, że wśród szczurów z pierwotnym nadciśnieniem aktywność desaturazy $\Delta 5$ i $\Delta 6$ jest większa w porównaniu ze zwierzętami z prawidłowym ciśnieniem.

Russo i wsp. sugerują, że pacjenci z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym charakteryzują się zwiększoną aktywnością $\Delta 4$ desaturazy, co powoduje wzrost wartości wskaźnika DHA/EPA w porównaniu z osobami z prawidłowymi wartościami ciśnienia, podobnie wzrasta wartość wskaźników C20:4/C18:2 i C20:5/C18:3 [11]. Oznacza to, że stężenie kwasów C20 i C22 w błonach erytrocytów chorych z nadciśnieniem badanych przez Russo i wsp. jest znacznie większe niż ich prekursorów w porównaniu z osobami z prawidłowym ciśnieniem.

Rezultaty badań eksperymentalnych sugerują wyższą skuteczność hipotensyjną DHA niż EPA [19].

Mori i wsp. stwierdzili silniejsze działanie hipotensyjne kwasu DHA w porównaniu z EPA, szczególnie u otyłych osób z nadciśnieniem tętniczym i zaburzeniami lipidowymi [20]. W swoich badaniach Mori i wsp. uzyskali obniżenie SBP i DBP, przez DHA, w nocy o 5,8/3,3 mm Hg, a w ciągu dnia o 3,5/2,0 mm Hg [20]. Jednym z mechanizmów tej różnicy może być istotne zwiększenie działania wazodylatacyjnego przez DHA w porównaniu z EPA, tak zależnego, jak i niezależnego od śródbłonka [21].

Dalsze badania być może wyjaśnią znaczenie zmiany aktywności desaturacji PUFA w patogenezie nadciśnienia tętniczego, szczególnie poprzez możliwe zwiększenie stężenia metabolitów kwasu arachidonowego. Konieczne są również dalsze badania dotyczące wpływu zmian stężenia i składu kwasów tłuszczowych na parametry czynnościowe błon komórkowych mające związek z regulacją ciśnienia tętniczego.

Hipotensyjne działanie kwasów tłuszczowych zawartych w olejach rybich

Liczne badania eksperymentalne, kliniczne i niektóre epidemiologiczne sugerują korzystne działanie olejów rybich w chorobach układu krążenia [22–24]. Nadciśnienie tętnicze jest chorobą, w której szczególnie często próbowano oszacować istotny wpływ olejów rybich na poprawę skuteczności terapii hipotensyjnej. Głównymi kwasami tłuszczowymi olejów rybich jest kwas eikozapentaenowy EPA oraz dokozaheksaenowy DHA.

Na podstawie metaanalizy 31 badań klinicznych, obejmujących łącznie 1356 osób, w których badano wpływ diety wzbogaconej o PUFA n-3 pochodzące z tłuszczów rybich na ciśnienie tętnicze, Morris i wsp. sugerują, że wprowadzenie do jadłospisu olejów rybich obniża SBP średnio o 3,0 mm Hg oraz DBP o 1,5 mm Hg [24]. Zarówno spożycie kwasu eikozapentaenowego, jak i dokozaheksaenowego było związane z istotnym spadkiem ciśnienia. Jednak znamienne obniżenie ciśnienia obserwowano tylko wśród chorych z nadciśnieniem tętniczym i pacjentów z hipercholesterolemią, natomiast oceniany w tej metaanalizie spadek ciśnienia wśród osób z prawidłowymi wartościami ciśnienia nie był znamienny. Jednocześnie autorzy ci wykazali istotną zależność pomiędzy ilością spożywanych kwasów tłuszczowych a wysokością ciśnienia tętniczego. Przy konsumpcji kwasów n-3 w ilości nieprzekraczającej 3 g/d. SBP i DBP obniżało się średnio o 1,3/0,7 mm Hg, przy dawce 3,3–7 g/d. o około 2,1/1,6 mm Hg, natomiast przy dawce 15 g/d. średnio o 8,1/5,8 mm Hg.

Zależny od dawki efekt hipotensyjny PUFA n-3 wynosił więc średnio 0,66/0,35 mm Hg na 1 g spożywanych kwasów [24].

Niezwykle interesujące są wyniki badań przeprowadzonych w Perth w Australii dotyczących jednoczesnego zastosowania diety niskokalorycznej i regularnego spożywania posiłków bogatych w ryby wśród pacjentów z nadwagą i nadciśnieniem tętniczym [25]. Posiłki rybne przygotowane z mrożonych filetów turbot (200 g) lub konserwowanych w puszcze sardynki (106 g), tuńczyka (102 g) lub łososia (54 g) badani pacjenci spożywali przynajmniej raz dziennie, co zapewniało dzienne spożycie około 3,65 g kwasów tłuszczowych z rodziny n-3 (w tym kwasy C20:5, C22:5 i C22:6). Grupa Beilina z Perth wykazała, że wśród osób z nadwagą i nadciśnieniem tętniczym leczonych hipotensyjnie sama dieta z obniżoną kalorycznością poza redukcją masy ciała o średnio 5,6 kg pozwoliła na dodatkowe znamienne obniżenie dziennego ambulatoryjnego SBP o $6,2 \pm 2,6$ mm Hg a DBP o $4,2 \pm 1,7$ mm Hg [25]. Podobny stopień obniżenia SBP i DBP w okresie dnia uzyskano po zastosowaniu diety bogatej w ryby odpowiednio $6,8 \pm 2,6$ i $5,1 \pm 1,7$ mm Hg w porównaniu z grupą leczoną konwencjonalnie. Natomiast jednoczesne zastosowanie diety niskokalorycznej i rybnej, bogatej w kwasy z rodziny n-3, wykazało addytywne działanie hipotensyjne i zmniejszyło średnie dzienne SBP aż o 13,0 mm Hg, a DBP o 9,3 mm Hg wśród chorych z nadciśnieniem tętniczym z nadwagą jednocześnie przyjmujących leki hipotensyjne. W porównaniu z grupą kontrolną pacjenci po 12 tygodniach przestrzegania diety niskokalorycznej mieli ciśnienie znamienne niższe średnio o $5,5 \pm 2,9/2,2 \pm 1,3$ mm Hg. Natomiast wśród pacjentów dziennie spożywających przynajmniej jeden posiłek zawierający danie rybne porównanie ciśnienia z grupą kontrolną wykazało jego istotne obniżenie o średnio $6,0 \pm 2,2/3,0 \pm 1,4$ mm Hg. Warto podkreślić, że dieta bogata w ryby była związana jednocześnie ze zwolnieniem częstotliwości serca, średnio $3,1 \pm 1,4$ ud./min w ciągu doby i $4,2 \pm 1,6$ ud./min w okresie dnia, co łącznie z obniżeniem ciśnienia tętniczego prowadziło do istotnego zmniejszenia obciążenia serca pracą. Wskazuje to na wpływ diety bogatej w PUFA n-3 na układ autonomiczny oraz potwierdza możliwości antyarytmicznego działania tych kwasów [25]. Redukcja masy ciała w wyniku stosowania diety o ograniczonej kaloryczności zwalniała częstotliwości serca tylko w nocy o średnio $3,2 \pm 1,7$ ud./min. Nie obserwowano interakcji między dietą bogatą w PUFA n-3 i dietą niskokaloryczną w zmniejszaniu częstotliwości serca. Cennym rezultatem uzyskanym w podobnej próbie klinicznej było wykazanie neutralnego działania diety bogatej w ryby skojarzonej z dietą niskokaloryczną na

gospodarkę węglowodanową, ponieważ duże dawki PUFA n-3 mogą pogarszać tolerancję glukozy, szczególnie w cukrzycy typu 2 [26].

Należy podkreślić, że ilość spożywanego PUFA n-3, wynosząca około 3,5 g dziennie była w dolnym zakresie dotychczas badanych diet w terapii nadciśnienia tętniczego. Uzyskany znamieny efekt hipotensyjny może być wynikiem zarówno doboru grupy badanej, byli to pacjenci z nadciśnieniem z nadwagą, jak i zastosowanej metody pomiaru ciśnienia. Zalety 24-godzinnej monitorowania ciśnienia tętniczego w szacowaniu efektu przeciwnadciśnieniowego są powszechnie znane. Być może wybór diety bogatej w ryby zawierającej większe ilości kwasów DHA i EPA w porównaniu z preparatami olejów rybich również pozwolił na uzyskanie tak istotnego efektu hipotensyjnego.

Badania populacyjne plemienia Bantu w Tanzanii również wskazują na przeciwnadciśnieniowe działanie diety opierającej się na daniach rybnych. Analiza ciśnienia tętniczego wykazała znacznie niższe jego wartości wśród mieszkających w pobliżu jeziora członków plemienia Bantu, których posiłki składały się głównie z ryb, w porównaniu z osobami mieszkającymi z dala od zbiorników wodnych, których dieta miała charakter wybitnie wegetariański [27].

Istotny efekt hipotensyjny olejów rybich może być szczególnie przydatny w leczeniu nadciśnienia tętniczego u starszych pacjentów, pozwalając na uniknięcie często spotykanej w tej grupie chorych polipragmazji [28].

Wraz z obniżeniem masy ciała dieta niskokaloryczna i bogata w ryby zastosowana w próbach klinicznych przez Beilina i wsp. obniża stężenie triglicerydów o 38% i zwiększa stężenie cholesterolu frakcji HDL₂ o 24%, bez zmian stężenia cholesterolu frakcji LDL, niezwykle korzystnie wpływając na zmianę profilu lipidowego pacjentów w kierunku istotnej redukcji ryzyka wystąpienia incydentów wieńcowych [25, 26]. Rezultaty badań epidemiologicznych sugerują, że wzrost stężenia cholesterolu frakcji HDL o 0,026 mmol/l zmniejsza globalne ryzyko wieńcowe o około 2–3%. Dieta bogata w ryby stosowana przez ponad 4 tygodnie zwiększa udział kwasów z rodziny n-3 w puli kwasów tłuszczowych fosfolipidów surowicy o prawie 6% i zmniejsza stężenie kwasów z grupy n-6 o 2%.

Należy podkreślić, że w piśmiennictwie zwraca się uwagę na możliwy niekorzystny wpływ diety bogatej w kwasy n-3 na metabolizm węglowodanów, szczególnie w cukrzycy typu 2. Wysokie spożycie KT z grupy n-3 może pogarszać tolerancję glukozy, poprzez wzrost glukoneogenezy wątrobowej i upośledzenie wydzielania insuliny [29]. W większości pu-

blikacji autorzy wiążą ten efekt z wysokim spożyciem KT n-3 sięgającym 4–10 g/d. Badania Beilina i wsp. wykazały, że jednoczesne zastosowanie diety niskokalorycznej i bogatej w ryby (spożycie dobowe kwasów tłuszczowych n-3 w ilości około 3 g) znamienne poprawia tolerancję węglowodanów wśród osób otyłych [25, 26]. Zatem, w przypadku nadwagi z towarzyszącą cukrzycą typu 2 zalecenie obniżenia masy ciała i diety bogatej w ryby powodujące istotne obniżenie ciśnienia tętniczego nie powinno pogarszać tolerancji glukozy.

Wielonienasycone kwasy tłuszczowe modyfikują ryzyko chorób sercowo-naczyniowych

Dieta Eskimosów zawiera bardzo dużą ilość tłuszczów, ale jednocześnie w tej populacji obserwuje się bardzo niewiele epizodów choroby wieńcowej [31]. Ponieważ Eskimosi grenlandzcy spożywają 14 g PUFA n-3 dziennie na każde 3000 kcal, wykonano wiele badań sprawdzających, czy wzbogacenie diety o PUFA n-3 modyfikuje ryzyko choroby wieńcowej [1]. Były to badania prospektywne, przekrojowe oraz prewencyjne zwykle opierające się na dwóch kwasach PUFA z rodziny n-3 (EPA i DHA) względnie obficie występujących w tłuszczach rybich. Analizowano w nich wbudowywanie PUFA n-3 do błon komórkowych płytek, granulocytów, erytrocytów oraz stężenie w tkance tłuszczowej. Większość tych prospektywnych badań wykazała, że dieta bogata w ryby zmniejsza ryzyko incydentów wieńcowych [31]. Warto podkreślić, że zależność ilościowa między spożyciem PUFA n-3 a ryzykiem wieńcowym jest skomplikowana, przekroczenie pewnego progu spożycia PUFA n-3 nie poprawia rokowania. Wyniki badań epidemiologicznych wskazują na związek dawki PUFA n-3 z efektem hipotensyjnym, natomiast redukcja ryzyka wieńcowego raczej jest związana z regularną konsumpcją względnie niewielkiej ilości PUFA.

Niezwykle interesującą obserwacją jest stwierdzenie, że zmniejszenie ryzyka incydentów wieńcowych dotyczy głównie nagłego zgonu [31–33]. Przykładowo badanie przeprowadzone w Seattle wykazało, że spożycie ponad 5,5 g PUFA n-3 miesięcznie zmniejsza ryzyko nagłego zgonu o 50% [12].

Analiza spożycia ryb w programie *US Physician Health Study* ujawniła, że konsumpcja przynajmniej jednego posiłku rybnego w tygodniu zmniejsza ryzyko nagłego zgonu o 52%, ale zwiększenie liczby posiłków nie wiązało się z dalszą redukcją liczby nagłych zgonów czy śmiertelności ogólnej [34]. Istotniejszych dowodów na związek PUFA n-3 z nagłym zgonem

dostarczyły randomizowane próby kliniczne DART i GISSI-Prevenzione [6, 35]. W badaniu DART po 2 latach obserwacji osób, które po zawale serca otrzymały zalecenie zwiększenia spożycia ryb stwierdzono zmniejszenie śmiertelności— głównie wieńcowej— o 29% chociaż jednocześnie liczba zawałów niezakończonych zgonem zwiększyła się o 48% [6]. Wyniki tego badania można tłumaczyć konwersją zawału zakończonym zgonem w zawał nieobarczony śmiertelnym powikłaniem, poprzez prewencję zgonu na tle zaburzeń rytmu dzięki diecie bogatej w ryby. Badanie GISSI-Prevenzione zaplanowano w celu sprawdzenia m.in. skuteczności suplementacji diety w PUFA n-3 w łącznej ilości 900 mg z EPA i DHA (w stosunku 1:2), podawanych w kapsułce, na zmniejszenie ryzyka powikłań w przebiegu choroby wieńcowej po przebyciu zawału serca [35]. Zastosowana dawka EPA i DHA odpowiada około 100 g posiłku rybnego spożywanego raz dziennie. W GISSI-Prevenzione wykazano zmniejszenie śmiertelności ogólnej o 20%, a częstości nagłych zgonów aż o 45% przy niezmięnionej częstości zawałów i udarów niezakończonych zgonem, co ponownie potwierdza antyarytmiczne działanie PUFA n-3 [35]. Zmniejszenie śmiertelności związanej z chorobami układu krążenia o 30% dzięki podaniu 900 mg PUFA n-3 na dobę uzyskano u chorych leczonych farmakologicznie zgodnie z obowiązującymi standardami. Jednym z mechanizmów antyarytmicznego działania PUFA n-3 może być poprawa parametrów zmienności akcji serca i zwiększona czułość baroreceptorów [36]. Warto podkreślić, że w tych dużych próbach klinicznych spożywanie większej ilości PUFA n-3 nie prowadziło do zmniejszenia stężenia cholesterolu w surowicy.

Wielonienasycony kwas tłuszczowy n-3 jako środek hipotensyjny? Zalecenia żywieniowe

Spożywanie nadmiaru nasyconych kwasów w tłuszczach powoduje u ludzi wzrost ryzyka rozwoju chorób i zgonów z powodu nowotworów złośliwych oraz miażdżycy naczyń tętniczych. Aktualne rekomendacje międzynarodowych i krajowych towarzystw naukowych wyznaczają zasady i cele fizjologicznego żywienia człowieka. Zaleca się stosowanie odpowiednich standardów i norm ustalanych w dużej mierze nie tylko na podstawie wyników badań klinicznych, ale i eksperymentalnych. Zwykle ogólnie zaleca się spożycie tłuszczów na poziomie 15–30% dziennego zapotrzebowania energetycznego, z czego kwasy tłuszczowe nasycone powinny stano-

wić nie więcej niż 1/3, jedonasycone ponad 1/3 i wielonienasycone 1/3 całego spożycia kwasów tłuszczowych. Organizacje FAO/WHO zalecają, by PUFA dostarczały minimum 3% energii ogółem, w tym z rodziny n-6 — 2,5%, a z n-3 — 0,5% (stosunek ilościowy PUFA n-6 do n-3 ok. 5:1). Średnie dzienne spożycie PUFA z rodziny n-6 w przypadku dorosłego mężczyzny powinno wynosić więc przynajmniej 7 g, a z rodziny n-3 — 1,4 g [1].

Koniecznym jest podkreślić, że nadmierne spożycie PUFA sprzyja wzrostowi stężenia bardzo reaktywnych wolnych rodników, powstających w trakcie oksydacji KT. Niewystarczające stężenie antyoksydantów może w takich przypadkach zwiększać zagrożenie uszkodzenia struktury DNA i karcinogenezy [7]. Warto wspomnieć, że niekorzystną cechą PUFA n-3 z punktu widzenia konsumenta są ich cechy sensoryczne, nieprzyjemny smak i zapach.

W Polsce spożycie PUFA n-3 należy do najniższych w Europie, szczególnie niekorzystny jest stosunek wielkości konsumpcji PUFA n-6 do n-3 sięgający 11:1, przy zalecanym 5:1 [1]. Epidemia chorób układu krążenia w Polsce, w tym nadciśnienia tętniczego, może być w istotnym stopniu związana ze sposobem odżywiania. Jak wynika z przedstawionych badań, możliwa jest skuteczna zmiana sytuacji epidemiologicznej w naszym kraju przez znaczne zwiększenie spożycia ryb, ewentualnie suplementację diety niewodornionym olejem rybnym szczególnie bogatym w kwasy tłuszczowe z grupy n-3. Jednak codzienne spożycie posiłków bogatych w ryby może być bardziej korzystne, ponieważ zmniejsza spożycie bogatych w tłuszcze nasycone potraw mięsnych, nie zmieniając wielkości spożycia białek i innych ważnych składników pokarmowych. Istotną korzyścią kliniczną i społeczną takiej diety w leczeniu wspomagającym nadciśnienia tętniczego może być ograniczenie ilości i dawek stosowanych leków hipotensyjnych.

Streszczenie

Tłuszcze zawarte w diecie mogą w istotny sposób wpływać na wysokość ciśnienia tętniczego w warunkach eksperymentalnych i klinicznych. Zmiana metabolizmu kwasów tłuszczowych dotycząca zwiększonej aktywności desaturaz może być związana z patogenezą nadciśnienia. Systematyczne spożywanie ryb i kwasów n-3 pochodzenia morskiego obniża ciśnienie tętnicze. Wiele randomizowanych prób klinicznych wykazało efekt hipotensyjny olejów rybnych, jakkolwiek największy spadek ciśnienia obserwowano wśród osób z nadciśnieniem tętniczym spożywa-

jących względnie duże dawki kwasów n-3. Dieta rybna i obniżenie masy ciała wykazuje niezależny i addytywny efekt hipotensyjny w 24-godzinym monitorowaniu ciśnienia tętniczego. Najsilniejszy efekt hipotensyjny ujawnia się u otyłych chorych z nadciśnieniem oraz pacjentów z chorobami miażdżycopodobnymi lub hipercholesterolemią. Wyniki badań populacyjnych sugerują, że spożywanie nawet niewielkich ilości ryb może zmniejszyć ryzyko choroby wieńcowej z powodu modyfikacji przez kwasy n-3 wielu mechanizmów prowadzących do miażdżycy. Systematyczna konsumpcja posiłków rybnych i kwasów n-3 pochodzenia morskiego może być przydatna w leczeniu i prewencji nadciśnienia tętniczego oraz zmniejszyć ryzyko chorób układu sercowo-naczyniowego, a szczególnie nagłego zgonu.

słowa kluczowe: wielonienasycone kwasy tłuszczowe, dieta rybna, leczenie nadciśnienia

Nadciśnienie Tętnicze 2001, tom 5, nr 3, strony 211–219.

Piśmiennictwo

- Gajewska-Meszaros S., Meszaros J. Ryby morskie i owoce morza: luksus czy konieczność. *Terapia i Leki* 2001, 2, 26–31.
- Committee on Diet and Health, Food and Nutrition Board, National Research Council. *Diet and Health: Implications for Reducing Chronic Disease Risk*. Washington, DC: National Academy Press, 1989.
- Prichard B.N.C., Smith C.C.T., Ling K.L.E., Betteridge D.J. Fish oils and cardiovascular disease. *BMJ* 1995, 310, 819–820.
- Turley E., Strain J.J. Fish oil, eicosanoid biosynthesis and cardiovascular disease, an overview. *Int. J. Food Sci Nutr.* 1993, 2, 145–193.
- Ziemlański Ś., Budzyńska-Topolowska J. Rola wielonienasyconych kwasów tłuszczowych z rodziny n-3 w zapobieganiu i leczeniu miażdżycy. *Czynniki Ryzyka* 1993, 2, 55–63.
- Burr M.L., Fehily A.M., Gilbert J.F. i wsp. Effects of change in fat and fibre intakes on death and myocardial infarction. *Diet Reinfarction Trial (DART)*. *Lancet* 1989, 2, 757–761.
- Holman R.T. The slow discovery of the importance of omega-3 essential fatty acids in human health. *J. Nutr.* 1998, 128, 427S–433S.
- Appel L.J., Miller E.R., Seidler A.J., Whelton P.K. Does supplementation of diet with „fish oil” reduce blood pressure? A meta-analysis of controlled clinical trial. *Arch. Int. Med.* 1993, 153, 1429–1438.
- Rynkiewicz A., Bellwon J., Rotkiewicz-Woźniak R. Lipids and hypertension. *Pol. J. Food Nutr.* 1998, 48, 356–361
- Dominiczak A.F., Bohr D.F. Cell membrane abnormalities and the regulation of intracellular calcium concentration in hypertension. *Clin. Sci.* 1990, 79, 415–423.
- Russo C., Olivieri O., Girelli D. i wsp. Increased membrane ratios of metabolite to precursor fatty acid in essential hypertension. *Hypertension* 1997, 29, 1058–1063.
- Siscovik D.S., Raghunathan T.E., King I. i wsp. Dietary intake and cell membrane levels of long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids and the risk of primary cardiac arrest. *JAMA* 1995, 274, 1363–1367.
- Simon J.A., Fong J., Bernert J.T. Serum fatty acids and blood pressure. *Hypertension* 1996, 27, 303–307.
- Grimsgard S., Bonna K.H., Jacobsen B.K., Bjerve K.S. Plasma saturated and linolenic fatty acids are independently associated with blood pressure. *Hypertension* 1999, 34, 478–483.
- Cambien F., Warnet J.M., Vernier V. i wsp. An epidemiologic appraisal of the association between the fatty acids esterifying serum cholesterol and some cardiovascular risk factors in middle-aged men. *Am. J. Epidemiol.* 1988, 127, 75–86.
- Berry E.M., Hirsch J. Does dietary linolenic acid influence blood pressure? *Am. J. Clin. Nutr.* 1986, 44, 336–340.
- Bates E.J. Eicosanoids, fatty acids and neutrophils: their relevance to the pathophysiology of disease. *Prostaglandin Leuk Ess Fatty Acids* 1995, 53, 75–86.
- Narce M., Asdrubal P., Delachambre M.C., Vericel E., Lagarde M., Poisson J.P. Age-related changes in linoleic acid bioconversion by isolated hepatocytes from spontaneously hypertensive and normotensive rats. *Mol. Cell. Biochem.* 1994, 141, 9–13.
- McLennan P., Howe P., Abeywardene M., Muggli R., Raderstorff D. The cardiovascular protective role of docosahexaenoic acid. *Eur. J. Pharmacol.* 1996, 300, 83–89.
- Mori T.A., Bao D.Q., Burke V., Puddey I., Beilin J. Docosahexaenoic acid but not eicosapentaenoic acid lowers ambulatory blood pressure and heart rate in humans. *Hypertension* 1999, 34, 253–260.
- Mori T.A., Watts G.F., Burke V. i wsp. Differential effects of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid on vascular reactivity of the forearm microcirculation in hyperlipidemic, overweight men. *Circulation* 2000, 102, 1264–1271.
- Appel L.J., Moore T.J., Obarzanek E. i wsp. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure (DASH). *NEJM* 1997, 336, 1117–1124.
- Knapp H.R., Fitzgerald G.A. The antihypertensive effects of fish oil: a controlled study of polyunsaturated fatty acid supplements in essential hypertension. *New Engl. J. Med.* 1989, 320, 1037–1047.
- Morris M.C., Sacks F., Rosner B. Does fish oil lower blood pressure? A meta-analysis of controlled trials. *Circulation* 1993, 88, 523–533.
- Bao D.Q., Mori T.A., Burke V., Puddey I., Watts G., Beilin J. Effects of dietary fish and weight reduction on ambulatory blood pressure in overweight hypertensives. *Hypertension* 1998, 32, 710–717.
- Mori T.A., Bao D.Q., Burke V., Puddey I., Watts G., Beilin J. Dietary fish as a major component of a weight-loss diet: effect on serum lipids, glucose, and insulin metabolism in overweight hypertensive subjects. *Am. J. Clin. Nutr.* 1999, 70, 817–825.
- Pauletto P., Puato M., Caroli M. i wsp. Blood pressure and atherogenic lipoprotein profiles of fish diet and vegetarian in villagers in Tanzania: the Lugalwa study. *Lancet* 1996, 348, 784–788.
- Cobiac L., Nestel P.J., Wing L.M., Howe P.R.C. A low sodium diet supplemented with fish oil lowers blood pressure in the elderly. *J. Hypertens.* 1992, 10, 87–92.
- Tofi I., Bonna K.H., Ingerbrechtsen O.C., Nordoy A., Jensen T. Effects of n-3 polyunsaturated fatty acids on glucose homeostasis and blood pressure in essential hypertension: a randomized controlled trial. *Ann. Intern. Med.* 1995, 123, 911–918.
- Connor S.L., Connor W.E. Are fish oils beneficial in the prevention and treatment of coronary artery disease? *Am. J. Clin. Nutr.* 1997, 66, 102S–131S.

31. Bigger J.T., El-Sherif T. Polyunsaturated fatty acids and cardiovascular events. A fish tale. *Circulation* 2001, 103, 623–625.
32. Jouven X., Charles M.A., Desnos M. i wsp. Circulating nonesterified fatty acid level as a predictive risk factor for sudden death in the population. *Circulation* 2001, 104, 756–761.
33. Leaf A.: Plasma nonesterified fatty acid concentration as a risk factor for sudden cardiac death. *Circulation* 2001, 104, 744–745.
34. Albert C.M., Hennekens C.H., O'Donnell C.J. Fish consumption and risk of sudden cardiac death. *JAMA* 1998, 279, 23–28.
35. GISSI Prevnzione Investigators. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction. *Lancet* 1999, 35, 447–455.
36. Christensen J.H., Gustenhoff P., Korup E. i wsp. Effect of fish oil on heart rate variability in survivors of myocardial infarction: a double blind randomised controlled trial. *BMJ* 1996, 312, 677–678.