

# Správy z odborných akcií

## Správa z medzinárodného fóra o n-3 PUFA v Ríme v dňoch 19. – 20. 1. 2006

J. Murín

Podujatie sa konalo v Grand hoteli s účasťou asi 650 poslucháčov z celého sveta s prevahou Talianov (niektoré prednášky boli v taliančine).

### ODBORNÁ ČASŤ

#### M. de Lorgeril (Grenoble, Francija) „Kardiovaskulárna epidemiológia a mediteránna diéta“

Niekoľko desaťročí sa vie, že „mediteránna diéta“ ovplyvňuje priaznivo epidemiológiu kardiovaskulárnych ochorení (znižuje ich výskyt, vznik a progresiu). Štúdia Lyon Diet Heart Study (randomizovala 605 osôb po prvom akútnom infarkte na 2 typy diéty pri rovnakej ostatnej liečbe: mediteránna diéta verzus bežná európska diéta, sledovanie trvalo 46 mesiacov): riziko kardiálnej mortality alebo vzniku reinfarktu bolo o 65 % nižšie v podskupine na mediteránnej diéte (de Lorgeril et al. Circulation 1999; 99: 779-785). Otázka pre tento kongres znie: Je súčasťou tohto benefitu vyšší príjem omega-3-mastných kyselín (n-3 PUFA) do organizmu? Najnižšiu mortalitu/morbiditu má v tejto mediteránnej „lokalite“ ostrov Kréta. Prezentoval údaje viacerých štúdií (okrem Lyonskej to boli štúdie z Los Angeles, Osla, Londýna, Sydney) - komunikoval závery týchto štúdií nasledovne: ak chceme znížiť kardiovaskulárnu mortalitu/morbiditu, treba u postihnutých osôb znížiť spotrebu saturovaného tuku a zvýšiť príjem n-3 PUFA (nesmie ale dôjsť súčasne k vzostupu príjmu n-6 PUFA). Práve na Kréte ľudia konzumujú 3-krát viac n-3 PUFA než v ostatných krajinách Európy. Obvykle sa to deje konzumáciou „mastných rýb“. Aj iné mediteránne krajiny (Francúzsko, Španielsko a pod.) majú vyšší príjem n-3 PUFA v strave.

#### WC Willett (Boston, USA) „Kardiovaskulárna epidemiológia a príjem n-6 PUFA“.

Problematika vplyvu diéty (stravovania) na kardiovaskulárne ochorenia je veľmi komplexná a mnohé spojitosť/mechanizmy ani nepoznáme. Vyšší príjem n-6 PUFA u osôb sa javí byť nepriaznivý:

(a) podporuje vznik/progresiu aterosklerotického zápalu (n-3 PUFA príjem je naopak spojený s protizápalovým pôsobením),

(b) jeden z mechanizmov pôsobenia n-6 PUFA je i zhoršenie úrovne sérových lipidov (vzostup cholesterolemie).

(c) Sú niektoré práce o tom, že vyšší príjem n-6 PUFA zhoršuje inzulínovú rezistenciu.

(d) Niektoré klinické práce poukázali na vyššiu náchylnosť týchto osôb na vznik ventrikulárnej fibrilácie (a tým i na vznik náhlejšej smrti). Údaje o n-3 PUFA sú väčšie (vyšší príjem protipôsobí „patogenetickým mechanizmom“ vyššieho príjmu n-6-PUFA) a zdajú sa aj dôležitejšie. Ak je príjem n-3 PUFA dostatočný, tak vyšší príjem n-6 PUFA „stráca“ na patogenetickej (pro-aterogénnej) sile.

#### AP Simopoulos (Washington-DC, USA) „Kardiovaskulárne ochorenia a n-3-PUFA“.

V tejto oblasti treba uvažovať o vzájomnom pôsobení (interakcii) v istom trojuholníku - „genotyp osoby - vplyv okolia - fenotyp osoby“. Treba si tiež uvedomiť i vplyv fylogeniezy (pre zmenu genetickej ľudskej informácie): nástroje z kameňa majú u ľudí históriu asi 2 milióny rokov, zakladanie/využívanie ohňa asi 0,7-1,0 milión rokov, ale vplyv stravy je len 10 000 rokov (nadbýtok stravy, obezita, hyperlipidémia, pokles pohybovej aktivity - to nás ovplyvňuje asi len 50-100 rokov, teda krátko). V tomto poslednom období stúpila hladina sérových

lipidov, glykémie a klesol príjem vitamínov. Omega-6-PUFA (hlavne kyselina linoleová, LA) a omega 3 PUFA (hlavne kyselina linolénová (ALA) boli v paleolite v pomere (príjmu v strave) 0,7, u ľudí, ale dnes je tento pomer už obrátený a vysoký (18,7). U Grékov (Kréta) má hodnotu 1,0, ale v USA má hodnotu 16,7. Japonsko má tento pomer asi 12,0, zatiaľ čo Eskimáci ho majú 1,0. Čím je tento pomer vyšší v danej populácii, tým vyššia je i kardiovaskulárna mortalita/morbidita občanov.

#### R. Marchioli (Miláno, Taliansko) „Výsledky štúdie GISSI-Prevenzione a ich posolstvo“.

Išlo o veľkú a klinicky dôležitú taliansku štúdiu (> 1 000 centier, 11 324 pacientov, prekonaný infarkt starší ako 3 mesiace):

(a) testovali 4 liečebné skupiny: 1/ podávanie omega-3 mastných kyselín 1g/d, 2/ podanie vitamínu E, 3/ podanie oboch liečiv a 4/ podanie placeba.

(b) Okrem toho mali ešte ďalšie testovanie v štúdiu - a to pravastatín verzus placebo (toto testovanie ukončili po 2 rokoch, nakoľko už vtedy boli publikované klinické štúdie o využití statínov po prekonanom infarkte).

(c) Charakteristiky pacientov: priemerný vek 60 rokov, priemerná ejekčná frakcia (52,6 %), fajčiari (42 %), diabetici (14 %), hypertenzia (36 %), LDL-Ch v sére v priemere 136 mg/dl. Liečba: aspirín (92 %), ACEI či sartany (46 %), betablokátory (44 %), hypolipidemická liečba (< 5 % na začiatku, ale až 46 % na konci sledovania).

(d) Výsledky: 1/ Liečba vitamínom E neuspela, 2/ Liečba podaním n-3 PUFA významne uspela a mala málo nežiaducich účinkov: celková mortalita pri zohľadnení veku, rizikových faktorov a liečby po infarkte mala hodnotu relatívneho rizika 0,72 (efekt už po 3 mesiacoch liečby), náhla srd-

cová smrť bola veľmi priaznivo ovplyvnená, išlo o hodnotu RR 0,53 (teda je to neuveriteľný 47 % pokles). Užívanie statínov výsledky nezmenilo. Užívanie betablokátorov však áno, a to v oblasti náhlej srdcovej smrti (bez betablokátorov bolo RR 0,62, ale pri liečbe betablokátormi to bolo až 0,36). V oblasti celkovej mortality sa to nezmenilo betablokátormi (pri ich použití bolo RR 0,80 a bez ich použitia to bolo 0,81). Efekt vplyvu betablokátorov spolu s n-3 PUFA bol hlavne v prvom roku liečby: pri betablokátoroch bolo RR 0,17 a bez nich len 0,69. Teda efekt omega-3 mastných kyselín je aditívny k efektu betablokátorov pri ovplyvnení náhlej srdcovej smrti. Zdá sa preto, že i u nás by táto skupina pacientov z liečby profitovala. V Taliansku spustili ďalšie 2 dôležité štúdie s omega-3 mastnými kyselinami a to R and P štúdiu (15 000 vysokorizikových osôb, ale bez prekonaného infarktu myokardu) a štúdiu GISSI-HF (7 000 pacientov, ktorá je v konečnej fáze nabratia pacientov). Je možné, že i vysokorizikovní pacienti bez infarktu a pacienti s chronickým srdcovým zlyhaním by mohli z liečby profitovať. Na výsledky ešte trochu musíme počkať.

#### **Clemens von Schacky (Mníchov, Nemecko)**

##### **„Kardiovaskulárne riziko a omega-3 Index“**

V klinickej štúdiu INTERHEART (pacienti po prekonanom infarkte verzus bez infarktu s podobnou demografiou i zostavou rizikových faktorov) sa ukázalo, že vyšší príjem ovocia/zeleniny chráni pred vznikom infarktu (teda zloženie stravy je dôležité). V USA Siscovick et al. (Seattle) preukázal, že vysoká spotreba rýb chráni konzumentov pred vznikom náhlej srdcovej smrti. Štúdia DART (národná štúdia u pacientov po prekonanom akútnom infarkte) preukázala, že zvýšený príjem „mastných rýb“ (bohaté na omega-3 mastné kyseliny) až o 29 % potlačil mortalitu pacientov (oproti skupine pacientov bez tohoto konzumu). Efekt je tu teda podobnej sily ako liečba statínmi. Dnes sa zdá, že omega - 3 Index je užitočný (bio) marker pre kardiovaskulárne riziko. Dá sa stanoviť v erythrocytoch a informuje o zložení bunkových membrán. Je užitočné, ak je v týchto membránach vyšší obsah n-3 PUFA.

#### **A Neil (Oxford, V. Británia)**

##### **„n-3 PUFA a kardiovaskulárne rizikové faktory u diabetikov 2. typu“**

U diabetikov 2. typu je asi 2- až 4-násobne vyššia kardiovaskulárna mortalita/morbidity než u nediabetikov (v prípade neprítomnosti akýchkoľvek rizikových faktorov len samotný diabetes verzus zdraví rovesníci má 5-násobne vyššiu morbiditu/mortalitu na kardiovaskulárne ochorenia - preukázala to jednoznačne štúdia MRFIT so zaradením > 360 000 osôb). Iná (dánska) štúdia STENO-2 preukázala, že prognózu diabetikov možno zlepšiť globálnou intervenciou všetkých rizikových faktorov (výskyt kardiovaskulárnych príhod v intervenovanej skupine bol 24 % v sledovanom období verzus 44 % v bežne liečenej podskupine). Metaanalýza štúdií, sledujúcich vplyv n-3 PUFA na kardiovaskulárnu mortalitu/morbidity (Cochrane databáza), hovorí o redukcii relatívneho rizika 9 % (významne, RR: 0,91). Štúdia Nurse Health Study (5 103 žien s diabetom 2. typu, sledovanie v rokoch 1980 - 1996) preukázala, že ženy konzumujúce viac rýb z tohto jedla zdravotne profitujú, najlepšie profituje „high-risk“ podskupina žien. Autorka prednášky vykonala tiež takúto metaanalýzu:

(1) 863 abstraktov (ale 700 u zvierat, nie u ľudí),

(2) ostalo len 165 prác (z toho 22 randomizovaných a kontrolovaných klinických štúdií či sledovaní): asi 125 prác si všímalo markery glycidového/lipidového metabolizmu (28 prác malo charakter „poolovaných“ analýz); 56 prác si všímalo vaskulárne/zápalové markery (5 prác bolo „poolovaných“).

(3) Výsledky: a/ n-3 PUFA znížili (ich príjem v potrave) TK o 1,6/1,79 mm Hg (diastolický významne, systolický nevýznamne), b/ n-3 PUFA neovplyvnili hodnoty celkového cholesterolu, LDL ani HDL-cholesterolu, ale významne znížili sérové triglyceridy (RR: 0,45) a koncentráciu častíc VLDL. c/ n-3 PUFA neovplyvnili glykémiu, d/ n-3 PUFA významne zvýšili hladinu sérového faktora VII (koagulačnej kaskády).

(4) Obmedzením tejto analýzy je skutočnosť, že v daných štúdiách bolo zaradených málo pacientov a výsledky sú tým skreslené. Teda aj u diabetikov 2. typu je na dokázanie prínosu zvýšeného príjmu n-3 PUFA v strave z hľadiska kardiovaskulárnej morbidity/mortality potrebná randomizovaná klinická štúdia.

#### **Hypolipidemická liečba je užitočná aj pri Alzheimerovej chorobe**

Ján Murín, Bratislava

Vzťah medzi sérovou hladinou cholesterolu a Alzheimerovou chorobou (ACh) poukazuje na to, že hypolipidemická liečba by mohla ovplyvniť progresiu ACh. Masse et al. (Univerzitná nemocnica v Lille, Francúzsko, J Neurol Neurosurg Psychiatry 2005; 76: 1624-1629) vykonali observačnú štúdiu u 342 pacientov s ACh, ktorí boli sledovaní po dobu 34,8 mesiacov. Priemerný vek zaradených bol 73,5 rokov. Na začiatku sledovania bola priemerná hodnota MMSE (mini-mental state examination) score 21,3. Až 129 pacientov malo abnormálny profil sérových lipidov a obdržalo preto hypolipidemickú liečbu. U iných 105 pacientov boli tiež abnormálne sérové lipidy, ale tieto osoby hypolipidemickú liečbu neobdržali. U 108 pacientov boli sérové lipidy v norme. V priebehu 3-ročného obdobia sa mentálna funkcia u všetkých osôb zhoršila, avšak osoby s hypolipidemickou liečbou mali pomalší pokles mentálnej funkcie (pokles MMSE score o 1,5 bodu za rok) ako osoby bez tejto liečby (2,4 bodu za rok) a osoby s normálnymi sérovými lipidmi (pokles o 2,6 bodu/rok). Vyjadrené relatívnym rizikom (RR), osoby s hypolipidemickou liečbou mali oproti osobám bez tejto liečby pokles deteriorácie mentálnej aktivity o 55 % (R: 0,45). A to je významný efekt, ktorý má klinickú relevanciu.

Tieto nálezy podporujú názory o neuroprotektívnom efekte hypolipidemickej liečby a o užitočnosti tejto liečby pri Alzheimerovej chorobe najmä pri jej prevencii či pri spomalení jej progresie. Uplatňuje sa tu pravdepodobne hlavne „non-lipidický efekt“ tejto liečby.

**HR Knapp (Billings, USA)****„Trombóza, hemostáza a n-3 PUFA“**

V Nórsku za 2. svetovej vojny (približne v rokoch 1940 až 1946) významne klesol výskyt postoperačných trombóz (operovali tí istí lekári, pracovali podobne ako pred vojnou) - uvažuje sa, že to spôsobil vyšší príjem n-3 PUFA v potrave (príjem v masných rybách). Dobu krvácania predlžujú: príjem aspirínu, príjem rýb (ak sa to kombinuje, tak je predĺženie väčšie než súčet jednotlivých efektov); n-3 PUFA blokujú tvorbu tromboxanu. V experimente (opice) s hemodialýzou vyšší príjem n-3 PUFA zabezpečuje voľnú perfúziu štepov (tento efekt nemá aspirín ani heparín). V experimente na psoch pri koronárnej oklúzii (trombom) príjem n-3 PUFA zvýši (trombolytický) efekt trombolytických látok. Bezpečnosť príjmu n-3 PUFA: nenastal vzostup krvácania, u Eskymáčok nižší výskyt (pre-)eklampsie, podobne u kanadských Iunitov. Laboratórne sa preukázalo, že n-3 PUFA znižujú adhéziu trombocytov na poškodenom endoteli. Záver - príjem n-3 PUFA v strave je bezpečný z hľadiska krvácania i trombózy. Zdá sa, že tieto látky vykazujú antitrombotický efekt.

**P Mc Lennan (Wollongong, Austrália)****„Myokardiálna funkcia, ischémia a príjem n-3 PUFA“**

Zloženie bunkových membrán (obsah ich masných kyselín) ovplyvňuje i funkciu buniek (myocytov, vaskulárnych buniek). Vplyv zvýšeného príjmu n-3 PUFA v strave na zloženie bunkových membrán je v rôznych tkanivách rôzny. V experimentálnej oblasti sú známe tieto účinky n-3 PUFA:

(a) antiarytmické - u potkana je pri myokardiálnej ischémii znížený prah vzniku fibrilácie komôr (a rybací olej obsahujúci n-3 PUFA tento prah zvyšuje, upravuje). Olivový olej tento efekt nemá. Aj pomer PUFA/saturovaný tuk v potrave u zvierat moduluje vulnerabilitu ich myokardu pre arytmiu.

(b) Iný vplyv na funkciu myokardu - srdcovú frekvenciu rybací olej znižuje. Je pritom zachovaná reakcia srdca na podanie adrenalínu. Metaanalýza štúdií u človeka (Mozaffarian et al.) preukázala pokles srdcovej frekvencie o 2 údery/min. (predstavuje to počas dňa 20 minút extra času pre koronárnu perfúziu v porovnaní s osobami, ktoré rybací olej neužívajú, a teda majú srdcovú frekvenciu o 2 údery/min. vyššiu).

U zvierat rybací olej zvyšuje schopnosť externej práce srdca. Zvyšuje tiež efektivitu príjmu/narábania s kyslíkom. V prípade ischémie myokardu (únik iónov kálie z myocytov, vznik acidózy, vzostup CPK) pomôžu n-3 PUFA tento stav upraviť. U zvierat rybací olej znižuje vývoj srdcového zlyhania, ak zviera má hypertrofiu ľavej komory - ale tiež pozdržuje vznik/progresiu samotnej hypertrofiu ľavej komory. Zaujímavým laboratórnym (klinickým?) fenoménom je tzv. preconditioning: potláča arytmiogenézu, stunning myokardu po akútnej ischémii, potláča veľkosť infarktového ložiska i spotrebu kyslíka v myokarde. Zistilo sa, že vyšší príjem n-3 PUFA (rybací olej) v strave vyvoláva stav podobný preconditioningu (aj malé dávky n-3 PUFA v strave takto pomáhajú).

**F. Cippoline (Chieti, Taliansko)****„Vaskulárny zápal, ateroskleróza a lipidy“**

*Prednáška v taliančine, diapozitívy v angličtine.*

Prednášajúci prezentoval štúdiu z vlastného pracoviska, ktorá mala 70 ľudí (asymptomatické osoby priemerného veku 70 rokov) a ktorým sa dával n-3 PUFA (35 osôb) verus placebo (35 osôb). Vplyv na lipidy sa nepreukázal, ale n-3 PUFA priaznivo ovplyvnili (redukovali) zápalové prejavy: výskyt CD68+, CD3+, HLA-DR+ v sére, ďalej došlo k potlačeniu matrixových-metaloproteináz 9, obratu prokolagénu a intersticiálneho kolagénu. Ďalej prezentoval časť výsledkov štúdie INES (934 pacientov, porovnanie podávania n-3 PUFA a placebo, analýza výskytu príhod a analýza zápalových parametrov v sére): pokles matrixových metaloproteináz v sére, pokles koncentrácie produktov lipooxygenázovej „zápalovej“ dráhy a korelácia týchto parametrov so stabilitou plakov (pokles výskytu príhod v ramene liečby n-3 PUFA).

**JH Christensen (Aalborg, Dánsko)****„Autonómny nervový systém, variabilita srdcovej frekvencie a n-3 PUFA“**

Variabilitu srdcovej frekvencie (HRV) ovplyvňuje významne i nutriícia. Pokles HRV znamená obvykle pokles aktivity parasimpatiku (PS), preto je znížený prah pre vznik fibrilácie komôr a je zvýšená náchylnosť na náhlu srdcovú smrť. Variabilita srdcovej frekvencie je znížená pri chronickej renál-

nej insuficiencii, po akútnom infarkte myokardu, u diabetikov, u starších a pod. Vieme dávno, že liečivá, ktoré u pacientov po prekonanom infarkte myokardu zlepšia parametre HRV, predstavujú benefit aj v zmysle poklesu kardiovaskulárnej morbidoty/mortality. n-3 PUFA penetrujú v organizme hlavne do srdcového a do mozgového tkaniva. Na autorovom pracovisku sledovali kohortu pacientov s prekonaným infarktom myokardu (60 osôb) a nižšou ejekčnou frakciou (< 40 %): polovici osôb podávali n-3 PUFA a druhej placebo pri inej štandardnej liečbe. Liečba n-3 PUFA významne zlepšila HRV liečených pacientov. U inej vzorky pacientov (291, indikovaných na koronárnu angiografiu) analyzovali koncentráciu n-3 PUFA v myokardu a zistili dobrú koreláciu medzi koncentráciou n-3 PUFA v myokarde a HRV parametrami. Iné Dánske pozorovanie u pacientov s ICHS a chronickou renálnou insuficienciou: za 1 rok po prekonanom akútnom infarkte myokardu zomiera až 53 % týchto rizikových pacientov, ale vyšší príjem rýb v potrave toto riziko významne potláča. Aj u diabetikov 2. typu vyšší príjem rýb zlepšuje ich HRV. Aj u zdravých ľudí (analyzovali 60 osôb) je korelácia medzi koncentráciou n-3 PUFA v tkanivách (trombocyty boli analyzujúce štruktúry) a charakterom HRV (ak je koncentrácia n-3 PUFA v tkanive nízka, možno ju príjmom rýb zvýšiť a zlepšiť parametre HRV). Inej skupine zdravých (laktujúcich) žien dávali ryby a preukázali, že sa u ich detí zlepšili parametre HRV. Sú to teda dobré dôkazy, že vyšší príjem n-3 PUFA prispieva k poklesu kardiovaskulárnej mortality/morbidoty, a to aj prostredníctvom zlepšenia parametrov variability srdcovej frekvencie.

**J Ordoas (Boston, USA)****„Gény, kardiovaskulárne ochorenia a príjem n-3 PUFA“**

Poukázal na to, ako komplikovane na nás pôsobí v prevencii (či opačne) správna (nesprávna) diéta. Jej vplyv však významne závisí aj od genetického pozadia osoby. Uvedol niekoľko príkladov:

(a) HDL-cholesterol. Čím je jeho sérová hladina vyššia, tým je to pre pacienta lepšie. Malá konzumácia alkoholu zvyšuje hladinu sérového HDL-Ch (býva tak v mediteránnej oblasti). Z pohľadu diéty a HDL-Ch je dôležitý polymorfizmus génu ApoA-I: u osoby s genotypom GG vedie

konzumácia n-3 PUFA k poklesu sérovej hladiny HDL-Ch; u osoby s genotypom GA a AA je to ale opačne (analyzovali vzorku osôb z Framinghamskej štúdie).

(b) Sérové triglyceridy. U osôb s ApoA-5 genotypom typu CC v postprandiálnom období prudko stúpa sérová hladina triglyceridov; u osôb s genotypom TT však nie. Príjem n-3 PUFA u osôb s genotypom CC zvyšuje hladinu sérových triglyceridov, avšak u osôb s genotypom TT nie. Vplyv stravy (aj príjmu n-3 PUFA) je teda rôzny u ľudí podľa ich genotypu. To našu analýzu komplikuje.

#### **WS Harris (Kansas City, USA)**

#### **„Medzinárodné odporúčania o potrebe spotreby rýb, o potrebe n-3 PUFA a o kardiovaskulárnom ochorení“**

Jestvujú viaceré odporúčania o potrebe rýb a o potrebe n-3 PUFA v prevencii kardiovaskulárnych ochorení:

(a) Holandské odporúčania (r. 2001) hovoria o potrebe 200 mg n-3 PUFA denne (adekvátna dávka),

(b) Odporúčania z USA (r. 2002): adekvátny príjem kyseliny alfa-linolénovej je 1,1 - 1,6 g/d a PUFA je 110 - 160 mg/d (nižšia dávka u žien, vyššia dávka u mužov). V inej časti odporúčaní sa hovorí: u osoby bez ICHS je potreba „masných rýb“ aspoň 2-krát týždenne a u osôb s ICHS je to 1 g/den PUFA ako suplement (alebo masné ryby). Ak chceme u osoby ovplyvniť aj sérové triglyceridy (znižovať ich), tak je treba zvýšiť potrebu PUFA na 2 - 4 g/den.

(c) Austrália (r. 2005): v primárnej prevencii je potreba PUFA 520 mg/den.

(d) Medzinárodná spoločnosť pre sérové lipidy/masné kyseliny (2004): potreba PUFA v prevencii kardiovaskulárnych ochorení je 500 mg/d.

(e) Európska kardiologická spoločnosť hovorí: v primárnej prevencii kardiovaskulárnych ochorení je potreba n-3 PUFA (či masných rýb) 200 mg/d; v sekundárnej prevencii po prekonanom akútnom infarkte myokardu je to 1 g/den; pri chronickej ICHS je potreba v sekundárnej prevencii 400 mg/den.

Bezpečnosť tohoto prístupu je dokladovaná dostatočne, hlavne to spomínajú odporúčania z USA pri dávke n-3 PUFA 3 g/den. Odporúčania teda máme. Prečo sa ich nedržiať?

#### **D. Kromhout (Wageningen, Holandsko)**

#### **„Nutricia a diétne štúdie“**

Problém je veľmi zložitý. Máme k dispozícii niektoré klinické štúdie:

(a) HALE projekt (vplyv mediteránnej diéty na kardiovaskulárnu mortalitu): Zaradené osoby (70 - 80 rokov), 10 rokov sledovania, dve skupiny zaradených - osoby s prekonaným infarktom myokardu mali profit z mediteránnej diéty s relatívnym rizikom 0,75 (pokles mortality o 25 %), zatiaľ čo osoby bez prekonaného infarktu mali RR 0,77 (pokles mortality o 23 %) (JAMA 2004; 292: 1433-1439).

(b) Randomizované klinické štúdie u osôb s ICHS (metaanalýza) preukázali priaznivý vplyv zvýšeného príjmu n-3 PUFA v úrovni relatívneho rizika 0,55 (teda pokles o 45 % v mortalite) (v pozadí boli 2 štúdie Singha - niektorí týmto štúdiám neveria - a jedna štúdia Lorigera et al. z Francie). Poučenia z týchto štúdií. V primárnej prevencii ICHS - pokles spotreby nasaturovaných tukov na maximum 10 % energetického príjmu (transformy masných kyselín do 1 % energetického príjmu), vzostup spotreby masných rýb na 2-krát týždenne, spotreba ovocia na 400 g/den, 3 jednotky vláknin denne, pokles spotreby soli na 2,4 g/den.

(c) Príjem masných rýb a mortalita na ICHS (metaanalýza štúdií: 13 kohort, spolu 222 364 osôb, sledovanie 11,8 roka) - pokles relatívneho rizika mortality na ICHS bol 15 % (RR: 0,85) ak osoby tieto ryby konzumovali raz týždenne. Ak sa zvýšil príjem masných rýb o 20 g/d, tak sa dosiahol ďalší pokles mortality na ICHS o 7 % (RR: 0,93).

(d) Príjem masných rýb a NCPM (9 kohort, 200 575 pacientov, 14-ročné sledovanie): celková mortalita mala RR 0,85, ischemická NCPM (mortalita) mala RR 0,67 a hemoragická NCPM (mortalita) RR 1,06 (pri spotrebe masných rýb 1-krát/mesačne verus 3-krát/mesačne (v prospech druhej skupiny)).

(e) V prípade fatálnej formy ICHS bolo 5 štúdií a ich metaanalýza hovorí o tom, že vyšší príjem n-3 PUFA ide s redukcii mortality o 20 % (RR 0,80).

(f) Randomizované klinické štúdie o vzťahu mortality na ICHS a príjmom „masných rýb“: 1/ Burr et al. (1989), príjem masných rýb v dávke 500 mg/den n-3 PUFA viedol k poklesu mortality o 29 % (RR: 0,71), 2/ Burr et al. (2003),

#### **Srdcové zlyhanie zvyšuje riziko úmrtia pri náhlej cievnej mozgovej príhode**

Ján Murín, Bratislava

Viaceré štúdie analyzovali incidenciu náhlej cievnej mozgovej príhody (NCPM) u pacientov s chronickým srdcovým zlyhaním (ChSZ), ale výsledky sa odlišovali a ťažšie interpretovali. Witt et al. (Mayo Clinic, Rochester, USA, 2005) vykonali retrospektívnu analýzu vzorky 630 pacientov s ChSZ (náhodne vybraných z dokumentácie ústavu), ktorí mali túto diagnózu (ChSZ) stanovenú v rokoch 1979 - 1999. Výskyt NCPM pri tejto vzorke pacientov sa analyzoval prezretím lekárskej doklady. Medián dlhodobého sledovania pacientov trval 7,4 roka a počas tejto doby sa u 102 pacientov vyskytla ischemická NCPM. Výskyt NCPM pri tejto kohorte pacientov sa porovnal s výskytom NCPM v obecnej populácii (podobného veku a pohlavia).

Výsledky

(a) V priebehu prvého mesiaca od vzniku ChSZ sa u týchto pacientov vyskytla NCPM (oproti výskytu u obecnej populácie) 17,4-krát častejšie a toto riziko v priebehu ďalších 5 rokov ostalo zvýšené.

(b) Starší pacienti s diabetom alebo prekonanou NCPM mali vyššie riziko vzniku NCPM ako nediabetici a osoby bez prekonanej NCPM.

(c) Pacienti s ChSZ a s prekonanou NCPM mali 2,31-krát vyššie riziko mortality než osoby s ChSZ bez prekonania NCPM.

Prevencia vzniku NCPM u osôb s ChSZ je teda dôležitá, hlavne u starších osôb a u diabetikov či osôb, ktoré prekonali NCPM.

príjem n-3 PUFA 700 mg/d mal relatívne riziko mortality z ICHS 1,15 (teda táto štúdia efekt nepreukázala) a 3/ GISSI - Prevenzione, príjem n-3 PUFA 900 mg/d mala RR 0,79. Spolu 3 štúdie mali hodnotu RR 0,88 (a dve priaznivo končiace mali RR 0,77).

(g) Treba však tiež pripomenúť aj obmedzenia všetkých spomínaných štúdií s príjmom n-3 PUFA a kardiovaskulárnou morbiditou/mortalitou: neboli zaslepené, boli otvorené, boli bez placebového ramena a chýbalo v nich formulovanie „hypotézy“ (či príjem n-3 PUFA ovplyvní kardiovaskulárnu mortalitu). Autor (dr. Komhout) so spolupracovníkmi spustil teraz štúdiu Alfa-omega trial (podávaná je v nej nízka dávka n-3 PUFA, 4 000 pacientov, vek 60 - 80 rokov, 3-ročné sledovanie, osoby po prekonanom infarkte v poslednej dekáde). Pri dávke 400 mg/d (n-3 PUFA) sa očakáva pokles kardiovaskulárnej morbidita/mortality o 25 % (RR: 0,75), v placebovom ramene sa počíta s celkovou mortalitou 5 %/rok, s incidenciou koronárnej mortality v placebovom ramene 4 %/rok, počíta sa so silou štúdie 80 % a s alfa omylom 5 % - teda treba aspoň 3 408 pacientov, a preto vybrali počet 4 000 pacientov. Budú 4 liečebné ramená: n-3 PUFA, kyselina linolénová, obe liečivá a placebo (stanovili aj spôsob dávkovania: n-3 PUFA 400 mg/d a kyselina linolénová 2 g/denne). Zatiaľ zaradili 400 osôb (pilotná štúdia): 69 rokov, 23 % základné vzdelanie, 8 % osôb univerzitné vzdelanie, 23 % fajčiarov. Pri tejto skupine osôb analyzovali príjem n-3 PUFA a kyseliny linolénovej (odber vzoriek v krvi a analýza koncentrácie spomínaných látok v sére - preukázali užívanie liečby u pacientov).

### **C von Schacky (Mníchov) v referáte „Primárna prevencia“ predstavil japonskú štúdiu JELIS (Japan EPA Lipid Intervention Study)**

Štúdia mala ako primárny cieľ výskyt viacerých kardiovaskulárnych príhod (náhla smrť, infarkt myokardu, nestabilná angina pectoris, revaskularizácia) u osôb užívajúcich n-3 PUFA v porovnaní s osobami

užívajúcimi placebo. Testovanie: pravastatín alebo simvastatín verzus n-3 PUFA 1800 mg/denne. Charakteristiky osôb: priemerný vek 61 rokov, 20 % fajčiari, 16 % diabetici, ICHS 20 %, priemerný celkový cholesterol v sére 275 mg/dl. Výsledky: 1/ pokles príhod pomocou n-3 PUFA o 19 %. Pritom je v tejto štúdií bol veľmi nízky výskyt príhod (1 %/rok, kým v Európe je to 2,7 % za rok), 2 % pokles nestabilnej anginy pectoris (výskytu) bol o 24 % (ide tu vlastne o pokles ruptúry plakov), 3/ Rameno primárnej prevencie malo 14 981 pacientov a tu bol redukovaný výskyt náhlej srdcovej smrti o 18 % (výskyt príhod veľmi nízky, jeden z 200 účastníkov), 4/ Preukázali dávkovo závislý vplyv liečby (vyššia dávka n-3 PUFA mala väčší efekt, 5/ spolu „statín + n-3 PUFA“ pôsobili additívne, 6/ liečba bola bezpečná.

### **J. Armitage (Oxford, V. Británie) „Úloha n-3 PUFA v manažmente diabetu 2. typu“**

Autorka nazrela do Cochrane 2001 databázy a našla o tomto vzťahu 18 štúdií (823 pacientov, 12 týždňov priemerného trvania, dávka mastných rýb od 3 - 18 g/d): príjem rýb neovplyvnil glykovaný hemoglobín, mierne stúpol LDL-Ch (o 0,21 mmol/l), poklesli triglyceridy (o 0,56 mmol/l), neboli dostupné údaje z klinického sledovania príhod.

Cochrane databáza 2005 mala už 48 štúdií (36 913 pacientov, rôzne dlhé sledovanie), ale ani z týchto údajov nebol jasný vplyv príjmu n-3 PUFA na kardiovaskulárnu mortalitu a morbiditu. Neprebehli sledovania osobitne u diabetikov 2. typu.

Prebieha AFORRD štúdia (Atorvastatin in Factorial with Omega - 3 FA Risk Reduction in Diabetics): 800 pacientov, atorvastatín 20 mg/d (ak je kardiovaskulárne riziko < 10 %) a 40 mg/d (ak je > 15 %), n-3 PUFA 2 g/denne. Ciele pre sérové lipidy počas liečby: LDL-Ch < 2,6 mmol/l, TG < 1,5 mmol/l. Analýza má obsiahnuť vplyv n-3 PUFA na krvný tlak, na koncentráciu malých denzných

LDL-Ch častíc a na krvné zápalové markery.

Ďalšia je štúdia ORIGIN (Outcome Reduction with Initial Glargine Intervention). Inzulínom sa má zabezpečiť normoglykémia. Zaradené osoby budú: osoby s poruchou glykémie nalačno, osoby s poruchou tolerancie glukózy a osoby s včasným diabetom 2. typu. Podávané n-3 PUFA (1 g/d). Zaradených bude 12 612 pacientov. Ramená štúdie: inzulínové, PUFA-ové, obe liečivá, placebo (v každom ramene po 3 000 pacientov). Zaradené osoby: obe pohlavia, aspoň 50 rokov, parametre: porucha glykémie nalačno - porucha glukózovej tolerancie - včasný diabetes, budú tu aj osoby s vysokým kardiovaskulárnym rizikom (po infarkte, po NCPM, po revaskularizácii, s anginou pectoris, s mikroalbuminúriou, s hypertrofiou ľavej komory, s ABI < 0,9, a pod.). Ciele: primárny (pokles kardiovaskulárnej mortality), sekundárny (pokles cerebrovaskulárnej mortality, pokles výskytu infarktu, pokles celkovej mortality, pokles náhlej smrti, pokles resuscitácie). Ukončenie v roku 2008 - 2009, 40 krajín, 600 centier.

Štúdia ASCEND je poslednou, ktorá prebieha. Má tiež 2 x 2 faktoriálny design: aspirín v. placebo a n-3 PUFA v. placebo. Cieľom je prevencia vzniku kardiovaskulárnych príhod u diabetikov, spolu 10 000 pacientov (po 2 500 osôb v každom ramene): zaradené osoby s diabetom 1. aj 2. typu, bez kardiovaskulárneho ochorenia, aspoň 40 rokov veku. Analyzované príhody: infarkt myokardu, NCPM, kardiovaskulárne úmrtie. Je odhad výskytu príhod 2 %/rok. V súčasnosti prebieha výber centier i pacientov.

Tieto štúdie teda onedlho preukážu benefit príjmu n-3 PUFA pri prevencii kardiovaskulárnej mortality/morbidita aj u diabetikov. Očakávame tu benefit.

**prof. MUDr. Ján Murín, CSc.**

I. interná klinika FNsP-LF UK, Bratislava