

Elín Ólafsdóttir 1), Þorvaldur Veigar Guðmundsson 2), Guðrún Skúladóttir 3), Árni Kristinsson 2), Þórður Harðarson 2)

## ÁHRIF LÝSIS Á SERUMLÍPIÐ OG LÍPÓPRÓTÍN Í SJÚKLINGUM EFTIR HJARTADREP

### INNGANGUR

Í hinum umfangsmiklu rannsóknum á áhættuþáttum kransæðasjúkdóma, ásamt leit að leiðum til að fyrirbyggja eða hægja á framgangi sjúkdómsins, hefur athyglin meðal annars beinst að áhrifum fjölómættaðra fitusýra í lýsi og feitum fiski á samsetningu blóðfitu (1). Allmargar rannsóknir hafa kannað áhrif lýsis á lípíð og lípóprótín í blóðvökva heilbrigðra og hjarta- og æðasjúklinga. Í flestum þessum rannsóknum hefur neysla lýsis valdið lækkun á þríglýseríðum, lækkun á heildarkólesteróli hefur náðst, ef háir skammtar af eicosapentaenoinsýru (EPS) og docosahexaenoinsýru (DHS) eru gefnir, en breyting á styrk HDL-kólesteróls kemur sjaldnar fyrir (2). Rannsóknir á ómega-3 fjölómettuðu fitusýrunum EPS og DHS, sem finnast í miklu magni í feitum fiski og lýsi, en mjög litlu magni í landdýrum, benda til fjölbættra áhrifa lýsisins. Auk lækkunar á þríglýseríðum og kólesteróli í blóði er talið að neysla þeirra minnki hættu á blóðsegamyndun (3). Nýleg rannsókn Fox og DiCorleto í Cleveland (4) sýnir að sýrurnar letja einnig framleiðslu æðapels á prótíni, sem líkist blóðflöguvaxtarvaka (PDGFC), sem örvar vöxt á sléttum vöðvafrumum í æðaveggjum. Hugsanlega eiga allir þessir þættir hlut í hinum verndandi áhrifum lýsis gegn hjarta- og æðasjúkdómum.

Hér verður greint frá athugun á áhrifum lýsis á blóðfitu og lípóprótín í sjúklingum eftir hjartadrep. Áður hefur verið greint frá áhrifum lýsis á takttruflanir í þessum sama sjúklingahópi (5).

### EFNIVIÐUR OG AÐFERÐIR

Blóðsýni voru tekin úr 22 körlum á aldrinum 33-70 ára (meðalaldur 56 ár). Hæð

sjúklinganna var 164-191 cm (meðaltal 179 cm) og þyngd 71-103 kg (meðaltal 87 kg). Allir höfðu legið á Landspítalanum vegna hjartadreps og liðu að meðaltali átta dagar frá innlögn til upphafs rannsókna. Enginn hafði langvarandi sjúkdóm í öðru líffærakerfi en blóðrás. Enginn hafði tekið lýsi að staðaldri eða neytt áfengis í óhófi, en 13 töldust neyta þess í hófi. Varðandi nánari lýsingu á staðsetningu hjartadrepsins, lyfjameðferð og takttruflunum vísast í fyrri grein (5).

Tilrauninni var skipt í tvisvar sinnum sex vikur og stóð frá apríl 1986 til febrúar 1988. Þátttakendum var slembiraðað í tvo hópa, hóp A sem tók 20 ml af þorskalýsi á dag í sex vikur og síðan ekkert lýsi í aðrar sex vikur, og hóp B sem byrjaði fyrst að taka lýsi þegar fyrri hópurinn hætti og tók það síðan daglega í sex vikur. Lýsisneyslan hófst eftir útskrift og höfðu þá tvö blóðsýni verið tekin, hið fyrra átta dögum eftir hjartadrep og hið síðara útskriftardaginn um þremur dögum síðar að jafnaði. Þátttakendum voru beðnir að breyta í engu sinni venjubundnu neyslu og enginn sjúklingur neytti áfengis í þrjá daga fyrir blóðtöku: fastað var í 12 tíma fyrir töku. Mæliniðurstöður úr blóðsýnum teknum í lok fjórðu og sjöttu viku hvors tímabils eru notaðar í útreikningum.

Kólesteról, HDL-kólesteról og þríglýseríð voru mæld á Multistat III með ensímatískum aðferðum frá Boehringer Mannheim. Apólípóprótín A1 og B voru mæld á Multistat III með ónæmis-felliaðferð frá Orion Diagnostica. Raunvísindastofnun Háskólans annaðist mælingar á EPS og DHS. Plasmalípíð voru dregin út úr blóðvökvanum með klóróform-metanólblöndu (2:1, v/v), aðgreind með þunnlagsskilju (TLC) og hlutföll fitusýra í fosfólípíðum, þríglýseríðum og kólesterólestereum ákvörðuð með gasvökvaskilju (GLC). Það t-próf var notað við tölfræðilega útreikninga.

Frá 1) meinafræðideild Landspítalans. 2) lyflækningadeild Landspítalans. 3) Raunvísindastofnun Háskólans.

## NIÐURSTÖÐUR

Meðalgildi serumlípiða eru sýnd í töflu I. Bornar eru saman mæliniðurstöður eftir fjórar og sex vikur á lýsi, og viðmiðunargildi á sambærilegum tíma. Þannig líða að minnsta kosti fjórar vikur ýmist á lýsi eða án lýsis áður en mælingar eru gerðar og á þeim tíma má ætla að jafnvægi hafi náðst í líkamanum með tilliti til þessara breytinga á mataræði. Einnig benda mæliniðurstöður í hópi B til þess að blóðfitubreytingar af völdum hjartadrepisins séu komnar í jafnvægi, enda liðnar um sex vikur frá áfallinu þegar fyrsti samanburður er gerður. Enginn munur sést í neinum af þeim þáttum sem mældir voru, nema þríglýseríðum. Lýsistakan lækkaði meðaltal þríglýseríða frá 2,08 mmol/l í 1,82 mmol/l. Þetta er marktækur munur, þegar notað er parað t-próf ( $p < 0,03$ ). Aðrir hafa greint frá sambærilegum áhrifum, bæði í heilbrigðu fólki, sjúklingum og tilraunadýrum (2). Á mynd sjást þríglýseríðgildi allra þátttakenda fyrir og eftir lýsistöku og sést þar að þríglýseríð lækka í blóði 17 þátttakenda, hækka lítillega í fjórum en hækka verulega í blóði eins.

Í töflu II sést hver áhrif lýsistakan hefur á arachidónsýru (20:4n6), EPS (20:5n3) og DHS (22:6n3) í þríglýseríðum, fosfólípíðum og kólesterólesturum í plasma. Marktæk hækkun er á EPS og DHS í umræddum lípíðum, meðan arachidónsýran breytist ekki. Styrkur EPS eykst mun meir en DHS í öllum lípíðunum, þótt magn beggja fitusýra sé mjög óþekkt í lýsinu, þ.e. 1,6 g EPS og 1,8 g DHS í 20 ml lýsi, sem var dagskammturinn.

## UMRÆÐA

Þessi rannsókn var upphaflega gerð til að kanna áhrif lýsis á tíðni taktruflana eftir hjartadrep og hafa þær niðurstöður þegar verið birtar (5). Samhliða voru gerðar ítarlegar mælingar á blóðfitu og eru þeim niðurstöðum gerð skil hér.

Eins og að framan greinir hafði lýsisneyslan ekki áhrif á magn kólesteróls, HDL-kólesteróls eða apólípóprótína A1 og B. Þess ber að geta að þátttakendur breyttu ekki um neysluvenjur meðan á rannsókninni stóð, en magn og samsetning annarrar fitu en lýsis sem neytt var á tímabilinu er óþekkt. Í tilraunum þar sem öll fitu-neysla hefur verið mæld nákvæmlega hefur

Table I. Serum lipids and lipoproteins, mean values (S.D.) after four and six weeks on cod liver oil (CLO) and cross over control at equivalent times.

	Not CLO	CLO
Total cholesterol	6.77 (1.37)	6.91 (1.45) mmol/l
HDL cholesterol	1.46 (0.30)	1.45 (0.30) mmol/l
Triglycerides ‡	2.08 (1.19)	1.82 (1.11) mmol/l
Apolipoprotein A1	1.22 (0.15)	1.18 (0.17) g/l
Apolipoprotein B	1.05 (0.33)	1.04 (0.39) g/l

‡ Paired t-test:  $p < 0.03$

Table II. The amount of arachidonic acid (AA), eicosapentaenoic acid (EPA) and docosahexaenoic acid (DHA) as % of total fatty acids in plasma triglycerides, plasma phospholipids and plasma cholesterol esters with and without cod liver oil substitution.

	Not CLO	CLO	Paired t-test
<b>Triglycerides</b>			
20:4 n6 (AA)	0.81	0.85	NS
20:5 n3 (EPA)	0.51	1.76	0.0001
22:6 n3 (DHA)	1.43	3.43	0.0001
<b>Phospholipids</b>			
20:4 n6 (AA)	6.22	5.88	NS
20:5 n3 (EPA)	2.18	5.92	0.0001
22:6 n3 (DHA)	5.93	7.85	0.002
<b>Cholesterol esters</b>			
20:4 n6 (AA)	4.26	4.61	NS
20:5 n3 (EPA)	2.25	6.02	0.0001
22:6 n3 (DHA)	1.16	1.56	0.004

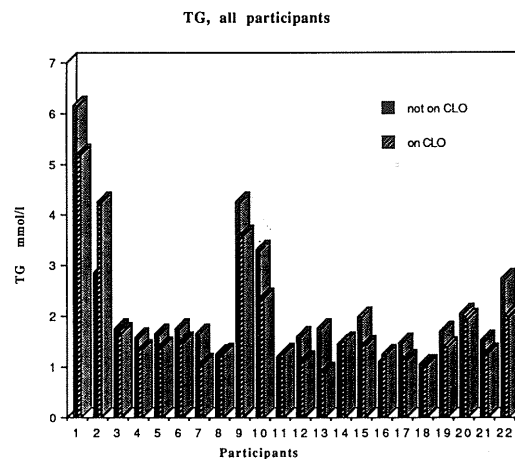


Figure Triglyceride values of all participants, first column when not on cod liver oil, second column after taking cod liver oil for four to six weeks.

komið í ljós að hátt hlutfall af bæði n-6 og n-3 ómettuðum fitusýrum í heildarfitu fæðunnar, veldur lækkun á kólesteróli, aðallega LDL-kólesteróli og um leið apólípóprótíni B

(2). Þessi áhrif eru þó ekki merkjanleg í einstaklingum með »familial combined hyperlipidemia« (6). Þar sem lýsi hefur verið bætt við venjulegt fæði án þess að mæla fituinnihald þess, hafa kólesteróllækkandi áhrif fengist í sumum tilraunum en öðrum ekki (2).

Í sjúklingahópnum varð marktæk lækun á þríglýseríðum við lýsistöku og er það í samræmi við niðurstöður fjölda annarra rannsókna, bæði á heilbrigðu fólki og völdum sjúklingahópum (7).

Fjölómattaðar fitusýrur mældar í plasma TG, fosfólípíðum og kólesterólestera sýna að arachidónsýra helst óbreytt í þessum lípíðum, þegar lýsis er neytt, meðan EPS hækkar um það bil þrefalt, en aukning í DHS er umtalsvert minni. Þessi mismunur á aukningu EPS og DHS er athyglisverður í ljósi þess að framboð beggja þessara fitusýra í lýsinu er áþekkt (EPS 1,6 g og DHS 1,8 g í 20 ml af lýsi). Munurinn getur skýrt af því að EPS eigi greiðari leið inn í plasma fosfólípíð og kólesterólestera en DHS, eða af umbreytingum í frumum líkamans á DHS yfir í EPS (8). Ætla má að hið stóruka framboð af ómega-3 fitusýrum í plasmalípíðum leiði til breytinga á ýmsum fituefnum í líkamanum. Sýnt hefur verið fram á, að það leiðir til aukinnar framleiðslu á þromboxan A<sub>3</sub> og þá jafnframt minnkunar á þromboxan A<sub>2</sub>. Getur það skýrt hin verndandi áhrif ómega-3 fitusýranna gegn segamyndun. Hin nýfundnu letjandi áhrif á myndun vaxtarvakans PDGF $\alpha$  gætu einnig átt verulegan þátt í að skýra verndandi áhrif lýsis gegn fjölgun slétttra vöðvafruma í innlagi slagæða. Breytingar sem kunna að verða á styrk þríglýseríða eða kólesteróls við lýsistöku eru hins vegar of litlar til að hafa afgerandi áhrif á framgang æðakölkunar.

#### SUMMARY

Much interest has been focused in recent years on the effect of fish oils on blood lipids and their possible effect in lowering the incidence and severity of cardiovascular disease.

22 men who were recovering from acute myocardial infarction were given 20 ml of cod liver oil (CLO) daily for six weeks, starting on the average either 10 days after onset of symptoms (weeks 0-6) or six weeks later (weeks 6-12). Blood samples taken at times 4, 6, 10 and 12 weeks showed that serum triglycerides were significantly lowered by CLO but total cholesterol and apolipoproteins A1 and B were unaltered. The polyunsaturated fatty acids characteristic of fish oils, eicosapentaenoic acid (EPA) and docosahexaenoic acid (DHA) increased in plasma triglycerides, phospholipids and cholesterol esters, whereas arachidonic acid remained unchanged.

The beneficial effects of CLO in cardiovascular disease is most likely multifactorial, with the lowering of plasma triglycerides being a minor component. The greatly increased concentrations of EPA and DHA in body lipids affecting the antithrombotic mechanism is possibly a more important factor.

#### HEIMILDIR

1. Bang HO, Dyerberg J. Plasma lipids and lipoproteins in Greenlandic West Coast Eskimos. *Acta Med Scand* 1972; 192: 85-94.
2. Kinsella JE. Seafoods and Fish Oils in Human Health and Disease. Marcel Dekker Inc. 1987: 41-105.
3. Kinsella JE. Seafoods and Fish Oils in Human Health and Disease. Marcell Dekker Inc. 1987: 1-20.
4. Fox PL, DiCorleto PE. Fish Oils Inhibit Endothelial Cell Production of Platelet-Derived Growth Factor-Like Protein. *Science* 1988; 241: 453-6.
5. Harðarson Þ, Kristinsson Á, Skúladóttir G, Ásvaldsdóttir H, Snorrason SP. Lýsisneysla og taktruflanir eftir hjartadrep. *Læknablaðið* 1988;74: 265-8.
6. Faylor RA, Childs MT, Bierman EL. The Effects of omega-3 and omega-6 Fatty acid-Enriched Diets on Plasma Lipoproteins and Apolipoproteins in Familial Combined Hyperlipidemia. *Metabolism* 1988; 37: 1021-8.
7. Simons LA, Hickie JB, Balasubramaniam S. On the effects of dietary n-3 fatty acids (Maxepa) on plasma lipids and lipoproteins in patients with hyperlipidemia. *Atherosclerosis* 1985; 54: 75-88.
8. Stoffel W, Ecker W, Assad H, Sprecher H. Enzymatic studies on the mechanism of the retroconversion of C22-polyenoic fatty acids to their C20-homologues. *Hoppe-Seylers Z Physiol Chem* 1970; 351: 1545.