

VPLYV SUPLEMENTÁCIE OMEGA-3 POLYNEENASÝTENÝCH MASTNÝCH KYSELÍN NA FUNKCIU ENDOTELU U PACIENTOV S METABOLICKÝM SYNDRÓMOM

Štovková L.¹, Lopuchovský T.², Pella J.³, Fedačko J.¹, Merkovská L.¹, Jedličková L.¹, Pella D.¹

¹I. Interná klinika UPJŠ LF a UNLP Košice, ²Klinika kardiochirurgie UPJŠ LF a VÚSCH a.s. Košice
³Vysokošpecializovaný ústav geriatrický sv. Lukáša UPJŠ LF Košice

Cieľ Skúmať vplyv suplementácie omega-3 polynenasýtených mastných kyselín na funkcie endotelu u osôb s metabolickým syndrómom..

Metodika vyšetrení Do štúdie bolo zaradených 40 osôb s metabolickým syndrómom. Endotelovú dysfunkciu sme hodnotili pomocou prístroja EndoPAT 2000 (Itamar Medical Ltd. Caesarea, Israel) a to meraním indexu reaktívnej hyperémie – parametra endotelovej funkcie a augmentačného indexu – parametra artériovej stuhlosti - stiffness. Z laboratórnych parametrov sme hodnotili hladinu: glutatiónperoxidázy, homocysteínu, apolipoproteínu B a lipoproteínu(a).

Výsledky Priemerné hodnoty indexu reaktívnej hyperémie pred liečbou boli: $1,62 \pm 0,42$ a po liečbe: $1,96 \pm 0,62$ ($p < 0,005$). Stredná hodnota augmentačného indexu bola: $14,66 \pm 19,55$ a po liečbe sa vysoko signifikantne znížila: $9,21 \pm 15,64$ ($p = 0,003$). Omega-3 polynenasýtené mastné kyseliny významne ovplyvnili pokles apolipoproteínu B ($0,94 \pm 0,36$ vs $1,13 \pm 0,35$ g/L, $p = 0,0001$). Hladina lipoproteínu(a) ($0,30 \pm 0,29$ vs $0,29 \pm 0,33$ g/L, $p = 0,000$) a homocysteínu ($19,31 \pm 5,29$ vs $13,78 \pm 3,05$ $\mu\text{mol/l}$, $p = 0,0001$) a vzostup hladiny glutatiónperoxidázy ($41,65 \pm 8,90$ vs $45,20 \pm 8,01$ U/ml, $p = 0,000$).

Záver Suplementácia omega-3 polynenasýtených mastných kyselín v dávke 2,4g denne zlepšila endotelovú dysfunkciu u pacientov s metabolickým syndrómom.

Kľúčové slová: metabolický syndróm, endotelová dysfunkcia, omega-3 mastné kyseliny

Úvod

Napriek veľkým pokrokom v preventívnej kardiológii zostáva úmrtnosť na kardiovaskulárne (KV) ochorenia stále vysoká. Metabolický syndróm (MS) predstavuje súčinnosť účinkov lipidových a nelipidových KV a kardio-metabolických rizikových faktorov. Významnou mierou zvyšujú riziko výskytu KV ochorení, aj pre výskyt diabetes mellitus 2.typu. Ich spoločnou vlastnosťou je, že spôsobujú endotelovú dysfunkciu (ED). ED má významnú úlohu v rozvoji a klinickej manifestácii aterosklerózy.

Omega-3 polynenasýtené mastné kyseliny (n-3 PUFA) v rámci primárnej aj sekundárnej prevencie KV chorôb v súčasnosti disponujú rozsiahlou medicínskou bázou dôkazov. Sú známe ich protizápalové, antitrombotické účinky, antiarytmické a pri podávaní vo vyšších dávkach aj triacylglyceroly znižujúci efekt, často spätý aj so vzostupom hladiny HDL cholesterolu. Cieľom práce je sledovať možný vplyv n-3 PUFA na ED u osôb s MS.

Prvé poznatky o priaznivých účinkoch n-3 PUFA siahajú do 70. rokov, kedy boli publikované práce o zníženom výskyte ICHS a DM u Eskimákov- Inuitov žijúcich v Grónsku a Severnej Kanade, u ktorých sa zistili vysoké hladiny n-3 PUFA vďaka nadmernému príjmu rybieho tuku s ich obsahom [2]. Tieto poznatky sa v ostatných dekádach značne rozširovali a dopĺňali a boli analyzované v ďalších klinických štúdiách. Predovšetkým na základe výsledkov štúdií GISSI Prevenzione a DART sa odvodzuje viacero účinkov n-3 PUFA [6, 8] (Tab.1) .

Table 1 Endothel -protective effects of n-3 PUFA (modified from ref [6, 8])

Endothel-protective effects of n-3 PUFA	
Anti-inflammatory	
Anti-trombotic	
Hypolipidaemic	
↓ TAG	30-40%
↓ non-HDL-C	14%
↑ HDL-C	9%
↓ Apo CIII, Lp-PLA2	
LDL-C effect- neutral/increase of	5-50%
(but mainly large-LDL particles)	
Increase adiponectin	
Improve insulin sensitivity	

Klinické dáta podporujúce redukciiu progresie aterosklerózy pri terapii n-3 PUFA pochádzajú zo štúdie SCIMO (Study on Prevention of Coronary Atherosclerosis by Intervention with Marine Omega-3 fatty acids), v ktorej bola vykonaná kvantitatívna analýza progresie/regresie plátov v koronárnych artériách [15].

Na základe rozsiahlej bázy medicíny dôkazov v rámci primárnej aj sekundárnej prevencie KV chorôb (Tab. 2) majú n-3 PUFA svoje miesto v odporúčaníach medzinárodných aj nadnárodných organizácií (Tab. 3).

Table 2 n-3 PUFA and "Evidence Based Medicine" (modified from ref [9])

N-3 PUFA and "Evidence Based Medicine"
n3 PUFA in primary prevention of CVD
Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factors Study Metaanalýza RCT (2010)
n3 PUFA in secondary prevention of CVD
GISSI-P, GISSI-HF
JELIS
COMBOS
DART
Alpha Omega Trial

Table 3 Current indications of supplementation of n-3 PUFA (modified from ref [9])

Current indications of supplementation of n-3 PUFA
Adjuvant treatment in patients after MI added to standard therapy- 1g daily
Adjuvant treatment of chronic HF with NYHA II-IV – 1 g daily (Guidelines ESC/EAS, AHA)
Hypertriglycerolemia- 3-4 g daily (AHA, ESC, FDA)
In primary prevention of CVD – daily dose 0,3-0,5 g EPA+DHA a 0,8-1,1 g ALA (WHO, AHA, ESC/EAS)

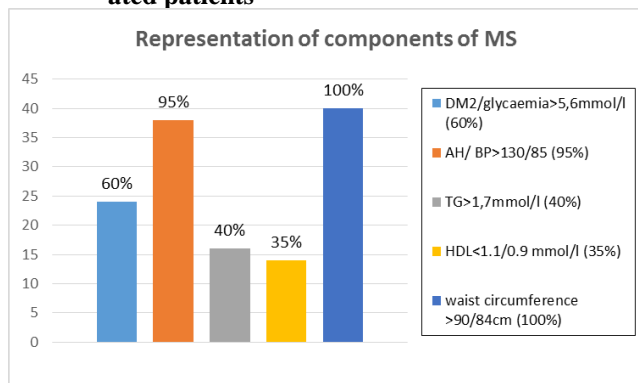
Súbor a metodika

Do štúdie bolo zaradených 40 osôb s MS. Z celkového počtu bolo 56,5 % (23) mužov a 43,5 % (17) žien s vekovým priemerom 60,5 roka a vekovým rozpätím od 31 do 81 rokov. MS sme klasifikovali podľa definície IDF (2005) (International Diabetes Federation), kde diskriminujúci faktor predstavuje prítomnosť abdominálnej obezity. Hranica obvodu pásu pre obyvateľov Európy a USA platí pre mužov 94 cm a pre ženy 80cm. Zároveň musia spĺňať aspoň 2 zo 4 nasledujúcich zložiek:

- triacylglyceroly nad 1,7 mmol/L
- liečená hypertenzia alebo krvný tlak nad 130/85 mmHg
- glykémia nad 5,6 alebo oGTT 2 hod. 7,8-11 mmol/L alebo DM 2.typu
- HDL – cholesterol pod 1,1 mmol/L pre ženy a pod 0,9 mmol/l pre mužov

Nasledujúci graf (Fig. 1) ponúka prevalenciu prítomnosti IDF kritérií pre MS u pacientov.

Figure 1 Representation of components of MS in evaluated patients



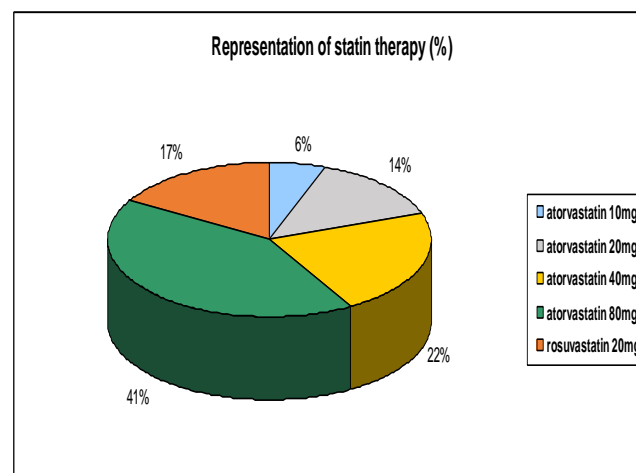
Osoby v čase prvého vyšetrenia sa liečili liekmi uvedenými v Tab. 4.

Table 4 Medication in cohort of evaluated patients

Medication	Number of patients	%
ACEI	25	62,50
beta-blocker	32	80,00
calcium channel blocker	14	35,00
Sartan	12	30,00
alfa-blocker	12	30,00
Diuretics	30	75,00
acetylsalicylic acid	15	37,00
trimetazidin	18	45,00
Insulin	6	15,00
PAD	12	30,00
Nitrates	10	25,00
clopidogrel	7	17,00
allopurinol	8	20,00
PPI	2	5,00
Warfarin	3	7,50
dabigatran	1	2,50
rivaroxaban	2	5,00
ivabradin	4	10,00
propafenon	1	2,50
amiodaron	1	2,50
Digoxin	2	5,00
L-thyroxin	3	7,50
prasugrel	1	2,50
Statin	36	90,00
Fibrat	8	20,00
Ezetimib	6	15,00

Z uvedeného vyplýva, že najviac boli zastúpené statíny, ktoré predstavovali až 90 %. Nasledujúci graf (Fig. 2) znázorňuje zastúpenie jednotlivých druhov statínov v rôznych dávkach.

Figure 2 Representation of statin therapy (%) in cohort of evaluated patients



Súbor osôb bol zostavený spomedzi pacientov vyšetrených na kardiologickej ambulancii I. Internej kliniky UPJŠ LF a UNLP v Košiciach, ako aj chorých z oslovených kardiologických ambulancií. Do štúdie neboli zaradení chorí, ktorí kedykoľvek v priebehu ostatných 6-mesiacov užívali výživové doplnky s obsahom n-3 PUFA. Pri zaradovaní osôb sme sa zamerali predovšetkým na klinicky stabilných pacientov, u ktorých sa nepredpokladala zmena ich farmakoterapie ani životného štýlu v priebehu sledovaného štúdiového obdobia.

Všetci po podpísaní informovaného súhlasu absolvovali na začiatku sledovania fyzikálne vyšetrenie, vrátane merania tlaku krvi, obvodu pásu, bokov, výšky a váhy. Boli realizované laboratórne vyšetrenia a vyšetrenie prístrojom EndoPAT. Na začiatku štúdie boli pridané n-3 PUFA (ZenixX Vital) v dávke 2,4 gramu denne, rozdelené do troch denných dávok po 800mg. Všetky vyšetrenia boli realizované pred začiatkom štúdiovej liečby a na konci sledovaného obdobia po troch mesiacoch (± 1 týždeň).

Efekt liečby n-3 PUFA na ED sme hodnotili na základe:

1. vybraných laboratórnych markerov a rizikových faktorov ED – hladiny: glutatiónpoxidázy (GPX), homocysteínu (Hcy), lipoproteínu (a) (Lp(a)), apolipoproteínu B (apoB)

2. markerov artériovej stuhlosti - augmentačného indexu (AI) a indexu reaktívnej hyperémie (RHI) – parameter endotelovej funkcie – vyšetrením prístrojom EndoPAT 2000

Výšetrovacie metódy - stanovenie laboratórnych markerov

Z hodnotených parametrov boli Lp(a), apoB a Hcy po odbere spracované v lokálnom laboratóriu, špeciálny marker ED ako GPX bol v skúmvkách s heparínom odoslaný na Ústav experimentálnej medicíny, kde centrifugovaním oddelená plazma bola uskladnená v mraze (-80°C) až do doby stanovenia príslušných parametrov. Po rozmrazení bolo 50 μl heparinizovanej krvi pridané k 2 ml dilučného roztoku. Po zmeraní koncentrácie Hb v takto pripravenom hemolyzáte bola aktivita GPX stanovená súpravou RANSEL (RANDOX, Veľká Británia) na automatickom analyzátoře Daytona. Pri každej sérii meraní bola stanovená aj aktivita GPX v kontrolných vzorkách [14].

Hodnotenie ED prístrojom EndoPAT 2000

EndoPAT 2000 predstavuje jednoduchú možnosť neinvazívneho stanovenia ED. Merajú sa ním zmeny cievneho tonusu v periférnom riečisku (PAT - peripheral arterial tone) za použitia pletyzmografie, meranie je teda nezávislé na vyšetrujúcom. Pre EndoPAT je charakteristický princíp navodenia vazodilatácie - hyperémie po predchádzajúcom zaškrtení končatiny. EndoPAT sníma signál z riečiska celého prstu vrátane mikrocirkulácie. Vyšetrenie má schopnosť rozlíšiť systémovú a endotelom navodenú vazoreaktivitu. Meranie je sprevádzané súčasne na oboch horných končatinách a krivky sú porovnávané. Vyšetrenie je nutné realizovať v samostatnej, tichej a vyhriatej miestnosti. Nevyhnutná je aj príprava pacienta pred vyšetrením, pacient by mal byť minimálne 4 hodiny nalačno, 8 hodín

pred vyšetrením je potrebné zdržanie sa od kofeínu, nikotínu, vitamínov, či iných medikácií, nakoľko môžu ovplyvňovať cievny tonus [1]. Pacient počas vyšetrenia, ktorého doba trvania bola v priemere 20 minút, bol poležiaci na chrbte, alebo v polosediaci, najčastejšie so zatvorenými očami, nesmel rozprávať a hýbať hornými končatinami, aby nedošlo k narušeniu signálu snímaného elektródami. Snímacie elektródy boli nasadené na oboch ukazovákoch, následne boli nafúknuté a prebehla kontrola signálu. Priebeh signálu bol v podobe 2 - kriviek počas celého vyšetrenia zaznamenaný počítačom a skúmaný vyšetrujúcim. Prvých päť minút bola horná končatina bez oklúzie, následne bola manžeta nafúknutá manometrom minimálne na 200 mmHg v trvaní aspoň 5 minút, po ktorých sme manžetu vyfúkli a sledovali signál po oklúzii ďalších minimálnych päť minút. Kompresiu mierne nad 200 mmHg pacienti znášali bez akýchkoľvek ťažkostí. Výsledok celého vyšetrenia bol automaticky vyhodnotený systémovým softvérom v počítači prostredníctvom dvoch parametrov: indexu reaktívnej hyperémie (RHI) a augmentačného indexu (AI) [1].

Figure 3 Normal endothelial function (vasodilatation)

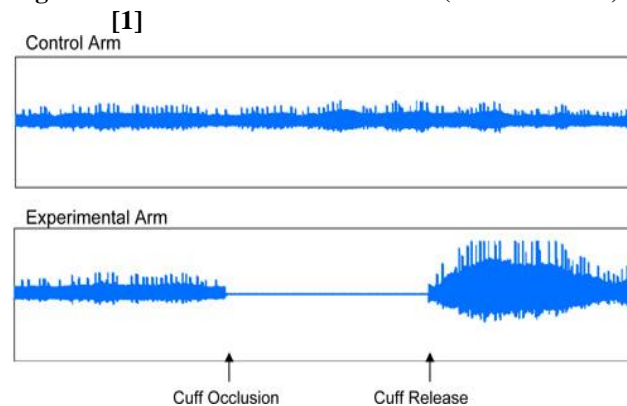
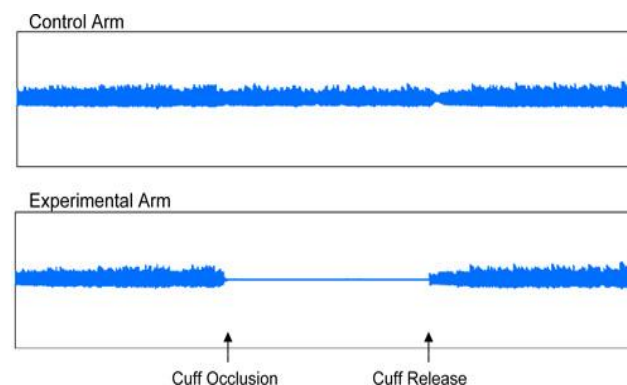


Figure 4 Endothelial dysfunction [1]



Štatistické metódy

Z popisnej štatistiky sa vypočítavala stredná hodnota, smerodajná odchýlka, interval spoľahlivosti - dolný a horný 5 - 95 %- CI. Pre kategoriálne premenné sme použili absolútne a relatívne početnosti. Na porovnanie stredných hodnôt spojitých parametrov pre dve a viac skupín bola použitá Varičná analýza 1- a 2 - analýza rozptylu. Pre ľavostrannú distribúciu niektorých premenných sme výsledky vyhodnotili Chi-testom. Významnosť sme stanovovali pod hranicou $p < 0,05$.

Výsledky

Porovnanie laboratórnych markerov a rizikových faktorov ED pred a po 3 mesačnej liečbe n-3 PUFA

Suplementácia n-3 PUFA významnejšie ovplyvnila pokles hladiny apoB ($0,94 \pm 0,36$ vs $1,13 \pm 0,35$ g/L, $p = 0,0001$), Lp(a) ($0,30 \pm 0,29$ vs $0,29 \pm 0,33$ g/L, $p = 0,000$) a homocysteínu ($13,78 \pm 3,05$ vs $19,31 \pm 5,29$ $\mu\text{mol/l}$, $p = 0,0001$) a vzostup GPX ($41,65 \pm 8,90$ vs $45,20 \pm 8,01$ U/ml, $p = 0,000$) (Tab. 5). Z celkového počtu sledovaných sa 3 pacienti (7,5 %) nezúčastnili kontrolného vyšetrenia po 3 mesiacoch, z dôvodu samovoľného vysadenia užívanej liečby.

Table 5 Comparison of selected laboratory markers and risk factors of endothelial dysfunction before and after 3-month treatment with n-3 PUFA

Marker	Number	Before treatment	After treatment	p
Lp(a) (g/L)	37	$0,30 \pm 0,29$	$0,29 \pm 0,33$	0,000
ApoB (g/L)	37	$1,13 \pm 0,35$	$0,94 \pm 0,36$	0,000
HCYS ($\mu\text{mol/l}$)	37	$19,31 \pm 5,29$	$13,78 \pm 3,05$	0,000
GPX (U/ml)	37	$41,65 \pm 8,90$	$45,20 \pm 8,01$	0,000

Efekt trojmesačnej liečby n-3 PUFA na jednotlivé parametre uvádzame prehľadne v separátnych grafoch (Fig. 5-8).

Figure 5 Differences in plasma levels of Lp(a) before and after 3-month supplementation of n-3 PUFA

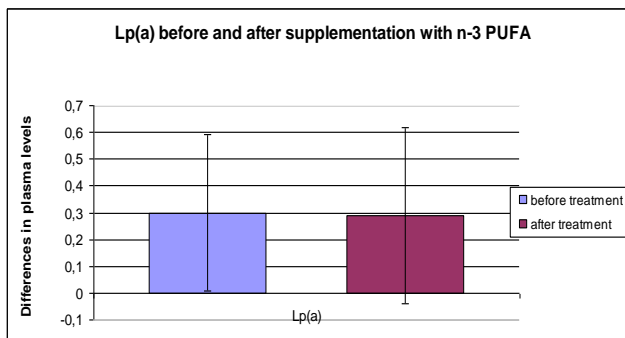


Figure 6 Differences in plasma levels of apoB before and after 3-month supplementation with n-3 PUFA

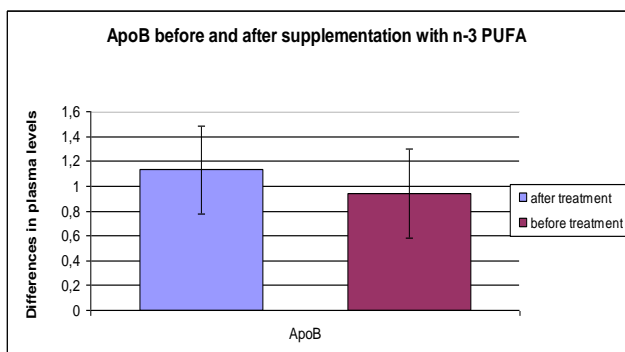


Figure 7 Differences in plasma levels of Hcy before and after 3-month supplementation with n-3 PUFA

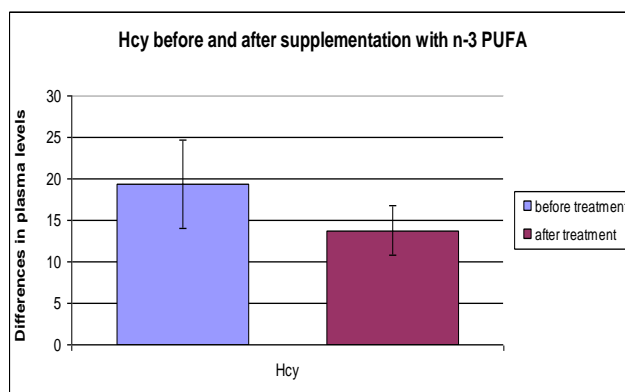
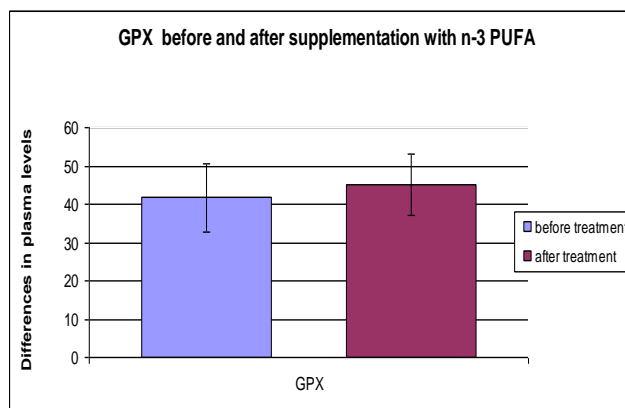


Figure 8 Differences in plasma levels of GPX before and after 3-month supplementation with n-3 PUFA



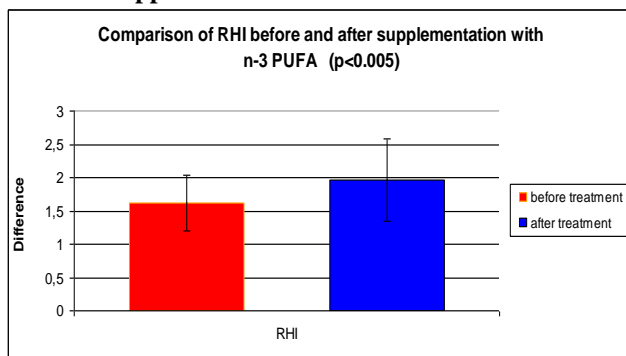
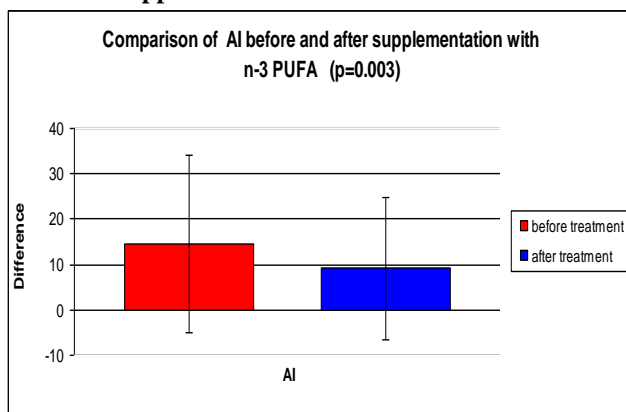
Porovnanie výsledkov vyšetrenia EndoPAT 2000 pred a po 3 mesačnej liečbe n-3 PUFA

Zistili sme prekvapujúce výsledky. U 37 pacientov došlo k štatisticky významnému rozdielu vo všetkých troch parametroch. RHI vzrástol z počiatočných hodnôt $1,62 \pm 0,42$ na $1,96 \pm 0,62$ po liečbe, $p = 0,000$, AI poklesol zo $14,66 \pm 19,55$ na $9,21 \pm 15,64$ ($p = 0,002$) a AI75 z $9,05 \pm 15,44$ na $3,87 \pm 11,67$ ($p < 0,05$) po troch mesiacoch liečby (Tab. 6).

Table 6 Comparison of results of ENDOPAT 2000 before and after 3-month supplementation with n-3 PUFA

Marker	Number	Before treatment	After treatment	P
RHI	37	$1,62 \pm 0,42$	$1,96 \pm 0,62$	0,000
AI	37	$14,66 \pm 19,55$	$9,21 \pm 15,64$	0,002
AI75	37	$9,05 \pm 15,44$	$3,87 \pm 11,67$	0,014

Na porovnanie efektu n-3 PUFA po 3 mesačnej liečbe uvádzame ďalšie prehľadné grafy (Fig. 9-10)

Figure 9 Comparison of RHI before and after 3-month supplementation with n-3 PUFA**Figure 10 Comparison of AI before and after 3-month supplementation with n-3 PUFA**

Diskusia

Na základe dostupných dát dnes vieme, že n-3 PUFA predstavujú benefit pre pacientov s MS práve kvôli ich hypolipidemickým účinkom - priaznivým ovplyvnením aterogénnej dyslipémie. Suplementácia n-3 PUFA viedla taktiež k zlepšeniu ED u osôb s MS, čím môžeme predpokladať možnosť ovplyvnenia aterogénneho procesu už na tejto úrovni, ako aj potenciálne použitie n-3 PUFA v komplexnej liečbe MS, nakoľko ED predstavuje základný spoločný menovateľ v patogenéze všetkých komponentov MS.

ED vzniká vo včasných štádiách aterosklerózy, kedy poruchy v reaktivite cievy predchádzajú štrukturálne zmeny cievnej steny a sú výsledkom pôsobenia všetkých aterogénnych a ateroprotektívnych faktorov. Všetky známe rizikové faktory aterosklerózy, ako sú dyslipoproteinémia, hypertenzia, diabetes mellitus, fajčenie, vek, menopauza, sú späté s ED. V ostatných 10- rokoch sa pozornosť venuje aj ďalším dôležitým rizikovým faktorom aterosklerózy, teda aj ED, medzi ktoré patria: apoB, apoA, triacylglyceroly, lipoproteíny bohaté na triacylglyceroly, malé denzné LDL častice; oxidovaný LDL, protilátky proti oxidovanému LDL, Lp(a), Hcy, C-reaktívny proteín meraný vysoko senzitívnou metódou (hsCRP) [7]. V ďalšej časti sa budeme bližšie venovať nami sledovaným rizikovým faktorom a markerom ED.

Stanovenie apoB u osôb s MS zohráva veľmi dôležitú úlohu. Títo pacienti majú niekedy normálne hladiny, ale v skutočnosti sú ich LDL tvorené populáciou tzv. "malých

denzných LDL častíc", ktoré majú veľký aterogénny potenciál. Malé denzné LDL-častice obsahujú väčšie percento apoB a práve ich stanovenie pomôže lepšie odhadnúť, aké veľké je zastúpenie rizikovej subpopulácie LDL. Štúdiá AMORIS (Apolipoprotein MORTALITY RISK study), ako aj veľká medzinárodná štúdiá INTERHEART preukázali, že hladina apolipoproteínu B, ale i pomer – kvocient apoB/apoA-I výrazne spresní odhad kardiovaskulárneho rizika [16]. V našej štúdiu sme preukázali, že suplementácia n-3 PUFA u osôb s MS viedla ku signifikantnému poklesu apoB. Podobné výsledky priniesla aj multicentrická randomizovaná štúdiá MARINE [3]. I keď treba korektné konštatovať, že v tejto štúdiu bola suplementovaná len EPA (kyselina ikozapenténová v porovnaní s našou štúdiou, kde sme použili kombináciu EPA + DHA (kyselina dokozahexénová), (EPA v dávke minimálne 155g, DHA minimálne 520g). Skúmané obdobie bolo rovnaké, trvalo 12-týždňov.

Ďalším rizikovým faktorom ED je hyperhomocysteinémia (HHcy) i keď je predmetom kontroverzných otázok jej kauzálny vzťah s KV rizikom, nakoľko ani veľké randomizované štúdie NORVIT, HOPE-2, SEARCH nepreukázali, že by zníženie Hcy viedlo k poklesu KV rizika [10]. Multicentrická randomizovaná placebo kontrolovaná, dvojito zaslepená štúdiá SU.FOL.OM3 (Supplementation en Folate et Omega-3) síce preukázala signifikantný pokles Hcy po liečbe n-3 PUFA, ale taktiež prekvapivo nevedol k zníženiu KV morbiditu [4]. Aj v našej štúdiu sme po suplementácii n-3PUFA skúmali signifikantný pokles hladín Hcy, no na preukázateľný vplyv na KV morbiditu by bola potrebná dlhšia doba sledovania ako aj väčší súbor pacientov, eventuálne vyššie dávky n-3PUFA než tomu bolo v štúdiu SU.FOL.OM3, preto by práve tento cieľ mohol byť naďalej predmetom budúcich klinických štúdií.

Zaujímavým zistením však je, že pravdepodobne HHcy zvýšením vaskulárneho oxidačného stresu a aterosklerózy, čiastočne potláča expresiu GPX-1 génu, ktorý je lokalizovaný na chromozóme 3p21.3. Z veľkého množstva faktorov, ktoré sprostredkovávajú aterosklerotické riziko v plazme sa dôraz kladie na GPX-3, základnú extracelulárnu peroxidázu, ktorá zohráva úlohu pri modulácii oxidatívneho stresu. Nedostatok GPX-3 asociuje so zníženou biologickou dostupnosťou oxidu dusnatého a zvýšenou aktiváciou trombocytov [5, 12]. V štúdiu sme po liečbe n-3 PUFA preukázali významné zvýšenie GPX, čím potvrdzujeme aj paralelný antioxidačný účinok n-3 PUFA, ktorý do značnej miery moduluje ED a samotný proces aterogenézy.

Ďalším nezávislým rizikovým faktorom pre rozvoj KV ochorenia je zvýšená hladina Lp(a), na čo poukazujú súčasne dostupné meta-analýzy epidemiologických štúdií. Zvyšuje riziko cievnych mozgových príhod a úmrtí spáťých s vaskulárnymi príhodami u starších mužov nezávisle od hladín LDL-CH. Zníženie hodnôt Lp(a) je sekundárnou prioritou po znížení hodnôt LDL-CH a celkového cholesterolu [13]. n-3 PUFA významne znížili hladinu Lp(a) v kohorte sledovaných pacientov.

Okrem laboratórnej metódy hodnotenia ED sa v súčasnosti do popredia dostáva neinvazívne stanovenie ED

prístrojom EndoPAT 2000. Značnou výhodou oproti FMD je, že EndoPAT 2000 je meradlom aj pre artériové stuhnutie. Toto sa zvyšuje v rôznych patologických stavoch, ako je napríklad ischemická choroba srdca, MS, chronická obličková choroba a ďalšie [1]. V našej práci sme detegovali ED vyšetrením EndoPAT 2000 na základe hodnôt dvoch parametrov, a to RHI a AI. Oficiálne referenčné hodnoty pre RHI nie sú k dispozícii, ale vo všeobecnej hodnoty RHI pod 1,67 sú klasifikované ako ED, zatiaľ čo vyššie hodnoty RHI sú považované za normálne alebo predstavujú zlepšenie endotelovej funkcie. Norma pre hodnotu AI je medzi -30 % a -10 %, hraničná hodnota AI je medzi -10 % a 10 % a abnormálne hodnoty predstavuje AI nad 10 % [11]. Aj touto metódou sme preukázali zlepšenie parametrov ED a arteriálnej tuhosti u skúmanej kohorty osôb s MS po 3-mesačnom užívaní n-3 PUFA.

Limitácie štúdie

Limitáciou štúdie je nízky počet vyšetrených, s čím následne súvisia aj dosiahnuté výsledky o ich vplyve na ED. Za ďalšiu limitáciu možno považovať dĺžku sledovania pacientov, 3-mesačné sledovanie nemusí byť postačujúce pri hodnotení zmeny funkcie endotelu. Taktiež treba uviesť, že v štúdiu nebola homogénna skupina osôb – liečili sa statínmi v rôznych dávkach, či už pri monoterapii alebo pri kombináčnych terapiách, a pred začatou kombináčnou terapiou po rôzne dlhú dobu, čo vzhľadom na ich známe pleiotropné účinky mohlo ovplyvniť výsledky. K možným chybám vo výsledkoch mohlo dôjsť pri vyšetrení vysokosenzitívnym prístrojom EndoPAT 2000, aj napriek našej snahe o čo najprísnejšie dodržiavanie podmienok a postupov.

Záver

Štúdiou sme preukázali, že n-3 PUFA zlepšili ED u osôb s MS, ktorá bola hodnotená vybranými markermi dvomi rozdielnymi metodikami (laboratórne a pletysmografickým meraním pomocou prístroja ENDOPAT 2000). Po suplementácii n-3 PUFA v dávke 2,4g denne došlo k signifikantnému poklesu hladiny apoB, Lp(a) a Hcy a významnému vzostupu hladiny antioxidantného enzýmu GPX. Rovnako došlo k významnému zlepšeniu arteriálnej tuhosti – hodnotenej signifikantným poklesom AI a zlepšeniu ED, hodnotenej taktiež signifikantným vzostupom RHI.

Ovplyvnenie jednotlivých komponentov MS na základe možného priaznivého efektu suplementácie n-3 PUFA na ED sa ukazuje ako jedna z nádejných alternatív ovplyvnenia aterogénneho procesu už na tejto úrovni, ktorá by mala byť i naďalej predmetom ďalších budúcich klinických štúdií.

Literatúra

- Axtell, A.L., Gomari, F.A., Cooke, J.P.: Assessing Endothelial Vasodilator Function with the EndoPAT. *J. Vis. Exp.* 44, 2000, e2167, doi:10.3791/2167
- Bang, H.O., Dyerberg, J., Nielsen, A.: Plasma lipid and lipoprotein pattern in Greenlandic west-coast Eskimos. *Lancet.* 5, 1971, (5):1143-45.
- Bays, H.E., Ballantyne, C.M., Kastelein, J.J., et al.: Eicosapentaenoic acid ethyl ester (AMR101) therapy in patients with very high triglyceride levels (from the multi-center, placebo-controlled, randomized, double-blind, 12-week study with an open-label extension [MARINE] trial). *Am J Cardiol.* 108, 2011, 682-90.
- Blacher, J., Czernichow, S., et al.: Homocysteine, folic acid, group B vitamins and cardiovascular risk. *Arch Mal Coeur Vaiss.* 98, 2005, (2):145-52.
- Blankenberg, S., Rupprecht, H.J., Bickel, C. et al.: Glutathione peroxidase 1 activity and cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med.* 349, 2003, 1605-13.
- Burr, M.L., Fehily, A.M., Gilbert, J.F. et al.: Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: Diet and Reinfarction Trial (DART). *Lancet* 2, 1989, 757-61.
- Ganz, P., Vita, J.A.: Testing endothelial vasomotor function. Nitric oxide, a multipotent molecule. *Circulation.* 108, 2003, 2049-53.
- GISSI-Prevenzione Investigators. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. *Lancet.* 354, 1999, 447-55.
- Mori, T.A.: Dietary n-3 PUFA and CVD – a review of the evidence. *Proc Nutr Soc.* 73, 2014, (1):57-64.
- Mori, T.A., et al.: Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: epidemiology and effects on cardiometabolic risk factors. *Food Funct.* 5, 2014, (9): 2004-19. doi: 10.1039/c4fo00393d.
- Nichols, W.W., Singh, B.M.: Augmentation index as a measure of peripheral vascular disease state. *Curr Opin Cardiol.* 17, 2002, (5):543-55.
- Prabhakar, R., Morokuma, K., Musaev, D.G.: Peroxynitrite reductase activity of selenoprotein glutathione peroxidase: A computational study. *Biochemistry.* 45, 2006, 6967-77.
- Riche, D.M., East, H.E., Priest, H.M.: Practical management of dyslipidaemia with elevated lipoprotein (a). *J Am Pharm Assoc.*, 48, 2008, (6): 803-7.
- Šipulová, Rácz : Hodnotenie a modifikácia metódy Ransod. *Lab. Diagnostika.* 2, 1997, 144-48.
- Von Schacky C, Angerer P, Kothny W, Theisen K, Mudra H. Study on Prevention of Coronary Atherosclerosis with Marine Omega-3 fatty acids (SCIMO) - first results of a randomized double blind study. *Can J Cardiol.* 13, 1997, (suppl):42B (abstr).
- Yusuf, S., Hawken, S., Ounpuu, S., et al.: Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART Study): case control study. *Lancet.* 364, 2004, 937-52.

EFFECT OF OMEGA-3 POLYUNSATURATED FATTY ACIDS SUPPLEMENTATION ON ENDOTHELIAL FUNCTION IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME

Štovková L.¹, Lopuchovský T.², Pella J.³, Fedačko J.¹, Merkovská L.¹, Jedličková L.¹, Pella D.¹

Aim Evaluation of role of supplementation of omega-3 polyunsaturated fatty acids on endothelial function in patients with metabolic syndrome.

Methods Total of 40 patients with metabolic syndrome were enrolled. We evaluated endothelial function in subjects before and after three-month treatment with omega-3 polyunsaturated fatty acids in dose 2.4g daily (800mg 3 times a day). Using the Endo-PAT2000 device (Itamar Medical Ltd. Caesarea, Israel), reactive hyperemia index – a parameter of endothelial function and augmentation index – a parameter of arterial stiffness were measured. Plasmatic level of glutathion peroxidase, homocysteine, apolipoprotein B and lipoprotein (a) were also evaluated.

Results The average values of reactive hyperemia index before the treatment with n-3PUFA was 1.62 ± 0.42 , whereas 1.96 ± 0.62 at the end of the study ($p < 0.005$). Augmentation index was 14.66 ± 19.55 and 9.21 ± 15.64 after the treatment ($p = 0.003$). We also observed statistically significant decrease of apolipoprotein B (0.94 ± 0.36 vs 1.13 ± 0.35 g/L, $p = 0.0001$), Lipoprotein (a) (0.30 ± 0.29 vs 0.29 ± 0.33 g/L, $p = 0.000$) a homocysteine (19.31 ± 5.29 vs 13.78 ± 3.05 umol/l, $p = 0.0001$) and increase of the glutathion peroxidase plasma levels (41.65 ± 8.90 vs 45.20 ± 8.01 U/ml), $p = 0.000$.

Conclusion We have observed significant improvement of the endothelial function in subjects with metabolic syndrome treated with omega-3 polyunsaturated fatty acids in dose 2.4g daily.

Key words: metabolic syndrome, endothelial dysfunction, omega-3 fatty acid

Pod'akovanie

Práca bola podporená Agentúrou Ministerstva školstva, vedy, výskumu a športu Slovenskej republiky zo štrukturálnych fondov EÚ projektom ITMS: 26220220104. Pod'akovanie patrí aj spoločnosti PLEURAN, s.r.o.- distribútor ZenixX Vital pre SR, za dodanie n-3 PUFA.

MUDr. Lucia Štovková

I. Interná klinika UPJŠ LF a UNLP Košice

Tr. SNP 1, 040 01 Košice

E-mail: luciaa.jack@gmail.com