

## Άρθρο Ανασκόπησης

## Ευεργετικά Αποτελέσματα των Ωμέγα-3 Λιπαρών Οξέων: Πρόσφατα Δεδομένα

ΕΙΡΗΝΗ ΓΑΖΗ, ΕΥΑΓΓΕΛΟΣ Ν. ΛΥΜΠΕΡΟΠΟΥΛΟΣ, ΒΑΣΙΛΕΙΟΣ Γ. ΣΑΟΥΤΚΟΣ, ΜΩΨΗΣ ΕΛΙΣΑΦ

Τομέας Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Λέξεις ευρετηρίου:  
**Ιχθυέλαιο,**  
**εικοσαπεντανοϊκό**  
**οξύ,**  
**δοκοσαεξανοϊκό**  
**οξύ, καρδιαγγειακή**  
**νόσος,**  
**υπερτριγλυκεριδαι-**  
**μία, ωμέγα-3 λιπαρά**  
**οξέα.**

Ημερ. παραλαβής  
 εργασίας:  
 18 Δεκεμβρίου 2005  
 Ημερ. αποδοχής:  
 16 Μαΐου 2006

Διεύθυνση  
 Επικοινωνίας:  
 Μωΐσης Ελισάφ

Ιατρική Σχολή,  
 Πανεπιστήμιο  
 Ιωαννίνων  
 451 10 Ιωάννινα,  
 Ελλάδα  
 e-mail:  
[egerpi@cc.uoi.gr](mailto:egerpi@cc.uoi.gr)

**Τ**α υψηλά επίπεδα τριγλυκεριδίων στον ορό έχουν αναγνωριστεί ως ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση στεφανιαίας νόσου, ενώ η υπερτριγλυκεριδαιμία βαριάς μορφής (τριγλυκερίδια νηστείας  $\geq 500$  mg/dL) αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο οξείας παγκρεατίτιδας. Ο συνδυασμός των δύο μπορεί να είναι θανατηφόρος.<sup>1-3</sup> Επίσης, τα υψηλά επίπεδα τριγλυκεριδίων αποτελούν βασικό χαρακτηριστικό στοιχείο της δυσλιπιδαιμίας που σχετίζεται με το μεταβολικό σύνδρομο καθώς και το σακχαρώδη διαβήτη<sup>4-6</sup>. Το ιχθυέλαιο μπορεί να παίζει σημαντικό ρόλο στη θεραπευτική αγωγή κατά της υπερτριγλυκεριδαιμίας.

Τα ωμέγα-3 ( $\omega$ -3) λιπαρά οξέα που βρίσκονται κυρίως στα λιπαρά ψάρια με υψηλή περιεκτικότητα σε έλαιο αποτελούνται από εικοσαπεντανοϊκό (eicosapentaenoic acid - EPA) και δοκοσαεξανοϊκό οξύ (docosahexaenoic acid - DHA). Επίσης βρίσκονται και σε ορισμένα φυλλώδη λαχανικά, σε ξηρούς καρπούς και σε έλαια ως  $\alpha$ -λινολενικό οξύ. Υπάρχουν ολοένα και περισσότερα στοιχεία που δείχνουν ότι τα  $\omega$ -3 λιπαρά οξέα εμφανίζουν αντιφλεγμονώδη, αντιθρομβωτική, αντιαρρυθμική και αντιαθηρωματική δράση.<sup>7,8</sup> Επίσης, η χορήγηση συμπληρώματος ιχθυελαίου έχει δείξει κατ' επανάληψη ότι μειώνει σημαντικά τα τριγλυκερίδια.<sup>9</sup>

Οι αποτελεσματικές δόσεις των  $\omega$ -3 λιπαρών οξέων κυμαίνονται από 3 έως 5 γραμμάρια την ημέρα, και η πρόσληψή τους μπορεί να επιτευχθεί μόνο με χορήγηση συμπληρωμάτων. Σε περιπτώσεις υπερτριγλυκεριδαιμίας βαριάς μορφής, όπου η θεραπευτική αγωγή μέσω δίαιτας και χορήγησης φιβρατών δεν επαρκεί για να επιτευχθούν κανονικά επίπεδα τριγλυκεριδίων νηστείας, η χορήγηση  $\omega$ -3 λιπαρών οξέων μπορεί να φανεί χρήσιμη. Οι Harris και συν διαπίστωσαν ότι η χορήγηση 4 γραμμαρίων  $\omega$ -3 λιπαρών οξέων ημερησίως μείωσε τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων κατά 25 με 30%, ενώ συνέβαλε στην αύξηση των επιπέδων της χοληστερόλης των χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C) και των υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C) κατά 5 έως 10% και 1 έως 3% αντίστοιχα.<sup>10</sup> Επιπλέον, διαπιστώθηκε η ύπαρξη σχέσης δόσης-αντίδρασης μεταξύ της πρόσληψης  $\omega$ -3 λιπαρών οξέων και της μείωσης των επιπέδων των τριγλυκεριδίων.<sup>10</sup> Μια μικρή μελέτη σε 42 ασθενείς που έπασχαν από υπερτριγλυκεριδαιμία βαριάς μορφής (επίπεδα τριγλυκεριδίων: 500-2000 mg/dL) έδειξε ότι η χορήγηση ενός φαρμάκου με υψηλή συγκέντρωση σε αιθυλεστέρες  $\omega$ -3 λιπαρών οξέων σε ημερησία δόση των 4 γραμμαρίων προκάλεσε μείωση των τρι-

γλυκεριδίων κατά 45%, της ολικής χοληστερόλης κατά 15%, της χοληστερόλης των πολύ χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (very low-density lipoprotein cholesterol, VLDL-C) κατά 32%, ενώ αύξησε την HDL-C κατά 13% και τη LDL-C κατά 31%.<sup>11</sup> Επιπλέον, τα αποτελέσματα μιας άλλης μικρής μελέτης (στην οποία συμμετείχαν 30 ασθενείς με επίπεδα τριγλυκεριδίων μεταξύ 354 και 2478 mg/dL) έδειξαν ότι η χορήγηση 4 γραμμαρίων ημερησίως ω-3 λιπαρών οξέων είχε παρόμοια αποτελέσματα στη συγκέντρωση λιπιδίων και λιποπρωτεϊνών παρόμοια με αυτά που είχε η χορήγηση 1200 mg γεμφιβροζίλης (gemfibrozil) ημερησίως.<sup>12</sup> Πιο συγκεκριμένα, η χορήγηση ω-3 λιπαρών οξέων οδήγησε στη μείωση των επιπέδων της ολικής χοληστερόλης κατά  $9 \pm 15\%$ , των τριγλυκεριδίων κατά  $37 \pm 25\%$ , της VLDL-C κατά  $33 \pm 22\%$  και στην αύξηση της HDL-C κατά  $11 \pm 18\%$  και της LDL-C κατά  $30 \pm 31\%$ .<sup>12</sup> Επιπλέον, τόσο τα ω-3 λιπαρά οξέα όσο και η γεμφιβροζίλη οδήγησαν σε μείωση της συγκέντρωσης της χοληστερόλης στα μικρά και πυκνά LDL υποκλάσματα (LDL-4 και 5) και αυξήθηκε στα υποκλάσματα LDL-1, 2 και 3.<sup>12</sup> Συνδυάζοντας τα αποτελέσματα 21 πειραματικών μελετών σχετικών με τα λιπίδια, η κατανάλωση ιχθυέλαιου έδειξε μέσο όρο μείωσης των τριγλυκεριδίων κατά 27 mg/dL, αύξηση της HDL-C κατά 1,6 mg/dL, καθώς και της LDL-C κατά 6 mg/dL.<sup>13</sup> Δεν παρατηρήθηκε επίδραση του ιχθυέλαιου στην ολική χοληστερόλη.<sup>13</sup> Όλες οι μελέτες έδειξαν ότι υψηλότερη δόση ιχθυέλαιου συσχετίζεται με μεγαλύτερη μείωση των τριγλυκεριδίων του ορού.<sup>13</sup>

### Ω-3 λιπαρά οξέα: Γενικά

Τα ω-3 λιπαρά οξέα είναι ένα σύνολο φυσικών πολυακόρεστων λιπαρών οξέων. Ο ανθρώπινος οργανισμός δε διαθέτει τις απαραίτητες μεταβολικές διαδικασίες για να συνθέσει το πρόδρομο λιπαρό οξύ (α-λινολενικό οξύ), το οποίο είναι απαραίτητο για την παραγωγή των περισσότερο βιοενεργών ω-3 λιπαρών οξέων.<sup>14</sup> Για το λόγο αυτό, ο άνθρωπος πρέπει να προσλαμβάνει αυτά τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα μακράς αλύσου είτε από φυτικές πηγές είτε με άμεση πρόσληψη εικοσαπεντανοϊκού και δοκοσαεξανοϊκού οξέος από θαλασσινά ή βιομηχανικά προϊόντα.<sup>14</sup> Το εικοσαπεντανοϊκό και το δοκοσαεξανοϊκό οξύ βρίσκονται κυρίως στα θαλασσινά, αλλά στην πραγματικότητα τα ψάρια δεν παράγουν αυτά τα λιπαρά οξέα.<sup>15</sup> Στην ουσία, τα στοιχεία αυτά παράγονται από μονοκύτταρους θαλάσσιους οργανισμούς με τους οποίους θρέφονται τα ψάρια.<sup>15</sup> Τα ψάρια κα-

τατάσσονται σε άπαχα, τα οποία αποθηκεύουν το λίπος -όπως τα τριγλυκερίδια- στο σκώτι τους, και σε λιπαρά (ελαιώδη), τα οποία αποθηκεύουν το λίπος στη σάρκα τους.<sup>16</sup> Το έλαιο που παίρνουμε από αυτά τα ψάρια ονομάζεται "ιχθυέλαιο" και είναι πλούσιο σε λιπαρά οξέα μακράς αλύσου.<sup>16</sup>

Υπάρχουν αρκετά στοιχεία από πειραματικές και επιδημιολογικές μελέτες που δείχνουν ότι η κατανάλωση ω-3 λιπαρών οξέων μειώνει τον κίνδυνο ή ακόμα και βελτιώνει τις πιθανότητες εμφάνισης διάφορων ασθενειών (βλ. παρακάτω). Τα οφέλη της υψηλής πρόσληψης ω-3 λιπαρών οξέων αποδίδονται στην ικανότητά τους να ρυθμίζουν τις μεταβολικές λειτουργίες των κυττάρων και τη γονιδιακή έκφραση.<sup>14</sup> Οι λειτουργίες αυτές περιλαμβάνουν αλλαγές στις φλεγμονώδεις διαδικασίες στις οποίες συμμετέχει το εικοσαπεντανοϊκό, μεταβολές στη δομή της κυτταρικής μεμβράνης και τις λειτουργίες που προκαλεί η ενσωμάτωση ω-3 λιπαρών οξέων στα φωσφολιπίδια της μεμβράνης, το συντονισμό των διαφόρων διαδικασιών που συμμετέχουν στις κανονικές και τις παθολογικές κυτταρικές λειτουργίες, καθώς και την άμεση επίδρασή τους στη γονιδιακή έκφραση.<sup>14</sup>

### Ω-3 λιπαρά οξέα και κίνδυνος εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου

Έχει διαπιστωθεί ότι 50 με 60% των θανάτων εξαιτίας καρδιαγγειακής νόσου προέρχονται από αιφνίδιο καρδιακό θάνατο ή εμμένουσες κοιλιακές αρρυθμίες [εννοώντας το θάνατο που επέρχεται εντός της πρώτης ώρας ενός οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου].<sup>17</sup> Πολλές μελέτες έδειξαν ότι η υψηλή πρόσληψη ω-3 λιπαρών οξέων συσχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο θνησιμότητας λόγω καρδιαγγειακής νόσου, εμφράγματος του μυοκαρδίου και αιφνίδιου θανάτου. Παρόλο που τα περισσότερα στοιχεία σχετικά με τα καρδιοπροστατευτικά οφέλη προέρχονται από μελέτες που αφορούν θαλασσινά, τα ω-3 λιπαρά οξέα από φυτικές πηγές (α-λινολενικό οξύ) μπορεί να έχουν παρόμοια αποτελέσματα με in vivo μετατροπή σε εικοσαπεντανοϊκό και δοκοσαεξανοϊκό οξύ.<sup>18</sup>

Είναι γνωστό ότι οι πληθυσμοί Εσκιμώων στο Βόρειο Καναδά και στην Αλάσκα εμφανίζουν πολύ μικρότερη καρδιαγγειακή θνησιμότητα από την αναμενόμενη, παρά το γεγονός ότι η τυπική διατροφή τους περιλαμβάνει υψηλή πρόσληψη λίπους.<sup>19,20</sup> Επίσης, οι Ιάπωνες που ακολουθούν την παραδοσιακή τους διατροφή (πλούσια σε θαλασσινά), εμφανίζουν χαμηλά ποσοστά καρδιαγγειακής νόσου.<sup>21</sup> Έχει υποστηριχτεί ότι το προστατευτικό στοιχείο και

στους δυο πληθυσμούς είναι η υψηλή πρόσληψη ω-3 λιπαρών οξέων μακράς αλύσου (πρόσληψη ίση με 5-15 γραμμάρια λιπαρών οξέων ημερησίως).<sup>22</sup>

Μελέτες δείχνουν ότι τα ω-3 λιπαρά οξέα έχουν ευεργετικά αποτελέσματα στη μείωση του ποσοστού θνησιμότητας λόγω στεφανιαίας νόσου.<sup>16,23,24</sup> Ωστόσο, άλλες μελέτες δεν έχουν διαπιστώσει ότι η κατανάλωση ψαριών έχει ευεργετικά αποτελέσματα κατά της θνησιμότητας λόγω στεφανιαίας νόσου.<sup>16,23</sup> Αυτή η αντίφαση μπορεί να εξηγηθεί με τους διαφορετικούς ορισμούς για τον αιφνίδιο καρδιακό θάνατο, τα διαφορετικά καταληκτικά σημεία που μελετώνται κάθε φορά, τον υπολογισμό της πρόσληψης ψαριού, τους πληθυσμούς που μελετώνται καθώς και τα πιθανά αρνητικά αποτελέσματα του μεθυλδρόργυρου (μια τοξική ουσία που βρίσκεται σε αρκετά ψάρια) που μπορεί να έχουν ως αποτέλεσμα να φαίνεται ότι τα ω-3 λιπαρά οξέα έχουν πιο ευεργετική επίδραση από την κατανάλωση ψαριού.<sup>25-29</sup>

Από την άλλη πλευρά, υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα σχετικά με τα αποτελέσματα των ω-3 λιπαρών οξέων στα αγγειακά εγκεφαλικά συμβάματα. Ορισμένες, όχι όμως όλες οι επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει αντίστροφη σχέση μεταξύ της πρόσληψης ψαριού και τα περιστατικά εγκεφαλικού επεισοδίου.<sup>30-34</sup> Πρέπει να σημειωθεί ότι η ιταλική προοπτική μελέτη για την πρόληψη του εμφράγματος του μυοκαρδίου (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico) (βλ. παρακάτω) δεν έδειξε καμία σημαντική επίδραση στην εμφάνιση εγκεφαλικών επεισοδίων σε άτομα στα οποία χορηγούταν 850 mg συμπληρώματος ω-3 λιπαρών οξέων ημερησίως.<sup>35</sup> Οι διαφορές αυτές θα μπορούσαν να εξηγηθούν με τα διαφορετικά ήδη εγκεφαλικών επεισοδίων. Για παράδειγμα, η μελέτη Zutphen έδειξε αντίστροφη σχέση μεταξύ της μικρής πρόσληψης ψαριού (μας μερίδας την εβδομάδα) και του ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, ενώ ο κίνδυνος αιμορραγικού εγκεφαλικού επεισοδίου μπορεί να αυξηθεί με την υψηλή πρόσληψη ψαριού.<sup>30,36</sup>

Τυχαιοποιημένα κλινικά πειράματα ενισχύουν τις ενδείξεις σχετικά με την ευεργετική δράση των ω-3 λιπαρών οξέων κατά της καρδιαγγειακής νόσου, ιδιαίτερα στη δευτερογενή πρόληψη. Η μελέτη Diet And Reinfarction Trial (DART) ήταν η πρώτη που εξέτασε τα αποτελέσματα της πρόσληψης ψαριού στην επανεμφάνιση εμφράγματος του μυοκαρδίου.<sup>37</sup> Η μελέτη αυτή ανέφερε μείωση της συνολικής θνησιμότητας κατά 29% ( $p < 0,05$ ) σε διάστημα 2 ετών σε άνδρες που είχαν επιζήσει από έμφραγμα του μυοκαρδίου και στους οποίους είχαν συστήσει να αυξη-

σουν την πρόσληψη λιπαρών ψαριών στα 200-400 γραμμάρια την εβδομάδα (τα οποία αντιστοιχούν σε επιπλέον πρόσληψη 500 έως 800 mg ω-3 λιπαρών οξέων ημερησίως).<sup>37</sup> Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκε καμία διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων ως προς το σύνολο των περιστατικών στεφανιαίας νόσου, πιθανόν λόγω της συχνότερης εμφάνισης μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου σε άτομα που τους είχαν συστήσει να αυξήσουν την πρόσληψη ψαριού. Το μεγαλύτερο όφελος παρατηρήθηκε σε σχέση με τα θανατηφόρα εμφράγματα του μυοκαρδίου (μείωση κατά 33%,  $p < 0,01$ ).<sup>37</sup>

Η μελέτη δευτερογενούς πρόληψης Lyon Diet Heart Study, συνέκρινε την επίδραση της μεσογειακής διατροφής (πλούσια σε α-λινολενικό οξύ) με μια καθιερωμένη δίαιτα μετά το έμφραγμα.<sup>38</sup> Η μελέτη ολοκληρώθηκε σύντομα μετά από 27 μήνες λόγω του τεράστιου οφέλους που παρατηρήθηκε στην ομάδα παρακολούθησης (κίνδυνος εμφάνισης του συνδυασμένου καταληκτικού σημείου 0,27,  $p = 0,001$ ).<sup>38</sup> Ωστόσο, αυτή η μείωση των καταληκτικών σημείων της μελέτης δεν μπορεί να αποδοθεί στην επίδραση των ω-3 λιπαρών οξέων αποκλειστικά, διότι η ομάδα παρακολούθησης ακολούθησε γενικότερα μια πιο υγιεινή διατροφή.

Η πρώτη προοπτική μελέτη δευτερογενούς πρόληψης η οποία εξέτασε τα αποτελέσματα της χορήγησης συμπληρώματος ω-3 λιπαρών οξέων σε κλινικά περιστατικά ήταν η Indian Experiment of Infarct Survival-4, που δημοσιεύτηκε το 1997.<sup>39</sup> Οι ασθενείς που είχαν εισαχθεί στο νοσοκομείο με συμπτώματα οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου τυχαιοποιήθηκαν σε ομάδες εικονικού φαρμάκου, σιναπέλαιου (το οποίο παρέχει 2,9 γρ. α-λινολενικού οξέος την ημέρα) ή κάψουλες ιχθυελαίου (που παρέχουν 1,8 γρ. εικοσαπεντανοϊκού και δοκοσαεξανοϊκού οξέος την ημέρα). Μετά από ένα χρόνο το σύνολο των καρδιακών επεισοδίων καθώς και τα μη θανατηφόρα εμφράγματα του μυοκαρδίου μειώθηκαν σημαντικά τόσο στην ομάδα στην οποία χορηγήθηκε ιχθυέλαιο όσο και στην ομάδα στην οποία χορηγήθηκε σιναπέλαιο ( $p < 0,01$  και  $p < 0,05$ , αντίστοιχα) σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου.<sup>39</sup>

Η μεγαλύτερη έως σήμερα προοπτική τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη για την εκτίμηση της αποτελεσματικότητας των ω-3 λιπαρών οξέων στην δευτερογενή πρόληψη της στεφανιαίας νόσου είναι η GISSI-Prevention Study.<sup>35</sup> Η μελέτη αυτή περιέλαβε περίπου 11.000 ασθενείς που έπασχαν από στεφανιαία νόσο, οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν σε 850 mg εικοσαπεντανοϊκού και δοκοσαεξανοϊκού οξέος την

ημέρα, σε 300 mg βιταμίνης E, στα δύο αυτά, ή τίποτα. Μετά από τριετήμια χρόνια η χορήγηση ω-3 λιπαρών οξέων μείωσε τα πρωτογενή καταληκτικά σημεία (μικτό ποσοστό συνολικής θνησιμότητας, μη θανατηφόρων εμφραγμάτων του μυοκαρδίου και μη θανατηφόρων αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων καθώς και το μικτό ποσοστό θνησιμότητας λόγω καρδιαγγειακής νόσου, μη θανατηφόρων μυοκαρδιακών εμφραγμάτων και μη θανατηφόρων εγκεφαλικών επεισοδίων) κατά 15% ( $p < 0,02$ ), τη συνολική θνησιμότητα κατά 20% ( $p = 0,01$ ) και επέφερε σημαντική μείωση των αιφνίδιων καρδιακών θανάτων κατά 45% ( $p < 0,001$ ). Από την άλλη πλευρά, η χορήγηση βιταμίνης E δεν παρείχε επιπλέον όφελος.<sup>35</sup> Τα πιθανά μειονεκτήματα αυτής της μελέτης μπορεί να είναι ότι λείπει μια ομάδα χορήγησης εικονικού φαρμάκου και τα υψηλά ποσοστά απόσυρσης από τη μελέτη ( $> 25\%$ ).<sup>35</sup>

Αντιθέτως, μια πρόσφατη μελέτη του Nilsen και συν δεν ανέφερε καμία επίδραση της χορήγησης συμπληρώματος 3,5 γραμμαρίων εικοσαπεντανοϊκού και δοκοσαεξανοϊκού οξέος ημερησίως σε αντιδιαστολή προς το αραβοσιτέλαιο στα καρδιακά επεισόδια σε ασθενείς που είχαν υποστεί έμφραγμα του μυοκαρδίου 1,5 χρόνο μετά την επέμβαση.<sup>40</sup> Αυτό αποδόθηκε στην προϋπάρχουσα υψηλή πρόσληψη ψαριού στη Νορβηγία.<sup>40</sup> Επίσης, μια άλλη μελέτη σε 3.114 άνδρες που έπασχαν από στηθάγχη έδειξε ότι τα ω-3 λιπαρά οξέα, τα λιπαρά ψάρια ή τα ιχθυέλαια μπορούν ουσιαστικά να αυξήσουν τον κίνδυνο θανάτου.<sup>41</sup> Συγκεκριμένα ο κίνδυνος καρδιακού θανάτου ήταν πιο υψηλός στα άτομα που τους είχαν συστήσει να προσλαμβάνουν λιπαρά ψάρια παρά σε αυτά που δεν τους είχαν συστήσει κάτι τέτοιο. Ο προσαρμοσμένος σχετικός κίνδυνος ήταν 1,26 [95% διάστημα εμπιστοσύνης: 1,00-1,58,  $p = 0,047$ ], ενώ ακόμα μεγαλύτερος ήταν για τον αιφνίδιο καρδιακό θάνατο (1,54, 95% διάστημα εμπιστοσύνης: 1,06-2,23,  $p = 0,025$ ). Ο επιπλέον κίνδυνος επικεντρωνόταν κατά κύριο λόγο στην υπο-ομάδα που έπαιρνε κάψουλες ιχθυελαίου. Η μελέτη αυτή συνεχίστηκε για αρκετό διάστημα (3 έως 9 χρόνια), καθώς υπήρχε υποψία ότι οι αθροιστικές επιπτώσεις του μεθυλδραργύρου που υπάρχει στα ψάρια (ο οποίος πιστεύεται ότι προκαλεί καρκίνο και πιθανόν έμφραγμα του μυοκαρδίου) εξουδετέρωσε τα οφέλη των ω-3 λιπαρών οξέων.<sup>41</sup> Επίσης, η μελέτη αυτή αφορούσε αποκλειστικά άνδρες που έπασχαν από στηθάγχη.

Την επίδραση των ω-3 λιπαρών οξέων στην αγγειογραφική εξέλιξη εξέτασαν δύο μελέτες.<sup>42,43</sup> Η πρώτη, η οποία εξέτασε την επίδραση της χορήγησης 6

γρ. ω-3 λιπαρών οξέων την ημέρα σε αντιδιαστολή προς το ελαιόλαδο σε 59 ασθενείς, δεν έδειξε κανένα όφελος.<sup>42</sup> Η δεύτερη μελέτη ήταν μεγαλύτερου εύρους (περιλάμβανε 223 ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε στεφανιογραφία), με χορήγηση εικονικού φαρμάκου και συμβατική πρόσληψη ω-3 λιπαρών οξέων (3 γρ. την ημέρα για 3 μήνες και στη συνέχεια 1,5 γρ. την ημέρα για 21 μήνες).<sup>43</sup> Η ομάδα των ω-3 λιπαρών οξέων εκδήλωσε μικρότερη εξέλιξη και μεγαλύτερη υποτροπή ( $p = 0,04$ ) σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου.<sup>43</sup>

Μια μετα-ανάλυση 11 τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων μελετών που εκτίμησε τα αποτελέσματα της πρόσληψης ω-3 λιπαρών οξέων μέσω της διατροφής ή μέσω της χορήγησης συμπληρωμάτων σε ασθενείς που έπασχαν από στεφανιαία νόσο δημοσιεύτηκε το 2002.<sup>44</sup> Σύμφωνα με αυτή τη μετα-ανάλυση, η πρόσληψη ω-3 λιπαρών οξέων, είτε μέσω της διατροφής είτε μέσω της χορήγησης συμπληρωμάτων, συσχετίστηκε με μείωση των θανατηφόρων εμφραγμάτων του μυοκαρδίου κατά 27% ( $p < 0,001$ ), μείωση των περιπτώσεων αιφνίδιου θανάτου κατά 31% ( $p < 0,01$ ) και μείωση της ολικής θνησιμότητας κατά 19% ( $p < 0,001$ ).<sup>44</sup> Ωστόσο, οι ομάδες δεν διαφοροποιούνταν ως προς την εκδήλωση μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου.<sup>44</sup>

Μια πρόσφατη μετα-ανάλυση τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων πειραμάτων εξέτασε την επίδραση διαφόρων υπολιπιδαιμικών φαρμάκων και τύπων δίαιτας στο ποσοστό θνησιμότητας.<sup>45</sup> Σύμφωνα με τα συμπεράσματα αυτής της μετα-ανάλυσης, ο σχετικός κίνδυνος για τα ω-3 λιπαρά οξέα ήταν 0,77 (95% διάστημα εμπιστοσύνης: 0,63-0,94) για τη συνολική θνησιμότητα και 0,68 (95% διάστημα εμπιστοσύνης: 0,52-0,90) για την καρδιακή θνησιμότητα.<sup>45</sup> Ωστόσο, μια νέα συστηματική ανασκόπηση έδειξε ότι τα ω-3 λιπαρά οξέα μακράς και βραχείας αλύσου μπορεί να μην έχουν καμία επίδραση στη θνησιμότητα, τα περιστατικά καρδιαγγειακής νόσου ή τον καρκίνο.<sup>46</sup> Αυτή η μετα-ανάλυση περιλάμβανε συνολικά 48 τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες και 41 μελέτες κοόρτης, οι περισσότερες από τις οποίες εξέταζαν την πρόσληψη ω-3 λιπαρών οξέων υπό τη μορφή συμπληρωμάτων διατροφής. Οι μελέτες που περιλαμβάνονταν συνεχίζονταν για διάστημα ίσο ή μεγαλύτερο των 6 μηνών και παρείχαν συμπερασματικά δεδομένα για τη συνολική θνησιμότητα, τα περιστατικά καρδιαγγειακής νόσου ή τον καρκίνο. Σε γενικές γραμμές, η συνολική θνησιμότητα παρουσίασε μια μη σημαντική μείωση της τάξης του 13% (σχετικός κίνδυνος 0,87, 95% διάστημα εμπιστοσύνης: 0,73-1,03),

ενώ τα περιστατικά καρδιαγγειακής νόσου μείωση της τάξης του 5% (σχετικός κίνδυνος 0,95, 95% διάστημα εμπιστοσύνης: 0,82-1,12).<sup>46</sup> Τα αντιφατικά συμπεράσματα αυτής της μετα-ανάλυσης μπορούν να εξηγηθούν από την ενσωμάτωση μιας μεγάλης έρευνας που δεν έδειξε κανένα όφελος της πρόσληψης ω-3 λιπαρών οξέων<sup>41</sup> (βλ. παραπάνω). Η μελέτη αυτή δεν συμπεριλήφθηκε σε προηγούμενες μετα-ανάλυσεις. Ωστόσο το να αποδειχτεί ότι τα ω-3 λιπαρά οξέα μπορούν να μειώσουν τα περιστατικά καρδιαγγειακής νόσου και τη θνησιμότητα είναι ίσως πιο δύσκολο απ' ότι πιστεύαμε κάποτε.<sup>47</sup>

Τα συμπεράσματα της μελέτης JELIS (Japan EPA Lipid Intervention Study) ανακοινώθηκαν πρόσφατα στα Επιστημονικά Συνέδρια της Αμερικανικής Καρδιολογικής Εταιρείας (American Heart Association Scientific Sessions).<sup>48</sup> Σύμφωνα με τη μελέτη αυτή, η χορήγηση 1,8 γρ. ημερησίως εικοσαπεντανοϊκού οξέος υψηλής καθαρότητας υπό τη μορφή κάψουλας σε ασθενείς που έπαιρναν μικρή ποσότητα διαφόρων στατινών είχε ως αποτέλεσμα τη σημαντική μείωση εμφάνισης μείζονων στεφανιαίων επεισοδίων, το οποίο προέκυψε κυρίως από τη μείωση της ασταθούς στηθάγχης (σχετικός κίνδυνος για τα μείζονα στεφανιαία συμβάματα και την ασταθή στηθάγχη 0,81 και 0,76, αντίστοιχα).<sup>48</sup> Ωστόσο, η προσθήκη εικοσαπεντανοϊκού οξέος στη θεραπευτική αγωγή με χαμηλή δόση στατινών δε σχετίστηκε με διαφοροποίηση στην εμφάνιση του αιφνίδιου καρδιακού θανάτου (σχετικός κίνδυνος για αιφνίδιο καρδιακό θάνατο: 1,06).<sup>48</sup>

### Ω-3 λιπαρά οξέα: πιθανοί μηχανισμοί δράσης

Τα ω-3 λιπαρά οξέα έχουν ευεργετική επίδραση στην τροποποίηση διαφόρων παραγόντων που συμμετέχουν στην ανάπτυξη της αθηροσκλήρωσης, καθώς φαίνεται ότι πιθανόν επιβραδύνουν την εξέλιξη της ασθένειας.<sup>16</sup>

### Τριγλυκερίδια

Όπως έχει ήδη αναφερθεί, η χορήγηση περίπου 4 γραμμαρίων ω-3 λιπαρών οξέων ημερησίως μπορεί να οδηγήσει σε μείωση των τριγλυκεριδίων νηστείας κατά 25 με 30%.<sup>10,11</sup> Σύμφωνα με την εμπειρία μας, η προσθήκη ω-3 λιπαρών οξέων υψηλής συγκέντρωσης (2 έως 4 γραμμάρια/ημέρα) σε ήδη υπάρχουσα θεραπευτική αγωγή με φιβράτες οδηγεί σε περαιτέρω βελτίωση των τριγλυκεριδίων του ορού σε περιπτώσεις ανθεκτικής υπερτριγλυκεριδαιμίας σε σύγκριση

με τη θεραπευτική αγωγή μόνο με φιβράτες (μη δημοσιευμένα στοιχεία). Επίσης η χρόνια πρόσληψη ω-3 λιπαρών οξέων ακόμα και σε μικρές δόσεις (<2γρ. την ημέρα) επηρεάζει ιδιαίτερα τη μεταγευματική υπερτριγλυκεριδαιμία.<sup>49,50</sup> Οι μηχανισμοί με τους οποίους τα ω-3 λιπαρά οξέα επιδρούν στο μεταβολισμό των τριγλυκεριδίων περιλαμβάνουν κυρίως την αναστολή της ηπατικής σύνθεσης και της έκκρισης των VLDL.<sup>51-53</sup> Επίσης, αυξάνουν σημαντικά τις μετατροπές των VLDL σε λιποπρωτεΐνη μέσης (IDL) ή χαμηλής πυκνότητας (LDL), και της IDL σε LDL.<sup>52</sup> Αυτό μπορεί να αποτελεί μερική εξήγηση για την αύξηση των επιπέδων της LDL-C που παρατηρείται στους ασθενείς στους οποίους χορηγούνται ω-3 λιπαρά οξέα.<sup>51</sup> Από την άλλη πλευρά, τα ω-3 λιπαρά οξέα δεν αλλάζουν σε σημαντικό βαθμό τον καταβολικό ρυθμό της απολιποπρωτεΐνης Β σε VLDL, IDL, ή LDL ή τον καταβολισμό των καταλοίπων χυλομικρών.<sup>52</sup> Για το λόγο αυτό, τα ω-3 λιπαρά οξέα μειώνουν δραστικά τη συγκέντρωση τριγλυκεριδίων στο πλάσμα, κυρίως μειώνοντας την παραγωγή VLDL αλλά όχι αλλάζοντας τον καταβολισμό της απολιποπρωτεΐνης Β.<sup>52</sup>

### Αρρυθμίες

Σημαντικό ενδιαφέρον παρουσιάζει η πιθανή επίδραση των ω-3 λιπαρών οξέων στο θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου και ιδιαίτερα στον αιφνίδιο καρδιακό θάνατο, καθώς πιστεύεται ότι ίσως επηρεάζουν την εμφάνιση αυτών των οξέων επεισοδίων.<sup>26,35,37,54-57</sup> Οι μηχανισμοί επίδρασης που προτείνονται περιλαμβάνουν την άμεση επίδραση στο ίδιο το μυοκάρδιο και όχι στα λιπίδια του αίματος.<sup>23</sup> Πειράματα σε ζώα δείχνουν ότι τα ω-3 λιπαρά οξέα που προέρχονται από ψάρι εκδηλώνουν αντιαρρυθμική δράση, και το αποτέλεσμα αυτό επιβεβαιώθηκε σε καλλιέργεια μυϊκών κυττάρων αρουραίου.<sup>58-60</sup> Η ενσωμάτωση ω-3 λιπαρών οξέων στα κύτταρα οδηγεί στη μετατροπή του μεταβολισμού του εικοσαπεντανοϊκού, σε αλλαγές της λιπιδιακής σύνθεσης της μεμβράνης καθώς και σε άμεση επίδραση στο μυοκάρδιο.<sup>59</sup> Μια άλλη πιθανή επίδραση που μπορεί να έχουν τα ω-3 λιπαρά οξέα στις καρδιακές αρρυθμίες είναι ότι ενδεχομένως να επηρεάζουν τη μεταβλητότητα του καρδιακού ρυθμού (η χαμηλή μεταβλητότητα καρδιακού ρυθμού θεωρείται ότι αυξάνει τη θνησιμότητα μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου).<sup>61</sup> Μια πρόσφατη μελέτη εξέτασε τα αποτελέσματα του εικοσαπεντανοϊκού και του δοκοσαεξανοϊκού οξέος (2,6 γρ./ημέρα) σε αντιδιαστολή προς το ελαιόλαδο

σε 402 ασθενείς με εμφυτευμένο βηματοδότη/απινιδιστή.<sup>62</sup> Η μελέτη αυτή έδειξε τάση προς μια χρονική παράταση του πρωτογενούς καταληκτικού σημείου (κοιλιακή ταχυκαρδία ή μαρμαρυγή ή θάνατος λόγω οποιασδήποτε αιτίας) στην ομάδα του εικοσαπεντανοϊκού και του δοκοσαεξανοϊκού οξέος σε σύγκριση με την ομάδα του ελαιόλαδου (μείωση κινδύνου κατά 28%,  $p = 0,057$ ).<sup>62</sup> Επίσης, όταν προστέθηκαν πιθανά επεισόδια στην ανάλυση, αυξήθηκε σημαντικά η μείωση του κινδύνου (μείωση κινδύνου της τάξης του 31%,  $p = 0,033$ ).<sup>62</sup>

### Θρόμβωση και αιμόσταση

Μια άλλη πιθανή αντιαθηρογόνος ιδιότητα των ω-3 λιπαρών οξέων είναι η αντιθρομβωτική τους δράση. Η δράση τους αυτή επιτυγχάνεται κυρίως λόγω της δραστηκής μείωσης της μετατροπής του αραχιδονικού οξέος σε θρομβοξάνη  $A_2$  ( $TXA_2$ ), που διευκολύνει σημαντικά τη συσσώρευση αιμοπεταλίων, και σε προστακυκλίνη  $I_2$  ( $PGI_2$ ), που αναστέλλει σημαντικά τη συσσώρευση αιμοπεταλίων.<sup>63</sup> Μεγάλη ποσότητα ω-3 λιπαρών οξέων, και ιδιαίτερα εικοσαπεντανοϊκό οξύ, το οποίο ενσωματώνεται εύκολα στις κυτταρικές μεμβράνες απελευθερώνεται με τη δράση της φωσφολιπάσης  $A_2$  ( $PLA_2$ ) και ενεργεί ως υπόστρωμα για την κυκλοοξυγενάση 2 ( $COX-2$ ). Η αντίδραση αυτή οδηγεί στην παραγωγή  $TXA_3$ , ενός λιγότερο ισχυρού παράγοντα συσσώρευσης αιμοπεταλίων και της  $PGI_3$ , η οποία έχει παρόμοια αποτελέσματα με την  $PGI_2$ .<sup>63</sup> Έτσι, φαίνεται ότι τα ω-3 λιπαρά οξέα διευκολύνουν την ύπαρξη ενός περιβάλλοντος που δεν ευνοεί τη θρόμβωση.<sup>16,63</sup>

### Φλεγμονές

Ένας άλλος μηχανισμός με τον οποίο ενδεχομένως τα ω-3 λιπαρά οξέα μειώνουν την εμφάνιση οξέων καρδιαγγειακών συμβαμάτων είναι η τεκμηριωμένη αντιφλεγμονώδης δράση τους.<sup>7,8,14,16</sup> Η φλεγμονή παίζει βασικό ρόλο στην πρόοδο της αθηροσκλήρωσης.<sup>64</sup> Πρόσφατα ο Dwyer και συν ανέφεραν ότι η υψηλή πρόσληψη ω-3 λιπαρών οξέων προλαμβάνει τη φλεγμονή που προκαλεί η λευκοτριένη σε αντίθεση με την υψηλή πρόσληψη ω-6 λιπαρών οξέων η οποία την ευνοεί.<sup>65</sup> Επιπλέον, το εικοσαπεντανοϊκό και το δοκοσαεξανοϊκό οξύ μειώνουν την έκφραση του ICAM-1 (διακυτταρικό μόριο προσκόλλησης 1) και του VCAM-1 (αγγειακό μόριο προσκόλλησης 1) στα ενδοθηλιακά κύτταρα και τα μονοκύτταρα.<sup>66-68</sup> Επίσης, υπάρχουν στοιχεία ότι το ιχθυέλαιο που

προσλαμβάνουμε με τη διατροφή μειώνει την παραγωγή χημειοτακτικών ουσιών, όπως η λευκοτριένη  $B_4$ , ο παράγοντας ενεργοποίησης αιμοπεταλίων (PAF), η χημειοτακτική πρωτεΐνη των μονοκυττάρων -1 (MCP-1), ο αυξητικός παράγοντας των αιμοπεταλίων (PDGF) καθώς και οι ιντερλευκίνες και ο παράγοντας νέκρωσης των όγκων (TNFα).<sup>69-73</sup> Ο Thies και συν έδειξαν ότι η χορήγηση συμπληρωμάτων ιχθυελαίου (που παρέχουν 1,4 γρ. εικοσαπεντανοϊκό και δοκοσαεξανοϊκό οξύ την ημέρα) αύξησαν τη σταθερότητα της πλάκας χάρη σε δομικές αλλαγές.<sup>74</sup> Συγκεκριμένα, η ενσωμάτωση αυτών των ιχθυελαίων στα λιπίδια των αρτηριακών τοιχωμάτων οδήγησε σε μείωση του αριθμού των μακροφάγων του αρτηριακού τοιχώματος και των λεπτών ινωδών καλυμμάτων, που αποτελούν τεκμηριωμένους δείκτες αστάθειας της πλάκας.<sup>74</sup>

Επίσης, υπάρχουν σημαντικά στοιχεία ότι η αυξημένη πρόσληψη α-λινολενικού οξέος μέσω της διατροφής μειώνει τα επίπεδα διάφορων δεικτών φλεγμονής, όπως είναι η C αντιδρώσα πρωτεΐνη υψηλής ευαισθησίας, η ιντερλευκίνη 6 και τα διακυτταρικά μόρια προσκόλλησης.<sup>75-77</sup> Ωστόσο, τα στοιχεία που αφορούν την επίδραση των ω-3 λιπαρών οξέων στην C αντιδρώσα πρωτεΐνη υψηλής ευαισθησίας δεν μπορούν να θεωρηθούν οριστικά.<sup>13</sup>

### Αρτηριακή πίεση

Τα ωμέγα-3 λιπαρά οξέα φαίνεται ότι έχουν υποτασική δράση που εξαρτάται από μικρή δόση αυτών. Ο Morris και συν διαπίστωσαν σε μια μετα-ανάλυση ότι τα υπερτασικά άτομα που καταναλώνουν 5,6 γρ. ω-3 λιπαρών οξέων καθημερινά εμφάνισαν μείωση της πίεσης αίματος 3,4/2,0 mm Hg.<sup>78</sup> Επίσης, ο Appel και συν διαπίστωσαν μείωση 5,5/3,5 mm Hg της πίεσης αίματος σε υπερτασικά άτομα που δεν είχαν πάρει θεραπευτική αγωγή μετά τη χορήγηση  $\geq 3$  γρ. ω-3 λιπαρών οξέων ημερησίως.<sup>79</sup> Το δοκοσαεξανοϊκό οξύ φαίνεται ότι μειώνει την πίεση του αίματος πιο αποτελεσματικά από το εικοσαπεντανοϊκό οξύ [80]. Από την άλλη πλευρά, η προσθήκη ω-3 λιπαρών οξέων στη διατροφή δεν είχε σημαντική επίδραση στην πίεση του αίματος σε υγιή άτομα.<sup>81</sup>

### Ενδοθηλιακή λειτουργία

Τα ωμέγα-3 λιπαρά οξέα μπορεί να βελτιώνουν την ενδοθηλιακή λειτουργία προκαλώντας χαλάρωση του ενδοθηλίου και αρτηριακή ενδοτικότητα, πιθανόν μέσω της καλύτερης αγγειοδιαστολής μέσω του

ενδοθηλίου που προέρχεται από την τροποποιημένη παραγωγή νιτρικού οξειδίου.<sup>82-87</sup>

### Ω-3 λιπαρά οξέα και ο κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου

Φαίνεται ότι τα ω-3 λιπαρά οξέα μειώνουν τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου αλλά διάφορες μελέτες έχουν καταλήξει σε αντικρουόμενα συμπεράσματα. Πρόσφατη μετα-ανάλυση που περιλάμβανε ασθενείς από πολλές χώρες και βάσει διαφορετικών δημογραφικών χαρακτηριστικών δεν κατέληξε σε συμπεράσματα που να στοιχειοθετούν σημαντική συσχέτιση μεταξύ των ω-3 λιπαρών οξέων και της εμφάνισης καρκίνου.<sup>88</sup> Έτσι, η χορήγηση συμπληρώματος διατροφής ω-3 λιπαρών οξέων δε φαίνεται ότι προλαμβάνει τον καρκίνο.

### Ωμέγα-3 λιπαρά οξέα και ο κίνδυνος εμφάνισης άνοιας

Σε πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση τεσσάρων μελετών οι οποίες υπολόγισαν την επίδραση των ω-3 λιπαρών οξέων στην εμφάνιση και την θεραπευτική αγωγή της άνοιας, διαπιστώθηκε η τάση των ω-3 λιπαρών οξέων (κατανάλωση ψαριού και γενικά ω-3) να μειώνουν τον κίνδυνο άνοιας και να βελτιώνουν τη νοητική λειτουργία.<sup>89</sup>

### Συνιστώμενη πρόσληψη ω-3 λιπαρών οξέων

Από τα στοιχεία που παρουσιάστηκαν προκύπτει ότι η χορήγηση ω-3 λιπαρών οξέων θα μπορούσε να φανεί χρήσιμη στη δευτερογενή πρόληψη του εμφράγματος του μυοκαρδίου και ιδιαίτερα του αιφνίδιου καρδιακού θανάτου. Έτσι, η κατανάλωση ω-3 λιπαρών οξέων μακράς αλυσού θα πρέπει να συνιστάται σε όλα τα άτομα και ιδιαίτερα σε όσους διατρέχουν υψηλό κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου. Ο πίνακας 1 ανακεφαλαιώνει τις συστάσεις της Αμερικανικής Καρδιολογικής Εταιρείας όσον αφορά την πρόσληψη ιχθυελαίου.<sup>23</sup>

### Ασφάλεια καταναλωτών και πρόσληψη ω-3 λιπαρών οξέων

Ο Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ (FDA) και η Αμερικανική Υπηρεσία Προστασίας Περιβάλλοντος (EPA) δημοσίευσαν πρόσφατα νέες οδηγίες προς τους καταναλωτές σχετικά με την πρόσληψη ψαριού.<sup>90</sup> Υπάρχουν ορισμένες επιφυλάξεις που αφορούν την επιβάρυνση με τοξικό υδράργυρο και άλλους ρύπους.<sup>90</sup> Οι έγκυες και οι θηλάζουσες

**Πίνακας 1.** Οι συστάσεις της Αμερικανικής Καρδιολογικής Εταιρείας σχετικά με το ιχθυέλαιο\*

| Κατηγορία ασθενών     | Συνιστώμενη ποσότητα  |
|-----------------------|---|
| Χωρίς στεφανιαία νόσο | Δύο μερίδες λιπαρού (κατά προτίμηση) ψαριού την εβδομάδα.   |
| Με στεφανιαία νόσο    | Περίπου 1 γρ. EPA και DHA ημερησίως, κατά προτίμηση από λιπαρά ψάρια. Εναλλακτικά, συμπληρώματα ιχθυελαίου (με ιατρική παρακολούθηση) |
| Υπερτριγλυκεριδαίμια  | 2-4 γρ. EPA και DHA ημερησίως υπό τη μορφή κάψουλας (με ιατρική παρακολούθηση)  |

\*<http://www.americanheart.org>

EPA: εικοσαπεντανοϊκό οξύ, DHA: δοκοσαεξανοϊκό οξύ

γυναίκες, καθώς και τα παιδιά θα πρέπει να αποφεύγουν την κατανάλωση ψαριών με υψηλή συγκέντρωση σε υδράργυρο. Παρόλο που η ασφάλεια όσον αφορά την πρόσληψη μικρών ποσοτήτων ω-3 λιπαρών οξέων δε θεωρείται πρόβλημα, σε μεγάλες δόσεις ίσως προκύψουν ορισμένες παρενέργειες (Πίνακας 2).<sup>7</sup> Η πιο κοινή και τελείως ακίνδυνη είναι το κατάλοιπο γεύσης ψαριού. Άλλες πιθανές παρενέργειες περιλαμβάνουν την αύξηση της LDL-C, αιμορραγική τάση, γαστρεντερικές διαταραχές και διαταραχή του γλυκαιμικού ελέγχου σε διαβητικούς ασθενείς. Οι ασθενείς που προσλαμβάνουν ποσότητα άνω των 3 γρ. ημερησίως πρέπει να παρακολουθούν τα λιπίδια και να υπόκεινται σε γλυκαιμικό έλεγχο, ενώ θα πρέπει να έχουν υπόψη τους ότι μπορεί να έχουν αυξημένη κλινική αιμορραγία.

### Συμπέρασμα

Η πρόσληψη ιχθυελαίου, είτε μέσω της διατροφής είτε με τη χορήγηση συμπληρώματος, μπορεί να έχει ευεργετικά αποτελέσματα στη συνολική θνησιμότητα και στη θνησιμότητα εξαιτίας καρδιαγγειακής νόσου. Επίσης, η ημερήσια δόση από 3 έως 5 γρ. ω-3 λιπαρά οξέα μπορεί να οδηγήσει σε σημαντική μείωση των επιπέδων των τριγλυκεριδίων (περίπου 30%). Η μείωση αυτή μπορεί να είναι εξαιρετικά χρήσιμη σε περιπτώσεις ανθεκτικής υπερτριγλυκεριδαίμιας, όπου ο κίνδυνος παγκρεατίτιδας και καρδιαγγειακής νόσου είναι υψηλός. Επίσης υπάρχουν στοιχεία σχετικά με τα οφέλη στη δευτερογενή πρόληψη που προέρχονται από την πρόσληψη εικοσαπεντανοϊκού και δοκοσαεξανοϊκού οξέος (οι ποσοτήτες πρόσληψης που κυμαίνονται μεταξύ 0,5 και 1,8 γρ. την ημέρα

**Πίνακας 2.** Κίνδυνος παρενεργειών λόγω της πρόσληψης διαφόρων δόσεων ω-3 λιπαρών οξέων<sup>1</sup>

| Δόση              | Κατάλοιπο γεύσης ψαριού | Γαστρεντερικές διαταραχές | Κλινική αιμορραγία | Γλυκαμικός έλεγχος * | Αύξηση της LDL-C# |
|-------------------|-------------------------|---------------------------|--------------------|----------------------|-------------------|
| < 1 γρ./ημέρα     | Καθόλου έντονο          | Πολύ λίγες                | Πολύ χαμηλή        | Πολύ χαμηλός         | Πολύ χαμηλή       |
| 1 έως 3 γρ./ημέρα | Λίγο έντονο             | Μέτριες                   | Πολύ χαμηλή        | Χαμηλός              | Μέτρια            |
| > 3 γρ./ημέρα     | Πιθανόν                 | Μέτριες                   | Χαμηλή             | Μέτριος              | Πιθανόν           |

LDL-C: χοληστερόλη των χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών

\* Σε ασθενείς που πάσχουν από διαταραχή ανοχής της γλυκόζης και διαβήτη

# Αφορά ασθενείς που πάσχουν από υπερχολερυθραιμία

μειώνουν την επακόλουθη καρδιακή θνησιμότητα και τη θνησιμότητα λόγω οποιασδήποτε αιτίας). Οι διατροφικές οδηγίες της Αμερικανικής Καρδιολογικής Εταιρείας υπογραμμίζουν τη σημασία της πρόσληψης τουλάχιστον δύο μεριδών ψάρι την εβδομάδα. Όσον αφορά την πρωτογενή πρόληψη, θα πρέπει να διεξαχθούν περισσότερα τυχαιοποιημένα ελεγχόμενα κλινικά πειράματα.

## Βιβλιογραφία

- Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel Detection, Evaluation, and Treatment of high blood cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 2001; 285: 2486-2497.
- Liberopoulos EN, Daskalopoulou SS, Mikhailidis DP: Management of high triglycerides: What non-specialists in lipids need to know. Hellenic J Cardiol 2005; 46: 268-272.
- Assman G, Cullen P, Schulthe H: Simple scoring for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the Prospective Cardiovascular Munster (PROCAM) Study. Circulation 2002; 105: 310-315.
- Gazi I, Liberopoulos E, Mikhailidis DP, et al: Metabolic syndrome: Clinical features leading to therapeutic strategies. Vasc Dis Prevent 2004; 1: 243-253.
- Kakafika AI, Liberopoulos EN, Karagiannis A, et al: Dyslipidaemia, hypercoagulability and the metabolic syndrome. Curr Vasc Pharmacol 2006, 4: in press
- Liberopoulos EN, Mikhailidis DP, Elisaf MS: Diagnosis and management of the metabolic syndrome in obesity. Obes Rev 2005; 6: 283-296.
- Holub BJ: Clinical Nutrition:4. Omega-3 fatty acids in cardiovascular care. CMAJ 2002; 166: 608-615.
- Harrison N, Abhyankar B: The mechanism of action of omega-3 fatty acids in secondary prevention post-myocardial infarction. Curr Med Res Opin 2005; 21: 95-100.
- Harris WS: N-3 fatty acids and human lipoprotein metabolism: an update. Lipids 1999; 34(Suppl): S257-258.
- Harris WS: N-3 fatty acids and serum lipoproteins: human studies. Am J Clin Nutr 1997; 65(Suppl): S1645-S1654
- Harris WS, Ginsberg HN, Arunakul N, et al: Safety and efficacy of Omacor in severe hypertriglyceridemia. J Cardiovasc Risk 1997; 4: 385-391.
- Stalenhoef AFH, de Graaf J, Wittekoek ME, et al: The effect of concentrated fatty acids versus gemfibrozil on plasma lipoproteins, low density lipoprotein heterogeneity and oxidizability in patients with hypertriglyceridemia. Atherosclerosis 2000; 153: 129-138.
- Balk EM, Lichtenstein AH, Chung M, et al: Effects of omega-3 fatty acids on serum markers of cardiovascular disease risk: A systematic review. Atherosclerosis 2006, Mar 9: [Epub ahead of print].
- Seo T, Blaner WS, Deckelbaum RJ: Omega-3 fatty acids: molecular approaches to optimal biological outcomes. Curr Opin Lipidol 2005; 16: 11-18.
- Moyad MA: An introduction to dietary/supplemental omega-3 fatty acids for general health and prevention: Part I. Urol Oncol 2005; 23: 28-35.
- Calder PC: n-3 Fatty acids and cardiovascular disease: evidence explained and mechanisms explored. Clin Sci 2004; 107: 1-11.
- American Heart Association. Heart and Stroke Facts: Statistical Supplement. Dallas, TX: American Heart Association, 1998.
- DeFilippis AP, Sperling LS: Understanding omega-3's. Am Heart J 2006; 151: 564-570.
- Bjerregaard P, Dyerberg J: Mortality from ischemic heart disease and cerebrovascular disease in Greenland. Int J Epidemiol 1988; 17: 514-519.
- Newman WP, Mittleman JP, Propst MT, et al: Atherosclerosis in Alaska natives and non-natives. Lancet 1993; 341: 1056-1057.
- Yano K, McLean CJ, Reed DM, et al: A comparison of the 12-year mortality and predictive factors of coronary heart disease among Japanese men in Japan and Hawaii. Am J Epidemiol 1988; 127: 476-487.
- Bang HO, Dyerberg J, Hjorne N: The composition of foods consumed by Greenland Eskimos. Acta Med Scand 1976; 200: 69-73.
- Kris-Etherton PM, Harris WS, Appel LJ, et al, for the Nutrition Committee: Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids, and cardiovascular disease. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2003; 23: e20-e31
- Harper CR, Jacobson TA: Usefulness of omega-3 fatty acids and the prevention of coronary heart disease. Am J Cardiol 2005; 96: 1521-1529.
- Kromhout D: Fish consumption and sudden cardiac death. JAMA 1998; 279: 65-66.



26. Albert CM, Hennekens CH, O'Donnell CJ, et al: Fish consumption and risk of sudden cardiac death. *JAMA* 1998; 279: 23-28.
27. Sheard NF: Fish consumption and risk of sudden cardiac death. *Nutr Rev* 1998; 56: 177-179.
28. Marckmann P, Gronbaek M: Fish consumption and coronary heart disease mortality: a systematic review of prospective cohort studies. *Eur J Clin Nutr* 1999; 53: 585-590.
29. Rissanen T, Voutilainen S, Nysönen K, et al: Fish oil-derived fatty acids, docosahexaenoic acid and docosapentaenoic acid, and the risk of acute coronary events: the Kuopio ischaemic heart disease risk factor study. *Circulation* 2000; 102: 2677-2679.
30. Keli SO, Feskens EJ, Kromhout D: Fish consumption and risk of stroke: the Zutphen study. *Stroke* 1994; 25: 328-332.
31. Gillum RF, Mussolino ME, Madans JH: The relationship between fish consumption and stroke incidence: the NHANES I Epidemiologic Follow-up Study (National Health and Nutrition Examination Survey). *Arch Intern Med* 1996; 156: 537-542.
32. Iso H, Rexrode KM, Stampfer MJ, et al: Intake of fish and omega-3 fatty acids and risk of stroke in women. *JAMA* 2001; 285: 304-312.
33. Morris MC, Manson JE, Rosner B, et al: Fish consumption and cardiovascular disease in the Physicians' Health Study: a prospective study. *Am J Epidemiol* 1995; 142: 166-175.
34. Orenca AJ, Daviglus ML, Dyer AR, et al: Fish consumption and stroke in men: 30-year findings of the Chicago Western Electric Study. *Stroke* 1996; 27: 204-209.
35. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids, vitamin E, after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. *Lancet* 1999; 354: 447-455.
36. Kromann N, Green A: Epidemiological studies in the Upernavik District, Greenland. *Acta Med Scand* 1980; 208: 401-406.
37. Burr ML, Fehily AM, Gilbert JF, et al: Effect of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial Reinfarction: Diet And reinfarction trial (DART). *Lancet* 1989; 2: 757-761.
38. de Lorgeril M, Renaud S, Mamelle N, et al: Mediterranean alpha-linolenic acid-rich diet in secondary prevention of coronary heart disease. *Lancet* 1994; 343: 1454-1459.
39. Singh RB, Niaz MA, Sharma JP, et al: Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of fish oil and mustard oil in patients with suspected acute myocardial infarction: the Indian Experiment of Infarct Survival-4. *Cardiovasc Drugs Ther* 1997; 11: 485-491.
40. Nilsen DW, Albrektsen G, Landmark K, et al: Effects of a high-dose concentrate of n-3 fatty acids or corn oil introduced early after an acute myocardial infarction on serum triacylglycerol and HDL cholesterol. *Am J Clin Nutr* 2001; 74: 50-56.
41. Burr ML, Ashfield-Watt PA, Dunstan FD, et al: Lack of benefit of dietary advice to men with angina: results of a controlled study. *Eur J Clin Nutr* 2003; 57: 193-200.
42. Sacks FM, Stone PH, Gibson CM, et al: Controlled trial of fish oil for regression of human coronary atherosclerosis. HARP Research Group. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 1492-1498.
43. von Schacky C, Angener P, Kothny W, et al: The effect of dietary omega-3 fatty acids on coronary atherosclerosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1999; 130: 554-562.
44. Bucher HC, Hengstler P, Schindler C, et al: N-3 polyunsaturated fatty acids in coronary heart disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med* 2002; 112: 298-304.
45. Studer M, Briel M, Leimenstoll B, et al: Effect of different antilipidemic agents and diets on mortality: a systematic review. *Arch Intern Med* 2005; 165: 725-730.
46. Hooper L, Thompson RL, Harrison RA, et al: Risks and benefits of omega 3 fats for mortality, cardiovascular disease and cancer: A systematic review. *Br Med J* 2006; 332: 752-760.
47. Brunner E: Oily fish and omega 3 fat supplements. Health recommendations conflict with concerns about dwindling supply. *Br Med J* 2006; 332: 739-740.
48. JELIS (Japan EPA Lipid Intervention Study): Adding fish oil to low-dose statin therapy reduces major coronary events. Presented by Dr Mitsuhiro Yokoyama on November 14th at the American Heart Association Scientific Sessions, Dallas, TX, USA.
49. Harris WS, Connor WE, Alam N, et al: Reduction of postprandial triglyceridemia in humans by dietary n-3 fatty acids. *J Lipid Res* 1988; 29: 1451-1460.
50. Roche HM, Gibney MJ: Postprandial triacylglycerolaemia: the effect of low-fat dietary treatment with and without fish oil supplementation. *Eur J Clin Nutr* 1996; 50: 617-624.
51. Lu G, Windsor SL, Harris WS: Omega-3 fatty acids alter lipoprotein subfraction distributions and the in vitro conversion of very low density lipoproteins to low density lipoproteins. *J Nutr Biochem* 1999; 10: 151-158.
52. Chan DC, Watts GF, Mori TA, et al: Randomized control trial of the effect of omega-3 fatty acid supplementation on the metabolism of apolipoprotein B-100 and chylomicron remnants in men with visceral obesity. *Am J Clin Nutr* 2003; 77: 300-307.
53. Calabresi L, Donati D, Pazzucconi F, et al: Omacor in familial combined hyperlipidemia: Effects on lipids and low-density lipoprotein subclasses. *Atherosclerosis* 2000; 148: 387-396.
54. Daviglus ML, Stamler J, Orenca AJ, et al: Fish consumption and 30-year risk of fatal myocardial infarction. *N Engl J Med* 1997; 336: 1046-1053.
55. Albert CM, Campos H, Stampfer MJ, et al: Blood levels of long-chain n-3 fatty acids and the risk of sudden death. *N Engl J Med* 2002; 346: 1113-1118.
56. Hu FB, Bronner L, Willett WC, et al: Fish and omega-3 fatty acid intake and risk of coronary heart disease in women. *JAMA* 2002; 287: 1815-1821.
57. Mc Lennan PL, Abeywardena MY, Charnock JS: Dietary fish oil prevents ventricular fibrillation following coronary artery occlusion and reperfusion. *Am Heart J* 1988; 116: 709-717.
58. McLennan PL: Relative effects of dietary saturated, monounsaturated, and polyunsaturated fatty acids on cardiac arrhythmias in rats. *Am J Clin Nutr* 1993; 57: 207-212.
59. Nair SS, Leitch JW, Falconer J, et al: Prevention of cardiac arrhythmia by dietary (n-3) polyunsaturated fatty acids and their mechanism of action. *J Nutr* 1997; 127: 383-393.
60. Kang JX, Leaf A: Antiarrhythmic effects of polyunsaturated fatty acids: recent studies. *Circulation* 1996; 94: 1774-1780.
61. Christensen JH, Gustenhoff P, Korup E, et al: Effect of fish oil on heart rate variability in survivors of myocardial infarction.

- tion: a double blind randomized controlled trial. *Br Med J* 1996; 312: 677-678.
62. Leaf A, Albert CM, Josephson M, et al; Fatty Acid Antiarrhythmia Trial Investigators: Prevention of fatal arrhythmias in high-risk subjects by fish oil n-3 fatty acid intake. *Circulation* 2005; 112: 2762-2768.
  63. von Schacky C, Weber PC: Metabolism and effects on platelet function of the purified eicosapentaenoic and docosahexaenoic acid in humans. *J Clin Invest* 1985; 76: 2446-2450.
  64. Ross R: Mechanisms of disease. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115-126.
  65. Dwyer JH, Allayee H, Dwyer KM, et al: Arachidonate 5-lipoxygenase promoter genotype, dietary arachidonic acid, and atherosclerosis. *N Engl J Med* 2004; 350: 29-37.
  66. Collie-Duguid ES, Wahle KW: Inhibitory effect of fish oil n-3 polyunsaturated fatty acids on the expression of endothelial cell adhesion molecules. *Biochem Biophys Res Commun* 1996; 220: 969-974.
  67. Hughes DA, Southon S, Pinder AC: N-3 polyunsaturated fatty acids modulate the expression of functionally associated molecules on human monocytes in vitro. *J Nutr* 1996; 126: 603-610.
  68. Hughes DA, Pinder AC, Piper Z, et al: Fish oil supplementation inhibits the expression of major histocompatibility complex class II molecules and adhesion molecules on human monocytes. *Am J Clin Nutr* 1996; 63: 267-272.
  69. Lee TH, Hoover RL, Williams JD, et al: Effects of dietary enrichment with eicosapentaenoic and docosahexaenoic acid on in vitro neutrophil and monocyte leukotriene generation and neutrophil function. *N Engl J Med* 1985; 312: 1217-1224.
  70. Sperling RI, Benincaso AI, Knoell CT, et al: Dietary -3 polyunsaturated fatty acids inhibit phosphoinositide formation and chemotaxis in neutrophils. *J Clin Invest* 1993; 91: 651-660.
  71. Baumann KH, Hessel F, Larass I, et al: Dietary -3, -6 and -9 unsaturated fatty acids and growth factor and cytokine gene expression in unstimulated and stimulated monocytes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 59-66.
  72. Wallace JMW, Turley E, Gilmore WS, et al: Dietary fish oil supplementation alters leukocyte function and cytokine production in healthy women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15: 185-189.
  73. Endres S, von Schacky C: n-3 polyunsaturated fatty acids and human cytokine synthesis. *Curr Opin Lipidol* 1996; 7: 48-52.
  74. Thies F, Garry GMC, Yaquob P, et al: Association of polyunsaturated n-3 fatty acids with stability of atherosclerotic plaques: a randomized controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 477-485.
  75. Rallidis LS, Paschos G, Liakos GK, et al: Dietary  $\alpha$ -linolenic acid decreases C-reactive protein, serum amyloid A and interleukin-6 in dyslipidaemic patients. *Atherosclerosis* 2003; 167: 237-242.
  76. Zampelas A, Paschos G, Rallidis LS, et al: Linoleic acid to  $\alpha$ -linolenic acid ratio. From clinical trials to inflammatory markers of coronary artery disease. *World Rev Nutr Diet* 2003; 92: 92-108.
  77. Rallidis LS, Paschos G, Papaioannou ML, et al: The effect of diet enriched with  $\alpha$ -linolenic acid on soluble cellular adhesion molecules in dyslipidaemic patients. *Atherosclerosis* 2004; 174: 127-132.
  78. Morris MC, Sacks F, Rosner B: Does fish oil lower blood pressure? A meta-analysis of controlled trials. *Circulation* 1993; 88: 523-533.
  79. Appel LJ, Miller ER 3rd, Seidler AJ, et al: Does supplementation of diet with fish oil reduce blood pressure? A meta-analysis of controlled clinical trials. *Arch Intern Med* 1993; 153: 1429-1438.
  80. Mori TA, Watts GF, Burke V, et al: Differential effects of eicosapentaenoic and docosahexaenoic acid on vascular reactivity of the forearm microcirculation in hyperlipidemic, overweight men. *Circulation* 2000; 102: 1264-1269.
  81. Rasmussen BM, Vessby B, Uusitupa M, et al: The KANWU Study Group: Effects of dietary saturated, monounsaturated, and n-3 fatty acids on blood pressure in healthy subjects. *Am J Clin Nutr* 2006; 83: 221-226.
  82. Goode GK, Garcia S, Heagerty AM: Dietary supplementation with marine fish oil improves in vitro small artery endothelial function in hypercholesterolemic patients: a double-blind placebo-controlled study. *Circulation* 1997; 96: 2802-2807.
  83. Nestel P, Shige H, Pomeroy S, et al: The n-3 fatty acids eicosapentaenoic and docosahexaenoic acid increase systemic arterial compliance in humans. *Am J Clin Nutr* 2002; 76: 326-330.
  84. Chin JPF, Gust A, Nestel PJ, et al: Fish oil dose-dependently inhibit vasoconstriction of forearm resistance vessels in humans. *Hypertension* 1993; 21: 22-28.
  85. Tagawa H, Shimokawa H, Tagawa T, et al: Long term treatment with eicosapentaenoic acid augments both nitric oxide-mediated and non-nitric oxide mediated endothelium dependent forearm vasodilatation in patients with coronary artery disease. *J Cardiovasc Pharmacol* 1999; 33: 633-640.
  86. Harris WS, Rambjor GS, Windsor SL, et al: n-3 fatty acids and urinary excretion of nitric oxide metabolites in humans. *Am J Clin Nutr* 1997; 65: 459-464.
  87. Morgan DR, Dixon LJ, Hanratty CG, et al: Effects of dietary omega-3 fatty acid supplementation on endothelium-dependent vasodilation in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol* 2006; 97: 547-551.
  88. MacLean CH, Newberry SJ, Mojica WA, et al: Effects of omega-3 fatty acids on cancer risk: a systematic review. *JAMA* 2006; 295: 403-415.
  89. Issa AM, Mojica WA, Morton SC, et al: The efficacy of omega-3 fatty acids on cognitive function in aging and dementia: a systematic review. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2006; 21: 88-96.
  90. US Department of Health and Human Services and US Environmental Protection Agency: FDA and EPA Announce the Revised Consumer Advisory on Methylmercury in Fish. <http://www.fda.gov/bbs/topics/news/2004/NEW01038.html>. Accessed on November 25th, 2005.