



ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΕΙΟ

ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ – ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ ΜΕ ΘΕΜΑ:

Ωμεγα-3 Πολυακόρεστα Λιπαρά Οξέα και Καρδιακή Ανεπάρκεια: Συστηματική Ανασκόπηση

ΠΑΠΑΜΙΧΑΗΛ ΔΗΜΗΤΡΗΣ

A.M.:4521218

2015

Περιεχόμενα

Περιεχόμενα.....	1-3
1. Εισαγωγή: ο ρόλος της διατροφής στην καρδιαγγειακή νόσο.....	8-17
1.1. Ο ρόλος των πολυακόρεστων ΛΟ στην καρδιαγγειακή νόσο.....	17-19
1.1.1. Ωμέγα-3 και σύνθεση τριγλυκεριδίων (ΤΓ).....	19-21
1.1.2. Αντιφλεγμονώδης δράση των ωμέγα-3.....	21
1.1.2.1. Παραγωγή εικοσανοειδών.....	21-22
1.1.2.2. Δράση έναντι προφλεγμονωδών κυτοκινών	22-23
1.1.3. Αδιπονεκτίνη.....	23
1.1.4. Καρδιακή ηλεκτροφυσιολογία.....	23
1.1.4.1. Καρδιακή συχνότητα.....	24
1.1.4.2. Αρρυθμία.....	24-26
1.1.5. Αιμοδυναμική της καρδιάς.....	26
1.1.5.1. Καρδιακή λειτουργία.....	26-27
1.1.5.2. Αρτηριακή Πίεση.....	27-28
1.1.6. Ενδοθηλιακή λειτουργία.....	28-30
1.1.7. Επιδημιολογικές μελέτες και έρευνες παρέμβασης στον άνθρωπο.....	30-35
1.1.8. Ωμέγα-3 και η επίδρασή τους στα πειραματόζωα.....	35-37
1.1.9. ALA και Καρδιακή Ανεπάρκεια.....	37-39

2.1. Κατανάλωση ΠΛΟ από τη διατροφή.....	39
2.1.1. Ωμέγα-3 φυτικής προέλευσης.....	39-42
2.1.2. Ωμέγα-3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα μακράς αλύσου.....	42-46
2.2. Κατανάλωση ΠΛΟ ως συμπληρώματα.....	46-50
2.3. Φαρμακευτική χορήγηση ΠΛΟ.....	50-53
3. Σκοπός.....	53
4. Μεθοδολογία Αναζήτησης Βιβλιογραφίας.....	53
4.1. Πρωτόκολλα.....	53-54
4.2. Κριτήρια Επιλογής.....	54
4.2.1. Κριτήρια Εισαγωγής.....	54
4.2.2. Κριτήρια Αποκλεισμού.....	54
4.3. Πηγές πληροφόρησης.....	54
4.4. Αναζήτηση.....	55
4.5. Επιλογή ερευνών.....	55
4.6. Διαδικασία Συλλογής Δεδομένων.....	55
4.7. Στοιχεία δεδομένων.....	56
4.8. Κίνδυνος μεροληψίας στην κάθε έρευνα.....	56
4.9. Σύνοψη μέτρων.....	56

5. Αποτελέσματα Βιβλιογραφικής Ανασκόπησης.....	57
5.1. Επιλογή άρθρων.....	57-58
5.2. Χαρακτηριστικά ερευνών.....	59
5.2.1. Μεθοδολογία.....	59
5.2.2. Συμμετέχοντες.....	59
5.2.3. Παρέμβαση.....	59-60
5.2.4. Αποτελέσματα.....	61
5.3. Αξιολόγηση ερευνών.....	62-70
5.4. Αποτελέσματα μεμονωμένων ερευνών.....	70-71
5.5. Σύνοψη των αποτελεσμάτων.....	71
5.5.1. Επίδραση των ωμέγα-3 στα επίπεδα TNF-α.....	71-73
5.5.2. Επίδραση των ωμέγα-3 στα επίπεδα IL-6.....	73-74
5.5.3. Επίδραση των ωμέγα-3 στα επίπεδα CRP.....	74-75
6. Συμπεράσματα.....	75-78
7. Μειονεκτήματα.....	78-79
8. Βιβλιογραφία.....	80-108

Ευχαριστίες

Η εκπόνηση της παρούσας εργασίας πραγματοποιήθηκε μετά από κοπιαστική και επίπονη δουλειά, γεγονός που οδήγησε στο παρόν αποτέλεσμα. Αισθάνομαι επιτακτική την ανάγκη να ευχαριστήσω τα άτομα εκείνα που συνέβαλαν στην πληρέστερη και αρτιότερη έκβασή της. Αρχικά, θα ήθελα να ευχαριστήσω από καρδιάς τους επιβλέποντες καθηγητές μου, κύριο Παναγιωτάκο Δημοσθένη, κύριο Πολυχρονόπουλο Ευάγγελο, κυρία Ματάλα Αντωνία-Λήδα καθώς επίσης και την κυρία Αικατερίνη Λαμπρινού για την ένθερμη υποστήριξή τους καθ' όλη τη διάρκεια της συγγραφής της εργασίας αυτής. Με τις καίριες παρατηρήσεις και τις χρήσιμες συμβουλές τους κατάφερα να προχωρήσω στην ολοκλήρωσή της, κάτι που χωρίς αυτές τις παρεμβάσεις δε θα είχε επιτευχθεί στο μέγιστο βαθμό.

Αφιερώνω αυτή την εργασία στη σύζυγό
μου Σαλώμη Αμβροσίου Παπαμιχαήλ, στους
γονείς μου Χαράλαμπο και Χρύσω
Παπαμιχαήλ και στην αδελφή μου
Παναγιώτα Παπαμιχαήλ.

Περίληψη

Εισαγωγή: Η καρδιακή ανεπάρκεια αποτελεί ένα πολύσυστηματικό σύνδρομο με μια από τις συνέπειές της να είναι τα αυξημένα επίπεδα προφλεγμονωδών παραγόντων. Η TNF-α, η IL-6 και η CRP αποτελούν προγνωστικούς παράγοντες για την εξέλιξη και επιδείνωση της νόσου. Έχει προταθεί ότι τα ωμέγα-3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα συμβάλλουν στη μείωση αυτών των παραγόντων.

Σκοπός: Η παρούσα συστηματική ανασκόπηση έχει σκοπό να αξιολόγησε τις έρευνες, οι οποίες μελέτησαν την επίδραση της συμπληρωματικής χορήγησης ωμέγα-3 σε ασθενείς με διαγνωσμένη καρδιακή ανεπάρκεια στους προφλεγμονώδεις δείκτες TNF-α, IL-6 και CRP.

Μεθοδολογία: Η αναζήτηση των άρθρων έγινε στην ιστοσελίδα PUBMED, με τις λέξεις κλειδιά “καρδιακή ανεπάρκεια” και “ωμέγα-3”. Η χρονική περίοδος δημοσίευσης των άρθρων αναζήτησης ήταν από την 1η Δεκεμβρίου 1984 μέχρι και τη 15η Μαρτίου 2013. Η συγγραφή της ανασκόπησης έγινε με βάση το πρωτόκολλο PRISMA. Η αξιολόγηση των άρθρων έγινε με τη χρήση του πρωτοκόλλου CONSORT και του αλγόριθμου που ανέπτυξε ο Jadad και συν. το 1996.

Αποτελέσματα: Επτά από τις 246 έρευνες συμπεριλήφθηκαν στην ανασκόπηση. Οι έξι μελετούσαν την επίδραση των ωμέγα-3 στον TNF-α, πέντε την επίδραση των λιπαρών στην IL-6 και τρεις στη CRP. Από τις μελέτες που μετρούσαν την αλλαγή των επιπέδων του TNF-α με τη χορήγηση του ωμέγα-3, οι τέσσερις πέτυχαν μια στατιστικά σημαντική μείωση στον παράγοντα. Οι έρευνες που κατόρθωσαν να παρουσιάσουν μια σημαντική μείωση στην IL-6 ήταν τρεις, ενώ καμιά έρευνα δεν παρουσίασε κάποια αλλαγή στη CRP.

Συμπεράσματα: Μέσα από τη συστηματική ανασκόπηση φαίνεται ότι τα ωμέγα-3 συμβάλλουν θετικά στη μείωση του TNF-α και της IL-6, αλλά δεν παρουσιάζουν κάποιο σημαντικό αποτέλεσμα στον CRP. Βέβαια, δεν μπόρεσε να εξαχθεί κάποιο αξιοσημείωτο αποτέλεσμα στην υπόθεση, καθώς οι έρευνες είχαν μικρό αριθμό συμμετεχόντων, μικρή διάρκεια και μικρή στατιστική ισχύς. Παρ’ όλα αυτά, μέσα από την αυτή την ανασκόπηση, αναδύθηκαν αρκετά και σημαντικά συμπεράσματα, τα οποία θα καταστούν η έμπνευση για περαιτέρω έρευνα και μελέτη επί του θέματος.

Abstract

Introduction: Heart failure is a multisystemic syndrome with one of its consequences to be the increased levels of proinflammatory factors. TNF-a, IL-6 and CRP are predictive factors for the development and worsening of the disease. It has been suggested that omega-3 polyunsaturated fatty acids contribute to the reduction of these factors.

Aim: This systematic review intended to evaluate the researches, which studied the effect of omega-3 supplementation in patients with diagnosed heart failure to proinflammatory markers TNF-a, IL-6 and CRP.

Methodology: PUBMED was used for the search of articles as well as the keywords 'heart failure' 'and' 'omega-3'. Articles' publication should have been from 1st December 1984 until 15th March 2013. The composition of the review was based on PRISMA protocol. Evaluation of articles was completed by using CONSORT protocol and an algorithm which was developed by Jadad et al. 1996.

Results: Seven out of 246 studies were included in this review. Six studied the effects of omega-3 concerning TNF-a, five studied fatty acids effects on IL-6 and three studied the CRP. From the studies which measured the change in the levels of TNF-a by administering omega-3, four achieved a statistically significant reduction. Three studies managed to find an important reduction on IL-6 and no research showed any changes for CRP.

Conclusions: This systematic review indicates that omega-3 contribute positively to TNF-a and IL-6 reduction, but have no significant effect as it comes to CRP. However, a remarkable result could not be exported regarding the hypothesis, because the studies had a small number of participants, short duration and low power. Nevertheless, through this review, several important conclusions were emerged, which would become the inspiration for further research and study on the subject.

1.Εισαγωγή: ο ρόλος της διατροφής στην καρδιαγγειακή νόσο

Η καρδιακή ανεπάρκεια ορίζεται ως ένα σύνδρομο που έχει σαν αποτέλεσμα τη δομική ή τη λειτουργική διαταραχή της καρδιάς, με αποτέλεσμα την ανικανότητα επαρκούς οξυγόνωσης των περιφερικών ιστών (Dickstein et al., 2008). Η καρδιακή ανεπάρκεια, που στην κλινική πράξη περιγράφεται και ως σύνδρομο, μπορεί να εμφανίσει τυπικά συμπτώματα, όπως δύσπνοια, οίδημα σφυρών, κόπωση και κάποιες ενδείξεις όπως αύξηση της πίεσης στη σφαγίτιδα φλέβα, πνευμονικό οίδημα και εκτόπιση του σημείου αναγνώρισης του παλμού της καρδιάς στο στήθος. Τα συμπτώματα αυτά εμφανίζονται λόγω της αλλαγής της δομής ή της λειτουργίας της καρδιάς. Η διάγνωση της καρδιακής ανεπάρκειας είναι δύσκολη, καθώς τα περισσότερα συμπτώματα που εμφανίζει δεν είναι ειδικά (Davie et al., 1997, Mant et al., 2009, Oudejans et al., 2011, Fonseca, 2006, Kelder et al., 2011). Πολλές από τις ενδείξεις οφείλονται στην κατακράτηση νατρίου και νερού. Η καρδιακή ανεπάρκεια πιθανόν να είναι αποτέλεσμα κάποιας ανωμαλίας στη συστολή ή τη διαστολή της κολπικής λειτουργικότητας, κάποια δυσλειτουργία των βαλβίδων, του περικαρδίου, του ενδοκαρδίου και του καρδιακού ρυθμού ή ένας συνδυασμού των προαναφερθέντων.

Πολυάριθμες μπορεί να είναι οι αιτίες για την παρουσίαση της καρδιακής ανεπάρκειας. Στα δύο τρίτα των ατόμων που αναπτύσσουν την ασθένεια αυτή, προϋπήρχε η στεφανιαία νόσος. Επίσης, πιθανοί παράγοντες που συμβάλλουν στην εμφάνιση περιστατικών καρδιακής ανεπάρκειας είναι η υπέρταση και ο διαβήτης. Άλλοι αιτιολογικοί παράγοντες για την ανάπτυξη της είναι η έμφραξη αρτηριών, η υπερκατανάλωση αλκοόλ, η χημειοθεραπεία, η ιδιοπαθής καρδιομυοπάθεια, οι χρόνιες φλεγμονές, το οξειδωτικό στρες κ.α. (Ackerman et al. 2011). Όπως σημειώθηκε και πιο πάνω, η καρδιακή ανεπάρκεια ορίζεται ως η μειωμένη εξώθηση αίματος από την καρδιά προς τους περιφερικούς ιστούς λόγω συστολικής δυσλειτουργίας στην αριστερή κοιλία. Σε άτομα με τη δυσλειτουργία αυτή, σε περιπτώσεις τραύματος στο μυοκάρδιο, συμβαίνουν κάποιες δυσπροσαρμοστικές αλλαγές στα μυοκύτταρα και στον εξωκυττάριο χώρο, οδηγώντας σε μια παθολογική ανάπλαση της κοιλίας, με αποτέλεσμα τη διάτασή της (υπερτροφία) και τη μειωμένη συσταλτικότητά της. Αυτό προοδευτικά επιδεινώνεται, με κάποιες περιπτώσεις να είναι ασυμπτωματικές. Οι δύο μηχανισμοί που συμβάλλουν στην επιδείνωσή της είναι η περαιτέρω αλλοίωση των καρδιομυοκυττάρων και οι συστημικές αντιδράσεις που

προκαλούνται από την πτώση στη συστολική λειτουργία, ιδιαίτερα από νευρο-ορμονικές αντιδράσεις. Οι αντιδράσεις αυτές είναι η αύξηση της έκκρισης της ρενίνης- αγγειοτενσίνης- αλδοστερόνης και η διέγερση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος. Αυτά τα δυο νευρο-ορμονικά συστήματα επηρεάζουν αρκετά συστήματα και όργανα, όπως νεφρά, ήπαρ, έντερο κ.α.. Εν συνεχεία, διαταράσσουν το μυοκαρδιακό ηλεκτρικό δυναμικό και την αιμοδυναμική της καρδιάς, προωθώντας ακόμη περισσότερο την ανάπλαση της κοιλίας. (Shah et al., 2011). Οι πιο πάνω αλλαγές έχουν συσχετισθεί με την ανάπτυξη συμπτωμάτων και τη διόγκωσή τους στο πέρασμα του χρόνου, με επακόλουθο την υποβάθμιση της ποιότητας ζωής, τη μείωση της λειτουργικής ικανότητας, την εισαγωγή στο νοσοκομείο και τον πρόωρο θάνατο, κυρίως λόγω της κοιλιακής αρρυθμίας (McMurray et al., 2012). Εκτός από τις ανωτέρω αντιδράσεις, παρατηρείται αύξηση της έκκρισης της αντιδιουρητικής ορμόνης, με αποτέλεσμα την κατακράτηση νατρίου και νερού, την αύξηση της ενδοθελίνης, που είναι ισχυρός αγγειοσυσπαστικός παράγοντας, αύξηση προφλεγμονοδών παραγόντων (παράγοντας νέκρωσης των όγκων – tumor necrosis factor alpha – TNF-α και ιντερλευκίνη-6 – interleukin-6 IL-6) και αύξηση της έκκρισης των κολπικών και εγκεφαλικών νατριοδιουρητικών πεπτιδίων, τα οποία αυξάνουν παράλληλα με τη διάταση των καρδιακών κοιλοτήτων, προκαλώντας αγγειοδιαστολή (McMurray et al., 2012).

Η διάγνωση του αίτιου αποτελεί επιτακτική ανάγκη, καθώς η θεραπεία πρέπει να προσαρμοστεί με βάση το σύστημα που νοσεί (McMurray et al., 2012). Η πρώτη διάγνωση της καρδιακής ανεπάρκειας, αρχικά, γίνεται ανάλογα με τα συμπτώματα που εμφανίζει ο ασθενής. Βέβαια, αυτό δεν μπορεί να αποτελέσει ειδική διαγνωστική μέθοδο, καθώς υπάρχουν αρκετά εμπόδια, όπως η εμφάνιση κοινών συμπτωμάτων και σε άλλες νόσους. Από την άλλη, υπάρχουν κάποια ειδικά συμπτώματα, τα οποία εμφανίζονται σπάνια σε άλλες ασθένειες όπως η ορθόπνοια (Davie et al., 1997, Mant et al., 2009, Oudejans et al., 2011, Fonseca, 2006, Kelder et al., 2011), όμως, ακόμα κι αυτά τα συμπτώματα είναι δύσκολο να αναγνωριστούν, ειδικά σε παχύσαρκα άτομα ή σε ηλικιωμένους (Rutten et al., 2005, Hawkins et al., 2009, Daniels et al., 2006). Το ιατρικό ιστορικό αποτελεί το καλύτερο διαγνωστικό εργαλείο για να ταξινομηθεί ο ασθενής ως άτομο υψηλού κινδύνου για καρδιακή ανεπάρκεια (Davie et al., 1997, Mant et al., 2009, Oudejans et al., 2011, Fonseca, 2006, Kelder et al., 2011, McMurray et al., 2012, Rutten et al., 2005). Ακολούθως, εάν υπάρχει υποψία για καρδιακή ανεπάρκεια, η χρήση εξειδικευμένων εξετάσεων, όπως το υπερηχοκαρδιογράφημα και το ηλεκτροκαρδιογράφημα, θα αναδείξουν την πιθανή δυσλειτουργία των βαλβίδων, την πιθανή λέπτυνση των τοιχωμάτων της αριστερής κοιλίας της

καρδιάς, τη συστολική και τη διαστολική δυσλειτουργία των κόλπων και την πιθανή μείωση του όγκου εξώθησης αίματος από την καρδιά προς τις αρτηρίες. (Borlaug et al., 2011, Paulus et al., 2007, Marwick et al., 2010, Paterson et al., 2011). Εάν ο όγκος αίματος που εξωθείται από την καρδιά είναι μικρότερος του 35%, τότε το άτομο θα διαγνωσθεί με συστολική καρδιακή ανεπάρκεια. (McMurray et al., 2012)

Η ταξινόμηση της σοβαρότητας της καρδιακής ανεπάρκειας γίνεται με τη χρήση του διαγνωστικού εργαλείου ταξινόμησης ασθενών της καρδιολογικής εταιρίας της Νέας Υόρκης (New York Heart Association – NYHA). Η ταξινόμηση αυτή, γίνεται με βάση το ποσοστό εμφάνισης συμπτωμάτων (McMurray et al., 2012), ενώ αυτό το διαγνωστικό εργαλείο δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως πρότυπο εργαλείο για πρωταρχική διάγνωση, καθώς υπάρχουν ασθενείς οι οποίοι είναι ασυμπτωματικοί, ειδικά στα πρώτα στάδια εμφάνισης της ασθένειας.

Παρά τη μεγάλη πρόοδο που παρατηρείται στη μείωση της θνησιμότητας και της νοσηρότητας, μετά από τη βελτίωση των θεραπευτικών μεθόδων από το 2005 και έπειτα σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, η διάγνωση της νόσου, αλλά και η μείωση του χρόνου επανανοσηλείας παραμένουν σημεία που νοσούν (Lloyd-Jones et al., 2010).

Η φαρμακευτική θεραπεία, η οποία αποτελεί την πρώτη γραμμή αντιμετώπισης της καρδιακής ανεπάρκειας, έχει ως στόχο την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων και των επιπλοκών, τη μείωση της ανάγκης νοσηλείας στο νοσοκομείο και την επιμήκυνση του χρόνου ζωής (Stewart et al., 2002). Οι κύριες φαρμακευτικές θεραπείες που χρησιμοποιούνται είναι τρεις νευρο-ορμονικοί ανταγωνιστές. Αυτοί είναι ο αναστολέας του ενζύμου μετατροπής της αγγιοτενσίνης (ACE inhibitor-angiotensin-converting enzyme), ο β-αποκλειστής (beta-blocker) και ο ανταγωνιστής των αλατοκορτικοειδών (MRA-mineralocorticoid receptor antagonist). Επιπλέον, χορηγούνται και διουρητικά (McMurray et al., 2012). Εκτός από τη φαρμακευτική θεραπεία, η επεμβατική και χειρουργική αντιμετώπιση της χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας αποτελεί την έσχατη λύση. Οι επεμβάσεις που χρησιμοποιούνται είναι η επαναιμάτωση (Argenziano et al., 1999), η ανευρυσματεκτομή και η καρδιομυοπλαστική (McCarthy et al., 1998), η αμφικοιλιακή βηματοδότηση, οι συσκευές μηχανικής υποβοήθησης και η τεχνητή καρδιά (Ζαμπέλας, 2007).

Εάν αναλογιστούμε ότι η καρδιά αντλεί 5 λίτρα αίματος ανά λεπτό σε καταστάσεις ηρεμίας και περίπου 24 λίτρα ανά λεπτό σε καταστάσεις άσκησης, είναι φανερό ότι αποτελεί ένα όργανο με μεγάλες απαιτήσεις. Πολλά μικροθρεπτικά και μακροθρεπτικά συστατικά είναι απαραίτητα για

τη διατήρηση της λειτουργικότητας της καρδιάς και έχουν σκοπό την ανανέωση των ενζύμων και των μεμβρανών της. Τα θρεπτικά αυτά συστατικά, είτε συντίθενται από τον οργανισμό, είτε λαμβάνονται από τη διατροφή (Sole et al., 2000, Soukoulis et al., 2009).

Τα τελευταία 50 χρόνια πολλά στοιχεία συσχετίζουν τις διατροφικές συνήθειες με τον κίνδυνο ανάπτυξης καρδιαγγειακών νοσημάτων (NCEP, 2001). Μέχρι σήμερα, όμως, δεν υπάρχουν λεπτομερείς διαιτητικές οδηγίες, οι οποίες να περιγράφουν την κατάλληλη πρόσληψη σε θρεπτικά συστατικά για άτομα που έχουν διαγνωστεί με καρδιακή ανεπάρκεια, αλλά οι οδηγίες αναφέρονται σε άτομα που βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο να νοσήσουν (Makarewicz-Wujec et al., 2014). Το 1999, ερευνητές δημιούργησαν το πρώτο Εθνικό Πρόγραμμα Εκπαίδευσης για την Χοληστερόλη που αναφαίρετο στις μέχρι τότε αποδεδειγμένες θεραπευτικές αλλαγές, διατροφικές και μη, οι οποίες θα ήταν ικανές να μειώσουν τον κίνδυνο καρδιαγγειακών νοσημάτων (Adult Treatment Panel III - ATP III). Βέβαια, οι οδηγίες αυτές αναφέρονται περισσότερο στην αντιμετώπιση της υπερχοληστεριναιμίας και λιγότερο στην αντιμετώπιση των υπόλοιπων παραγόντων, οι οποίοι ευθύνονται για την ανάπτυξη του συνδρόμου (NCEP, 2001). Από το 2000 και μετά, η επιστημονική κοινότητα έστρεψε την προσοχή της και στην αναγνώριση τροφίμων και διατροφικών σχημάτων, τα οποία συμβάλλουν θετικά ή αρνητικά στους υπόλοιπους παράγοντες. Τέτοιοι είναι η υπέρταση, η θρομβογένεση και οι φλεγμονώδεις παράγοντες (Ridker et al., 2000, Kris-Etherton et al., 1999).

Διατροφική αντιμετώπιση καρδιακής ανεπάρκειας

Αρχικός στόχος της διατροφικής υποστήριξης είναι η κάλυψη των ενεργειακών αναγκών, οι οποίες κυμαίνονται από 20-30 θερμίδες (kcal)/κιλό σωματικού βάρους/ημέρα (Mijan de la Torre et al., 2005). Εκτός από την κάλυψη των ενεργειακών αναγκών, η διατροφική υποστήριξη στοχεύει και στη μείωση των φλεγμονωδών παραγόντων, στην κάλυψη των μικροθρεπτικών συστατικών και βιταμινών, τη μείωση του κινδύνου εμφάνισης αναιμίας και στη βελτίωση των υγρών του σώματος (Sandek et al., 2009).

Λιποειδή

Σε επίπεδο λιποειδών, το θεραπευτικό πρόγραμμα ATP III προτείνει όπως η κάλυψη του 25% - 35% των ενεργειακών αναγκών να προέρχεται από λιπαρά, ενώ τα κορεσμένα και trans λιπαρά οξέα να καλύπτουν λιγότερο από 7% των συνολικών αναγκών. Επίσης, η προσλαμβανόμενη

χοληστερόλη πρέπει να είναι λιγότερη από 200mg την ημέρα (NCEP, 2001). Το 2006, ο Αμερικανικός Καρδιολογικός Σύνδεσμος, παρατηρώντας τα καινούρια δεδομένα, συνέστησε όπως τα κορεσμένα λιπαρά οξέα να καλύπτουν το 7% των συνολικών ενεργειακών αναγκών, ενώ τα trans το 1%. Παράλληλα, ανέφερε ότι η διατροφική αγωγή πρέπει να είναι εξατομικευμένη. Ακόμα, ανάλογα με τις ανάγκες του κάθε ασθενή, τα κορεσμένα και trans λιπαρά πρέπει να αντικαθίστανται με σύνθετους υδατάνθρακες, ακόρεστα λιπαρά οξέα, συμπεριλαμβανομένων των μονοακόρεστων και πολυακόρεστων λιπαρών οξέων, τα οποία δεν πρέπει να ξεπερνούν το 20% και 10% των συνολικών ενεργειακών αναγκών αντίστοιχα. Αυτή η προσέγγιση επιβάλλει την αύξηση των τροφίμων φυτικής προέλευσης, με παράλληλη μείωση των τροφίμων ζωικής (Lichtenstein et al., 2006).

Ξηροί καρποί

Μέσα από μια σειρά ερευνών, φαίνεται ότι οι ανεπεξέργαστοι ξηροί καρποί συμβάλλουν θετικά στη μείωση της ολικής και της LDL χοληστερόλης, λόγω των αυξημένων ακόρεστων λιπαρών οξέων και των φυτικών τους ινών. Σε άρθρο του Kris-Etherton και των συνεργατών του, καταδεικνύεται ότι η πρόσληψη 21 – 28γρ. μη αλατισμένων ξηρών καρπών, κυρίως καρυδιών και αμυγδάλων, καθημερινά ή 141γρ. εβδομαδιαία, σε συνδυασμό με ένα ισοθερμιδικό διαιτολόγιο, πιθανόν να παρουσιάσει θετικά αποτελέσματα στην καρδιαγγειακή λειτουργία (Kris-Etherton et al., 2001).

Προϊόντα σόγιας

Το 1999 ο οργανισμός τροφίμων και φαρμάκων των Η.Π.Α. (US Food and Drug Administration - FDA) σημείωσε ότι η πρόσληψη 25γρ. σόγιας καθημερινά φαίνεται να μειώνει τον κίνδυνο χρόνιας καρδιακής νόσου. Παρ' όλα αυτά, σύγχρονες μελέτες δεν κατάφεραν να το αποδείξουν, καταλήγοντας ότι τα θετικά αποτελέσματα οφείλονται στο γεγονός ότι τα ζωικά προϊόντα αντικαθίστανται με προϊόντα σόγιας, η οποία αποτελεί υποκατάστατο ζωικής πρωτεΐνης (Sacks et al., 2006). Η μείωση που παρατηρείται στα επίπεδα της LDL χοληστερόλης είναι πολύ μικρή και εμφανίζεται κυρίως σε ασθενείς που παρουσίαζαν αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης (Van Horn et al., 2008).

Φυτικές στερόλες και στανόλες

Το 2006 ο Αμερικανικός Καρδιολογικός Οργανισμός (American Heart Association - A.H.A.) αναφέρει ότι η πρόσληψη 2-3γρ. στερολών και στανολών μειώνει τα επίπεδα τριγλυκαιριδίων και LDL χοληστερόλης κατά 15% περίπου (Lichtenstein et al., 2006). Λόγω της μεγάλης γκάμας φυτικών τροφίμων που περιέχουν στερόλες και στανόλες η συνιστώμενη δοσολογία μπορεί να καλυφθεί εύκολα. Μερικά από αυτά τα τρόφιμα είναι κάποιες μαργαρίνες, είδη γιαουρτιών, χυμός πορτοκαλιού, όπως και κάποια δημητριακά και μπάρες δημητριακών. Αυτά τα τρόφιμα, βέβαια, πρέπει να ενσωματωθούν σε ένα ισοθερμιδικό διαιτολόγιο, με σκοπό την αποφυγή πρόσληψης βάρους. Παρ' όλα αυτά, όπως αναφέρει σε οδηγίες του ο Αμερικανικός Σύνδεσμος Διαιτολόγων, η πρόσληψη αυτών των ποσοτήτων στερολών και στανολών δεν είναι απαραίτητο να καλυφτούν σε περιπτώσεις όπου η πρόσληψη καροτένιων και βήτα καροτένιων είναι αυξημένες (Van Horn et al., 2008).

Ολικές και διαλυτές φυτικές ίνες

Σε μία από τις μεγαλύτερες προοπτικές μελέτες που δημοσιεύτηκαν το 1999, είχε μελετηθεί η συσχέτιση της ποσότητας της κατανάλωσης φυτικών ινών με τη συχνότητα εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων. Από τη μελέτη αυτή φάνηκε ότι για κάθε 10γρ. φυτικών ινών που καταναλώνονται, ο κίνδυνος εμφάνισης της νόσου μειώνεται κατά 19%, ενώ για κάθε 5γρ. ινών από δημητριακά, ο κίνδυνος μειώνεται κατά 37% (Wolk et al., 1999). Συνεχίζοντας, σε έρευνα στη Γαλλία, παρατηρήθηκε ότι με την αύξηση της κατανάλωσης των φυτικών ινών κατά 5γρ., μειώνεται κατά 10,6% ο κίνδυνος για παχυσαρκία, 14,7% ο κίνδυνος για αύξηση του καρδιακού ρυθμού, επιτυγχάνεται μείωση κατά 11,6% της αρτηριακής πίεσης, μειώνεται ο κίνδυνος για αυξημένη apo-B κατά 9,8% και μειώνεται ο κίνδυνος εμφάνισης υπερομοκυστεϊναιμίας κατά 15,4% (Lairon et al., 2005). Έτσι, σαν οδηγία επικρατεί η άποψη ότι μια δίαιτα που περιέχει 25-30γρ. φυτικές ίνες, από τις οποίες τα 7-13γρ. να αποτελούνται από αδιάλυτες φυτικές ίνες, είναι ανεκτή, αποτελεσματική και προτείνεται για τη μείωση των λιπιδίων του αίματος, καθώς και του κινδύνου εμφάνισης χρόνιας καρδιακής νόσου (Van Horn et al., 2008).

Ομοκυστεΐνη και σύμπλεγμα βιταμινών B

Η υπερομοκυστεϊναιμία και οι μεταβολικές ανωμαλίες που παρατηρούνται είναι αποτέλεσμα είτε γονιδιακών μεταλλάξεων, είτε ανεπάρκειας των βιταμινών B6, B12 ή φιλικού οξέος. Τα αυξημένα επίπεδα ομοκυστεΐνης αποτελούν ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας. Σε έρευνα του 2000 παρατηρήθηκε ότι η πρόσληψη

μεθειονίνης, ένα υπόστρωμα της ομοκυστεΐνης, αυξάνει τα επίπεδα της δεύτερης με τελικό αποτέλεσμα την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία. Όμως, με την παράλληλη πρόσληψη φιλικού οξέος, ενώ τα επίπεδα ομοκυστεΐνης αυξάνονται, η δυσλειτουργία δεν παρατηρείται (Wilmink et al., 2000). Σε μεταγενέστερη μετα-ανάλυση, η Bazzano και οι συνεργάτες της, απέδειξαν ότι ενώ η πρόσληψη φιλικού οξέος μειώνει τα επίπεδα ομοκυστεΐνης, αυτό δεν συμβαίνει και στη συχνότητα εμφάνισης καρδιακών επιπλοκών. Παρόμοια αποτελέσματα φαίνεται να έχει και η χορήγηση των υπόλοιπων βιταμινών της ομάδας Β (Bazzano et al., 2006). Παρ' όλα αυτά, όπως αναδόθηκε μέσα από μια έρευνα ασθενών – μαρτύρων, ο συνδυασμός της υψηλής πρόσληψης του ψωμιού ολικής αλέσεως, των φρέσκων φρούτων, του ελαιόλαδου, των μανιταριών, των πράσινων λαχανικών, του κρασιού, των καρυδιών και η χαμηλή κατανάλωση τηγανιτών πατατών συνδέθηκε με τη βελτίωση των βιοδεικτών που εμπλέκονται στο μεταβολισμό της ομοκυστεΐνης και με τη μείωση του κινδύνου εμφάνισης της στεφανιαίας νόσου. Όπως υπογραμμίζεται σε άρθρο του 2005, η προώθηση της αλλαγής αυτής των διατροφικών συνηθειών αποτελεί σημαντικό παράγοντα στην πρόληψη και αντιμετώπιση των καρδιαγγειακών νοσημάτων (Weikert et al., 2005).

Αλκοόλ και καρδιακή ανεπάρκεια

Μελέτες κοόρτη και πληθυσμιακές μελέτες, προτείνουν μια αμφίδρομη σχέση μεταξύ της μέτριας κατανάλωσης αλκοόλ (1-2 ποτήρια καθημερινά) και της εμφάνισης στεφανιαίας νόσου (Rimm et al., 1991, Mukamal et al., 2003). Από την άλλη, η κατανάλωση μεγάλης ποσότητας αλκοόλ έχει σαν αποτέλεσμα την εμφάνιση πολλών νοσημάτων, όπως το λιπώδες ήπαρ, τον αλκοολισμό, μερικά είδη καρκίνου και τροχαία ή μη ατυχήματα (Van Horn et al., 2008). Όπως αναφέρεται σε ανασκόπηση του 2001, το αλκοόλ παρατείνει το σχηματισμό θρόμβων, μειώνοντας τα επίπεδα ινωδογόνων και την πρωτεΐνη που ενεργοποιεί το πλασμινογόνο. Επίσης, αυξάνει τα επίπεδα της HDL χοληστερόλης, αλλά και τα επίπεδα τριγλυκαιριδίων (Mukamal et al., 2001). Όπως φάνηκε μέσα από εννιά μελέτες, η κατανάλωση ενός μέχρι δύο ποτηριών αλκοόλ τη μέρα, μειώνει κατά ένα τρίτο τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιακής ανεπάρκειας και άλλων συνοδών νοσημάτων (Van Horn et al., 2008). Όμως, η κατανάλωση τριών μέχρι πέντε ποτηριών αλκοόλ τη μέρα, αυξάνει τη θνησιμότητα κατά 35% από καρδιαγγειακά νοσήματα (Gronbaek et al., 1995). Στις οδηγίες που έχει υιοθετήσει ο Αμερικανικός Σύνδεσμος Διαιτολόγων (Α.Σ.Δ.) το 2005 και το Εθνικό Ινστιτούτο στην αντιμετώπιση κατάχρησης αλκοόλ και αλκοολισμού, αναφέρουν ότι σε άτομα που δεν καταναλώνουν αλκοόλ, δεν πρέπει να

ενθαρρύνεται η έναρξή του, ενώ άτομα που έχουν στις συνήθειές τους την πρόσληψή του, η μερίδα κατανάλωσης πρέπει να είναι ένα ποτήρι για τις γυναίκες και δύο ποτήρια για τους άντρες. Αυτό μεταφράζεται ως 355ml μύρα, 149ml κρασί και 80ml αλκοολούχου ποτού υψηλής απόσταξης, ποσότητες οι οποίες αποδίδουν 120 με 180 θερμίδες/μερίδα (Van Horn et al., 2008, Gunzerath et al., 2004). Βέβαια, η κατανάλωση αλκοόλ δε συστήνεται σε εγκύους, σε άτομα με κίνδυνο για αλκοολισμό και σε άτομα τα οποία χρειάζεται να πραγματοποιήσουν επιδέξια δραστηριότητα, όπως η οδήγηση. Επίσης, δε συστήνεται σε άτομα με μυοκαρδιοπάθεια, υπέρταση ή αρρυθμίες. Ακόμα άτομα με αυξημένα επίπεδα τριγλυκαιριδίων, πρέπει να αποφεύγουν την κατανάλωσή του, καθώς υπάρχει κίνδυνος για παγκρεατίτιδα, ενώ σε υπέρβαρα άτομα ή διαβητικούς η πρόσληψή του πρέπει να γίνεται με φειδώ (Franz et al., 1995).

Αντιοξειδωτικά

Από το 1989 έχει αναφερθεί ότι η οξείδωση των σωματιδίων LDL χοληστερόλης και το οξειδωτικό στρες αποτελούν σημεία κλειδιά στην εμφάνιση καρδιαγγειακών νοσημάτων, ενώ η χρήση αντιοξειδωτικών μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο εμφάνισής τους (Steinberg et al., 1989, Rong et al., 1998, Bjorkhem et al., 1991). Σε μια προοπτική έρευνα, η οποία προσπάθησε να αναδείξει τη δράση της βιταμίνης C και E, στην εμφάνιση καρδιαγγειακών νοσημάτων, δεν υπήρξαν θετικά αποτελέσματα, ενώ ο συνδυασμός τους με άλλους αντιοξειδωτικούς παράγοντες είχε κάποια θετικά αποτελέσματα στους άντρες και συγκεκριμένα στους καπνιστές. Επιπλέον, στην έρευνα αυτή, φαίνεται ότι η χορήγησή τους, δεν έχει κάποιο θετικό αποτέλεσμα στην θνησιμότητα, νοσηρότητα, στη μείωση των λιπιδίων αίματος και στην εμφάνιση καρδιαγγειακών επιπλοκών (Shekelle et al., 2003). Το λικοπένιο, όπου κατατάσσεται στην κατηγορία των καροτενοειδών, αναφέρεται ως ένα από τα πιο ισχυρά αντιοξειδωτικά, ικανό να μειώσει την κυτταρική καταστροφή που προέρχεται από τις ελεύθερες ρίζες. Τα επίπεδά του στον οργανισμό αυξάνονται ανάλογα με την διαιτητική πρόσληψη (Basu et al., 2007), ενώ η επιθυμητή πρόσληψή του, για να επιτευχθεί η μείωση των ελεύθερων ριζών, είναι 20-25mg (Rao et al., 2006). Η κυριότερη πηγή λικοπενίου είναι η ντομάτα και όλα τα παράγωγά της (Clinton et al., 1998). Παρ' όλα αυτά, η πρόσληψη καροτενοειδών δεν είχε θετικά αποτελέσματα στη μείωση του ρυθμού επιδείνωσης της νόσου, ενώ παράλληλα στις έρευνες που μελετήθηκε η δράση τους, παρατηρήθηκε μια τάση αύξησης της εμφάνισης καρκίνου του πνεύμονα και γενικά στη θνησιμότητα (Van Horn et al., 2008). Σε μια μετα-ανάλυση του 1997, αναφέρεται ότι η πρόσληψη του συνενζύμου Q10 μειώνει τον καρδιακό κίνδυνο (Soja et al., 1997), όμως

μεταγενέστερες έρευνες δεν υποστηρίζουν το συμπέρασμα αυτό, αφού δεν το αποδεικνύουν. Έτσι, όπως αναφέρεται σε ανασκόπηση, είναι αδήριτη ανάγκη για περαιτέρω έρευνα, σχετικά με την αποτελεσματικότητά τους (Van Horn et al., 2008). Από τις πιο πάνω πληροφορίες φαίνεται ότι η χορήγηση αντιοξειδωτικών βιταμινών δεν έχει θετικά αποτελέσματα στην αντιμετώπιση του καρδιακού κινδύνου. Αυτό επιβεβαιώνεται και σε μια μετα-ανάλυση του Cochrane, όπου συμπεριέλαβε 68 κλινικές μελέτες, οι οποίες χρησιμοποίησαν τα πιο πάνω αντιοξειδωτικά χωρίς κάποιο αποτέλεσμα (Bjelakovic et al., 2007). Παρά τα αρνητικά συμπεράσματα των πιο πάνω ερευνών, στις διεθνείς οδηγίες του επιστημονικού παραρτήματος για τα συμπληρώματα μικροθρεπτικών συστατικών και ιχνοστοιχείων του διεθνούς ινστιτούτου υγείας, σημειώνεται ότι πρέπει να ενθαρρύνεται η πρόσληψη φρούτων και λαχανικών, λόγω της μεγάλης περιεκτικότητάς τους σε θρεπτικά συστατικά και αντιοξειδωτικά, τα οποία σε συνεργασία, προσφέρουν ένα υγιέστερο αποτέλεσμα (NIH, 2006).

Παχυσαρκία

Η παχυσαρκία, με βάση το δείκτη μάζας σώματος (Δ.Μ.Σ.) $>30\text{kg/m}^2$, αποτελεί έναν ανεξάρτητο παράγοντα για την εμφάνιση χρόνιας καρδιακής νόσου (Rashid et al., 2003). Αυτό, όμως, δεν ισχύει για άτομα μεγαλύτερα των 65 ετών. Σε αυτή την ηλικία οι πιο αξιόπιστοι δείκτες που συνδέονται άμεσα με την εμφάνιση της καρδιακής νόσου και τη θνησιμότητα, είναι η περίμετρος μέσης και ο λόγος περιμέτρου μέσης προς ισχία (Ellekjaer et al., 2001). Αντίθετα, σε μια προοπτική έρευνα παρατήρησης, άντρες με Δ.Μ.Σ. μεγαλύτερο του 30kg/m^2 , είχαν πέντε φορές μεγαλύτερο κίνδυνο για θάνατο από καρδιαγγειακά, σε σύγκριση με τα άτομα που είχαν Δ.Μ.Σ. μικρότερο από 23kg/m^2 (Baik et al., 2000). Σε έρευνα του 2006, υπολογίστηκε ότι ο σχετικός κίνδυνος για ανάπτυξη χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας είναι 3,44 σε παχύσαρκες γυναίκες και παράλληλα αναφέρει ότι ο κίνδυνος αυξάνεται κατά 27% με την αύξηση βάρους (4 με 10kg) (Li et al., 2006). Με βάση την περίμετρο μέσης, η σχετική αύξηση του κινδύνου για καρδιαγγειακά είναι 1,34 σε άτομα με περίμετρο μεγαλύτερη από 92,71 cm. Επιπλέον, άντρες με λόγο περιμέτρου μέσης προς ισχίο να πλησιάζει το 1, έχουν 50% μεγαλύτερο κίνδυνο για χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια, σε σύγκριση με τα άτομα που έχουν χαμηλότερο λόγο (Rexrode et al., 2001). Στις μέχρι σήμερα οδηγίες, αυτό που συστήνεται για το σωματικό βάρος, τη σύσταση σώματος και τη μέθοδο αξιολόγησής τους, σε σχέση με τον κίνδυνο εμφάνισης χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας και θανάτου από καρδιαγγειακό αίτιο, η περίμετρος μέσης και ο λόγος

μέσης προς ισχία αποτελούν καλύτερους προγνωστικούς δείκτες από το Δ.Μ.Σ., ειδικότερα σε άτομα μεγαλύτερα των 65 ετών (Van Horn et al., 2008).

Μεταβολικό Σύνδρομο

Το μεταβολικό σύνδρομο φαίνεται να έχει άμεση σχέση με την εμφάνιση καρδιαγγειακών νοσημάτων και όπως προέκυψε από μελέτη παρατήρησης, τα άτομα με μεταβολικό σύνδρομο είχαν 3-4 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να καταλήξουν από χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια (Lakka et al., 2002). Για τη διάγνωση του μεταβολικού συνδρόμου, το ATP III και ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας, έχουν συντάξει πίνακες διαγνωστικών κριτηρίων (Van Horn et al., 2008). Μια σημαντική παρατήρηση ήταν ότι ένα μεγάλο ποσοστό των ατόμων που πάσχουν από μεταβολικό σύνδρομο παρουσιάζουν παχυσαρκία (Ford et al., 2002) και αντίσταση στην ινσουλίνη (Greenland et al., 2003). Διατροφικά σχήματα όπως η Μεσογειακή Διατροφή (Panagiotakos et al., 2004, Pitsavos et al., 2003) και η δίαιτα DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) (Elmer et al., 2006), τα οποία προωθούν τη μεγάλη κατανάλωση φρούτων, λαχανικών, γαλακτοκομικών προϊόντων μειωμένα σε λιπαρά και προϊόντα ολικής άλεσης, φαίνεται να είναι αποτελεσματικά στην αντιμετώπιση και πρόληψη της νόσου (Van Horn et al., 2008). Σύμφωνα με τις τελευταίες αναφορές διάφορων συνδέσμων (American Heart Association, National Heart, Lung, and Blood Institute, and American Diabetes Association), προτείνεται η κατανάλωση άφθονης ποσότητας φρούτων και λαχανικών, η μείωση του σωματικού βάρους κατά 7-10% από το αρχικό και η καθημερινή φυσική δραστηριότητα για τουλάχιστον 30 λεπτά τη μέρα (Van Horn et al., 2008).

Υπέρταση

Ένα ποσοστό 80-90% των ατόμων που πάσχουν από χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια εμφανίζουν αυξημένη αρτηριακή πίεση (Greenland et al., 2003). Έτσι, προκύπτει η αναντίρρητη ανάγκη αντιμετώπισης της αρτηριακής υπέρτασης. Οι οδηγίες για την αντιμετώπισή της συμπεριλαμβάνουν την εφαρμογή του διατροφικού πλάνου Μεσογειακής Διατροφής με την παράλληλη μείωση της κατανάλωσης νατρίου ή την εφαρμογή της δίαιτας DASH (Van Horn et al., 2008).

1.1. Ο ρόλος των πολυακόρεστων ΛΟ στην καρδιαγγειακή νόσο

Μια ομάδα λιποειδών που μελετάται αρκετά τα τελευταία χρόνια είναι τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα και πιο συγκεκριμένα τα ωμέγα-3 λιπαρά. Η Αμερικανική Καρδιολογική Εταιρία το 2002 στις οδηγίες της, συστήνει τη δοσολογία ενός γραμμαρίου ωμέγα-3 καθημερινά σε ασθενείς με προηγούμενο έμφραγμα του μυοκαρδίου (Kris-Etherton et al., 2002). Η ίδια Εταιρία, το 2011, συστήνει την κατανάλωση 2-4γρ. ωμέγα-3 καθημερινά σε ασθενείς, με σκοπό τη μείωση των τριγλυκεριδίων (Miller et al., 2011). Έχει αναφερθεί ότι η κατανάλωση 2γρ. ωμέγα-3 καθημερινά και συγκεκριμένα το εικοσαπενταενοϊκό (eicosapentaenoic acid - EPA 20:5ω-3) και το δοκοσαεξαενοϊκό οξύ (docosahexaenoic acid - DHA 22:6ω-3), είχε ως αποτέλεσμα τη στατιστικά σημαντική μείωση του TNF-α, της IL-6 και του εγκεφαλικό νατριοδιουρητικό πεπτίδιο σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια (Zhao et al., 2009). Η περιεκτικότητα των ιστών σε ωμέγα-3 υπολογίζεται με βάση το ποσοστό της μεμβράνης των ερυθροκυττάρων σε αυτά τα λιπαρά (Harris et al., 2004). Όπως αναφέρει ο Harris, σε μια ανασκόπησή του, με την αύξηση των ωμέγα-3 πάνω από 4%, παρουσιάζεται μια στατιστικά σημαντική μείωση στον κίνδυνο εμφάνισης ξαφνικού καρδιακού θανάτου (Harris, 2008).

Τα ωμέγα-3 λιπαρά οξέα είναι πολυακόρεστα λιπαρά με περισσότερους από έναν διπλούς δεσμούς στην ανθρακική αλυσίδα τους. Στην ίδια κατηγορία κατατάσσονται και τα ωμέγα-6 λιπαρά οξέα. Τα λιπαρά αυτά έχουν πάρει τα ονόματα ωμέγα-3 και ωμέγα-6 λόγω της θέσης που απαντάται ο πρώτος διπλός δεσμός στην αλυσίδα ανθράκων. Συγκεκριμένα, τα ωμέγα-3 έχουν το διπλό τους δεσμό στον άνθρακα 3 και τα ωμέγα-6 στον άνθρακα 6. Η κατηγορία των λιπαρών αυτών δε συντίθεται από τον άνθρωπο, καθώς δεν υπάρχουν εκείνα τα απαραίτητα ένζυμα για τη σύνθεσή τους. Για το λόγο αυτό ονομάζονται απαραίτητα λιπαρά οξέα. Μέσα από την ανασκόπησή τους, η Helen και οι συνεργάτες της, αναδεικνύουν τη σημαντικότητα αυτών των λιπαρών για τον άνθρωπο. Κλείνοντας, σημειώνεται ότι η κατανάλωση των απαραίτητων αυτών λιπαρών, γίνεται είτε από τη φυσική τους προέλευση, είτε από τεχνίτες πηγές ή ακόμα και από τον εμπλουτισμό τροφίμων με αυτά (Roche, 1999).

Το λινολεϊκό οξύ (18:2ω-6) αποτελεί ένα λιπαρό της κατηγορία των ω-6. Οι κύριες πηγές προέλευσής του είναι οι φυτικές τροφές και αποτελεί το πρόδρομο μόριο για την παραγωγή του αραχιδονικού οξέος (arachidonic acid - AA, 20:4ω-6). Στις φυτικές τροφές υπάρχει σε αφθονία και το α-λινολενικό οξύ (α-linolenic acid- ALA, 18:3ω-3), το οποίο συγκαταλέγεται στην κατηγορία των ωμέγα-3 και αποτελεί το ευκολότερα διαθέσιμο πολυακόρεστο λιπαρό οξύ της κατηγορίας του. Οι κυριότερες φυτικές τροφές που περιέχουν το ALA είναι κάποια φυτικά έλαια

όπως το λάδι λιναρόσπορου, σόγιας και κανόλας (ελαιοκράμβης). Το ανθρώπινο σώμα αν και έχει την ικανότητα να επιμηκύνει την αλυσίδα του ALA, μετατρέποντας το σε EPA (20:5ω-3) ή ακόμα σε DHA (22:6ω-3) (Jump, 2002), όπως παρατηρήθηκε σε μία έρευνα παρέμβασης σε έξι άντρες, το ποσοστό που τελικά μετατρέπεται σε αυτά είναι 1-5% σε EPA και 0,1% σε DHA (Burdge et al., 2002), ενώ το ποσοστό μειώνεται ακόμα περισσότερο σε άτομα που ακολουθούν διατροφή Δυτικού τύπου πλούσια σε ωμέγα-6 (Gerster, 1998). Τα EPA και τα DHA βρίσκονται σε μεγάλες ποσότητες στο λίπος των ψαριών, ενώ πηγή των DHA αποτελούν και τα αυγά, το μητρικό γάλα και τα φύκια (Jump, 2002). Το AA και το EPA αποτελούν υποστρώματα της κυκλοξυγενάσης και της λιποξυγενάσης, ένζυμα που συμβάλλουν στο σχηματισμό των εικοσανοειδών (Simopoulos, 1999).

Οι πιο πάνω ομάδες απαραίτητων λιπαρών οξέων (ωμέγα-3 και ωμέγα-6) και οι μεταβολίτες τους συμβάλλουν στην κυτταρική ομοιόσταση (Wijendran et al., 2004). Σημαντική είναι και η αναλογία της προσλαμβανόμενης ποσότητας των δύο. Η επιθυμητή αναλογία κυμαίνεται από 1-4:1, με τα ωμέγα-6 να υπερέχουν των ωμέγα-3 (Simopoulos, 1999, Gebauer et al., 2006). Η αναλογία αυτή στις αναπτυγμένες χώρες ανέρχεται στα 20-30:1. Αυτή η αναλογία αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου ανάπτυξης καρδιακής ανεπάρκειας (Robinson, 2006). Ένα κλασικό άρθρο του 2004, καταλήγει στο ότι η ισορροπία μεταξύ των διαφόρων κατηγοριών των λιπαρών οξέων είναι σημαντική στην υποστήριξη της καρδιαγγειακής λειτουργίας. Επίσης, αναφέρει ότι τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα με περισσότερους από 20 άνθρακες στο μόριό τους, συμβάλλουν σε μεγάλο βαθμό στη λειτουργία των κυττάρων, όχι μόνο ως συστατικό των κυτταρικών μεμβρανών, αλλά και ως μέσο μετάδοσης μηνυμάτων και στη ρύθμιση της γονιδιακής έκφρασης (Nakamura et al., 2004).

1.1.1. Ωμέγα-3 και σύνθεση τριγλυκεριδίων (ΤΓ)

Είναι πλέον αποδεκτό ότι η καθημερινή πρόσληψη 1γρ. ωμέγα-3 ή και περισσότερη, έχει σαν αποτέλεσμα τη μείωση των ΤΓ, τόσο σε ζώα (Harris, 1997), όσο και στον άνθρωπο (Harris, 1997, Harris et al., 1997). Μάλιστα, σε μια συστηματική ανασκόπηση, ο Harris το 1997, έδειξε ότι η πρόσληψη 3-4γρ. ωμέγα-3 καθημερινά, μείωσε τα ΤΓ κατά 25-35%, με τη μεγαλύτερη μείωση να παρατηρείται σε άτομα με αυξημένα επίπεδα των ΤΓ. Παράλληλα, παρατηρήθηκε μερική αύξηση της χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (low-density lipoprotein-LDL) κατά 5-10% και της υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (high density lipoprotein-HDL) κατά 1-3%

(Harris, 1997). Αντίθετα με τον Harris, σε μια διπλά τυφλή έρευνα, άτομα με καρδιακή ανεπάρκεια, τα οποία κατανάλωναν δύο ή και περισσότερες φορές ψάρι, είχαν στατιστικά λιγότερα επίπεδα HDL και LDL χοληστερόλης (Masson et al., 2013). Μέσα από μια σειρά ερευνών ο Jacobson καταλήγει στο συμπέρασμα ότι για κάθε 1γρ. ωμέγα-3 που καταναλώνεται, τα ΤΓ μειώνονται κατά 8 mg/dL (Jacobson, 2008).

Έχουν προταθεί αρκετοί μηχανισμοί με τους οποίους τα ωμέγα-3 συμβάλλουν στη μείωση των τριγλυκεριδίων. Αρχικά, τα EPA και DHA μειώνουν την ηπατική σύνθεση των τριγλυκεριδίων, επιβραδύνοντας την ηπατική έκφραση του mRNA, το οποίο συνθέτει το SREBP-1c (sterol regulatory element-binding protein). Το SREBP-1c είναι ένζυμο που ρυθμίζει τη σύνθεση της ακετυλ-CoA καρβοξυλάσης 1 και της συνθετάσης των λιπαρών οξέων, απαραίτητων ενζύμων για τη σύνθεση λιπαρών οξέων (Jump et al., 2005, Le Jossic-Corcos et al., 2005, Zaima et al., 2006). Επιπρόσθετα, σε έρευνα σε ποντίκια, φάνηκε ότι η μεγάλη κατανάλωση DHA και EPA αύξησε το ρυθμό της β-οξειδωσης στα υπεροξειδιοσώματα και στα μιτοχόνδρια, με αποτέλεσμα τη μείωση του υποστρώματος για την παραγωγή ΤΓ στο ήπαρ (Harris et al., 2006). Η έκφραση των γονιδίων που εμπλέκονται στη β-οξειδωση, διεγείρεται από έναν πρωτεϊνικό υποδοχέα των υπεροξειδιοσωμάτων (peroxisome proliferator-activated receptor alpha - PPARα) (Jump et al., 2005), ο οποίος ενεργοποιείται από τα ωμέγα-3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα (Xu et al., 1999). Ο PPARα διεγείρει την έκφραση του γονιδίου που παράγει την λιποπρωτεϊνική λιπάση, ένζυμο το οποίο ξεκινά τη διάσπαση των λιπαρών οξέων για την έναρξη της β-οξειδωσης (Jump et al., 2005). Με την προώθηση της διάσπασης των λιπαρών οξέων μειώνονται τα επίπεδά τους στα ηπατοκύτταρα, με αποτέλεσμα το υπόστρωμα που θα αποτελούσε τη βάση για την παραγωγή των VLDL, να είναι μειωμένο κι έτσι έμμεσα να μειώνονται και τα επίπεδα της VLDL στον ορό (Khan et al., 2002). Ακόμα, ο PPARα, εκτός από το ήπαρ, συναντάται και σε άλλους ιστούς, όπως στην καρδιά, στα νεφρά, στο λιπώδη και μυϊκό ιστό (Tyagi et al., 2011). Με τη διέγερση του PPARα από τα ωμέγα-3 στους ιστούς, γίνεται δέσμευση λιπαρών οξέων από την VLDL ορού, μειώνοντας τα επίπεδά της (Khan et al., 2002). Με τη διέγερση της οικογένειας των πρωτεϊνικών υποδοχέων PPAR από τα ωμέγα-3, η συμπληρωματική χορήγησή τους θα είχε σαν αποτέλεσμα την αύξηση της οξειδωσης των λιπαρών οξέων στην καρδιά, επιβραδύνοντας την αλλοίωση της λειτουργικότητας των μιτοχονδρίων της και την κατάπτωση στο ρυθμό οξειδωσης των λιπαρών, δύο επιπλοκές που είναι συχνές σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Μέσα από μια σειρά ερευνών, διαπιστώθηκε ότι αυτό δεν ισχύει για το μυοκάρδιο, καθώς τα επίπεδα του υποδοχέα είναι τα ίδια σε ασθενείς αλλά και μη. Αυτό που διαφέρει σε κάθε περίπτωση είναι η

μειωμένη έκκριση συμπαραγόντων που επιταχύνουν τη δράση του γονιδιόματος αυτού (Lei et al., 2004, Osorio et al., 2002, Stanley et al., 2005, Sack et al., 1996, Davila-Roman et al., 2002). Έτσι, μέσα από τα ανωτέρω, φαίνεται ότι ο καρδιοπροστατευτικός μηχανισμός των EPA και DHA δεν επιτυγχάνεται μέσω της ενεργοποίησης του PPAR (Duda et al., 2009).

Ένας άλλος πιθανός καρδιοπροστατευτικός μηχανισμός δράσης των EPA και DHA είναι η απομάκρυνση των ελεύθερων λιπαρών οξέων από την κυκλοφορία. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα τη μείωση του υποστρώματος που θα επιστρέψει στο ήπαρ για επανεστεροποίηση και παραγωγή ΤΓ (Duda et al., 2007, Duda et al., 2009). Μέσα από τους πιο πάνω μηχανισμούς που περιγράφονται, είναι κατανοητό ότι τα ωμέγα-3 και συγκεκριμένα τα EPA και DHA συμβάλλουν στο μεταβολισμό των ΤΓ, μέσω της ενεργοποίησης γονιδίων που εκφράζουν ένζυμα, τα οποία έχουν στόχο τη μείωση των ΤΓ από τον ορό του αίματος, αλλά και την οξείδωσή τους.

Ο μηχανισμός που φαίνεται να επηρεάζεται θετικά από τη χορήγηση των EPA και DHA είναι η διατήρηση της λειτουργικότητας των μιτοχονδρίων της καρδιάς, όπως επίσης και το γεγονός ότι συνεχίζεται η παραγωγή ATP. Η δράση αυτή των ωμέγα-3 αποτέλεσε συμπέρασμα μιας σειράς ερευνών σε ποντίκια, όπου μετά τη χορήγηση ιχθυελαίου, ενώ η κατανάλωση οξυγόνου μειώθηκε, η αποτελεσματικότητα της αριστερής κοιλίας δεν αμβλύνθηκε, αλλά, αντίθετα, παρουσίασε μεγαλύτερη μηχανική αποτελεσματικότητα (Pepe et al., 2002, Pepe et al., 2007).

1.1.2. Αντιφλεγμονώδης δράση των ωμέγα-3

Όπως έχει ειπωθεί και στην εισαγωγή, η καρδιακή ανεπάρκεια έχει συσχετισθεί άμεσα με αυξημένα επίπεδα κυτοκινών και εικοσανοειδών (Pasini et al., 2008).

1.1.2.1. Παραγωγή εικοσανοειδών

Όπως καταδείχθηκε σε έρευνα του 2002, η αυξημένη κατανάλωση ακόρεστων trans λιπαρών οξέων έχει σαν αποτέλεσμα την αυξημένη εμφάνιση της ισομεριομένης trans μορφής του λινολεϊκού οξέος στην κυτταρική μεμβράνη, με αποτέλεσμα την αύξηση του κινδύνου εμφάνισης καρδιακών επιπλοκών. Παράλληλα, τα άτομα αυτά είχαν αυξημένα επίπεδα AA σε σύγκριση με τα άλλα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα (Lemaitre et al., 2002). Το AA, το οποίο αποτελεί υπόστρωμα της κυκλοοξυγενάσης (cyclooxygenases - COX), της λιποξυγενάσης (lipoxygenases - LOX) και του κυτοχρώματος P450 μεταβολίζεται σε προφλεγμονώδεις

παράγοντες, όπως προσταγλανδίνη 2 (prostaglandins-PGE₂), λευκοτριένια B₄ και C₄ (leukotrienes-LTB₄ και leukotrienes-LTC₄) και θρομβοξάνη 2 (thromboxane-TXA₂) (Jenkins et al., 2009). Από την άλλη, οι μεταβολίτες των EPA και DHA είναι λιγότερο φλεγμονώδεις. Σε αυτούς συμπεριλαμβάνονται η προσταγλανδίνη 3 (PGE₃), τα λευκοτριένια B₅ και C₅ (LTB₅ και LTC₅) και θρομβοξάνη 3 (TXA₃) (Lennie et al., 2013).

Ο Harris, σε έρευνά του, έδειξε ότι η συμπληρωματική χορήγηση EPA και DHA είχε σαν αποτέλεσμα την παράλληλη αύξηση των λιπαρών αυτών στον ορό σε χρόνιους καρδιοπαθείς ή μη (Harris et al., 2004). Επίσης, όπως έχει υπογραμμισθεί, η αύξηση των λιπαρών αυτών έχει σαν συνέπεια τη μείωση των ωμέγα-6 (Robinson, 2006). Αυτό παρατηρήθηκε και στην έρευνα του Harris το 2004, όπου τα επίπεδα των AA είχαν μειωθεί σημαντικά στο μυοκάρδιο (Harris et al., 2004). Με τη μείωση του AA από την κυτταρική μεμβράνη του μυοκαρδίου δεν υπάρχει αρκετό υπόστρωμα για παραγωγή των προφλεγμονωδών παραγόντων. Το πιο πάνω αποτέλεσμα επιβεβαιώθηκε σε πρόσφατη έρευνα, όπου η χορήγηση 1,75γρ. EPA/kg της δίαιτας και 2,2γρ. DHA/kg της δίαιτας είχε σαν αποτέλεσμα η αναλογία ωμέγα-3 προς ωμέγα-6 να είναι 1:3,4 με παράλληλη μείωση των φλεγμονωδών παραγόντων (LeBlanc et al., 2008). Μια άλλη παρατήρηση είναι ότι μερικοί προφλεγμονώδεις παράγοντες απομακρύνονται από τα ούρα κι όπως δικαιολογήθηκε από τον Duda και τους συνεργάτες του αυτό οφείλεται στη μείωση των επιπέδων του AA από την κυτταρική μεμβράνη (Duda et al., 2009). Η μείωση αυτών των προφλεγμονωδών εικοσανοειδών, πιθανόν να αποτελεί προστατευτικό μηχανισμό στην αντιμετώπιση της καρδιακής ανεπάρκειας (Duda et al., 2009).

1.1.2.2. Δράση έναντι προφλεγμονωδών κυτοκινών

Η καρδιακή ανεπάρκεια αποτελεί ένα πολυσυστημικό σύνδρομο, στο οποίο η συστηματική φλεγμονή αποτελεί παθολογικό αποτέλεσμα (Conraads et al., 2002). Οι προφλεγμονώδεις κυτοκίνες μπορούν να επηρεάσουν άμεσα ή έμμεσα παθολογικές καταστάσεις που επιδεινώνουν την καρδιακή ανεπάρκεια. Μερικές από αυτές είναι οι νευρο-ορμονικές διαταραχές, ο καταβολισμός διαφόρων ιστών, η κατακράτηση νατρίου και νερού και η δυσλειτουργία των κόλπων (Hedayat et al., 2010). Έτσι, γίνεται σαφές ότι η μείωση των προφλεγμονωδών παραγόντων αποτελεί στόχο για τη μείωση των συμπτωμάτων και των επιπλοκών που παρουσιάζονται στην καρδιακή ανεπάρκεια.

Σε διπλά τυφλή έρευνα απεδείχθη ότι η χορήγηση 8γρ. ιχθυελαίου για 18 εβδομάδες σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια μείωσε κατά 59% το ρυθμό παραγωγής του TNF-α και κατά 39% το ρυθμό παραγωγής της IL-1 (Mehra et al., 2006). Η σύνθεση των κυτοκινών ρυθμίζεται από το γονιδιακό μεταγραφέα - παράγοντα κάππα Β (nuclear transcription factor kappa B - NF-kB) (Valen et al., 2001), ο οποίος βρίσκεται σε διέγερση σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια (Wong et al., 1998, Matsumori et al., 2001). Σε έρευνα που έγινε σε κυτταρικό επίπεδο διαφάνηκε ότι τα EPA μειώνουν τη δράση του TNF-α mRNA, αναστέλλοντας τη φωσφορυλίωση του NF-kB που πραγματοποιείται από το λιποπολυσακχαρίτη (lipopolysaccharide - LPS) (Zhao et al., 2004) μέσω της διέγερσης του PPAR (Takano et al., 2000), αν και όπως παρουσιάστηκε μεταγενέστερα, αυτό δεν αποτελεί άμεσο καρδιοπροστατευτικό παράγοντα (Duda et al., 2009). Εξάλλου, εκτός από τα ωμέγα-3, έχει τονιστεί ότι και η αδιπονεκτίνη, η οποία είναι μειωμένη στα παχύσαρκα άτομα, μειώνει τη φωσφορυλίωσή του NF-kB (Ouchi et al., 2000).

1.1.3. Αδιπονεκτίνη

Η αδιπονεκτίνη, όπως παρατηρήθηκε μέσα από μια σειρά ερευνών, ασκεί προστατευτική δράση στην καρδιά, αλλά και στο κυκλοφορικό σύστημα (Shibata et al., 2004, Shibata et al., 2005, Pischon et al., 2004, Ouchi et al., 2006). Η έκφραση και η έκκρισή της γίνεται στο λιπώδη ιστό και ρυθμίζεται από τους υποδοχείς PPARγ και από τα επίπεδα των EPA και DHA, μέσω του μηχανισμού που συνδέει τα δύο τελευταία (Duda et al., 2007). Βέβαια, ο ακριβής μηχανισμός με τον οποίο ρυθμίζεται η έκκριση της αδιπονεκτίνης δεν έχει ανακαλυφθεί ακόμη. Παρά ταύτα, η μείωση των προφλεγμονωδών παραγόντων, η διέγερση της δράσης των μακροφάγων στο λιπώδη ιστό, ο φαύλος κύκλος της διέγερσης αυτής με τη δράση της ορμόνης, η βελτίωση της λειτουργικότητας της κυτταρικής μεμβράνης των λιποκυττάρων και η δράση τους στο σύστημα Golgi, είναι μερικοί από τους μηχανισμούς που έχουν προταθεί, αφού η υπόθεση ότι τα EPA αυξάνουν την έκφραση του mRNA της αδιπονεκτίνης έχει εγκαταλειφθεί μετά από έρευνα σε παχύσαρκα ποντίκια και σε ανθρώπους (Itoh et al., 2007). Παρ' όλα αυτά, σε πρόσφατη ανάλυση των αποτελεσμάτων της GISSI-HF, αν και αρχικά παρουσιάστηκε μια αμφίδρομη σχέση μεταξύ των επιπέδων EPA και των επιπέδων αδιπονεκτίνης, μετά από τη χορήγηση 1γρ. ωμέγα-3 καθημερινά, δεν υπήρξε κάποια περεταίρω βελτίωση στα επίπεδά της (Masson et al., 2013).

1.1.4. Καρδιακή ηλεκτροφυσιολογία

1.1.4.1. Καρδιακή συχνότητα

Σύμφωνα με μετα-ανάλυση του 2005, η κατανάλωση 3,5γρ. ωμέγα-3 τη μέρα μειώνει στατιστικά σημαντικά την καρδιακή συχνότητα κατά 1,6 παλμούς το λεπτό, σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Η περεταίρω ανάλυση που πραγματοποιήθηκε, έδειξε ότι τα άτομα που είχαν περισσότερους από 65 παλμούς το λεπτό, αυτοί μειώθηκαν κατά 2,6, ενώ, αντίθετα, άτομα που είχαν λιγότερους από 65 παλμούς, δεν παρουσίασαν κάποια στατιστικά σημαντική αλλαγή. Στη μετα-ανάλυση αυτή απώτερος σκοπός ήταν να ελεγχθεί η επίδραση των ωμέγα-3 στη μείωση της καρδιακής συχνότητας με στόχο την πρόληψη του ξαφνικού θανάτου. Μέσα από αυτή την έρευνα, όπως παρουσιάζεται και πιο πάνω, η καρδιακή συχνότητα βελτιώθηκε στατιστικά σημαντικά, ενώ, αντίθετα η συχνότητα εμφάνισης του αιφνίδιου θανάτου δε μειώθηκε (Mozaffarian et al., 2005).

Σε πρόσφατη διπλά τυφλή έρευνα η χορήγηση 1γρ. ωμέγα-3 για έναν χρόνο μείωσε την καρδιακή συχνότητα ηρεμίας στατιστικά σημαντικά ($p=0,04$), ενώ παράλληλα αύξησε κατά 6,2% το μέγιστο όγκο οξυγόνου και τη διάρκεια της άσκησης κατά 7,7% (Nodari et al., 2011).

1.1.4.2. Αρρυθμία

Η αρρυθμία αποτελεί έναν συνεχώς αυξανόμενο παράγοντα κινδύνου που οδηγεί στο θάνατο, στη θρομβοεμβολή και επηρεάζει την ποιότητα ζωής (Healey et al., 2012). Στα συμπεράσματα της έρευνας GISSI-Prevenzione αναφέρεται ότι η μείωση των ποσοστών ξαφνικού θανάτου σε άτομα που είχαν παρουσιάσει στο παρελθόν έμφραγμα του μυοκαρδίου πιθανόν να οφείλεται στη δράση των ωμέγα-3 έναντι των αρρυθμιών (GISSI-Prevenzione, 1999). Η δράση τους έναντι των αρρυθμιών, σύμφωνα με έρευνα, βασίζεται στην επίδρασή τους στην ανταλλαγή ιόντων στην μεμβράνη των κυττάρων της καρδιάς (Leaf et al., 2008). Η ρύθμιση της ηλεκτρικής και μηχανικής λειτουργίας των κυττάρων της καρδιάς έχει σαν αποτέλεσμα την αντιμετώπιση των αρρυθμιών. Πιθανολογείται ότι ένας μηχανισμός δράσης των ωμέγα-3 είναι η σταθεροποίηση της ηλεκτρικής δραστηριότητας των μυοκυττάρων, μειώνοντας την τάση που αναπτύσσεται στην αριστερή κοιλία κατά τη διαστολική φάση του καρδιακού κύκλου. Παράλληλα, μειώνει τη διάρκεια του καρδιακού κύκλου και τη συχνότητα των καρδιακών παλμών. Συγκεκριμένα, τα ωμέγα-3 καθυστερούν τη μεταφορά νατρίου από τον εξωκυττάριο χώρο προς τον ενδοκυττάριο,

διαδικασία η οποία αποτελεί την πρώτη φάση εκπόλωσης των κυττάρων της καρδιάς. Με αυτό τον τρόπο μειώνει τη συχνότητα του καρδιακού κύκλου. Επίσης, τα ωμέγα-3 βελτιώνουν τη λειτουργία του συστήματος που ρυθμίζει τη μεταφορά ασβεστίου προς τον ενδοκυττάριο χώρο, με αποτέλεσμα να αναστέλλεται η μεγαλύτερη εκπόλωση. Ακόμα, καθυστερούν τη λειτουργία δύο καναλιών μεταφοράς καλίου προς τον ενδοκυττάριο χώρο (κανάλι ταχείας και βραδείας μεταφοράς), τα οποία είναι υπεύθυνα για την ταχεία και βραδεία επαναπόλωση, ρυθμίζοντας έτσι το ρυθμό επαναπόλωσης των κυττάρων. Ένα άλλο σύστημα που φαίνεται να επηρεάζουν τα ωμέγα-3 είναι το κανάλι ανταλλαγής νατρίου/ασβεστίου. Ειδικά, φαίνεται να αναστέλλει την έκφραση του γονιδίου το οποίο είναι υπεύθυνο για την παραγωγή αυτού του καναλιού ανταλλαγής ιόντων, ο οποίος είναι αυξημένος σε άτομα με καρδιακή ανεπάρκεια και κολπική μαρμαρυγή. Από την ίδια έρευνα αποδείχθηκε ότι η χρόνια και σταθερή χορήγηση ωμέγα-3, σε σύγκριση με την παροδική ή την ενδοφλέβια χορήγηση, μείωσε τη διάρκεια της πόλωσης της καρδιάς, παρά το γεγονός ότι δεν είχε μειώσει το ρυθμό μεταφοράς ασβεστίου προς το κυτταρόπλασμα (Verkerk et al., 2006).

Η κολπική μαρμαρυγή αποτελεί μια παρατεταμένη αρρυθμία που εμφανίζεται σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια (Schnabel et al., 2009). Η ηλεκτρική αναδιαμόρφωση και δυσλειτουργία των κόλπων διευκολύνει την έναρξη και τη διατήρηση της αρρυθμίας (Camm et al., 2010). Με την απώλεια του ελέγχου της καρδιακής συχνότητας και ρυθμού, αλλά και τον κίνδυνο θρομβογένεσης, η κολπική μαρμαρυγή αποτελεί παράγοντα κινδύνου θρομβοεμβολής, μείωσης της ποιότητας ζωής, συχνής εισαγωγής στο νοσοκομείο και υψηλού ποσοστού θνησιμότητας (Schnabel et al., 2009). Έρευνα σε ποντίκια έδειξε ότι η χορήγηση ωμέγα-3 μείωσε την ηλεκτρική αναδιαμόρφωση της καρδιάς και έμμεσα μείωσε τον κίνδυνο αρρυθμιών και εμφάνισης της κολπικής μαρμαρυγής (Laurent et al., 2008). Η θετική αυτή δράση των ωμέγα-3 δεν επιβεβαιώθηκε σε δύο έρευνες, και όπως αναφέρουν οι ερευνητές στα συμπεράσματά τους, το πιθανό αίτιο αυτού του αποτελέσματος είναι η μικρή δοσολογία που δόθηκε (1γρ. ωμέγα-3 ημερησίως) (Aleksova et al., 2013, Macchia et al., 2013). Παρ' όλα αυτά, σε μια επιδημιολογική μελέτη στην οποία συμμετείχαν ηλικιωμένα άτομα, παρατηρήθηκε μια αντίθετη σχέση μεταξύ της αυξημένης πρόσληψης ωμέγα-3 και της εμφάνισης αρρυθμιών (Wu et al., 2012). Βέβαια, τα αποτελέσματα διαφόρων μετα-αναλύσεων που αφορούν στην επίδραση των συμπληρωμάτων ωμέγα-3 στην εμφάνιση κολπικής μαρμαρυγής σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια είναι αμφιλεγόμενα (Aleksova et al., 2013).

Παρά ταύτα, σε δύο έρευνες, η αλλαγή της αναλογίας ωμέγα-3 και ωμέγα-6 στην κυτταρική μεμβράνη είχε σαν αποτέλεσμα τη μείωση των μεταβολιτών των ωμέγα-6, συμπεριλαμβανομένης της θρομβοξάνης A2 και των προσταγλαδινών F2, παράγοντες οι οποίοι έχουν κατηγορηθεί για την εμφάνιση αρρυθμιών (Sugden et al., 1995, Tyagi et al., 2011).

Μια υπόθεση που έγινε σε δημοσιεύσεις του Lee και των συνεργατών του, όπως επίσης και του Anand, αναφέρει ότι τα ωμέγα-3 πιθανόν να συμβάλλουν στη ρύθμιση του αυτόνομου νευρικού συστήματος (Lee et al., 2008, Anand et al., 2008). Αυτό επιβεβαιώνεται και μέσα από μερικές έρευνες που μελέτησαν την επίδραση των ωμέγα-3 στη μεταβλητότητα της καρδιακής συχνότητας (HRV-heart rate variability), παράγοντα κινδύνου για αιφνίδιο καρδιακό θάνατο (Levantesi et al., 2010). Τα ωμέγα-3 ως συστατικό της κυτταρικής μεμβράνης έχουν συσχετιστεί θετικά με την HRV (Christensen et al., 1997), καθώς η συμπληρωματική χορήγησή τους, δοσολογίας 5,2γρ. τη μέρα για τρεις μήνες σε ασθενείς με προηγούμενο έμφραγμα του μυοκαρδίου, αύξησε την HRV (Cawood et al., 2006). Σε άλλη έρευνα, ασθενείς με προηγούμενο έμφραγμα του μυοκαρδίου και δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας κατανάλωσαν 1,5γρ. ωμέγα-3. Στα αποτελέσματα παρατηρήθηκε βελτίωση στη ζώνη υψηλής συχνότητας όσον αφορά στην HRV. Συνολικά, όμως, η HRV δεν παρουσίασε κάποια βελτίωση (O'Keefe et al., 2006). Σε αντίθεση με τα θετικά αποτελέσματα των προηγούμενων ερευνών, δύο έρευνες σε ασθενείς με υπέρταση και σε ασθενείς με προηγούμενο έμφραγμα του μυοκαρδίου, όπου χορηγήθηκαν 1γρ. και 3γρ. ωμέγα-3 αντίστοιχα, δεν παρουσιάστηκε κάποια βελτίωση στην HRV (Hamaad et al., 2006, Russo et al., 1995).

Παρ' όλα αυτά, θεωρητικά, η εξωγενής χορήγηση ωμέγα-3 σε ιστούς που προηγουμένως είχαν μειωμένα επίπεδα (<0,75γρ.), θα αναδείξει τη δράση των ωμέγα-3 κατά της αρρυθμίας, χωρίς βέβαια κάποια περεταίρω βελτίωση με την κατανάλωση μεγαλύτερης ποσότητας (Mozaffarian et al., 2006). Αυτή η υπόθεση μπορεί να εξηγήσει γιατί η συμπληρωματική χορήγηση ωμέγα-3 είναι ικανή να μειώσει τον κίνδυνο για θανατηφόρα επεισόδια από αρρυθμία σε ασθενείς με μειωμένα επίπεδα ωμέγα-3 και καρδιακή ανεπάρκεια (Tavazzi et al., 2008).

1.1.5. Αιμοδυναμική της καρδιάς

1.1.5.1. Καρδιακή λειτουργία

Μέσα από στοιχεία, αναδεικνύεται ότι η χορήγηση ωμέγα-3 συμβάλλει θετικά στη συστολική και διαστολική λειτουργία. Τα αποτελέσματα μιας πειραματικής μελέτης καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι η χορήγηση ωμέγα-3 επηρέασε θετικά την ινοτροπίνη, παράγοντα σημαντικό για αποδοτικότερη συστολή και διαστολή της καρδιάς (Vargiu et al., 2008). Επιπλέον, η πρόσληψη EPA και DHA φαίνεται να παρεμποδίζει την αλλαγή της ισομορφής της μυοσίνης βαριάς αλύσου από α σε β, σε επίπεδο mRNA, αλλαγή που παρατηρείται σε άτομα με καρδιακή ανεπάρκεια και υπερτροφία της αριστερής κοιλίας (Duda et al., 2009). Μια άλλη δράση των ωμέγα-3 είναι η μείωση της συχνότητας εμφάνισης καρδιακής προσβολής, λόγω της βελτίωσης του ρυθμού μεταφοράς αίματος από τον αριστερό κόλπο στην αριστερή κοιλία. Σε δύο πρόσφατες έρευνες διαφάνηκε ότι η χρόνια συμπληρωματική χορήγηση ωμέγα-3 σε αθλητές (Peoples et al., 2008) και σε άτομα με καρδιακή ανεπάρκεια, μείωσε τον καρδιακό ρυθμό και την πρόσληψη οξυγόνου κατά τη διάρκεια της άσκησης, χωρίς να επηρεάσει την απόδοσή τους (Nodari et al., 2011). Το αποτέλεσμα αυτό εξηγεί τη βελτίωση της παραγωγής και χρησιμοποίησης της ενέργειας από το μυοκάρδιο, η οποία επιτυγχάνεται με τη χορήγηση των λιπιδίων (Peoples et al., 2008). Το ίδιο αποτέλεσμα αναδύθηκε και σε πειραματική έρευνα, όπου παρατηρήθηκε αύξηση της αποδοτικότητας στη χρήση του οξυγόνου από την καρδιά και στους σκελετικούς μύες μετά τη συμπληρωματική χορήγηση των ωμέγα-3. Όπως δικαιολογούν οι ερευνητές, η αποδοτικότητα αυτή οφείλεται στη βελτίωση της λειτουργικότητας της μεμβράνης των μιτοχονδρίων, με παράλληλη βελτίωση της παραγωγής ATP (Pepe et al., 2002, Pepe et al., 2007). Ένας άλλος παράγοντας που επιβεβαιώνει ότι τα ωμέγα-3 συμβάλλουν θετικά στην παραγωγικότητα των μυοκυττάρων σε ATP είναι η ενεργοποίηση του PPAR και η έκκριση ενζύμων που συμβάλλουν στην β-οξειδωση των λιπαρών οξέων. Παράλληλα, η δράση αυτή έχει σαν αποτέλεσμα την παρεμπόδιση της αύξησης της τάσης της διαστολής και της συστολής της αριστερής κοιλίας (Duda et al., 2009).

1.1.5.2. Αρτηριακή Πίεση

Η δράση των ωμέγα-3 ως παράγοντας μείωσης της αρτηριακής πίεσης διαφάνηκε σε μετα-ανάλυση του 2002. Συγκεκριμένα, στη μετα-ανάλυση αυτή, συμπεριλήφθησαν 50 έρευνες από τις οποίες οι 28 ήταν διπλά τυφλές. Τα άτομα ήταν παχύσαρκα και τα μισά από αυτά είχαν αυξημένη αρτηριακή πίεση. Τα αποτελέσματα μετά από την απόρριψη των ερευνών, οι οποίες δεν ήταν τυφλές, έδειξαν ότι η συμπληρωματική χορήγηση 4,4γρ. ωμέγα-3 τη μέρα για διάστημα εννιά εβδομάδων μείωσε τη συστολική αρτηριακή πίεση (Σ.Α.Π.) κατά 1,71mmHg και τη

διαστολική αρτηριακή πίεση (Δ.Α.Π.) κατά 1,45mmHg. Ακόμα, μέσα από αυτή τη μετα-ανάλυση παρατηρήθηκε ότι μεγαλύτερη μείωση είχαν τα άτομα άνω των 45 ετών (Σ.Α.Π = 2,52mmHg vs 1,23mmHg και Δ.Α.Π. 2,34mmHg vs 0,92mmHg) και τα άτομα με υπέρταση (Σ.Α.Π = 4,03mmHg vs 0,32mmHg και Δ.Α.Π. 2,73mmHg vs 0,67mmHg) (Geleijnse et al., 2002).

Την αποτελεσματικότητα των ωμέγα-3 στη μείωση της Α.Π. επιβεβαιώνουν έρευνες που είχαν σαν υποκείμενα ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση (Toft et al., 1995, Bonaa et al., 1990), υπερτριγλυκεριδαιμία (Mackness et al., 1994), υπερλιπιδαιμία (Grundt et al., 1995, Nordoy et al., 2001) και άτομα που είχαν υποβληθεί σε μεταμόσχευση καρδιάς, μειώνοντας τη συστολική και τη διαστολική Α.Π. στατιστικώς σημαντικά μετά από χορήγηση 2-6γρ. ωμέγα-3 ημερησίως. Η δράση αυτή πιθανόν να προέρχεται από τη βελτίωση της λειτουργίας του αρτηριακού-αγγειακού συστήματος. Ειδικά, η αντιμετώπιση της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας (Matsumoto et al., 2009), η μείωση της συστηματικής αγγειακής αντίστασης (Mozaffarian et al., 2006) πιθανόν με την εγκαθίδρυση της παραγωγής νιτρικού οξειδίου (Omura et al., 2001), η μείωση της αγγειοσυσταλτικής απόκρισης στη νορεπινεφρίνη και στην αγγειοτενσίνη II (Mori et al., 2000), η βελτίωση της αγγειακής τυχωματικής ενδοτικότητας (McVeigh et al., 1994) και η ενίσχυση της αγγειοδιασταλτικής απόκρισης (Mori et al., 2000), έχουν προταθεί ως οι πιθανοί μηχανισμοί με τους οποίους τα ωμέγα-3 μειώνουν την Α.Π..

Από την άλλη βέβαια, υπάρχουν και έρευνες που δεν κατάφεραν να αναδείξουν τη δράση των ωμέγα-3 στη μείωση της Α.Π.. Παράδειγμα αποτελεί η έρευνα OMACOR, όπου σε ασθενείς με προηγούμενο έμφραγμα του μυοκαρδίου η χορήγηση 1γρ. ωμέγα-3 δεν παρουσίασε κάποια στατιστικά σημαντική αλλαγή στις τιμές της Α.Π. (Hamaad et al., 2006). Παρόμοια αποτελέσματα είχε και μια παλαιότερη έρευνα, όπου η χορήγηση 3γρ. ωμέγα-3 δεν κατάφερε να βελτιώσει την Α.Π. σε ασθενείς με ήπια υπέρταση (Russo et al., 1995).

1.1.6. Ενδοθηλιακή λειτουργία

Η ισορροπία του ενδοθηλίου, η οποία προέρχεται από τη χαλάρωση των αγγείων και τους παράγοντες οι οποίοι προωθούν την ομοιοστάση των αγγείων και τον τόνο των λείων μυϊκών ινών των αγγείων αποτελεί κρίσιμο σημείο. Το ενδοθήλιο, απελευθερώνοντας νιτρικά οξείδια (NO -nitric oxide) προωθεί την αγγειοδιαστολή, παρεμποδίζει τη φλεγμονή, τη θρόμβωση και τον πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών ινών των αγγείων. Επιπρόσθετα, το NO ανταγωνίζεται

τη δράση αγγειοσυσταλτικών παραγόντων όπως είναι η αγγειοτενσίνη II και η ενδοθελίνη 1. Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία είναι μια παθολογική κατάσταση που εμφανίζεται μετά από την ανισορροπία των διαστολικών και συσταλτικών παραγόντων. Με τη σειρά της, η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, αποτελεί πηγή κινδύνου για αθηροσκλήρωση. Παράλληλα, και άλλες παθολογικές καταστάσεις οι οποίες αποτελούν πηγή αθηροσκλήρωσης όπως η υπέρταση, ο διαβήτης και η υπερχοληστεριναιμία, συσχετίζονται άμεσα με την ενδοθήλια δυσλειτουργία (Levantesi et al., 2010).

Λίγες είναι οι έρευνες που έχουν ασχοληθεί με την επίδραση των ωμέγα-3 στην αγγειοδιασταλτικότητα, επιδρώντας στην ενδοθήλια λειτουργία. Σε μια μονά τυφλή έρευνα με είκοσι εννέα υγιή άτομα όπου χωρίστηκαν σε τρεις ομάδες, δόθηκε συμπλήρωμα με EPA και DHA, συμπλήρωμα που περιείχε μόνο EPA, ενώ στην ομάδα ελέγχου χορηγήθηκε ελαιόλαδο. Μετρήθηκαν τα λιπίδια του αίματος, τα φωσφολιπίδια, το μονοξείδιο του αζώτου, τα επίπεδα κρεατινίνης και ουρίας ορού και ούρων. Στα αποτελέσματα, η απέκκριση των μεταβολιτών του NO αυξήθηκε στην ομάδα με το συμπλήρωμα EPA και DHA, ενώ αντίθετα, η ομάδα που κατανάλωνε μόνο το συμπλήρωμα με τα EPA δεν είχε τα ίδια αποτελέσματα. Όπως καταδεικνύει η έρευνα αυτή, με τη χορήγηση EPA και DHA αυξάνεται η παραγωγή του NO, μειώνεται η υποβάθμισή του και αυξάνεται η ευαισθησία του λείου μυϊκού ιστού (Harris et al., 1997). Παρόμοια αποτελέσματα υπήρξαν και σε πιο πρόσφατη έρευνα, στην οποία πραγματοποιήθηκε μέτρηση της αντίδρασης των περιφερικών αρτηριών μετά από έγχυση αγγειοσυσταλτικών ουσιών. Η έρευνα αυτή ήταν διπλά τυφλή με τους συμμετέχοντες να είναι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι τα ωμέγα-3 δεν είχαν κάποιο θετικό αποτέλεσμα μετά την έγχυση των συσταλτικών παραγόντων. Όμως, μετά από την έγχυση ακετυλοχολίνης, παρατηρήθηκε αύξηση της αιματικής ροής στο αντιβράχιο, αποτελώντας συναγωνιστή στην αγγειοδιαστολή στους ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια (Morgan et al., 2006).

Σε άτομα με υπερχοληστεριναιμία, η κατανάλωση 4γρ. ωμέγα-3 τη μέρα, αύξησε τη μέση διασταλτικότητα των αγγείων, οφειλόμενη στην ενδοθηλιακή βελτίωση, ενώ η χορήγηση αυτή δεν είχε επηρεάσει τη γενική διασταλτικότητα από άλλους παράγοντες (Goodfellow et al., 2000). Αντίθετα, σε είκοσι παιδιά με υπερλιπιδαιμία, η χορήγηση 1,2γρ. ωμέγα-3 για έξι εβδομάδες, ενώ είχε βελτιώσει την ενδοθηλιακή λειτουργία, είχε αυξήσει την ολική χοληστερόλη, την LDL χοληστερόλη και την HDL χοληστερόλη σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (Engler et al., 2004). Στη σύγχρονη έρευνα γίνεται προσπάθεια αναγνώρισης της ξεχωριστής δράσης των EPA

και των DHA. Έτσι, σε 59 υπέρβαρα άτομα με αυξημένα επίπεδα λιπιδίων έγινε χορήγηση 4γρ. EPA ή 4γρ. DHA ή 4γρ. ελαιολάδου (ομάδα ελέγχου). Στα αποτελέσματα αυτής της διπλά τυφλής έρευνας παρατηρήθηκε ότι μόνο τα άτομα που κατανάλωσαν DHA παρουσίασαν βελτίωση στην ανταπόκριση της ακετυλοχολίνης. Με αυτό το μηχανισμό, πιθανόν τα DHA να μειώνουν την καρδιακή συχνότητα, καθώς η ακετυλοχολίνη αποτελεί νευροδιαβιβαστή, ο οποίος μειώνει την καρδιακή συχνότητα. Επιπρόσθετα, τα DHA αύξησαν την ευαισθησία στο νιτροσιδηροκυανίδιο (Mori et al., 2000), το οποίο αποτελεί μόριο απελευθέρωσης NO (Friederich et al., 1995). Παράλληλα, μείωσε τη συσταλτική απόκριση της νορεπινεφρίνης (Mori et al., 2000). Μέσα από αυτό το μικρό αριθμό ερευνών, αποσαφηνίζεται ότι τα ωμέγα-3 συμβάλλουν θετικά στη βελτίωση της ενδοθηλιακής λειτουργίας, με το καλύτερο αποτέλεσμα να επιτυγχάνεται από τη χορήγηση DHA (Levantesi et al., 2010).

1.1.7. Επιδημιολογικές μελέτες και έρευνες παρέμβασης στον άνθρωπο

Όπως έχει αναφερθεί και προηγουμένως, η καρδιακή ανεπάρκεια δεν αποτελεί μια απλή ασθένεια, αλλά ένα πολύπαραγοντικό κλινικό σύνδρομο με αρκετούς αιτιολογικούς παράγοντες για την εμφάνισή του (Dickstein et al., 2008). Επίσης, όπως διαφαίνεται από τα πιο πάνω, τα EPA και DHA συμβάλλουν θετικά στην αντιμετώπιση αρκετών από αυτούς τους παθοφυσιολογικούς παράγοντες, συμπεριλαμβανομένης της μείωσης των τριγλυκεριδίων και των λιπιδίων του ορού, το μεταβολισμό της καρδιάς, τη λειτουργικότητα των μιτοχονδρίων, την αντιφλεγμονώδη δράση και τη λειτουργικότητα του ενδοθηλίου. Ο συνδυασμός αυτών των παθοφυσιολογικών μηχανισμών έχει σαν αποτέλεσμα την εμφάνιση και επιδείνωση της καρδιακής ανεπάρκειας. Αν και υπάρχουν αρκετά στοιχεία για την επίδραση των ωμέγα-3 σαν μόνη θεραπεία ή συνδυασμό για την πρόληψη της στεφανιαίας νόσου (Mozaffarian, 2008, GISSI-Prevezione, 1999), τα στοιχεία για την επίδρασή τους στην καρδιακή ανεπάρκεια είναι περιορισμένα.

Σε μια μεγάλη προοπτική έρευνα με ομάδα ελέγχου, δόθηκε εντολή σε μια ομάδα αντρών, οι οποίοι είχαν περάσει έμφραγμα του μυοκαρδίου, να αυξήσουν την κατανάλωση λιπαρών ψαριών. Τα αποτελέσματά της έδειξαν ότι η κατανάλωση ψαριού συσχετίστηκε στατιστικά σημαντικά με τη μείωση της θνησιμότητας από οποιοδήποτε αίτιο κατά 29% (Burr et al., 1989).

Σε προοπτική έρευνα παρατήρησης του 2005, όπου συμπεριλήφθησαν άτομα άνω των 65 ετών, έγινε σύγκριση της κατανάλωσης φρέσκου ψαριού (βραστού ή ψητού αλλά όχι τηγανιτού) και

της εμφάνισης καρδιακής ανεπάρκειας. Το συμπέρασμα ήταν ότι τα άτομα που κατανάλωναν περισσότερο ψάρι, παρουσίαζαν παράλληλα καλύτερο λιπιδαιμικό προφίλ και είχαν μικρότερο ποσοστό ανάπτυξης καρδιακή ανεπάρκεια. Συγκεκριμένα, μετά από δώδεκα χρόνια επανεξέτασης από τα άτομα που κατανάλωναν περισσότερες από τρεις φορές την εβδομάδα ψάρι, μόνο το 1,9% είχε αναπτύξει τη νόσο σε σύγκριση με τα άτομα που κατανάλωναν λιγότερες από μία φορά ψάρι (2,9%). Παράλληλα, συσχετίστηκε η πρόσληψη EPA και DHA από τη διατροφή και βρέθηκε ότι τα άτομα που προσλάμβαναν περισσότερο από 487mg τη μέρα είχαν 37% λιγότερο κίνδυνο ανάπτυξης της νόσου. Αντίθετα, η κατανάλωση τηγανιτού ψαριού περισσότερο από μία φορά την εβδομάδα, συσχετίστηκε με 42% μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης της νόσου. Συμπερασματικά, ο συγγραφέας αναφέρει ότι η πρόσληψη 1-2 μερίδων ψαριού την εβδομάδα, πιθανόν να μειώνει τον κίνδυνο κατά 20% περίπου, ενώ η περεταίρω πρόσληψη (3 μερίδες/εβδομάδα), μειώνει τον κίνδυνο για ανάπτυξη καρδιακής ανεπάρκειας κατά 30% (Mozaffarian et al., 2005). Παρόμοια αποτελέσματα είχε και μεταγενέστερη έρευνα που πραγματοποιήθηκε στην Ιαπωνία με έναν μεγάλο αριθμό συμμετεχόντων. Σε αυτή την έρευνα δεν έγινε μόνο η σύγκριση της κατανάλωσης ψαριού και της εμφάνισης καρδιακής ανεπάρκειας, αλλά και η επίδραση των ωμέγα-3 από όλες τις πηγές. Από τα συμπεράσματα, φάνηκε ότι τα άτομα που κατανάλωναν σχεδόν καθημερινά ψάρι ή τρόφιμα με ωμέγα-3, είχαν 19% λιγότερο ποσοστό θνησιμότητας από καρδιαγγειακά αίτια, σε σύγκριση με τα άτομα που κατανάλωναν τα πιο πάνω 1-2 φορές το μήνα (Yamagishi et al., 2008).

Την ίδια χρονολογία (2005), ξεκίνησε μια ερευνητική προσπάθεια στην Ιταλία με το όνομα GISSI-prevenzione (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico-prevenzione). Σε αυτή την έρευνα, συμμετείχαν 11324 ασθενείς με προηγούμενο έμφραγμα του μυοκαρδίου. Τα άτομα χωρίστηκαν σε τέσσερις ομάδες. Στην πρώτη ομάδα δόθηκαν 850mgEPA και DHA, στη δεύτερη 200mg βιταμίνης E, στην τρίτη ομάδα και τα δυο συμπληρώματα και στην τέταρτη ένα εικονικό φάρμακο. Από τα αποτελέσματα παρατηρήθηκε ότι τα ωμέγα-3 μείωσαν το θάνατο και τα περιστατικά καρδιαγγειακών διαταραχών κατά 15%. Επίσης, μείωσαν τα ποσοστά των ξαφνικών θανατηφόρων επεισοδίων κατά 45%. Η μείωση αυτή ήταν περισσότερο εμφανής σε ασθενείς με δυσλειτουργία του αριστερού κόλπου (GISSI-Prevezione, 1999), υποστηρίζοντας τη θεωρία ότι τα ωμέγα-3 μειώνουν την αρρυθμία (Macchia et al., 2005).

Το 2008 πραγματοποιήθηκε μια έρευνα στην Ιαπωνία με έναν μεγάλο αριθμό συμμετεχόντων, με την πλειοψηφία τους να είναι γυναίκες. Στην έρευνα συμμετείχαν άτομα με

υπερχοληστεριναιμία, ανεξάρτητα από την ύπαρξη κάποιου άλλου νοσήματος. Μετά από τη χορήγηση 1,8γρ. EPA καθημερινά, τα άτομα με χρόνια καρδιακή δυσλειτουργία παρουσίασαν στατιστικά λιγότερα περιστατικά στεφανιαίου επεισοδίου κατά 15%. Σε μια περεταίρω ανάλυση, τα άτομα με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια, μειωμένα επίπεδα HDL και αυξημένα τριγλυκερίδια, παρουσίασαν μια στατιστικά σημαντική μείωση των στεφανιαίων επεισοδίων κατά 54%, σε σύγκριση με τα άτομα που είχαν φυσιολογικά επίπεδα HDL και τριγλυκεριδίων (Saito et al., 2008).

Την ίδια χρονολογία, δημοσιεύθηκε για πρώτη φορά μια μεγάλη, διπλά τυφλή, προοπτική έρευνα σε ασθενείς με διαγνωσμένη καρδιακή ανεπάρκεια. Η έρευνα αυτή πραγματοποιήθηκε στην Ιταλία όπου συμμετείχαν 31 κέντρα νοσηλείας με τους συμμετέχοντες να πλησιάζουν τους 7000. Η έρευνα GISSI-HF (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infartomiocardico – Heart Failure) αποτελεί μέχρι σήμερα τη μεγαλύτερη προοπτική έρευνα που μελέτησε την επίδραση των ωμέγα-3 στην αντιμετώπιση της καρδιακής ανεπάρκειας. Οι ασθενείς που συμμετείχαν ήταν άτομα με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια, τα οποία κατατάσσονταν στη δεύτερη μέχρι και την τέταρτη κατηγορία νοσηρότητας, σύμφωνα με το διαγνωστικό εργαλείο NYHA, ανεξάρτητα από το αίτιο εμφάνισης της νόσου. Χωρίστηκαν σε δύο ομάδες, όπου στην πρώτη ομάδα τα άτομα λάμβαναν 1γρ. ωμέγα-3 σε κάψουλα καθημερινά, το οποίο περιείχε EPA και DHA σε αναλογίες 45:55, ενώ η δεύτερη ομάδα έπαιρνε ένα εικονικό φάρμακο. Η διάρκεια της παρέμβασης ήταν 3,9 χρόνια. Το 94% των ατόμων ακολουθούσαν ήδη φαρμακευτική θεραπεία (αναστολείς του συστήματος ρενίνης - αγγειοτενσίνης, β-αναστολείς και σπιρονολακτόνης). Ο στόχος της έρευνας ήταν να ελέγξει την επίδραση των ωμέγα-3 στην καρδιακή θνησιμότητα ή την επανανοσηλεία λόγω καρδιακής δυσλειτουργίας, τον αιφνίδιο θάνατο, τη θνησιμότητα για οποιοδήποτε λόγο και την επανανοσηλεία λόγω καρδιακής ανεπάρκειας ή εμφράγματος του μυοκαρδίου. Τα αποτελέσματα κατέδειξαν ότι με την κατανάλωση αυτής της ποσότητας ωμέγα-3, 1 στα 56 άτομα θα αποφύγει το θάνατο από καρδιαγγειακά αίτια, ενώ 1 στα 44 άτομα δε θα επανανοσηλευτεί λόγω κάποιας καρδιακής διαταραχής σε διάστημα τεσσάρων ετών. Αυτό το αποτέλεσμα ήταν στατιστικά σημαντικό κι έτσι γίνεται κατανοητό ότι η χορήγηση ωμέγα-3 σε αυτή τη δοσολογία θα μειώσει τη θνησιμότητα κατά 1,8% και την επανανοσηλεία για καρδιακό αίτιο κατά 2,3% σε διάστημα τεσσάρων ετών. Ένα άλλο στατιστικά σημαντικό στοιχείο είναι η μείωση της επανανοσηλείας λόγω αρρυθμιών. Επιπλέον, παρατηρήθηκε μείωση των τριγλυκεριδίων. Βέβαια, όπως αναφέρουν οι ερευνητές στα συμπεράσματά τους, τα αποτελέσματα αυτά δεν ήταν τόσο εντυπωσιακά όσο αναμενόταν. Αυτό πιθανόν να οφείλεται

στο γεγονός ότι μεγάλη ομάδα των ατόμων ακολουθούσαν κάποια φαρμακευτική θεραπεία. Ένας άλλος παράγοντας που πιθανόν να επηρέασε τα αποτελέσματα ήταν η μικρή δοσολογία των ωμέγα-3 που δόθηκε (Tavazzi et al., 2008), αφού όπως αναφέρεται σε ένα κλασικό άρθρο του 2002 η ελάχιστη προσλαμβανόμενη ποσότητα των ωμέγα-3 είναι 1γρ. ημερησίως για υγιή άτομα (Kris-Etherton et al., 2002).

Από την άλλη, μια διπλά τυφλή έρευνα, που δημοσιεύθηκε το 2013, δεν κατάφερε να αναδείξει την προστατευτική δράση των ωμέγα-3 σε ασθενείς με καρδιαγγειακό κίνδυνο. Η έρευνα αυτή διήρκησε πέντε χρόνια. Οι ασθενείς που συμμετείχαν στην έρευνα ήταν άτομα με αυξημένο κίνδυνο για καρδιαγγειακά ή αθηροσκλήρωση, χωρίς την εμφάνιση προηγούμενου εμφράγματος του μυοκαρδίου. Μετά από πέντε χρόνια καθημερινής χορήγηση ενός γραμμαρίου ωμέγα-3, η θνησιμότητα και η νοσηρότητα δεν είχε μειωθεί στατιστικά σημαντικά, σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (Roncaglioni et al., 2013). Αυτό το αποτέλεσμα είναι αντίθετο με την έρευνα GISSI-HF (Tavazzi et al., 2008). Για αυτή τη διαφορά, πιθανόν να οφείλονται οι διαφορετικές διατροφικές συνήθειες των χωρών. Επίσης, η στατιστικά σημαντική μείωση των αρρυθμιών και των περιστατικών εμφράγματος του μυοκαρδίου που παρατηρήθηκε στην GISSI-HF, δε διαφάνηκε στην έρευνα αυτή. Πιθανολογείται ότι η διαφορά αυτή οφείλεται στο γεγονός ότι τα άτομα που συμπεριλήφθησαν στην έρευνα του 2013, λάμβαναν ήδη φαρμακευτική θεραπεία (Roncaglioni et al., 2013). Αρνητικά αποτελέσματα είχαν κι άλλες έρευνες, όπου οι συμμετέχοντες ήταν άτομα με προηγούμενο έμφραγμα του μυοκαρδίου (Kromhout et al., 2010, Rauch et al., 2010), άτομα με καρδιαγγειακά νοσήματα (Galan et al., 2010) και άτομα με διαβήτη ή υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης της νόσου (Bosch et al., 2012).

Μια πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση παρουσίασε τις ερευνητικές προσπάθειες που είχαν σκοπό την αναγνώριση της επίδρασης των ωμέγα-3 στην ανάπτυξη ή τη διατήρηση της καρδιακής ανεπάρκειας ή της μυοκαρδιοπάθειας. Από τις εννιά έρευνες (πίνακας 1), οι τέσσερις παρουσίασαν θετικά αποτελέσματα, ενώ οι υπόλοιπες αρνητικά. Η διαφορετικότητα στις έρευνες πιθανόν να προέρχεται από τα διαφορετικά πρωτόκολλα που χρησιμοποιήθηκαν (π.χ. διαφορετικός αριθμός ατόμων, δοσολογίας, διάρκειας κ.α.). Αυτό που θεωρείται δεδομένο, όπως αναφέρεται στο άρθρο, είναι η δράση των ωμέγα-3 στη μείωση των τριγλυκεριδίων και στην επίδρασή τους στην καρδιαγγειακή λειτουργία. Ακόμα και μετά από τα αντίθετα αποτελέσματα που παρατηρούνται μέσα από τις έρευνες, υπάρχουν ισχυρά στοιχεία για τη δράση των ωμέγα-3 στη μείωση της θνησιμότητας από καρδιαγγειακά αίτια, ειδικά σε άτομα με καρδιακή

ανεπάρκεια ή άτομα με προηγούμενο έμφραγμα του μυοκαρδίου. Συνεχίζοντας, υπογραμμίζεται ότι υπάρχουν αρκετά ερευνητικά ερωτήματα, αυτό όμως που δεσπόζει είναι το ποια θα είναι τα αποτελέσματα της ξεχωριστής χορήγησης EPA και DHA (Kimmig et al., 2013).

Πίνακας 1

Έρευνα	Χαρακτηριστικά ασθενών	Αριθμός συμμετεχόντων	Ημερήσια δοσολογία Π.Λ.Ο.	Αποτέλεσμα
Θετικά Αποτελέσματα				
DART	Άντρες μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου	2 033	350 EPA	Η θεραπεία συσχετίστηκε με 29% μείωση της θνησιμότητας
GISSI Prevenzione	Άντρες και γυναίκες μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου	11 324	850mg. EPA/DHA	Η θεραπεία μείωσε τη συχνότητα εμφάνισης Κ.Α.Ε. κατά 20%, την Κ.Α.Θ. κατά 30% και το Ξ.Θ. κατά 45%
JELIS	Υπερχοληστεριναιμικοί άντρες και γυναίκες, με ή χωρίς Κ.Α.Ν, που λαμβάνουν στατίνες	18 645	1 800mg. EPA	Η θεραπεία μείωσε κατά 19% την εμφάνιση Κ.Α.Ε
GISSI-HF	Άντρες και γυναίκες με καρδιακή ανεπάρκεια	6 975	850mg. EPA/DHA	Η θεραπεία μείωσε κατά 6% τον Κ.Α.Θ και την επανανοσηλεία
Αρνητικά Αποτελέσματα				
DART-2	Άντρες με στηθάγχη	3 114	430mg. EPA	Η θεραπεία συσχετίστηκε με την αύξηση του καρδιακού θανάτου και του Ξ.Θ.
AlphaOMEGA	Άντρες και γυναίκες μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου	4 837	400mg. EPA/DHA	Δεν είχε κάποια αλλαγή στα Κ.Α.Ε., στη Κ.Α.Θ και στις αρρυθμίες
OMEGA	Άντρες και γυναίκες μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου	3 851	840mg. EPA/DHA	Δεν είχε κάποια αλλαγή στα σοβαρά Κ.Α.Ε., στη θνησιμότητα και στο Ξ.Θ.
SU.FOL.OM3	Άντρες και γυναίκες μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου	2 501	600mg. EPA/DHA	Δεν είχε κάποια αλλαγή στα σοβαρά Κ.Α.Ε. και στη θνησιμότητα
ORIGIN	Άντρες και γυναίκες με διαταραχή στη γλυκόζη, με ή χωρίς Κ.Α.Ν	12 536	840mg. EPA/DHA	Δεν είχε κάποια αλλαγή στα σοβαρά Κ.Α.Ε., στη θνησιμότητα και στο Ξ.Θ.
Π.Λ.Ο.= πολυακόρεστα λιπαρά οξέα, Κ.Α.Ν= καρδιαγγειακά νοσήματα, Κ.Α.Ε.= καρδιαγγειακά επεισόδια, Κ.Α.Θ.= καρδιαγγειακή θνησιμότητα, Ξ.Θ.= ξαφνικός θάνατος				

Kimmig LM, Karalis DG. Do omega-3 polyunsaturated Fatty acids prevent cardiovascular disease? A review of the randomized clinical trials. *Lipid Insights*. 2013;16(6):13-20.

Σε μια διπλά τυφλή έρευνα που έγινε στη Βιέννη το 2010, σκοπός ήταν να ελεγχθεί η επίδραση 1γρ. και 4γρ. ωμέγα-3 αντίστοιχα στη μείωση των φλεγμονωδών κυτοκινών, στη βελτίωση της ενδοθήλια λειτουργίας, στη μείωση του ρυθμού αλλοίωσης της λειτουργικότητας του μυοκαρδίου και στη μείωση της θνησιμότητας. Από τα αποτελέσματα αναδείχθηκε ότι και οι δύο δοσολογίες είχαν βελτιώσει στατιστικά σημαντικά τη λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας, με καλύτερα αποτελέσματα να εμφανίζονται στην ομάδα που λάμβανε 4γρ. ωμέγα-3 (5,5% vs 2,5%). Επιπρόσθετα, η ομάδα που λάμβανε 4γρ. ωμέγα-3 παρουσίασε στατιστικά σημαντική βελτίωση των φλεγμονωδών παραγόντων, όπως και της λειτουργικότητας του ενδοθηλίου, κάτι που δε φάνηκε στην ομάδα που κατανάλωνε 1γρ. Όσον αφορά στη δράση των ωμέγα-3 σχετικά με τη μείωση της θνησιμότητας, δε βρέθηκε κάποια συσχέτιση και όπως αναφέρουν οι ερευνητές, αυτό πιθανόν να οφείλεται στη μικρή διάρκεια της παρέμβασης (Moertl et al., 2011b).

Μέσα από μια πληθυσμιακή μελέτη παρατήρησης σε άτομα με καρδιακή ανεπάρκεια για την επίδρασή της στην εμφάνιση αιφνίδιου θανάτου, παρατηρήθηκε ότι οι άντρες με υπερτροφία της αριστερής κοιλίας είχαν στατιστικά σημαντική θετική συσχέτιση με τον αιφνίδιο θάνατο. Ένα άλλο στοιχείο που αναφέρει η έρευνα Framingham, είναι ότι το 40%-50% των ατόμων με καρδιακή ανεπάρκεια καταλήγουν σε αιφνίδιο θάνατο, ο οποίος προσδιορίζεται ως ο θάνατος σε διάστημα μίας ώρας μετά την εμφάνιση των συμπτωμάτων (Kannel et al., 1988). Πολλές επιδημιολογικές μελέτες υποστηρίζουν ότι τα μακράς αλύσου ωμέγα-3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα που προέρχονται από τη θάλασσα, συμβάλλουν στη μείωση της καρδιαγγειακής θνησιμότητας. Η υπόθεση αυτή ενισχύεται από μελέτες που αποδεικνύουν ότι τα ωμέγα-3 μειώνουν τους δείκτες αρρυθμιών που δημιουργούνται από την υπερφόρτωση του μυοκαρδίου με ασβέστιο (Ca^{2+}) (London et al., 2007). Ένα κομμάτι της έρευνας GISSI-HF μέτρησε την επίδραση του συμπληρώματος ωμέγα-3 που δόθηκε στην αντιμετώπιση των αρρυθμιών. Μέσα από την έρευνα αυτή βρέθηκε μια τάση μείωσης των επεισοδίων αρρυθμίας στην ομάδα παρέμβασης, αλλά αυτό το αποτέλεσμα δεν ήταν στατιστικά σημαντικό. Όπως υποστηρίζουν οι ερευνητές, ο λόγος για τον οποίο το αποτέλεσμα δεν ήταν στατιστικά σημαντικό ίσως να είναι ο μικρός αριθμός των συμμετεχόντων σε αυτό το κομμάτι της έρευνας και ο μικρός αριθμός επεισοδίων αρρυθμίας που είχαν τα άτομα με αυξημένα επίπεδα ωμέγα-3 ορού (Finzi et al., 2011).

Μια μετανάλυση έδειξε ότι τα άτομα που προηγουμένως δεν ακολουθούσαν φαρμακευτική θεραπεία για την πρόληψη των αρρυθμιών, είχαν στατιστικά σημαντική μείωση της εμφάνισής μετά από τη θεραπεία με ωμέγα-3. Αυτό, όμως, δεν έγινε και στα άτομα που είχαν εισαχθεί ήδη για θεραπεία. Όπως καταγράφουν οι ερευνητές στα συμπεράσματά τους, η δεύτερη ομάδα δεν είχε κάποιο αποτέλεσμα, λόγω της βελτίωσης των φαρμάκων για την αρρυθμία που έγινε το 2004-2005. Παρ' όλα αυτά, η χορήγηση των ωμέγα-3 φαίνεται να έχει θετικά αποτελέσματα στην πρόληψη των αρρυθμιών, ειδικότερα σε άτομα με καρδιαγγειακά νοσήματα που δεν ακολουθούν κάποια φαρμακευτική θεραπεία για τις αρρυθμίες (Chen et al., 2011). Βέβαια, σε αυτό το πεδίο χρειάζονται περισσότερες έρευνες ώστε να αποσαφηνισθεί η επίδραση των ωμέγα-3 στην εμφάνιση αρρυθμιών και στην εμφάνιση ξαφνικού θανάτου σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια.

1.1.8. Ωμέγα-3 και η επίδρασή τους στα πειραματόζωα

Η μελέτη σε πειραματόζωα αποτελεί σημαντική λύση στην αναγνώριση του μηχανισμού δράσης των EPA και των DHA στη μείωση του καρδιακού κινδύνου. Τα τελευταία χρόνια η ερευνητική κοινότητα μέσα από τα πειράματα σε ζώα, προσπαθεί να ελέγξει τη δράση των EPA και των DHA ξεχωριστά. Η αυξημένη έκκριση C-αντιδρώσας πρωτεΐνης αποτελεί παράγοντα κινδύνου για αναδιαμόρφωση της καρδιακής λειτουργίας, συνέπεια της φλεγμονώδους απάντησης και του οξειδωτικού στρες (Nagai et al., 2011). Έτσι, σε έρευνα σε ποντίκια έγινε, προσπάθεια να αποδειχθεί η επίδραση της χορήγησης EPA στη μείωση των επιπέδων της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης. Με τη χορήγηση των EPA για τέσσερις εβδομάδες φάνηκε ότι τα επίπεδα των φλεγμονωδών παραγόντων είχαν μειωθεί στατιστικά σημαντικά σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Παράλληλα, παρατηρήθηκε μείωση του βάρους της καρδιάς και των πνευμόνων, μείωση της ταχυκαρδίας και βελτίωση της λειτουργικότητας της καρδιάς (Nagai et al., 2013). Σε μεταγενέστερη έρευνα οι ερευνητές προσπάθησαν να ελέγξουν την επίδραση των EPA και DHA σε συνδυασμό (1 προς 1) και ξεχωριστά το καθένα στη μείωση της διαπερατότητας της μεμβράνης των μιτοχονδρίων (Galvao et al., 2013). Ισχυρά στοιχεία αποδεικνύουν ότι η διαταραχή της λειτουργικότητας των μιτοχονδρίων αποτελεί αιτιολογικό παράγοντα στην εξέλιξη της καρδιακής ανεπάρκειας. Η διαταραχή αυτή μπορεί να προέλθει από έμφραγμα του μυοκαρδίου, από χρόνια αρτηριακή υπέρταση ή από γενετική ανωμαλία. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα τη μείωση της παραγωγής ATP με επιβλαβή αποτελέσματα για το κύτταρο (Abel et al., 2011). Μέσα από αυτή την έρευνα αποδείχθηκε ότι με τη χορήγηση DHA η λειτουργικότητα των μιτοχονδρίων βελτιώθηκε, από την άλλη, όμως, η περίοδος επιβίωσης δεν είχε αυξηθεί, αλλά ούτε η λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας είχε βελτιωθεί, με αποτέλεσμα οι ερευνητές να συμπεράνουν ότι η δυσλειτουργία των μιτοχονδρίων δεν αποτελεί παράγοντα μείωσης του χρόνου ζωής ή μείωσης της λειτουργικότητας της αριστερής κοιλίας (Galvao et al., 2013). Συμπερασματικά, τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα EPA και DHA φαίνεται να έχουν μια συνεργατική δράση όσον αφορά στους μηχανισμούς δράσης που εμπλέκονται για την αντιμετώπιση της καρδιακής ανεπάρκειας.

Σε παλαιότερη έρευνα έγινε έλεγχος στο κατά πόσο η χορήγηση ιχθυελαίου θα μείωνε την υπερτροφία της καρδιάς σε ποντίκια με μυοκαρδιοπάθεια. Τα ποντίκια αυτά είχαν γενετικά μειωμένη ικανότητα έκκρισης καρνιτίνης (Takahashi et al., 2005), που όπως μια άλλη έρευνα κατέδειξε, τα μειωμένα επίπεδα καρνιτίνης συσχετίζονται με την ανάπτυξη υπερτροφικής μυοκαρδιοπάθειας (Kelly et al., 1994). Ο σκοπός της έρευνας ήταν να αναγνωρίσει εάν με τη χορήγηση του ιχθυελαίου θα άλλαζε η σύσταση της 1,2-διακυκλογλυκερόλης, μειώνοντας την

ενεργοποίηση της φωσφορικής κινάσης C (Takahashi et al., 2005), καθώς η αυξημένη της ενεργότητας του ενζύμου φαίνεται να έχει άμεση συσχέτιση με την υπερτροφία της καρδιάς (Sugden et al., 1995). Τα αποτελέσματα της έρευνας παρουσίασαν ότι η χορήγηση του ιχθυελαίου μείωσε τη δραστηριότητα του ενζύμου με την αλλαγή της μορφής της 1,2-διακυκλογλυκερόλης. Βέβαια, η αναστολή της δράσης παρατηρήθηκε μόνο σε μερικά ισοένζυμα, με τα υπόλοιπα να συνεχίζουν τη δράση τους. Κλείνοντας, οι ερευνητές καταλήγουν στο ότι ένας από τους μηχανισμούς δράσης των ωμέγα-3 είναι η μείωση της ενεργότητας της φωσφορικής κινάσης C, μειώνοντας το ρυθμό υπερτροφίας της καρδιάς και της μυοκαρδιοπάθειας (Takahashi et al., 2005). Στην έρευνα, επιβεβαιώθηκε η άποψη του Donald (Jump et al., 2005) και των συνεργατών του, καθώς παρατηρήθηκε ενεργοποίηση του PPAR, παράγοντα που διεγείρει την β-οξειδωση των λιπαρών οξέων. Ακόμη, τα ποντίκια που κατανάλωναν το ιχθυέλαιο, παρουσίασαν βελτίωση στη διασταλτικότητα της αριστερής κοιλίας, μείωση της βράχυνσής της και επιμήκυνση του χρόνου επιβίωσής τους, σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (Takahashi et al., 2005).

1.1.9. ALA και Καρδιακή Ανεπάρκεια

Μέχρι αυτό το σημείο έχει γίνει αναφορά σε έρευνες οι οποίες έχουν συμπεριλάβει τα ωμέγα-3 σε ασθενείς με καρδιαγγειακά προβλήματα. Η κατηγορία των ωμέγα-3, όμως, δεν αποτελείται μόνο από τα EPA και τα DHA, αλλά και από το ALA (Jump, 2002). Τα θετικά αποτελέσματα και ο μηχανισμός δράσης των EPA και των DHA στην αντιμετώπιση της νόσου έχουν αναφερθεί λεπτομερώς ανωτέρω. Η δράση όμως των ALA δεν έχει μελετηθεί αρκετά. Τα ALA είναι λιπαρά οξέα φυτικής προέλευσης και για το λόγο αυτό είναι περισσότερο διαθέσιμα από τα EPA και τα DHA, που βρίσκονται κυρίως στα ψάρια. Τα ALA, όπως έχει υπογραμμισθεί στην εισαγωγή, στον ανθρώπινο οργανισμό μπορούν να μετατραπούν στα άλλα δύο πολυακόρεστα λιπαρά οξέα (Jump, 2002), όμως αυτή η μετατροπή είναι μειωμένη (Burdge et al., 2002, Gerster, 1998). Θεωρητικά, μέσω αυτής της μετατροπής, θα μπορούσε να αναφερθεί ότι τα ALA συμβάλλουν έμμεσα στην αντιμετώπιση των καρδιαγγειακών νοσημάτων. Παρά ταύτα, υπάρχουν ερευνητικές προσπάθειες που έδειξαν ότι συμβάλλουν άμεσα στη μείωση των φλεγμονωδών παραγόντων (Zhao et al., 2004), των αρρυθμιών (Albert et al., 2005) και των θρόμβων (Campos et al., 2008). Βέβαια, οι έρευνες αυτές ήταν έρευνες παρατήρησης με τη χρήση κυρίως ερωτηματολογίου συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων, με αποτέλεσμα να υπάρχουν αρκετά ερωτήματα στο κατά πόσο πραγματικά αυτή η κατηγορία των ωμέγα-3 συμβάλλει προστατευτικά σε αυτές τις

επιπλοκές. Για να διασαφηνισθεί η αποτελεσματικότητα των ALA στη βελτίωση των πιο πάνω, χρειάζονται προοπτικές έρευνες, έτσι ώστε να γίνει σύγκριση συγκεκριμένης ποσότητας ALA με την ομάδα ελέγχου.

Πίνακας 2: Φυτικά έλαια που περιέχουν α-λινολενικό οξύ

	18: 3 συγκέντρωση	
Έλαιο	Περιεκτικότητα ανά 100γρ.	Περιεκτικότητα ανά μερίδα (14γρ.)
Λιναρόσπορος	53,3	7,5
Κανόλα	11,1	1,6
Καρύδι	10,4	1,5
Φύτρο σιταριού	6,9	1,0
Σόγια	6,8	1,0
Πίτουρο ρυζιού	1,6	0,22
Καλαμπόκι	1,0	0,14
Βαμβακόσπορος	0,5	0,07

Exler J, Weihrauch JL. Provisional table on the content of n-3 fatty acids and other fat components in selected foods. Washington, DC: US Department of Agriculture, 1985. (Publication HNIS/PT- 103.)

Μέσα από προοπτικές έρευνες παρατήρησης βρέθηκε μια αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης ALA και της εμφάνισης θανατηφόρου καρδιαγγειακού νοσήματος (Dolecek et al., 1991), θανατηφόρου στεφανιαίου νοσήματος (Dolecek et al., 1991, Hu et al., 1999, Pietinen et al., 1997), ξαφνικού καρδιακού θανάτου (Albert et al., 2005), θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου, περιστατικών καρδιαγγειακών νοσημάτων (Mozaffarian et al., 2005) και περιστατικών μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου (Ascherio et al., 1996). Σε μια άλλη προοπτική έρευνα παρατηρήθηκε ότι η χορήγηση για ένα χρόνο 3-5γρ. ALA δε βελτίωσε στατιστικά σημαντικά τον κίνδυνο ισχαιμικής καρδιοπάθειας, αλλά στα δυο χρόνια παρέμβασης τα δεδομένα άλλαξαν, καθώς τα ALA είχαν μειώσει στατιστικά σημαντικά τον κίνδυνο εμφάνισης ισχαιμικής καρδιοπάθειας (Mozaffarian et al., 2011, Mozaffarian, 2005). Αντίθετα, υπάρχουν έρευνες που δεν κατάφεραν να συσχετίσουν την κατανάλωση των ALA με την εμφάνιση θανατηφόρας καρδιαγγειακής νόσου (Laaksonen et al., 2005), ξαφνικού θανάτου και μη θανατηφόρας μυοκαρδιοπάθειας (Albert et al., 2005). Όμως, και σε αυτή την κατηγορία ερευνών ήταν έρευνες παρατήρησης, χωρίς να μπορεί να σημειωθεί μια αιτιολογική σχέση

μεταξύ της κατανάλωσης των ALA και της εμφάνισης των προαναφερθέντων νοσημάτων και περιστατικών θνησιμότητας.

Πίνακας 3: Α-λινολενικό οξύ σε σάλτσες

Τύπος	18: 3 συγκέντρωση		
	Ποσοστό λίπους (%)	Περιεκτικότητα ανά 100γρ.	Περιεκτικότητα ανά μερίδα (14γρ.)
Μαγιονέζα	79	4,2	0,59
Σάλτσα σαλάτας (κουτάλι σούπας)	33	2,0	0,28
Μπλε τυρί	52	3,7	0,52
Ιταλική σάλτσα	48	3,3	0,46
Σάλτσα "Thousand island"	36	2,5	0,35
Ξύδι και λάδι	50	1,4	0,20

Exler J, Weihrauch JL. Provisional table on the content of n-3 fatty acids and other fat components in selected foods. Washington, DC: US Department of Agriculture, 1985. (Publication HNIS/PT- 103.)

2.1. Κατανάλωση ΠΛΟ από τη διατροφή

2.1.1. Ωμέγα-3 φυτικής προέλευσης

Όπως αναφέρεται στην τελευταία ενότητα του προηγούμενου κεφαλαίου, κάποια φυτικά προϊόντα περιέχουν ωμέγα-3 και συγκεκριμένα το α-λινολενικό οξύ. Τα φυτικά τρόφιμα που το περιέχουν είναι κάποια φυτικά έλαια όπως το λάδι λιναρόσπορου, κανόλας και σόγιας, όπως και κάποια τρόφιμα όπως καρύδια, μαγιονέζα, το φύτρο του σιταριού κ.α. Στους πίνακες 2, 3 και 4 φαίνονται τα έλαια, οι σάλτσες, οι τροφικές πηγές και η περιεκτικότητά τους αντίστοιχα σε α-λινολενικό οξύ. Η δράση της διατροφικής πρόσληψης των ALA, στην αντιμετώπιση των καρδιαγγειακών νοσημάτων δεν έχει διασαφηνιστεί, καθώς ο αριθμός των ερευνών είναι μειωμένος. Οι περισσότερες έρευνες που ασχολούνται με την επίδραση της διατροφικής πρόσληψης των ALA είναι έρευνες παρατήρησης, οι οποίες υπόκεινται σε αρκετή αμφισβήτηση, καθώς υπάρχει ο κίνδυνος μεθοδολογικού σφάλματος, όπως η μειωμένη ανάκληση των συμμετεχόντων ή η ατελής ανάκληση των διατροφικών πληροφοριών (Pan et al., 2012). Σε μια μετα-ανάλυση παρατηρήθηκε ότι η αυξημένη πρόσληψη των ALA συσχετίστηκε με τη μείωση του κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακού κινδύνου και θανάτου από καρδιαγγειακά. Όπως

φάνηκε από τη μετα-ανάλυση αυτή, η αύξηση της κατανάλωσης κατά 1γρ. ALA καθημερινά μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακού νοσήματος κατά 10% (Pan et al., 2012). Σε μια προοπτική έρευνα παρατήρησης, γυναίκες και άντρες κατανάλωναν 1,2γρ. ALA καθημερινά από διατροφικές πηγές. Αυτή η έρευνα, λοιπόν, έδειξε ότι η συγκεκριμένη ποσότητα είχε καρδιοπροστατευτική δράση μόνο στις γυναίκες και όχι στους άντρες (Vedtofte et al., 2011). Ίδια αποτελέσματα είχαν και παλαιότερες έρευνες παρατήρησης, όπως αυτή του Albert, όπου έδειξε ότι η αυξημένη πρόσληψη ALA μέσω διατροφής, σε γυναικείο πληθυσμό, είχε αρνητική συσχέτιση με την εμφάνιση ξαφνικού θανάτου. Παράλληλα, σε αυτή την έρευνα δε φάνηκε κάποια συσχέτιση στην αυξημένη κατανάλωση αυτών των λιπαρών με το ποσοστό κινδύνου εμφάνισης ισχαιμικού καρδιακού επεισοδίου (Albert et al., 2005). Από την άλλη, η πρόσληψη 1,6γρ. ALA δεν παρουσίασε κάποια καρδιοπροστατευτική δράση στον αντρικό πληθυσμό (Vedtofte et al., 2011). Σε πιο πρόσφατη έρευνα ασθενών-μαρτύρων, καταδείχθηκε ότι η αυξημένη διατροφική πρόσληψη ALA παρουσίαζε 15%-20% μικρότερο κίνδυνο εμφάνισης καρδιακής ανεπάρκειας, σε σύγκριση με τη μικρότερη ποσότητα κατανάλωσης ALA (0,567γρ. τη μέρα) (Wilk et al., 2012).

Πίνακας 4: Τρόφιμα – πηγές α-λινολενικού οξέος

Φαγητό	18: 3 συγκέντρωση		
	Ποσοστό λίπους (%)	Περιεκτικότητα ανά 100γρ.	Περιεκτικότητα ανά μερίδα (γρ.)*
Καρύδια (Αγγλικά)	62	6,8	1,0 (15γρ.)
Βούτηρο	81	1,2	0,2 (15γρ.)
Τυρί (τσένταρ)	33	0,4	0,1 (28γρ.)
Γάλα (πλήρες)	3,3	0,1	0,2 (240γρ.)
Γλυστρίδα	0,85	0,4	0,4 (100γρ.)
Φασόλια	0,8	0,3	0,3 (100γρ.)
Μπρόκολο ή σπανάκι (ωμό)	0,4	0,1	0,1 (100γρ.)
Μαρούλι	0,2	0,1	0,1 (100γρ.)

* Ποσότητα της μερίδας στην παρένθεση

Exler J, Weihrauch JL. Provisional table on the content of n-3 fatty acids and other fat components in selected foods. Washington, DC: US Department of Agriculture, 1985. (Publication HNIS/PT- 103.)

Σε προοπτική έρευνα παρατήρησης έγινε η αξιολόγηση των διατροφικών συνηθειών ατόμων με διαβήτη, με σκοπό να συσχετισθεί η πρόσληψη λίπους και εμφάνιση καρδιαγγειακών επιπλοκών. Η μέθοδος που χρησιμοποιήθηκε για την αξιολόγηση ήταν η τριήμερη καταγραφή με ζύγιση. Στα αποτελέσματα παρατηρήθηκε αρνητική συσχέτιση μεταξύ αυξημένης κατανάλωσης ALA (>1,25% των ενεργειακών αναγκών) και εμφάνισης καρδιαγγειακών (Dos Santos et al., 2014). Αντίθετα, σε έρευνα όπου έγινε συσχέτιση της πρόσληψης ALA, των επιπέδων ALA στο αίμα και της εμφάνισης κολπικής μαρμαρυγής, δεν παρουσιάστηκε κάποια θετική ή αρνητική συσχέτιση. Ένα συμπέρασμα που εξήχθηκε από αυτή την έρευνα, ήταν ότι υπήρξε μια συσχέτιση μεταξύ κατανάλωσης ALA και επιπέδων του στον ορό (Fretts et al., 2013). Μελετώντας πιο προσεκτικά τις δυο έρευνες, φαίνεται ότι στη δεύτερη έρευνα το ποσοστό των ALA που καταγράφεται είναι με βάση το λίπος και όχι τη συνολική ενεργειακή πρόσληψη. Αυτό, ίσως να αποτελεί ένα σημαντικό σημείο, καθώς το ποσοστό με βάση την ενεργειακή πρόσληψη μπορεί να είναι λιγότερο στη δεύτερη έρευνα.

Τα τελευταία χρόνια, η επίδραση του λιναρόσπορου σε διάφορους καρδιακούς δείκτες τυγχάνει εντατικής μελέτης. Ο λιναρόσπορος αποτελεί μια πλούσια πηγή φυτικών ωμέγα-3 (κυρίως ALA), καθώς επίσης φυτοοιστρογόνων, διαλυτών φυτικών ινών, ιχνοστοιχείων και πρωτεϊνών φυτικής προέλευσης. Όπως παρουσιάστηκε μέσα από μετα-ανάλυση, η αυξημένη πρόσληψη λιναρόσπορου (20-50γρ. τη μέρα) είχε μια αντίστροφη συσχέτιση με την εμφάνιση καρδιαγγειακών νοσημάτων (Pan et al., 2009). Επίσης, μέσα από μια σειρά ερευνών σε ζώα, αλλά και στον άνθρωπο, ο λιναρόσπορος, αν και αποτελεί προϊόν με αυξημένα επίπεδα λιπαρών και θερμίδων, φαίνεται ότι συμβάλλει θετικά στη βελτίωση του λιπιδαιμικού προφίλ, μειώνοντας την LDL χοληστερόλη και τα τριγλυκερίδια, ενώ παράλληλα φαίνεται να συμβάλλει θετικά στη μείωση του σωματικού βάρους και της αρτηριακής πίεσης (Dodin et al., 2005, Cintra et al., 2006, Wu et al., 2010, Lucas et al., 2004, Zhang et al., 2008). Η μείωση της αρτηριακής πίεσης, όπως φάνηκε και μέσα από έρευνα του 2015, οφείλεται στη μείωση της Σ.Α.Π (Machado et al., 2015). Αυτή η μείωση είναι αποτέλεσμα της δράσης των ALA στην επιθηλιακή μεμβράνη των αγγείων, αυξάνοντας την έκκριση του NO (Jones, 2005). Επίσης, ένα συστατικό του λιναρόσπορου, ο σεκοϊσολαρισιρεσινόλης διγλυκοζίτης (secoisolariciresinol diglucoside-SDG), συμβάλλει στη μείωση της οξειδωσης των πολυακόρεστων λιπαρών οξέων (Hu et al., 2007, Moree et al., 2012). Εκτός, όμως, από τα θετικά αποτελέσματά του, βρέθηκε ότι η κατανάλωση του λιναρόσπορου μείωσε τη συγκέντρωση της α και γ-τοκοφερόλης (Frank et al., 2004). Αυτό πιθανόν να αποτελεί ανασταλτικό παράγοντα, καθώς όπως αναδείχθηκε από πολλές έρευνες, η βιταμίνη Ε αποτελεί

αντιοξειδωτικό παράγοντα. Σε πρόσφατη τυφλή έρευνα έγινε έλεγχος της επίδρασης της πρόσληψης του λιναρόσπορου, ως μοναδική θεραπεία ή σε συνδυασμό με συμπλήρωμα βιταμίνης E στην εξέλιξη της αθηρογένεσης σε διαβητικά ποντίκια. Όπως παρατηρήθηκε στην έρευνα αυτή, η χορήγηση λιναρόσπορου σε ποσότητα ίση με το 15% (η ποσότητα αυτή αντιστοιχεί με 40γρ. τη μέρα για τον άνθρωπο) της προσλαμβανόμενης τροφής, μείωσε στατιστικά σημαντικά την ολική χοληστερόλη, τα τριγλυκερίδια και αύξησε τα επίπεδα της HDL χοληστερόλης. Επιπλέον, μείωσε στατιστικά σημαντικά τους δείκτες οξειδωτικού στρες. Ο μηχανισμός δράσης του λιναρόσπορου στη μείωση του οξειδωτικού στρες είναι η εξισορρόπηση ενζύμων διάσπασης λιπαρών οξέων, όπως είναι η γλουταθειόνη. Η αντι-αθηρογενετική δράση του λιναρόσπορου οφείλεται στη μείωση του οιδήματος στο αορτικό τοίχωμα, μειώνοντας τη διαπερατότητά του από τα λιπαρά οξέα και μειώνοντας την περιεκτικότητά του σε χοληστερόλη. Με αυτό βελτιώνεται και η ιστολογική κατάσταση της αορτής. Τα ίδια αποτελέσματα φάνηκαν και στην ομάδα που κατανάλωνε λιναρόσπορο και βιταμίνη E, με τη μόνη διαφορά να φαίνεται στα επίπεδα της HDL χοληστερόλης, όπου σε αυτή την ομάδα δεν είχαν μεταβληθεί (Haliga et al., 2015). Τα θετικά αποτελέσματα σε αρτηριακή πίεση και λιπιδαιμικό προφίλ δεν κατάφερε να επιτύχει έρευνα του 2015 σε ενήλικα παχύσαρκα άτομα. Το αίτιο της αποτυχίας αυτής, όπως αναφέρουν οι ερευνητές στα συμπεράσματά τους, οφείλεται στη μικρή δοσολογία του λιναρόσπορου που δόθηκε (26γρ. τη μέρα) (Machado et al., 2015), αφού όπως καταγράφεται στις οδηγίες του συνδέσμου φαρμάκων και ποτών (Food and Drug Administration-FDA) η συνιστώμενη ποσότητα ξηρών καρπών που πρέπει να καταναλώνεται είναι 56γρ. τη μέρα (US Food and Drug Administration, 2013). Ολοκληρώνοντας, υπολιπιδαιμική δράση του λιναρόσπορου εμφανίζεται σε άτομα με υπερλιπιδαιμία και όχι σε άτομα με φυσιολογικά επίπεδα λιπιδίων, καθώς όταν δόθηκε σε άτομα νορμο-λιπιδαιμικά, αυτά δεν παρουσίασαν κάποια στατιστικά σημαντική μείωση στο λιπιδαιμικό τους προφίλ (Machado et al., 2015).

2.1.2. Ωμέγα-3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα μακράς αλύσου

Ο Αμερικάνικος Σύνδεσμος Καρδιολόγων συστήνει την πρόσληψη 1γρ. ωμέγα-3, η οποία θα περιέχει EPA και DHA σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή δυσλειτουργία. Οι διατροφικές πηγές των ωμέγα-3 είναι τα λιπαρά ψάρια που ζουν σε κρύα νερά. Επίσης, για την πρωτογενή πρόληψη της νόσου, ο Αμερικάνικος Σύνδεσμος Καρδιολόγων συστήνει την πρόσληψη δύο ή περισσότερων μερίδων λιπαρών ψαριών την εβδομάδα (περίπου 115γρ. ανά μερίδα) και την παράλληλη κατανάλωση φαγητών ή ελαίων πλούσιων σε ALA. Η οδηγία αυτή, βέβαια,

αναφέρεται στην κατανάλωση λιπαρών ψαριών τα οποία ζουν στη θάλασσα και τρέφονται με πλαγκτόν, το οποίο είναι πλούσιο σε ωμέγα-3, καθώς τα ψάρια, όπως και οι άνθρωποι, δεν μπορούν να συνθέσουν τα ωμέγα-3 (Davis et al., 2003).

Βλέποντας, όμως, την πρακτική όψη της πιο πάνω οδηγίας, υπάρχει μια αμφισβήτηση, η οποία παρουσιάζεται μετά από τη λεπτομερή ανάλυση της ποσότητας και της ποιότητας των ωμέγα-3 στα διάφορα είδη των λιπαρών ψαριών. Όπως φαίνεται από την ανάλυση της συγκέντρωσης των ψαριών σε ωμέγα-3, παρατηρείται μεγάλη διακύμανση (πίνακας 5). Έτσι, βλέποντας τον πίνακα 5 παρατηρούμε ότι τα 100γρ. σολομού μπορούν να αποδώσουν περίπου 2γρ. ωμέγα-3. Με την κατανάλωση δυο μερίδων σολομού την εβδομάδα, όπου η κάθε μερίδα περιέχει 150γρ. τροφίμου, μπορεί να πετύχει την ποσότητα που συστήνονται στις οδηγίες. Το ίδιο δεν μπορεί να ισχύσει, όμως, και για τα υπόλοιπα ψάρια, που έχουν λιγότερη ποσότητα ωμέγα-3. Παράδειγμα αποτελεί ο μπακαλιάρος, του οποίου η περιεκτικότητα σε ωμέγα-3 είναι 0,184γρ. στα 100γρ. τροφίμου. Για να επιτευχθεί η ποσότητα του 1γρ. ωμέγα-3 από τον μπακαλιάρο, χρειάζεται να καταναλωθούν 19 μερίδες του τροφίμου την εβδομάδα. Στο γράφημα 1 φαίνεται ο αριθμός των μερίδων που πρέπει να καταναλωθούν από κάθε τρόφιμο που περιέχει ωμέγα-3 έτσι ώστε επιτευχθεί η συνιστώμενη ποσότητα (Marangoni et al., 2013).

Πίνακας 5: Ποσότητες ωμέγα-3 πολυακόρεστων λιπαρών οξέων σε θαλασσινά προϊόντα (γρ./100γρ.)

Προϊόν	18: 3 συγκέντρωση		
	EPA	DHA	EPA+DHA
Σολομός	1,008	0,944	1,952
Ρέγγα	0,709	0,862	1,571
Γαύρος	0,538	0,911	1,449
Σκουμπρί	0,329	1,012	1,341
Ξιφίας	0,108	0,531	0,639
Λαβράκι	0,161	0,434	0,595
Μύδια	0,146	0,342	0,488
Καλαμάρι	0,188	0,253	0,441
Ψάρια εδάφους	0,093	0,106	0,199
Μπακαλιάρος	0,064	0,120	0,184

Marangoni F, Poli A. n-3 fatty acids: functional differences between food intake, oral supplementation and drug treatments. *Int J Cardiol.* 2013;170:S12–S15

Από την άλλη, σημαντικός είναι ο έλεγχος της αναλογίας των EPA και των DHA που περιέχει το κάθε είδος ψαριού. Ψάρια όπως η ρέγγα και ο σολομός περιέχουν σε ίσες αναλογίες τα δύο πολυακόρεστα λιπαρά, ενώ η αναλογία EPA και DHA στο σκουμπρί είναι 1:3. Ακόμη, μεγαλύτερη δυσαναλογία παρατηρείται στον ξιφία (1:5). Έτσι, εκτός από τη μικρότερη ποσότητα σε ωμέγα-3 που περιέχουν το σκουμπρί και ο ξιφίας, σε σύγκριση με το σολομό και τη ρέγγα, περιέχουν και λιγότερα EPA σε σύγκριση με τα DHA. Διαφορά στην περιεκτικότητα σε ωμέγα-3 παρατηρείται και μεταξύ ψαριών της ίδιας οικογένειας. Η διαφορά αυτή μπορεί να εμφανιστεί μεταξύ των ψαριών του ιχθυοτροφείου και των ψαριών που βρίσκονται ελεύθερα στη θάλασσα ή από τον τρόπο εκτροφής των ψαριών του ιχθυοτροφείου (Marangoni et al., 2013).

Ένας ανησυχητικός παράγοντας για τη δημόσια υγεία, που έχει να κάνει με την ασφάλεια της κατανάλωσης των ψαριών και την εμφάνιση ασθενειών, είναι η ανίχνευση μολυσματικών παραγόντων στα προϊόντα της θάλασσας και κυρίως στα λιπαρά ψάρια (He, 2009). Ο μεθυλιομένος υδράργυρος αποτελεί ένα τοξικό μόριο, το οποίο βρίσκεται συσσωρευμένο στα ψάρια της θάλασσας. Κυριότερα, εμφανίζεται στα μεγάλα σε μέγεθος ψάρια με πολλά χρόνια ζωής που αποτελούν τους κυνηγούς της θάλασσας. Τέτοιο παράδειγμα αποτελούν οι ξιφίες. Όπως παρατηρήθηκε σε έναν μεγάλο αριθμό πληθυσμιακών ερευνών, σε μετα-αναλύσεις, αλλά και σε διάφορες αναφορές ερευνητών, η έκθεση εγκύων γυναικών σε μεγάλες ποσότητες οργανικού υδράργυρου έχει συσχετιστεί με την εμφάνιση νευρο-αναπτυξιακών διαταραχών στα παιδιά (Mozaffarian et al., 2006). Για το λόγο αυτό, ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Ασφάλειας Τροφίμων (European Food Safety Authority - 2005) συστήνει τη στάθμιση των μολυσματικών και θετικών παραγόντων στην κατανάλωση ψαριού από έγκυες γυναίκες ή ακόμα και από γυναίκες που βρίσκονται σε ηλικία τεκνοποίησης, ποσότητα η οποία συμφωνεί με τις διαφορετικές διατροφικές συνήθειες της κάθε χώρας στην Ευρώπη (European Food Safety Authority, 2005, Castaño et al., 2015). Σύμφωνα με τις Ευρωπαϊκές οδηγίες, οι γυναίκες που θηλάζουν ή κυοφορούν μπορούν να καταναλώνουν μία με δύο μερίδες ψαριού την εβδομάδα από λιπαρά ψάρια, τα οποία δεν είναι μεγάλα σε μέγεθος ή μεγάλα σε ηλικία (Koletzko et al., 2007).

Σημαντικό παράγοντα αποτελεί και η επεξεργασία των ψαριών. Όπως φαίνεται από μια πληθυσμιακή μελέτη, τα άτομα που κατανάλωναν τρεις μερίδες τόνου ή άλλων ψαριών, βραστών ή ψητών, σε σύγκριση με τα άτομα που κατανάλωναν λιγότερες από μία μερίδα ψαριού, είχαν σαν αποτέλεσμα τη μείωση του κινδύνου εμφάνισης ισχαιμικής καρδιοπάθειας κατά 49% και την εμφάνιση αρρυθμιών κατά 58%. Αντίθετα, η κατανάλωση τηγανιτού ψαριού ή μπέρκερ ψαριού

δεν είχαν κάποιο θετικό αποτέλεσμα στους πιο πάνω παράγοντες (Mozaffarian et al., 2003). Η διαφορά αυτή εμφανίζεται λόγω της ευαισθησίας των πολυακόρεστων λιπαρών οξέων στις ψηλές θερμοκρασίες. Το τηγάνισμα, όπως φαίνεται, αλλάζει στατιστικά σημαντικά την ποσότητα και το είδος των λιπιδίων στα ψάρια. Συγκεκριμένα, τα ψάρια αυξάνουν τη συγκέντρωσή τους σε λιπαρά οξέα, λόγω του γεγονότος ότι κάποια ποσότητα από το λάδι τηγανίσματος προσκολλάται σε αυτά κατά τη διάρκεια του μαγειρέματος. Επίσης, οι ψηλές θερμοκρασίες οξειδώνουν τα λιπαρά, μετατρέποντάς τα στην trans ισομερή μορφή τους (Marangoni et al., 2013).

Ένα άλλο σημαντικό θέμα είναι η μείωση της διαθεσιμότητας των ψαριών. Αν και μέχρι σήμερα η διαθεσιμότητα μπορεί να καλύψει τη ζήτηση, αυτό δεν θα είναι εφικτό στο μέλλον, καθώς οι τεχνικές ιχθυοκαλλιέργειας που υπάρχουν σήμερα δεν είναι ικανές να αυξήσουν την παραγωγή σε τέτοιο ρυθμό όσο με την αύξηση του πληθυσμού παγκοσμίως. Για την πρόληψη αυτού του φαινομένου, σημαντική είναι η βελτίωση των τεχνικών ιχθυοκαλλιέργειας (Racine et al., 2007).

Όπως είναι φανερό από τα όσα έχουν αναφερθεί μέχρι τώρα, η κατανάλωση δύο μερίδων λιπαρών ψαριών την εβδομάδα δεν είναι ικανή να καλύψει την ελάχιστη δοσολογία ωμέγα-3 (1γρ./εβδομάδα) που συστάθηκε από τον Αμερικανικό Σύνδεσμο Καρδιολόγων για τη μείωση του κινδύνου καρδιαγγειακών επεισοδίων. Μέσα από πληθυσμιακές έρευνες, καταβλήθηκε η προσπάθεια να μελετηθεί η συσχέτιση της κατανάλωσης λιπαρών ψαριών και της εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων. Οι έρευνες που υπάρχουν μέχρι σήμερα είναι έρευνες παρατήρησης, οι οποίες χρησιμοποιούν ερωτηματολόγια κατανάλωσης τροφίμων και ερωτηματολόγια με ζύγιση.

Όπως υπογραμμίσαμε πιο πάνω, η αύξηση της κατανάλωσης βραστών ή ψητών ψαριών είχε μια αντίστροφη σχέση με την εμφάνιση χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας. Συγκεκριμένα, τα άτομα που κατανάλωναν 1 με 2 μερίδες ψαριού την εβδομάδα, είχαν 20% μικρότερο κίνδυνο εμφάνισης καρδιακής ανεπάρκειας, με το ποσοστό να αυξάνεται με την αύξηση των μερίδων (Mozaffarian et al., 2003). Σε αντίθεση με την προηγούμενη έρευνα, το ποσοστό κινδύνου εμφάνισης καρδιακής ανεπάρκειας παρουσιάζεται στατιστικά μειωμένο μόνο με την κατανάλωση 5 μερίδων λιπαρού ψαριού την εβδομάδα. Βέβαια, μετά το διαχωρισμό που έγινε με βάση το είδος των ψαριών, τα άτομα που κατανάλωναν σολομό, σκουμπρί ή γοφάρι περισσότερες από μια φορές την εβδομάδα, είχαν μικρότερο κίνδυνο εμφάνισης της νόσου, σε σύγκριση με τα άτομα που κατανάλωναν στην ίδια συχνότητα λυθρίνι, μπακαλιάρο ή τόνο. Καταλήγοντας, οι συγγραφείς

αναφέρουν ότι είναι σημαντικός ο έλεγχος του είδους των ψαριών που καταναλώνονται, καθώς δεν έχουν όλα τα ψάρια την ίδια συγκέντρωση σε ωμέγα-3 (Belin et al., 2011).

Παρά το γεγονός ότι η κάλυψη των ημερήσιων αναγκών σε EPA και DHA είναι δύσκολο να επιτευχθεί, όταν μελετήθηκε η επίδραση των πολυακόρεστων λιπαρών οξέων στο σύνολό τους, στην εμφάνιση των θανατηφόρων περιστατικών, παρατηρήθηκε μια αντίστροφη σχέση. Τα θετικά αυτά αποτελέσματα εμφανίστηκαν σε άτομα όπου στις διατροφικές τους συνήθειες είχαν εντάξει τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα, τα οποία κάλυπταν το 5,3% των συνολικών ενεργειακών αναγκών (Colin-Ramirez et al., 2014). Σε παλαιότερη πληθυσμιακή έρευνα παρατήρησης, βρέθηκε μια αντίστροφη συσχέτιση της εμφάνισης καρδιακής ανεπάρκειας και της κατανάλωσης ωμέγα-3. Συγκεκριμένα, η κατανάλωση 2,2-2,3γρ. ωμέγα-3 τη μέρα από όλες τις πηγές, είχε την τάση μιας αρνητικής συσχέτισης με την εμφάνιση της νόσου, σε σύγκριση με την κατανάλωση 1,0-1,1γρ. τη μέρα, χωρίς όμως να είναι στατιστικά σημαντική. Η ποσότητα αυτή είχε στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα στη μείωση του κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακής ασθένειας από οποιοδήποτε αίτιο και στη θνησιμότητα (Yamagishi et al., 2008).

2.2. Κατανάλωση ΠΛΟ ως συμπληρώματα

Μέσα από τα συμπεράσματα της προηγούμενης ενότητας, για να γίνει εφικτή η κάλυψη της συνιστώμενης ποσότητας ωμέγα-3, χρειάζεται να καταναλωθεί μεγάλη ποσότητα τροφίμων που τα περιέχουν, με συγκεκριμένο τρόπο μαγειρέματος. Σύμφωνα με τον EFSA, η ημερήσια πρόσληψη ωμέγα-3 πολυακόρεστων λιπαρών οξέων στην Ευρωπαϊκή κοινότητα κυμαίνεται από 1,5-2,6γρ. τη μέρα, δηλαδή 0,6%-1,4% των συνολικών ενεργειακών αναγκών. Στην ποσότητα αυτή συμπεριλαμβάνονται το ALA, το DHA και EPA (European Food Safety Authority, 2005). Η προστατευτική δράση των διατροφικών πηγών ωμέγα-3, έναντι της καρδιακής ανεπάρκειας, εμφανίστηκε μετά την κατανάλωση 2,2-2,3γρ. ωμέγα-3 καθημερινά (Yamagishi et al., 2008).

Για την αντιμετώπιση αυτής της ανεπαρκούς πρόσληψης, η επιστημονική κοινότητα στράφηκε στην παρασκευή συμπληρωμάτων-σκευασμάτων που περιέχουν αυτή την κατηγορία λιπαρών. Ο Αμερικάνικος Σύνδεσμος Διαιτολόγων αναφέρει ότι η συμπληρωματική χορήγηση ωμέγα-3 μπορεί να χορηγηθεί μόνο σε ειδικές ομάδες ατόμων, όπου δεν καλύπτουν τη συνιστώμενη ημερήσια ποσότητα των λιπαρών αυτών και βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο νοσηρότητας λόγω των μειωμένων επιπέδων ωμέγα-3 στον ορό (Kris-Etherton et al., 2007).

Όπως σημειώθηκε και ανωτέρω, τα ωμέγα-3 που συμβάλλουν περισσότερο στην πρόληψη και στην αντιμετώπιση των καρδιαγγειακών νοσημάτων είναι το EPA και το DHA, τα οποία βρίσκονται σε μεγάλες ποσότητες στα ψάρια. Έτσι, η πρώτη προσπάθεια παρασκευής συμπληρώματος ωμέγα-3 έγινε με τη τεχνική απομάκρυνσης της όσμωσης σε διάφορα είδη ψαριών όπως το σολομό, τον μπακαλιάρο, τη ρέγγα, τον τόνο κ.α.. Βέβαια, η αναλογία των EPA και των DHA στα διάφορα είδη σκευασμάτων, λόγω των διαφορετικών ψαριών που χρησιμοποιήθηκαν, παρουσίαζαν μεγάλη διακύμανση (Marangoni et al., 2013). Όταν ολοκληρώθηκε η ανάλυση 9 σκευασμάτων του εμπορίου με σκοπό να ελεγχθεί η περιεκτικότητά τους σε ωμέγα-3 και η αναλογία των EPA και των DHA στο σύνολο των λιπαρών, βρέθηκε ότι στην ετικέτα αναγραφόταν μικρότερη ποσότητα σε σύγκριση με την πραγματικότητα (Tatarczyk et al., 2007). Γεγονός που δεν παρατηρήθηκε σε πιο πρόσφατη ανάλυση, όπου το 80% των εταιρειών καταγράφουν την πραγματική ποσότητα (Srigley et al., 2014). Όμως, ένα σημαντικό σημείο που καταγράφηκε, ήταν ότι τα περισσότερα σκευάσματα δεν κάλυπταν τις ελάχιστες συνιστώμενες ποσότητες (1γρ./ημέρα), ακόμα και αν χορηγείτο η μεγαλύτερη δοσολογία, σύμφωνα με τη φαρμακευτική εταιρία η οποία τα παρασκεύαζε (Tatarczyk et al., 2007). Αυτό το φαινόμενο παρατηρείται μέχρι και σήμερα, καθώς τα περισσότερα σκευάσματα περιέχουν περίπου 300mg. EPA και DHA.

Από την άλλη, η υπερβολική πρόσληψη ωμέγα-3 μπορεί να έχει το ίδιο αρνητικά αποτελέσματα με την ανεπάρκεια. Όπως καταδείχθηκε σε μια έρευνα παρατήρησης, η υπερκατανάλωση ωμέγα-3 συσχετίστηκε με κατάπτωση του ανοσοποιητικού συστήματος, με αιμορραγίες και αιμορραγική προσβολή και αυξημένα επίπεδα υπεροξειδίων λόγω καταστροφής διαφόρων ιστών. Η υπερβολική κατανάλωση ωμέγα-3 μπορεί να εμφανιστεί όταν χορηγηθεί συμπλήρωμα με αυξημένα επίπεδα ωμέγα-3 σε πληθυσμό όπου στις διατροφικές τους συνήθειες έχουν τη συχνή κατανάλωση ψαριών με ωμέγα-3. Βέβαια, σύμφωνα με το F.D.A. η πρόσληψη μέχρι και 3γρ. ωμέγα-3 είναι ασφαλής (Opperman, 2013).

Ένα άλλο ερώτημα που προκύπτει είναι η βιοδιαθεσιμότητα και η αξιοποίηση των συμπληρωμάτων αυτών, καθώς τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα είναι ασταθή μόρια και οξειδώνονται εύκολα όταν βρίσκονται σε μορφή ιχθυελαίου (Sharma et al., 2003). Η αξιολόγηση της βιοδιαθεσιμότητας των ωμέγα-3 γίνεται με βάση την περιεκτικότητα των ερυθρών αιμοσφαιρίων σε EPA και DHA. Πολλές είναι οι έρευνες που υποστηρίζουν ότι τα πολυβιταμινούχα συμπληρώματα έχουν μια συνεργατική δράση με τα ωμέγα-3 (Stangl et al.,

1998, Bertrandt et al., 2004, Durand et al., 1996). Συγκεκριμένα, μια έρευνα σε ποντίκια παρουσίασε ότι η ανεπάρκεια φιλικού οξέως συσχετίστηκε με τη μείωση των επιπέδων ωμέγα-3. Όπως συμπέραναν οι ερευνητές, αυτό οφείλεται στη μείωση των επιπέδων των αντιοξειδωτικών βιταμινών, με αποτέλεσμα την αύξηση της υπεροξειδωσίας των λιπιδίων (Durand et al., 1996). Σε πρόσφατη διπλά τυφλή έρευνα, έγινε χορήγηση διαφορετικών ποσοτήτων ιχθυελαίου (6γρ. ή 3γρ.), με την παράλληλη χορήγηση πολυβιταμινών ή όχι. Το συμπλήρωμα ωμέγα-3 περιείχε 960mg EPA και DHA/6γρ. Στα αποτελέσματα παρατηρήθηκε ότι τα άτομα που κατανάλωναν 6γρ. ωμέγα-3, με ή χωρίς τη χορήγηση βιταμινών είχαν σαν αποτέλεσμα την αύξηση στον ορό των EPA, αλλά δεν είχαν αλλάξει τα επίπεδα των DHA. Παρ' όλα αυτά, η αναλογία ωμέγα-3 προς ωμέγα-6 στην κυτταρική μεμβράνη είχε αυξηθεί μόνο στην ομάδα που κατανάλωνε 6γρ. ιχθυελαίου σε συνδυασμό με το πολυβιταμινούχο συμπλήρωμα. Ένα σημαντικό σημείο της έρευνας ήταν ότι η αύξηση των EPA στις γυναίκες παρατηρήθηκε με την κατανάλωση είτε 3γρ. ιχθυελαίου, είτε με την κατανάλωση 6γρ., κάτι που δεν παρουσιάστηκε στους άντρες, όπου μόνο η δοσολογία των 6γρ. ιχθυελαίου είχε αύξηση των επιπέδων των EPA. Επιπρόσθετα, και η αναλογία ωμέγα-3 προς ωμέγα-6 είχε επηρεαστεί διαφορετικά στο κάθε φύλο. Συγκεκριμένα, η αύξηση του λόγου στις γυναίκες παρατηρήθηκε και στη δοσολογία 3γρ., ενώ στους άντρες μόνο με τη μεγαλύτερη χορήγηση. Συμπερασματικά, υποστηρίχθηκε η άποψη ότι η βιοδιαθεσιμότητα των ωμέγα-3 εξαρτάται από τη χορηγούμενη ποσότητα, από τα επίπεδα των βιταμινών, αλλά και από το φύλο (Pipingas et al., 2014).

Όπως επισημάνθηκε πιο πάνω, τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα όταν βρίσκονται σε μορφή ιχθυελαίου εύκολα μπορούν να αλλοιωθούν, με αποτέλεσμα εκτός από τη μεγάλη οξείδωση που υφίστανται να αλλοιώνεται και η γεύση του ελαίου (Sharma et al., 2003). Έτσι, αν και είναι γνωστή η αξία των πολυακόρεστων λιπαρών οξέων στην πρόληψη και την αντιμετώπιση πολλών νοσημάτων, αρκετά άτομα δεν επιθυμούν την κατανάλωσή τους. Εκτός, όμως, από την αλλοίωση της γεύσης, κάποια άτομα αποφεύγουν την κατανάλωση συμπληρωμάτων ιχθυελαίου, λόγω της γεύσης ψαριού που αφήνει στο τέλος, ενώ άλλοι αναφέρουν κάποιες γαστρεντερικές ενοχλήσεις (Fetterman et al., 2009). Η επιστημονική κοινότητα, παρατηρώντας τη μειωμένη αυτή πρόσληψη ωμέγα-3 από μια ομάδα ατόμων και αναγνωρίζοντας παράλληλα τη θετική επίδραση που θα είχε η αύξηση της κατανάλωσής τους στην δημόσια υγεία, παρουσίασε μια καινοτόμα ιδέα. Σχεδίασε μικροκάψουλες οι οποίες περιέχουν ωμέγα-3. Τις μικροκάψουλες αυτές τις ενσωμάτωσε σε διάφορα γαλακτοκομικά προϊόντα (Sharma et al., 2003), όπως το γιαούρτι (Tamjidi et al., 2012), το ψωμί (Yep et al., 2002) κ.α.. Για τη σταθερότητα των πολυακόρεστων λιπαρών οξέων κατά τη

διάρκεια μεταφοράς τους από το γαστρεντερικό σύστημα, χρησιμοποιήθηκαν σαν επικάλυψη υδατάνθρακες και πρωτεΐνες. Αυτή η τεχνική απέδωσε διαφορετική πέψη και απορρόφηση των λιπαρών, με αποτέλεσμα να επηρεάσει θετικά τη βιοδιαθεσιμότητά τους (Barrow et al., 2009). Σε πρόσφατη έρευνα έγινε σύγκριση της βιοδιαθεσιμότητας των ωμέγα-3 μετά από την πρόσληψή τους μέσω μικροκάψουλας ενσωματωμένης σε γάλα και της πρόσληψής τους μέσω κάψουλας. Η ποσότητα που χορηγήθηκε ήταν 1γρ. ωμέγα-3 και οι μέθοδοι που χρησιμοποιήθηκαν για να εξαχθεί το αποτέλεσμα ήταν η μέτρηση των επιπέδων ωμέγα-3 στην κυκλοφορία και η αναλογία ωμέγα-3 προς ωμέγα-6 στη μεμβράνη των ερυθροκυττάρων. Από τα αποτελέσματα αναδείχθηκε ότι τα επίπεδα ωμέγα-3 είχαν αυξηθεί στατιστικά σημαντικά στην ομάδα που κατανάλωνε τις μικροκάψουλες σε σύγκριση με την κάψουλα, όμως το αποτέλεσμα αυτό δε φάνηκε στη μεμβράνη των ερυθροκυττάρων. Όπως δικαιολογούν οι ερευνητές, η μεγαλύτερη συγκέντρωση των λιπαρών στον ορό οφείλεται στα μικρότερα σταγονίδια λιπιδίων που υπάρχουν στη μικροκάψουλα, αφού όπως είναι ευρέως γνωστό, όσο μικρότερα είναι τα σταγονίδια λιπιδίων, τόσο μεγαλύτερη είναι η διαθέσιμη επιφάνεια δράσης της λιπάσης, με αποτέλεσμα την ταχύτερη και αποτελεσματικότερη διάσπαση και απορρόφηση των λιπιδίων. Από την άλλη η αναλογία ωμέγα-3 προς ωμέγα-6 δεν παρουσίασε κάποια στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων γάλακτος και κάψουλας, αλλά παρουσίασαν μια στατιστικά σημαντική αύξηση και οι τρεις ομάδες όταν συγκρίθηκαν με τα αρχικά επίπεδα. Παρ' όλα αυτά, η ποσότητα 1 γρ. ωμέγα-3 για 4 εβδομάδες δεν ήταν ικανή να επιτύχει τα ποσοστά ωμέγα-3, που σύμφωνα με έρευνα του Harris (Harris, 2008), μπορούν να ασκήσουν προστατευτική δράση έναντι των καρδιαγγειακών παθήσεων (8% της περιεκτικότητας των μεμβρανών να προέρχονται από ωμέγα-3) (Sanguansri et al., 2015). Σε παλαιότερη έρευνα η κατανάλωση 2γρ. ωμέγα-3 για οκτώ εβδομάδες κατάφερε να πετύχει αυτό το ποσοστό, ενώ η πρόσληψη 1γρ. ωμέγα-3 για οκτώ εβδομάδες είχε σαν αποτέλεσμα την αύξηση κατά 2% του ποσοστού των ωμέγα-3 στην κυτταρική μεμβράνη των ερυθροκυττάρων (Stonehouse et al., 2011). Η πρόσληψη 1γρ. ωμέγα-3, είτε από μικροκάψουλα ενσωματωμένη σε γάλα, είτε από κάψουλα, είχε σαν συνέπεια τη μείωση των ΤΓ. Από την άλλη, το εμπλουτισμένο γάλα το οποίο περιείχε και άμυλο, μείωσε την HDL χοληστερόλη με αποτέλεσμα η αναλογία HDL προς ΤΓ, η οποία σύμφωνα με μετα-ανάλυση του Eslick και των συνεργατών του αποτελεί παράγοντα κινδύνου για καρδιαγγειακά (Eslick et al., 2009), να μην αυξηθεί (Stonehouse et al., 2011).

Εν κατακλείδι, για να επιτευχθεί ένα ικανοποιητικό αποτέλεσμα από τη χρήση των ιχθυελαιίων, είναι σημαντικό να ελέγχονται τα επίπεδα των βιταμινών, με σκοπό τη διατήρηση των

φυσιολογικών επιπέδων τους στον ορό, αφού όπως αποδείχθηκε, συμβάλλουν θετικά στη διαθεσιμότητα και στην αξιοποίηση των ωμέγα-3. Επιπλέον, είναι επιτακτική η ανάγκη να σταθμιστεί η δοσολογία σε κάθε φύλο ξεχωριστά. Από την άλλη, η κάλυψη των αναγκών σε ωμέγα-3 με τη χρήση τροφίμων που είναι εμπλουτισμένα με μικροκάψουλες, βρίσκεται ακόμα σε πειραματικό στάδιο. Αυτό συμβαίνει για το λόγο ότι επιβάλλεται να καθοριστεί η ιδανική επικάλυψη της κάψουλας, όπως επίσης και η ποσότητα του τροφίμου που πρέπει να προσληφθεί, ούτως ώστε να επιτευχθούν τα αναμενόμενα θετικά αποτελέσματα των ωμέγα-3.

2.3. Φαρμακευτική χορήγηση ΠΛΟ

Όπως σχολιάστηκε και πιο πάνω, το ιχθυέλαιο αποτελεί μια εναλλακτική λύση στην πρόσληψη ωμέγα-3 και πιο συγκεκριμένα των EPA και των DHA, τα οποία αποτελούν τα πιο δραστικά μόρια στην πρόληψη και στην αντιμετώπιση των καρδιαγγειακών νοσημάτων. Αντίθετα, όμως, όπως αναλύθηκε μεταγενέστερα, η κάλυψη των συνιστώμενων ποσοτήτων δεν είναι εύκολα εφικτή, λόγω της μικρής αναλογίας των εικοσανοειδών αυτών στο τρόφιμο. Έτσι, μετά την ταυτοποίηση και την κλινική αποτελεσματικότητα των EPA και των DHA, η επιστημονική κοινότητα οδηγήθηκε στην ανάπτυξη φαρμακευτικών συνταγών που περιέχουν υψηλές συγκεντρώσεις των εικοσανοειδών αυτών (Marangoni et al., 2013).

Η σταθερή περιεκτικότητα των ωμέγα-3, η σταθερή αναλογία των EPA και των DHA, η μεγάλη βιοδιαθεσιμότητά τους και η προτίμηση στην κατανάλωσή τους από το ευρύ κοινό αποτελούν τα κύρια χαρακτηριστικά, τα οποία θέτουν τα σκευάσματα ωμέγα-3 ως προϊόντα με αυξημένο ρυθμό κατανάλωσης. Η περιεκτικότητα των φαρμακευτικών σκευασμάτων σε ωμέγα-3 ανέρχεται στο 90% της συνολικής ποσότητας, όπου κάθε 1γρ. σκευάσματος περιέχει 900mg ωμέγα-3. Η διαδικασία παραγωγής τους συμπεριλαμβάνει τη διαδικασία κάθαρσης του προϊόντος, τη διαδικασία μετεστεροποίησης των λιπαρών και τη διαδικασία απόσταξης σε περιβάλλον υψηλών πιέσεων. Αυτή η επεξεργασία έχει σαν αποτέλεσμα την παρασκευή ενός προϊόντος με μεγαλύτερη δοσολογία ωμέγα-3 σε κάθε κάψουλα, σε σύγκριση με το ιχθυέλαιο και τα λιπαρά ψάρια. Επιπρόσθετα, στα σκευάσματα, οι συγκεντρώσεις βαρέων μετάλλων, αλογονομένων πολυανθράκων και διοξινών, καθώς και η χαρακτηριστική γεύση που αφήνουν τα ψάρια και το ιχθυέλαιο, παράγοντες που πολλές φορές θεωρούνται αποτρεπτικοί στην κατανάλωσή τους, δεν είναι εφικτό να ανιχνευτούν. Το αποτέλεσμα αυτό οφείλεται στη διαδικασία της κάθαρσης, η οποία πραγματοποιείται σε πολλά στάδια, αλλά και στην προσθήκη

της βιταμίνης E και άλλων αντιοξειδωτικών (Bays, 2007). Πολλά είναι τα άρθρα που αποδεικνύουν την ανοχή στην εστεροποιημένη μορφή των ωμέγα-3 και το μειωμένο ποσοστό εμφάνισης δυσμενών περιστατικών με την κατανάλωσή τους (Marangoni et al., 2013).

Ένα αξιοσημείωτο χαρακτηριστικό αυτών των προϊόντων, όπως υπογραμμίστηκε και ανωτέρω, είναι ότι περιέχουν σε μια σταθερή και προσαρμοσμένη αναλογία τα EPA και τα DHA. Ακόμη, η ύπαρξη των δυο εικοσανοειδών στο σκεύασμα είναι σημαντική, καθώς, όπως απέδειξε και μια σειρά ερευνών, τα EPA παρέχουν μια καρδιοπροστατευτική δράση, ενώ παράλληλα τα DHA συμβάλλουν θετικά στη μείωση των αρρυθμιών, των θρόμβων και των αθηρογενέσεων (Mori et al., 2006).

Ένα σημαντικό κομμάτι που πρέπει να εξεταστεί είναι η διαθεσιμότητα των πρώτων υλών για την παρασκευή των συμπληρωμάτων αυτών. Σε συνάντηση που έγινε το 2013 στην Αυστραλία με σκοπό την ανταλλαγή πληροφοριών με βάση τα νέα δεδομένα για τα ωμέγα-3, έγινε μια μεγάλη συζήτηση για τη διαθεσιμότητα των φυσικών πόρων τους, καθώς και για το ποιες ήταν οι καινοτόμες μέθοδοι παραγωγής τους από τις υφιστάμενες πηγές και από καινούριες πηγές (Nichols et al., 2014). Με την αύξηση της ζήτησης των ωμέγα-3, οι φαρμακευτικές εταιρείες αύξησαν την παραγωγή των σκευασμάτων τους. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα να ξοδεύονται αρκετά χρήματα για τη διαδικασία παρασκευής, ξεκινώντας από την ιχθυοκαλλιέργεια μέχρι την συσκευασία τους σε κάψουλες. Μέχρι σήμερα, όπως καταγράφεται σε έρευνα του Ismail, τα λιπαρά ψάρια των ιχθυοτροφείων και της φύσης είναι ικανά να καλύψουν τις ανάγκες παγκοσμίως, συνυπολογίζοντας ότι οι ανάγκες σε ωμέγα-3 διαφέρουν από χώρα σε χώρα ανάλογα με τις διατροφικές τους συνήθειες. Όμως, όπως παρατηρήθηκε, ενώ η ζήτηση αυξάνεται, οι πρώτες ύλες για την παρασκευή τους ελαττώνονται. Αυτό είναι αναγκαίο να προληφθεί κι έτσι η επιστημονική κοινότητα διερευνά καινούριες πηγές για την παραγωγή των σκευασμάτων. Ο Ismail προτείνει τη βελτίωση της ιχθυοκαλλιέργειας, βελτιώνοντας την ποιότητα και αυξάνοντας την ποσότητα των λιπαρών στα ψάρια (Murphy et al., 2013).

Η επόμενη πηγή ωμέγα-3 που φαίνεται ότι μπορεί να αντικαταστήσει το λάδι από ψάρι είναι το λάδι από πλαγκτόν. Όπως αναφέρθηκε και πιο πάνω, τα λιπαρά ψάρια δεν παράγουν τα ωμέγα-3 που έχουν, αλλά τα προσλαμβάνουν από την τροφή τους, η οποία είναι κυρίως το πλαγκτόν. Η επίδραση του λαδιού στην αναδιαμόρφωση της καρδιάς σε ποντίκια με προηγούμενο έμφραγμα του μυοκαρδίου (Fosshaug et al., 2011) και σε ασθενείς με υπερλιπιδαιμία έχει θετικά

αποτελέσματα (Berge et al., 2014). Ως πηγή για την παρασκευή σκευασμάτων ωμέγα-3 χρησιμοποιούνται πλέον και τα μύδια με πράσινο κέλυφος του γένους *Perna canaliculus*. Όπως εξηγεί ο Miller και οι συνεργάτες του, τα μύδια, λόγω των επιπέδων τους σε ωμέγα-3 έχουν σημειώσει μια αντίστροφη σχέση με την εμφάνιση φλεγμονών. Επίσης, λόγω του ότι δεν χρειάζονται κάποια διατροφική υποστήριξη, αλλά τρέφονται με τους μικροοργανισμούς της θάλασσας, ίσως αποτελέσουν μια πιο οικονομική λύση για τις διάφορες φαρμακοβιομηχανίες (Miller et al., 2014). Οι Singh και Kitessa επεσήμαναν ότι οι μέχρι τώρα προσπάθειες για παραγωγή ελαίων και συμπληρωμάτων EPA και DHA από φυτικά προϊόντα δεν είχαν τα αναμενόμενα αποτελέσματα. Παρά ταύτα, μια καινοτόμα παρασκευή τροποποιημένων τροφίμων φυτικής προέλευσης, με τις αναλογίες EPA και DHA να είναι ανάλογες με αυτές των λιπαρών ψαριών, θα επιτύχει την υποκατάσταση των ιχθυελαίων και θα προλάβει την εξάλειψη των φυτικών πόρων (Murphy et al., 2013, Kitessa et al., 2014). Ένα σημαντικό άρθρο που δημοσιεύτηκε το 2015 θέτει το ερώτημα του ποια είναι η πιο βιοδιαθέσιμη, με μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα και με χαμηλότερο κόστος πηγή ωμέγα-3. Επιπλέον, σημαντικό είναι το ερώτημα που εγείρεται για τη χρόνια πρόσληψη συμπληρωμάτων ωμέγα-3 από διαφορετικές πηγές εκτός ιχθυελαίου και αν αυτή θα έχει θετικά αποτελέσματα στη διατήρηση ενός υγιούς καρδιαγγειακού συστήματος, αλλά και στην πρόληψη ή στη μείωση της βαρύτητας των νοσημάτων που μέχρι σήμερα γνωρίζουμε τη θετική τους δράση (Cicero et al., 2015).

Η βιοδιαθεσιμότητα των ωμέγα-3, είτε όταν προσλαμβάνονται από την τροφή, είτε ως συμπλήρωμα, έχει μελετηθεί εις βάθος, με τα αποτελέσματα να αποδεικνύουν ότι τα ωμέγα-3 που προέρχονται από την τροφή είναι περισσότερο διαθέσιμα από τα συμπληρώματα (Visioli et al., 2003, Marangoni et al., 2007, Harris et al., 2007). Συγκεκριμένα ο Harris, σε έρευνά του το 2007 συνέκρινε τη συγκέντρωση των ωμέγα-3 μετά την κατανάλωσή τους στις δυο μορφές και απέδειξε ότι τα άτομα που κατανάλωναν λιπαρά ψάρια είχαν περισσότερα ποσοστά ωμέγα-3 (Harris et al., 2007). Παρ' όλα αυτά, όμως, τα συμπληρώματα ωμέγα-3 βρέθηκαν να συμβάλλουν θετικά στη βελτίωση του λιπιδαιμικού προφίλ, καθώς και να επηρεάζουν θετικά βιολογικές παραμέτρους, δείκτες σημαντικούς για την εμφάνιση καρδιαγγειακών νοσημάτων και καρδιακής ανεπάρκειας, όταν έγινε η χορήγησή τους ως μοναδική θεραπεία ή συνδυασμός του με άλλη θεραπευτική μέθοδο (Gao et al., 2013, Andreassen et al., 2012, Eussen et al., 2012). Επιπρόσθετα, η προστατευτική δράση των ωμέγα-3 από τα λιπαρά ψάρια έχει συσχετισθεί μέσα από επιδημιολογικές μελέτες παρατήρησης, ενώ σε παρεμβατικές έρευνες με ομάδα ελέγχου, εξετάστηκε η δράση των ωμέγα-3 ως συμπλήρωμα, κάτι που αποδεικνύει ότι και η χρήση των

κάψουλων ωμέγα-3 είναι αποτελεσματική (Marangoni et al., 2013). Βέβαια, σε ανασκόπηση του Von Schacky, η οποία παρουσιάστηκε στη συνάντηση που πραγματοποιήθηκε με σκοπό την ανταλλαγή των νέων δεδομένων για τα ωμέγα-3, τεκμηριώθηκε ότι τα ποσοστά των ωμέγα-3 στον ιστό των ερυθροκυττάρων, αλλά και η συγκέντρωσή τους στο πλάσμα, ίσως αποτελούν την καλύτερη μέθοδο για την αξιολόγηση της βιοδιαθεσιμότητας των συμπληρωμάτων ωμέγα-3 (Von Schacky, 2014). Προχωρώντας, ο Howe τονίζει ότι η μέτρηση του ποσοστού των EPA και των DHA στο σύνολο των λιπαρών οξέων των ερυθροκυττάρων θα αποτελέσει μια αξιόπιστη μέθοδο αξιολόγησης του καρδιακού κινδύνου, αλλά και το διαγνωστικό κριτήριο για τη γνωσιακή εξασθένηση και τη διαταραχή της ψυχικής υγείας (Howe et al., 2014). Επίσης, αναφέρει ότι η χορήγηση συμπληρωμάτων ωμέγα-3 πιθανόν να έχει μεγαλύτερη βιοδιαθεσιμότητα με την παράλληλη αύξηση της πρόσληψης λιπαρών στα γεύματα. Μέσα από τα στοιχεία που συνέλεξε, αναγνώρισε ότι η πρόσληψη ωμέγα-3 δεν είχε κάποιο σχετικό αποτέλεσμα στην έκβαση της καρδιακής ανεπάρκειας και συγκεκριμένα στη θνησιμότητα, στον ξαφνικό θάνατο και στην επανανοσηλεία λόγω καρδιαγγειακών νοσημάτων (Von Schacky, 2014). Βέβαια, υπάρχουν διαφορετικά αποτελέσματα μέσα από μια σειρά ερευνών και μετα-αναλύσεων. Σε πρόσφατη μετα-ανάλυση, όπου συμπεριλήφθησαν έντεκα διπλά τυφλές έρευνες, οι οποίες σκοπό είχαν να ελέγξουν την επίδραση της χορήγησης ωμέγα-3 σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, αναδείχθηκε ότι η πρόσληψή τους μείωσε τον κίνδυνο θνησιμότητας από καρδιακό αίτιο, τον κίνδυνο ξαφνικού θανάτου και την εμφάνιση εμφράγματος του μυοκαρδίου (Casula et al., 2014).

3. Σκοπός

Σκοπός της έρευνας αυτής είναι η συστηματική ανασκόπηση από ηλεκτρονικές πηγές διπλά τυφλών ερευνών, οι οποίες ασχολούνται με την αλλαγή των επιπέδων TNF-α, IL-6 και της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης στο πλάσμα μετά από τη συμπληρωματική χορήγηση ωμέγα-3 σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια.

4. Μεθοδολογία Αναζήτησης Βιβλιογραφίας

4.1. Πρωτόκολλα

Η συγγραφή της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης πραγματοποιήθηκε με βάση τις οδηγίες του Moher και συν. του 2009. Το πρωτόκολλο αυτό είναι το «PRISMA» (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses) (Moher et al., 2009). Για την αξιολόγηση των

κλινικών μελετών που συμπεριλήφθησαν στη μελέτη χρησιμοποιήθηκε το «CONSORT 2010» (CONsolidated Standards of Reporting Trials) (Moher et al., 2011). Επιπλέον, χρησιμοποιήθηκε το πρωτόκολλο του Jadad και συν. του 1996, με το οποίο θα βαθμολογηθούν οι κλινικές μελέτες που θα συμπεριληφθούν (Jadad et al., 1996). Για το σχεδιασμό του διαγράμματος ροής χρησιμοποιήθηκε το πρόγραμμα Axure RP Pro 7.0..

4.2. Κριτήρια Επιλογής

4.2.1. Κριτήρια Εισαγωγής

- Τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες
- Έρευνες που αφορούσαν μόνο σε συμπληρώματα διατροφής
- Έρευνες στην αγγλική γλώσσα
- Έρευνες που αφορούσαν μόνο σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια

4.2.2. Κριτήρια Αποκλεισμού

- Έρευνες που αναφέρονται σε τροφές
- Πιλοτικές μελέτες
- Αδημοσίευτες μελέτες
- Έρευνες που δεν είναι διαθέσιμες στην αγγλική γλώσσα

4.3. Πηγές πληροφόρησης

Η ιστοσελίδα που χρησιμοποιήθηκε στην αναζήτηση ήταν το PUBMED και οι λέξεις κλειδιά που «καρδιακή ανεπάρκεια, ωμέγα-3» (=heart failure, omega-3). Το χρονικό διάστημα των κλινικών μελετών που ήταν διαθέσιμες και χρησιμοποιήθηκαν για τη συστηματική αυτή ανασκόπηση, κάλυπτε τη χρονική περίοδο από 1η Δεκεμβρίου 1984 μέχρι και τη 15η Μαρτίου 2013. Δεν απαιτήθηκε η επικοινωνία με κάποιο ερευνητή. Έρευνες οι οποίες ήταν παραπομπές από άρθρα που μελετήθηκαν στο πλαίσιο της πιο πάνω αναζήτησης συμπεριλήφθησαν. Η μέθοδος αναζήτησης έγινε με τη συμφωνία όλων των εμπλεκόμενων μελών.

4.4. Αναζήτηση

Η αναζήτηση των άρθρων έγινε στην ιστοσελίδα PUBMED. Στην μπάρα αναζήτησης εισήχθησαν οι λέξεις «καρδιακή ανεπάρκεια, ωμέγα 3» («heart failure, omega 3»). Η αναζήτηση ξεκίνησε με το πρώτο άρθρο αξιολόγησης να είναι της Firuzi και συν. (Firuzi et al., 2013). Πρώτα δόθηκε έμφαση στην περίληψη του κάθε άρθρου. Εάν στην περίληψη αναγνωριζόταν ότι ήταν τυχαιοποιημένη μελέτη παρέμβασης, στην οποία είχε μελετηθεί η επίδραση της συμπληρωματικής χορήγησης ωμέγα-3 σε ασθενείς με καρδιαγγειακά νοσήματα, προχωρούσαμε στην ανάλυση του άρθρου. Παράλληλα, η πλατφόρμα του PUBMED για το κάθε άρθρο ανέφερε παρόμοια άρθρα που ήταν διαθέσιμα σε αυτή την ιστοσελίδα. Εάν κάποια από αυτά πληρούσαν τα κριτήρια επιλογής, τότε εντάσσονταν στη μελέτη και έπειτα γινόταν η αξιολόγησή του. Κατά τη μελέτη του άρθρου ελεγχόταν το κατά πόσο τα άτομα της ομάδας παρέμβασης ήταν άτομα με καρδιακή ανεπάρκεια. Στην συνέχεια, πραγματοποιήθηκε διαχωρισμός των ερευνών με βάση το αποτέλεσμά τους. Οι έρευνες που αναφέρονται στην επίδραση των ωμέγα-3 στα επίπεδα TNF- α , IL-6, CRP, TNF- α + IL-6 + CRP, TNF- α + IL-6, TNF- α + CRP και CRP + IL-6 συμπεριλήφθησαν στη συστηματική ανασκόπηση.

4.5. Επιλογή Ερευνών

Η αξιολόγηση και επιλογή των ερευνών που ολοκληρώθηκε με βάση τα κριτήρια επιλογής που τέθηκαν πραγματοποιήθηκε από τον ΠΔ σε συνεργασία με την ΛΑ. Δεν υπήρξε κάποια διαφωνία στην τελική επιλογή των άρθρων κι έτσι δε χρειάστηκε η παρέμβαση τρίτου ερευνητή για την επιλογή ή απόρριψη κάποιου άρθρου.

4.6. Διαδικασία Συλλογής Δεδομένων

Ο ΠΔ ανέλαβε τα αρχικά στάδια της αναζήτησης. Συγκεκριμένα, μέσα από τα άρθρα που παρουσιάστηκαν στο PUBMED, όταν εισήχθησαν οι λέξεις κλειδιά στη μπάρα αναζήτησης, μελέτησε την περίληψη των άρθρων και διαχώρισε τα άρθρα σύμφωνα με τα κριτήρια που ορίστηκαν για το τι ήταν αναγκαίο να περιέχει η περίληψη. Έπειτα, ο ΠΔ σε συνεργασία με την ΛΑ επικεντρώθηκαν στα άρθρα τα οποία αναφέρονταν σε άτομα με διαγνωσμένη καρδιακή

ανεπάρκεια και επέλεξαν αυτά που μετρούσαν τους δείκτες όπως επεξηγήθηκε στο υποκεφάλαιο 4.4.

4.7. Στοιχεία Δεδομένων

Τα επιπλέον στοιχεία που χρησιμοποιήθηκαν για την ολοκλήρωση της επιλογής των τελικών άρθρων που εισήχθησαν στην έρευνα ήταν: 1) Ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια οποιασδήποτε αιτιολογίας εμφάνισης της νόσου, ηλικίας, σοβαρότητας και μεθόδου διάγνωσης, 2) τα ωμέγα-3 που θα χρησιμοποιούσαν στις έρευνες να ήταν EPA, DHA, EPA σε συνδυασμό με DHA ή συμπληρώματα ιχθυελαίου, οποιασδήποτε δοσολογίας και διάρκειας παρέμβασης, την ύπαρξη των εικονικών φαρμάκων που θα ήταν οποιουδήποτε είδους, με την ίδια δοσολογία, διάρκεια και συχνότητα χορήγησης με το συμπλήρωμα ελέγχου, 3) οι ασθενείς να μη είχαν υποβληθεί σε μεταμόσχευση καρδιάς.

4.8. Κίνδυνος μεροληψίας στην κάθε έρευνα

Για τον έλεγχο της μεροληψίας στην κάθε έρευνα που αναλύθηκε, λήφθηκαν υπόψη κοινοί δείκτες ελέγχου της στατιστικής ισχύς των τυχαιοποιημένων μελετών. Αυτοί ήταν: 1) Η καταλληλότητα της μεθόδου τυχαιοποίησης, 2) η απόκρυψη της ομάδας στην οποία εντάχθηκε ο συμμετέχοντας από τον ίδιο τον εξεταζόμενο, από τον θεράποντα ιατρό, από την ομάδα συλλογής των δεδομένων και από την ομάδα που θα αναλάμβανε τον στατιστικό υπολογισμό των αποτελεσμάτων, 3) το ποσοστό των ασθενών οι οποίοι δεν επαναξιολογήθηκαν, 4) το ποσοστό των εξεταζομένων οι οποίοι διέκοψαν για διάφορους λόγους, 5) εάν η ανάλυση ακολούθησε το πρωτόκολλο το οποίο είχε αναφέρει. Αρχικά, η αξιολόγηση της στατιστικής ισχύς της κάθε μελέτης πραγματοποιήθηκε με τη χρήση του CONSORT, όπως σημειώθηκε και στο υποκεφάλαιο 4.1. Η μέθοδος αυτή αναβαθμίστηκε το 2010 και είχε ως στόχο την αξιολόγηση των κλινικών μελετών με μια ποιοτική μέθοδο. Ακολούθως, πραγματοποιήθηκε βαθμονόμηση των μελετών με το πρωτόκολλο που ανέπτυξε ο Jadad και συν., το οποίο είχε ως στόχο την ποσοτική αξιολόγηση των μελετών αυτών (Jadad et al., 1996). Ακολούθως, σε συνεργασία των ΠΔ και ΑΛ έγινε ταξινόμηση των μελετών με βάση τα αποτελέσματα των πιο πάνω μεθόδων αξιολόγησης.

4.9. Σύνοψη μέτρων

Στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση συνυπολογίστηκαν μελέτες οι οποίες είχαν στόχο να ερευνήσουν την επίδραση της συμπληρωματικής χορήγησης ωμέγα-3 πολυακόρεστων λιπαρών οξέων σε ασθενείς με διαγνωσμένη καρδιακή ανεπάρκεια στα επίπεδα TNF-α, IL-6 και της CRP σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Στην ανασκόπηση χρησιμοποιήθηκαν και μελέτες οι οποίες δεν είχαν σαν πρωτεύων σκοπό την αξιολόγηση αυτών των δεικτών.

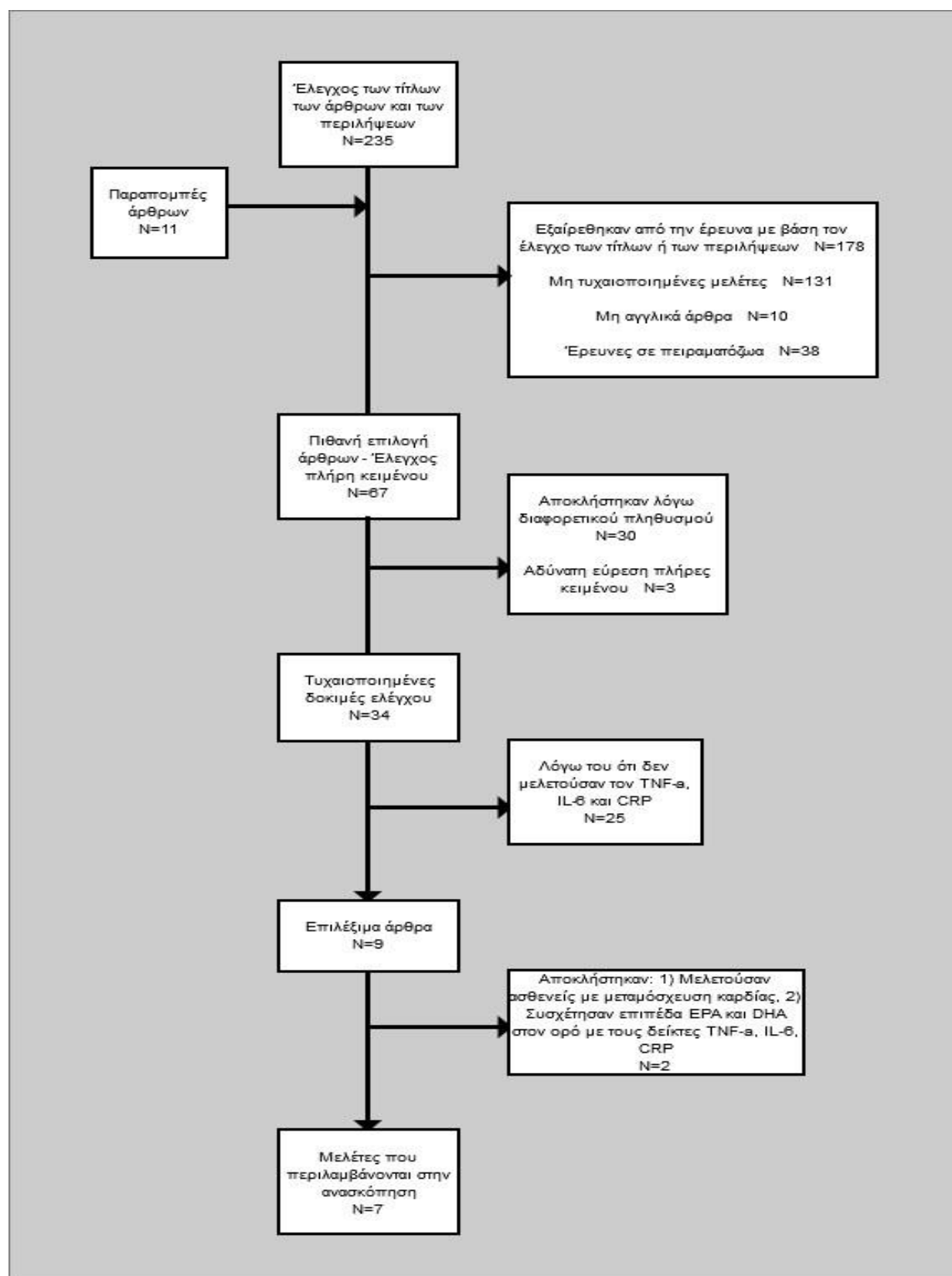
5. Αποτελέσματα Βιβλιογραφικής Ανασκόπησης

5.1. Επιλογή Άρθρων

Πραγματοποιήθηκε ανασκόπηση 246 άρθρων, από τα οποία τα 11 ήταν παραπομπές. Από αυτά, τα 10 απερρίφθησαν διότι δεν ήταν στην αγγλική γλώσσα, τα 131 δεν ήταν τυχαιοποιημένες μελέτες και τα 38 ήταν έρευνες σε πειραματόζωα. Τριάντα (30) μελέτες δεν αναφέρονταν σε ασθενείς με διαγνωσμένη καρδιακή ανεπάρκεια και έτσι απερρίφθησαν. Από τις 37 μελέτες αποκλείστηκαν οι 3, επειδή δεν κατέστη δυνατή η πρόσβαση σε ολόκληρο το κείμενό τους. Οι εναπομείνουσες 34 μελέτες ερευνήθηκαν λεπτομερώς. Εν τέλει, μόνο οι 9 από τις ανωτέρω συμπεριλήφθησαν, λόγω του ότι μελετούσαν την επίδραση των ωμέγα-3 στην αλλαγή των επιπέδων των TNF-α, IL-6 και του CRP, όπως αυτά περιγράφηκαν στο υποκεφάλαιο 4.4.

Η έρευνα του Holm και συν. αποκλείστηκε από την ανασκόπηση, επειδή η ομάδα παρέμβασης ήταν άτομα που είχαν πραγματοποιήσει μεταμόσχευση καρδιάς πριν από περίπου έξι χρόνια και βρίσκονταν σε σταθερή, πλέον, αιμοδυναμική κατάσταση (Holm et al., 2001). Στην έρευνα του Masson και συν. είχε γίνει συσχέτιση των επιπέδων EPA και DHA στον ορό ατόμων με καρδιακή ανεπάρκεια και των επιπέδων των προφλεγμονωδών παραγόντων. Παρά ταύτα, δεν αναφέρεται η επίδραση της χορήγησης ωμέγα-3 στην ομάδα παρέμβασης και στην ομάδα ελέγχου. Έτσι, δεν υπάρχουν στοιχεία της διαφοράς μεταξύ των ομάδων (ομάδα παρέμβασης και ομάδα ελέγχου) ως προς τα επίπεδα αλλαγής των παραγόντων. Για το λόγο αυτό η συγκεκριμένη έρευνα αποκλείστηκε (Masson et al., 2013).

Στη συστηματική ανασκόπηση εντάχθηκε και η έρευνα της Nodari, η οποία αν και δεν αναφέρει στην περίληψη ότι οι συμμετέχοντες είναι άτομα με καρδιακή ανεπάρκεια, στον πίνακα όπου περιγράφονται τα χαρακτηριστικά τους, φαίνεται ότι τα άτομα αυτά κατατάσσονται στη δεύτερη και τρίτη κατηγορία σύμφωνα με το NYHA (Nodari et al., 2009). Στην εικόνα 1 φαίνεται το διάγραμμα ροής της διαδικασίας επιλογής των άρθρων.



Εικόνα 1. Διαδικασία επιλογής άρθρων

5.2. Χαρακτηριστικά Ερευνών

Τα χαρακτηριστικά των ερευνών παρατίθενται στον πίνακα 6

5.2.1. Μεθοδολογία

Οι επτά έρευνες που επιλέγηκαν στην ανασκόπηση προέρχονταν από την ιστοσελίδα PUBMED με λέξεις κλειδιά την καρδιακή ανεπάρκεια και ωμέγα-3 (heart failure, omega 3). Δύο από τις έρευνες που εισήχθησαν στην ανασκόπηση (Mehra et al., 2011, Eschen et al., 2010) ήταν παραπομπή από την έρευνα του Zhao και συν. (Zhao et al., 2009). Όλες οι έρευνες ήταν τυχαιοποιημένες μελέτες, οι οποίες δημοσιεύτηκαν στην αγγλική γλώσσα. Η διάρκεια της παρέμβασης σε τρεις έρευνες ήταν τρεις μήνες (Moertl et al., 2011a, Moertl et al., 2011b, Zhao et al., 2009), σε μία έρευνα δώδεκα μήνες (Nodari et al., 2011), σε άλλη 18 εβδομάδες (Mehra et al., 2006) και στις τελευταίες δυο έρευνες η διάρκεια της παρέμβασης ήταν έξι μήνες (Eschen et al., 2010, Nodari et al., 2009).

5.2.2. Συμμετέχοντες

Ο αριθμός των συμμετεχόντων που ολοκλήρωσαν επιτυχώς την έρευνα στην οποία είχαν λάβει μέρος, συνολικά στις επτά έρευνες που εντάχθηκαν στην ανασκόπηση, ήταν τετρακόσιοι ογδόντα τρείς (n=483). Όλα τα άτομα ήταν ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, που σύμφωνα με το NYHA ταξινομούνταν στην πρώτη μέχρι και στην τέταρτη βαθμίδα. Συγκεκριμένα, τα δεκαεννιά άτομα (n=19, 3,93%) ταξινομούνταν στην πρώτη βαθμίδα, τα διακόσια ενενήντα (n=290, 60,05%) στη δεύτερη, τα εκατόν εξήντα (n=160, 33,12%) στην τρίτη και τα δεκατέσσερα (n=14, 2,9%) στην τέταρτη. Ο αριθμός των συμμετεχόντων στους οποίους μελετήθηκε η αλλαγή των επιπέδων του προφλεγμονώδη παράγοντα TNF-α μετά την χορήγηση ωμέγα-3 ήταν τριακόσιοι σαράντα δυο (n=342), για την IL-6 τριακόσιοι είκοσι οκτώ (n=328) και για την CRP διακόσιοι σαράντα εννιά (n=249).

5.2.3. Παρέμβαση

Έξι από τις έρευνες μελέτησαν την επίδραση των ωμέγα-3 στα επίπεδα TNF-α (Moertl et al., 2011a, Moertl et al., 2011b, Nodari et al., 2011, Mehra et al., 2006, Nodari et al., 2009, Zhao et al., 2009), πέντε την επίδραση των ωμέγα-3 στα επίπεδα IL-6 (Moertl et al., 2011a, Moertl et al., 2011b, Nodari et al., 2011, Nodari et al., 2009, Zhao et al., 2009) και τρεις την επίδραση των ωμέγα-3 στα επίπεδα της CRP (Moertl et al., 2011b, Eschen et al., 2010, Zhao et al., 2009). Όλες

οι έρευνες έλαβαν χώρα σε ένα κέντρο μόνο, εκτός από την έρευνα του Eschen και συν. (Eschen et al., 2010), η οποία ήταν μια συνεργασία έξι καρδιολογικών κλινικών στην Ιταλία. Στην Ιταλία, και συγκεκριμένα στην Μπρέσια, πραγματοποίησαν τις έρευνές τους η Nodari και συν. το 2011 (Nodari et al., 2011) και το 2009 (Nodari et al., 2009), στη Βιέννη ολοκληρώθηκαν οι δύο έρευνες του Moertl και συν. (Moertl et al., 2011a, Moertl et al., 2011b) και ο Zhao και συν. δραστηριοποιήθηκαν στη Σαγκάη (Zhao et al., 2009). Ο Mehra και συν. δεν αναφέρουν που πραγματοποιήθηκε η έρευνά τους, παρ' όλα αυτά, όλη η ομάδα εργαζόταν στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής (Mehra et al., 2006).

Η μέτρηση των επιπέδων TNF-α και IL-6 σε πέντε έρευνες έγινε με τη μέθοδο ανοσοδεσμευτικής ανάλυσης, η οποία χρησιμοποιεί ένζυμο (ELISA - enzyme-linked immunosorbent assay) (Moertl et al., 2011a, Moertl et al., 2011b, Nodari et al., 2011, Nodari et al., 2009, Zhao et al., 2009), ενώ ο Mehra και συν. χρησιμοποίησαν τη μέθοδο ραδιοανοσοπροσδιορισμού (RIA - Radioimmunoassay). Για τον υπολογισμό των επιπέδων της CRP, ο Moertl και συν. το 2011, χρησιμοποίησαν τη μέθοδο IMUCLONE CRP, η οποία εντάσσεται στην κατηγορία ELISA (Moertl et al., 2011b). Ολοκληρώνοντας, δύο έρευνες οι οποίες μέτρησαν τα επίπεδα CRP, χρησιμοποίησαν την ίδια μέθοδο (Eschen et al., 2010, Zhao et al., 2009).

Η δοσολογία ωμέγα-3 που δόθηκε και στις δύο έρευνες του Moertl και συν. ήταν 1γρ. και 4γρ. τη μέρα, με την ομάδα ελέγχου να καταναλώνει ένα εικονικό φάρμακο ίδιου μεγέθους και γεύσης χωρίς να αναγράφεται το είδος του (Moertl et al., 2011a, Moertl et al., 2011b). Στις έρευνες της Nodari και συν. έγινε χρήση του εμπορικού σκευάσματος Omagor®, όπου χορηγείτο μια κάψουλα ημερησίως, η οποία απέδιδε 850-882mg. EPA και DHA. Το εικονικό φάρμακο που χρησιμοποίησε για την ομάδα ελέγχου ήταν ελαιόλαδο (Nodari et al., 2011, Nodari et al., 2009). Στην έρευνα του Eschen και συν. χορηγήθηκαν 0,9γρ. EPA και DHA με εικονικό φάρμακο να είναι το ελαιόλαδο (Eschen et al., 2010), ενώ ο Zhao και συν. χορήγησαν 2γρ. ωμέγα-3, όπου το κάθε γραμμάριο απέδιδε 180mg. EPA και 120mg. DHA, με το εικονικό φάρμακο να μην αναφέρεται (Zhao et al., 2009). Στην έρευνα του Mehra και συν. χορηγήθηκαν 8γρ. ιχθυελαίου, όπου το κάθε γραμμάριο αποτελείτο από 44% EPA και 24% DHA και σαν εικονικό φάρμακο χρησιμοποιήθηκε το καλαμποκέλαιο (Mehra et al., 2006).

5.2.4. Αποτελέσματα

Οι έξι από τις επτά έρευνες που εντάχθηκαν στην ανασκόπηση μέτρησαν την αλλαγή των επιπέδων TNF-α (Moertl et al., 2011a, Moertl et al., 2011b, Nodari et al., 2011, Mehra et al., 2006, Zhao et al., 2009, Nodari et al., 2009), πέντε από αυτές μέτρησαν τα επίπεδα IL-6 (Moertl et al., 2011a, Moertl et al., 2011b, Nodari et al., 2011, Zhao et al., 2009, Nodari et al., 2009) και τρεις την αλλαγή της CRP (Moertl et al., 2011b, Zhao et al., 2009, Eschen et al., 2010).

Πίνακας 6: Χαρακτηριστικά Ερευνών

Περιγραφή μελετών που εντάχθηκαν στην ανασκόπηση						
Άρθρα	Αριθμός συμμετεχόντων	NYHA class	Κριτήρια εισδοχής	Ποσότητας Ω-3	Προφλεγμονώδης παράγοντας που μελετάτε (Μέθοδος μέτρησης)	Διάρκεια παρέμβασης
Moertl et al. 2011 (Feb.)	43	III/IV	- Κ.Α. μη ισχαιμικής αιτιολογίας, - Ηλικία ≥ 18 ετών, - NYHA class III/IV, - LVEF$<35\%$, - Σταθερή φαρμακευτική αγωγή για περισσότερο από 3 μήνες - NT-proBNP>2000pg/ml	1η ομάδα $\rightarrow$ 1γρ. 2η ομάδα $\rightarrow$ 4γρ.	TNF-α, IL-6 (ELISA)	3 μήνες
Moertl et al. 2011 (May)	36	III/IV	- Κ.Α. μη ισχαιμικής αιτιολογίας, - Ηλικία ≥ 18 ετών, - NYHA class III/IV, - LVEF$<35\%$, - Σταθερή φαρμακευτική αγωγή για περισσότερο από 3 μήνες - NT-proBNP>2000pg/ml	1η ομάδα $\rightarrow$ 1γρ. 2η ομάδα $\rightarrow$ 4γρ.	TNF-α, IL-6 (ELISA), CRP (BMII nephelometer)	3 μήνες
Nodari et al., 2011	133	I/II	- Ηλικία 18-75 ετών, - Διαγνωσμένη μη ισχαιμική διατακτική μυοκαρδιοπάθεια, - LVEF $\leq 45\%$, - Σταθερή κατάσταση τουλάχιστο 3 μήνες, - Μέγιστη φαρμακευτική αγωγή για 6 μήνες	2γρ.	TNF-α, IL-6 (ELISA)	12 μήνες
Mehra et al., 2006	14	III/IV	Κριτήρια αποκλεισμού: άτομα με φλεγμονώδη ή νεοπλαστική νόσο	8γρ. ιχθυελαίου	TNF-α (RIA, ex vivo)	4,5 μήνες
Eschen et al., 2010	138	II/III	- Ισχαιμική καρδιακή νόσο ή διατακτική μυοκαρδιοπάθεια, - LVEF$<40\%$, - NYHA class II/III, - Σταθερή φαρμακευτική αγωγή για τουλάχιστο 3 μήνες πριν την τυχαιοποίηση, - Ηλικίες 18-80 ετών	0,9γρ.	CRP (BMII nephelometer)	3 μήνες
Zhao et al., 2009	75	II/III	- Ηλικίες ≥ 60, - Ισχαιμική ή ιδιοπαθή διατακτική μυοκαρδιοπάθεια, - NYHA class II/III, - LVEF$<40\%$,	2γρ.	TNF-α, IL-6 (ELISA), CRP (BMII nephelometer)	6 μήνες
Nodari et al., 2009	44	II/III	- Ιδιοπαθή διατακτική μυοκαρδιοπάθεια, - Φυσιολογική στεφανιαία αγγειογραφία, - Χωρίς ισχαιμικά επεισόδια - LVEF$\leq 45\%$, - Σταθερή αιματολογική και κλινική κατάσταση για 3 μήνες πριν, - Μη εμμένοντα κοιλιακή ταχυκαρδία	1γρ.	TNF-α, IL-6 (ELISA)	6 μήνες

5.3. Αξιολόγηση ερευνών

Ο έλεγχος της μεροληψίας των ερευνών πραγματοποιήθηκε με βάση το πρωτόκολλο CONSORT του 2011, το οποίο σχεδιάστηκε με σκοπό την ορθή συγγραφή των τυχαιοποιημένων δοκιμών παράλληλων ομάδων (Moher et al., 2011). Στην αξιολόγηση δεν συμπεριλήφθησαν κάποια στοιχεία, τα οποία θεωρήθηκαν αμελητέα, λόγω του μικρού αριθμού των συμμετεχόντων και της μικρής διάρκειας των μελετών που εντάχθηκαν στην ανασκόπηση. Επίσης, κάποια στοιχεία αφαιρέθηκαν, λόγω των δεικτών που μελετά η παρούσα ανασκόπηση. Έτσι, από τα 37 στοιχεία που αναφέρονται στις οδηγίες, στην ανασκόπηση αξιολογήθηκαν μόνο τα 29 (Πίνακας 7).

Πίνακας 7

Άρθρα	Moertl et al. 2011 (Feb.)	Moertl et al. 2011 (May)	Nodari et al., 2011	Mehra et al., 2006	Eschen et al., 2010	Zhao et al., 2009	Nodari et al., 2009
CONSORT 2010							
Τίτλος και περίληψη							
1) Αναγνώριση της δοκιμής ως τυχαιοποιημένη στον τίτλο	-	-	-	-	-	-	-
2) Δομημένη σύνοψη του σχεδιασμού, των μεθόδων, των αποτελεσμάτων και των συμπερασμάτων της δοκιμής	-	✓	✓	✓	-	-	✓
Εισαγωγή							
3) Επιστημονικό υπόβαθρο και η εξήγηση της λογικής	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
4) Ειδικοί στόχοι ή υποθέσεις	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Μέθοδος							
5) Περιγραφή του σχεδιασμού της δοκιμής (όπως παράλληλος, παραγοντικός), περιλαμβανομένης της αναλογίας διανομής	✓	✓	✓	✓ (δεν αναφέρει περιοχή)	✓ (δεν αναφέρει περιοχή)	✓	✓
6) Σημαντικές αλλαγές στις μεθόδους ύστερα από την έναρξη της δοκιμής (όπως στα κριτήρια καταλληλότητας), με αιτιολόγηση	-	-	-	-	-	-	-
7) Κριτήρια καταλληλότητας για τους συμμετέχοντες	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
8) Συνθήκες και τόποι στους οποίους συλλέχθηκαν τα δεδομένα	✓	-	✓	-	✓	✓	-
9) Οι παρεμβάσεις της κάθε ομάδας με αρκετή λεπτομέρεια έτσι ώστε να είναι εφικτή η επανάληψη, περιλαμβανομένου του πώς και πότε πραγματικά χορηγήθηκαν	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
10) Ολοκληρωμένος προσδιορισμός των προκαθορισμένων κύριων και δευτερευόντων μέτρων έκβασης, περιλαμβανομένου του πώς και πότε αξιολογήθηκαν	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓

11) Οποιοσδήποτε αλλαγές στις εκβάσεις της δοκιμής ύστερα από την έναρξη της δοκιμής, με αιτίες	-	-	-	-	-	-	-
12) Πώς καθορίστηκε το μέγεθος του δείγματος;	-	-	✓	-	✓	-	✓
13) Όπου είναι εφαρμόσιμο, εξήγηση των ενδιάμεσων αναλύσεων και των οδηγιών διακοπής	-	-	-	-	-	-	-
14) Μέθοδος που εφαρμόστηκε για τη δημιουργία της ακολουθίας τυχαίας διανομής	✓	-	-	-	-	✓	-
15) Τύπος τυχαιοποίησης: Λεπτομέρειες τυχόν περιορισμών (όπως χρήση μπλοκ [blocking] και μέγεθος μπλοκ)	-	-	-	-	-	-	-
16) Μηχανισμός που χρησιμοποιήθηκε για την εφαρμογή της ακολουθίας τυχαίας διανομής (όπως διαδοχικά αριθμημένοι περιέκτες), περιγράφοντας οποιαδήποτε βήματα που τηρήθηκαν για την απόκρυψη της ακολουθίας	-	-	-	-	-	✓	-
17) Ποιος δημιούργησε την ακολουθία τυχαίας διανομής, ποιος ενέγραψε τους συμμετέχοντες και ποιος ταξινόμησε τους συμμετέχοντες στις παρεμβάσεις;	-	-	-	-	-	✓	-
18) Αν έγινε, ποιος ήταν τυφλοποιημένος μετά από την ταξινόμηση των παρεμβάσεων (για παράδειγμα, οι συμμετέχοντες, οι προμηθευτές φροντίδας, αυτοί που αξιολογούν τις εκβάσεις) και πώς εφαρμόστηκε	✓	✓	✓	-	-	✓	-
19) Εάν κρίνεται σχετικό, περιγραφή της ομοιότητας των παρεμβάσεων	-	-	-	-	-	-	-
20) Στατιστικές μέθοδοι που εφαρμόστηκαν για τη σύγκριση των ομάδων για τις κύριες και τις δευτερεύουσες εκβάσεις	✓ (Δεν αναφέρει το Δ.Ε.)	✓ (Δεν αναφέρει το Δ.Ε.)	✓ (Δεν αναφέρει το Δ.Ε.)	✓ (Δεν αναφέρει το Δ.Ε.)	✓	✓ (Δεν αναφέρει το Δ.Ε.)	✓ (Δεν αναφέρει το Δ.Ε.)
21) Μέθοδοι για πρόσθετες αναλύσεις, όπως αναλύσεις υποομάδων και σταθμισμένες αναλύσεις	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Αποτελέσματα							
22) Ροή συμμετεχόντων	✓	✓	✓	-	-	-	✓
23) Ημερομηνίες που καθορίζουν τις περιόδους στρατολόγησης και παρακολούθησης	-	-	✓	-	✓	✓	✓
24) Ένας πίνακας στον οποίο να φαίνονται τα βασικά δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά για κάθε ομάδα	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
25) Για κάθε ομάδα, ο αριθμός των συμμετεχόντων (παρονομαστής) που συμπεριελήφθησαν σε κάθε ανάλυση και κατά πόσο η ανάλυση έλαβε χώρα στις αρχικά ταξινομημένες ομάδες	-	-	✓	✓	✓	-	-
26) Για κάθε κύρια και δευτερεύουσα έκβαση, αποτελέσματα για κάθε ομάδα, και το εκτιμώμενο μέγεθος επίδρασης, καθώς και η ακρίβειά του (όπως τα 95% διαστήματα εμπιστοσύνης) μέχρι την εφαρμογή των παρεμβάσεων	-	-	✓	-	✓	✓	-
Συζήτηση							
27) Περιορισμοί της δοκιμής, αντιμετωπίζοντας τις πηγές πιθανών σφαλμάτων, την ανακρίβεια, και αν είναι σχετικό, την πολλαπλότητα των αναλύσεων	✓	✓	✓	✓	-	✓	✓
28) Ερμηνεία συνεπής με τα αποτελέσματα, ισορροπώντας τα οφέλη και τις βλαβερές συνέπειες και λαμβάνοντας υπ' όψη άλλες σχετικές ενδείξεις	✓	-	✓	✓	✓	✓	✓
29) Πηγές χρηματοδότησης και άλλη υποστήριξη (όπως η προμήθεια φαρμάκων), ρόλος των χρηματοδοτών	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓

Παράλληλα, η αξιολόγηση των ερευνών έγινε και με το πρωτόκολλο του Jadad. Με το πρωτόκολλο αυτό βαθμολογήθηκε η κάθε έρευνα ξεχωριστά, με την άριστη βαθμολογία να είναι οι 5 μονάδες και η χειρότερη το 0. Με βάση το πρωτόκολλο, η τυχαιοποίηση παίρνει μία μονάδα και μια επιπλέον μονάδα, εάν αναφέρεται η μέθοδος της. Μία μονάδα καταχωρείται για τη διπλή τυφλοποίηση, μια μονάδα εάν έχει δοθεί πανομοιότυπο εικονικό φάρμακο και μια μονάδα εάν αναφέρεται ο αριθμός και ο λόγος αποχώρησης ατόμων από την κάθε ομάδα παρέμβασης (Jadad et al., 1996). Τα αποτελέσματα από την αξιολόγηση με το πρωτόκολλο του Jadad παρουσιάζονται στον πίνακα 8.

Πίνακας 8

Σκορ στην κλίμακα του Jadad και συν. (300)						
	Τυχαιοποίηση	Περιγραφή της μεθόδου τυχαιοποίησης	Διπλή τυφλοποίηση	Χρήση πανομοιότυπων εικονικών φαρμάκων	Αναφερόμενη επαναξιολόγηση	Σύνολο
Moertl et al. 2011 (Feb.)	1	1	1	1	1	5
Moertl et al. 2011 (May)	1	-	1	1	1	4
Nodari et al., 2011	1	-	1	1	1	4
Mehra et al., 2006	1	-	1	1	-	3
Eschen et al., 2010	1	-	1	1	-	3
Zhao et al., 2009	1	1	1	1	-	4
Nodari et al., 2009	1	-	1	1	1	4

Από τις επτά έρευνες, καμιά δεν είχε στον τίτλο της τις λέξεις “τυχαιοποιημένη μελέτη”. Παρ’ όλα αυτά, ο Moertl και συν., σε μια από τις δυο μελέτες του, τονίζει ότι ήταν διπλά τυφλή. Σε όλες τις περιλήψεις υπάρχουν στοιχεία που δεν καταγράφηκαν, αλλά οι έρευνες με τη μεγαλύτερη απόκλιση, ως προς τις οδηγίες που προτείνει το πρωτόκολλο CONSORT, είναι η έρευνα του Moertl και συν. (Moertl et al., 2011b), του Eschen και συν. (Eschen et al., 2010) και του Zhao και συν. (Zhao et al., 2009).

Στην εισαγωγή του Mehra και συν., αν και αναγράφεται το βασικό υπόβαθρο στο οποίο στηρίζεται η έρευνα και η υπόθεσή της, δεν υπάρχει η βιβλιογραφική παραπομπή στο σημείο όπου αναφέρεται η αποτελεσματικότητα των ωμέγα-3 όταν δοκιμάστηκαν σε άλλες καχεκτικές καταστάσεις όπως καρκίνος, παγκρεατίτιδα και ρευματοειδής αρθρίτιδα (Mehra et al., 2006). Επιπρόσθετα, η Nodari στο άρθρο της το 2009 δεν παρέθεσε τη βιβλιογραφία που αναφέρεται στη μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα των ωμέγα-3 σε ασθενείς με ισχαιμική καρδιακή νόσο

(Nodari et al., 2009). Επιπλέον, στην εισαγωγή, στο άρθρο όπου δημοσίευσε το 2011, δεν αναφέρεται η μέτρηση που είχε πραγματοποιήσει στους προφλεγμονώδεις δείκτες (Nodari et al., 2011).

Στη μεθοδολογία του Mehra και συν., δεν αναγράφεται η περιοχή όπου έγινε η παρέμβαση (Mehra et al., 2006), ενώ στην έρευνα του Eschen, δεν καταγράφεται το εύρος των ηλικιών. Παρά ταύτα, μόνο στην έρευνα του Eschen δηλώνεται στη μεθοδολογία ότι η τυχαιοποίηση ήταν 1:1 (Eschen et al., 2010).

Όλες οι έρευνες ανέφεραν τα κριτήρια επιλογής ή αποκλεισμού για τους συμμετέχοντες. Παρ' όλα αυτά, μόνο στην έρευνα του Moertl και συν. διαφαίνεται ότι αποκλείονταν άτομα, τα οποία λάμβαναν ωμέγα-3 σαν συμπλήρωμα ή ιχθυέλαιο (Moertl et al., 2011b).

Τρεις από τις έρευνες δεν καταγράφουν την κλινική ή το τμήμα όπου έγινε η συλλογή των δεδομένων (Mehra et al., 2006, Moertl et al., 2011b, Nodari et al., 2009). Από την άλλη, σε όλες τις έρευνες παρατίθεται η μέθοδος υπολογισμού των προφλεγμονωδών παραγόντων και είτε υπάρχει η παραπομπή για το σφάλμα που αποδίδουν, είτε αναγράφεται το σφάλμα της μεθόδου που χρησιμοποιήθηκε. Συνεχίζοντας, δεν υπήρξε κάποια αλλαγή στη μεθοδολογία, πιθανόν λόγω της μικρής χρονικής διάρκειας της παρέμβασης. Μόνο τρεις από τις έρευνες αναφέρουν τη στατιστική ισχύς της μελέτης τους, βάσει του πληθυσμού παρέμβασης και του δείκτη που είχαν μελετήσει (Nodari et al., 2009, Nodari et al., 2011, Eschen et al., 2010). Βέβαια, στην έρευνα της Nodari και συν. του 2009, η επιλογή του αριθμού των συμμετεχόντων έγινε με βάση τον κύριο δείκτη που μελετούσαν, ο οποίος ήταν ο κίνδυνος αρρυθμιών. Η στατιστική ισχύς στην πιο πάνω έρευνα ήταν 75% (Nodari et al., 2009), ενώ στην έρευνα που δημοσιεύτηκε το 2011 ήταν 80% (Nodari et al., 2011). Η στατιστική ισχύς στην έρευνα του Eschen ήταν 83% (Eschen et al., 2010).

Μόνο δύο από τις επτά έρευνες αναφέρουν τη μέθοδο τυχαιοποίησης που χρησιμοποίησαν (Zhao et al., 2009, Moertl et al., 2011a), ενώ λεπτομέρειες στην τυχαιοποίηση αναγράφονται σε μία από αυτές. Για το πώς πραγματοποιήθηκε η τυφλοποίηση, ο Zhao και συν., δήλωσαν ότι οι συμμετέχοντες είχαν τυφλοποιηθεί με ηλεκτρονικό πρόγραμμα τυφλοποίησης (Zhao et al., 2009). Το ίδιο λέχθηκε και από το Moertl και συν., για την έρευνά τους που δημοσιεύτηκε το Φεβρουάριο (Moertl et al., 2011a), ενώ δύο άλλες έρευνες σημειώνουν ότι οι εξεταστές που

πραγματοποίησαν τις μετρήσεις, δε γνώριζαν σε ποια ομάδα ανήκε ο κάθε εξεταζόμενος (Moertl et al 2011b, Nodari et al., 2011).

Μόνο ο Eschen και συν. αναφέρουν το διάστημα εμπιστοσύνης (Δ.Ε.) (Eschen et al., 2010), ενώ ο Zhao (Zhao et al., 2009) και η Nodari (Nodari et al., 2011) παραθέτουν την τυπική απόκλιση. Ο Mehra και συν. (Mehra et al., 2006) αναγράφει ότι όταν η τιμή του p value είναι μικρότερη ή ίση με 0,05 ($p \leq 0,05$) τότε το αποτέλεσμα θεωρείται στατιστικά σημαντικό. Αντίθετα, οι υπόλοιπες έρευνες θέτουν σαν στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα τις τιμές $p < 0,05$.

Τρεις από τις έρευνες δεν έχουν διάγραμμα ροής των συμμετεχόντων (Mehra et al., 2006, Eschen et al., 2010, Zhao et al., 2009), ενώ άλλες τρεις δε δίνουν το χρονικό διάστημα όπου έγινε η εισαγωγή των εξεταζομένων (Moertl et al 2011a, Moertl et al 2011b, Mehra et al., 2006).

Στην έρευνα της Nodari και συν., τρεις από τους συμμετέχοντες διέκοψαν την παρέμβαση (δύο από την ομάδα ελέγχου και ένας από την ομάδα παρέμβασης) (Nodari et al., 2009). Από την έρευνα του Zhao και συν. ένα άτομο από την ομάδα ελέγχου διέκοψε (Zhao et al., 2009). Στην έρευνα του Moertl και συν. ένα άτομο από την ομάδα που λάμβανε 1γρ. ωμέγα-3 διέκοψε γιατί είχε μετακομίσει, ένα δεύτερο της ίδιας ομάδας αποχώρησε λόγω εμφύτευσης μηχανικής υποστήριξης στην αριστερή κοιλία και ένα άτομο από την ομάδα που λάμβανε 4γρ. ωμέγα-3 σταμάτησε τη διαδικασία λόγω εμφράγματος (Moertl et al 2011a). Στη δεύτερη έρευνα του Moertl, η οποία ήταν συνέχεια της πρώτης, επτά άτομα δεν ξεκίνησαν λόγω λογιστικών αιτιών (Moertl et al 2011b). Συνοπτικά, από τα 500 άτομα που ξεκίνησαν τις παρεμβάσεις, 17 διέκοψαν (7 άτομα από την ομάδα ελέγχου και 10 από την ομάδα παρέμβασης).

Στην έρευνα του Mehra και συν. αναφέρεται στο κείμενο και όχι σε πίνακα το ποσοστό μείωσης του προφλεγμονώδη παράγοντα TNF- α , η στατιστικά σημαντική μείωση της ποσότητας TNF- α στην ομάδα παρέμβασης, το ποσοστό αύξησης του TNF- α στην ομάδα ελέγχου με την αντίστοιχη τιμή p , παρουσιάζοντας μια τάση αύξησης του παράγοντα. Τέλος, παρουσιάζει τη στατιστική διαφορά στο ρυθμό παραγωγής TNF- α στις δύο ομάδες με το p να είναι 0,04. Βέβαια, οι ερευνητές, αν και παρουσιάζουν ένα γράφημα με το τυπικό σφάλμα, δεν αναφέρουν πουθενά το Δ.Ε. (Mehra et al., 2006). Στην έρευνα του Moertl και συν. τα αποτελέσματα παρουσιάζονται αριθμητικά σε πίνακα. Η μείωση της IL-6 ήταν 0,12 pg/ml (-2,17 έως 1,56) στην ομάδα ελέγχου, για την ομάδα που κατανάλωνε 1γρ. ωμέγα-3 η μείωση ήταν 0,10 pg/ml (-3,56 έως 0,06) και στην ομάδα που κατανάλωνε 4γρ. η μείωση ήταν 2,32 pg/ml (-4,23 έως 0,19). Δε συγκρίθηκαν

τα αποτελέσματα της τιμής p μεταξύ της ομάδας που κατανάλωνε 1γρ. ωμέγα-3 και της ομάδα ελέγχου. Εντούτοις, η ομάδα που κατανάλωνε 4γρ. ωμέγα-3 παρουσίασε στατιστικά σημαντική διαφορά στην IL-6, σε σύγκριση με τις άλλες δύο ομάδες, όμως δεν παραχωρείται η απόλυτη τιμή του p ($p < 0,05$). Συνεχίζοντας, ο παράγοντας TNF- α είχε μειωθεί 0,22 pg/ml (-1,39 έως 0,41) στην ομάδα ελέγχου, -0,35 pg/ml (-0,93 έως 0,3) στην ομάδα όπου λάμβανε 1γρ. ωμέγα-3 και στην ομάδα όπου λάμβανε 4γρ. η μείωση ήταν 0,7 pg/ml (-1,67 έως 0,28). Η αλλαγή αυτή των επιπέδων δεν ήταν στατιστικά σημαντική μεταξύ των ομάδων. Το ίδιο ίσχυσε και για τη CRP (ομάδα ελέγχου = -0,01 pg/ml : -0,16 έως 0,29, 1γρ. ωμέγα-3 = -0,00 pg/ml : -0,37 έως 0,24, 4γρ. ωμέγα-3 = -0,1 pg/ml : -0,7 έως 0,42). Βέβαια, στα αποτελέσματα δεν καταγράφεται το διάστημα εμπιστοσύνης (Moertl et al., 2011b). Στη δεύτερη έρευνα του Moertl και συν. αναγράφεται η μέση τιμή του παράγοντα TNF- α και IL-6 στην αρχή και στο τέλος της παρέμβασης και στις τρεις ομάδες (1η ομάδα = ομάδα ελέγχου, 2η ομάδα = πρόσληψη 1γρ. ωμέγα-3, 3η ομάδα = πρόσληψη 4γρ. ωμέγα-3). Ακόμη, φαίνεται και η τιμή p της κάθε ομάδας ξεχωριστά, όπου μόνο η IL-6 της ομάδας που κατανάλωνε 4γρ. ωμέγα-3 παρουσίασε μια στατιστικά σημαντική μείωση. Η σύγκριση μεταξύ των ομάδων με την τιμή p σημειώνεται στο κείμενο, αλλά δε δηλώνεται το διάστημα εμπιστοσύνης (Moertl et al., 2011a). Στον πίνακα αποτελεσμάτων που παρουσιάζουν στο άρθρο τους ο Eschen και συν., φαίνονται τα αρχικά ποσά CRP στην ομάδα ελέγχου και στην ομάδα παρέμβασης, με τα επίπεδα στην ομάδα παρέμβασης να είναι περισσότερα. Στην προτελευταία στήλη φαίνεται το p στην κάθε ομάδα ξεχωριστά, δείχνοντας ότι και οι δύο ομάδες είχαν μια στατιστικά σημαντική μείωση των επιπέδων του παράγοντα. Όταν, όμως, επιχειρήθηκε σύγκριση των ομάδων μεταξύ τους στο αποτέλεσμα σαν εξαρτημένες μεταβλητές, δεν αναδείχθηκε κάποια στατιστική διαφορά. Μολονότι στην μεθοδολογία αναφέρεται το διάστημα εμπιστοσύνης, δεν καταγράφεται στους πίνακες (Eschen et al., 2010). Στην έρευνα του Zhao και συν. γίνεται μια εκτεταμένη ανάλυση των αποτελεσμάτων, παρουσιάζοντας σε έναν πίνακα τα αρχικά και τελικά αποτελέσματα τον TNF- α , IL-6 και του CRP στις δύο ομάδες. Όπως παρουσιάζεται στην ομάδα παρέμβασης, η TNF- α και IL-6 είχαν μια στατιστικά σημαντική μείωση, ενώ ο παράγοντας CRP όχι. Από την άλλη, στην ομάδα ελέγχου δεν παρατηρήθηκε κάποια στατιστικά σημαντική αλλαγή στους διάφορους δείκτες. Σε δεύτερο πίνακα παρατίθεται μια στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων στη μείωση του TNF- α και στην IL-6, αλλά καμιά διαφορά στον παράγοντα CRP. Επίσης, αναγράφεται η τυπική απόκλιση, αλλά δεν παρουσιάζεται σε κανέναν πίνακα το διάστημα εμπιστοσύνης (Zhao et al., 2009). Στην έρευνα της Nodari και συν. του 2011 παρουσιάζονται σε πίνακα τα αρχικά και τελικά επίπεδα TNF- α και

IL-6 για τις δύο ομάδες, δείχνοντας μια στατιστικά σημαντική μείωση των παραγόντων στην ομάδα παρέμβασης, ενώ αντίθετα, μια στατιστικά σημαντική αύξηση στην ομάδα ελέγχου. Επιπλέον, αναδεικνύει και την τυπική απόκλιση, αλλά όχι και το διάστημα εμπιστοσύνης. Ακόμη, στο κείμενο, αλλά όχι σε πίνακα, αναφέρεται ότι έγινε σύγκριση των αποτελεσμάτων με το ρ να δείχνει μια στατιστικά σημαντική διαφορά. Παράλληλα, έγινε σύγκριση των αρχικών επιπέδων TNF- α και της αύξησης του κλάσματος εξώθησης, υποδηλώνοντας ότι τα επίπεδα αυτά αποτέλεσαν προγνωστικό δείκτη αλλαγής του κλάσματος στην ομάδα παρέμβασης (Nodari et al., 2011). Στην άλλη έρευνα που πραγματοποίησε η Nodari το 2009, παρουσίασε με τον ίδιο τρόπο τα αποτελέσματά της, χωρίς όμως να φαίνεται η τυπική απόκλιση και το διάστημα εμπιστοσύνης (Nodari et al., 2009).

Στην έρευνα του Zhao και συν. υποδηλώνεται ότι αν και η μείωση του CRP δεν ήταν στατιστικά σημαντική με την χορήγηση ωμέγα-3, μετά το διαχωρισμό των καπνιστών από τους μη καπνιστές, αναδείχθηκε μια στατιστικά σημαντική μείωση στην πρώτη ομάδα. Επίσης, τονίζει ότι σφάλμα θεωρείται το μικρό διάστημα παρέμβασης και ο μικρός αριθμός συμμετεχόντων (Zhao et al., 2009). Το ίδιο σφάλμα παρατήρησε και στην έρευνα της η Nodari, αλλά όπως δικαιολόγησε, αυτό βοήθησε στην παρακολούθηση περισσότερων παραμέτρων. Επιπλέον, ο σκοπός της παρέμβασης δεν ήταν να ελέγξει το ποσοστό εμφάνισης αρρυθμιών, καθώς αυτό χρειάζεται μεγάλο αριθμό συμμετεχόντων, αλλά να αναζητήσει την αντι-ισχαιμική δράση των ωμέγα-3 και εάν αυτή επηρεάζει τελικά την εμφάνιση αρρυθμιών (Nodari et al., 2009). Στην έρευνα του Eschen και συν. αναφέρεται ότι ο αριθμός των συμμετεχόντων ήταν μικρός και πιθανόν σε αυτό να οφείλεται η μικρή μείωση που αναδείχθηκαν στα αποτελέσματα στο δείκτη που συμβάλλει στην παραγωγή αιμοπεταλίων. Από την άλλη, η επίδραση στα επίπεδα του CRP ήταν μη στατιστικά σημαντική, χωρίς να υπάρχει κάποια αιτιολόγηση (Eschen et al., 2010). Ο Mehra και συν. στα συμπεράσματά τους σημειώνουν ότι ο μικρός αριθμός ατόμων, αλλά και το μικρό διάστημα παρέμβασης αποτελούν ανασταλτικούς παράγοντες στο να εξαχθεί ένα βέβαιο αποτέλεσμα. Επιπρόσθετα, υπογραμμίζεται ότι η μέτρηση του ρυθμού παραγωγής TNF- α είχε γίνει *ex vivo*, πράγμα που μπορεί να μην είναι αντιπροσωπευτικό στον οργανισμό. Βέβαια, η μέτρηση αυτή πρακτικά δεν μπορεί να γίνει *in vivo* σε ανθρώπινα υποκείμενα (Mehra et al., 2006). Στα συμπεράσματα των Nodari και συν. τονίζεται ότι οι συμμετέχοντες που συμπεριλήφθησαν στην έρευνα ήταν άτομα με ελαφριά ή μέτρια καρδιακή ανεπάρκεια και αυτό ίσως αποτέλεσε παράγοντα για την απουσία θνησιμότητας και το μειωμένο αριθμό επανανοσηλείας. Ακόμη, η μέθοδος που χρησιμοποιήθηκε για τον υπολογισμό της διαστολικής

λειτουργίας δεν ήταν η πρότυπη μέθοδος. Εν κατακλείδι, η συγγραφική ομάδα δηλώνει ότι οι ασθενείς λάμβαναν τη μέγιστη ανεκτή δοσολογία των φαρμάκων που χρησιμοποιούνται στην καρδιακή ανεπάρκεια και όπως αναφέρουν, η βελτίωση των δεικτών που επιτεύχθηκε με την χορήγηση των ωμέγα-3 μπορεί να μην είναι εμφανής σε άτομα τα οποία λαμβάνουν μικρότερη φαρμακευτική δοσολογία (Nodari et al., 2011). Στις έρευνες των Moertl και συν. αναφέρεται ότι ο αριθμός των συμμετεχόντων ήταν μικρός. Παρ' όλα αυτά, ο σκοπός ήταν περισσότερο η δοκιμή μιας μεγάλης δοσολογίας ωμέγα-3 (4γρ.) σε έναν πληθυσμό υψηλού κινδύνου και θα μπορούσε να αποτελέσει τη βάση για τη δοκιμή αυτής της ποσότητας σε μεγαλύτερο δείγμα (Moert et al., 2011a, Moertl et al., 2011b). Ακόμα, τα κριτήρια επιλογής των συμμετεχόντων μειώνουν το δικαίωμα απόδοσης μιας γενικευμένης απάντησης, δηλαδή, τα αποτελέσματα αυτά αντιστοιχούν μόνο σε άτομα με ιδιοπαθή καρδιακή ανεπάρκεια τάξης III και IV στο NYHA. Μια περισσότερο γενική απάντηση στον πληθυσμό με καρδιακή ανεπάρκεια θα μπορούσε να δοθεί μέσα από μια καινούρια έρευνα στην οποία τα κριτήρια επιλογής θα ήταν λιγότερα (Moert et al., 2011a).

Στα συμπεράσματα του Moertl, τα άτομα δεν είχαν κάποια στατιστικά σημαντική βελτίωση στους δείκτες, εκτός από τη στατιστικά σημαντική μείωση της IL-6 στην ομάδα που κατανάλωνε 4γρ. ωμέγα-3. Αυτό, όπως δικαιολογούν οι ερευνητές, οφείλεται στα μειωμένα επίπεδα των δεικτών στην αρχή της έρευνας. Εξάλλου, αναφέρουν ότι τα μειωμένα αυτά επίπεδα, πιθανόν να οφείλονται στις αντι-νευρο-ορμονικές θεραπείες που είχαν προηγηθεί (Moert et al., 2011a). Από την άλλη, στη δεύτερη έρευνα του Moertl, η οποία εντάχθηκε στην ανασκόπηση, καταγράφεται στα συμπεράσματα ότι παρουσιάστηκε μείωση της TNF-α και της IL-6 στην ομάδα που κατανάλωσε 4γρ. ωμέγα-3, κάτι που δεν επαληθεύεται στα αποτελέσματά του, καθώς στατιστικά σημαντική μείωση παρουσίασε μόνο η IL-6. Η CRP δε μειώθηκε επειδή η IL-6 δεν είχε μειωθεί σε μεγάλο βαθμό, καθώς με τη μείωσή της συμπαρασύρει και το φλεγμονώδη παράγοντα CRP (Moert et al., 2011b). Στα συμπεράσματα των Nodari και συν. επαναλαμβάνονται τα αποτελέσματα όπως είχαν παρουσιαστεί και τονίζεται ότι τα αρχικά επίπεδα TNF-α αποτελούν έναν από τους δύο παράγοντες που συσχετίστηκαν στατιστικά σημαντικά με την αύξηση του κλάσματος εξώθησης στην ομάδα παρέμβασης (Nodari et al., 2011). Ο Mehra και συν. στα συμπεράσματά τους επαναλαμβάνουν τα αποτελέσματα που είχαν εξαχθεί αρχικά. Επίσης αναφέρουν, ότι επιτεύχθηκε μια στατιστικά σημαντική αύξηση του λιπώδους ιστού, αλλά το σωματικό βάρος δεν αυξήθηκε σε τέτοιο βαθμό ικανό ώστε να αποδείξει μια αύξηση και στο μυϊκό ιστό (Mehra et al., 2006). Στα συμπεράσματα των Eschen και συν. η μικρή δοσολογία

ωμέγα-3 πιθανόν να ευθύνεται για τα μη στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα στη μείωση των φλεγμονωδών παραγόντων από τη χορήγηση των ωμέγα-3 στην συγκεκριμένη κατηγορία ασθενών. Το σφάλμα στο συμπέρασμά τους ήταν ότι είχαν πραγματοποιήσει σύγκριση των αποτελεσμάτων τους με την έρευνα του Mehra και συν., ενώ θα ήταν περισσότερο αντιπροσωπευτικό η σύγκριση να γινόταν με την έρευνα της Nodari και συν. του 2009, η οποία είχε προηγηθεί και οι συμμετέχοντες ήταν άτομα που κατατάσσονταν στην ίδια κατηγορία NYHA. Εντούτοις, τα στοιχεία που αναγράφονται στα συμπεράσματα συμφωνούν με τα αποτελέσματα που είχε παρουσιάσει προηγουμένως (Eschen et al., 2010). Ο Zhao και συν. στα συμπεράσματά τους τονίζουν ότι η μείωση των TNF-α και της IL-6 ήταν στατιστικά σημαντική, κάτι που επαληθεύεται και στα αποτελέσματα. Επιπλέον, συμπεριλαμβάνεται και η επίδραση των ωμέγα-3 στη μείωση του CRP στην ομάδα των καπνιστών (Zhao et al., 2009). Βέβαια σε αυτή την παρατήρηση δεν αναφέρεται το μεθοδολογικό σφάλμα. Το σφάλμα αυτό ήταν ότι τα άτομα που ήταν καπνιστές και μη δεν είχαν τυχαιοποιηθεί έτσι δεν μπορεί να δοθεί ένα αιτιολογικό συμπέρασμα.

Ολοκληρώνοντας την αξιολόγηση των ερευνών και με τα δυο πρωτόκολλα αναγνωρίστηκε ότι η στατιστική ισχύς των ερευνών δεν ήταν η αναμενόμενη καθώς καμία έρευνα δεν μεγάλη προσκόλληση στο πρωτόκολλο CONSORT. Συγκεκριμένα, τη μεγαλύτερη προσκόλληση στα στοιχεία που αξιολογήθηκαν είχε η έρευνα των Nodari και συν. του 2011, η οποία κάλυψε 20 στοιχεία από τα 29 (69% επιτυχία), με την έρευνα του Zhao και συν. του 2009 να καλύπτει τα 19 (65,5% επιτυχία). Τρεις έρευνες πέτυχαν 16 από τα 29 στοιχεία (55,2% επιτυχία) (Moertl et al., 2011a, Eschen et al., 2010, Nodari et al., 2009), ενώ άλλες δύο πέτυχαν 14 στοιχεία (48,3%) (Moertl et al., 2011b, Mehra et al., 2006). Από την άλλη, σύμφωνα με το δεύτερο πρωτόκολλο αξιολόγησης, την υψηλότερη βαθμολογία κατάφερε η έρευνα του Moertl και συν., η οποία είχε δημοσιευθεί το Μάιο του 2011 με 5 μονάδες (Moertl et al., 2011a). Άλλες τέσσερις έρευνες είχαν πετύχει 4 μονάδες (Moertl et al., 2011b, Nodari et al., 2011, Zhao et al., 2009, Nodari et al., 2009), ενώ δύο έρευνες είχαν πετύχει μόνο 3 μονάδες (Mehra et al., 2006, Eschen et al., 2010).

5.4. Αποτελέσματα μεμονωμένων ερευνών

Στον πίνακα 9 Α, 9 Β και 9 Γ, περιγράφονται κάποια στοιχεία των ερευνών που μέτρησαν τον TNF-α, την IL-6 και την CRP αντίστοιχα. Σε κάθε έρευνα αναγράφεται ο αριθμός των συμμετεχόντων στην κάθε κατηγορία που ανήκει, σύμφωνα με το NYHA. Επιπλέον, αναγράφεται η χορηγούμενη ποσότητα ωμέγα-3, η μείωση του παράγοντα και σε παρένθεση το

ποσοστό μείωσής του, το *p value* μεταξύ των αρχικών επιπέδων και των επιπέδων μετά το τέλος της παρέμβασης και το *p value* μεταξύ της ομάδας παρέμβασης και του εικονικού φαρμάκου. Εν συνεχεία, στην προέκταση του πίνακα, αναγράφεται η χορηγούμενη ποσότητα, η μείωση του παράγοντα και το *p value* μεταξύ της αρχικής και τελικής ποσότητας στις έρευνες όπου υπήρχε και δεύτερη ομάδα παρέμβασης. Ακόμη, σε αυτή την προέκταση διαφαίνεται το *p value* μεταξύ των δύο ομάδων παρέμβασης. Στον πίνακα 9 Α η μείωση του TNF-α στην έρευνα του Mehra και συν. καταγράφεται με ποσοστό. Το ποσοστό αυτό αντιστοιχεί στην άμβλυνση του ρυθμού παραγωγής TNF-α, καθώς η μελέτη αυτή πραγματοποιήθηκε *in vitro*. Στον πίνακα 9 Γ στην έρευνα του Zhao, εκτός από την καταγραφή της αλλαγής της CRP σε όλη την ομάδα παρέμβασης, στη δεύτερη παρένθεση αναγράφεται και η μείωση του παράγοντα όταν έγινε ο διαχωρισμός των συμμετεχόντων που λάμβαναν ωμέγα-3 σε καπνιστές και μη καπνιστές. Στην επόμενη στήλη, στην παρένθεση, φαίνεται το *p value* μεταξύ των αρχικών και τελικών επιπέδων CRP στους καπνιστές και μη καπνιστές αντίστοιχα.

Σε κανέναν από τους πίνακες δεν αναγράφεται το διάστημα εμπιστοσύνης, διότι από τις επτά έρευνες μόνο ο Eschen και συν. αναφέρουν το διάστημα εμπιστοσύνης (95%). Από την άλλη, οι έρευνες των Nodari και Zhao καταγράφουν την τυπική απόκλιση.

5.5. Σύνθεση των αποτελεσμάτων

Η επίδραση της χορήγησης ωμέγα-3 στα επίπεδα TNF-α, IL-6 και CRP σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια μελετήθηκε σε επτά έρευνες. Έξι από αυτές μελετούσαν την επίδραση των λιπαρών στον προφλεγμονώδη παράγοντα TNF-α, πέντε την IL-6 και τρεις την CRP. Τα άτομα που συμπεριλήφθησαν στις επτά έρευνες ήταν άτομα που ταξινομούνταν από την πρώτη μέχρι την τέταρτη βαθμίδα σύμφωνα με το NYHA. Ο συνολικός αριθμός των συμμετεχόντων ήταν 483. Η διάρκεια των παρεμβάσεων ήταν από τρεις μέχρι δώδεκα μήνες. Η δοσολογία των συμπληρωμάτων που χορηγήθηκαν στις έξι έρευνες ήταν από 0,9γρ. ωμέγα-3 μέχρι 4γρ., ενώ σε μία έρευνα δόθηκαν 8γρ. ιχθυελαίου σε κάψουλα, το οποίο περιείχε 6,4 γρ. ωμέγα-3.

Ο μικρός αριθμός των ερευνών που μελέτησαν τον κάθε παράγοντα, αλλά και το γεγονός ότι μετά την αξιολόγηση των άρθρων διαφάνηκε ότι η στατιστική ισχύς δεν ήταν η αναμενόμενη, αποτέλεσαν ανασταλτικό παράγοντα για την πραγματοποίηση της μετα-ανάλυσης, αφού ήταν φανερό ότι τα αποτελέσματά της δεν θα ήταν αξιόπιστα.

5.5.1. Επίδραση των ωμέγα-3 στα επίπεδα TNF-α

Οι έρευνες που μελέτησαν την επίδραση των ωμέγα-3 στα επίπεδα TNF-α είχαν συμμετέχοντες από όλες τις κατηγορίες NYHA. Στις έρευνες του Moerlt η ομάδα που κατανάλωνε 1γρ. ωμέγα-3 δεν είχε μειώσει στατιστικά σημαντικά τον παράγοντα όταν συγκρίθηκαν τα αρχικά με τα τελικά επίπεδά του (Moerlt et al., 2011a, Moerlt et al., 2011b), ενώ, αντίθετα, η έρευνα της Nodari του 2009, στην οποία χορηγήθηκε η ίδια ποσότητα, έδειξε μια στατιστικά σημαντική μείωση όταν συγκρίθηκαν τα επίπεδα TNF-α μεταξύ της ομάδας παρέμβασης και της ομάδας ελέγχου (Nodari et al., 2009). Βέβαια, στις έρευνες του Moerlt, οι ασθενείς ταξινομούνταν στην III/ IV κατηγορία NYHA, ενώ στην έρευνα της Nodari, στην II/III. Ακόμη, η διάρκεια παρέμβασης των ερευνών του Moerlt ήταν 3 μήνες, ενώ της Nodari ήταν 6 μήνες. Μια άλλη διαφορά μεταξύ των ερευνών του Moerlt και της Nodari, ήταν το γεγονός ότι το κλάσμα εξώθησης των συμμετεχόντων στη μελέτη της τελευταίας ήταν μικρότερο ή ίσο του 45%, ενώ στις έρευνες του Moerlt ήταν μικρότερο του 35%. Η ισχυρή φαρμακευτική θεραπεία που πραγματοποιείτε στα άτομα με σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια (τάξης III/IV) πιθανό να αποτελεί ακόμα ένα παράγοντα για τη διαφορετική έκβαση των αποτελεσμάτων.

Στη δεύτερη ομάδα παρέμβασης του Moerlt, η χορήγηση 4γρ. ωμέγα-3 δεν έδειξε μια στατιστικά σημαντική μείωση του TNF-α όταν συγκρίθηκαν οι δύο ομάδες παρέμβασης (1γρ. ωμέγα-3 vs 4γρ. ωμέγα-3) (Moerlt et al., 2011a, Moerlt et al., 2011b). Παρ' όλα αυτά, στην έρευνα που δημοσίευσε το Μάιο του 2011, αφού συγκρίθηκαν τα αρχικά με τα τελικά επίπεδα του παράγοντα, παρουσιάστηκε μια τάση μείωσης (Moerlt et al., 2011b). Είναι σημαντικό να τονισθεί σε αυτό το σημείο ότι για τα επτά άτομα που είχαν αποχωρίσει από την δεύτερη έρευνα δεν αναφέρονται τα χαρακτηριστικά τους που όπως είναι φανερό είναι σημαντικό να αναφερθούν καθώς αυτά πιθανόν να είναι η αιτία που στην πρώτη έρευνα δεν επιτεύχθηκε μια μεγαλύτερη μείωση.

Η δοσολογία 2γρ. ωμέγα-3 χρησιμοποιήθηκε στη μελέτη του Zhao και συν. και στη μελέτη της Nodari και συν. του 2011. Οι ασθενείς κατατάσσονταν στις II/III και I/II κατηγορίες του NYHA και οι έρευνες διήρκησαν 3 και 12 μήνες αντίστοιχα. Στα αποτελέσματα των δύο ερευνών παρατηρήθηκε μια στατιστικά σημαντική διαφορά των επιπέδων TNF-α όταν συγκρίθηκαν τα αρχικά με τα τελικά επίπεδα, αλλά και στα επίπεδα μεταξύ της ομάδας παρέμβασης και της ομάδας ελέγχου. Μια αξιοσημείωτη ανακολουθία εντοπίζεται στα κριτήρια επιλογής των συμμετεχόντων, όπου ο Zhao και συν. συμπεριέλαβαν άτομα με ισχαιμική ή ιδιοπαθή διατατική

μυοκαρδιοπάθεια (Zhao et al., 2009), ενώ η Nodari είχε αποκλείσει άτομα με ισχαιμική διατακτική μυοκαρδιοπάθεια (Nodari et al., 2011).

Στην έρευνα του Mehra, η χορήγηση 8γρ. ιχθυελαίου για 18 εβδομάδες σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια III/IV κατηγορίας, έδειξε μια στατιστικά σημαντική μείωση στο ρυθμό παραγωγής TNF-α σε ex vivo μέτρηση (Mehra et al., 2006).

Πίνακας 9 Α: Επίδραση ωμέγα-3 στα επίπεδα TNF-α

	NYHA class I (n)	NYHA class II (n)	NYHA class III (n)	NYHA class IV (n)	Ω-3 (γρ.)	Μείωση TNF-α (pg/mL) [†]	P (αρχ. vs τελ.)	P (Ω-3 vs εικ. φάρμ.)	2η ομάδα παρέμβασης			
									Ω-3 (γρ.)	Μείωση TNF-α (pg/mL) [†]	P (αρχ. vs τελ.)	P (1γρ. vs 4γρ.)
Moertl et al. 2011 (Feb.)			39	4	1	-0,2 (-7,7)	0,17		4	-0,6 (-28,6)	0,7	0,58
Moertl et al. 2011 (May)			32	4	1	-0,2 (-7,7)	0,27		4	-0,6 (-27,3)	0,09	0,62
Nodari et al. 2011	19	114			2	-10,8 (-46,4)	< 0,001	< 0,001				
Mehra et al., 2006 *			8	6	8	59%	0,02					
Nodari et al., 2009		27	17		1	-6 (-31,6)		< 0,0001				
Zhao et al., 2009		28	47		2	-12,7 (-21,8)	0,002	0,014				

*Η έρευνα του Mehra και συν μελέτησε το ρυθμό παραγωγής TNF-α in vitro και για το λόγο αυτό στο πίνακα αναγράφεται σε ποσοστό η μείωση του ρυθμού παραγωγής των TNF-α.

[†] Στην παρένθεση είναι το ποσοστό (%) αλλαγής

5.5.2. Επίδραση των ωμέγα-3 στα επίπεδα IL-6

Πέντε από τις επτά μελέτες, στις οποίες οι συμμετέχοντες ήταν άτομα με καρδιακή ανεπάρκεια όλων των τάξεων του NYHA, ασχολήθηκαν με τη μέτρηση της IL-6. Στις έρευνες του Moertl, η χορήγηση 1γρ. ωμέγα-3 για διάστημα τριών μηνών σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια τάξης III/IV, δεν κατάφερε να μειώσει στατιστικά σημαντικά τα επίπεδα IL-6 όταν συγκρίθηκαν τα αρχικά με τα τελικά επίπεδα (Moertl et al., 2011a, Moertl et al., 2011b). Αντίθετα, στην έρευνα της Nodari, η χορήγηση 1γρ. στις τάξεις II/III για 6 μήνες, επέδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ της ομάδας παρέμβασης και της ομάδας ελέγχου (Nodari et al., 2011). Όπως αναφέρθηκε και ανωτέρω, η διάρκεια των παρεμβάσεων, αλλά και τα κριτήρια επιλογής διαφέρουν μεταξύ των δύο ερευνητικών ομάδων.

Η δεύτερη ομάδα παρέμβασης στις έρευνες του Moertl (χορήγηση 4γρ. ωμέγα-3), ανέδειξε μια στατιστικά σημαντική μείωση μεταξύ των αρχικών και των τελικών επιπέδων IL-6 (Moertl et al., 2011a, Moertl et al., 2011b). Προχωρώντας, όταν συγκρίθηκαν οι ομάδες παρέμβασης (1γρ. ωμέγα-3 vs 4γρ. ωμέγα-3), μόνο στην έρευνα που δημοσιεύθηκε το Μάιο του 2011 παρουσιάστηκε στατιστικά σημαντική διαφορά (Moertl et al., 2011b). Η διαφοροποίηση σε αυτή τη μελέτη ήταν ότι κάποιοι ασθενείς που είχαν συμμετάσχει στην έρευνα του Φεβρουαρίου δεν είχαν λάβει μέρος στην παρέμβαση του Μαΐου.

Στη μελέτη των Zhao και συν. το 2009 χορηγήθηκαν 2γρ. ωμέγα-3 για τρεις μήνες. Το ίδιο συνέβη και στη μελέτη της Nodari και συν. το 2011 για 12 μήνες. Οι ασθενείς κατατάσσονταν στις II/III και I/II κατηγορίες του NYHA αντίστοιχα. Στα αποτελέσματα και των δύο τυχαιοποιημένων μελετών αναδείχθηκε μια στατιστικά σημαντική διαφορά των επιπέδων IL-6 μεταξύ των αρχικών και των τελικών επιπέδων, αλλά και μεταξύ των επιπέδων της ομάδας ελέγχου και της ομάδας παρέμβασης. Εντοπίζεται, όμως, μια διαφορά στα κριτήρια επιλογής των συμμετεχόντων, όπου η Nodari είχε αποκλείσει άτομα με ισχαιμική διατακτική μυοκαρδιοπάθεια, κάτι που δεν είχε πράξει ο Zhao.

Πίνακας 9 Β: Επίδραση ωμέγα-3 στα επίπεδα IL-6

	NYHA class I (n)	NYHA class II (n)	NYHA class III (n)	NYHA class IV (n)	Ω-3 (γρ.)	Μείωση IL-6 (pg/mL) [†]	P (αρχ. vs τελ.)	P (Ω-3 vs εικ. φάρμ.)	2η ομάδα παρέμβασης			
									Ω-3 (γρ.)	Μείωση IL-6 (pg/mL) [†]	P (αρχ. vs τελ.)	P (1γρ. vs 4γρ.)
Moertl et al. 2011 (Feb.)			39	4	1	-2,5 (-61)	0,1		4	-2,3 (-76,6)	0,03	0,08
Moertl et al. 2011 (May)			32	4	1	-1,5 (-62,5)	0,15		4	-2,2 (-81,5)	< 0,01	< 0,05
Nodari et al. 2011	19	114			2	-7,47 (-67,9)	< 0,001	< 0,001				
Nodari et al., 2009		27	17		1	-6,7 (-68,4)		< 0,0001				
Zhao et al., 2009		28	47		2	-3,1 (-27)	0,015	0,003				

[†] Στην παρένθεση είναι το ποσοστό (%) αλλαγής

5.5.3. Επίδραση των ωμέγα-3 στα επίπεδα CRP

Τρεις από τις έρευνες ασχολήθηκαν με την επίδραση των ωμέγα-3 στη μείωση των επιπέδων του παράγοντα CRP (Moertl et al., 2011b, Zhao et al., 2009, Eschen et al., 2009). Σε καμία από αυτές δε συμπεριλήφθησαν άτομα με καρδιακή ανεπάρκεια I βαθμού. Σε όλες τις μελέτες δεν κατέστη δυνατόν να επιτευχθεί μια στατιστικά σημαντική διαφορά. Παρ' όλα αυτά, στην έρευνά τους, ο Zhao και συν. του 2009, αφού διαχώρισαν τα υποκείμενα σε καπνιστές και μη καπνιστές, παρατήρησαν μια στατιστικά σημαντική άμβλυνση του παράγοντα στην πρώτη ομάδα. Βέβαια, όπως έχει αναφερθεί και ανωτέρω ο διαχωρισμός αυτός δεν ήταν μεθοδολογικά σωστός και για το λόγο αυτό δεν μπορεί να εξαχθεί κάποιο αξιόπιστο αποτέλεσμα.

Πίνακας 9 Γ: Επίδραση ωμέγα-3 στα επίπεδα CRP

	NYHA class I (n)	NYHA class II (n)	NYHA class III (n)	NYHA class IV (n)	Ω-3 (γρ.)	Μείωση CRP ^{II}	P (αρχ. vs τελ.)	P (Ω-3 vs εικ. φάρμ.)	2η ομάδα παρέμβασης			
									Ω-3 (γρ.)	Μείωση CRP ^I	P (αρχ. vs τελ.)	P (1γρ. vs 4γρ.)
Moertl et al. 2011 (May)			32	4	1	-0,1 mg/dl (-20)	0,99		4	-0,1 mg/dl (-20)	0,73	0,60
Eschen et al., 2010		121	17		0,9	-0,47 mg/L (-18)	0,17	0,59				
Zhao et al., 2009 [≠]		28	47		2	-5,3 pg/mL (-21,5) (8,8/4,2) †	Κ.Σ. (0,021/Κ.Σ.)†	Κ.Σ.				

≠ Είχε γίνει και έλεγχος των επιπέδων CRP σε καπνιστές και μη.

† Τα αποτελέσματα στην παρένθεση είναι η μείωση του παράγοντα στους καπνιστές/μη καπνιστές το στατιστικό αποτέλεσμα της σύγκρισης των αρχικών επιπέδων με τα επίπεδα μετά το τέλος της παρέμβασης σε καπνιστές/μη καπνιστές.

Κ.Σ. = Καμία Συσχέτιση

^I Στην παρένθεση είναι το ποσοστό (%) αλλαγής

6. Συμπεράσματα

Όπως είναι γνωστό, η συστηματική φλεγμονή αποτελεί έναν εξελικτικό παράγοντα της καρδιακής ανεπάρκειας. Η φλεγμονή αυτή οφείλεται στα αυξημένα επίπεδα των TNF-α, IL-6 και CRP. Οι παράγοντες αυτοί μπορούν να επηρεάσουν πολλά συστήματα και ιστούς, όπως είναι η επίδρασή τους στο λιπώδη ιστό, στο κλάσμα εξώθησης και στην αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας της καρδιάς. Για το λόγο αυτό, θεωρείται αδήριτη ανάγκη η άμβλυνσή τους. Μέχρι σήμερα καταγράφονται πολυάριθμες ερευνητικές προσπάθειες με φαρμακευτικές, ως επί το πλείστον, μεθόδους, οι οποίες έχουν σαν σκοπό τη μείωση των προαναφερθέντων παραγόντων, άλλοτε με θετικά και άλλοτε με αρνητικά αποτελέσματα. Κάποιες από αυτές τις προσπάθειες χρησιμοποιούσαν τα ωμέγα-3 πολυακόρεστα λιπαρά για να πετύχουν το στόχο αυτό. Στην

παρούσα συστηματική ανασκόπηση προσπαθήσαμε να συλλέξουμε τις μελέτες, οι οποίες είχαν ερευνήσει την επίδραση αυτή σε ασθενείς με διαγνωσμένη καρδιακή ανεπάρκεια.

Μέχρι σήμερα δεν έχει δημοσιευθεί κάποια συστηματική ανασκόπηση ή μετα-ανάλυση, η οποία μελετά την επίδραση των ωμέγα-3 στα επίπεδα της TNF-α και της IL-6 σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Μετά από μια απλή αναζήτηση, μια μετα-ανάλυση (Li et al., 2014) και μια συστηματική ανασκόπηση (Hartweg et al., 2007), μελέτησαν την επίδραση των ωμέγα-3 στα επίπεδα TNF-α και IL-6 με τα αποτελέσματα να δείχνουν ότι τα επίπεδα των δεικτών μειώθηκαν στατιστικά σημαντικά σε άτομα υγιά και άτομα με διαβήτη τύπου II (Li et al., 2014). Αντίθετα, σε μια συστηματική ανασκόπηση, όπου συμπεριλήφθησαν υγιά άτομα, άτομα με αυξημένο κίνδυνο για καρδιαγγειακά και άτομα με διαγνωσμένα καρδιαγγειακά νοσήματα, υπήρξαν αμφιλεγόμενα αποτελέσματα (Myhrstad et al., 2011). Από την άλλη, κάποιες μετα-αναλύσεις έχουν ερευνήσει την επίδραση της συμπληρωματικής χορήγησης ωμέγα-3 (Kotwal et al., 2011, Marik et al., 2009, Kwak., 2012) ή της διατροφικής πρόσληψής τους (Kwak., 2012, Kotwal et al., 2011, Djoussé et al., 2012) σε άτομα με καρδιαγγειακά νοσήματα, δείχνοντας μια μη στατιστικά σημαντική μείωση του κινδύνου θνησιμότητας και νοσηρότητας.

Στην ανασκόπηση συμπεριλήφθησαν επτά έρευνες, όπου μετά την αξιολόγησή τους δεν είχαν πετύχει πολύ υψηλά σκορ, τέτοια ώστε να είναι ικανά να δώσουν στατιστική ισχύς στα συμπεράσμα. Μάλιστα, στις τέσσερις μελέτες δεν αναγράφεται το διάστημα εμπιστοσύνης ή η τυπική απόκλιση. Πιθανόν αυτό να οφείλεται στο μικρό αριθμό συμμετεχόντων, σε σύγκριση με τις υπόλοιπες έρευνες. Βέβαια, όλες οι μελέτες αναφέρουν ως μειονέκτημά τους το μικρό αριθμό συμμετεχόντων και για το λόγο αυτό δεν ήταν εφικτό να εξαγάγουν ένα ισχυρό συμπέρασμα. Όμως, μέσα από αυτή τη συστηματική ανασκόπηση μπορούν να εξαχθούν αρκετά ερωτήματα – υποθέσεις, τα οποία θα δώσουν το έναυσμα για μελλοντικές έρευνες.

Παρατηρώντας τις μελέτες λεπτομερώς, φαίνεται ότι η πρόσληψη ωμέγα-3 σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια συμβάλλει στη μείωση των επιπέδων TNF-α και IL-6, αλλά όχι στον παράγοντα CRP. Ένα ισχυρό αποτέλεσμα για την επίδραση των ωμέγα-3 στα επίπεδα TNF-α και IL-6 θα μπορούσε να δοθεί μέσα από την ανάλυση των ερευνών του Zhao και συν. του 2009 και της Nodari και συν. του 2011. Οι δύο αυτές έρευνες έδειξαν ότι η χορήγηση 2γρ. μείωσε στατιστικά σημαντικά τους δύο προφλεγμονώδεις παράγοντες. Μάλιστα, τα άτομα που συμπεριλήφθησαν στις μελέτες αυτές, ήταν άτομα με ιδιοπαθή ή ισχαιμική διατατική μυοκαρδιοπάθεια και μη ισχαιμική διατατική μυοκαρδιοπάθεια αντίστοιχα. Οπότε, μια επόμενη

μελέτη, η οποία θα συμπεριλαμβάνει άτομα με ιδιοπαθή/ισχαιμική διατακτική μυοκαρδιοπάθεια και άτομα με μη ιδιοπαθή/ισχαιμική διατακτική μυοκαρδιοπάθεια, θα μπορούσε να δώσει μια πιο διευρυμένη απάντηση στο κατά πόσο 2γρ. ωμέγα-3 μειώνουν τους προφλεγματώδεις παράγοντες TNF-α και IL-6.

Εάν συνυπολογισθεί το γεγονός ότι ο CRP μειώνεται παράλληλα με τη μείωση της IL-6, όπως έχει αναφερθεί στο άρθρο του Moertl (Moertl et al., 2011b), και το ότι η Nodari στη μελέτη της είχε επιτύχει μια μεγαλύτερη μείωση στην IL-6 (Nodari et al., 2011), πιθανόν αν μετρούσε και τη μείωση του CRP, να ανακάλυπτε μια μεγαλύτερη μείωση στον παράγοντα, κάτι που δεν είχε καταφέρει ο Zhao (Zhao et al., 2009).

Εάν συγκρίνουμε τα αρχικά επίπεδα EPA, που κατέγραψε ο Eschen (Eschen et al., 2010) με τη διακύμανση των επιπέδων EPA των ομάδων του Masson (Masson et al., 2013), παρατηρούμε ότι τα επίπεδα EPA του πρώτου ήταν αντίστοιχα της δεύτερης ομάδας του Masson, όπου αυτή η ομάδα δεν είχε πετύχει κάποια αλλαγή στην CRP και πιθανό αυτά τα επίπεδα EPA να ήταν η αιτία που δε βρέθηκε μια στατιστικά σημαντική μείωση της CRP και στην έρευνα του πρώτου. Συμπερασματικά, για να επιτευχθεί μια στατιστικά σημαντική μείωση των επιπέδων CRP σε μια προσπάθεια, πιθανό να πρέπει να ληφθούν υπόψη και τα αρχικά επίπεδα του παράγοντα.

Ένα σημαντικό σημείο που πιθανόν να επηρέασε τη διαφορετική έκβαση των αποτελεσμάτων των ερευνών της Nodari (Nodari et al., 2009, Nodari et al., 2011), του Zhao (Zhao et al., 2009) και του Moertl (Moertl et al., 2011a, Moertl et al., 2011b) ίσως να ήταν τα διαφορετικά αρχικά επίπεδα των TNF-α και IL-6. Όπως φαίνεται, ο πληθυσμός ο οποίος στην αρχή της έρευνας είχε μειωμένα επίπεδα των δεικτών, δεν παρουσίασε κάποια στατιστικά σημαντική μείωση σε διάστημα 3 μηνών, σε αντίθεση με πληθυσμό ο οποίος είχε μεγαλύτερα αρχικά επίπεδα. Οπότε, ο έλεγχος των αρχικών επιπέδων TNF-α και IL-6 ίσως αποτελέσει έναν δείκτη σχετικά με την τελική έκβαση του αποτελέσματος.

Ο Moertl, ο οποίος πραγματοποίησε την πρώτη του έρευνα το Φεβρουάριο του 2011 με 43 άτομα, μετά τη σύγκριση των αποτελεσμάτων, δε βρήκε μια στατιστικά σημαντική διαφορά, όσον αφορούσε στη μείωση της IL-6 μεταξύ των δύο ομάδων παρέμβασης (Moertl et al., 2011a). Το Μάιο, από τους ίδιους συμμετέχοντες, είχαν αποχωρήσει οι επτά και όταν προέβηκε στην ίδια σύγκριση, εντόπισε μια στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων (Moertl et al., 2011b). Αυτό είναι ένα σημείο το οποίο μπορεί να δημιουργήσει κάποια ερωτήματα, όπως ποια

ήταν τα χαρακτηριστικά των ασθενών τα οποία είχαν επηρεάσει το αρνητικό αποτέλεσμα της πρώτης έρευνας.

Ένα άλλο σημαντικό στοιχείο που επιδεικνύει μέγιστο ερευνητικό ενδιαφέρον είναι το κατά πόσο μια μεγαλύτερη δοσολογία ωμέγα-3 θα μπορούσε να επηρεάσει τα επίπεδα του TNF-α και της IL-6 σε ασθενείς, οι οποίοι κατατάσσονται στην III/IV βαθμίδα. Παρατηρώντας τις μελέτες της ανασκόπησης αυτής, η χορήγηση 1γρ. δεν είχε κάποια στατιστικά σημαντική αλλαγή στους δείκτες (Moertl et al., 2011a, Moertl et al., 2011b), ενώ η χορήγηση 4γρ. έδειξε μεγαλύτερη μείωση στους παράγοντες. Εάν συνυπολογισθεί η έρευνα της Nodari του 2009, όπου δόθηκε η ίδια ποσότητα ωμέγα-3 (1γρ.) σε ασθενείς με NYHA κλάσης II/III (Nodari et al., 2009), είναι πιθανόν η κάθε κατηγορία ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια να χρειάζεται και διαφορετική δοσολογία ωμέγα-3 για να επιτύχει μια σημαντική μείωση των προφλεγμονωδών παραγόντων.

Στην έρευνά της Nodari του 2011 παρατηρήθηκε μια συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων TNF-α με τα επίπεδα του κλάσματος εξώθησης και όπως ανέφερε, τα επίπεδα αυτά αποτελούν έναν τρόπο πρόβλεψης της αύξησής του με τη χορήγηση των ωμέγα-3 (Nodari et al., 2011). Αυτό, όμως, δε φάνηκε στην έρευνα του Zhao του 2009, καθώς, ενώ υπήρξε μια στατιστικά σημαντική μείωση των TNF-α, το κλάσμα εξώθησης δεν παρουσίασε μια στατιστικά σημαντική αύξηση (Zhao et al., 2009). Η διαφορά των δύο αποτελεσμάτων πιθανόν να οφείλεται στο διαφορετικό χρόνο παρέμβασης (12 μήνες vs 3 μήνες) ή η διαφορετική αιτιολογία ανάπτυξης της καρδιακής ανεπάρκειας, καθώς οι ασθενείς που συμμετείχαν στην πρώτη έρευνα ήταν άτομα με μη ιδιοπαθή/ ισχαιμική διατατική μυοκαρδιοπάθεια ενώ στην δεύτερη άτομα με ιδιοπαθή/ ισχαιμική διατατική μυοκαρδιοπάθεια.

7. Μειονεκτήματα

Η παρούσα έρευνα δε θα μπορούσε να δώσει κάποια γενικευμένη απάντηση στην υπόθεση που τέθηκε. Οι περισσότερες έρευνες, οι οποίες εντάχθηκαν στη συστηματική ανασκόπηση, είχαν πολύ μικρό αριθμό συμμετεχόντων και χρονική διάρκεια, καθώς επίσης μετά την αξιολόγηση τους είχαν μικρή στατιστική ισχύς.

Στην συστηματική ανασκόπηση δεν έχει ενταχθεί η έρευνα του Holm και συν. η οποία έδειξε μια στατιστικά σημαντική αύξηση των επιπέδων TNF-α σε ασθενείς όπου είχαν πραγματοποιήσει εγχείρηση ανοικτής καρδιάς και ταξινομούνταν με βάση το NYHA στην πρώτη βαθμίδα ταξινόμησης της καρδιακής ανεπάρκειας (Holm et al., 2001). Πιθανόν με αυτή την έρευνα να

είχε εξαχθεί διαφορετικό συμπέρασμα. Παρ' όλα αυτά, όπως έχει αναφερθεί και πιο πάνω, η έρευνα του Holm δεν έχει ενταχθεί στην ανασκόπηση γιατί δεν ασχοληθήκαμε με άτομα τα οποία είχαν υποβληθεί σε μεταμόσχευση καρδιάς.

8. Βιβλιογραφία

Abel ED, Doenst T. Mitochondrial adaptations to physiological vs. pathological cardiac hypertrophy. *Cardiovasc Res*. 2011 May 1; 90(2):234-42.

Ackerman MJ, Priori SG, Willems S, Berul C, Brugada R, Calkins H, Camm AJ, Ellinor PT, Gollob M, Hamilton R, Hershberger RE, Judge DP, Le Marec H, McKenna WJ, Schulze-Bahr E, Semsarian C, Towbin JA, Watkins H, Wilde A, Wolpert C, Zipes DP. HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies: this document was developed as a partnership between the Heart Rhythm Society (HRS) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Heart Rhythm* 2011;8: 1308–1339.

Albert CM, Oh K, Whang W, Manson JE, Chae CU, et al. Dietary alpha-linolenic acid intake and risk of sudden cardiac death and coronary heart disease. *Circulation*. 2005;112:3232–3238.

Aleksova A, Masson S, Maggioni AP, Lucci D, Fabbri G, Beretta L, Mos L, Paino AM, Nicolosi GL, Marchioli R, Tognoni G, Tavazzi L, Sinagra G, Latini R. n-3 polyunsaturated fatty acids and atrial fibrillation in patients with chronic heart failure: the GISSI-HF trial. *Eur J Heart Fail*. 2013;15(11):1289-95.

Anand RG, Alkadri M, Lavie CJ, Milani RV. The role of fish oil in arrhythmia prevention. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2008;28(2):92–98.

Andreasen JJ, Schmidt EB. Therapeutic potential of marine n-3 fatty acids in CABG patients. *Curr Opin Pharmacol* 2012;12:142–6.

Andreassen AK, Hartmann A, Offstad J, Geiran O, Kvernebo K, Simonsen S. Hypertension prophylaxis with omega-3 fatty acids in heart transplant recipients. *J Am Coll Cardiol*. 1997;29(6):1324–1331.

Argenziano M, Spotnitz HM, Whang W, Bigger JT Jr, Parides M, Rose EA. Risk stratification for coronary bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction: analysis of the coronary artery bypass grafting patch trial database. *Circulation*. 1999;99(100):II119-24.

Ascherio A, Rimm EB, Giovannucci EL, Spiegelman D, Stampfer M, et al. Dietary fat and risk of coronary heart disease in men: cohort follow up study in the United States. *BMJ*. 1996;313:84–90.

Baik I, Ascherio A, Rimm EB, Giovannucci E, Spiegelman D, Stampfer MJ, Willett WC. Adiposity and mortality in men. *Am J Epidemiol*. 2000;152:264-271.

Barrow CJ, Nolan C & Holub BJ (2009) Bioequivalence of encapsulated and micro-encapsulated fish oil supplementation. *J Funct Foods*. 2009;1: 38–43.

Basu A, Imrhan V. Tomatoes versus lycopene in oxidative stress and carcinogenesis: Conclusions from clinical trials. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2007; 61:295–303.

Bays HE. Safety considerations with omega-3 fatty acid therapy. *Am J Cardiol* 2007;99:35C–43C.

Bazzano LA, Reynolds K, Holder KN, He J. Effect of folic acid supplementation on risk of cardiovascular diseases: A meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA*. 2006;296:2720-2726.

Belin RJ, Greenland P, Martin L, Oberman A, Tinker L, Robinson J, Larson J, Van Horn L, Lloyd-Jones D. Fish intake and the risk of incident heart failure: the Women's Health Initiative. *Circ Heart Fail*. 2011;4(4):404-13.

Berge K, Musa-Veloso K, Harwood M, Hoem N, Burri L. Krill oil supplementation lowers serum triglycerides without increasing low-density lipoprotein cholesterol in adults with borderline high or high triglyceride levels. *Nutr Res*. 2014 Feb;34(2):126-33.

Bertrandt J., Klos A., Debski B. Content of polyunsaturated fatty acids (PUFAs) in serum and liver of rats fed restricted diets supplemented with vitamins B2, B6 and folic acid. *BioFactors*. 2004;22:189–192.

Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud LL, Simonetti RG, Gluud C. Mortality in randomized trials of antioxidant supplements for primary and secondary prevention: Systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2007;297:842-857.

Bjorkhem I, Henriksson-Freyschuss A, Breuer O, Diczfalussy U, Berglund L, Henriksson P. The antioxidant butylated hydroxytoluene protects against atherosclerosis. *Arterioscler Thromb*. 1991;11:15-22.

Bonaa KH, Bjerve KS, Straume B, Gram IT, Thelle D. Effect of eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids on blood pressure in hypertension. A population-based intervention trial from the Tromso study. *N Engl J Med*. 1990;322(12):795–801.

Borlaug BA, Paulus WJ. Heart failure with preserved ejection fraction: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Eur Heart J* 2011;32:670–679.

Bosch J, Gerstein HC, et al. n-3 fatty acids and cardiovascular outcomes in patients with dysglycemia. *N Engl J Med*. 2012;367(4):309–18.

Brouwer IA, Raitt MH, Dullemeyer C, Kraemer DF, Zock PL, Morris C, Katan MB, Connor WE, Camm JA, Schouten EG, McAnulty J. Effect of fish oil on ventricular tachyarrhythmia in three studies in patients with implantable cardioverter defibrillators. *Eur Heart J*. 2009 Apr;30(7):820-6.

Burdge GC, Jones AE, Wootton SA. Eicosapentaenoic and docosapentaenoic acids are the principal products of alpha-linolenic acid metabolism in young men. *Br J Nutr* 2002;88:355–363.

Burr ML, Gilbert JF, Holliday RM, et al. Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial infarction and reinfarction trial (DART) *Lancet*. 1989;2(8666):757–61.

Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, Van Gelder IC, Al-Attar N, Hindricks G, Prendergast B, Heidbuchel H, Alfieri O, Angelini A, Atar D, Colonna P, De Caterina R, De Sutter J, Goette A, Gorenek B, Heldal M, Hohloser SH, Kolh P, LeHeuzey JY, Ponikowski P, Rutten FH. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010;31:2369–2429.

Campos H, Baylin A, Willett WC. Alpha-linolenic acid and risk of nonfatal acute myocardial infarction. *Circulation*. 2008;118:339–345.

Castaño A, Cutanda F, Esteban M, Pärt P, Navarro C, Gómez S, Rosado M, López A, López E, Exley K, Schindler BK, Govarts E, Casteleyn L, Kolossa-Gehring M, Fiddicke U, Koch H, Angerer J, Hond ED, Schoeters G, Sepai O, Horvat M, Knudsen L, Aerts D, Joas A, Biot P, Joas R, Jiménez-Guerrero JA, Diaz G, Pirard C, Katsonouri A, Cerna M, Gutleb AC, Ligocka D, Reis FM, Berglund M, Lupsa IR, Halzlová K, Charlier C, Cullen E, Hadjipanayis A, Krsková A,

Jensen JF, Nielsen JK, Schwedler G, Wilhelm M, Rudnai P, Kőzépesy S, Davidson F, Fischer ME, Janasik B, Namorado S, Gurzau AE, Jajcaj M, Mazej D, Tratnik JS, Larsson K, Lehmann A, Crettaz P, Lavranos G, Posada M. Fish consumption patterns and hair mercury levels in children and their mothers in 17 EU countries. *Environ Res.* 2015; S0013-9351(14):00393-4.

Casula M, Soranna D, Catapano AL, Corrao G. Long-term effect of high dose omega-3 fatty acid supplementation for secondary prevention of cardiovascular outcomes: A meta-analysis of randomized, double blind, placebo controlled trials. *Atherosclerosis.* 2014;14:243–251.

Cawood AL, Ding R, Napper FL, et al. Long chain omega-3 fatty acids enter advanced atherosclerotic plaques and are associated with decreased inflammation and decreased inflammatory gene expression. Rome, Italy; 2006 International Symposium on Atherosclerosis; 2006 June 18–22.

Chen Q, Cheng LQ, Xiao TH, Zhang YX, Zhu M, Zhang R, Li K, Wang Y, Li Y. Effects of omega-3 fatty acid for sudden cardiac death prevention in patients with cardiovascular disease: a contemporary meta-analysis of randomized, controlled trials. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2011;25(3):259-65.

Christensen JH, Korup E, Aaroe J, et al. Fish consumption, n-3 fatty acids in cell membranes, and heart rate variability in survivors of myocardial infarction with left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol.* 1997;79(12):1670–1673.

Cicero AF, Morbini M, Borghi C. Do we need 'new' omega-3 polyunsaturated fatty acids formulations? *Expert Opin Pharmacother.* 2015;16(3):285-8.

Cintra DE, Costa AV, Peluzio M do C, Matta SL, Silva MT, Costa NM. Lipid profile of rats fed high-fat diets based on flaxseed, peanut, trout, or chicken skin. *Nutrition* 2006;22:197–205.

Clinton SK. Lycopene: Chemistry, biology, and implications for human health and disease. *Nutrition Review.* 1998; 56(2 Pt 1):35–51.

Colin-Ramirez E, Castillo-Martinez L, Orea-Tejeda A, Zheng Y, Westerhout CM, Ezekowitz JA. Dietary fatty acids intake and mortality in patients with heart failure. *Nutrition.* 2014;30(11-12):1366-71.

Conraads VM, Bosmans JM, Vrints CJ. Chronic heart failure: An example of a systemic chronic inflammatory disease resulting in cachexia. *International Journal of Cardiology*. 2002;85:33–49.

Daniels LB, Clopton P, Bhalla V, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, Omland T, Storrow AB, Abraham WT, Wu AH, Steg PG, Westheim A, Knudsen CW, Perez A, Kazanegra R, Herrmann HC, McCullough PA, Maisel AS. How obesity affects the cut-points for B-type natriuretic peptide in the diagnosis of acute heart failure. Results from the Breathing Not Properly Multinational Study. *Am Heart J* 2006;151:999–1005.

Davie AP, Francis CM, Caruana L, Sutherland GR, McMurray JJ. Assessing diagnosis in heart failure: which features are any use? *QJM* 1997;90:335 – 339.

Davila-Roman VG, Vedala G, Herrero P, de las FL, Rogers JG, Kelly DP et al. Altered myocardial fatty acid and glucose metabolism in idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:271–277.

Davis BC, Kris-Etherton PM. Achieving optimal essential fatty acid status in vegetarians: Current knowledge and practical implications. *Am J Clin Nutr*. 2003;78:640S-646S.

Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, Stromberg A, van Veldhuisen DJ, Atar D, Hoes AW, Keren A, Mebazaa A, Nieminen M, Priori SG, Swedberg K. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur J Heart Fail* 2008;10:933 – 989.

Djoussé L, Akinkuolie AO, Wu JH, Ding EL, Gaziano JM. Fish consumption, omega-3 fatty acids and risk of heart failure: a meta-analysis. *Clin Nutr*. 2012 Dec;31(6):846-53.

Dodin S, Lemay A, Jacques H, Legare F, Forest JC, Masse B. The effects of flaxseed dietary supplement on lipid profile, bone mineral density, and symptoms in menopausal women: A randomized, double-blind, wheat germ placebo-controlled clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1390–7.

Dolecek TA, Granditis G. Dietary polyunsaturated fatty acids and mortality in the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *World Rev Nutr Diet*. 1991;66:205–216.

Dos Santos AL, Weiss T, Duarte CK, Gross JL, de Azevedo MJ, Zelmanovitz T. Dietary fat composition and cardiac events in patients with type 2 diabetes. *Atherosclerosis*. 2014 Sep;236(1):31-8.

Duda MK, O'shea KM, Lei B, Barrows BR, Azimzadeh AM, McElfresh TE et al. Dietary supplementation with omega-3 PUFA increases adiponectin and attenuates ventricular remodeling and dysfunction with pressure overload. *Cardiovasc Res* 2007;76:303–310.

Duda MK, O'Shea KM, Stanley WC. ω -3 polyunsaturated fatty acid supplementation for the treatment of heart failure: mechanisms and clinical potential. *Cardiovasc Res* 2009; 84, 33–41.

Duda MK, O'shea KM, Tintinu A, Xu W, Khairallah RJ, Barrows BR et al. Fish oil, but not flaxseed oil, decreases inflammation and prevents pressure overload-induced cardiac dysfunction. *Cardiovascular Res* 2009;81:319–327.

Durand P., Prost M., Blache D. Pro-thrombotic effects of a folic acid deficient diet in rat platelets and macrophages related to elevated homocysteine and decreased n-3 polyunsaturated fatty acids. *Atherosclerosis*. 1996;121:231–243.

Ellekjaer H, Holmen J, Vatten L. Blood pressure, smoking and body mass in relation to mortality from stroke and coronary heart disease in the elderly. A 10-year follow-up in Norway. *Blood Press*. 2001;10: 156-163.

Elmer PJ, Obarzanek E, Vollmer WM, Simons-Morton D, Stevens VJ, Young DR, Lin PH, Champagne C, Harsha DW, Svetkey LP, Ard J, Brantley PJ, Proschan MA, Erlinger TP, Appel LJ. Effects of comprehensive lifestyle modification on diet, weight, physical fitness, and blood pressure control: 18-month results of a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2006;144:485-495.

Engler MM, Engler MB, Malloy M, et al. Docosaehaenoic acid restores endothelial function in children with hyperlipidemia: Results from the EARLY study. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2004;42(12):672–679.

Eschen O, Christensen JH, LA Rovere MT, Romano P, Sala P, Schmidt EB. Effects of marine n-3 fatty acids on circulating levels of soluble adhesion molecules in patients with chronic heart failure. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*. 2010;56(1):45-51.

Eslick GD, Howe PRC, Smith C, et al. Benefits of fish oil supplementation in hyperlipidemia: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2009;136: 4–16.

European Food Safety Authority. Opinion of the Scientific Panel on contaminants in the food chain [CONTAM] related to the safety assessment of wild and farmed fish. *EFSA J* 2005;236:1–118.

Eussen SR, Geleijnse JM, Giltay EJ, Rompelberg CJ, Klungel OH, Kromhout D. Effects of n-3 fatty acids on major cardiovascular events in statin users and non-users with a history of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2012;33: 1582–8.

Executive Summary of the Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001;285:2486-2497.

Fetterman JW Jr & Zdanowicz MM. Therapeutic potential of n-3 polyunsaturated fatty acids in disease. *Am J Health Syst Pharm*. 2009;66: 1169–1179.

Finzi AA, Latini R, Barlera S, Rossi MG, Ruggeri A, Mezzani A, Favero C, Franzosi MG, Serra D, Lucci D, Bianchini F, Bernasconi R, Maggioni AP, Nicolosi G, Porcu M, Tognoni G, Tavazzi L, Marchioli R. Effects of n-3 polyunsaturated fatty acids on malignant ventricular arrhythmias in patients with chronic heart failure and implantable cardioverter -defibrillators: A substudy of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Insufficienza Cardiaca (GISSI-HF) trial. *Am Heart J*. 2011;161(2):338-343.

Firuzi O, Shakibazad N, Amoozgar H, Borzoe M, Abtahi S, Ajami G, Ardi P, Miri R. Effects of omega-3 polyunsaturated Fatty acids on heart function and oxidative stress biomarkers in pediatric patients with dilated cardiomyopathy. *Int Cardiovasc Res J*. 2013 Mar;7(1):8-14.

Fonseca C. Diagnosis of heart failure in primary care. *Heart Fail Rev* 2006;11:95 – 107.

Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: Findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA*. 2002;287:356-359.

Fosshaug LE, Berge RK, Beitnes JO, Berge K, Vik H, Aukrust P, Gullestad L, Vinge LE, Øie E. Krill oil attenuates left ventricular dilatation after myocardial infarction in rats. *Lipids Health Dis*. 2011 Dec 29;10:245.

Frank J, Eliasson C, Leroy-Nivard D, et al. Dietary secoisolariciresinol diglucoside and its oligomers with 3-hydroxy-3-methyl glutaric acid decrease vitamin E levels in rats. *Br J Nutr* 2004;92:169-176.

Franz MJ, Monk A, Barry B, McClain K, Weaver T, Cooper N, Upham P, Bergenstal R, Mazze RS. Effectiveness of medical nutrition therapy provided by dietitians in the management of non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized, controlled clinical trial. *J Am Diet Assoc*. 1995;95:1009-1017.

Fretts AM, Mozaffarian D, Siscovick DS, Heckbert SR, McKnight B, King IB, Rimm EB, Psaty BM, Sacks FM, Song X, Spiegelman D, Lemaitre RN. Associations of plasma phospholipid and dietary alpha linolenic acid with incident atrial fibrillation in older adults: the Cardiovascular Health Study. *J Am Heart Assoc*. 2013 Jan 31;2(1):e003814.

Friederich JA, Butterworth JF. Sodium nitroprusside: twenty years and counting. *Anesth Analg*. 1995;81(1):152-62.

Galan P, Kesse-Guyot E, Czernichow S, Briancon S, Blacher J, Hercberg S, SU.FOL.OM3 Collaborative Group Effects of B vitamins and omega 3 fatty acids on cardiovascular diseases: a randomised placebo controlled trial. *BMJ*. 2010;341:c6273.

Galvao TF1, Khairallah RJ, Dabkowski ER, Brown BH, Hecker PA, O'Connell KA, O'Shea KM, Sabbah HN, Rastogi S, Daneault C, Des Rosiers C, Stanley WC. Marine n3 polyunsaturated fatty acids enhance resistance to mitochondrial permeability transition in heart failure but do not improve survival. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2013 Jan 1;304(1):H12-21.

Gao LG, Cao J, Mao QX, Lu XC, Zhou XL, Fan L. Influence of omega-3 polyunsaturated fatty acid-supplementation on platelet aggregation in humans: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Atherosclerosis* 2013;226:328–34.

Gebauer SK, Psota TL, Harris WS, Kris-Etherton PM. n-3 fatty acid dietary recommendations and food sources to achieve essentiality and cardiovascular benefits. *Am J Clin Nutr* 2006;83:1526S–1535S.

Geleijnse JM, Giltay EJ, Grobbee DE, Donders AR, Kok FJ. Blood pressure response to fish oil supplementation: metaregression analysis of randomized trials. *J Hypertens* 2002;20:1493–1499.

Gerster H. Can adults adequately convert alpha-linolenic acid (18:3n-3) to eicosapentaenoic acid (20:5n-3) and docosahexaenoic acid (22:6n-3)? *Int J Vitam Nutr Res* 1998;68:159–173.

GISSI-Prevezione Investigators. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and 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.

Goodfellow J, Bellamy MF, Ramsey MW, Jones CJ, Lewis MJ. Dietary supplementation with marine omega-3 fatty acids improve systemic large artery endothelial function in subjects with hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35(2):265–270.

Greenland P, Knoll MD, Stamler J, Neaton JD, Dyer AR, Garside DB, Wilson PW. Major risk factors as antecedents of fatal and nonfatal coronary heart disease events. *JAMA*. 2003;290:891-897.

Gronbaek M, Deis A, Sorensen TI, Becker U, Schnohr P, Jensen G. Mortality associated with moderate intakes of wine, beer, or spirits. *BMJ*. 1995;310:1165-1169.

Grundt H, Nilsen DW, Hetland O, et al. Improvement of serum lipids and blood pressure during intervention with n-3 fatty acids was not associated with changes in insulin levels in subjects with combined hyperlipidaemia. *J Intern Med*. 1995;237(3):249–259.

Gunzerath L, Faden V, Zakhari S, Warren K. National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism report on moderate drinking. *Alcohol Clin Exp Res*. 2004;28:829-847.

Haliga RE, Mocanu V, Badescu M. Antioxidative and antiatherogenic effects of flaxseed, α -tocopherol and their combination in diabetic hamsters fed with a high-fat diet. *Exper. And Ther. Med.* 2015;9:533-538.

Hamaad A, Kaeng Lee W, Lip GY, MacFadyen RJ. Oral omega n3-PUFA therapy (Omacor) has no impact on indices of heart rate variability in stable post myocardial infarction patients. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2006;20(5):359–364.

Harris WS. n-3 fatty acids and serum lipoproteins: animal studies. *Am J Clin Nutr* 1997;65:1611S–1616S.

Harris WS. n-3 fatty acids and serum lipoproteins: human studies. *Am J Clin Nutr* 1997;65:1645S–1654S.

Harris WS, Bulchandani D. Why do omega-3 fatty acids lower serum triglycerides? *Curr Opin Lipidol* 2006;17:387–393.

Harris WS, Pottala JV, Sands SA, Jones PG. Comparison of the effects of fish and fish-oil capsules on the n 3 fatty acid content of blood cells and plasma phospholipids. *Am J Clin Nutr* 2007;86:1621–5.

Harris WS, Rambjor GS, Windsor SL, Diederich D. n-3 fatty acids and urinary excretion of nitric oxide metabolites in humans. *Am J Clin Nutr* 1997;65:459–464.

Harris WS, Sands SA, Windsor SL, Ali HA, Stevens TL, Magalski A et al. Omega-3 fatty acids in cardiac biopsies from heart transplantation patients: correlation with erythrocytes and response to supplementation. *Circulation* 2004;110:1645–1649.

Harris WS, The omega-3 index as a risk factor for coronary heart disease. *American Journal of Clinical Nutrition.* 2008; 87:1997S–2002S. 87/6/1997S.

Harris WS, Von Schacky C. The Omega-3 Index: A new risk factor for death from coronary heart disease? *Preventive Medicine.* 2004; 39:212–220.

Hartweg J, Farmer AJ, Holman RR, Neil HA. Meta-analysis of the effects of n-3 polyunsaturated fatty acids on haematological and thrombogenic factors in type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2007 Feb;50(2):250-8.

Hawkins NM, Petrie MC, Jhund PS, Chalmers GW, Dunn FG, McMurray JJ. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: diagnostic pitfalls and epidemiology. *Eur J Heart Fail* 2009;11:130–139.

He K. Fish, long-chain omega-3 polyunsaturated fatty acids and prevention of cardiovascular disease—eat fish or take fish oil supplement? *Prog Cardiovasc Dis* 2009;52:95–114.

Healey JS, Connolly SJ, Gold MR, et al., ASSERT Investigators. Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke. *N Engl J Med* 2012;366:120 –9.

Hedayat M, Mahmoudi M J, Rose NR, Rezaei N. Proinflammatory cytokines in heart failure: Double-edged swords. *Heart Failure Review*. 2010;15:543–562.

Holm T, Berge RK, Andreassen AK, Ueland T, Kjekshus J, Simonsen S, Frøland S, Gullestad L, Aukrust P. Omega-3 fatty acids enhance tumor necrosis factor-alpha levels in heart transplant recipients. *Transplantation*. 2001 Aug 27;72(4):706-11.

Howe, P.R.C.; Coates, A.M.; Buckley, J.D. Omega-3 Index—Beyond Heart Health. *Nutrients* 2014, 6, 1850–1860.

Hu C, Yuan YV, Kitts DD. Antioxidant activities of the flaxseed lignan secoisolariciresinol diglucoside, its aglycone secoisolariciresinol and mammalian lignan enterodiol and enterolactone in vitro. *Food Chem Toxicol* 2007;45: 2219-2227.

Hu FB, Stampfer MJ, Manson JE, Rimm EB, Wolk A, et al. Dietary intake of alpha-linolenic acid and risk of fatal ischemic heart disease among women. *Am J Clin Nutr*. 1999;69:890–897.

Itoh M, Suganami T, Satoh N, Tanimoto-Koyama K, Yuan X, Tanaka M et al. Increased adiponectin secretion by highly purified eicosapentaenoic acid in rodent models of obesity and human obese subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27:1918–1925.

Jacobson TA. Role of n-3 fatty acids in the treatment of hypertriglyceridemia and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2008;87: 1981S–1990S.

Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996 Feb;17(1):1-12.

Jenkins CM, Cedars AM, Gross RW. Eicosanoid signalling pathways in the heart. *Cardiovasc Res* 2009;82:240–249.

Jones DS. Textbook of functional medicine. Gig Harbor: Institute of Functional Medicine. 2005:820.

Jump DB. The biochemistry of n-3 polyunsaturated fatty acids. *J Biol Chem* 2002;277:8755–8758.

Jump DB, Botolin D, Wang Y, Xu J, Christian B, Demeure O. Fatty acid regulation of hepatic gene transcription. *J Nutr* 2005;135:2503–2506.

Kannel WB, Plehn JF, Cupples LA. Cardiac failure and sudden death in the Framingham Study. *Am Heart J* 1988;115:869–875.

Kelder JC, Cramer MJ, van Wijngaarden J, van Tooren R, Mosterd A, Moons KG, Lammers JW, Cowie MR, Grobbee DE, Hoes AW. The diagnostic value of physical examination and additional testing in primary care patients with suspected heart failure. *Circulation* 2011;124:2865 – 2873.

Kelly DP, Strauss AW. Inherited cardiomyopathies. *N Engl J Med* 1994;330:913–919.

Khan S, Minihane AM, Talmud PJ, Wright JW, Murphy MC, Williams CM et al. Dietary long-chain n-3 PUFAs increase LPL gene expression in adipose tissue of subjects with an atherogenic lipoprotein phenotype. *J Lipid Res* 2002;43:979–985.

Kimmig LM, Karalis DG. Do omega-3 polyunsaturated Fatty acids prevent cardiovascular disease? A review of the randomized clinical trials. *Lipid Insights*. 2013;16(6):13-20.

Kitessa, S.; Abeywardena, M.; Wijesundera, C; Nichols, P.D. DHA containing oilseeds: A timely solution to the environmental and sustainability issues surrounding the health-benefitting fish oils. *Nutrients* 2014, 6, 2035–2058.

Koletzko B, Cetin I, Brenna JT, et al. Dietary fat intakes for pregnant and lactating women. *Br J Nutr* 2007;98:873–7.

Kotwal S, Jun M, Sullivan D, Perkovic V, Neal B. Omega 3 Fatty acids and cardiovascular outcomes: systematic review and meta-analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2012 Nov;5(6):808-18.

Kris-Etherton PM, Harris WS, Appel LJ. Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids, and cardiovascular disease. *Circulation* 2002; 106:2747–2757.

Kris-Etherton PM, Innis S. et al. Position of the American Dietetic Association and Dietitians of Canada: dietary fatty acids. *J Am Diet Assoc.* 2007;107(9):1599–1611.

Kris-Etherton PM, Pearson TA, Wan Y, Hargrove RL, Moriarty K, Fishell V, Etherton TD. High-monounsaturated fatty acid diets lower both plasma cholesterol and triacylglycerol concentrations. *Am J Clin Nutr.* 1999;70:1009-1015.

Kris-Etherton PM, Zhao G, Binkoski AE, Coval SM, Etherton TD. The effects of nuts on coronary heart disease risk. *Nutr Rev.* 2001; 59:103-111.

Kromhout D, Giltay EJ, Geleijnse JM, Alpha Omega Trial Group N-3 fatty acids and cardiovascular events after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2010;363(21):2015–26.

Kwak SM, Myung SK, Lee YJ, Seo HG. Efficacy of omega-3 fatty acid supplements (eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid) in the secondary prevention of cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Arch Intern Med.* 2012 May 14;172(9):686-94.

Laaksonen DE, Nyyssonen K, Niskanen L, Rissanen TH, Salonen JT. Prediction of cardiovascular mortality in middle-aged men by dietary and serum linoleic and polyunsaturated fatty acids. *Arch Intern Med.* 2005;165:193–199.

Lairon D, Arnault N, Bertrais S, Planells R, Clero E, Hercberg S, Boutron-Ruault MC. Dietary fiber intake and risk factors for cardiovascular disease in French adults. *Am J Clin Nutr.* 2005;82:1185- 1194.

Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, Salonen JT. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA.* 2002; 288:2709-2716.

Laurent G, Moe G, Hu X, Holub B, Leong-Poi H, Trogadis J, Connelly K, Courtman D, Strauss BH, Dorian P. Long chain n-3 polyunsaturated fatty acids reduce atrial vulnerability in a novel canine pacing model. *Cardiovasc Res* 2008;77:89–97.

- Le Jossic-Corcos C, Gonthier C, Zaghini I, Logette E, Shechter I, Bournot P. Hepatic farnesyl diphosphate synthase expression is suppressed by polyunsaturated fatty acids. *Biochem J* 2005;385:787–794.
- Leaf A, Kang JX, Xiao YF. Fish oil fatty acids as cardiovascular drugs. *Curr Vasc Pharmacol*. 2008;6(1):1–12.
- LeBlanc CJ, Horohov DW, Bauer JE, Hosgood G, Mauldin GE. Effects of dietary supplementation with fish oil on in vivo production of inflammatory mediators in clinically normal dogs. *Am J Vet Res* 2008;69:486–493.
- Lee JH, O’Keefe JH, Lavie CJ, Marchioli R, Harris WS. Omega-3 fatty acids for cardioprotection. *Mayo Clin Proc*. 2008;83(3):324–332.
- Lei B, Lionetti V, Young ME, Chandler MP, D’ Agostino C, Kang E et al. Paradoxical downregulation of the glucose oxidation pathway despite enhanced flux in severe heart failure. *J Mol Cell Cardiol* 2004;36: 567–576.
- Lemaitre RN, King IB, Raghunathan TE, Pearce RM, Weinmann S, Knopp RH et al. Cell membrane trans-fatty acids and the risk of primary cardiac arrest. *Circulation* 2002;105:697–701.
- Lennie TA, Moser DK, Biddle MJ, Welsh D, Bruckner GG, Thomas DT, Rayens MK, Bailey AL. Nutrition Intervention to Decrease Symptoms in Patients With Advanced Heart Failure. *Research in Nursing & Health*. 2013;36:120–145.
- Levantesi G, Silletta MG, Marchioli R. Uses and benefits of omega-3 ethyl esters in patients with cardiovascular disease. *J Multidiscip Healthc*. 2010 Jul 7;3:79-96.
- Li K, Huang T, Zheng J, Wu K, Li D. Effect of marine-derived n-3 polyunsaturated fatty acids on C-reactive protein, interleukin 6 and tumor necrosis factor α : a meta-analysis. *PLoS One*. 2014 Feb 5;9(2):e88103.
- Li TY, Rana JS, Manson JE, Willett WC, Stampfer MJ, Colditz GA, Rexrode KM, Hu FB. Obesity as compared with physical activity in predicting risk of coronary heart disease in women. *Circulation*. 2006;113:499-506.

Li Y, Kang JX, Leaf A. Differential effects of various eicosanoids on the production or prevention of arrhythmias in cultured neonatal rat cardiac myocytes. *Prostaglandins*. 1997;54(2):511–530.

Libby P. Inflammation and cardiovascular disease mechanisms. *Am J Clin Nutr* 2006;83: 456S–460S.

Lichtenstein AH, Appel LJ, Brands M, Carnethon M, Daniels S, Franch HA, Franklin B, Kris-Etherton P, Harris WS, Howard B, Karanja N, Lefevre M, Rudel L, Sacks F, Van Horn L, Winston M, Wylie-Rosett J. Diet and lifestyle recommendations revision 2006: A scientific statement from the American Heart Association Nutrition Committee. *Circulation*. 2006;114:82–96.

Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, et al. Heart disease and stroke statistics—2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2010;121:e46–e215.

London B, Albert C, Anderson ME, et al. Omega-3 fatty acids and cardiac arrhythmias: prior studies and recommendations for future research: a report from the National Heart, Lung, and Blood Institute and Office of Dietary Supplements Omega-3 Fatty Acids and Their Role in Cardiac Arrhythmogenesis Workshop. *Circulation* 2007;116:e320–35.

Lucas EA, Lightfoot SA, Hammond LJ, Devareddy L, Khalil DA, Daggy BP, et al. Flaxseed reduces plasma cholesterol and atherosclerotic lesion formation in ovariectomized Golden Syrian hamsters. *Atherosclerosis* 2004;173:223–9.

Macchia A, Grancelli H, Varini S, Nul D, Laffaye N, Mariani J, Ferrante D, Badra R, Figal J, Ramos S, Tognoni G, Doval HC; GESICA Investigators. Omega-3 fatty acids for the prevention of recurrent symptomatic atrial fibrillation: results of the FORWARD (Randomized Trial to Assess Efficacy of PUFA for the Maintenance of Sinus Rhythm in Persistent Atrial Fibrillation) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2013 ;61(4):463–8.

Macchia A, Levantesi G, Franzosi MG, et al. Left ventricular systolic dysfunction, total mortality, and sudden death in patients with myocardial infarction treated with n-3 polyunsaturated fatty acids. *Eur J Heart Fail*. 2005;7(5):904–9.

Machado AM, de Paula H, Cardoso LD, Costa NMB. Effects of brown and golden flaxseed on the lipid profile, glycemia, inflammatory biomarkers, blood pressure and body composition in overweight adolescents. *Nutrition* 2015;31:90–96.

Mackness MI, Bhatnagar D, Durrington PN, et al. Effects of a new fish oil concentrate on plasma lipids and lipoproteins in patients with hypertriglyceridaemia. *Eur J Clin Nutr.* 1994;48(12):859–865.

Makarewicz-Wujec M, Kozłowska-Wojciechowska M, Sygnowska E, Waśkiewicz A. Does heart failure determine the nutrition of patients? *Kardiol Pol.* 2014;72(1):56-63.

Mant J, Doust J, Roalfe A, Barton P, Cowie MR, Glasziou P, Mant D, McManus RJ, Holder R, Deeks J, Fletcher K, Qume M, Sohanpal S, Sanders S, Hobbs FD. Systematic review and individual patient data meta-analysis of diagnosis of heart failure, with modelling of implications of different diagnostic strategies in primary care. *Health Technol Assess* 2009;13:1 – 207.

Marangoni F, Colombo C, Martiello A, Poli A, Paoletti R, Galli C. Levels of the n–3 fatty acid eicosapentaenoic acid in addition to those of alpha linolenic acid are significantly raised in blood lipids by the intake of four walnuts a day in humans. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2007;17:457–61.

Marangoni F, Poli A. n–3 fatty acids: functional differences between food intake, oral supplementation and drug treatments. *Int J Cardiol.* 2013;170:S12–S15.

Marik PE, Varon J. Omega-3 dietary supplements and the risk of cardiovascular events: a systematic review. *Clin Cardiol.* 2009 Jul;32(7):365-72.

Marwick TH, Raman SV, Carro I, Bax JJ. Recent developments in heart failure imaging. *JACC Cardiovasc Imaging* 2010;3:429–439.

Masson S, Marchioli R, Mozaffarian D, Bernasconi R, Milani V, Dragani L, Tacconi M, Marfisi RM, Borgese L, Cirrincione V, Febo O, Nicolis E, Maggioni AP, Tognoni G, Tavazzi L, Latini R. Plasma n-3 polyunsaturated fatty acids in chronic heart failure in the GISSI-Heart Failure Trial: relation with fish intake, circulating biomarkers, and mortality. *Am Heart J.* 2013;165(2):208-15.e4.

Matsumori A, Sasayama S. The role of inflammatory mediators in the failing heart: immunomodulation of cytokines in experimental models of heart failure. *Heart Fail Rev* 2001;6:129–136.

Matsumoto T, Nakayama N, Ishida K, Kobayashi T, Kamata K. Eicosapentaenoic acid improves imbalance between vasodilator and vasoconstrictor actions of endothelium-derived factors in mesenteric arteries from rats at chronic stage of type 2 diabetes. *J Pharmacol Exp Ther*. 2009;329(1):324–334.

McCarthy JF, McCarthy PM, Starling RC, Smedira NG, Scalia GM, Wong J, Kasirajan V, Goormastic M, Young JB. Partial left ventriculectomy and mitral valve repair for end-stage congestive heart failure. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1998;13(4):337-43.

McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, Falk V, Filippatos G, Fonseca C, Gomez-Sanchez MA, Jaarsma T, Køber L, Lip GY, Maggioni AP, Parkhomenko A, Pieske BM, Popescu BA, Rønnevik PK, Rutten FH, Schwitter J, Seferovic P, Stepinska J, Trindade PT, Voors AA, Zannad F, Zeiher A; ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2012 Jul;33(14):1787-847.

McVeigh GE, Brennan GM, Cohn JN, Finkelstein SM, Hayes RJ, Johnston GD. Fish oil improves arterial compliance in non-insulin- dependent diabetes mellitus. *Arterioscler Thromb*. 1994;14(9): 1425–1429.

Mehra MR, Lavie CJ, Ventura HO, Milani RV. Fish oils produce anti-inflammatory effects and improve body weight in severe heart failure. *J Heart Lung Transplant*. 2006;25(7):834-8.

Mijan de la Torre A, Mateo-Sillera B, Pérez-García AM. Nutrición enfermedad cardiaca. En: Gil-Hernandez A, editor. *Tratado de Nutrición*. Madrid: Acción Médica; 2005, pp. 599-629.

Miller M, Stone NJ, Ballantyne C, et al. Triglycerides and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123(20):2292–333.

Miller, M.R.; Pearce, L.; Bettjeman, B. Detailed distribution of lipids in Greenshell™ Mussel (*Perna canaliculus*). *Nutrients* 2014, 6, 1454–1474.

Moertl D, Berger R, Hammer A, Hutuleac R, Koppensteiner R, Kopp CW, Steiner S. Dose-dependent decrease of platelet activation and tissue factor by omega-3 polyunsaturated fatty acids in patients with advanced chronic heart failure. *Thromb Haemost.* 2011;106(3):457-65 (b).

Moertl D, Hammer A, Steiner S, Hutuleac R, Vonbank K, Berger R. Dose-dependent effects of omega-3-polyunsaturated fatty acids on systolic left ventricular function, endothelial function, and markers of inflammation in chronic heart failure of nonischemic origin: a double-blind, placebo-controlled, 3-arm study. *Am Heart J.* 2011;161(5):915.e1-9 (a).

Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gøtzsche PC, Devereaux PJ, Elbourne D, Egger M, Altman DG. CONSORT 2010, explanation and elaboration Updated guidelines for reporting parallel group randomized trials. *Archives of Hellenic Medicine.* 2011;28(1):10-59.

Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ* 2009;339:b2535.

Moree SS, Kavishankar GB, Rajesha. Antidiabetic effect of secoisolariciresinol diglucoside in streptozotocin-induced diabetic rats. *Phytomedicine* 2012;20: 237-245.

Morgan DR, Dixon LJ, Hanratty CG, El Sherbeeney N, Hamilton PB, McGrath LT 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.

Mori TA, Watts GF, Burke V, Hilme E, Puddey IB, Beilin LJ. Differential effects of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid on vascular reactivity of the forearm microcirculation in hyperlipidemic, overweight men. *Circulation.* 2000;102(11):1264–1269.

Mori TA, Woodman RJ. The independent effects of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid on cardiovascular risk factors in humans. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2006;9:95–104.

Mozaffarian D. Does alpha-linolenic acid intake reduce the risk of coronary heart disease? A review of the evidence. *Alternative therapies in health and medicine* 2005;11:24–30; quiz 1, 79.

Mozaffarian D. Fish and n-3 fatty acids for the prevention of fatal coronary heart disease and sudden cardiac death. *Am J Clin Nutr* 2008;87: 1991S–1996S.

Mozaffarian D, Ascherio A, Hu FB, Stampfer MJ, Willett WC, et al. Interplay between different polyunsaturated fatty acids and risk of coronary heart disease in men. *Circulation*. 2005;111:157–164.

Mozaffarian D, Bryson CL, Lemaitre RN, Burke GL, Siscovick DS. Fish intake and risk of incident heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2005;45: 2015–2021.

Mozaffarian D, Geelen A, Brouwer IA, Geleijnse JM, Zock PL, Katan MB. Effect of fish oil on heart rate in humans: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Circulation* 2005;112:1945–1952.

Mozaffarian D, Gottdiener JS, Siscovick DS. Intake of tuna or other broiled or baked fish versus fried fish and cardiac structure, function, and hemodynamics. *Am J Cardiol*. 2006;97(2):216–222.

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;107:1372–7.

Mozaffarian D, Rimm EB. Fish intake, contaminants, and human health: evaluating the risks and the benefits. *JAMA* 2006;296:1885–99.

Mozaffarian D, Wu JH. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: effects on risk factors, molecular pathways, and clinical events. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:2047–67.

Mukamal KJ, Conigrave KM, Mittleman MA, Camargo CA, Jr., Stampfer MJ, Willett WC, Rimm EB. Roles of drinking pattern and type of alcohol consumed in coronary heart disease in men. *N Engl J Med*. 2003;348:109–118.

Mukamal KJ, Rimm EB. Alcohol's effects on the risk for coronary heart disease. *Alcohol Res Health*. 2001;25:255–261.

Murphy, K.; Howe, P. Proceedings of the 2013 meeting of the Australasian Section of the American Oils Chemists Society (AOCS). *Nutrients* 2013, 5, 5065–5096.

Myhrstad MC, Retterstøl K, Telle-Hansen VH, Ottestad I, Halvorsen B, Holven KB, Ulven SM. Effect of marine n-3 fatty acids on circulating inflammatory markers in healthy subjects and subjects with cardiovascular risk factors. *Inflamm Res*. 2011 Apr;60(4):309-19.

Nagai T, Anzai T, Kaneko H, Mano Y, Anzai A, Maekawa Y, Takahashi T, Meguro T, Yoshikawa T, Fukuda K. C-reactive protein overexpression exacerbates pressure overload-induced cardiac remodeling through enhanced inflammatory response. *Hypertension*. 2011 Feb;57(2):208-15.

Nagai T, Anzai T, Mano Y, Kaneko H, Anzai A, Sugano Y, Maekawa Y, Takahashi T, Yoshikawa T, Fukuda K. Eicosapentaenoic acid suppresses adverse effects of C-reactive protein overexpression on pressure overload-induced cardiac remodeling. *Heart Vessels*. 2013 May;28(3):404-11.

Nakamura MT, Nara TY. Structure, function, and dietary regulation of delta6, delta5, and delta9 desaturases. *Annu Rev Nutr*. 2004;24:345-76.

Nichols PD, McManus A, Krail K, Sinclair AJ, Miller M. Recent Advances in Omega-3: Health Benefits, Sources, Products and Bioavailability. *Nutrients*. 2014 Sep 16;6(9):3727-33.

NIH State-of-the-Science Conference Statement on Multivitamin/ Mineral Supplements and Chronic Disease Prevention. *NIH Consens State Sci Statements*. 2006;23:1-30.

Nodari S, Metra M, Milesi G, Manerba A, Cesana BM, Gheorghiade M, Dei Cas L. The role of n-3 PUFAs in preventing the arrhythmic risk in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2009;23(1):5-15.

Nodari S, Triggiani M, Campia U, Manerba A, Milesi G, Cesana BM, Gheorghiade M, Dei Cas L. Effects of n-3 polyunsaturated fatty acids on left ventricular function and functional capacity in patients with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(7):870-9.

Nordoy A, Hansen JB, Brox J, Svensson B. Effects of atorvastatin and omega-3 fatty acids on LDL subfractions and postprandial hyperlipemia in patients with combined hyperlipemia. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2001;11(1):7-16.

O'Keefe JH, Jr Abuissa H, Sastre A, Steinhaus DM, Harris WS. Effects of omega-3 fatty acids on resting heart rate, heart rate recovery after exercise, and heart rate variability in men with healed myocardial infarctions and depressed ejection fractions. *Am J Cardiol*. 2006;97(8):1127–1130.

Omura M, Kobayashi S, Mizukami Y, et al. Eicosapentaenoic acid (EPA) induces Ca^{2+} -independent activation and translocation of endothelial nitric oxide synthase and endothelium-dependent vasorelaxation. *FEBS Lett*. 2001;487(3):361–366.

Opperman M. What health professionals should know about omega-3 fatty acid supplements. *S Afr J Clin Nutr* 2013;26(2):6-11.

Osorio JC, Stanley WC, Linke A, Castellari M, Diep QN, Panchal AR et al. Impaired myocardial fatty acid oxidation and reduced protein expression of retinoid X receptor-alpha in pacing-induced heart failure. *Circulation* 2002;106:606–612.

Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Okamoto Y, Maeda K, Kuriyama H et al. Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF-kappaB signaling through a cAMP-dependent pathway. *Circulation* 2000;102:1296–1301.

Ouchi N, Shibata R, Walsh K. Targeting adiponectin for cardioprotection. *Expert Opin Ther Targets* 2006;10:573–581.

Oudejans I, Mosterd A, Bloemen JA, Valk MJ, van Velzen E, Wielders JP, Zuithoff NP, Rutten FH, Hoes AW. Clinical evaluation of geriatric outpatients with suspected heart failure: value of symptoms, signs, and additional tests. *Eur J Heart Fail* 2011; 13:518 – 527.

Pan A, Chen M, Chowdhury R, Wu JHY, Sun Q, Campos H, Mozaffarian D, Hu FB. α -Linolenic acid and risk of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2012 Dec; 96(6): 1262–1273.

Pan A, Yu D, Demark-Wahnefried W, Franco OH, Lin X. Meta-analysis of the effects of flaxseed interventions on blood lipids. *Am J Clin Nutr* 2009;90(2):288–97.

Panagiotakos DB, Pitsavos C, Chrysohooou C, Skoumas J, Tousoulis D, Toutouza M, Toutouzas P, Stefanadis C. Impact of lifestyle habits on the prevalence of the metabolic syndrome among Greek adults from the ATTICA study. *Am Heart J*. 2004;147:106-112.

Pasini E, Aquilani R, Dioguardi FS, et al. Hypercatabolic syndrome: molecular basis and effects of nutritional supplements with amino acids. *Am J Cardiol* 2008; 101:11E–15E.

Paterson DI, O'Meara E, Chow BJ, Ukkonen H, Beanlands RS. Recent advances in cardiac imaging for patients with heart failure. *Curr Opin Cardiol* 2011;26:132–143.

Paulus WJ, Tschope C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, Marino P, Smiseth OA, De Keulenaer G, Leite-Moreira AF, Borbely A, Edes I, Handoko ML, Heymans S, Pezzali N, Pieske B, Dickstein K, Fraser AG, Brutsaert DL. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007;28:2539–2550.

Peoples GE, McLennan PL, Howe PR, Groeller H. Fish oil reduces heart rate and oxygen consumption during exercise. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2008;52(6):540–547.

Pepe S, McLennan PL. Cardiac membrane fatty acid composition modulates myocardial oxygen consumption and postischemic recovery of contractile function. *Circulation* 2002;105:2303–2308.

Pepe S, McLennan PL. (n-3) Long chain PUFA dose-dependently increase oxygen utilization efficiency and inhibit arrhythmias after saturated fat feeding in rats. *J Nutr* 2007;137:2377–2383.

Pietinen P, Ascherio A, Korhonen P, Hartman AM, Willett WC, et al. Intake of fatty acids and risk of coronary heart disease in a cohort of Finnish men. The Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention Study. *Am J Epidemiol.* 1997;145:876–887.

Pipingas A, Cockerell R, Grima N, Sinclair A, Stough C, Scholey A, Myers S, Croft K, Sali A, Pase M. Randomized controlled trial examining the effects of fish oil and multivitamin supplementation on the incorporation of n-3 and n-6 fatty acids into red blood cells. *Nutrients.* 2014 14;6(5):1956-70.

Pischon T, Girman CJ, Hotamisligil GS, Rifai N, Hu FB, Rimm EB. Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men. *JAMA* 2004; 291:1730–1737.

Pitsavos C, Panagiotakos DB, Chrysoshoou C, Papaioannou I, Papadimitriou L, Tousoulis D, Stefanadis C, Toutouzas P. The adoption of Mediterranean diet attenuates the development of acute coronary syndromes in people with the metabolic syndrome. *Nutr J*. 2003;2:1.

Racine RA, Deckelbaum RJ. Sources of the very-long-chain unsaturated omega-3 fatty acids: eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2007;10:123–8.

Rao AV, Ray MR, Rao LG. Lycopene. *Advances in Food and Nutrition Research*. 2006; 51:99–164.

Rashid MN, Fuentes F, Touchon RC, Wehner PS. Obesity and the risk for cardiovascular disease. *Prev Cardiol*. 2003;6:42-47.

Rauch B, Schiele R, Schneider S, et al. OMEGA, a randomized, placebo-controlled trial to test the effect of highly purified omega-3 fatty acids on top of modern guideline-adjusted therapy after myocardial infarction. *Circulation*. 2010;122(21):2152–9.

Rexrode KM, Buring JE, Manson JE. Abdominal and total adiposity and risk of coronary heart disease in men. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2001;25:1047-1056.

Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med*. 2000;342:836-843.

Rimm EB, Giovannucci EL, Willett WC, Colditz GA, Ascherio A, Rosner B, Stampfer MJ. Prospective study of alcohol consumption and risk of coronary disease in men. *Lancet*. 1991;338:464-468.

Robinson JG. Antiatherosclerotic and antithrombotic effects of omega-3 fatty acids. *Am J Cardiol* 2006;98:39i–49i.

Roche HM. Unsaturated fatty acids. *Proc Nutr Soc* 1999;58:397–401.

Roncaglioni MC, Tombesi M, Avanzini F, et al. n-3 fatty acids in patients with multiple cardiovascular risk factors. *N Engl J Med*. 2013;368:1800–1808.

Rong JX, Rangaswamy S, Shen L, Dave R, Chang YH, Peterson H, Hodis HN, Chisolm GM, Sevanian A. Arterial injury by cholesterol oxidation products causes endothelial dysfunction and arterial wall cholesterol accumulation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1998;18: 1885-1894.

Russo C, Olivieri O, Girelli D, et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acid supplements and ambulatory blood pressure monitoring parameters in patients with mild essential hypertension. *J Hypertens.* 1995; 13(12 Pt 2):1823–1826.

Rutten FH, Moons KG, Cramer MJ, Grobbee DE, Zuithoff NP, Lammers JW, Hoes AW. Recognising heart failure in elderly patients with stable chronic obstructive pulmonary disease in primary care: cross sectional diagnostic study. *BMJ* 2005;331:1379.

Sack MN, Rader TA, Park S, Bastin J, McCune SA, Kelly DP. Fatty acid oxidation enzyme gene expression is downregulated in the failing heart. *Circulation* 1996;94:2837–2842.

Sacks FM, Lichtenstein A, Van Horn L, Harris W, Kris-Etherton P, Winston M. Soy protein, isoflavones, and cardiovascular health: An American Heart Association Science Advisory for professionals from the Nutrition Committee. *Circulation.* 2006;113:1034-1044.

Saito Y, Yokoyama M, Origasa H, et al. JELIS Investigators, Japan Effects of EPA on coronary artery disease in hypercholesterolemic patients with multiple risk factors: sub-analysis of primary prevention cases from the Japan EPA Lipid Intervention Study (JELIS) *Atherosclerosis.* 2008;200(1):135–40.

Sandek A., Doehner W., Anker S. D., von Haehling S. Nutrition in heart failure: an update. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care* 2009, 12:384–391.

Sanguansri L, Augustin MA, Lockett TJ, Abeywardena MY, Royle PJ, Mano MT, Patten GS. Bioequivalence of n-3 fatty acids from microencapsulated fish oil formulations in human subjects. *Br J Nutr.* 2015;25:1-10.

Schnabel RB, Sullivan LM, Levy D, Pencina MJ, Massaro JM, D'Agostino RB Sr, Newton-Cheh C, Yamamoto JF, Magnani JW, Tadros TM, Kannel WB, Wang TJ, Ellinor PT, Wolf PA, Vasan RS, Benjamin EJ. Development of a risk score for atrial fibrillation (Framingham Heart Study): a community-based cohort study. *Lancet* 2009;373:739–745.

Shah AM, Mann DL. In search of new therapeutic targets and strategies for heart failure: recent advances in basic science. *Lancet* 2011;378:704–712.

Sharma R, Sanguansri P, Marsh R, et al. Applications of microencapsulated omega-3 fatty acids in dairy products. *Aust J Dairy Technol.* 2003;58, 211.

Shekelle P, Morton S, Hardy ML. Effect of supplemental antioxidants vitamin C, vitamin E, and coenzyme Q10 for the prevention and treatment of cardiovascular disease. *Evid Rep Technol Assess (Summ).* 2003;83:1-3.

Shibata R, Ouchi N, Ito M, Kihara S, Shiojima I, Pimentel DR et al. Adiponectin-mediated modulation of hypertrophic signals in the heart. *Nat Med* 2004;10:1384–1389.

Shibata R, Sato K, Pimentel DR, Takemura Y, Kihara S, Ohashi K et al. Adiponectin protects against myocardial ischemia-reperfusion injury through. *Nat Med* 2005;11:1096–1103.

Simopoulos AP. Essential fatty acids in health and chronic disease. *Am J Clin Nutr* 1999;70:560S–569S.

Soja AM, Mortensen SA. Treatment of congestive heart failure with coenzyme Q10 illuminated by meta-analyses of clinical trials. *Mol Aspects Med.* 1997;18(suppl 1):S159-S168.

Sole MJ, Jeejeebhoy KN. Conditioned nutritional requirements and the pathogenesis and treatment of myocardial failure. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2000;3:417– 424.

Soukoulis V, DiHu JB, Sole M, et al. Micronu- trient deficiencies: an unmet need in heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54:1660– 1673.

Srigley CT, Rader JJ. Content and composition of fatty acids in marine oil omega-3 supplements. *J Agric Food Chem.* 2014 Jul 23;62(29):7268-78.

Stangl G.I., Kirchgessner M. Different degrees of moderate iron deficiency modulate lipid metabolism of rats. *Lipids.* 1998;33:889–895.

Stanley WC, Recchia FA, Lopaschuk GD. Myocardial substrate metabolism in the normal and failing heart. *Physiol Rev* 2005;85:1093–1129.

Steinberg D, Parthasarathy S, Carew TE, Khoo JC, Witztum JL. Beyond cholesterol. Modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity. *N Engl J Med*. 1989;320:915-924.

Stewart S, Jenkins A, Buchan S, McGuire A, Capewell S, McMurray JJ. The current cost of heart failure to the National Health Service in the UK. *Eur J Heart Fail* 2002;4:361–371.

Stonehouse W, Pauga MR, Kruger R, et al. Consumption of salmon v. salmon oil capsules: effects on n-3 PUFA and selenium status. *Br J Clin Nutr*. 2011;106:1231–1239.

Sugden PH, Bogoyevitch MA. Intracellular signalling through protein kinases in the heart. *Cardiovasc Res* 1995;30:478–492.

Takahashi R, Okumura K, Asai T, Hirai T, Murakami H, Murakami R et al. Dietary fish oil attenuates cardiac hypertrophy in lipotoxic cardiomyopathy due to systemic carnitine deficiency. *Cardiovasc Res* 2005;68: 213–223.

Takano H, Nagai T, Asakawa M, Toyozaki T, Oka T, Kumoro I et al. Peroxisome proliferator-activated receptor activators inhibit lipopolysaccharide-induced tumor necrosis factor- α expression in neonatal rat cardiac myocytes. *Circ Res* 2000;87:596–602.

Takayama K, Yuhki K, Ono K, et al. Thromboxane A₂ and prostaglandin F₂- α mediate inflammatory tachycardia. *Nat Med*. 2005;11(5):562–566.

Tamjidi F, Nasirpour A & Shahedi M. Physiochemical and sensory properties of yogurt enriched with microencapsulated fish oil. *Food Sci Technol Int*. 2012;18: 381–390.

Tatarczyk T, Engl J, Ciardi C, Laimer M, Kaser S, Salzmann K, Lenner R, Patsch JR, Ebenbichler CF. Analysis of long-chain omega-3 fatty acid content in fish-oil supplements. *Wien Klin Wochenschr*. 2007;119(13-14):417-22.

Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, et al. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2008;372(9645):1223–1230.

Toft I, Bonna KH, Ingebrechtsen OC, Nordoy A, Jenssen T. Effects of n-3 polyunsaturated fatty acids on glucose homeostasis and blood pressure in essential hypertension. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 1995;123(12):911–918.

Tyagi S, Gupta P, Saini AS, Kaushal C, Sharma S. The peroxisome proliferator-activated receptor: A family of nuclear receptors role in various diseases. *J Adv Pharm Technol Res* 2011;2(4):236–40.

US Food and Drug Administration. Guidance for Industry: A Food Labeling Guide <http://www.fda.gov/Food/GuidanceRegulation/GuidanceDocumentsRegulatoryInformation/LabelingNutrition/ucm064923.htm>. (accessed May 2014); 2013.

Valen G, Yan ZQ, Hansson GK. Nuclear factor kappa-B and the heart. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:307–314.

Van Horn L, McCoin M, Kris-Etherton PM, Burke F, Carson JAS, Champagne CM, Kamrally W, Sikand G. The Evidence for Dietary Prevention and Treatment of Cardiovascular Disease. *Journal of the Academy of Nutrition and Diebetics.* 2008; 108 (2):287-331.

Vargiu R, Littarru GP, Faa G, Mancinelli R. Positive inotropic effect of coenzyme Q10, omega-3 fatty acids and propionyl-L-carnitine on papillary muscle force-frequency responses of BIO TO-2 cardiomyopathic Syrian hamsters. *Biofactors.* 2008;32(1–4):135–144.

Vedtofte MS, Jakobsen MU, Lauritzen L, Heitmann BL. Dietary alphas-linolenic acid, linoleic acid, and n-3 long-chain PUFA and risk of ischemic heart disease. *Am J Clin Nutr* 2011;94:1097–103.

Verkerk AO, van Ginneken AC, Berecki G, et al. Incorporated sarcolemmal fish oil fatty acids shorten pig ventricular action potentials. *Cardiovasc Res.* 2006;70(3):509–520.

Visioli F, Risé P, Barassi MC, Marangoni F, Galli C. Dietary intake of fish vs. formulations leads to higher plasma concentrations of n-3 fatty acids. *Lipids* 2003;38:415–8.

Von Schacky, C. Omega-3 Index and Cardiovascular Health. *Nutrients* 2014, 6, 799–814.

Weikert C, Hoffmann K, Dierkes J, Zyriax BC, Klipstein-Grobusch K, Schulze MB, Jung R, Windler E, Boeing H. A homocystein metabolism-related dietary pattern and the risk of coronary heart disease in two independent German study populations. *J Nutr*. 2005; 135:1981-1988.

Wijendran V, Hayes KC. Dietary n-6 and n-3 fatty acid balance and cardiovascular health. *Annu Rev Nutr* 2004;24:597–615.

Wilk JB, Tsai MY, Hanson NQ, Gaziano JM, Djoussé L. Plasma and dietary omega-3 fatty acids, fish intake, and heart failure risk in the Physicians' Health Study. *Am J Clin Nutr*. 2012;96(4):882-8.

Wilmink HW, Stroes ES, Erkelens WD, Gerritsen WB, Wever R, Banga JD, Rabelink TJ. Influence of folic acid on postprandial endothelial dysfunction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20:185- 188.

Wolk A, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz GA, Hu FB, Speizer FE, Hennekens CH, Willett WC. Long-term intake of dietary fiber and decreased risk of coronary heart disease among women. *JAMA*. 1999;281:1998-2004.

Wong SC, Fukuchi M, Melnyk P, Rodger I, Giaid A. Induction of cyclooxygenase-2 and activation of nuclear factor-kappaB in myocardium of patients with congestive heart failure. *Circulation* 1998;98: 100–103.

Wu H, Pan A, Yu Z, Qi Q, Lu L, Zhang G, et al. Lifestyle counseling and supplementation with flaxseed or walnuts influence the management of metabolic syndrome. *J Nutr* 2010;140:1937–42.

Wu JH, Lemaitre RN, King IB, Song X, Sacks FM, Rimm EB, Heckbert SR, Siscovick DS, Mozaffarian D. Association of plasma phospholipid long-chain ω -3 fatty acids with incident atrial fibrillation in older adults: the cardiovascular health study. *Circulation* 2012;125:1084–1093.

Xu HE, Lambert MH, Montana VG, Parks DJ, Blanchard SG, Brown PJ et al. Molecular recognition of fatty acids by peroxisome proliferator-activated receptors. *Mol Cell* 1999;3:397–403.

Yamagishi K, Iso H, Date C, Fukui M, Wakai K, Kikuchi S et al. Fish, omega-3 polyunsaturated fatty acids, and mortality from cardiovascular diseases in a nationwide community-based cohort

of Japanese men and women: The JACC (Japan Collaborative Cohort Study for Evaluation of Cancer Risk) Study. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:988–996.

Yep YL, Li D, Mann NJ, et al. Bread enriched with microencapsulated tuna oil increased plasma omega-3 fatty acids in humans. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2002;11: 285–291.

Zaima N, Sugawara T, Goto D, Hirata T. Trans geometric isomers of EPA decrease LXRalpha-induced cellular triacylglycerol via suppression of SREBP-1c and PGC-1beta. *J Lipid Res* 2006;47:2712–2717.

Zhang W, Wang X, Liu Y, Tian H, Flickinger B, Empie MW, et al. Dietary flaxseed lignan extract lowers plasma cholesterol and glucose concentrations in hypercholesterolaemic subjects. *Br J Nutr* 2008;99: 1301–9.

Zhao G, Etherton TD, Martin KR, West SG, Gillies PJ, et al. Dietary alpha-linolenic acid reduces inflammatory and lipid cardiovascular risk factors in hypercholesterolemic men and women. *J Nutr*. 2004;134:2991–2997.

Zhao Y, Joshi-Barve S, Barve S, Chen LH. Eicosapentaenoic acid prevents LPS-induced TNF-alpha expression by preventing NF-kappaB activation. *J Am Coll Nutr* 2004;23:71–78.

Zhao YT, Shao L, Teng LL, Hu B, Luo Y, Yu X, Zhang DF, Zhang H. Effects of n-3 polyunsaturated fatty acid therapy on plasma inflammatory markers and N-terminal pro-brain natriuretic peptide in elderly patients with chronic heart failure. *J Int Med Res*. 2009;37(6):1831-41.

Ζαμπέλας Α. Κλινική Διαιτολογία και Διατροφή με στοιχεία Παθολογίας. Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης. Τόμος 1, σελ. 298.