

# A telítetlen zsírsavdús diéta antiaritmiás hatása: kísérletes és klinikai vizsgálatok értékelése

Leprán István

Szegedi Tudományegyetem, Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézet, Szeged

Levelezési cím: Dr. Leprán István, 6720 Szeged, Dóm tér 12. E-mail: lepran.istvan@med.u-szeged.hu

Széles körben elfogadott a többszörösen telítetlen zsírsavak fokozott bevitelének antiaterogén, antitrombotikus, gyulladásgátló, trombocitaaggregációt-gátló, vérnyomás- és plazma trigliceridcsökkentő hatása. Jóval kevesebb információ áll rendelkezésre, hogy ezen zsírsavak miként befolyásolják a különböző eredetű aritmiákat. Jelen összefoglaló célja az n-3 és n-6 családba tartozó telítetlen zsírsavak antiaritmiás hatásaival kapcsolatos állatkísérletes és humánvizsgálatok eredményeinek áttekintése, a hatás lehetséges mechanizmusának megbeszélése.

**Kulcsszavak:** többszörösen telítetlen zsírsavak, aritmiák, állatkísérletek, klinikai vizsgálatok

## Antiarrhythmic effect of polyunsaturated fatty-acid rich diet: evaluation of experimental and clinical findings

It is widely accepted that an increased consumption of polyunsaturated fatty acids provide antiatherogenic, antithrombotic, antiinflammatory, platelet aggregation inhibitory, blood pressure and plasma triglyceride concentration decreasing effect. Much less information is available about the potential antiarrhythmic effect of these compounds. The aim of the present paper is to review the literature about the effect and possible mechanism of n-3 and n-6 type unsaturated fatty acids in arrhythmias in experimental animals and in clinical investigations.

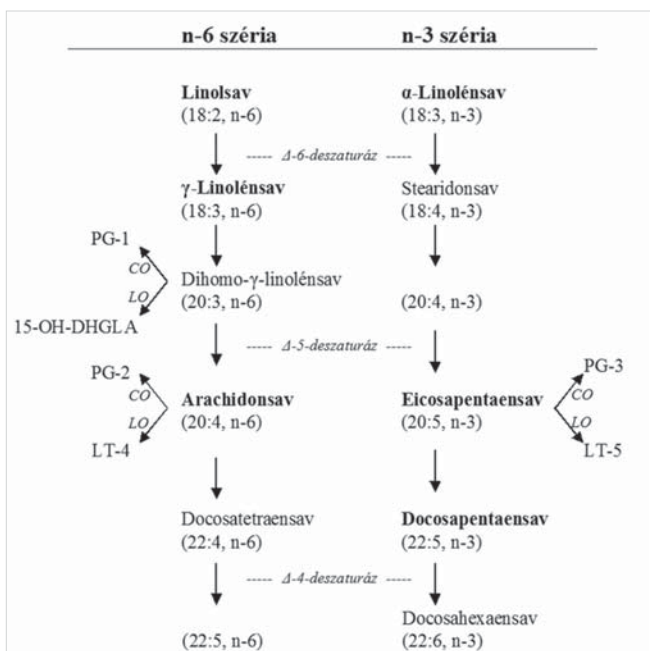
**Keywords:** polyunsaturated fatty acids, arrhythmias, animal experiments, clinical investigations

## Többszörösen telítetlen zsírsavakban dús diéta

A táplálkozási szokások megváltozása révén az ember egyre kevesebb növényi eredetű terméket, ezzel párhuzamosan egyre több állati eredetű táplálékot fogyaszt. Fokozódik a táplálékkal elfogyasztott zsír, különösen a telített zsírsavakat tartalmazó zsiradék mennyiségének bevitele. Feltételezések szerint ez a táplálkozásbeli változás is oka az iszkémiás szívbetegségek miatti magas halálozásnak, amely hazánkban a harmadik legmagasabb Európában, ezzel megelőzve valamennyi környező országot (1).

Az emlősök, beleértve az embert, maguk is képesek glükózból, illetve aminosavakból szintetizálni a telített és az egyszerűen telítetlen zsírsavakat. A többszörösen telítetlen zsírsavak előanyagait, a linolsavat (18:2,

n-6) és az alfa-linolénsavat (18:3, n-3) az emlősök szervezete nem képes előállítani, a táplálékkal kerülnek felvételre, ún. esszenciális zsírsavak. A linolsav fő forrása a növényi eredetű táplálék, napraforgóolaj, kukoricacsíra-olaj, szójaolaj. Az n-6 szériába tartozó hosszabb szénláncú, többszörösen telítetlen zsírsav-származékok már az emlősök szervezetében is keletkeznek linolsavból, lánc elongáció és deszaturáció révén (1. ábra). Az arachidonsav (20:4, n-6) állati eredetű húskban, tojásban, tejben is előfordul. Az n-3 szériába tartozó zsírsavak előanyaga az alfa-linolénsav, amely nagyobb mennyiségben található egyes repceolaj fajtákban, a szójaolajban, illetve a táplálkozási célra nem alkalmazott lenolajban. Hosszabb szénláncú származékai, az eikozapentaénsav (EPA; 20:5, n-3) és docosahexaénsav (DHA; 20:6, n-3), a táplálékban nagyobb mennyiségben csak a halakban fordulnak elő.



**1. ÁBRA.** Az n-6 és n-3 típusú zsírsavak szintézise és hasznosítása az emberi szervezetben. A zárójelben szereplő első szám a szénlánc hosszát jelzi, a második a kettős kötések számát, n=az első kettős kötés metil-láncvégtől számított távolsága. CO=ciklooxigenáz, LO=lipoxigenáz, PG=prostaglandinok, LT=leukotriének

Az 1970-es években *Dyerberg és Bang* (2, 3) megfigyelései azt mutatták, hogy a grönlandi eszkimók körében – az átlag dán populációhoz hasonlóan – igen alacsony a szív-ér rendszeri megbetegedések előfordulása. A fő különbséget abban látták, hogy az eszkimók sok tengeri eredetű, magas n-3 tartalmú zsírsavakat tartalmazó táplálékot (hal, fóka, bálna) fogyasztanak, míg a dán populáció hasonlóan magas zsiradék fogyasztása főleg telített zsírokból áll. Az azóta eltelt időszak alatt számos vizsgálat igazolta az n-3 típusú zsírsavak fokozott bevitelének antiaterogén, antitrombotikus, gyulladásgátló, trombocitaaggregációt gátló, vérnyomás- és plazma trigliceridcsökkentő hatásait.

Jóval kevesebb vizsgálat foglalkozott az n-6 típusú zsírsavak hasonló hatásaival, illetve ezen hatások esetleges antiaritmiás következményeivel. A *Keys és munkatársai* által kezdeményezett, 7 országot érintő (Seven Countries Study) populációs mortalitási vizsgálat sorozat 50 év időtartamot átölelő értékelése szerint az összes halálozás fordítottan arányos a növényi olajok fogyasztásával (4). Jelen rövid összefoglaló munkában a telítetlen zsírsavak esetleges antiaritmiás hatásait kívánjuk áttekinteni állatkísérletes és humán vizsgálatok alapján.

### Állatkísérletes vizsgálatok

Az említett humán populációs vizsgálatok számos állatkísérletes munkát indítottak el, amelyeknek célja a sta-

tisztikai eredmények igazolása, az ok-okozati kapcsolat és az esetleges hatásmechanizmus kutatása volt.

Korábbi vizsgálataink szerint a telítetlen zsírsavdús diéta, amit fokozott napraforgóolaj bevittével értünk el, javította a szívizominfarktus túlélési esélyeit patkányban – egy olyan állatfajban, amely nem hajlamos a lipidanyagcsere-zavarok miatti ateroszklerotikus érelváltozásokra (5). Ezeket az eredményeinket mások is igazolták patkányban (6, 7) és majomban (8, 9). Vizsgálatainkat folytatva bizonyítottuk, hogy a telítetlen zsírsavdús diéta rövid ideig tartó szívizom-iszchémiát követő reperfúzió után is védőhatást mutat (10). A linolsavban dús diéta hatására csökkent a kamrai aritmiák időtartama és a kamrafibrilláció előfordulása, emelkedett a túlélési arány. A telítetlen zsírsavakban dús diéták antiaritmiás hatása nem a plazma koleszterinkoncentráció csökkentésével volt összefüggésben. Patkányban, hasonlóan más nem humán emlősökhöz, a fiziológiás plazma koleszterinkoncentráció alacsonyabb, mint az emberben. Ez az érték, illetve a HDL/LDL-koleszterin-frakció aránya nem változott jelentősen kísérleteinkben az 1 hónapig tartó diéták hatására.

További állatkísérletes vizsgálatok alátámasztják, hogy az n-3 típusú zsírsavakban dús diéta fogyasztása szintén jelentős mértékben csökkenti a koronária artéria leképzéssel létrehozott aritmiák gyakoriságát és javítja a túlélés esélyeit (11, 12). Ezen vizsgálatok során tisztított halolajban dús tápot fogyasztottak az állatok. Az antiaritmiás hatás eléréséhez a halolajat az elfogyasztott energia 5%-ában is elegendő volt alkalmazni, míg az n-6 típusú diéta esetén 10% napraforgóolaj eredményezett hasonló mértékű védelmet.

### A telítetlen zsírsavdús diéta hatásában szerepet játszó mechanizmusok

#### Membránszerkezet-változások

A táplálékkal szervezetbe kerülő n-3 és n-6 típusú esszenciális zsírsavak, valamint az egyszeresen telítetlen és a telített zsírsavak nem csak szubsztrátként szerepelnek a mitokondriális béta-oxidációban. A diéták hatására jellegzetes átépülés figyelhető meg a membrán foszfolipidok zsírsav összetételében (5, 13, 14). A különböző hosszúságú és telítettségi fokú zsírsavak meghatározzák a membrán fizikokémiai sajátságait, a membránhoz kötött fehérjék (receptorok, enzimek, ioncsatornák) mozgását, konformációs változását. Ezen keresztül számos sejtfunkciót is befolyásolnak.

#### Ioncsatorna- és receptormoduláció

A zsírsavak membrán alkotóként, az ioncsatorna mikro-környezetének befolyásolása révén, illetve szabad formában, az ioncsatornához való kötődés révén befolyásolhatják a membránon keresztül történő ionmozgásokat (15). A kezdeti elektrofiziológiai vizsgálatok során főként in vitro, akut kezelés formájában alkalma-

zott szabad zsírsavak hatását tanulmányozták. Ezen vizsgálatok általános megállapítása volt, hogy az n-3 és n-6 családba tartozó többszörösen telítetlen zsírsavak egyaránt dózisfüggő módon csökkentették a sejtbe irányuló feszültségfüggő nátriumáramot ( $I_{Na}$ ) (16, 17), a feszültségfüggő L-típusú kalciumáramot ( $I_{Ca,L}$ ) (18, 19). A különböző, repolarizációban szerepet játszó ionáramokat szintén gátolták a telítetlen zsírsavak: pl. a tranziens kifelé irányuló káliumáramot ( $I_{to}$ ) (17, 19, 20), a repolarizáló káliumáram ultragyors komponensét ( $I_{Kur}$ ) (17), a késői egyenirányító káliumáramot ( $I_K$ ) (19, 21) és a Na-Ca cseremechanizmust ( $I_{NCX}$ ) (22). A telített (pl. sztearinsav, 18:0) és egyszeresen telítetlen zsírsavaknak (pl. olajsav, 18:1, n-9) ilyen hatásai nem voltak kimutathatók.

Számos technikai problémát vet fel a különböző zsírsavdús diéták hatására létrejövő membrán átépülés ioncsatornákra gyakorolt hatásainak vizsgálata, hiszen a sejt izolálás során alkalmazott módszerek maguk is befolyásolhatják az ioncsatornák membrán-mikrokozonyát. Ennek megfelelően kevesebb és egymásnak sokszor ellentmondó eredmények találhatók az irodalomban. A diétás kezelések után pl. nem volt kimutatható  $I_{Na}$  (23, 24) és  $I_{Kr}$  (24) gátlás. Jelentős csökkenést találtak viszont ilyen körülmények között is az  $I_{K1}$ ,  $I_{Ks}$ ,  $I_{Ca,L}$  és az  $I_{NCX}$ -áramokban (23, 24).

A rendelkezésre álló irodalmi adatok összegzéseként megállapítható, hogy a többszörösen telítetlen zsírsavszármazékok in vitro akut elektrofiziológiai hatásai feltehetően nem specifikus hatások, hiszen a különböző származékok (18:2, n-6-tól 22:6, n-3-ig) egyaránt gátolni képesek az egymástól eltérő ioncsatornákat. Kérdéses, hogy ez a mechanizmus milyen szerepet játszik akkor, amikor a károsodás helyén (pl. iszkémiás infarctus) lokálisan szabadulnak fel a zsírsavak a membránból. További vizsgálatokat igényel, hogy az ionmozgások megváltozásának eredőjeként az antiaritmias, vagy az aritmogén hatás kerül előtérbe. A repolarizáló káliumáramok gátlása fokozza az EKG QT-szakasz variabilitását és növeli a polimorf kamrai aritmia, a 'torsades de pointes' kialakulásának veszélyét (25). A telítetlen zsírsavdús diéták ilyen irányú hatását kísérletes körülmények között nem vizsgálták. Szintén nincs arra vonatkozó adat, hogy a különböző QT-szakasz nyújtó és ezért aritmogén hatású gyógyszerek mellékhatását miként befolyásolja a telítetlen zsírsavdús diéta.

A telítetlen zsírsavdús diéták eredményeként, a membrán átépülés hatására egyes sejtmembránhoz kötött enzimek aktivitása is megváltozik (26, 27), illetve a  $\beta$ -adrenerg receptorválasz csökkenése figyelhető meg (8, 28).

### Egyéb, biológiailag hatékony metabolitok képződése

Az n-3 típusú telítetlen zsírsavban dús diéták hatásaként az eikozanoidok és egyéb zsírsavszármazékok szintézise az értágító prosztanoidok képzése irányába

tolódik (29). Az eikozanoidok elsősorban a 20 szénatomot tartalmazó zsírsavakból ciklooxygenáz (pl. prosztaglandinok, tromboxán, prosztaciklin), illetve lipoxigenáz (leukotriének) úton keletkező termékek (1. ábra). *Dyerberg és munkatársai* korai eredményei szerint (3) az EPA-ból keletkező tromboxán ( $TxA_3$ ) kevésbé potens trombocitaaggregátor és érszűkítő hatású, mint az arachidonsavból keletkező termék ( $TxA_2$ ). Ugyanakkor a két prosztaciklin származék ( $PGI_3$  és  $PGI_2$ ) hatékonysága közel megegyezik. Ez az arányeltolódás magyarázhatja a halolajdiéta vérzési időt nyújtó, antitrombotikus és antiiszkémiás hatását is (3, 30).

Ezen jól ismert zsírsaveredetű mediátorok mellett számos egyéb, biológiailag aktív oxidációs terméket azonosítottak, amelyek a lipoxigenáz, az aszpirinrezisztens ciklooxygenáz, vagy a citokrom P450 epoxigenáz úton keletkeznek (31). Az így létrejövő mediátorok (resolvin, maresin, protectin) hozzájárulhatnak a telítetlen zsírsav dús diéták hatásához, szerepet játszanak a gyulladáshoz és a gyulladáshoz vezető folyamat megszüntetésében (32), ezen keresztül az aritmia szubsztrátum kialakulásának csökkentésével az aritmia megelőzésében. A különböző típusú zsírsavakból keletkező oxidációs termékek hatásának tisztázása, a diétás változtatás hatására létrejövő módosulása további vizsgálatokat igényel.

### PPAR-aktiváció

A telítetlen zsírsavdús diéták hatására a szérumban lipoprotein összetétel előnyösen változik. Így pl. csökken a plazma triglicerid-koncentráció, az összkoleszterinszint és ezen belül az LDL-koleszterinfrakció is csökken. Ezek a változások együttesen csökkentik az ateroszklerotikus érelváltozásokat és ezek szövődéseit, így jelentős szerepük lehet a szívizominfarktus elsődleges megelőzésében.

A telítetlen zsírsavakban dús diéták antiaritmias hatása azonban nem minden esetben hozható összefüggésbe a plazma koleszterinkoncentráció csökkentésével. Patkányban, hasonlóan más nem humán emlősökhöz, a fiziológiás plazma koleszterinkoncentráció alacsonyabb, mint az emberben. Ez az érték, illetve a HDL/LDL-koleszterin-frakció aránya nem változott jelentősen kísérleteinkben sem az 1 hónapig tartó diéták hatására.

A zsírsavak számos sejtmagreceptor és transzkripciófaktor természetes ligandjai, amelyek szabályozzák a gén expressziót. Így befolyásolják pl. a lipidmetabolizmust, a glükóz-anyagcserét és a gyulladáshoz vezető folyamatokat. A telítetlen zsírsavak a peroxiszoma proliferációt aktiváló receptor (PPAR $\alpha$ ) aktiválása révén fokozzák a zsírsavak sejtbe való transzportját és a zsírsav-oxidációt (33). Az EPA aktiválja a protein-kináz-A-t, ami csökkenti a kontraktilitást és elősegíti a relaxációt. Ez a kombinált hatás, akut iszkémiás körülmények között energiamegtakarítást eredményezhet és hozzájárulhat az antiaritmias hatáshoz (34).

A fenti folyamatok vizsgálata főként in vitro rendszerek-

ben, a zsírsavak akut kezelés formájában való hozzáadásával történtek. Kevésbé ismert, hogy a diéta formában való alkalmazás esetén, a membrán zsírsav-összetétel átépülése révén, milyen szerepe lehet ezen mechanizmusoknak az anyagcsere áthangolásában, az akut iszkémiás inzultushoz való alkalmazkodásban (35).

## Humán epidemiológiai vizsgálatok

A többszörösen telítetlen zsírsavak fogyasztásának előnyös kardiovaszkuláris hatásaira *Dyerberg és munkatársai* úttörő populációs vizsgálatai hívták fel a figyelmet, amely szerint az ateroszklerózis és a szívbetegedések előfordulása igen ritka a sok halat fogyasztó grönlandi eszkimók között. Ezeket a korai megállapításokat sok kritika érte, amelyeket *Fodor és munkatársai* (36) közleménye részletez összefoglalóan. A leggyakrabban említett hiányosság az akkoriban Grönlandon elérhető halálozási statisztikák megbízhatatlansága volt, ami alapjaiban kérdőjelezte meg a korrelációs megállapítást. A korai epidemiológiai vizsgálatok alátámasztására számos további populációs és randomizált kontrollvizsgálatot indítottak. Epidemiológiai és klinikai vizsgálatok is azt mutatják, hogy a táplálék kis mennyiségű halolajjal való kiegészítése csökkenti a koronária-megbetegedések mortalitását és csökkenti a halálozást szívizominfartus esetén (37, 38).

Az n-6 típusú zsírsavak fogyasztását és hatását illetően széles körben elfogadott, hogy az emberi faj kialakulása kezdetén olyan táplálékot fogyasztott, amelynek n-6/n-3 zsírsavainak aránya 1:1 volt. Ez az arány jelentősen emelkedett a modern korban, az iparszerű mezőgazdasági termelés általánossá válásával. Ezzel párhuzamosan emelkedett a szív-ér rendszeri megbetegedések miatti halálozás – amiből a kettő közötti ok-okozati összefüggésre lehet következtetni (39).

Újabb, nagyszámú népességet érintő több évtizedes vizsgálat eredményeként a többszörösen telítetlen zsírsavak közül a linolsav fogyasztása mutatta a legszorosabb negatív korrelációt a kardiovaszkuláris halálozással (40). *Farvid és munkatársai* (41) 11 kohorsz vizsgálat eredményeit összesítették metaanalízisükben. Megállapításuk szerint a linolsavnak a telített zsírsavak rovására történő fokozott bevitele dóziszfüggően csökkentette a keringési betegségek rizikóját és a kardiovaszkuláris halálozást. Ezek a vizsgálatok nem támasztják alá azt a véleményt, hogy az n-6 típusú zsírsavak fokozott fogyasztása veszélyt jelent a keringési megbetegedések kialakulása során.

## Másodlagos prevenció

A telítetlen zsírsavak étrendszerű fogyasztásával kapcsolatos humán epidemiológiai vizsgálatok során számos, nehezen kontrollálható körülmény befolyásolja az

eredményeket. Az elfogyasztott hal eredete (tengeri vagy édesvízi), minősége (higany és klórozott szénhidrogénekkal való szennyezettsége), az elkészítés módja (sütés, főzés) mind befolyásolja, esetleg rontja a védőhatás kialakulását (42, 43, 44). Ezért a másodlagos prevenció során a szív-ér rendszeri betegek intervenciós kezelésére standardizált, tisztított olajkészítmények hatását vizsgálták.

Ezek közül a legjelentősebb a GISSI-Prevenzione tanulmány (45), amely szerint a vizsgálatba bevont infarktust túlélő betegek körében a kapszulában fogyasztott halolaj a kezelés elkezdését követően már 6 hónappal 57%-kal csökkentette a hirtelen szívhalál relatív gyakoriságát, a kontrollcsoportéhoz képest.

Újabb vizsgálatok azonban nem igazolták teljes egészében a kezdeti eredményeket. *Alexander és munkatársai* (46) metaanalízisükben több randomizált kontrollvizsgálat (összesen kb. 93 ezer beteg), illetve kohorsz vizsgálat (összesen kb. 732 ezer) beteg adatait értékelték. A randomizált kontrollvizsgálatok metaanalízise szerint az n-3 típusú zsírsavak kiegészítő fogyasztása kis mértékben (statisztikailag nem szignifikáns módon) csökkentette a szív-ér rendszeri halálozást. Ez a csökkentő hatás jelentősebb (statisztikailag szignifikáns mértékű) volt a magas rizikójú betegek esetén – ha a szérumban triglicerid, vagy az LDL-koleszterol-koncentráció a normáltartománynál magasabb. A hosszabb ideig tartó és nagyobb betegszámot tartalmazó kohorsz vizsgálatok metaanalízise jelentősebb (18%), statisztikailag szignifikáns kardiovaszkuláris mortalitás csökkenést mutatott (46).

*Ramsden és munkatársai* újraértékelték a „Minnesota Coronary Experiment” adatait és módosították a korábbi következtetéseket. A telített zsírsavakban gazdag táplálék helyett linolsavban dús táplálék (kukoricacsíra-olaj, illetve ezzel dúsított margarin) fogyasztását ajánlották betegeknek. A diétás változtatás eredményesen csökkentette a szérumban koleszterinkoncentrációt, de ez az egyébként önmagában védőhatásúnak vélt változás nem mutatkozott meg az összes-, illetve a kardiovaszkuláris halálozás csökkenésében (47). Hasonló következtetésre jutott *Hamley* (48) is vizsgálatainak eredményeként. A megfelelően kontrollált, randomizált utánkövetéses vizsgálatokon alapuló metaanalízisének végső következtetése szerint a telített zsírsavdús diéta n-6 típusú telítetlen zsírsavakra való váltása nem csökkentette szignifikáns mértékben a kardiovaszkuláris és a teljes halálozást.

### Másodlagos prevenció – Malignus kamrai aritmia

A GISSI Prevenzione-vizsgálatban (45) tapasztalt teljes mortalitáscsökkenést főként a hirtelen szívhalál, a malignus kamrai aritmia kialakulásának csökkenésével magyarázták. *Aarsetøy és munkatársai* szerint a szívizominfartus akut fázisában vörösvértetekben mért EPA+DHA-tartalom jelentősen alacsonyabb volt



azokban a betegekben, akiknél kamrafibrilláció alakult ki az első 6 órában (49). Más vizsgálatok szerint a defibrillátor-beültetés előtt alkalmazott fokozott n-3 zsírsav-bevitel (fokozott halfogyasztás, intravénás infúzió) csökkentette a kamrai tachycardia indukálhatóságát (50, 51). *Christensen és munkatársai* (52) defibrillátor beültetésen átesett betegeknek követték a kamrafibrilláció és a kamrai tachycardia előfordulását. A 98 betegen végzett, 12 hónapos utánkövetéses vizsgálat során az aritmiák előfordulása fordított arányosságot mutatott a szérumban n-3 zsírsavak mennyiségével. Ezen megállapítások értékét gyengíti, hogy kisszámú betegyagon történtek a vizsgálatok, ami a nagy betegpopulációra való kiterjesztheséget korlátozza.

Szintén defibrillátor-átültetésen átesett, de nagyobb számú betegyagon 3 tanulmányban vizsgálták a kapszulázott halolajjal történő kezelés antiaritmias hatását. A 3 randomizált kontrollvizsgálat metaanalízise nem támasztotta alá az n-3 típusú zsírsavval történő kezelés kamrai aritmiák ellen védő hatását, nem csökkent a kamrai aritmiák megjelenéséig eltelt idő (53).

### Másodlagos prevenció – Pitvarfibrilláció

*Mozaffarian és munkatársai* (54) populációs, kohorsz vizsgálatok szerint negatív összefüggés mutatható ki a táplálék n-3 zsírsav-tartalma és a szívégtelen betegekben előforduló pitvarfibrilláció gyakorisága között. Ezt követően néhány kisebb betegszámot érintő, rövid ideig tartó, randomizált kontrollvizsgálatot is végeztek, amelyek szintén védőhatást igazoltak. Így pl. elektromos kardioverziót követően, az antiaritmias kezelés (amiodaron, sotalol) ellenére visszatérő pitvarfibrilláció gyakorisága csökkent a kapszulázott halolaj fogyasztása esetén (55, 56). A további tanulmányok azonban nem igazoltak védő hatást a pitvarfibrilláció kialakulásával szemben. *Zhang és munkatársai* (57) szívűtétet (billentyűűtét, koronária bypass) követő pitvarfibrillációt vizsgáló 7 kisebb randomizált klinikai tanulmány metaanalízisét végezte. Ezek alapján a beavatkozás előtt elkezdett fokozott telítetlen zsírsavbevitel nem csökkentette szignifikáns mértékben a pitvarfibrilláció gyakoriságát. Szintén negatív a következtetése a legfrissebb kohorsz vizsgálatokat értékelő metaanalízisnek: a hosszú követési időszak (4–17,6 év) alatt sem volt összefüggés az n-3 zsírsavbevitel (fokozott halfogyasztás, vagy halolaj kapszula formájában) és a pitvarfibrilláció gyakorisága között (58).

### Következtetések

Számos biztató, antiaritmias hatást igazoló kísérletes és klinikai tanulmány után jelenleg a szakirodalom óvatosan foglal állást a telítetlen zsírsavak antiaritmias hatásait, ilyen irányú alkalmazhatóságát illetően. Általában elfogadott, hogy tartós, preventív fogyasztásuk csökkenti a kardiovaszkuláris események és a hirtelen

szívhalál előfordulását. Ebben az esetleges közvetlen antiaritmias hatás mellett a telítetlen zsírsavak antiaterogén, antitrombotikus, gyulladásgátló, trombocitaaggregációt gátló, vérnyomás és plazma trigliceridcsökkentő hatásának is szerepe van.

A gyakran tapasztalható eltérő végkövetkeztetések feltehetően az eltérő aritmiamechanizmusokra vezethetők vissza. Számos állatkísérlet és humán prevenció vizsgálat utal arra, hogy a telítetlen zsírsavak közvetlenül, vagy közvetett módon csökkentik az akut szívizom-iszkémia során kialakuló, életet veszélyeztető kamrai aritmiák súlyosságát. Ez a hatás feltehetően a plazmában keringő szabad zsírsavaknak, az iszkémia következtében lokálisan felszabaduló zsírsavaknak, illetve a membrán szerkezeti átalakulásának köszönhető. Szívizom-iszkémia során a fokozott foszfolipáz-A<sub>2</sub>-aktiválódás miatt nagy mennyiségű telítetlen zsírsav szabadul fel a membrán foszfolipidekből. Ezek nemcsak szubsztrátként szolgálnak a különböző mediátorok szintéziséhez és a szignalizációs folyamatokhoz, hanem közvetlen antiaritmias hatást is eredményezhetnek a feszültségfüggő ioncsatornák befolyásolásával.

Az infarktuson átesett betegek másodlagos prevenciójában azonban nem igazolt egyértelműen a malignus kamrai aritmiák kialakulását csökkentő hatás. Ilyen körülmények között, elektromos defibrillátor beültetése után, iszkémia kialakulására nincs idő, mivel a készülék már az aritmias esemény indulásakor megszünteti azokat. Szintén hatástalanságot igazol a vizsgálatok többsége a pitvarfibrilláció kezelésében, akár a szívégtelenség szövődményeként alakult ki, akár szívűtétet követően. Ezek a vizsgálatok azt mutatják, hogy a betegpopuláció megválasztása nagymértékben befolyásolja a telítetlen zsírsavdús diéták sikerességét.

Nehezíti a diétás változások értékelését a kardiovaszkuláris rizikófaktorok kezelésére eredményesen alkalmazott gyógyszerek (pl. statinok, angiotenzin konvertáz gátlók) széles körű alkalmazása, illetve a szívűtét akut ellátásának javulása. Ezzel a kontrollcsoport is változhat a vizsgálat során és az így csökkent általános rizikó mellett a telítetlen zsírsavbevitellel nyújtott többlet védőhatás kevésbé érvényesül, nem éri el a statisztikailag szignifikáns értéket.

További gondot okoz a betegpopulációban megelőzően alkalmazott diéta egészséges életmód-propaganda miatti változatossága, az alkalmazott olaj minősége, szennyezettsége, dózisa. Európában az egy főre jutó átlag halfogyasztás évente 24,7 kg. Magyarországon a halfogyasztás igen alacsony (2014-ben 4,6 kg), az európai rangsorban az utolsó helyen szerepelünk (59). Így hazánkban a különböző zsírsavak szervezetben való vetélkedése során már kis mennyiségű n-3 típusú zsírsav többletbevitel is jelentős változást eredményezhet a szervezetben. Ugyanakkor az elfogyasztott halfélék zsírsavösszetétele az utóbbi időben, a zárt, iparszerű tenyésztési módszerek általánossá válásával

egyre inkább az n-6 típus irányába tolódik, az n-3 zsírsav-tartalom csökken (60). A halfélékben felhalmozódó szennyezőanyagok (higany, dioxin, policiklusos aromás vegyületek) tovább ronthatják a szív-ér rendszeri védőhatást (43). Ezek a szennyezőanyagok a különböző táplálék-kiegészítőként forgalmazott halolaj készítményekbe is belekerülhetnek. Táplálék formában az elkészítés módja (sütés, főzés stb.) károsíthatja a többszörösen telítetlen zsírsavakat (44), ráadásul a keletkező oxidációs termékek kifejezetten károsító hatásúak. Mindezen hiányosságokra tekintettel, további, jól kontrollált, megfelelően válogatott beteganyagokon végzett vizsgálatokra van szükség annak megállapítására, hogy mely típusú telítetlen zsírsavszármazékok, milyen feltételek között alkalmazhatók az antiaritmiás hatás érvényesítésére.

### Támogatók

*Készült a GINOP-2.3.2-15-2016-00040 (MYOTeam) kutatási pályázat támogatásával.*

### Irodalom

1. EUROSTAT. Causes of death EUROSTAT 2017. [http://ec.europa.eu/eurostat/statistics\\_explained/index.php/Causes\\_of\\_death\\_statistics](http://ec.europa.eu/eurostat/statistics_explained/index.php/Causes_of_death_statistics). Published 2017. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(71\)91658-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(71)91658-8)
2. Bang HO, Dyerberg J, Nielsen AB. Plasma lipid and lipoprotein pattern in Greenlandic West-coast Eskimos. *Lancet* (London, England) 1971; 1(7710): 1143–1145. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(78\)91505-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(78)91505-2)
3. Dyerberg J, Bang HO, Stoffersen E, et al. Eicosapentaenoic acid and prevention of thrombosis and atherosclerosis? *Lancet* (London, England) 1978; 2(8081): 117–119. <https://doi.org/10.1080/07853890.2017.1372622>
4. Menotti A, Kromhout D, Puddu PE, et al. Baseline fatty acids, food groups, a diet score and 50-year all-cause mortality rates. An ecological analysis of the Seven Countries Study. *Ann Med* 2017; 49: 718–727.
5. Leprán I, Nemeč G, Koltai M, et al. Effect of a linoleic acid-rich diet on the acute phase of coronary occlusion in conscious rats: influence of indomethacin and aspirin. *J Cardiovasc Pharmacol* 1981; 3: 847–853.
6. McLennan PL, Abeywardena MY, Charnock JS. Influence of dietary lipids on arrhythmias and infarction after coronary artery ligation in rats. *Can J Physiol Pharmacol* 1985; 63: 1411–1417. <https://doi.org/10.1139/y85-232>
7. Chan P, Tsai SK, Chiang BN, et al. Trilinolein reduces infarct size and suppresses ventricular arrhythmias in rats subjected to coronary ligation. *Pharmacology* 1995; 51: 118–126. <https://doi.org/10.1159/000139324>
8. McLennan PL, Abeywardena MY, Charnock JS, et al. Dietary lipid modulation of myocardial beta-adrenergic mechanisms, Ca<sup>2+</sup>-dependent automaticity, and arrhythmogenesis in the marmoset. *J Cardiovasc Pharmacol* 1987; 10: 293–300.
9. Charnock JS. Lipids and cardiac arrhythmia. *Prog Lipid Res* 1994; 33: 355–385. [https://doi.org/10.1016/0163-7827\(94\)90023-X](https://doi.org/10.1016/0163-7827(94)90023-X)
10. Leprán I, Szekeres L. Effect of dietary sunflower seed oil on the severity of reperfusion-induced arrhythmias in anesthetized rats. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992; 19: 40–44.
11. McLennan PL, Abeywardena MY, Charnock JS. Reversal of the arrhythmogenic effects of long-term saturated fatty acid intake by dietary n-3 and n-6 polyunsaturated fatty acids. *Am J Clin Nutr* 1990; 51: 53–58.
12. Sargent CA, Riemersma RA. Polyunsaturated fatty acids and

cardiac arrhythmia. *Biochem Soc Trans* 1990; 18: 1077–1078. <https://doi.org/10.1042/bst0181077>

13. Kramer JK. Comparative studies on composition of cardiac phospholipids in rats fed different vegetable oils. *Lipids* 1980; 15: 651–660. <https://doi.org/10.1007/BF02534015>
14. Charnock JS, Abeywardena MY, McMurchie EJ, et al. The composition of cardiac phospholipids in rats fed different lipid supplements. *Lipids* 1984; 19: 206–213. <https://doi.org/10.1007/BF02534799>
15. Elinder F, Liin SI. Actions and mechanisms of polyunsaturated fatty acids on voltage-gated ion channels. *Front Physiol* 2017; 8: 43. <https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00043>
16. Xiao YF, Kang JX, Morgan JP, et al. Blocking effects of polyunsaturated fatty acids on Na<sup>+</sup> channels of neonatal rat ventricular myocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995; 92: 11000–11004. <https://doi.org/10.1073/pnas.92.24.11000>
17. Li G-R, Sun H-Y, Zhang X-H, et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acids inhibit transient outward and ultra-rapid delayed rectifier K<sup>+</sup> currents and Na<sup>+</sup> current in human atrial myocytes. *Cardiovasc Res* 2009; 81: 286–293. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvn322>
18. Xiao YF, Gomez AM, Morgan JP, et al. Suppression of voltage-gated L-type Ca<sup>2+</sup> currents by polyunsaturated fatty acids in adult and neonatal rat ventricular myocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1997; 94: 4182–4187. <https://doi.org/10.1073/pnas.94.8.4182>
19. Macleod JC, Macknight ADC, Rodrigo GC. The electrical and mechanical response of adult guinea pig and rat ventricular myocytes to omega-3 polyunsaturated fatty acids. *Eur J Pharmacol* 1998; 356: 261–270. [https://doi.org/10.1016/S0014-2999\(98\)00528-7](https://doi.org/10.1016/S0014-2999(98)00528-7)
20. Bogdanov KY, Spurgeon HA, Vinogradova TM, et al. Modulation of the transient outward current in adult rat ventricular myocytes by polyunsaturated fatty acids. *Am J Physiol* 1998; 274: H571–9.
21. Honoré E, Barhanin J, Attali B, et al. External blockade of the major cardiac delayed-rectifier K<sup>+</sup> channel (Kv1.5) by polyunsaturated fatty acids. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1994; 91: 1937–1941. <https://doi.org/10.1073/pnas.91.5.1937>
22. Ander B, Hurtado C, Raposo C, et al. Differential sensitivities of the NCX1.1 and NCX1.3 isoforms of the Na<sup>+</sup>-Ca<sup>2+</sup> exchanger to  $\alpha$ -linolenic acid. *Cardiovasc Res*. 2007; 73: 395–403. <https://doi.org/10.1016/j.cardiores.2006.09.013>
23. Leifert WR, Jahangiri A, Saint DA, et al. Effects of dietary n-3 fatty acids on contractility, Na<sup>+</sup> and K<sup>+</sup> currents in a rat cardiomyocyte model of arrhythmia. *J Nutr Biochem* 2000; 11: 382–392. [https://doi.org/10.1016/S0955-2863\(00\)00094-2](https://doi.org/10.1016/S0955-2863(00)00094-2)
24. Verkerk AO, van Ginneken ACG, Berecki G, et al. Incorporated sarcolemmal fish oil fatty acids shorten pig ventricular action potentials. *Cardiovasc Res* 2006; 70: 509–520. <https://doi.org/10.1016/j.cardiores.2006.02.022>
25. Lengyel Cs, Varró A, Tábori K, Papp JGy, Baczkó I. Combined pharmacological block of I<sub>Kr</sub> and I<sub>Ks</sub> increases short-term QT interval variability and provokes torsades de pointes. *Br J Pharmacol* 2007; 151: 941–951. [https://doi.org/10.1016/0304-4165\(83\)90119-8](https://doi.org/10.1016/0304-4165(83)90119-8)
26. McMurchie EJ, Abeywardena MY, Charnock JS, et al. Differential modulation of rat heart mitochondrial membrane-associated enzymes by dietary lipid. *Biochim Biophys Acta* 1983; 760: 13–24. [https://doi.org/10.1016/0005-2736\(84\)90249-9](https://doi.org/10.1016/0005-2736(84)90249-9)
27. Abeywardena MY, McMurchie EJ, Russell GR, et al. Response of rat heart membranes and associated ion-transporting ATPases to dietary lipid. *Biochim Biophys Acta* 1984; 776: 48–59.
28. Wince LC, Hugman LE, Chen WY, et al. Effect of dietary lipids on inotropic responses of isolated rat left atrium: attenuation of maximal responses by an unsaturated fat diet. *J Pharmacol Exp Ther* 1987; 241: 838–845. [https://doi.org/10.1016/0090-6980\(79\)90065-0](https://doi.org/10.1016/0090-6980(79)90065-0)
29. de Deckere EA, Nugteren DH, ten Hoor F. Influence of type of dietary fat on the prostaglandin release from isolated rabbit and rat hearts and from rat aortas. *Prostaglandins* 1979; 17: 947–955. [https://doi.org/10.1016/0090-6980\(79\)90065-0](https://doi.org/10.1016/0090-6980(79)90065-0)

ps://doi.org/10.1172/JCI112147

- 30.** von Schacky C, Fischer S, Weber PC. Long-term effects of dietary marine omega-3 fatty acids upon plasma and cellular lipids, platelet function, and eicosanoid formation in humans. *J Clin Invest* 1985; 76: 1626–1631. <https://doi.org/10.1194/jlr.M047357>
- 31.** Fischer R, Konkel A, Mehling H, et al. Dietary omega-3 fatty acids modulate the eicosanoid profile in man primarily via the CYP-epoxygenase pathway. *J Lipid Res* 2014; 55: 1150–1164. <https://doi.org/10.1038/nature13479>
- 32.** Serhan CN. Pro-resolving lipid mediators are leads for resolution physiology. *Nature* 2014; 510: 92–101. <https://doi.org/10.1016/j.semdb.2012.01.003>
- 33.** Poulsen LC, Siersbæk M, Mandrup S. PPARs: Fatty acid sensors controlling metabolism. *Semin Cell Dev Biol.* 2012; 23: 631–639. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2007.132753>
- 34.** Szentandrassy N, Pérez-Bido MR, Alonzo E, et al. Protein kinase A is activated by the n-3 polyunsaturated fatty acid eicosapentaenoic acid in rat ventricular muscle. *J Physiol* 2007; 582: 349–358. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2015.10.013>
- 35.** Griffin TM, Humphries KM, Kinter M, et al. Nutrient sensing and utilization: Getting to the heart of metabolic flexibility. *Biochimie* 2016; 124: 74–83. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2014.04.007>
- 36.** Fodor JG, Helis E, Yazdekhasi N, et al. “Fishing” for the origins of the “Eskimos and Heart Disease” story: facts or wishful thinking? *Can J Cardiol* 2014; 30: 864–868. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(89\)90828-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(89)90828-3)
- 37.** Burr ML, Fehily AM, Gilbert JF, et al. Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: diet and reinfarction trial (DART). *Lancet* (London, England) 1989; 2(8666): 757–761. <https://doi.org/10.1079/BJN19980107>
- 38.** Hornstra G, Barth CA, Galli C, et al. Functional food science and the cardiovascular system. *Br J Nutr* 1998; 80(S1): S113. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2006.07.080>
- 39.** Simopoulos AP. Evolutionary aspects of diet, the omega-6/omega-3 ratio and genetic variation: nutritional implications for chronic diseases. *Biomed Pharmacother* 2006; 60: 502–507. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2016.2417>
- 40.** Wang DD, Li Y, Chiuve SE, et al. Association of specific dietary fats with total and cause-specific mortality. *JAMA Intern Med* 2016; 176: 1134–1145. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010236>
- 41.** Farvid MS, Ding M, Pan A, et al. Dietary linoleic acid and risk of coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Circulation* 2014; 130: 1568–1578. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000055315.79177.16>
- 42.** Mozaffarian D, Lemaitre RN, Kuller LH, et al. Cardiac benefits of fish consumption may depend on the type of fish meal consumed: the Cardiovascular Health Study. *Circulation* 2003; 107: 1372–1377. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2006.05.001>
- 43.** Virtanen JK, Rissanen TH, Voutilainen S, et al. Mercury as a risk factor for cardiovascular diseases. *J Nutr Biochem* 2007; 18: 75–85. <https://doi.org/10.1111/jai.12212>
- 44.** Asghari L, Zeynali F, Sahari MA. Effects of boiling, deep-frying, and microwave treatment on the proximate composition of rainbow trout fillets: changes in fatty acids, total protein, and minerals. *J Appl Ichthyol* 2013; 29: 847–853. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000014682.14181.F2>
- 45.** Marchioli R, Barzi F, Bomba E, et al. Early protection against sudden death by n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction: time-course analysis of the results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISI)-Prevenzione. *Circulation* 2002; 105: 1897–1903. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2016.10.018>
- 46.** Alexander DD, Miller PE, Van Elswyk ME, et al. A meta-analysis of randomized controlled trials and prospective cohort studies of eicosapentaenoic and docosahexaenoic long-chain omega-3 fatty acids and coronary heart disease risk. *Mayo Clin Proc* 2017; 92: 15–29. <https://doi.org/10.1136/bmj.i1246>
- 47.** Ramsden CE, Zamora D, Majchrzak-Hong S, et al. Re-evaluation of the traditional diet-heart hypothesis: analysis of recovered data from Minnesota Coronary Experiment (1968–73). *BMJ* 2016; 353: i1246. <https://doi.org/10.1186/s12937-017-0254-5>
- 48.** Hamley S. The effect of replacing saturated fat with mostly n-6 polyunsaturated fat on coronary heart disease: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Nutr J* 2017; 16: 30. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2008.04.007>
- 49.** Aarsetøy H, Pönitz V, Nilsen OB, et al. Low levels of cellular omega-3 increase the risk of ventricular fibrillation during the acute ischaemic phase of a myocardial infarction. *Resuscitation* 2008; 78: 258–264. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)16105-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16105-9)
- 50.** Schrepf R, Limmert T, Weber PC, et al. Immediate effects of n-3 fatty acid infusion on the induction of sustained ventricular tachycardia. *Lancet* 2004; 363: 1441–1442. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2007.11.007>
- 51.** Metcalf RG, Sanders P, James MJ, et al. Effect of dietary n-3 polyunsaturated fatty acids on the inducibility of ventricular tachycardia in patients with ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2008; 101: 758–761. <https://doi.org/10.1016/j.eupc.2005.02.118>
- 52.** Christensen J, Riahi S, Schmidt E, et al. n-3 Fatty acids and ventricular arrhythmias in patients with ischaemic heart disease and implantable cardioverter defibrillators. *Europace* 2005; 7: 338–344. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehp003>
- 53.** Brouwer IA, Raitt MH, Dullemeijer C, et al. Effect of fish oil on ventricular tachyarrhythmia in three studies in patients with implantable cardioverter defibrillators. *Eur Heart J* 2009; 30: 820–826. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000138154.00779.A5>
- 54.** Mozaffarian D, Psaty BM, Rimm EB, et al. Fish intake and risk of incident atrial fibrillation. *Circulation* 2004; 110: 368–373. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.022194>
- 55.** Nodari S, Triggiani M, Campia U, et al. n-3 polyunsaturated fatty acids in the prevention of atrial fibrillation recurrences after electrical cardioversion: a prospective, randomized study. *Circulation* 2011; 124: 1100–1106. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2011.11.034>
- 56.** Kumar S, Sutherland F, Morton JB, et al. Long-term omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation reduces the recurrence of persistent atrial fibrillation after electrical cardioversion. *Hear Rhythm* 2012; 9: 483–491. <https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2013.06.014>
- 57.** Zhang B, Zhen Y, Tao A, et al. Polyunsaturated fatty acids for the prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery: An updated meta-analysis of randomized controlled trials. *J Cardiol* 2014; 63: 53–59. <https://doi.org/10.3390/nu9090955>
- 58.** Li F-R, Chen G-C, Qin J, Wu X. Dietary fish and long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids intake and risk of atrial fibrillation: a meta-analysis. *Nutrients* 2017; 9: 955.
- 59.** EUMOFA. EU Consumer Habits Regarding Fishery and Aquaculture Products. Brussels: European Commission; 2017. <https://doi.org/10.1017/S1368980017000696>
- 60.** de Roos B, Sneddon AA, Sprague M, et al. The potential impact of compositional changes in farmed fish on its health-giving properties: is it time to reconsider current dietary recommendations? *Public Health Nutr* 2017; 20: 2042–20.