

Oomega-3 rasvhapped vähendavad märkimisväärselt seerumi triglütseriidisisaldust düslipideemiaga patsientidel

Anu Hedman, Rein Vahisalu, Arvo Mesikepp – Ida-Tallinna Keskhaigla südamerivisekeskus

oomega-3 rasvhapped, triglütseriidid, düslipideemia, südame-veresoonkonna haigused, kardiovaskulaarne risk

Hüpertriglütserideemiat peetakse südame-veresoonkonna haiguste iseseisvaks riskiteguriks, kusjuures triglütseriidisisalduse suurenemine veres 1 mmol/l suurendab kardiovaskulaarse haigestumise riski meestel 30% ning naistel isegi kuni 76%. Uuringud kalast ja kalaõlist toodetud oomega-3 rasvhapete mõjust tõestavad nende kaitsvat toimet ateroskleroosilise südamehaiguse ning koronaarse äkksurma vastu. Uurimuse eesmärgiks oli hinnata 1,2 grammi oomega-3 rasvhapete toimet seerumi triglütseriidisisaldusele hüpertriglütserideemiaga patsientidel, kellel dieedisoovitustele vaatamata ei olnud seerumi triglütseriidisisaldus normaliseerunud ning kes ei saanud statiinravi.

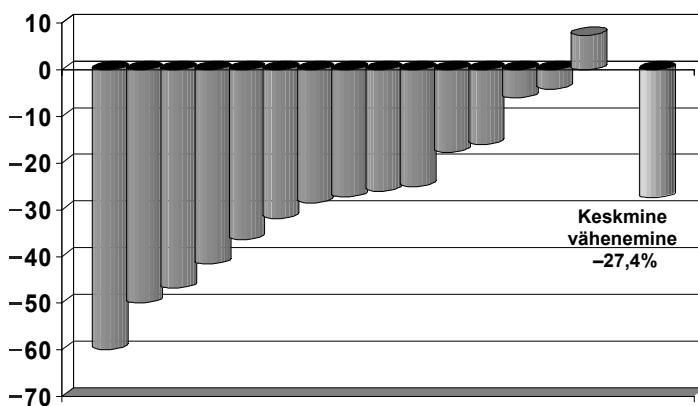
Oomega-3 rasvhapete toimet südame-veresoonkonna haiguste (SVH) ravikompleksis on uuritud juba üle 30 aasta. Nii eksperimentaalsed, kliinilised kui ka erinevad vaatlusuuringud on tõestanud kalast ja kalaõlist toodetud oomega-3 rasvhapete kaitsvat toimet ateroskleroosilise südamehaiguse ning koronaarse äkksurma vastu (1, 2). Uuringutega on tõestatud oomega-3 rasvhapete tähtsus lipiidide ja lipoproteiinide ainevahetuse (3–5), vere hüübimissüsteemi (1), arteriaalse vererõhu regulatsioonis (6). Samuti pärsivad nad endoteeli ateroskleroosilise kahjustuse arengut ning veresoone seina põletikulisi protsesse (7). On näidatud, et manustades 1,5 g oomega-3 rasvhappeid päevas 2 aasta jooksul angiograafiliselt tõestatud koronaarskeloosiga haigetele, pidurdus neil koronaarhaiguse süvenemine võrreldes platseebogrupi patsientidega (8). Vaieldamatult on häired vererasvade tasakaalus üks olulisemaid SVH tekke riskitegureid. Hüpertriglütserideemiat peetakse SVH iseseisvaks riskiteguriks, triglütseriidide sisalduse suurenemine veres 1 mmol/l suurendab kardiovaskulaarset riski meestel 30% ning naistel isegi kuni 76% (9). Põhjalikud ülevaated oomega-3 rasvhapete triglütseriidisisaldust vähendavast toimest on näidanud, et 0,5 kuni 25 g oomega-3 manustamine päevas vähendas märkimisväärselt

seerumi triglütseriidisisaldust (3). See toime ilmnes nii monoteerapiana kui ka samaaegse statiinravi korral. Oomega-3 rasvhapped pidurdavad väga väikse tihedusega lipoproteiinide ja triglütseriidide produktsiooni maksas, soodustavad väga väikse tihedusega lipoproteiinide osakeste katabolismi väikse tihedusega lipoproteiinideks (LDL-ks) ning vähendavad söögi järgset külomikronite moodustumist (10).

Uurimuse eesmärgiks oli hinnata oomega-3 rasvhapete toimet seerumi triglütseriidide tasemele 15-l hüpertriglütserideemiaga patsiendil, kellel hoolimata dieedisoovitustest ei olnud seerumi triglütseriidisisaldus normaliseerunud ning kes ei saanud statiinravi. Kõigile uuritavatele manustati 8 nädala jooksul 4 kapslit Bio-Marin Naturali (Pharma Nord) päevas jaotatuna kahele manustamiskorrale, seega kokku 1,2 grammi oomega-3 rasvhappeid päevas. Kirjanduse andmeil ei ole oomega-3 rasvhapete toimet verelipiidide profiilile eestlaste hulgas varem uuritud.

Uurimismaterjal ja -meetodid

Uuringus osales 15 järjestikust kombineeritud düslipideemiaga patsienti, kes tulid Ida-Tallinna Keskhaigla südamerivisekeskusesse plaanilisele lipiidiprofiili kontrollile 2–6 kuud pärast esmast



Joonis 1. Omega-3 rasvhapete triglütseriidisisaldust vähendava toime (%) individuaalsed erinevused 15 uuringuhaigel.

visiiti, mille käigus neid nõustati rasvavaese dieedi osas. Uuringusse võeti patsiendid, kelle triglütseriidide väärtus enne sööki oli ≥ 2 mmol/l ning kellel ei olnud kaasuvana südame isheemiatõbe, kes ei saanud antikoagulantravi või statiinravi ning kellel ei olnud planeeritud kirurgilist protseduuri järgneva 3 kuu jooksul. Uuringus osales 8 naist ja 7 meest keskmise vanusega 54 a ning keskmise kehamassiindeksiga 29 kg/m^2 . 75%-l uuritavaist oli hüpertooniatõbi, vaid ühel patsiendil ei olnud metaboolset sündroomi (2001. a ATP III kriteeriumite alusel) ning kahel uuritaval oli II tüüpi diabeet. Kõigile uuritavatele manustati 8 nädala jooksul 1,2 grammi oomega-3 rasvhappeid päevas. Kohe pärast viimase annuse võtmist kontrolliti vere lipiidiprofiili enne sööki.

Tulemuste statistiliseks analüüsiks kasutati statistikaprogrammi Stata 6.0. Arvutati näitajate aritmeetiline keskmine ja standardhälve. Lipiidiprofiili muutuste analüüsimisel kasutati paaris-t-testi. Statistiliselt oluliseks peeti p-väärtust alla 0,05.

Tulemused

8nädalane 1,2 grammi oomega-3 rasvhapete manustamine vähendas märkimisväärselt seerumi triglütseriidisisaldust, keskmiselt 27,4% ($p < 0,001$) ega mõjutanud ülejäänud lipiidifraktsioone (vt tabel 1). Oomega-3 triglütseriidide vähendav toime oli individuaalselt erinev, vähendades triglütseriidide sisaldust maksimaalselt kuni 60% (vt jn 1). Seerumi triglütseriidisisaldus normaliseerus 5 uuritavaal. Seerumi glükoosisaldus uuringu jooksul ei muutunud. Ravimi kõrvaltoimeid ei esinenud ühelgi patsiendil.

Arutelu

Hüpertriglütserideemiaga patsiente kohtab arsti-praktikas tihti. Triglütseriidide ja HDL-kolesterooli sisalduse kasv veres kuuluvad ju ka metaboolse sündroomi kriteeriumite hulka (11). Botnia uuringu tulemused näitavad, et metaboolse sündroomiga patsientide seas oli kardiovaskulaarse suremuse risk neli korda suurem võrreldes tervete inimestega

Tabel 1. Omega-3 rasvhapete (1,2 g päevas) toime patsientide (n = 15) lipiidiprofiilile 8nädalase ravi jooksul

Lipiidiprofiil (mmol/l)	Enne uuringut	8 nädala pärast
Üldkolesterool	$7,0 \pm 1,0$	$6,8 \pm 1,2$
LDL-kolesterool	$4,0 \pm 1,2$	$4,2 \pm 1,0$
HDL-kolesterool	$1,09 \pm 0,2$	$1,11 \pm 0,2$
Triglütseriidid	$3,3 \pm 1,1$	$2,3 \pm 0,7^*$

LDL – väikse tihedusega lipoproteiinid; HDL – suure tihedusega lipoproteiinid; * $p < 0,001$

(vastavalt 12% ja 2%, $p < 0,001$) (12). USAs tehtud rahvastiku-uuringutes registreeriti metaboolse sündroomi esinemist ligi veerandil rahvastikust. Ida-Tallinna Keskhaigla südamerivisekeskuse andmete järgi oli 2004. a jooksul kolesterooliprogrammi raames arsti juurde pöördunud tervete 30–60aastaste inimeste hulgas ($n = 680$) metaboolse sündroomi esinemissagedus 20% (13).

Kirjanduse andmeil ei ole oomega-3 rasvhapete toimet verelipiidide profiilile eestlaste hulgas uuritud, kuid käesoleva uurimuse kohaselt on oomega-3 rasvhapete suhteliselt tagasihoidlikus annuses manustamine efektiivne triglütseriidide sisalduse vähendaja ka eestlastel. On uuringuid, kus oomega-3 suuremad annused on suurendanud veres LDL-kolesterooli sisaldust (4) ning plasma veresuhkru sisaldust diabeetikutel (14). Käesolevas uuringus oli oomega-3 toime vere LDL-kolesterooli ja veresuhkru tasemele neutraalne. GISSI Prevenzione uuring tõestas ilmekalt oomega-3 rasvhapete äkksurma riski vähendavat toimet infarktjärgsetel patsientidel (2). Triglütseriidisisalduse vähendamine, näiteks fibraatide abil, kahandab aga märkimisvää-

selt nii koronaarsuremuse kui ka müokardiinfarkti riski (15). Kombineeritud düslipideemia ravis ei ole aga fibraatide ja statiinide kombineerimise ohutus siiski veel tõestatud ning sellealased suuremahulised uuringud on praegu käimas. Omega-3 rasvhappeid on aga statiinidega edukalt kombineeritud, kusjuures kombinatsioon on ohutu ning oomega-3 rasvhapete triglütseriidisisaldust vähendav toime ei olnud mõjutatud samaaegsest statiinravist (16). Seega on oomega-3 rasvhapped efektiivsed kombineeritud düslipideemia ravis nii monoterapiaplane kui ka kombinatsioonis statiinidega.

Kokkuvõte

1,2 grammi oomega-3 rasvhappeid päevas vähendas seerumi triglütseriidisisaldust keskmiselt kuni kolmandiku võrra patsientidel, kellel enne sööki oli seerumi triglütseriidide väärtus ≥ 2 mmol/l, kusjuures maksimaalne vähenemine oli kuni 60%. Seega on oomega-3 rasvhapetel oma kindel koht kombineeritud düslipideemiaga patsientide raviskeemis, kui dieedimuutused ei anna soovitud tulemusi.

Kirjandus

1. Simopoulos AP, Kifer RR, Martin RE, Barlow SM (editors). Health effects of omega 3 polyunsaturated fatty acids in seafoods. In: World review of nutrition and dietetics, vol. 66. Basel: Karger; 1991. p. 1–592.
2. GISSI–Prevenzione Investigators. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI Prevenzione trial. *Lancet* 1999;354:447–55.
3. Harris WS. Fish oils and plasma lipid and lipoprotein metabolism in humans: a critical review. *J Lipid Res* 1989;30:785–807.
4. Harris WS. N-3 fatty acids and lipoproteins: comparison of results from human and animal studies. *Lipids* 1996;31:243–52.
5. Harris WS. N-3 fatty acids and serum lipoproteins: human studies. *Am J Clin Nutr* 1997; 65 (5 Suppl.): 1645S–54S.
6. Morris MC, Sacks F, Rosner B. Does fish oil lower blood pressure? A meta-analysis of controlled trials. *Circulation* 1993;88:523–33.
7. McVeigh GE, Brennan GM, Cohn JN, et al. Fish oil improves arterial compliance in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Arterioscler Thromb* 1994;14:1425–9.
8. von Schacky C, Angerer P, Kothny W, et al. The effect of dietary omega-3 fatty acids on coronary atherosclerosis. A randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Ann Intern Med* 1999;130:554–62.
9. Hokanson JE, Austin MA. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies. *J Cardiovasc Risk* 1996;3:213–9.
10. Mori TA, et al. Long-chain omega 3 fatty acids, blood lipids and cardiovascular risk reduction. *Curr Opin Lipidol* 2001;12:11–7.
11. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. For the IDF epidemiology task force consensus group. The metabolic syndrome – a new worldwide definition. *Lancet* 2005;66:1059–62.
12. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsen B, Lahti K, Nissen M, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001;24:683–9.
13. Hedman A. Metaboolne sündroom – haigus, mis on vähemalt igal viiendal meie hulgas. *Lege Artis* 2005;8(43):5–10.
14. Friday KE, Childs MT, Tsunehara CH. Elevated plasma glucose and lowered triglyceride levels from omega-3

fatty acid supplementation in type II diabetes. *Diabetes Care* 1987;12:276–81.

15. Rubins HB, et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of HDL. *NEJM* 1999;341:410–8

16. Durrington PN, Bhatnagar D, Mackness MI, et al. The effect of an omega-3 fatty polyunsaturated acid concentrate administered for one year to simvastatin treated patients with established coronary artery disease and persisting hypertriglyceridaemia. *Heart* 2001;85:544–8.

Summary

Omega-3 is effectively decreasing serum triglyceride concentration in patients with dyslipidaemia

Background. Omega-3 fatty acids, such as those present in fish oil, have been reported to prolong life in survivors of myocardial infarction. Recent prospective evidence shows that 1 mmol/l increase in plasma triglyceride concentration increases cardiovascular risk in men 30% and in women up to 76%.

Experimental and pharmacological studies have shown that omega-3 fatty acids reduce serum triglyceride levels in a dose-dependent manner. The primary mechanisms involve suppression of hepatic very low density lipoprotein and triglyceride production.

The aim of the study was to examine the triglyceride lowering effect of Bio-Marin Natural (Pharma Nord), a concentrate of omega-3, over eight weeks in patients with combined dyslipidaemia without coronary artery disease who are not receiving statin therapy.

Material and methods. Fifteen patients with fasting hypertriglyceridaemia ≥ 2.0 mmol/l were given 1.2 g omega-3 for 8 weeks. The fasting lipid profile was analysed before and after the 8-week study period. Average age was 54 years and mean BMI was 29 kg/m².

Results. As a result, 4 capsules of Bio-Marin Natural per day lowered serum triglycerides significantly, by 27.4% ($p < 0.001$) and did not have any effect on the other lipid parameters. Interestingly, the effect of the same dose of omega-3 on lowering triglycerides differed largely and up to 60%.

Conclusion. Thus, 1.2 g of omega-3 per day significantly lowered serum triglycerides up to 60% over 8 weeks in patients with combined hyperlipidaemia.

Anu.Hedman@itk.ee