



ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ



ΛΙΠΑΡΑ ΟΞΕΑ

**ΣΤΗ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟ ΚΑΙ ΤΟ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ
ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΥΠΟΥ 2**

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ: ΙΩΑΝΝΙΔΟΥ ΜΑΡΙΑ

**ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ: ΣΚΟΠΟΥΛΗ ΦΩΤΕΙΝΗ
ΖΑΜΠΕΛΑΣ ΑΝΤΩΝΗΣ
ΠΑΝΑΓΙΩΤΑΚΟΣ ΔΗΜΟΣΘΕΝΗΣ**

ΑΘΗΝΑ, 2005

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Σκοπός αυτής της πτυχιακής εργασίας είναι να βρεθεί αν τελικά τα ω-3 λιπαρά οξέα εμφανίζουν κάποια ευεργετική δράση ενάντια στη Στεφανιαία Νόσο και το Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου 2, να προσδιοριστεί η δράση αυτή, η ποσότητα που την προάγει και να διευκρινιστούν οι βιολογικοί μηχανισμοί που οδηγούν σε αυτό το αποτέλεσμα. Έτσι, κατά τη διάρκεια της εργασίας συνοψίζονται τα αποτελέσματα από διάφορες μελέτες και γίνεται προσπάθεια εξαγωγής συμπερασμάτων για πιθανές συστάσεις που θα ωφελούσαν το σύνολο του πληθυσμού.

Στο σημείο αυτό θα ήθελα να ευχαριστήσω την Δασκαλοπούλου Μαρία για την εύστοχη πληροφόρηση, παροχή συμβουλών και ηλεκτρονική υποδομή που μου προσέφερε, την Κοντοπίδου Ειρήνη για τις συμβουλές της, την Καπασακάλη Αναστασία για την πληκτρολόγηση ενός τμήματος βιβλιογραφικών αναφορών και την Τζιφρή Γλύκα για την πληροφόρηση σε θέματα χημικής ορολογίας.

Επιπλέον, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον καθηγητή κύριο Ζαμπέλα Αντώνη, μέλος της τριμελούς επιτροπής, για τη γενική εποπτεία και το ενδιαφέρον που επέδειξε κατά την εκπόνηση της πτυχιακής μου εργασίας καθώς και για την ενθάρρυνση που μου προσέφερε.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΡΟΛΟΓΟΣ.....	2
ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ.....	3
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1	
ΜΕΡΟΣ 1 ^ο	6
ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	6
ΜΕΡΟΣ 2 ^ο : ΛΙΠΙΔΙΑ ΚΑΙ ΟΙ ΒΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΤΟΥΣ	
ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΕΣ.....	10
A. ΛΙΠΑΡΑ ΟΞΕΑ.....	11
A.1. Γενικά Στοιχεία.....	11
A.2. Ονοματολογία λιπαρών οξέων με βάση το ω.....	12
A.3. ω-3 Λιπαρά Οξέα.....	13
A.3.1. α-λινολενικό οξύ (ALA, alpha-linolenic acid).....	14
A.3.2. Εικοσαπεντανοϊκό οξύ (EPA, eicosapentaenoic acid)...	15
A.3.3. Δοκοσαεξανοϊκό οξύ (DHA, docosahexaenoic acid)...	15
A.4. Ω-6 λιπαρά οξέα.....	16
A.4.1. Γενικά Στοιχεία.....	16
A.4.2. Λινολεϊκό οξύ (LA, Linoleic acid, λινελαϊκό).....	17
A.5. Εικοσανοειδή: προσταγλανδίνες, λευκοτριένια και	
θρομβοξάνες.....	17
B. ΓΛΥΚΕΡΙΔΙΑ.....	20
B.1. Ουδέτερα Γλυκερίδια.....	20
Γ. ΜΗ ΓΛΥΚΕΡΙΔΙΚΑ ΛΙΠΙΔΙΑ- ΧΟΛΗΣΤΕΡΟΛΗ.....	21
Δ. ΣΥΝΘΕΤΑ ΛΙΠΙΔΙΑ.....	22
ΜΕΡΟΣ 3 ^ο : ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟΣ.....	
A.1. Περιγραφή.....	24
A.2. Προδιαθεσικοί Παράγοντες.....	26
A.3. Συμπτώματα της στεφανιαίας νόσου.....	26
A.4. Διαγνωστικές δοκιμασίες για την ανίχνευση της ύπαρξης	
στεφανιαίας νόσου.....	27
A.5. Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της	
στεφανιαίας νόσου.....	28
B. ΑΘΗΡΩΜΑΤΙΚΗ ΠΛΑΚΑ.....	29
ΜΕΡΟΣ 4 ^ο : ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΤΥΠΟΥ 2.....	
A.1. Περιγραφή.....	33
A.2. Τύποι σακχαρώδη διαβήτη.....	33
A.3. Αίτια.....	34

A.4. Κριτήρια διάγνωσης του διαβήτη.....	34
A.5. Δράση Ινσουλίνης.....	35
A.6. Συμπτώματα Σακχαρώδη Διαβήτη.....	36
A.6.1. Διαβητική Αγγειοπάθεια.....	38
A.7. Θεραπεία του Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου 2.....	39

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

A. Ω-3 ΛΙΠΑΡΑ ΟΞΕΑ ΚΑΙ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟΣ.....	40
A.1. Μελέτες για ιχθυέλαια.....	42
A.1.1. Επιδημιολογικές και Παρατηρητικές Μελέτες (Epidemiological and Observational Studies).....	42
A.1.2. Αντικρουόμενα αποτελέσματα - Που οφείλονται.....	44
A.1.3. Τυχαιοποιημένες Ελεγχόμενες Μελέτες (Randomized-Controlled Trials).....	45
A.2. Μελέτες για το α-λινολενικό οξύ.....	49
A.2.1. Επιδημιολογικές Μελέτες.....	49
A.2.2. Τυχαιοποιημένες Ελεγχόμενες Μελέτες.....	51
B. Ω-3 ΛΙΠΑΡΑ ΟΞΕΑ ΚΑΙ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΤΥΠΟΥ 2.....	53
B.1. Μελέτες που δείχνουν τη σχέση ω-3 λιπαρών οξέων και Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου 2.....	57
Γ. Ο ΛΟΓΟΣ Ω-6/Ω-3 ΣΤΗ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟ ΚΑΙ ΤΟΝ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΥΠΟΥ 2.....	61

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

A. ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΔΡΑΣΗΣ Ω-3 ΛΙΠΑΡΩΝ ΟΞΕΩΝ.....	64
A.1. Στη Στεφανιαία Νόσο.....	64
A.2. Στο Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου 2.....	66
B. ΕΙΔΙΚΟΤΕΡΑ Η ΔΡΑΣΗ ΚΑΙ ΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ.....	67
B.1. Τριγλυκερίδια – Στεφανιαία Νόσος.....	67
B.2. Μεταγευματικά Επίπεδα Τριγλυκεριδίων.....	69
B.3. Τριγλυκερίδια και Λιποπρωτεΐνες αίματος.....	70
B.4. Ω-3 λιπαρά οξέα – Τριγλυκερίδια αίματος.....	71
B.5. Πιθανός Μηχανισμός Δράσης.....	73
Γ. ΠΑΡΑΓΩΓΗ ΛΙΠΑΡΩΝ ΟΞΕΩΝ ΜΑΚΡΑΣ ΑΛΥΣΟΥ.....	74
Γ.1. Αποκορεσμός (desaturation).....	76
Γ.2. Επιμήκυνση (elongation).....	76
Γ.3. Παραγωγή Εικοσανοειδών.....	77
Δ. ΣΥΝΑΘΡΟΙΣΗ ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΩΝ.....	81
Δ.1. Αιμόσταση – Θρόμβωση.....	81
Δ.1.1. Αιμόσταση (hemostasis).....	81

Δ.1.2. Θρόμβωση (Coagulation).....	82
Δ.2. Συνάθροιση Αιμοπεταλίων (Platelet Aggregation).....	83
Δ.2.1. Μελέτες.....	83
Δ.2.2. Πιθανοί Μηχανισμοί.....	84
E. ΕΝΔΟΘΗΛΙΟ.....	86
E.1. Ενδοθήλιο και Αρτηριοσκλήρυνση.....	88
E.2. Σχηματισμός Αθηρωματικής Πλάκας.....	90
E.3. Δυσλειτουργίες Ενδοθηλίου.....91	
E.3.1. Ενδοθηλιακή Δυσλειτουργία και ανάπτυξη Στεφανιαίας Νόσου.....	92
E.3.2. Θεραπείες που προτείνονται.....	94
E.4. ω-3 και Ενδοθήλιο.....	94
E.5. Οξείδωση της LDL.....	102
E.6. ω-3 και οξείδωση της LDL.....	103
E.7. Υπέρταση και ω-3.....	103
ΣΤ. Ω-3 ΚΑΙ ΑΡΡΥΘΜΙΕΣ.....	104
ΣΤ.1. Μελέτες.....	104
ΣΤ.2. Πιθανοί Μηχανισμοί.....	106
Z. Ω-3 ΚΑΙ ΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ..... 107	
H. Ω-3 ΛΙΠΑΡΑ ΟΞΕΑ ΚΑΙ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΤΥΠΟΥ 2 → ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΜΕΣΩ ΤΟΥ PPARα.....	108
Θ. ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΜΕΙΩΣΗΣ ΛΙΠΟΓΕΝΕΣΗΣ ΜΕΣΩ ΤΟΥ ΗΠΑΤΙΚΟΥ SREBP-1.....	111
I. ΛΟΓΟΣ Ω-6/Ω-3 – ΠΙΘΑΝΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ.....	119
I.1. Μελέτες.....	119
I.2. Πιθανός Μηχανισμός Δράσης του λόγου ω-6 προς ω-3..... 120	
 ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4	
A. Ω-3 ΛΙΠΑΡΑ ΟΞΕΑ – ΕΙΝΑΙ ΑΣΦΑΛΗ;.....	121
B. ΚΑΤΑΝΑΛΩΣΗ ΨΑΡΙΩΝ – ΥΠΑΡΧΟΥΝ ΚΙΝΔΥΝΟΙ;.....	124
Γ. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	126
 ΑΡΘΡΟΓΡΑΦΙΑ – ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	133

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

ΜΕΡΟΣ 1^ο

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Σύμφωνα με υπολογισμούς για το έτος 2002 αναφέρεται ότι 70.100.000 Αμερικάνοι πάσχουν από μία ή περισσότερες μορφές καρδιαγγειακών ασθενειών (cardiovascular disease, CVD). Στην Αμερική, το 2002, υποστηρίζεται ότι υπήρξαν 927.448 θάνατοι από καρδιαγγειακά που αντιστοιχεί σε ποσοστό 38% των συνολικών θανάτων ή σε 1 κάθε 2,6 θανάτους. Το ίδιο έτος οι θάνατοι από καρκίνο, ατυχήματα και HIV (AIDS) ανέρχονταν σε 557.271, 106.742 και 14.095 αντίστοιχα. Από τους Αμερικάνους που απεβίωσαν λόγω καρδιαγγειακών υπολογίζεται ότι περισσότεροι από 150.000 είχαν ηλικία κάτω των 65 ετών.

Το 2002, στην Αμερική, 494.382 θάνατοι προκλήθηκαν από στεφανιαία νόσο η οποία είναι η μόνη κύρια αιτία θανάτου στην Αμερική σήμερα. Έτσι, ο ρυθμός θανάτου από στεφανιαία νόσο ανά 100.000 ανθρώπους ήταν 220,5 σε λευκούς άντρες και 131,2 σε λευκές γυναίκες. Επιπλέον, αυτή τη στιγμή υπάρχουν 13.000.000 άνθρωποι στην Αμερική που έχουν κάποιο ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου, στηθάγχης ή και των δύο. Από αυτούς 7.100.000 είναι άντρες και 5.900.000 είναι γυναίκες. Αυτό το χρόνο περίπου 1,2 εκατομμύρια Αμερικάνοι αναμένεται να παρουσιάσουν κάποιο καινούριο στεφανιαίο επεισόδιο.

Παράλληλα, περίπου 335.000 άνθρωποι το χρόνο πεθαίνουν από στεφανιαίο επεισόδιο σε τμήμα επειγόντων περιστατικών ή χωρίς να έχουν νοσηλευθεί. Οι περισσότεροι από αυτούς είναι αιφνίδιοι θάνατοι που προκαλούνται από καρδιακή προσβολή, συχνά ως αποτέλεσμα κοιλιακής

μαρμαρυγής. Από το 1992 μέχρι το 2002 ο ρυθμός θανάτων από στεφανιαία νόσο επιδεινώθηκε κατά 26.5% (1).

Στην Ελλάδα οι καρδιαγγειακές ασθένειες αποτελούν συνολικά την πρώτη αιτία θανάτου, παρόλο που στις ηλικίες από 35 έως 64 η πρώτη αιτία είναι ο καρκίνος. Σε ηλικίες πάνω από 65 ετών η συνολική θνησιμότητα διατηρείται στην δεύτερη πιο χαμηλή της Ευρώπης για τους άντρες ενώ είναι αμυδρά πάνω από το μέσο όρο για τις γυναίκες (1998) (2).

Ο Σακχαρώδης διαβήτης ήταν η αιτία θανάτου για 73.249 Αμερικάνους το 2002. Από αυτούς το 46,8 % ήταν άντρες και το 53,2% ήταν γυναίκες. Συνολικά, 13.900.000 Αμερικάνοι έχουν διαγνωσμένο διαβήτη (περίπου 6,8 εκατομμύρια άντρες και 7 εκατομμύρια γυναίκες). 1.300.000 καινούρια περιστατικά παρουσιάζονται επίσημα (διαγνωσμένα) κάθε χρόνο. 577.000 Αμερικάνοι που διαγνώστηκαν με διαβήτη βγήκαν από νοσοκομεία το 2002. Από αυτούς 283.000 ήταν άντρες και 294.000 ήταν γυναίκες. Περίπου τα 2/3 με $\frac{3}{4}$ των ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη πεθαίνουν από κάποια μορφή καρδιαγγειακών ασθενειών (3).

Παράλληλα, όσο ο αριθμός των ατόμων που πάσχουν από διαβήτη αυξάνεται παγκοσμίως, η ασθένεια παίρνει αυξανόμενες διαστάσεις στα εθνικά πακέτα για την υγεία. Χωρίς κάποια πρωτογενή πρόληψη η επιδημία του διαβήτη θα συνεχίσει να εξαπλώνεται. Ακόμα χειρότερα, ο διαβήτης αναμένεται να γίνει μία από τις μεγαλύτερες αιτίες θανάτου τα επόμενα 25 χρόνια. Η λήψη άμεσων μέτρων κρίνεται απαραίτητη ώστε να αντιστραφεί το ρεύμα του διαβήτη και να βρεθούν νέες θεραπείες.

Η επιδημία του διαβήτη είναι γεγονός. Υπολογίζεται ότι 30 εκατομμύρια άνθρωποι είχαν διαβήτη το 1985 και ότι ο αριθμός αυτός εκτοξεύθηκε στα 135 εκατομμύρια το 1995. Σύμφωνα με τα τελευταία στοιχεία του WHO ο αριθμός των ανθρώπων που πάσχουν από σακχαρώδη διαβήτη παγκοσμίως έχει αυξηθεί σε 177 εκατομμύρια (το 2000). Αυτός ο αριθμός υπολογίζεται ότι θα φτάσει τα 300 εκατομμύρια μέχρι το 2025. Ο αριθμός των θανάτων που αποδόθηκαν στον

διαβήτη πρόσφατα υπολογίστηκε περίπου 800.000. Αντίθετα, είναι γνωστό ότι ο αριθμός των θανάτων που σχετίζονται με τον διαβήτη έχει μάλλον υποεκτιμηθεί. Μία πιο αληθοφανής προσέγγιση αποδίδει 4 εκατομμύρια θανάτους τον χρόνο σε αυτή τη διαταραχή. Αυτό αντιστοιχεί στο 9% των συνολικών θανάτων παγκοσμίως. Πολλοί από αυτούς τους θανάτους προέρχονται από καρδιαγγειακές επιπλοκές. Οι περισσότεροι από αυτούς είναι πρόωροι θάνατοι αφού οι ενδιαφερόμενοι άνθρωποι συμβάλουν οικονομικά στην κοινωνία. Αυτή η κατάσταση αναγκάζει να αυξάνονται συνεχώς οι πόροι για την υγειονομική φροντίδα του διαβήτη(4).

Παρότι η Ελλάδα χαρακτηρίζεται από τα χαμηλότερα ποσοστά διαβήτη τύπου 1 στην Ευρώπη, εντούτοις το ίδιο δεν ισχύει για το διαβήτη τύπου 2 και μάλιστα έχει βρεθεί ότι ο επιπολασμός του διαβήτη τύπου 2 αυξάνεται με ταχύ ρυθμό τόσο σε αστικούς (6-8%) όσο και σε αγροτικούς πληθυσμούς (1-6%) της Ελλάδας. Δεδομένου ότι ο επιπολασμός του διαβήτη τύπου 2 αυξάνεται με την αυξανόμενη ηλικία, η Ελλάδα βρίσκεται ήδη σε δυσμενές σημείο εφόσον σύμφωνα με τις προβλέψεις του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας ο αριθμός των ατόμων ηλικίας 65 ετών και άνω στην Ελλάδα **προβλέπεται να αυξηθεί από 15% το 1995 σε 18% μέχρι το 2015**. Μια τέτοια αύξηση στο γηράσκοντα πληθυσμό, τοποθετεί την Ελλάδα **στην κορυφή της λίστας των χωρών** με ανησυχητική αύξηση στο ποσοστό γήρανσης, και έχει σημαντικές επιπτώσεις στην υγεία και ευημερία των ηλικιωμένων (5).

Οι ανησυχητικές διαστάσεις που λαμβάνουν οι παραπάνω ασθένειες στις σύγχρονες κοινωνίες αλλά και το κόστος με το οποίο τις επιβαρύνουν οδηγούν στην ανάγκη λήψης σημαντικών και δραστικών αποφάσεων στους τομείς της θεραπείας και της πρόληψης. Επιπλέον, διατίθενται συνεχώς αυξανόμενα ποσά για την μελέτη αυτών των ασθενειών και την εύρεση θεραπειών με μικρότερο κόστος και τεχνικών πρόληψης. Τα ω-3 λιπαρά οξέα υπόσχονται συμβολή και στους δύο τομείς (θεραπεία και πρόληψη) και έτσι έχουν μελετηθεί από πολλούς

ερευνητές για τις επιδράσεις τους στη Στεφανιαία Νόσο και τον Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου 2.

Παρακάτω σε αυτό το κεφάλαιο θα γίνει αναφορά σε κάποια γενικά στοιχεία που αφορούν τα λιπαρά οξέα και κάθε μία από τις δύο ασθένειες ώστε να γίνει πιο κατανοητό το αντικείμενο αυτής της εργασίας.

ΜΕΡΟΣ 2^ο

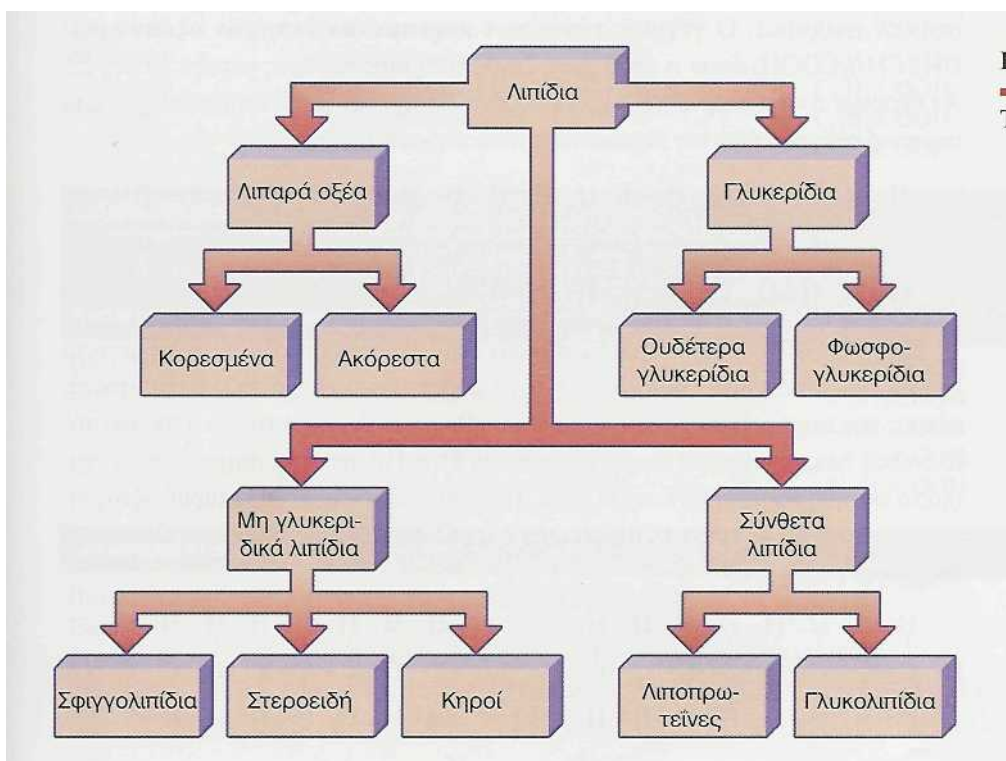
ΛΙΠΙΔΙΑ ΚΑΙ ΟΙ ΒΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΤΟΥΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΕΣ

Ο όρος λιπίδια αναφέρεται σε μια ομάδα οργανικών μορίων με αρκετές διαφορές στη χημική σύνθεση. Τα μόρια αυτά ταξινομούνται στην ίδια ομάδα με βάση τη διαλυτότητα τους σε μη πολικούς διαλύτες. Τα λιπίδια διαιρούνται συνήθως σε τέσσερις κυρίες υποομάδες (Εικόνα 1):

1. Λιπαρά οξέα (κορεσμένα και ακόρεστα)
2. Γλυκερίδια (λιπίδια που περιέχουν την αλκοόλη γλυκερόλη)
3. Μη γλυκεριδικά λιπίδια (σφιγγολιπίδια, στεροειδή, κηροί)
4. Σύνθετα λιπίδια (λιποπρωτεΐνες και γλυκολιπίδια)

Τα λιπίδια εμφανίζουν μεγάλες διαφορές στη χημική τους σύσταση κάτι που πιθανώς οφείλεται στο πλήθος των λειτουργιών που εκτελούν στον ανθρώπινο οργανισμό. Κάποιες από τις λειτουργίες τους είναι η παροχή ενέργειας (9kcal/g), η αποθήκευση ενέργειας, η συμμετοχή τους στην δομή της κυτταρικής μεμβράνης, ο ορμονικός τους ρόλος, ο ρόλος στην απορρόφηση των βιταμινών άλλα και η δράση τους ως βιταμίνες A, D, E και K. Ακόμα, παρέχουν προστασία από τους κραδασμούς και μόνωση σε ακραία χαμηλές θερμοκρασίες αφού εναποτίθεται κάτω από το δέρμα (υποδόριο λίπος) (6).

Εικόνα 1.1: Διαγραμματική απεικόνιση των κατηγοριών των λιπιδίων (6).



Α. ΛΙΠΑΡΑ ΟΞΕΑ

Α.1. Γενικά Στοιχεία

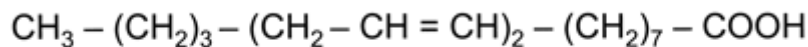
Τα λιπαρά οξέα είναι μονοκαρβοξυλικά οξέα με μακρά αλυσίδα. Λόγω του μηχανισμού βιοσύνθεσης τους, τα λιπαρά οξέα περιλαμβάνουν γενικά άρτιο αριθμό ατόμων άνθρακα. Ο γενικός τύπος των κορεσμένων λιπαρών οξέων είναι $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_n\text{COOH}$, όπου n είναι ένας ζυγός ακέραιος αριθμός μεταξύ 10 και 22. Αν θέσουμε $n = 16$, παίρνουμε ένα κορεσμένο λιπαρό οξύ με 16 άτομα άνθρακα, το παλμιτικό οξύ, που έχει τον παρακάτω συντακτικό τύπο:



Η διαφορά των ακόρεστων λιπαρών οξέων από τα κορεσμένα είναι ότι περιέχουν τουλάχιστον 1 διπλό δεσμό στο μόριό τους. Οι διπλοί δεσμοί σε όλα σχεδόν τα ακόρεστα λιπαρά οξέα που απαντούν στη φύση έχουν cis διαμόρφωση. Επιπλέον, η θέση των διπλών δεσμών στην ανθρακική αλυσίδα δεν είναι, τυχαία. Τόσο η θέση όσο και η γεωμετρική διαμόρφωση των διπλών δεσμών καθορίζονται από τα ένζυμα που καταλύουν τη βιοσύνθεση των ακόρεστων λιπαρών οξέων. Στον Πίνακα 1 παραθέτονται ορισμένα συνήθη κορεσμένα και ακόρεστα λιπαρά οξέα. Επιπλέον τα λιπαρά οξέα υφίστανται κάποιες αντιδράσεις οι οποίες περιλαμβάνουν την εστεροποίηση, την παραγωγή λιπαρών οξέων με όξινη υδρόλυση των εστέρων, τη σαπωνοποίηση και την προσθήκη στο διπλό δεσμό (6).

A.2. Ονοματολογία Λιπαρών Οξέων με βάση το ω.

Η συντομογραφία (ω) για την ονομασία των λιπαρών οξέων βρίσκεται μεγάλη εφαρμογή. Το χαρακτηριστικό όνομά τους τα λιπαρά οξέα το λαμβάνουν αρχικά από τον συνολικό αριθμό ατόμων άνθρακα της αλυσίδας ακολουθούμενο από άνω κάτω τελεία (:) και στη συνέχεια τον συνολικό αριθμό καθώς και τις θέσεις του/των διπλών δεσμών ξεκινώντας από τη θέση που είναι πιο κοντά στη μεθυλική πλευρά του μορίου του λιπαρού οξέος. Ο άνθρακας της μεθυλομάδας θεωρείται ο πρώτος (νούμερο 1) της αλυσίδας και το τελευταίο γράμμα του ελληνικού αλφάβητου είναι το ω, το οποίο και δηλώνει το τέλος της αλυσίδας. Μερικές φορές χρησιμοποιείται ο λατινικός χαρακτήρας n έναντι του ω (18:3n-3 αντί για 18:3ω-3). Παρόλο που γίνονται συστάσεις για χρήση του n, και οι δύο συμβολισμοί χρησιμοποιούνται εξίσου στη βιβλιογραφία (7).



Omega end

Alpha end

Εικόνα 1.2: Το λινολεϊκό οξύ, ένα από τα απαραίτητα λιπαρά οξέα. Φαίνεται το ωμέγα άκρο του (8).

Πίνακας 1.1: Μερικά από τα συνήθη κορεσμένα και ακόρεστα λιπαρά οξέα (6).

Συνήθη Κορεσμένα Λιπαρά Οξέα				
Κοινή ονομασία	Ονομασία IUPAC	Σημείο τήξεως (°C)	Τύπος RCOOH	Συνολτικός τύπος
Καπρικό	Δεκανοϊκό	32	$C_9H_{19}COOH$	$CH_3(CH_2)_8COOH$
Δαφνικό	Δωδεκανοϊκό	44	$C_{11}H_{23}COOH$	$CH_3(CH_2)_{10}COOH$
Μυριστικό	Δεκατετρανοϊκό	54	$C_{13}H_{27}COOH$	$CH_3(CH_2)_{12}COOH$
Παλμιτικό	Δεκαεξανοϊκό	63	$C_{15}H_{31}COOH$	$CH_3(CH_2)_{14}COOH$
Στεατικό	Δεκαοκτανοϊκό	70	$C_{17}H_{35}COOH$	$CH_3(CH_2)_{16}COOH$
Αραχιδονικό	Εικοσανοϊκό	77	$C_{19}H_{39}COOH$	$CH_3(CH_2)_{18}COOH$

Συνήθη Ακόρεστα Λιπαρά Οξέα					
Κοινή ονομασία	Ονομασία IUPAC	Σημείο τήξεως (°C)	Τύπος RCOOH	Αριθμός διπλών δεσμών	Θέση διπλών δεσμών
Παλμιτελαϊκό	cis-9-δεκαεξενοϊκό	0	$C_{15}H_{31}COOH$	1	9
Ελαϊκό	cis-9-δεκαεξενοϊκό	16	$C_{17}H_{33}COOH$	1	9
Λινελαϊκό	cis,cis-9,12-δεκαοκταδιενοϊκό	5	$C_{17}H_{31}COOH$	2	9, 12
Λινολενικό	Όλοι cis-9,12,15-δεκαοκτατριενοϊκό	-11	$C_{17}H_{29}COOH$	3	9, 12, 15
Αραχιδονικό	Όλοι cis-5,8,11,14-εικοσιτετρανοϊκό	-50	$C_{19}H_{31}COOH$	4	5, 8, 11, 14

Συνολτικοί τύποι	
Παλμιτελαϊκό	$CH_3(CH_2)_5CH=CH(CH_2)_7COOH$
Ελαϊκό	$CH_3(CH_2)_7CH=CH(CH_2)_7COOH$
Λινελαϊκό	$CH_3(CH_2)_4CH=CH-CH_2-CH=CH(CH_2)_7COOH$
Λινολενικό	$CH_3CH_2CH=CH-CH_2-CH=CH-CH_2-CH=CH(CH_2)_7COOH$
Αραχιδονικό	$CH_3(CH_2)_4CH=CH-CH_2-CH=CH-CH_2-CH=CH-CH_2-CH=CH-(CH_2)_3COOH$

A.3. ω-3 Λιπαρά Οξέα

Τα ω-3 λιπαρά οξέα είναι απαραίτητα λιπαρά οξέα επειδή ο ανθρώπινος οργανισμός δεν μπορεί να τα συνθέσει και πρέπει να τα λάβει από τη διατροφή. Τα ω-3 λιπαρά οξέα αντιπροσωπεύονται από το α-λινολενικό οξύ (18:3ω-3), το οποίο βρίσκεται κυρίως σε σογιέλαιο και έλαιο λιναρόσπορου και στους χλωροπλάστες των πράσινων φυλλώδη λαχανικών. Άλλα πολυακόρεστα ω-3

λιπαρά οξέα είναι το εικοσαπεντανοϊκό οξύ και το δοκοσαεξανοϊκό οξύ, τα οποία βρίσκονται κυρίως σε ιχθυέλαια. Τα παιδιά που δεν λαμβάνουν επαρκής ποσότητες ω-3 λιπαρών οξέων με την διατροφή τους ίσως υποφέρουν από δυσλειτουργίες νευρολογικής φύσης, προβλήματα όρασης, δερματίτιδες και αναστολή της ανάπτυξης (9).

Η οικογένεια των ω-3 λιπαρών οξέων προέρχεται από το ALA και μπορεί να τροποποιηθεί με επιμήκυνση ανθρακικής αλυσίδας, αποκορεσμό, β-οξείδωση και άλλα. Στη φύση συναντώνται σπανίως κάποια ω-3 λιπαρά οξέα μερικά από τα οποία είναι τα 16:3, 16:4, 18:4, 18:5, 20:2, 20:3, 20:4, 21:5, 22:3, 24:3, 24:4, 24:5, 24:6, 26:5, 26:6, 28:7 και 30:5 (10).

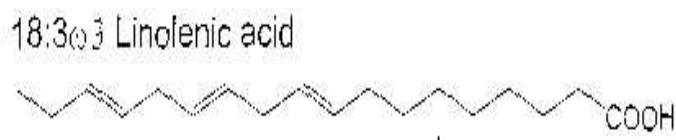
A.3.1. α- λινολενικό οξύ (ALA, alpha-linolenic acid)

Το α-λινολενικό οξύ μπορεί να παραχθεί *de novo* με Δ12 και Δ15 αποκορεσμό του ολεϊκού οξέος στα φυτά γι' αυτό και αποτελεί ένα από τα σημαντικά προϊόντα της βιοσύνθεσης λιπαρών οξέων σε αυτά. Συνήθως συναντάται στα φύλλα των φυτών και ως συστατικό σπορελαίων. Η εξάπλωση των ελαίων από γεωργικούς σπόρους προκάλεσε σημαντική αλλαγή στην ισορροπία των LA και ALA με αποτέλεσμα τα τελευταία 100 χρόνια η μέση περιεκτικότητα του ALA στα τρόφιμα να έχει μειωθεί σημαντικά (11).

Το α- λινολενικό οξύ (ALA) είναι απαραίτητο να λαμβάνεται με την διατροφή από τους ανθρώπους (12, 13). Επαρκής πρόσληψη αυτού άλλα και των υπόλοιπων ω-3 λιπαρών οξέων μακράς αλύσου, είναι ιδιαίτερα σημαντική σε κατηγορίες του πληθυσμού όπως τα βρέφη, τα μικρά παιδιά και οι ασθενείς που χρειάζονται εντερική ή παρεντερική διατροφή (14-16).

Σε ανθρώπους και ζώα το ALA μπορεί να μεταβολιστεί σε ω-3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα μακράς αλύσου όπως το δοκοσαεξανοϊκό (DHA) και το εικοσαπεντανοϊκό (EPA) διαμέσου ενός μεταβολικού μονοπατιού (desaturation-chain elongation) (17).

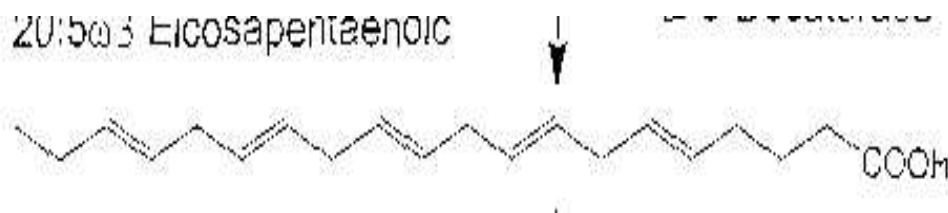
Εικόνα 1.3: Συντακτικός τύπος του α-λινολενικού (18)



A.3.2. Εικοσαπεντανοϊκό οξύ (EPA, 20:5ω-3, eicosapentaenoic acid)

Το εικοσαπεντανοϊκό οξύ παράγεται de novo μόνο από τα φύκια της θάλασσας και σε ζώα μετά από αποκορεσμό και επιμήκυνση του ALA. Το EPA είναι το κύριο λιπαρό οξύ των ψαριών (περίπου 20 με 25% του βάρους) παρόλο που δεν παράγεται de novo από τα ψάρια. Έχει, επίσης, αναφερθεί ότι σημαντικά ποσά EPA μπορούν να παραχθούν με β-οξείδωση της ανθρακικής αλυσίδας από DHA (19). Το EPA έχει μελετηθεί εκτενώς ως ανταγωνιστής αναστολέας του μεταβολισμού του AA. Παρόλο που παράγονται εικοσανοειδή από το EPA φαίνεται να μην έχουν κάποια δράση ή να παρουσιάζουν κάποια αντίθετη δράση στα προερχόμενα από το AA εικοσανοειδή (18).

Εικόνα 1.4: Συντακτικός τύπος του εικοσαπεντανοϊκού οξέος (18).

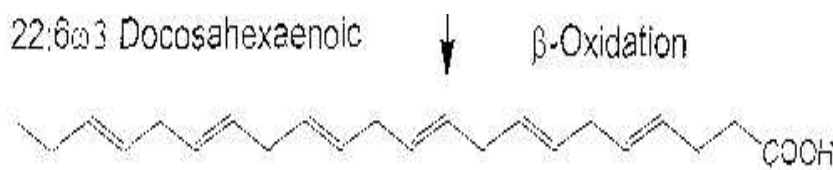


A.3.3. Δοκοσαεξανοϊκό οξύ (DHA, 22:6ω-3, docosahexaenoic acid)

Το δοκοσαεξανοϊκό οξύ παράγεται de novo από θαλάσσια φύκια και αποτελεί συστατικό των ψαριών (περίπου 8 με 20% του βάρους). Η παραγωγή του

στον άνθρωπο επιτυγχάνεται με αποκορεσμό και επιμήκυνση του ALA σε 24:5ω-3. Σε αυτό το πολύ μακράς αλύσου λιπαρό οξύ γίνεται αποκορεσμός από τη Δ6 desaturase και στη συνέχεια το παραγόμενο λιπαρό οξύ μπαίνει σε β-οξείδωση για σχηματισμό του DHA (20, 21). Οι ζωικοί οργανισμοί δείχνουν να το χρειάζονται για νευρική λειτουργία και βασίζονται στην παραγωγή του από πρόδρομα ω-3 λιπαρά οξέα ή από την πρόσληψή του από τη διατροφή (22). Παρόλο που δεν έχει διευκρινιστεί η ακριβής δράση του DHA, από την μεγάλη φροντίδα για την παραγωγή του στους διάφορους ιστούς συμπεραίνεται ότι ίσως είναι ένα απαραίτητο συστατικό κάποιων κυττάρων. Ο εγκέφαλος και ο αμφιβληστροειδής είναι ιστοί που είναι ιδιαίτερα πλούσιοι σε DHA.(18)

Εικόνα 1.5: Συντακτικός Τύπος του Δοκοσαεξανοϊκού λιπαρού οξέος (18)



A.4. Ω-6 λιπαρά οξέα

A.4.1. Γενικά Στοιχεία

Πολλές μελέτες δείχνουν δυνατή σχέση των ω-6 λιπαρών οξέων (που προέρχονται από φυτικά έλαια πλούσια σε α-λινολενικό οξύ) με δράση στη μείωση της χοληστερόλης του αίματος όταν αυτά αντικαθιστούν τα κορεσμένα λιπαρά της διατροφής. (23). Άλλες μελέτες δείχνουν την θετική σχέση των ω-6 λιπαρών με την στεφανιαία νόσο (24-28). Από την Nurses' Health Study προκύπτει ότι αυξημένη κατανάλωση ω-6 λιπαρών οξέων σχετίζεται με αξιοσημείωτη μείωση εμφάνισης διαβήτη τύπου2 (29).

Επιπλέον, από μελέτες σε ζώα και μεταβολικές μελέτες έχει φανεί ότι αυξημένες προσλήψεις των ω-6 λιπαρών οξέων βελτιώνουν την ευαισθησία στην ινσουλίνη (30, 31), ενώ φαίνονται αντιαρρυθμικές ιδιότητες όταν χορηγείται ηλιέλαιο παρόλο που το ιχθυέλαιο έχει καλύτερα αποτελέσματα (32).

A.4.2. Λινολεϊκό οξύ (LA, Linoleic acid, λινελαϊκό)

Το λινολεϊκό οξύ σε συνδυασμό με το ALA είναι τα δύο πιο διαδεδομένα προϊόντα της βιοσύνθεσης των πολυακόρεστων λιπαρών οξέων στα φυτά. Τα σπορέλαια είναι μία πλούσια πηγή LA. Ο τρόπος με τον οποίο διεξάγεται η γεωργική παραγωγή στη σύγχρονη εποχή έχει αυξήσει σημαντικά την αναλογία του σε σχέση με το ALA στα τρόφιμα. Παρόλο που οι ζωικοί οργανισμοί δεν μπορούν να παράγουν το LA, αυτό το λιπαρό οξύ λαμβάνεται κατά ένα ποσοστό από το κρέας της διατροφής, διότι τα ζώα καταναλώνουν δίαιτα που το περιέχει σε μεγάλα ποσοστά. Το LA είναι ένα πρόδρομο μόριο για την παραγωγή του απαραίτητου **Αραχιδονικού Οξέος** (AA, που είναι προϊόν του αποκορεσμού και της επιμήκυνσης του LA και πρόδρομος των εικοσανοειδών), όπως επίσης και άλλων ω-6 λιπαρών οξέων (18).

A.5. Εικοσανοειδή:

προσταγλανδίνες, λευκοτριένια και θρομβοξάνες

Μερικά ακόρεστα λιπαρά οξέα που περιέχουν περισσότερους από ένα διπλό δεσμό δεν μπορούν να συντεθούν στον οργανισμό. Για πολλά χρόνια ήταν γνωστό ότι το λινολενικό και το λινελαϊκό οξύ που λέγονταν και απαραίτητα λιπαρά οξέα είναι απολύτως αναγκαία για ορισμένες βιοχημικές αντιδράσεις και πρέπει να λαμβάνονται από τις τροφές. Η λειτουργία του λινελαϊκού οξέος έγινε σαφής το 1960, οπότε ανακαλύφθηκε ότι το λινελαϊκό οξύ είναι απαραίτητο για

τη βιοσύνθεση του αραχιδονικού οξέος, του πρόδρομου μορίου από το οποίο συντίθεται μια ομάδα μορίων που μοιάζουν με ορμόνες και είναι γνωστά ως εικοσανοειδή. Η ονομασία αυτών των μορίων προέρχεται από την Ελληνική λέξη "είκοσι", επειδή είναι όλα τα παράγωγα λιπαρών οξέων με είκοσι άτομα άνθρακα. Τα εικοσανοειδή περιλαμβάνουν τρεις ομάδες δομικά συγγενών ενώσεων: τις προσταγλανδίνες, τα λευκοτριένια και τις θρομβοξάνες.

Οι προσταγλανδίνες είναι εξαιρετικά ισχυρά βιολογικά μόρια με λειτουργίες που μοιάζουν με εκείνες των ορμονών. Ονομάστηκαν έτσι επειδή απομονώθηκαν αρχικά από το σπερματικό υγρό του παράγεται από τον προστάτη, στη συνέχεια, όμως, απομονώθηκαν από τους περισσότερους ζωικούς ιστούς. Οι προσταγλανδίνες είναι ακόρεστα λιπαρά οξέα που έχουν ανθρακικό σκελετό με είκοσι άτομα άνθρακα που περιλαμβάνει ένα δακτύλιο με πέντε άτομα άνθρακα. Οι προσταγλανδίνες διαιρούνται σε αρκετές υποομάδες που χαρακτηρίζονται με γράμματα του λατινικού αλφαβήτου, όπως π.χ. προσταγλανδίνες A, B, E και F. Όλοι οι ιστοί συνθέτουν προσταγλανδίνες οι οποίες ασκούν τη δράση τους στα κύτταρα που τις συνθέτουν, και στα άλλα κύτταρα που βρίσκονται σε άμεση γειτνίαση με αυτά. Το εξαιρετικά ευρύ φάσμα των δράσεων των προσταγλανδινών περιλαμβάνει τις παρακάτω λειτουργίες:

- διέγερση των λείων μυών
- ρύθμιση της σύνθεσης των στεροειδών
- αναστολή της γαστρικής έκκρισης
- αναστολή των ορμονοευαίσθητων λιπασών
- αναστολή της συσώρευσης των αιμοπεταλίων
- διέγερση της συσώρευσης των αιμοπεταλίων
- ρύθμιση της μεταβίβασης του νευρικού ερεθίσματος
- ευαισθητοποίηση στον πόνο και
- μεσολάβηση στη φλεγμονώδη απάντηση.

Επειδή οι προσταγλανδίνες και οι στενά σχετιζόμενες με αυτές θρομβοξανές και τα λευκοτριένια επηρεάζουν πολλές λειτουργίες του οργανισμού και επειδή συχνά παρουσιάζουν αντίθετες μεταξύ τους δράσεις σε διάφορους ιστούς, πολλές φορές είναι δύσκολο να καταγραφούν οι πολλές ρυθμιστικές τους λειτουργίες. Στη συνέχεια παρατίθεται μια σύντομη περίληψη μερικών από τις βιολογικές διεργασίες που θεωρείται ότι υφίστανται τη ρυθμιστική δράση των προσταγλανδινών, των λευκοτριενίων και των θρομβοξανών.

- **Πήξη του αίματος.** Οι θρόμβοι του αίματος σχηματίζονται όταν αλλοιώνεται το τοίχωμα ενός αιμοφόρου αγγείου, όμως η θρόμβωση κατά μήκος μη αλλοιωμένων αγγείων θα μπορούσε να οδηγήσει σε καρδιακή προσβολή ή αποπληξία. Η θρομβοξάνη A_2 απελευθερώνεται από τα αιμοπετάλια στο αίμα και διεγείρει τη συστολή των αιμοφόρων αγγείων και τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων. Αντίθετα, η PGI_2 (προστακυκλίνη) παράγεται από τα κύτταρα που επενδύουν το εσωτερικό των αιμοφόρων αγγείων (ενδοθηλιακά κύτταρα) και έχει δράσεις ακριβώς αντίθετες από εκείνες της θρομβοξάνης A_2 . Η προστακυκλίνη αναστέλλει τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων και προκαλεί διαστολή των αιμοφόρων αγγείων προλαμβάνοντας έτσι τον άκαιρο σχηματισμό θρόμβων.
- **Η φλεγμονώδης απάντηση.** Η φλεγμονώδης απάντηση είναι ένας από τους προστατευτικούς μηχανισμούς που διαθέτει ο οργανισμός. Όταν ένας ιστός υφίσταται μηχανική κάκωση, θερμική βλάβη ή εισβολή ενός μικροοργανισμού, πολλά λευκά αιμοσφαίρια με διαφορετικές λειτουργίες κινούνται χημειοτακτικά προς την περιοχή της βλάβης για να ελαχιστοποιήσουν την ιστική καταστροφή. Αποτέλεσμα της φλεγμονώδους απάντησης είναι η διόγκωση, η ερυθρότητα, ο πόνος και η τοπική αύξηση της θερμοκρασίας της περιοχής. Οι προσταγλανδίνες θεωρείται ότι προάγουν ορισμένες πτυχές της φλεγμονώδους απάντησης, ιδιαίτερα όσον αφορά τον πόνο και την αύξηση της θερμοκρασίας. Φάρμακα, όπως η ασπιρίνη, που

αναστέλλουν τη σύνθεση των προσταγλανδινών μειώνουν την ένταση των συμπτωμάτων της φλεγμονής (6).

B. ΓΛΥΚΕΡΙΔΙΑ

Τα γλυκερίδια είναι λιπίδια που περιέχουν το μόριο της γλυκερόλης. Μπορούν να χωρισθούν σε δύο κατηγορίες: τα ουδέτερα γλυκερίδια και τα φωσφογλυκερίδια. Τα ουδέτερα γλυκερίδια $[\text{CH}_2(\text{OH})-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2(\text{OH})]$ είναι μη ιοντισμένα και μη πολικά μόρια. Το μόριο των φωσφογλυκεριδίων περιλαμβάνει, μια πολική περιοχή, τη φωσφορική ομάδα και τις μη πολικές ουρές των λιπαρών οξέων. Η δομή των μορίων των γλυκεριδίων έχει καθοριστική σημασία για τη λειτουργία τους (6).

B. 1. Ουδέτερα Γλυκερίδια

Η εστεροποίηση της γλυκερόλης με ένα λιπαρό οξύ οδηγεί στο σχηματισμό ενός ουδέτερου γλυκεριδίου. Είναι δυνατό να εστεροποιηθούν η μία, οι δύο ή και οι τρεις αλκοολικές ομάδες της γλυκερόλης, οδηγώντας αντίστοιχα στο σχηματισμό μονό-, δι- ή τριγλυκεριδίων. Οι ενώσεις αυτές ονομάζονται ισοδύναμα μονό-, δι- ή τριακυλογλυκερόλες.

Παρόλο που στη φύση υπάρχουν μονογλυκερίδια και διγλυκερίδια, τα πιο σημαντικά ουδέτερα γλυκερίδια είναι τα τριγλυκερίδια, τα οποία αποτελούν το κύριο συστατικό των λιποκυττάρων. Τα τριγλυκερίδια αποτελούνται από ένα σκελετό γλυκερόλης που συνδέεται με εστερικούς δεσμούς με τρία μόρια λιπαρού οξέος.

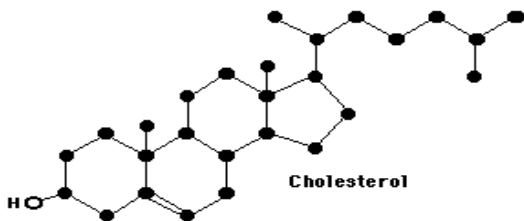
Η κύρια λειτουργία των τριγλυκεριδίων στα βιοχημικά συστήματα είναι η αποθήκευση ενέργειας. Εφόσον προσλαμβάνονται περισσότερα ενεργειακά πλούσια θρεπτικά συστατικά από όσα απαιτούνται για την κάλυψη των

μεταβολικών διεργασιών, η περίσσεια που προκύπτει μετατρέπεται σε ουδέτερα γλυκερίδια και αποθηκεύεται με τη μορφή των τριγλυκεριδίων στα λιποκύτταρα του λιπώδους ιστού. Όταν ο οργανισμός χρειάζεται προσφορά ενέργειας, μεταβολίζονται τα τριγλυκερίδια με απελευθέρωση της αποθηκευμένης ενέργειας που περιέχουν (6).

Γ. ΜΗ ΓΛΥΚΕΡΙΔΙΚΑ ΛΙΠΙΔΙΑ - ΧΟΛΗΣΤΕΡΟΛΗ

Τα στεροειδή ανήκουν σε αυτή την κατηγορία και είναι οργανικές ενώσεις που απαντώνται στη φύση και συγκεντρώνουν αρκετές σημαντικές λειτουργίες στον οργανισμό. Τα χολικά άλατα που συμμετέχουν στη γαλακτωματοποίηση και την πέψη των λιπών είναι στεροειδή μόρια, όπως είναι και οι ορμόνες του φύλου, η τεστοστερόνη και η οιστραδιόλη.

Η χοληστερόλη, ένα συχνά απαντώμενο στεροειδές, βρίσκεται στις μεμβράνες των περισσότερων ζωικών κυττάρων. Είναι ευδιάλυτη στην υδρόφοβη περιοχή των μεμβρανών και συμμετέχει στη ρύθμιση της ρευστότητας της μεμβράνης. Υπάρχει ισχυρή συσχέτιση ανάμεσα στη συγκέντρωση της χοληστερόλης του πλάσματος και την εμφάνιση καρδιοπάθειας, ιδιαίτερα λόγω αρτηριοσκλήρυνσης (6).



Εικόνα 1.6: Το μόριο της Χοληστερόλης

Δ. ΣΥΝΘΕΤΑ ΛΙΠΙΔΙΑ

Τα σύνθετα λιπίδια είναι λιπίδια που συνδέονται και με άλλα μόρια. Τα πιο συχνά και σημαντικά σύνθετα λιπίδια είναι οι λιποπρωτεΐνες του πλάσματος που είναι υπεύθυνες για τη μεταφορά άλλων λιπιδίων στον οργανισμό.

Τα λιπίδια εμφανίζουν πολύ μικρή διαλυτότητα στο νερό και για τη μετακίνησή τους από το ένα όργανο στο άλλο μέσω της κυκλοφορίας του αίματος απαιτείται ένα σύστημα μεταφοράς το οποίο βασίζεται στις λιποπρωτεΐνες του πλάσματος. Έτσι, τα σωματίδια των λιποπρωτεϊνών αποτελούνται από έναν πυρήνα που περιέχει τα υδρόφοβα λιπίδια και από πρωτεΐνες.

Οι λιποπρωτεΐνες του πλάσματος του ανθρώπου χωρίζονται σε τέσσερις κύριες κατηγορίες:

- Τα **χυλομικρά** που έχουν πυκνότητα μικρότερη από 0,95 g/mL, μεταφέρουν τα τριγλυκερίδια των τροφών που έχουν απορροφηθεί από το έντερο στους άλλους ιστούς. Οι υπόλοιπες λιποπρωτεΐνες ταξινομούνται ανάλογα με τις πυκνότητες τους.
- Οι **λιποπρωτεΐνες πολύ χαμηλής πυκνότητας** (Very low density lipoproteins, **VLDL**) έχουν πυκνότητα 0,95-1,019g/mL. Συνδέονται με τα τριγλυκερίδια που συνθέτονται στο ήπαρ και τα μεταφέρουν στο λιπώδη ιστό και σε άλλους ιστούς για αποθήκευση.
- Οι **λιποπρωτεΐνες χαμηλής πυκνότητας** (Low Density Lipoproteins, **LDL**) χαρακτηρίζονται από πυκνότητες μεταξύ 1,019-1,063g/mL. Μεταφέρουν τη χοληστερόλη στους περιφερικούς ιστούς και συμμετέχουν στη ρύθμιση των επιπέδων της χοληστερόλης στους ιστούς αυτούς. Έχουν τη μεγαλύτερη αναλογία χοληστερόλης, φθάνοντας μερικές φορές να μεταφέρουν το 40% της χοληστερόλης του πλάσματος.

- **Οι λιποπρωτεΐνες υψηλής πυκνότητας** (High Density Lipoproteins, **HDL**) έχουν πυκνότητα 1,063-1,210g/mL. Συνδέονται επίσης με τη χοληστερόλη του πλάσματος, αλλά αυτές είναι υπεύθυνες για τη μεταφορά της χοληστερόλης από τους περιφερικούς ιστούς προς το ήπαρ (6).

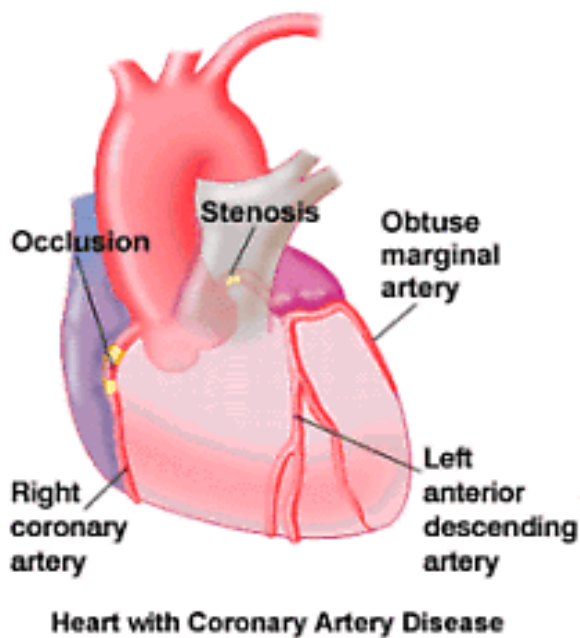
ΜΕΡΟΣ 3^ο

ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟΣ

Εικόνα 1.7: Καρδιά με επιπλοκές στις Στεφανιαίες Αρτηρίες.

(Η εικόνα βρίσκεται στη ηλεκτρονική διεύθυνση:

<http://www.texheartsurgeons.com/cad.htm>)



A.1. Περιγραφή

Οι στεφανιαίες αρτηρίες είναι τα μικρά αιμοφόρα αγγεία που παρέχουν στον καρδιακό μυ το οξυγόνο και τα θρεπτικά συστατικά που χρειάζεται, για να λειτουργεί σωστά και να παραμένει υγιής. Όμως, υπό την επίδραση προδιαθεσικών παραγόντων επέρχεται δυσλειτουργία του ενδοθηλίου των

στεφανιαίων αρτηριών και σχηματίζεται η αθηρωματική πλάκα. Έτσι, αναπτύσσεται σταδιακά η στεφανιαία νόσος των αρτηριών της καρδιάς και μακροπρόθεσμα μπορεί να οδηγήσει σε στηθάγχη, έμφραγμα του μυοκαρδίου και αιφνίδιο θάνατο (33). Κάποιοι όροι που περιγράφουν τη στεφανιαία νόσο φαίνονται στον Πίνακα 1.2.

Πίνακας 1.2: Όροι που χρησιμοποιούνται για να περιγράψουν τη στεφανιαία νόσο (33).

Ιατρικοί όροι που περιγράφουν τη στεφανιαία νόσο	
Οι γιατροί χρησιμοποιούν πλήθος όρων για να περιγράψουν τη στεφανιαία νόσο και τις επιδράσεις της στην καρδιά. Ο όρος στεφανιαία νόσος περικλείει όλους τους άλλους.	
Στεφανιαία νόσος	Ασθένεια των στεφανιαίων αρτηριών.
Ισχαιμική καρδιοπάθεια	Στένωση των αιμοφόρων αγγείων που οδηγεί σε ισχαιμία - δηλαδή σε μειωμένη παροχή αίματος στον καρδιακό μυ.
Έμφραγμα του μυοκαρδίου, στεφανιαία θρόμβωση, καρδιακή προσβολή	Νέκρωση του καρδιακού μυός ως επακόλουθο διακοπής της παροχής αίματος σε αυτόν.

Παράγοντες κινδύνου (προδιαθεσικοί παράγοντες) είναι εκείνες οι καταστάσεις οι οποίες αυξάνουν τον κίνδυνο για την ανάπτυξη στεφανιαίας νόσου. Μερικοί από αυτούς μπορεί να αλλάξουν ενώ άλλοι όχι. Παρά το ότι κάθε ένας από αυτούς τους παράγοντες αυξάνει τον κίνδυνο για στεφανιαία νόσο αυτοί δεν μπορούν να περιγράψουν όλες τις αιτίες για την ανάπτυξη της στεφανιαίας νόσου. Υπάρχουν περιπτώσεις κατά τις οποίες αν και δεν υπάρχουν προδιαθεσικοί παράγοντες κάποιος μπορεί να πάθει στεφανιαία νόσο (33).

A.2. Προδιαθεσικοί Παράγοντες (34)

- **Ηλικία** (άνδρες >45 ετών, γυναίκες > 55 ετών)
- **Κληρονομικότητα** (εμφάνιση στεφανιαίας νόσου σε πατέρα ή αδελφό σε ηλικία κάτω από 55 ετών, σε μητέρα ή αδελφή σε ηλικία κάτω από 65 ετών)
- **Υπερχοληστερολαιμία** (LDL-χοληστερίνη πάνω από 130mg/dl)
- **HDL χοληστερίνη** κάτω από 40 mg/dl. Εάν η HDL χοληστερίνη είναι πάνω από 60 mg/dl αφαιρείται ένας προδιαθεσικός παράγοντας
- **Σακχαρώδης Διαβήτης**
- **Αρτηριακή Υπέρταση** (πάνω από 140/90 mmHg)
- **Κάπνισμα**

Από αυτούς οι παράγοντες που δεν μπορούν να αλλάξουν είναι:

- Φύλο
- Κληρονομικότητα
- Ηλικία

A.3. Συμπτώματα της στεφανιαίας νόσου

Ο Πόνος στο στήθος (στηθάγχη) μπορεί να είναι από τα πρώιμα συμπτώματα της στεφανιαίας νόσου. Ένας ασθενής μπορεί να αισθάνεται βάρος στο στήθος ή σφίξιμο με δυσκολία στην αναπνοή με αντανάκλαση στον λαιμό ή τον τράχηλο ενίοτε στην μεσοπλάτια χώρα και μούδιασμα στο αριστερό άνω άκρο. Αυτά τα συμπτώματα συνήθως ανησυχούν τον ασθενή και τον οδηγούν για πρώτη φορά στο γιατρό. Παρόλα αυτά όμως μερικοί ασθενείς μπορεί να εμφανίσουν έμφραγμα του μυοκαρδίου ακόμα και χωρίς να εμφανίσουν κάποιο

από τα ανωτέρω συμπτώματα. Επίσης υπάρχουν ασθενείς οι οποίοι έχουν τόσο βαριά στεφανιαία νόσο η οποία τους εμποδίζει να κάνουν οποιαδήποτε φυσική δραστηριότητα.

Εικόνα 1.8: Διάγραμμα ροής για την εμφάνιση των συμπτωμάτων της στεφανιαίας νόσου (34).



A.4. Διαγνωστικές δοκιμασίες για την ανίχνευση της ύπαρξης στεφανιαίας νόσου (35)

Δεν υπάρχει μόνο κάποια απλή δοκιμασία αλλά διάφορες τεχνικές οι οποίες μερικές ή όλες είναι απαραίτητες για την διάγνωση της στεφανιαίας νόσου. Αυτές καθορίζουν επίσης την έκταση και την βαρύτητα ενώ βοηθούν στο να

αποκλειστούν άλλες αιτίες που δημιουργούν τα συμπτώματα του εκάστοτε ασθενούς.

Έτσι οι δοκιμασίες για τον έλεγχο της στεφανιαίας νόσου περιλαμβάνουν:

- Το ηλεκτροκαρδιογράφημα
- Τη δοκιμασία κοπώσεως (ή τεστ κοπώσεως)
- Το σπινθηρογράφημα του μυοκαρδίου
- Τη Στεφανιογραφία

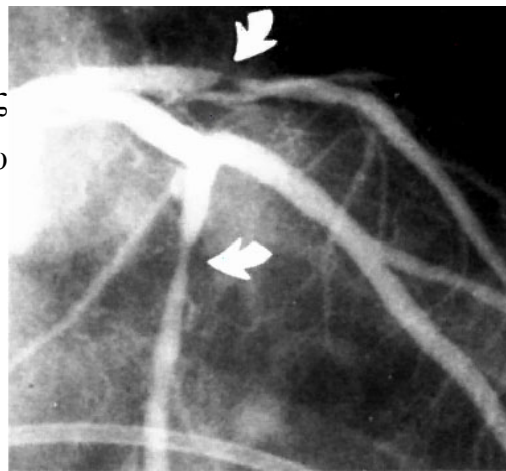
A.5. Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την θεραπεία της στεφανιαίας νόσου (35)

Τα φάρμακα χορηγούνται ανάλογα με την κατάσταση του ασθενούς με στεφανιαία νόσο. Τα συμπτώματα όπως η στηθάγχη συνήθως αντιμετωπίζονται με **β- αναστολείς**, φάρμακα τα οποία μειώνουν το συνολικό καρδιακό φορτίο, τα **νιτρώδη** και τους **ανταγωνιστές ασβεστίου**. Πολλές φορές και για έκτακτες ανάγκες, είναι χρήσιμο το **υπογλώσσιο χάπι νιτρογλυκερίνης**. Η **ασπιρίνη** φαίνεται ότι έχει προσφέρει πάρα πολλά στην στεφανιαία νόσο, διότι αντιμετωπίζει επιτυχώς την συσσώρευση των αιμοπεταλίων, τα οποία σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο έχουν την τάση να δημιουργούν θρόμβους. Με την ίδια λογική χρησιμοποιείται και η **ηπαρίνη**. Επίσης οι β-αναστολείς δίνονται για την μείωση των υποτροπών νέων στεφανιαίων επεισοδίων. Για τους ασθενείς οι οποίοι έχουν υπερχοληστερολαιμία μπορεί να χορηγηθούν φάρμακα τα οποία μειώνουν την χοληστερίνη όπως είναι οι **στατίνες**. Αλλά φάρμακα τα οποία βοηθούν την καρδιά, ιδίως όταν η λειτουργικότητά της σαν αντλία είναι μειωμένη, είναι η **δακτυλίτιδα** και οι **αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης** (35).

B. ΑΘΗΡΩΜΑΤΙΚΗ ΠΛΑΚΑ

Οι ιατρικοί όροι αρτηριοσκλήρυνση, αθήρωμα και αθηρωματική πλάκα περιγράφουν την ίδια κατάσταση. Κατά τη γέννηση, τα αγγεία είναι εύκαμπτα και ελαστικά και το αίμα διέρχεται με ευκολία από αυτά. Καθώς περνούν τα χρόνια, ωστόσο, στα εσωτερικά τοιχώματα τους μπορεί να αρχίσουν να συσσωρεύονται λιπώδη ιζήματα. Τα ιζήματα αυξάνονται με τον καιρό και σχηματίζουν εξογκώματα (αθηρώματα), τα οποία προεκβάλλουν στο κέντρο του αρτηριακού σωλήνα, με επακόλουθο να μειώνουν τη ροή αίματος. Η έκταση των αλλοιώσεων αυτών και ο ρυθμός ανάπτυξής τους μπορεί να επηρεασθούν από τα επίπεδα των λιπιδίων στο αίμα και κυρίως από τα επίπεδα της χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (LDL-χοληστερόλη). Οι άνθρωποι με αυξημένα επίπεδα LDL-χοληστερόλης στο αίμα τους έχουν αυξημένες πιθανότητες να αναπτύξουν σοβαρά αθηρώματα. Ωστόσο, όλοι είναι πιθανόν να παρουσιάσουν τέτοιες αλλοιώσεις στα αγγεία τους, όταν φθάσουν στη μέση ηλικία.

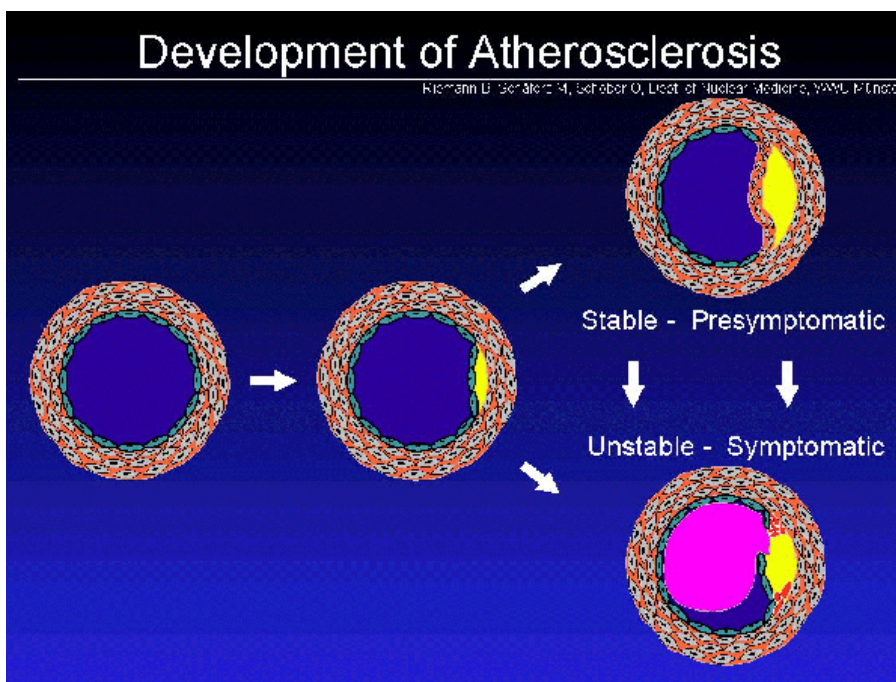
Εικόνα 1.9: Όψη αθηρωματικής πλάκας με χρήση ειδικής μεθόδου (36).



Καθώς τα αθηρώματα μεγαλώνουν, προκαλούν πάχυνση και εξασθένηση του τοιχώματος των αρτηριών, και προοδευτικά μειώνεται η ποσότητα του αίματος που μπορεί να διέρχεται από αυτές. Η διαδικασία αυτή μπορεί να επηρεάσει κάθε όργανο του σώματος με σοβαρές συνέπειες για την υγεία. Έτσι, τα αθηρώματα των αρτηριών του εγκεφάλου οδηγούν σε εγκεφαλικό, των αρτηριών των κάτω άκρων σε γάγγραινα και των στεφανιαίων αρτηριών σε έμφραγμα. Η διαδικασία σκληρύνσεως των αρτηριών δεν είναι η ίδια σε όλες τις αρτηρίες του σώματος και οι διαφοροποιήσεις μπορεί να είναι ιδιαιτέρως έντονες στις στεφανιαίες αρτηρίες. Η στένωση μπορεί να επηρεάσει μία μόνο στεφανιαία αρτηρία ή τμήμα αυτής ή μπορεί να επηρεάσει μία στεφανιαία αρτηρία καθ' όλο το μήκος της (36).

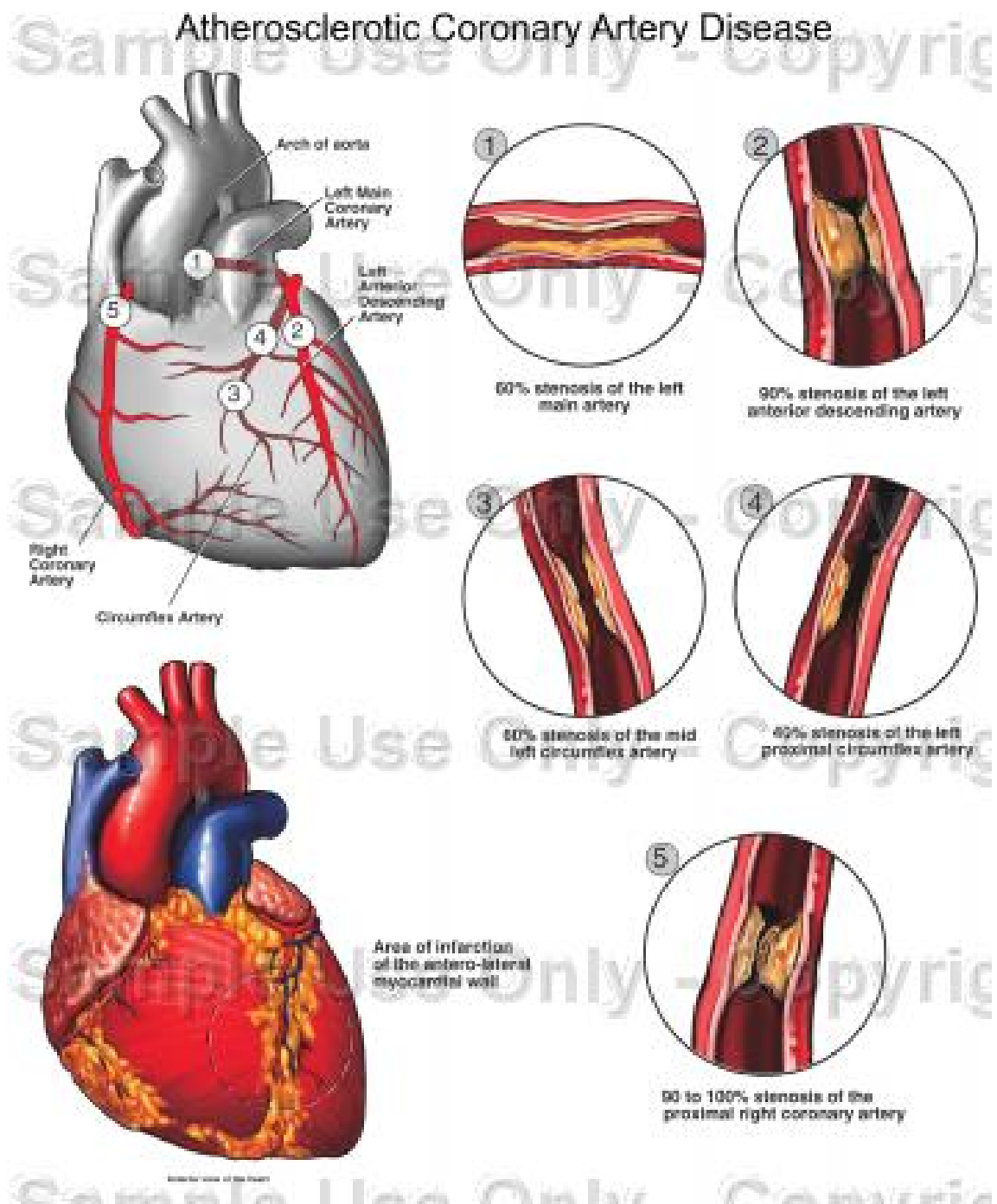
Εικόνα 1.10: Γάγγραινα από αθηρώματα κάτω άκρων (37).





Εικόνα 1.11: Σχηματική απεικόνιση της ανάπτυξης της αρτηριοσκλήρυνσης. Η δημιουργία σταθερών πλακών συνήθως οδηγεί σε στηθάγχη και ασταθών πλακών, οι οποίες έχουν αυξημένο κίνδυνο θραύσης, είναι πιθανό να οδηγήσει σε έμφραγμα του μυοκαρδίου. Μέχρι τώρα δεν υπάρχει κάποια τεχνική ώστε να προσδιορίζεται ο τύπος της πλάκας (38).

Εικόνα 1.12: Σχηματική απεικόνιση αθηρωματικών πλακών σε διάφορα στάδια στις αρτηρίες της καρδιάς (39).



ΜΕΡΟΣ 4^Ο

ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΤΥΠΟΥ 2

A.1. Περιγραφή

Ο διαβήτης είναι μία μόνιμη διαταραχή που έχει ως αποτέλεσμα τη συσσώρευση υπερβολικής ποσότητας γλυκόζης στο αίμα. Αυτό οφείλεται στην ανεπάρκεια της ορμόνης ινσουλίνη. Ορμόνη ονομάζεται η χημική ουσία που παράγεται σε ένα συγκεκριμένο τμήμα του σώματος (εν προκειμένω στο πάγκρεας) και εκκρίνεται στο κυκλοφορικό σύστημα προκειμένου να ρυθμίσει διάφορες λειτουργίες του οργανισμού. Μπορεί να υπάρχει ολική ανεπάρκεια παραγωγής ινσουλίνης, όπως στον τύπου 1 διαβήτη. Ωστόσο, στον τύπου 2 διαβήτη παρατηρείται συνήθως ένας συνδυασμός μερικής ανεπάρκειας στην παραγωγή ινσουλίνης και μειωμένης ανταπόκρισης του σώματος στην ορμόνη. Η κατάσταση αυτή ονομάζεται αντίσταση στην ινσουλίνη (37).

A.2. Τύποι σακχαρώδη διαβήτη

- Τύπου 1 (Νεανικός διαβήτης)

Ο νεανικός διαβήτης αναπτύσσεται σε νεαρή ηλικία . Αλλιώς ο διαβήτης αυτός ονομάζεται και ινσουλινοεξαρτώμενος γιατί για την θεραπεία του είναι απαραίτητη η αγωγή με ινσουλίνη καθώς σε αυτά άτομα δεν παράγεται ινσουλίνη.

- Τύπου 2 (Διαβήτης των ενηλίκων)

Οφείλεται σε ατελή χρήση της ινσουλίνης που βρίσκεται στο αίμα σε φυσιολογική ποσότητα ή συνήθως αυξημένη. Σαν συχνότητα κυμαίνεται στο 50-60% όλων των περιπτώσεων. Αλλιώς ο διαβήτης των ενηλίκων ονομάζεται και ινσουλινοάντοχος (40).

A.3 Αίτια

Η ασθένεια έχει κληρονομικό χαρακτήρα και μπορεί να μεταδοθεί διαμέσου των νόμων της κληρονομικής μεταβίβασης ή μπορεί να χρειάζονται για την εκδήλωσή της παράγοντες περιβάλλοντος, που ευνοούν την εξωτερίκευση της. Σπανιότερα η νόσος εκδηλώνεται μετά από βλάβη των Β- κυττάρων των παγκρεατικών νησιδίων που έχουν την ιδιότητα να εκκρίνουν ινσουλίνη. Αυτό μπορεί να συμβεί από τοξικά αίτια ή ιώσεις. Οι υπεύθυνοι για αυτήν την παθολογία ιοί είναι αυτοί που προξενούν την επιδημική παρωτίτιδα και ορισμένους τύπους πλευρίτιδας και μυοκαρδίτιδας (40).

A.4. Κριτήρια της διάγνωσης του διαβήτη

Πίνακας 1.3: (5, 41)

Φυσιολογική κατάσταση	Παθολογική γλυκόζη νηστείας (IFG) 1 Παθολογική ανοχή γλυκόζης (IGT) 2	Σακχαρώδης διαβήτης*
Γλυκόζη αίματος νηστείας <100 mg/dl Γλυκόζη αίματος 2 ωρών** <140 mg/dl	Γλυκόζη αίματος νηστείας ³ 100 και <126 mg/dl (IFG) Γλυκόζη αίματος 2 ωρών** ³ 140 και <200 mg/dl (IGT)	Γλυκόζη αίματος νηστείας ³ 126 mg/dl Γλυκόζη αίματος 2 ωρών** ³ 200 mg/dl Συμπτώματα διαβήτη και

		τυχαία μέτρηση επιπέδων γλυκόζης ³ 200 mg/dl
--	--	--

Νηστεία ορίζεται η μη λήψη θερμίδων για τουλάχιστον 8 ώρες

*Η διάγνωση του διαβήτη πρέπει να επιβεβαιώνεται με επανάληψη

**Η εξέταση αυτή που ονομάζεται καμπύλη σακχάρου προϋποθέτει φόρτιση με 75 γραμμάρια γλυκόζης.

1 Impaired fasting glucose

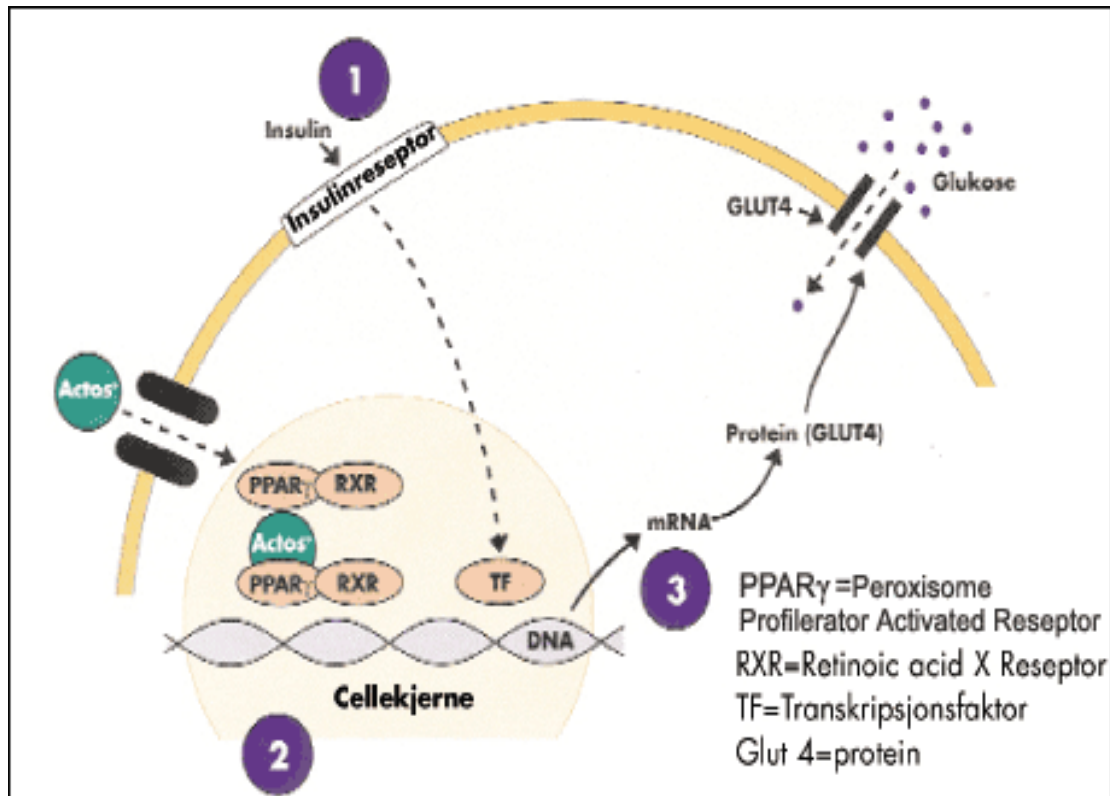
2 Impaired glucose tolerance

A.5. Δράση Ινσουλίνης

Η γλυκόζη του αίματος προέρχεται από την πέψη της τροφής και από το ήπαρ. Ένα μέρος της γλυκόζης αποθηκεύεται και ένα άλλο χρησιμοποιείται για ενέργεια. Τα μόρια της ινσουλίνης έχουν ένα μοναδικό σχήμα που τους επιτρέπει να δεσμεύονται σε ειδικές θέσεις (ή υποδοχείς) στην επιφάνεια των κυττάρων σε ολόκληρο το σώμα. Δεσμευόμενη σε αυτούς τους υποδοχείς, η ινσουλίνη κάνει τα κύτταρα να αφαιρούν γλυκόζη από το αίμα και επιπλέον τα εμποδίζει να διασπούν τις πρωτεΐνες και το λίπος. Είναι η μόνη ορμόνη που μπορεί να μειώσει τα επίπεδα σακχάρου στο αίμα, και αυτό με διάφορους τρόπους (37):

1. Αυξάνοντας την ποσότητα της γλυκόζης που αποθηκεύεται στο ήπαρ με τη μορφή γλυκογόνου.
2. Εμποδίζοντας το ήπαρ να εκκρίνει υπερβολική γλυκόζη.
3. Ενθαρρύνοντας κύτταρα σε άλλα σημεία του σώματος να απορροφήσουν γλυκόζη.

Εικόνα 1.13: Σχηματική απεικόνιση της δράσης της ινσουλίνης στα κύτταρα (42).



Α.6. Συμπτώματα Σακχαρώδη Διαβήτη

Άλλοι μηχανισμοί του οργανισμού συνεργάζονται με την ινσουλίνη προκειμένου να διατηρήσουν τα σωστά επίπεδα σακχάρου στο αίμα. Ωστόσο, η ινσουλίνη είναι το μόνο μέσο που έχει στη διάθεσή του το σώμα προκειμένου να μειώσει τα επίπεδα γλυκόζης. Όταν υπάρχει, λοιπόν, ανεπάρκεια ινσουλίνης αποσταθεροποιείται ολόκληρο το σύστημα. Ύστερα από ένα γεύμα, η απορρόφηση της γλυκόζης από τα τρόφιμα που έχουν καταναλωθεί δεν σταματά, και έτσι τα επίπεδά της στο αίμα αυξάνονται διαρκώς. Όταν η συγκέντρωση ξεπερνά ένα συγκεκριμένο όριο, η γλυκόζη αρχίζει να αποβάλλεται από το

κυκλοφορικό σύστημα στα ούρα. Όταν τα ούρα είναι σακχαρώδη, αναπτύσσονται πιο εύκολα λοιμώξεις όπως η κυστίτιδα και η μυκητίαση των γεννητικών οργάνων, καθώς τα υπεύθυνα μικρόβια έχουν τη δυνατότητα να αναπτυχθούν πιο γρήγορα.

Μια άλλη συνέπεια της αύξησης των επιπέδων σακχάρου στο αίμα είναι η τάση να αποβάλλει κανείς περισσότερα ούρα. Κι αυτό, διότι η πλεονάζουσα γλυκόζη διηθείται από τα νεφρά, που προσπαθούν να απαλλαγούν από αυτήν απεκκρίνοντας περισσότερο αλάτι και νερό. Αυτή η υπερβολική παραγωγή ούρων ονομάζεται πολυουρία και συχνά αποτελεί το πρώτο σύμπτωμα του διαβήτη. Αν δεν γίνει κάτι για να διακοπεί αυτή η διαδικασία, σύντομα το άτομο θα αφυδατωθεί και θα νιώσει δίψα. Όπως προαναφέρθηκε, εκτός από τη ρύθμιση των επιπέδων σακχάρου στο αίμα, η ινσουλίνη δρα επίσης στην πρόληψη της απώλειας βάρους, καθώς και στην αύξηση του σωματικού ιστού. Κατά συνέπεια, ένα άτομο στο οποίο η ινσουλίνη δεν παράγεται επαρκώς ή δεν δρα σωστά θα χάσει αναπόφευκτα κάποια κιλά. Η σοβαρότητα αυτών των συμπτωμάτων και ο ρυθμός με τον οποίο αναπτύσσονται, μπορεί να διαφέρουν ανάλογα με τον τύπο του διαβήτη (37).

Τέλος, οι ασθενείς που έχουν διαβήτη παρουσιάζουν σοβαρές αθηροσκληρωτικές βλάβες. Στους διαβητικούς άνω των 50 ετών είναι υπερλιπιδαιμικοί περισσότεροι από το 40%.

Πίνακας 1.4: Συνοπτική αναφορά κάποιων από τα συμπτώματα του Σακχαρώδη Διαβήτη.

Συμπτώματα που προκαλούν ο τύπου 1 και 2 διαβήτης

- Δίψα
- Αφυδάτωση
- Αποβολή μεγάλου όγκου ούρων
- Φλεγμονή της ουροδόχου κύστης (όπως η κυστίτιδα) ή μυκητίαση
- των γεννητικών οργάνων
- Απώλεια βάρους
- Εξάντληση και λήθαργο
- Θόλωση όρασης λόγω της αφυδάτωσης των φακών στα μάτια

A.6.1. Διαβητική Αγγειοπάθεια

Στον σακχαρώδη διαβήτη επηρεάζονται όλες τις αρτηρίες του μικροαγγειακού συστήματος, είναι αυξημένος ο αριθμός των αιμοπεταλίων και μειωμένος ο αριθμός των ερυθρών αιμοσφαιρίων και έτσι μειώνεται η αιματική ροή των ερυθρών αιμοσφαιρίων από το αγγείο. Η αποφρακτική αρτηριοπάθεια αρχίζει στην περιφέρεια των άνω και κάτω άκρων και είναι σε μεγάλο βαθμό πιο έντονη από τους μη διαβητικούς ασθενείς. Μία από τις επιπλοκές είναι η διαβητική νευροπάθεια (40).

A.7. Θεραπεία του Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου 2

Ο διαβητικός πρέπει να ακολουθήσει ορισμένη θεραπεία όχι μόνο για να θεραπεύσει τα συμπτώματα αλλά για να αποφύγει ή να καθυστερήσει την εκδήλωση επιπλοκών.

Βάσεις της θεραπείας

- Εφαρμογή κατάλληλης διαιτητικής αγωγής.
- Επαναφορά του ασθενή στο "ιδανικό" σωματικό βάρος.
- Σε περίπτωση που η δίαιτα δεν επαρκεί πρέπει προστεθεί φαρμακευτική αγωγή.
- Συστηματική εφαρμογή ιατρικού ελέγχου με διάφορες εξετάσεις (ούρων , γλυκαιμία, χοληστερίνη, τριγλυκερίδια κ.τ.λ.)
- Συστηματική εφαρμογή αυτοελέγχου , όσον αφορά το βάρος και την γλυκόζη του αίματος.
- Περιοδικός έλεγχος από ειδικό καρδιολόγο, οφθαλμίατρο και διαβητολόγο.
- Ο τρόπος ζωής πρέπει να είναι απαλλαγμένος από το στρες .Η καλή άθληση αποτελεί μέρος της αγωγής κατά του διαβήτη (40).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

Α. Ω-3 ΛΙΠΑΡΑ ΟΞΕΑ ΚΑΙ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟΣ

Ο μικρός ρυθμός εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων σε πληθυσμούς με αυξημένη κατανάλωση ψαριών, όπως οι Ιθαγενείς της Αλάσκας (43, 44), οι Εσκιμώοι (45, 46, 47) και Ψαράδες Ιάπωνες (48, 49), δίνει βάση στην υπόθεση ότι το έλαιο των ψαριών ίσως έχει ιδιότητες προστατευτικές εναντίον της αθηρωμάτωσης.

Επιπλέον, μεταγενέστερες προοπτικές μελέτες έχουν βρει αντίστροφη σχέση μεταξύ κατανάλωσης ψαριών και θνησιμότητας, κυρίως από καρδιαγγειακά σε διάφορους πληθυσμούς (24, 47, 50). Παράλληλα, η κατανάλωση ω-3 λιπαρών οξέων φαίνεται να μειώνει την θνησιμότητα μετά από το πρώτο έμφραγμα του μυοκαρδίου και έτσι τα ω-3 λιπαρά οξέα αποκτούν αξία στην δευτερογενή πρόληψη της στεφανιαίας νόσου (51).

Πίνακας 2.1: Καθημερινές προσλήψεις θαλασσινών φαγητών, EPA και DHA στον πληθυσμό Inuit ανά φύλο και ηλικία¹ (52).

	Διατροφική Ανάκληση 24ώρου					Ερωτηματολόγια συχνότητας τροφίμων (FFQ) (μόνο σε γυναίκες)			
			18–39	≥40	Όλοι	18–39	≥40	Όλοι	
	Άντρες	Γυναίκες	ετών	ετών		ετών	ετών		
Ημερήσιες προσλήψεις	(n = 179)	(n = 247)	(n = 254)	(n = 172)	(n = 426)	(n = 128)	(n = 98)	(n = 226)	
Παραδοσιακά τρόφιμα (g)	142.6 ± 18.3	119.6 ± 12.3	± 92.1 ± 11.7	± 205.6 19.8 ²	131.2 ± 10.7	157.6 ± 14.4	175.5 ± 13.3	163.2 ± 10.0	
EPA (mg)	1046.7 ± 190.8	994.4 ± 124.4	± 793.8 ± 128.6	± 1453.4 198.1 ³	± 1020.7 110.1	550.2 ± 75.6	635.3 ± 54.1	576.8 ± 48.7 ⁴	
DHA (mg)	1149.2 ± 199.0	1038.0 ± 129.4	± 832.4 ± 130.6	± 1592.5 211.5 ⁵	± 1093.9 114.7	689.9 ± 109.8	773.3 ± 75.2	715.9 ± 70.1 ⁶	
EPA+DHA (mg)	2196.0 ± 388.5	2031.4 ± 253.2	± 1626.1 ± 258.7	± 3045.9 408.0 ⁵	± 2114.6 224.2	1240.1 ± 184.1	1408.6 ± 127.8	1292.7 ± 117.9 ⁶	

¹ Arithmetic $\bar{x} \pm \text{SE}$. ^{2,3,5} Significantly different from 18–39 y (two-factor ANOVA):
² $P \leq 0.0001$, ³ $P \leq 0.05$, ⁵ $P \leq 0.01$.
^{4,6} Significantly different from 18–39 y (one-way ANOVA): ⁴ $P \leq 0.05$, ⁶ $P \leq 0.01$.

A.1. ΜΕΛΕΤΕΣ ΓΙΑ ΙΧΘΥΕΛΑΙΑ

A.1.1. Επιδημιολογικές και Παρατηρητικές Μελέτες (Epidemiological and Observational Studies)

Από την μελέτη των **Επτά Χωρών** μετά από 20 χρόνια follow up φαίνεται ότι οι άντρες που καταναλώνουν 30 γραμμάρια ψάρι ημερησίως εμφανίζουν 50% χαμηλότερη θνησιμότητα από στεφανιαία νόσο σε σχέση με τους άντρες που σπάνια καταναλώνουν ψάρι (53).

Από την **Western Electric Study** έχει φανεί ότι οι άντρες που καταναλώνουν 35 γραμμάρια ή περισσότερο ψάρι ημερησίως συγκριτικά με όσους δεν καταναλώνουν καθόλου έχουν 40% χαμηλότερο κίνδυνο εμφάνισης θνησιγόνου στεφανιαίας νόσου (54).

Από την **US Physicians' Health Study** βρέθηκε ότι η εβδομαδιαία κατανάλωση ψαριών τείνει σε ένα σχετικό κίνδυνο 0,48 ($P=0,04$) για εμφάνιση αιφνίδιου καρδιακού θανάτου ενώ δεν φάνηκε αξιοσημείωτη σχέση συνολικά με τους καρδιαγγειακούς παράγοντες (55, 56). Σε μια πιο πρόσφατη αναφορά από την ίδια μελέτη φαίνεται μια αντίστροφη σχέση μεταξύ των επιπέδων αίματος ω-3 λιπαρών οξέων μακράς αλύσου και του κινδύνου για αιφνίδιο θάνατο σε άντρες χωρίς ιστορικό στεφανιαίας νόσου (57). Ο σχετικός κίνδυνος για αιφνίδιο θάνατο ήταν αξιοσημείωτα μικρότερος σε όσους άνηκαν στο τρίτο ($RR=0.28$) και τέταρτο ($RR=0.19$) πεμπτημόριο συγκριτικά με όσους ήταν στο πρώτο πεμπτημόριο.

Από την **Health Professionals' Follow up Study** δεν βρέθηκε σχέση μεταξύ κατανάλωσης ω-3 λιπαρών οξέων ή ψαριών και του κινδύνου εμφάνισης

στεφανιαίας νόσου άλλα βρέθηκε μη αξιοσημείωτη μείωση του κινδύνου θνησιγόνου στεφανιαίας νόσου μετά από αύξηση στην κατανάλωση ψαριών (50).

Αυτές οι μελέτες δείχνουν ότι η κατανάλωση ψαριού ίσως δρα περισσότερο προστατευτικά κατά της θνησιγόνου στεφανιαίας νόσου από το μη θνησιγόνο έμφραγμα του μυοκαρδίου.

Σε οικολογική μελέτη από τους **Zhang et al** (58), η κατανάλωση ψαριού σχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο όλων των παραγόντων κινδύνου για εμφάνιση ισχαιμίας στην καρδιά.

Επιπλέον, μια Ιαπωνική μελέτη από τους **Mizushima et al** (59) αναφέρει ότι υπάρχει δοσοεξαρτώμενη σχέση μεταξύ εβδομαδιαίας συχνότητας κατανάλωσης ψαριών και μείωσης των παραγόντων κινδύνου της στεφανιαίας νόσου (για παράδειγμα, παχυσαρκία, υπέρταση, γλυκοαιμογλοβίνη, το ST-T τμήμα αλλάζει σε ECG).

Στην **Nurses' Health Study** (60) αναφέρεται μια αντίστροφη σχέση μεταξύ κατανάλωσης ψαριού και ω-3 λιπαρών οξέων με την στεφανιαία νόσο. Συγκριτικά με τις γυναίκες που σπάνια καταναλώνουν ψάρι (λιγότερο από μια φορά τον μήνα), ο κίνδυνος από θάνατο που οφείλεται σε στεφανιαία νόσο μειώνεται κατά 21%, 29%, 31% και 34% μετά από κατανάλωση ψαριού 1 με 3 φορές τον μήνα, 1 φορά την εβδομάδα, 1 με 4 φορές την εβδομάδα και >5 φορές την εβδομάδα αντίστοιχα ($P=0,001$).

Επιπλέον στοιχεία για προστατευτική δράση των ω-3 λιπαρών οξέων προέρχονται από δύο μελέτες των **Landmark et al** (57), που αναφέρουν ότι η χρόνια κατανάλωση ψαριών ή ιχθυελαίων σχετίζεται με μείωση του μεγέθους ενός εμφράγματος από την συχνότητα των Q-wave εμφραγμάτων, του peak της

κρεατινικής κινάσης και της δραστηριότητας της λακτικής δεϋδρογονάσης μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου.

Στην **EURAMIC** (European Multicenter Case-Control Study on Antioxidants, Myocardial Infraction and Breast Cancer) Study δεν υπήρξε κάποιος προστατευτικός παράγοντας από το DHA του λιπώδη ιστό στον κίνδυνο ανάπτυξης εμφράγματος του μυοκαρδίου (61).

A.1.2. Αντικρουόμενα αποτελέσματα - Που οφείλονται.

Κάποιοι ερευνητές υποθέτουν ότι αντικρουόμενα στοιχεία από διάφορες επιδημιολογικές μελέτες οφείλονται σε διαφορές στην ερμηνεία του αιφνίδιου θανάτου ειδικά όταν οι ομάδες αναφοράς ακολουθούν λιγότερο υγιεινό τρόπο ζωής (62), ποικιλία στους στόχους που μελετώνται, διαφορετικό πειραματικό σχεδιασμό ή υπολογισμό της κατανάλωσης ψαριού, διαφορετικότητα των πληθυσμών που μελετώνται (63), και ο πιθανός παραπλανητικός παράγοντας της αύξησης των αιμορραγικών εγκεφαλικών επεισοδίων.

Οι **Albert et al** (56) προτείνουν ότι το πρόβλημα στην σχέση ίσως έχει να κάνει με το μικρό κλάσμα του πληθυσμού (3,1%) που αναφέρει πολύ λίγη ή μηδενική κατανάλωση ψαριού.

Μόνο σε μελέτες στις οποίες συμπεριλαμβάνονται αριθμητικά ικανοί πληθυσμοί που δεν καταναλώνουν ψάρι έχει αναφερθεί αντίστροφη σχέση μεταξύ κατανάλωσης ψαριού και θνησιμότητας από στεφανιαία νόσο (64). Για παράδειγμα στην **EURAMIC Study** μόνο επιζήσαντες από έμφραγμα του μυοκαρδίου συνυπολογίστηκαν ώστε να προκύψει το αποτέλεσμα ότι όσοι δεν επέζησαν καταναλώναν λιγότερο ψάρι (64). Μια άλλη εξήγηση, βασισμένη σε μια ανάλυση 11 συμπληρωματικών προοπτικών μελετών, είναι ότι η κατανάλωση ψαριού σχετίζεται με τον κίνδυνο για στεφανιαία νόσο στον πληθυσμό που

μελετάται (65). Αυτή η ανάλυση αναφέρει ότι η κατανάλωση ψαριού μειώνει την στεφανιαία νόσο ($RR=0.4$ με $0,6$) σε υψηλού κινδύνου άλλα όχι χαμηλού κινδύνου πληθυσμούς. Μια άλλη θεώρηση σχετίζεται με τον τύπο ψαριών που καταναλώνονται (για παράδειγμα, παχύ σε σχέση με άπαχο ψάρι). Έτσι, οι **Oomen et al** (66) αναφέρουν μικρότερη θνησιμότητα από στεφανιαία νόσο ($RR=0.66$) σε πληθυσμούς που καταναλώνουν λιπαρά ψάρια άλλα όχι άπαχα.

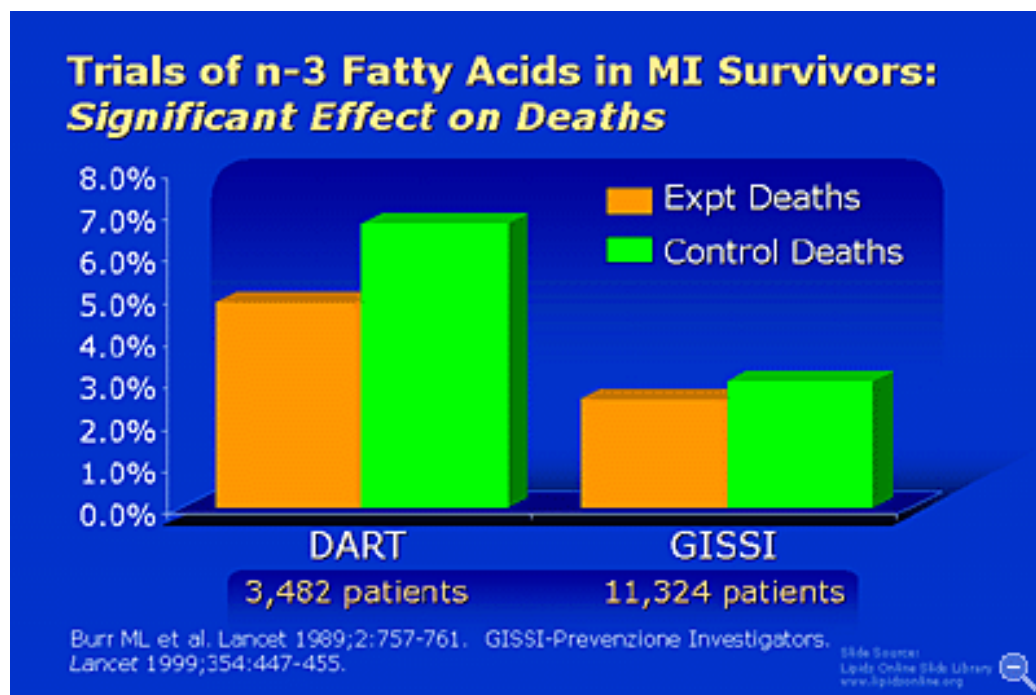
Ακόμα μια εξήγηση για τα διαφορούμενα αποτελέσματα των επιδημιολογικών ερευνών μπορεί να είναι ότι ο Μεθυλοϋδράργυρος (μία περιβαλλοντική πρόσμιξη που βρίσκεται σίγουρα στα ψάρια) έχει αντίστροφες επιδράσεις, δηλαδή μειώνει την ωφέλιμη για την υγεία δράση των $\omega-3$ λιπαρών οξέων (67). Πρόσφατες μελέτες έχουν δημιουργήσει αντικρουόμενα στοιχεία σε σχέση με την επίδραση του μεθυλοϋδραργύρου στην στεφανιαία νόσο (68, 69).

A.1.3. Τυχαιοποιημένες Ελεγχόμενες Μελέτες (Randomized-Controlled Trials)

Μέχρι τώρα η μόνη τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη με $\omega-3$ λιπαρά οξέα στην δευτερογενή πρόληψη της στεφανιαίας νόσου ήταν η **Diet and Reinfarction Trial (DART)**. Στην DART (70) παρατηρήθηκε 29% μείωση στην θνησιμότητα από κάθε αιτία σε χρονική περίοδο 2 ετών σε άντρες που πέρασαν έμφραγμα του μυοκαρδίου και αύξησαν την κατανάλωση λιπαρών ψαριών σε 200 με 400 γραμμάρια την εβδομάδα (που ισοδυναμεί σε 500 με 800 mg $\omega-3$ λιπαρά οξέα την ημέρα). Το μεγαλύτερο όφελος φάνηκε στο θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου και αυτό οδηγεί στην υπόθεση ότι τα $\omega-3$ λιπαρά οξέα ίσως προστατεύουν το μυοκάρδιο από τις δυσμενείς συνέπειες του οξέος ισχαιμικού στρες. Σε μια μετα-ανάλυση των ασθενών που λάμβαναν κάψουλες ιχθυελαίων

(900 mg την ημέρα EPA+DHA) στην DART φάνηκε ότι ο προστατευτικός ρόλος ήταν αποδοτέος στα ω-3 λιπαρά οξέα (71).

Εικόνα 2.1: Επίδραση των ω-3 λιπαρών οξέων στον αριθμό των θανάτων σε εμφραγματίες ασθενείς (Burr et al). (Από την ηλεκτρονική διεύθυνση: http://www.lipidsonline.org/slides/slideimgs/talk022_s037_f.gif)



Η πρώτη, από τις τρεις νεότερες τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες μελέτες, σχεδιάστηκε από τους **Singh et al** (72) για να ανιχνεύσει την επίδραση των συμπληρωμάτων EPA και DHA στην κλινική πράξη. Οι ασθενείς που νοσηλεύονταν στο νοσοκομείο με υποψία για οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου τυχαιοποιήθηκαν σε ομάδες. Έτσι, λάμβαναν είτε κάψουλες ιχθυελαίων (1,8g EPA+DHA την ημέρα), είτε έλαιο από μουστάρδα είτε, τέλος, τίποτα από τα δύο.

Μετά από 1 χρόνο, τα συνολικά καρδιακά επεισόδια ήταν 25%, 28% και 35% σε κάθε ομάδα αντίστοιχα ($P<0,01$).

Η μεγαλύτερη προοπτική, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη μελέτη είναι η **GISSI-Prevention Study** (73) με στόχο να μελετήσει την δραστικότητα των ω-3 λιπαρών οξέων στην δευτερογενή πρόληψη της στεφανιαίας νόσου. Σε αυτή τη μελέτη, 11324 ασθενείς με προϋπάρχουσα στεφανιαία νόσο, (που λάμβαναν συμβατική φαρμακοθεραπεία για την καρδιά), τυχαιοποιήθηκαν στις 4 παρακάτω ομάδες ανάλογα με το συμπλήρωμα που λάμβαναν: 1) 850mg ω-3 λιπαρών οξέων (EPA+DHA) την ημέρα, 2) 300mg βιταμίνης E την ημέρα, 3) 850mg ω-3 λιπαρών οξέων +300mg βιταμίνης E την ημέρα και 4) ομάδα ελέγχου. Μετά από 3,5 χρόνια follow up, παρατηρήθηκε μείωση θανάτου κατά 15% ($P<0,02$) σε ασθενείς όπως μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου και εγκεφαλικό επεισόδιο στην πρώτη ομάδα, δηλαδή αυτή που λάμβανε μόνο τα ω-3 λιπαρά οξέα. Επίσης, τα οφέλη ήταν αποδοτικά στην μείωση των θανάτων από καρδιαγγειακά (17%) στην ομάδα που λάμβανε την συνδυασμένη θεραπεία (ομάδα 3), όμως ήταν παρόμοια με αυτά της πρώτης ομάδας όπου λάμβαναν μόνο τα συμπληρώματα των ω-3 λιπαρών οξέων. Έτσι, η βιταμίνη E δεν φαίνεται να προσδίδει επιπλέον ευεργετικά αποτελέσματα.

Παράλληλα, υπήρχε μείωση 20% σε όλες τις αιτίες θανάτου ($P=0,01$) και 45% μείωση στον αιφνίδιο θάνατο ($P<0,001$) συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου. Ακόμα, παρατηρήθηκε μείωση της τάξης του 4% στα επίπεδα τριγλυκεριδίων και αύξηση της LDL-χοληστερόλης κατά 2,5% μετά από 6 μήνες χορήγησης ω-3 λιπαρών οξέων, συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου. Όμως, σε αυτή τη μελέτη δεν υπήρχαν δεδομένα για την ομάδα ελέγχου ενώ παρατηρήθηκε μεγάλος αριθμός ασθενών που εγκατέλειψαν (>25%) (64).

Σε ένα follow up αυτής της μελέτης (74), προσδιορίστηκε το μήκος του χρόνου της ωφέλειας των ω-3 λιπαρών οξέων στην θνησιμότητα στα υποκείμενα της GISSI-Study και βρέθηκε ότι η καμπύλη των επιζήσαντων αποκλίνει

νωρίτερα μετά από τυχαιοποίηση. Η συνολική θνησιμότητα ήταν πολύ χαμηλότερη μετά από 3 μήνες θεραπείας (RR=0.59) και μετά από 4 μήνες ο σχετικός κίνδυνος από αιφνίδιο θάνατο μειώθηκε (RR=0.47).

Σε αντίθεση με το αυξανόμενο σώμα των στοιχείων που υποστηρίζουν την προστατευτική δράση των ω-3 λιπαρών οξέων στην δευτερογενή πρόληψη, μία πρόσφατη μελέτη αναφέρει ότι δεν φάνηκε καμιά επίδραση των 3,5g/d των EPA+DHA ενάντια στο ηλιέλαιο σε καρδιακά επεισόδια μετα-εμφραγματιών ασθενών (n=300) μετά από παρέμβαση 1,5 χρόνου (75).

Οι συγγραφείς υποστηρίζουν ότι αυτά τα στοιχεία προέκυψαν λόγω της ήδη αυξημένης πρόσληψης ω-3 λιπαρών οξέων στο δυτικό Norway, με αποτέλεσμα αυτοί οι ασθενείς να απολαμβάνουν την μέγιστη προστασία και να μην υπάρχει επιπρόσθετο όφελος, όπως αναμενόταν. Όμως παρόλα αυτά είναι απαραίτητη περισσότερη έρευνα για την περαιτέρω επιβεβαίωση των υποθέσεων (64).

Στην πρώτη μελέτη που εξερευνά τις επιδράσεις των ω-3 λιπαρών οξέων σε ρυθμό ανάπτυξης σε αγγειογραφία (angiographic progression rates), εξασφαλίζεται η χορήγηση 6 γραμμαρίων ω-3 λιπαρών οξέων ή ελαιόλαδου την ημέρα σε 59 ασθενείς για 2 χρόνια (76). Δεν παρατηρήθηκε κάποια πρόοδος.

Πιο πρόσφατα έχει αναφερθεί μια μεγαλύτερη μελέτη που χρησιμοποίησε μικρότερη δηλαδή πιο πρακτική ποσότητα από ω-3 λιπαρά οξέα (77). Οι ασθενείς που παρουσιάστηκαν για στεφανιαία αγγειογραφία (n=223) τυχαιοποιήθηκαν σε ομάδα ελέγχου ή λάμβαναν ω-3 λιπαρά οξέα (3g/d για 3 μήνες και στη συνέχεια 1,5 g/d για 21 μήνες). Το τελευταίο γκρουπ επέδειξε στατιστικά σημαντικά (P=0,04) μικρότερη πρόοδο, μεγαλύτερη υποχώρηση και μια τάση για λιγότερα κλινικά περιστατικά (7 έναντι 2, με P=0,1).

Τέλος, οι **Eritsland et al** (78) αναφέρουν ότι σε 610 ασθενείς υπό στεφανιαία αγγειοπλαστική Bypass, η παροχή 3,4g ω-3 λιπαρών οξέων εθυλ-εστέρα την ημέρα μειώνουν τον ρυθμό της φλεβικής απόφραξης από 33% σε 27% (P=0,03).

Πολλές τυχαιοποιημένες μελέτες με ιχθυέλαια διεξήχθησαν τα τελευταία 10 χρόνια για να μελετήσουν την υπόθεση ότι τα ω-3 λιπαρά οξέα προλαμβάνουν την επαναστένωση μετά από αγγειοπλαστική. Παρόλο που μία μετα-ανάλυση των 7 πιο πρόσφατων μελετών συμπεριλαμβάνει ότι τα συμπληρώματα ω-3 λιπαρών οξέων είναι ευεργετικά (79), ακόμα πιο πρόσφατες μελέτες (με μεγάλους πληθυσμούς που τους χορηγήθηκε 5 με 7g/d ω-3 λιπαρών οξέων) δεν έχουν καταλήξει στο παραπάνω συμπέρασμα (80, 81).

A.2. Μελέτες για το α-λινολενικό οξύ

A.2.1. Επιδημιολογικές Μελέτες

Στην **Finish Alpha- Tocopherol, Beta- Carotene, Cancer Prevention Study** (82), άντρες που βρίσκονται στο πεμπτημόριο αυτών με την υψηλότερη κατανάλωση ALA (ως ποσοστό της ενέργειας) έχουν 25% χαμηλότερο κίνδυνο θνησιμότητας από στεφανιαία νόσο. Σε αυτή τη μελέτη η σχέση του ALA με τη στεφανιαία νόσο δεν ήταν ο κύριος στόχος τους και έτσι δεν είναι επαρκώς προσαρμοσμένοι όλοι οι διατητητικοί παράγοντες μεταξύ τους (83).

Στην **Multiple risk Factor Intervention Trial** (24), άντρες που βρίσκονται στο πεμπτημόριο της πιο αυξημένης κατανάλωσης ALA είχαν 40% χαμηλότερο κίνδυνο θνησιμότητας από στεφανιαία νόσο σε σχέση με τους άντρες που βρίσκονται στο πεμπτημόριο της μικρότερης κατανάλωσης.

Οι **Hu and colleagues** εξέτασαν την σχέση του ALA και της στεφανιαίας νόσου κατά την διάρκεια 10 χρόνων Follow Up της **Nurses' Health Study**(84). Έτσι, προέκυψε ότι οι γυναίκες που κατανάλωναν συχνά (περισσότερο από 6 φορές την εβδομάδα) λάδι και vinegar salad dressing, που συμβάλουν στην αυξημένη πρόσληψη ALA αφού φτιάχνονται από σογιέλαιο (soybean oil) (7% ALA), παρουσιάζουν κατά 50% χαμηλότερο κίνδυνο για θνησιμότητα από στεφανιαία νόσο σε σχέση με τις γυναίκες που καταναλώνουν αυτά τα προϊόντα μόνο 1 φορά τον μήνα. Τα στοιχεία έχουν προσαρμόσει την κατανάλωση λαχανικών.

Στην **Zutphen Elderly Study** (85), μια προοπτική επιδημιολογική μελέτη με 667 άντρες συμμετέχοντες, ηλικίας μεταξύ 64 και 84 ετών, δεν παρατηρήθηκε κάποια ευεργετική επίδραση της κατανάλωσης α-λινολενικού στον 10-ετή κίνδυνο εμφάνισης περιστατικού ασθένειας στεφανιαίων αγγείων. Αυτά τα αρνητικά αποτελέσματα όμως έχουν εξηγηθεί από την σχέση μεταξύ του α-λινολενικού οξέος με τα trans-λιπαρά οξέα (85) και από τους περιορισμούς στην συλλογή των στοιχείων που αφορούν την διατροφή (86).

Στην **National Heart, Lung, and Blood Institute Family Heart Study**, μια μελέτη με 4584 συμμετέχοντες, βρέθηκε αντίστροφη σχέση μεταξύ του α-λινολενικού οξέος και της στεφανιαίας νόσου (87). Η συχνότητα εμφάνισης της στεφανιαίας νόσου των αγγείων μειώθηκε κατά 40% στους άντρες των τριών πρώτων πεμπτημορίων σε κατανάλωση α-λινολενικού και 50% με 70% στις γυναίκες.

Παρόλα τα τελευταία στοιχεία, βάση των επιδημιολογικών ερευνών φαίνεται να υπάρχει προστατευτική σχέση του α-λινολενικού οξέος στην

στεφανιαία νόσο αν και χρειάζονται επιπλέον μελέτες για να τεκμηριωθεί κάτι τέτοιο(64).

A.2.2. Τυχαιοποιημένες-Ελεγχόμενες Μελέτες

Στην **Indian Experiment of Infarct Survival** (73) φάνηκε μια αξιοσημείωτη μείωση στα συνολικά καρδιακά επεισόδια στην ομάδα που κατανάλωνε σιναπέλαιο.

Η **Lyon Heart Trial** ήταν μια μελέτη για την δευτερογενή πρόληψη και σχεδιάστηκε για να εξετάσει αν η δίαιτα μεσογειακού τύπου (η οποία συμπεριλαμβάνει μεγάλα ποσά α-λινολενικού) μπορούσε να μειώσει τον ρυθμό που ξανασυμβαίνουν καρδιακά επεισόδια σε σχέση με την δυτικού τύπου δίαιτα (88, 89). Έτσι, χορηγήθηκε επεμβατική δίαιτα που περιελάμβανε περισσότερο ψωμί, φρούτα, λαχανικά, ψάρια, πουλερικά και λιγότερο κόκκινο κρέας και βούτυρο. Σημειώθηκαν μειώσεις στους καρδιακούς θανάτους και στο μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου. Μετά από 27 μήνες follow up, τα περιστατικά με στεφανιαία νόσο φαίνεται να μειώθηκαν κατά 73% στην ομάδα παρέμβασης ενώ η συνολική θνησιμότητα κατά 70% (88). Η διαφορά στην πρόσληψη του α-λινολενικού οξέος μεταξύ των ομάδων ήταν 0,5 έναντι 1,5g την ημέρα. Το όφελος από την επεμβατική δίαιτα φάνηκε στο Follow up 4 χρόνια μετά το πρώτο έμφραγμα (89). Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι τα λιπίδια του αίματος δεν επηρεάστηκαν άλλα αυξήθηκαν τα επίπεδα των ω-3, ειδικά του α-λινολενικού οξέος και οι αντιοξειδωτικές βιταμίνες του αίματος. Παράλληλα, δεν παρουσιάστηκε κανένας αιφνίδιος θάνατος ενώ αντίθετα υπήρξαν 8 θάνατοι στην ομάδα ελέγχου (88). Αυτό προβάλλει την πιθανή αντιαρρυθμική επίδραση του ALA στους ανθρώπους. Όμως, είναι αδύνατον να καταλογιστεί το όφελος που παρατηρήθηκε στο α-λινολενικό οξύ επειδή υπήρχαν και άλλα είδη λιπαρών σε

ποικίλες ποσότητες στη διατροφή όπως μειωμένα κορεσμένα και χοληστερόλη, αυξημένα μονοακόρεστα και επίσης αυξημένα φρούτα και λαχανικά.

Στην μελέτη **French Farmers**, αντικαταστήθηκε το βούτυρο από λάδι και μαργαρίνη πλούσια σε ALA. Μετά από 2 χρόνια φάνηκε ότι αυξήθηκε το EPA ως συστατικό των λιπιδίων του αίματος και αυξήθηκαν τα φωσφολιπίδια των αιμοπεταλίων ενώ μειώθηκε αξιοσημείωτα η αιμοπεταλιακή συσσώρευση (90).

Σύμφωνα με την **Health Professionals Follow Up Study** (91), αν η κατανάλωση του ALA (ως ποσοστό της ενέργειας) αυξηθεί κατά 1% τότε αυτή η αύξηση σχετίζεται με μείωση του θανάτου από στεφανιαία νόσο και κυρίως με μείωση του σχετικού κινδύνου για οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου ($RR=0.41/P=0.01$). Η πρόσληψη α-λινολενικού στο χαμηλότερο πεμπτημόριο ήταν 0,7-0,8 γραμμάρια την ημέρα και στο υψηλότερο 1,4-1,5 γραμμάρια την ημέρα.

Αντίθετα με αυτές τις μελέτες υπήρχαν και άλλες με διαφορετικά αποτελέσματα. Στην **Norwegian Vegetable Oil Experiment** (92) συμμετείχαν περισσότεροι από 13000 άντρες ηλικίας από 50 έως 59 ετών απουσία ιστορικού εμφράγματος του μυοκαρδίου. Αυτοί διαχωρίστηκαν τυχαία ώστε να καταναλώσουν είτε 5,5g α-λινολενικού οξέος (από 10ml ελαίου λιναρόσπορου) την ημέρα είτε 10ml ηλιέλαιο για έναν χρόνο. Παρουσιάστηκαν 27 νέα περιστατικά στεφανιαίας νόσου ή αιφνίδιου θανάτου σε κάθε ομάδα και 40 έναντι 43 θάνατοι από κάθε αιτία στην ομάδα ελέγχου έναντι της ομάδας που καταναλώσε το έλαιο λιναρόσπορου.

Στην **Mediterranean Alpha-Linolenic Enriched Groningen Dietary Intervention (MARGARIN) Study** (93) υποκείμενα χωρίς κάποιον περιορισμό (free living), (n=124 άντρες και n=158 γυναίκες) με πολλαπλούς παράγοντες κινδύνου για στεφανιαία νόσο, εφοδιάστηκαν με μαργαρίνες πλούσιες σε α-

λινολενικό οξύ ή λινολεϊκό οξύ και έγινε follow up σε δύο χρόνια. Παρατηρήθηκε ότι ο για 10-χρόνια υπολογισμένος κίνδυνος για καρδιακή ισχαιμία μειώθηκε το ίδιο και στις δύο ομάδες (2,1% και 2,5%). Όμως παρατηρήθηκε επίσης μία τάση για μείωση των επεισοδίων στεφανιαίας νόσου στην ομάδα που λάμβανε α-λινολενικό οξύ (1,8% έναντι 5,7%, $P=0,2$). Όπως φαίνεται είναι σημαντικό να διεξαχθούν συμπληρωματικές μελέτες για να διευκρινιστεί ο ρόλος του α-λινολενικού οξέος (64).

Συναθροίζοντας, οι μέχρι τώρα διαθέσιμες randomized controlled trials (RCT) δείχνουν ότι η διατροφική και από συμπληρώματα πρόσληψη ω-3 λιπαρών οξέων (ALA, EPA και DHA) δρουν ευεργετικά κατά της στεφανιαίας νόσου. Αυτό έχει συμπεριληφθεί στην μετα-ανάλυση 11 RCTs με 7951 ασθενείς σε ομάδες παρέμβασης (94), όπου ο σχετικός κίνδυνος του μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου ήταν 0,8, του θανατηφόρου ήταν 0,7 και του αιφνίδιου θανάτου (σε 5 μελέτες) ήταν 0,7.

B. Ω-3 ΛΙΠΑΡΑ ΟΞΕΑ ΚΑΙ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΤΥΠΟΥ 2

Πίνακας 2.2: Επιδράσεις παραγόντων περιβάλλοντος στη δράση της ινσουλίνης (95).

Αύξηση σωματικού βάρους αυξάνει την αντίσταση στην ινσουλίνη (παρόλο που σε μερικούς ασθενείς η αντίσταση στην ινσουλίνη προηγείται του σταδίου παχυσαρκίας).

Η φυσική δραστηριότητα μειώνει την αντίσταση στην ινσουλίνη.

Η μείωση του βάρους μειώνει την αντίσταση στην ινσουλίνη.

Το αλκοόλ μειώνει την αντίσταση στην ινσουλίνη.

Το κορεσμένο λίπος αυξάνει την αντίσταση στην ινσουλίνη στα ζώα.

Το λινολεϊκό οξύ (18:2ω-6) στα μυϊκά φωσφολιπίδια είναι θετικά συνδεδεμένο με υπερινσουλιναίμια.

Τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα μακράς αλύσου (μήκος ανθρακικής αλυσίδας 20–22) στα μυϊκά φωσφολιπίδια είναι αντίστροφα συνδεδεμένα με υπερινσουλιναίμια και θετικά συνδεδεμένα με την ευαισθησία στην ινσουλίνη.

Τροποποιημένο από την αναφορά 96.

Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 είναι μία πολυπαραγοντική ασθένεια. Πολλοί περιβαλλοντικοί παράγοντες συντελούν στην ινσουλινοαντίσταση (Πίνακας 2.2) (96-98). Η σημασία της γενετικής προδιάθεσης και αλληλεπίδρασης με την διατροφή και την άσκηση στην ανάπτυξη του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 είναι γνωστή από τα χρόνια του Ιπποκράτη, άλλα μέχρι πρόσφατα δεν είχε διεξαχθεί κάποια σχετική έρευνα (99). Η παρατήρηση ότι τα λιπαρά οξέα μπορούν να επηρεάσουν την γονιδιακή έκφραση στα λιποκύτταρα εισάγει έναν σύνδεσμο μεταξύ της σύνθεσης της δίαιτας και της υπερπλασίας υπερτροφίας του λευκού λιπώδη ιστού. Ο χαρακτηρισμός των λιπαρών οξέων που είναι υπεύθυνα για τα γονίδια ίσως επίσης προάγει κάποια στοιχεία για την ανάπτυξη μιας κατάστασης ινσουλινοαντίστασης και κυτταρικής υπερτροφίας (100). Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 χαρακτηρίζεται από υπεργλυκαιμία (που οφείλεται σε ινσουλινοαντίσταση) υπερτριγλυκεριδαιμία και ανάπτυξη αγγειακών επιπλοκών. Άντρες και γυναίκες με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 έχουν 3 και 4 φορές πιο αυξημένο κίνδυνο θνησιμότητας από καρδιαγγειακά νοσήματα σε σχέση με μη διαβητικούς ενώ αυτός ο κίνδυνος φέρεται και από του πρώτου βαθμού συγγενείς των διαβητικών τύπου 2 ασθενών. Η συσσώρευση των αθηρογενετικών (π.χ. δυσλιπιδαιμία, υπέρταση) και θρομβοτικών (π.χ. πλασμινογενής δραστικός αναστολέας 1, παράγοντας VII και ινιδογόνο) παραγόντων κινδύνου σε σχέση με την ινσουλινοαντίσταση ίσως εξηγεί τον αυξημένο κίνδυνο. Τα EPA και DHA

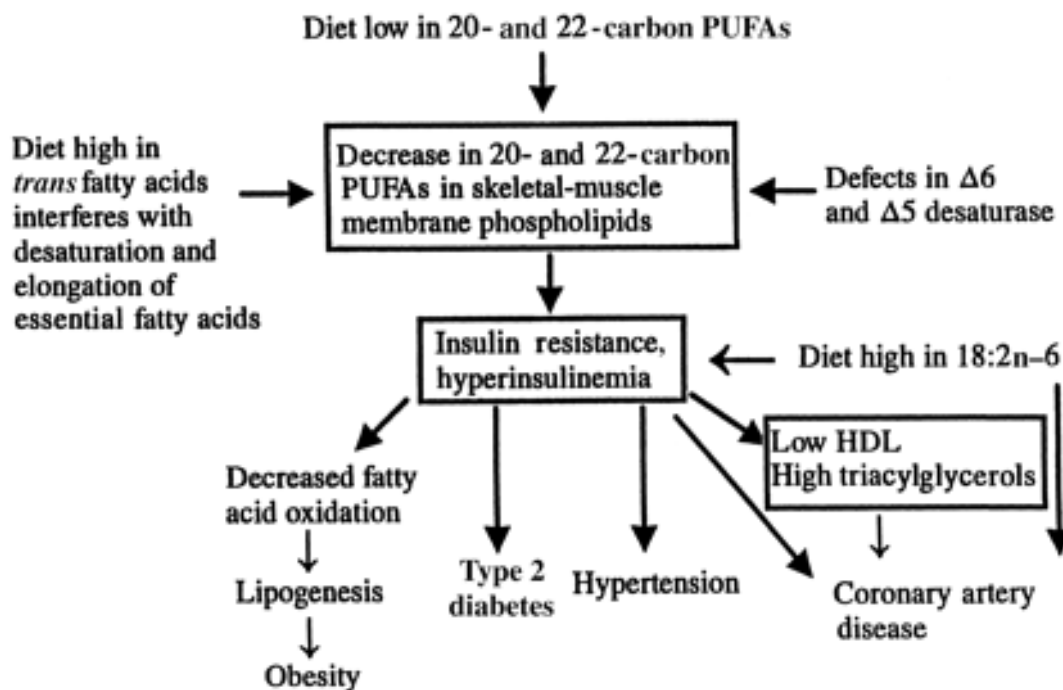
μειώνουν τον πλασμογενή δραστικό αναστολέα 1, τον παράγοντα VII και τις συγκεντρώσεις ινδογόνου ορού (101).

Η συσσώρευση παραγόντων όπως υπέρταση, δυσλιπιδαιμίες, παχυσαρκία και διαβήτης ίσως είναι το αποτέλεσμα από μια συνδυασμένη γενετική προδιάθεση αυτών των ανωμαλιών (102, 103). Οι apo E4.3 και apo E 4.4 φαινότυποι σε ασθενείς με κοιλιακή παχυσαρκία φαίνεται να σχετίζονται με αυξημένες συγκεντρώσεις ινσουλίνης και με μη φυσιολογική αναλογία ινσουλίνης προς γλυκόζη (104). Έτσι, σε επιλεγθέντες ασθενείς για κλινική παρατήρηση, ο apo E πολυμορφισμός χρειάζεται να τεθεί υπό θεώρηση επειδή γυναίκες με apo E 3.2 φαινότυπο είναι λιγότερο επιρρεπείς και αυτές με apo E 4.3 και 4.4 φαινότυπο στην υπερινσουλιναιμία και στις σχετικές με την ινσουλिनoαντίσταση ανωμαλίες, συμπεριλαμβανομένης της υπέρτασης (104).

Το 1993, οι **Borkman et al** (105), έδειξαν ότι η υπερινσουλιναιμία και η ινσουλινoαντίσταση σχετίζονται με το ποσό των 20 και 22 ατόμων άνθρακα λιπαρών οξέων στις μυϊκές κυτταρικές μεμβράνες σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο και σε φυσιολογικούς εθελοντές. Πολύ μειωμένες συγκεντρώσεις των λιπαρών οξέων με 20 και 22 άτομα άνθρακα στην ανθρακική αλυσίδα μπορούν να προκληθούν ως αποτέλεσμα

- 1) της χαμηλής πρόσληψης αυτού του μεγέθους των λιπαρών οξέων από την διατροφή (διατροφή δυτικού τύπου η οποία περιέχει ελάχιστα ποσά EPA και DHA αναλογικά με το LA και το AA)
- 2) σε υψηλή πρόσληψη trans λιπαρών οξέων, που επεμβαίνουν στην διαδικασία δημιουργίας διπλών δεσμών και επιμήκυνσης των ανθρακικών αλυσίδων των λινελαϊκού και λινολενικού λιπαρών οξέων και έτσι μειώνει τις συγκεντρώσεις των AA, EPA και DHA.
- 3) σε γενετικές ανωμαλίες στην εισαγωγή του διπλού δεσμού στις θέσεις 5 και

- 4) σε γενετικές ανωμαλίες που επεμβαίνουν στην μεταφορά ή την σύναψη των λιπαρών οξέων με 20 και 22 άτομα άνθρακα
- 5) σε υψηλές διατροφικές προσλήψεις LA, που τείνουν να μειώνουν την παραγωγή AA και επεμβαίνουν στην διαδικασία δημιουργίας διπλών δεσμών και επιμήκυνσης των ανθρακικών αλυσίδων από ALA σε EPA και DHA
- 6) σε αυξημένο μεταβολισμό του AA, που μειώνει τον αριθμό των διαθέσιμων 20 και 22 ατόμων άνθρακα λιπαρών οξέων (Εικόνα 2.2) (96, 97, 106).



Εικόνα 2.2: Υποθετικό πλάνο των επιδράσεων των διατροφικών PUFA με 20- και 22-άτομα άνθρακα στη σύνθεση των PUFA με 20- και 22-άτομα άνθρακα στα φωσφολιπίδια των μεμβρανών των σκελετικών μυών και η σχέση τους με την

αντίσταση στην ινσουλίνη, την υπερινσουλιναιμία και χρόνιες ασθένειες (95, 106).

Μια αύξηση στα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα με ανθρακική αλυσίδα 20 και 22 ατόμων άνθρακα, όπως για παράδειγμα AA, EPA και DHA, τείνει να αυξήσει τη ρευστότητα της μεμβράνης, τον αριθμό των υποδοχέων της ινσουλίνης και την δράση της ινσουλίνης. Στους ανθρώπους η αναλογία των ω-6 προς τα κορεσμένα λιπαρά οξέα στα φωσφολιπίδια του ορού σχετίζονται με ευαισθησία στην ινσουλίνη. Τα Trans λιπαρά οξέα σχετίζονται με τα φωσφολιπίδια της κυτταρικής μεμβράνης, επιδρώντας στη μείωση της ρευστότητας της μεμβράνης και της προσκόλλησης της ινσουλίνης στον υποδοχέα της. Με τον τρόπο αυτό τείνει να επηρεαστεί η δράση της ινσουλίνης και να εμφανιστεί ινσουλινοαντίσταση και υπερινσουλιναιμία (95).

B.1. Μελέτες που δείχνουν τη σχέση ω-3 λιπαρών οξέων και Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου 2.

Δύο μεγάλες προοπτικές follow up μελέτες από τις ΗΠΑ έδειξαν ότι τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα και το φυτικής προέλευσης λίπος έχουν προστατευτική δράση στον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Η πρώτη εξέτασε τη σχέση μεταξύ πρόσληψης λίπους από τη διατροφή και κινδύνου στεφανιαία νόσο σε 84204 γυναίκες νοσοκόμες ηλικίας 34 με 59 ετών το 1980 (107). Σε follow up μετά από 14 χρόνια παρατηρήθηκαν 2507 περιστατικά σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Ο κίνδυνος του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 ήταν αξιοσημείωτα θετικά συνδεδεμένος με την πρόσληψη trans λιπαρών οξέων και χοληστερόλης ενώ είχε αρνητική σχέση με την κατανάλωση φυτικού λίπους, ω-3 και ω-6 πολυακόρεστων λιπαρών οξέων. Στη δεύτερη μελέτη η σχέση μεταξύ κατανάλωσης λίπους και

περιστατικών σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 εξετάστηκε σε 35988 γυναίκες ηλικίας 55 έως 69 ετών το 1986 (108). Αναφέρθηκε ότι οι 1890 (5,3%) εμφάνισαν σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2.

Οι **McVeigh et al** στη μελέτη τους τονίζουν ότι η ενδοτικότητα των αρτηριών σε διαβητικούς ασθενείς φαίνεται να βελτιώνεται μετά από χορήγηση συμπληρωμάτων ω-3 λιπαρών οξέων, για 6 εβδομάδες (109).

Περίπου 23 μελέτες (Harris WS, 1996) έχουν διεξαχθεί για την επίδραση των ω-3 λιπαρών οξέων σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (110). Στις περισσότερες μελέτες, η κατανάλωση ψαριού μείωνε αξιοσημείωτα τα επίπεδα τριγλυκεριδίων του ορού άλλα σε κάποιες άλλες αυξήθηκαν τα επίπεδα γλυκόζης του πλάσματος. Αντίθετα, σε πολλές από αυτές τις μελέτες ο αριθμός των ατόμων του δείγματος ήταν μικρός, η δόση των ω-3 λιπαρών οξέων ήταν μεγαλύτερη από 3 γραμμάρια την ημέρα και η ομάδα ελέγχου δεν ήταν ιδανική.

Σε μια τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη [**Connor et al** (111)], οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 κατανάλωναν 6g ω-3 λιπαρών οξέων (EPA και DHA) την ημέρα για 6 μήνες σε συνδυασμό με την συνηθισμένη τους τυπική θεραπεία. Τα επίπεδα γλυκόζης νηστείας του ορού αυξήθηκαν κατά 11% κατά την φάση των ω-3 λιπαρών οξέων και 8% κατά την φάση του ελαιόλαδου, δείχνοντας μη αξιοσημείωτη αύξηση της τάξης του 3 %. Παρόμοια, δεν υπήρξε αξιοσημείωτη διαφορά στις συγκεντρώσεις γλυκολιωμένης αιμογλοβίνης. Αντίθετα, τα επίπεδα τριγλυκεριδίων νηστείας μειώθηκαν κατά 43%, που είναι μια αξιοσημείωτη διαφορά. Αυτή είναι η μεγαλύτερη αναφερόμενη placebo-controlled μελέτη της επίδρασης των ω-3 λιπαρών οξέων στον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Αυτή έδειξε ότι η κατανάλωση ω-3 λιπαρών οξέων, με ταυτόχρονη θεραπεία για τον διαβήτη, μπορούν να μειώσουν τα επίπεδα

τριγλυκεριδίων του αίματος και να μην υπάρχει αρνητική επίδραση στον γλυκαιμικό έλεγχο.

Οι **Fanaian et al** (112) διεξήγαγαν μια τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη συγκρίνοντας την επίδραση μιας δίαιτας χαμηλή σε λίπος και υψηλή σε υδατάνθρακες με δίαιτα υψηλή σε μονοακόρεστα λιπαρά (χρησιμοποιώντας canola oil το οποίο είναι πλούσιο σε ολεϊκό οξύ (18:0) και ο λόγος LA προς ALA είναι 2:1) στην ινσουλινοαντίσταση, στα λιπίδια του ορού και σε άλλους παράγοντες, έχοντας ως δείγμα 48 άντρες και γυναίκες με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, ηλικίας 43 με 45 ετών. Παρατηρήθηκαν αξιοσημείωτες μειώσεις στην συστολική και διαστολική πίεση του αίματος και στις συγκεντρώσεις γλυκόζης και τριγλυκεριδίων νηστείας του ορού ενώ αυξήθηκε σημαντικά η HDL-χοληστερόλη και η ευαισθησία στην ινσουλίνη στην ομάδα με την αυξημένη πρόσληψη σε μονοακόρεστα λιπαρά οξέα. Οι ερευνητές συμπεριλαμβάνουν ότι μετά από 1 χρόνο, η ομάδα με υψηλά ποσά μονοακόρεστων λιπαρών οξέων σχετίστηκε με καλύτερο μεταβολικό προφίλ των διαβητικών ασθενών και είναι προτιμότερο να ακολουθείται σε σχέση με δίαιτα υψηλή σε υδατάνθρακες και χαμηλή σε λίπος.

Σε μια μεγάλη (n=110660) και μακροπρόθεσμη (6 χρόνια) επεμβατική μελέτη από την Κίνα, η ομάδα με διατροφική θεραπεία και αυτή με άσκηση είχαν αξιοσημείωτα χαμηλότερα περιστατικά διαβήτη σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (113). Τα 110660 μέλη του δείγματος (ηλικίας από 25 έως 74 ετών) εξετάστηκαν από 33 κέντρα το 1986 και διαπιστώθηκε ότι 577 από αυτούς εμφάνιζαν βλαπτική ανοχή στην γλυκόζη. Τα 577 άτομα τυχαιοποιήθηκαν σε ομάδα κλινικής μελέτης είτε σε ομάδα ελέγχου ή σε μια από τις τρεις παρακάτω ομάδες παρέμβασης που είναι μόνο η διατροφή (χαμηλό συνολικό λίπος, αντικατάσταση των κορεσμένων από πολυακόρεστα λιπαρά οξέα και φυτικές ίνες), η φυσική δραστηριότητα ή και τα δύο μαζί. Μετά από 6 χρόνια τα συνολικά επεισόδια διαβήτη ήταν

αξιοσημείωτα χαμηλότερα στην ομάδα μόνο με τη διατροφική παρέμβαση (43,8%), στην ομάδα με τη φυσική δραστηριότητα (41,1%) και 46% στην τελευταία ομάδα σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (67,7%) ($P=0,05$).

Σε μια πιο πρόσφατη παρόμοια τυχαιοποιημένη επεμβατική μελέτη από τη Φιλανδία συμμετέχουν 522 υπέρβαρα άτομα ($BMI=31\pm 4,6$) ηλικίας 55 ± 7 ετών με βλαπτική ανοχή στη γλυκόζη. Αυτά τα άτομα χωρίστηκαν σε δύο ομάδες την επεμβατική ($n=265$) και την ελέγχου ($n=257$) (114). Τα άτομα της ομάδας παρέμβασης έλαβαν συμβουλές σε ατομικό επίπεδο σε ότι αφορά την ενεργειακή τους πρόσληψη, το συνολικό και κορεσμένο λίπος και την φυσική δραστηριότητα. 4 χρόνια μετά, η ομάδα παρέμβασης εμφάνισε αξιοσημείωτη μείωση στα περιστατικά διαβήτη σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (11% έναντι 23%, $P<0,001$).

Μια άλλη μελέτη με 1,3-διγλυκερίδια (DG), όπου το ποσοστό των ALA ήταν 61%, έδειξε μία μείωση του σωματικού βάρους και του σπλαχνικού λίπους σε ποντίκια με υψηλή διαίτα σε σουρκόζη. Εδώ, τα επίπεδα λεπτίνης και ινσουλίνης αυξήθηκαν στην ομάδα υψηλή σε TG σε περίοδο 20 εβδομάδων ενώ αντίθετα η αντικατάσταση 3%(βάρους %) των TG από ALA-DG σχετίστηκε με μείωση της ινσουλίνης και των επιπέδων λεπτίνης (115).

Σε μία μελέτη σε ανθρώπους με διαίτα περιορισμού θερμίδων χρησιμοποιήθηκαν 2,5 με 2,7g/d ALA-DG (διγλυκερίδια), που περιείχαν 49% ALA, για 12 με 16 εβδομάδες φάνηκε μια αξιοσημείωτη μείωση στο σωματικό λίπος (116). Μια δεύτερη μελέτη σε ανθρώπους, που χρησιμοποίησε 2g/d ALA-DG με 59% ALA, για 6 με 12 εβδομάδες, έδειξε μία αξιοσημείωτη μείωση στο σπλαχνικό λίπος, στα επίπεδα VLDL-TG και μια αξιοσημείωτη αύξηση στην κατανάλωση οξυγόνου ηρεμίας. Οι συγγραφείς περιλαμβάνουν πως η μείωση στο σπλαχνικό λίπος είναι αποτέλεσμα της μειωμένης σύνθεσης τριγλυκεριδίων και της αυξημένης οξειδωσης των λιπαρών οξέων (117).

Επιπλέον, μια πρόσφατη μετα-ανάλυση 26 μελετών (Freidberg et al, 1998) με ασθενείς που είχαν διαβήτη τύπου 1 ή τύπου 2 αναφέρει ότι δεν υπάρχει κάποια επίδραση των ιχθυελαίων στην αιμογλοβίνη A_{1C} (118), παρόλο που τα επίπεδα γλυκόζης αίματος νηστείας μειώθηκαν ελαφρά στη δεύτερη ομάδα.

Γ. Ο ΛΟΓΟΣ Ω-6/Ω-3 ΣΤΗ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟ ΚΑΙ ΤΟΝ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΥΠΟΥ 2

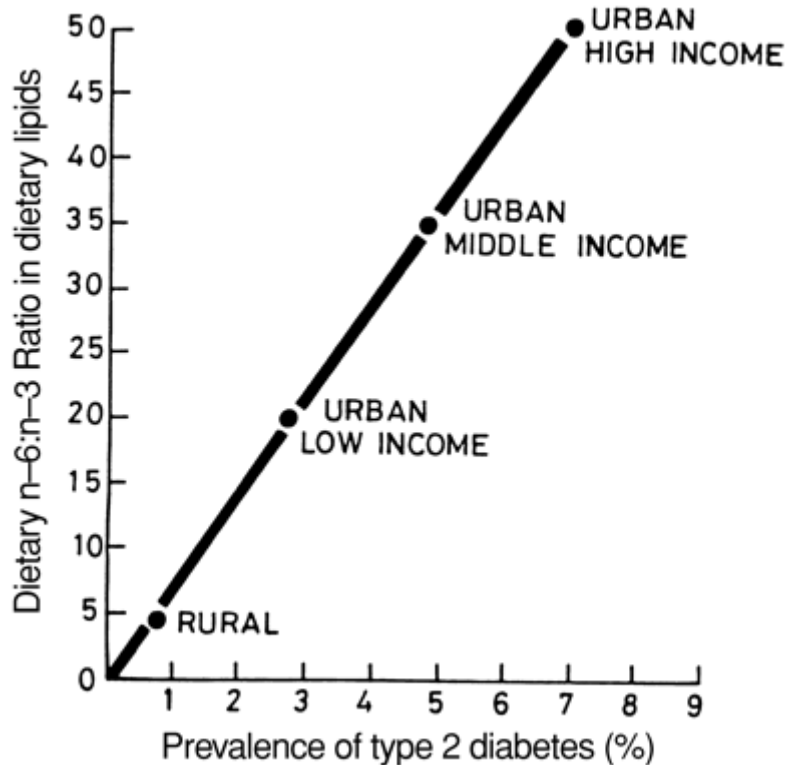
Εξαιτίας του ανταγωνισμού μεταξύ ALA και του λινολεϊκού οξέος κατά την μετατροπή ενός κορεσμένου σε διπλό δεσμό και του μονοπατιού επιμήκυνσης της αλυσίδας (119), η συγχώνευση του ALA στο πλάσμα και τον λιπώδη ιστό καθώς και η μετατροπή του σε ω-3 λιπαρά οξέα μακράς αλύσου επηρεάζεται από τα επίπεδα λινολεϊκού οξέος στο πλάσμα. Έτσι, η ισορροπία μεταξύ ALA και LA της διατροφής ίσως είναι σημαντική για την πρόληψη της θρόμβωσης και της αθηρωμάτωσης (120, 121).

Στις δυτικές δίαιτες, όπου παρατηρείται αυξημένη κατανάλωση ω-6 λιπαρών οξέων σε βάρος των ω-3 λιπαρών οξέων, τα εικοσανοειδή που προέρχονται από μεταβολισμό του αραχιδονικού οξέος, και ειδικά οι προσταγλανδίνες, οι θρομβοξανές, τα λευκοτριένια, τα υδρογονωμένα λιπαρά οξέα και οι λιποξίνες παράγονται σε μεγαλύτερες ποσότητες από αυτά που προέρχονται από μεταβολισμό των ω-3 λιπαρών οξέων. Τα εικοσανοειδή είναι βιολογικά ενεργά σε μικρές ποσότητες και όταν παράγονται μεγάλες ποσότητες τότε συντελούν στην δημιουργία θρόμβων και αθηρωμάτων, στην ανάπτυξη αλλεργιών και φλεγμονής (ειδικά σε επιρρεπή άτομα) και σε υπερπλασία κυττάρων (95). Έτσι, δίαιτες πολύ πλούσιες σε ω-6 λιπαρά οξέα ίσως είναι προθρομβωτικές και αυξάνουν το ιξώδες (γλοιώδες) του αίματος, τον αγγειοσπασμό και την αγγειοσυστολή ενώ μειώνουν τον χρόνο αιμορραγίας

(bleeding time). Αυτός ο χρόνος είναι μικρότερος σε ασθενείς με υπερχοληστερολαιμία (122), υπερλιποπρωτεϊναιμία (123), έμφραγμα του μυοκαρδίου, άλλες μορφές αθηροσκληρωτικών ασθενειών, διαβήτη τύπου 2, παχυσαρκία και υπερτριγλυκεριδαιμία. Επίσης, ο χρόνος αιμορραγίας είναι μεγαλύτερος στις γυναίκες από τους άντρες και στους νέους από τους ηλικιωμένους (95). Παράλληλα, υπάρχουν εθνικές διαφορές σε αυτόν τον χρόνο οι οποίες εικάζεται ότι οφείλονται στις διαφορετικές διατροφικές συνήθειες που παρατηρούνται από λαό σε λαό. Σύμφωνα με τον Πίνακα 2.3, ο υψηλότερος λόγος ω-6 προς ω-3 λιπαρά οξέα στα φωσφολιπίδια των αιμοπεταλίων αντιστοιχεί σε υψηλότερους θανάτους από καρδιαγγειακά (124). Όσο ο λόγος ω-6 προς ω-3 λιπαρά οξέα αυξάνεται, τα περιστατικά σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 επίσης αυξάνονται (125) (Εικόνα 2.3).

Πίνακας 2.3: Εθνικές διαφορές στις συγκεντρώσεις των λιπαρών οξέων στα φωσφολιπίδια των θρομβοκυττάρων (thrombocyte) και το ποσοστό των συνολικών θανάτων από καρδιαγγειακά¹. (95)

	Ευρώπη ΗΠΑ	& Ιαπωνία	Greenland Εσκιμώοι
		%	
Arachidonic acid (20:4n-6, AA)	26	21	8.3
Eicosapentaenoic acid (20:5n-3, EPA)	0.5	1.6	8.0
n-6:n-3	50	12	1
Θνησιμότητα από καρδιαγγειακές ασθένειες	45	12	7
¹ Τα στοιχεία τροποποιήθηκαν από την αναφορά 124.			



Εικόνα 2.3: Σχέση μεταξύ του λόγου ω-6 προς ω-3 λιπαρών οξέων στα λιπίδια της διατροφής και στην δίαιτα των Ινδιάνων και ο επιπολασμός του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (95, 125).

Στην **Nurses' Health Study** (84) η αναλογία του ALA προς το LA φαίνεται λιγότερο σημαντική από ότι το ALA σε ότι αφορά τον κίνδυνο θανάτου από στεφανιαία νόσο. Όμως από τον πολλαπλό σχετικό κίνδυνο για θάνατο από στεφανιαία νόσο ανά πεμπτημόριο του δείγματος που προκύπτει από την έρευνα φαίνεται ότι μια μέτρια μείωση του κινδύνου θανάτου από στεφανιαία νόσο επιτυγχάνεται με αναλογία ALA προς LA μεγαλύτερη από 0,1.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

A. ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΔΡΑΣΗΣ Ω-3 ΛΙΠΑΡΩΝ ΟΞΕΩΝ

A.1. Στη Στεφανιαία Νόσο

Ο προστατευτικός ρόλος των ω-3 λιπαρών οξέων σε σχέση με την στεφανιαία νόσο μπορεί να οφείλεται σε διάφορους μηχανισμούς:

I. Επίδραση στο λιπιδαιμικό προφίλ του αίματος, δηλαδή ρυθμίζουν τις συγκεντρώσεις των λιπιδίων και των λιποπρωτεϊνών του αίματος (126, 127)

1. Μείωση των τριγλυκεριδίων του αίματος (51, 83, 126, 128)
2. Σε μεγάλες ποσότητες μπορούν να μειώσουν την συγκέντρωση χοληστερόλης (51, 128)
3. Φαίνεται να αυξάνουν το μέγεθος της LDL-χοληστερόλης και όχι τον αριθμό των mole (51, 128, 129, 130).
4. Αύξηση της HDL-χοληστερόλη στις περισσότερες άλλα όχι σε όλες τις μελέτες (51, 128)

II. Βελτίωση της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας (πρόληψη αθηρωμάτωσης) (83, 131, 132)

1. Μειώνουν την φλεγμονή (126, 133) και την ανοσολογική απάντηση.
2. Επιδρούν στην έκφραση διάφορων γονιδίων
 - i. μειώνουν την γονιδιακή έκφραση των PDGF-A και PDGF-B [δηλαδή platelet-derived growth factor, παράγοντες που πλέον σχετίζονται με την αθηρωμάτωση (51, 134)] σε ακίνητα μονοκύτταρα εθελοντών (51, 135) [έτσι υποδηλώνεται ότι η γονιδιακή έκφραση μπορεί να ρυθμιστεί με αλλαγή στην διατροφή (51, 136).]
 - ii. μειώνουν την έκφραση προσκολλητικών μορίων στο ενδοθήλιο και την αλληλεπίδραση λευκοκυττάρων- ενδοθηλίου (83, 137)

III. Βελτίωση των ρεολογικών δεικτών (47, 51)

1. Μειώνουν τη συσσώρευση αιμοπεταλίων (47, 51, 83),
2. Μειώνουν την ιντερλευκίνη 1β και τις συγκεντρώσεις του καρκινοεκρωτικού παράγοντα ex vivo (51, 138, 139) φέρνοντας την ανθρώπινη σύνθεση της κυτοκίνης στο επίκεντρο (138).
3. Μειώνουν την παραγωγή προσταγλανδίνης E2
4. Μειώνουν τη θρομβοξάνης A2, έναν δυνατά αιμοπεταλιο-συσσωρευτικό και αγγειο-συστολικό παράγοντα
5. Μειώνουν το σχηματισμό λευκοτριένιου B4, ένας υποκινητής της φλεγμονής και δυναμικός υποκινητής της αιμόστασης και προσχώρησης των λευκοκυττάρων
6. Αυξάνουν τις συγκεντρώσεις της προστακυκλίνης PGI3, φέροντας μια γενική αύξηση στην συνολική προστακυκλίνη χωρίς να μειώνεται η PGI2 (PGI2 και PGI3 είναι δραστικοί αγγειοδιασταλτικοί παράγοντες και αναστολείς της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων.

7. Αυξάνουν τις συγκεντρώσεις της θρομβοξάνης A3, ενός αδύναμου συναθροιστή αιμοπεταλίων και αγγειοσύσπασης
8. Αυξάνουν τις συγκεντρώσεις του λευκοτριενίου B5, ενός αδύναμου υποκινητή της φλεγμονής και της αιμόστασης (140, 141)

IV. Βελτίωση της βασισμένης στην αγγειοκινητική ενδοθηλιακής λειτουργίας (12, 13, 83)

V. Μέτρια μείωση της αρτηριακής πίεσης μετά από πρόσληψη υψηλών δόσεων (47, 51, 142, 143, 144) μέσω του συστήματος των εικοσανοειδών και της αγγειοδιαστολής (126, 145) και αντιθρόμβωσης.

VI. Αντι-αρρυθμικές ιδιότητες (83, 146)

A.2. Στο Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου 2

Μηχανισμοί με τους οποίους τα ω-3 λιπαρά οξέα επιδρούν στην ρύθμιση του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2:

1. Αυξάνουν την ευαισθησία στην ινσουλίνη (147, 148).
2. Μειώνουν τη συσσώρευση τριγλυκεριδίων στα β κύτταρα, στους σκελετικούς μυς και στον καρδιακό μυ (147, 149).
3. Μειώνουν την λιποσύνθεση στο ήπαρ.
4. Αποδιοργανώνουν την οξείδωση των λιπαρών οξέων στο ήπαρ και τους σκελετικούς μυς.
5. Αυξάνουν τις αποθήκες γλυκογόνου (148, 150-154).
6. Αλλάζουν την σύνθεση σε λιπαρά οξέα της μεμβράνης που οδηγεί σε μεταβολές στην ορμονική επικοινωνία (147).

7. Το ALA σε μορφή διγλυκεριδίου αναφέρεται ότι έχει επιδράσεις έναντι της παχυσαρκίας (155).

B. ΕΙΔΙΚΟΤΕΡΑ Η ΔΡΑΣΗ ΚΑΙ ΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ

B.1. Τριγλυκερίδια- Στεφανιαία Νόσος

Επιδημιολογικά στοιχεία που μελετούν τον ρόλο της τριακυλογλυκερόλης (τριγλυκεριδίων) του πλάσματος στην στεφανιαία νόσο έχουν γίνει review (156). Μετά από πολυποίκιλη στατιστική επεξεργασία έδειξαν ότι 5 στις 8 προοπτικές επιδημιολογικές μελέτες δεν εμφανίζουν σταθερή σχέση μεταξύ του μεταβολισμού της τριακυλογλυκερόλης του πλάσματος και της στεφανιαίας νόσου (126).

Έχει βρεθεί αρνητική συσχέτιση μεταξύ της συγκέντρωσης της τριακυλογλυκερόλης του πλάσματος με αυτήν της HDL- χοληστερόλης, η οποία αντανακλά και στους δύο δείκτες. Πολλοί ερευνητές προτείνουν ότι:

- 1) Η συσχέτιση της συγκέντρωσης της τριακυλογλυκερόλης του πλάσματος με αυτήν της HDL₂- χοληστερόλης ίσως εξηγούν τον λόγο που η τριακυλογλυκερόλη δεν προβάλλεται ως ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου στις επιδημιολογικές μελέτες.
- 2) Η μειωμένη συγκέντρωση της HDL-χοληστερόλης είναι ίσως μόνο ένας δείκτης του μεταβολισμού της τριακυλογλυκερόλης και δεν είναι ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για την στεφανιαία νόσο (157, 158).

Η παραπάνω υπόθεση υποστηρίζεται από τα αποτελέσματα της **Lipid Research Clinics 12-y follow up study** (159) στην οποία φαίνεται ότι άτομα με

χαμηλά επίπεδα LDL-χοληστερόλης και αυξημένα επίπεδα τριακυλογλυκερόλης πλάσματος εμφανίζουν αυξημένη θνησιμότητα από στεφανιαία νόσο.

Επιπλέον, αναδρομική ανάλυση της **Framingham Heart Study** δείχνει ότι υψηλές συγκεντρώσεις τριακυλογλυκερόλης είναι ένας αξιοσημείωτος παράγοντας κινδύνου όταν η συγκέντρωση της HDL χοληστερόλης είναι χαμηλή (160).

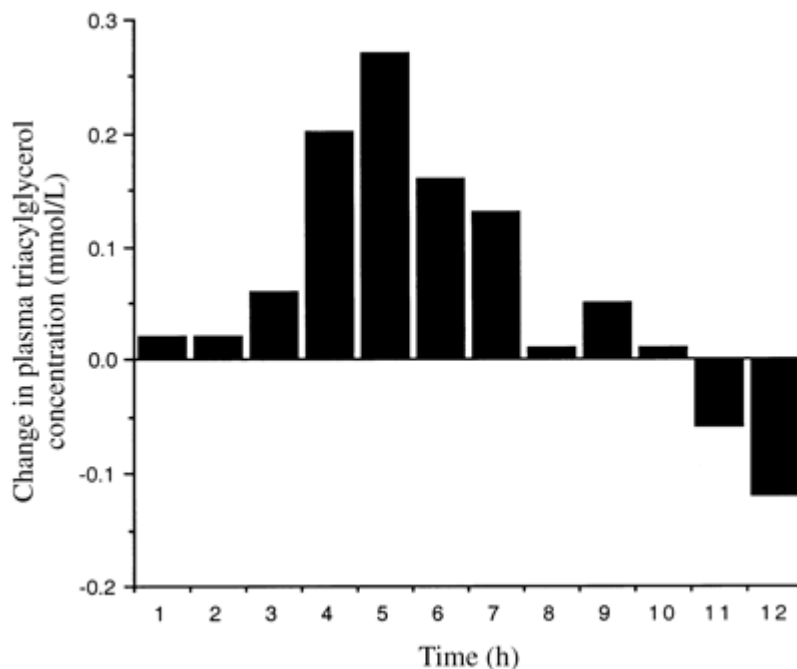
Στις **Caerphilly and Speedwell Collaborative Heart Disease Studies** συμπεριλαμβάνεται ότι οι υψηλές συγκεντρώσεις τριακυλογλυκερόλης πλάσματος σχετίζονται με μειωμένες συγκεντρώσεις της HDL-χοληστερόλης, προβλέποντας μεταγενέστερο ισχαιμικό καρδιακό επεισόδιο (161).

Εξαιτίας αυτής της στενής μεταβολικής σχέσης μεταξύ της τριακυλογλυκερόλης και της HDL χοληστερόλης, οι **Sprecher et al** (162) πρότειναν ότι ο συνδυασμός αυτών των δύο αποτελούν μια μονάδα και είναι κληρονομικός φαινότυπος. Μεταγενέστερες μελέτες υποστηρίζουν αυτή την υπόθεση και δείχνουν ότι υπάρχει μεταφορά αυτού του συνδυασμένου φαινοτύπου από γενιά σε γενιά (126).

Η τριακυλογλυκερόλη του πλάσματος ασκεί σημαντική επίδραση στις φυσικοχημικές ιδιότητες των μορίων της LDL (163). Παράλληλα, πολλές αναλύσεις τοποθετούν την τριακυλογλυκερόλη ως τον πιο σημαντικό παράγοντα που ερμηνεύει την ποικιλία μεγέθους των μορίων LDL (164). Όλα τα παραπάνω στοιχεία δείχνουν τον κεντρικό ρόλο του μεταβολισμού της τριακυλογλυκερόλης στον καθορισμό του μεταβολισμού των υπόλοιπων λιποπρωτεϊνών που ίσως μέχρι τώρα να είχε υποεκτιμηθεί (126).

B.2. Μεταγευματικά Επίπεδα Τριγλυκεριδίων

Το διατροφικό λίπος αποτελείται κυρίως από τριγλυκερίδια, τα οποία μετά από την πέψη και την απορρόφηση (165, 166), διεγείρουν την παραγωγή χυλομικρών. Αυτές οι πλούσιες σε τριγλυκερίδια πρωτεΐνες (TRLs) μεταφέρουν τα τριγλυκερίδια στην κυκλοφορία προκαλώντας αύξηση των συγκεντρώσεών τους στο πλάσμα. Η σημασία της μεταγευματικής απάντησης καθορίζεται από πολλούς παράγοντες: αυτή αυξάνεται με την συγκέντρωση τριγλυκεριδίων νηστείας, την ηλικία (167, 168) και την καθιστική ζωή ενώ είναι υψηλότερη στους άνδρες σε σχέση με τις γυναίκες (167, 169). Διατροφικοί παράγοντες, συμπεριλαμβανομένης της ποσότητας λίπους και της σύστασης λίπους της διατροφής, επιδρούν σημαντικά στην μεταγευματική απάντηση του μεταβολισμού του λίπους, η οποία μειώνεται με χρόνια κατανάλωση ω-3 λιπαρών οξέων (126).



Εικόνα 3.1: Μεταβολές στην συγκέντρωση τριακυλογλυκερόλης μετά από κατανάλωσης γεύματος που περιείχε 40 γραμμάρια λίπους. Από την αναφορά 366

(126). Φαίνεται ότι τα επίπεδα τριακυλογλυκερόλης 11 ώρες μετά την κατανάλωση 40g λίπους είναι πιο χαμηλά από ότι ήταν πριν την κατανάλωση του γεύματος.

Τελευταία στοιχεία που έχουν αναπτυχθεί υποστηρίζουν την υπόθεση ότι ο μεταγευματικός μεταβολισμός της τριακυλογλυκερόλης παίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεση και στην εξέλιξη της στεφανιαίας νόσου, και ότι οι συγκεντρώσεις της τριακυλογλυκερόλης (μεταγευματικά) αποτελούν έναν ανεξάρτητο διαγνωστικό δείκτη για μελλοντικό έμφραγμα του μυοκαρδίου (126).

Μια μετα-ανάλυση της μελέτης των **12 χωρών** έδειξε ότι ο σχετικός κίνδυνος της στεφανιαίας νόσου αυξάνεται σημαντικά όταν αυξάνεται η συγκέντρωση της τριακυλογλυκερόλης στο πλάσμα (170).

Επίσης, οι αυξημένες συγκεντρώσεις τριακυλογλυκερόλης έχουν συνδεθεί με υπεράριθμα χαμηλής πυκνότητας LDL μόρια, τα οποία έχουν συσχετιστεί με αυξημένη αθηρωματική δραστηριότητα και άρα αύξηση του κινδύνου για στεφανιαία νόσο (171).

B.3. Τριγλυκερίδια και Λιποπρωτεΐνες αίματος

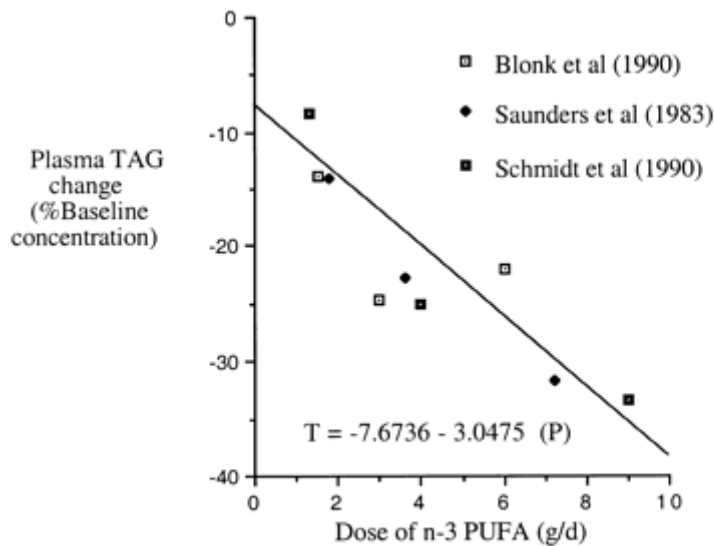
Οι λιποπρωτεΐνες που είναι πλούσιες (πυκνές) σε τριγλυκερίδια (τριακυλογλυκερόλη), ανεξάρτητα αν προέρχονται από την διατροφή ή το ήπαρ, μεταβολίζονται σε αθηρογενετικά υπολείμματα με την δράση της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης (LPL) στο αίμα . Όταν αυτά τα μόρια χάσουν αρκετή από την τριακυλογλυκερόλη τους, τότε προσλαμβάνουν εστέρα της χοληστερόλης από

άλλες λιποπρωτεΐνες υπό την δράση της πρωτεΐνης μεταφορέα του εστέρα της χοληστερόλης (8).

B.4. Ω-3 λιπαρά οξέα - Τριγλυκερίδια αίματος

Σε ένα review από 44 επεμβατικές μελέτες φάνηκε ότι όταν χορηγούνται συμπληρώματα ω-3 λιπαρών οξέων σε ποσότητα της τάξης από 0,5 έως 25 γραμμάρια, κατά μέσο όρο για 6 εβδομάδες, τότε υπάρχει μικρή επίδραση στις συγκεντρώσεις της HDL και LDL χοληστερόλης, άλλα υπάρχει αξιοσημείωτη μείωση της συγκέντρωσης της τριακυλογλυκερόλης του πλάσματος (128).

Τα ω-3 λιπαρά οξέα είναι γνωστό ότι μειώνουν τα επίπεδα τριγλυκεριδίων του πλάσματος. Πολλές μελέτες δείχνουν αυτή τη σχέση, η οποία εξαρτάται από την ποσότητα ω-3 λιπαρών οξέων που χορηγείται (172-174). Από την κοινή ανάλυση των δεδομένων αυτών των μελετών προκύπτει το παρακάτω διάγραμμα (Εικόνα 3.2). Αυτό το διάγραμμα δείχνει πως η μείωση των τριγλυκεριδίων του πλάσματος εξαρτάται από την δόση των ω-3 λιπαρών οξέων που χορηγούνται, σύμφωνα με την εξίσωση $\Delta T = -7,67 - 3,05P$ ($R^2 = 0,874$), όπου P = η δόση των ω-3 λιπαρών οξέων όταν αυτή κυμαίνεται από 1 έως 9 γραμμάρια την ημέρα. Επιπλέον, αυτή η ανάλυση δεν λαμβάνει υπόψη της παράγοντες όπως την διάρκεια της χορήγησης η οποία επίσης επιδρά στην μείωση των τριγλυκεριδίων πλάσματος. Για παράδειγμα, σε μια άλλη μελέτη η χορήγηση ενός γραμμαρίου ω-3 λιπαρών οξέων την ημέρα, για 16 εβδομάδες φάνηκε να μειώνει τα επίπεδα τριγλυκεριδίων κατά 21,2%, δηλαδή αντίστοιχα πολύ περισσότερο από την εξίσωση (10,7%) (127). Επιπλέον, αυτή η δόση φαίνεται να έχει τα ίδια αποτελέσματα σε σχέση με μελέτες που χρησιμοποίησαν μεγαλύτερες δόσεις όπως 24 γραμμάρια την ημέρα (175, 176).



Εικόνα 3.2: Η δοσοεξαρτώμενη υποτριγλυκεριδαιμική επίδραση των συμπληρωμάτων ω-3 PUFA. Στοιχεία από αναφορές 172-174. Αναπαραγωγή με άδεια από την αναφορά 127 (126).

Σε ένα περιληπτικό review από τον **Harris** (177) αναφέρεται ότι 4g ω-3 λιπαρών οξέων από ψάρια μειώνουν τις συγκεντρώσεις τριγλυκεριδίων του πλάσματος από 25% έως 30% με συνοδευόμενη αύξηση της LDL χοληστερόλης από 5% έως 10% και της HDL από 1% έως 3%. Επίσης, και εδώ αναφέρεται δοσοεξαρτώμενη σχέση μεταξύ μείωσης των τριγλυκεριδίων και πρόσληψης ω-3 λιπαρών οξέων. Παράλληλα, η μεταγευματική τριγλυκεριδαιμία επηρεάζεται, επίσης, από την χρόνια λήψη ω-3 λιπαρών οξέων (175, 178). Έτσι, με χαμηλές προσλήψεις (<2g/d) μπορούν να παρατηρηθούν αξιοσημείωτες μειώσεις (127).

Τα ιχθυέλαια μπορεί να έχουν ευεργετικό ρόλο στην θεραπεία της βαριάς υπερτριγλυκεριδαιμίας (>750mg/dl). Αποτελεσματικές δόσεις ω-3 λιπαρών οξέων (3-5g/d) μπορούν να επιτευχθούν μόνο με συμπληρώματα. Αυτή τη στιγμή φαίνεται ότι το EPA άλλα και το DHA από συμπληρώματα έχουν

υποτριγλυκεριδαιμική δράση (179). Αντίθετα, η πρόσληψη για να επιτευχθεί καρδιοπροστατευτική δράση είναι χαμηλότερη (περίπου 1g/d) και μπορεί να ληφθεί από την διατροφή.

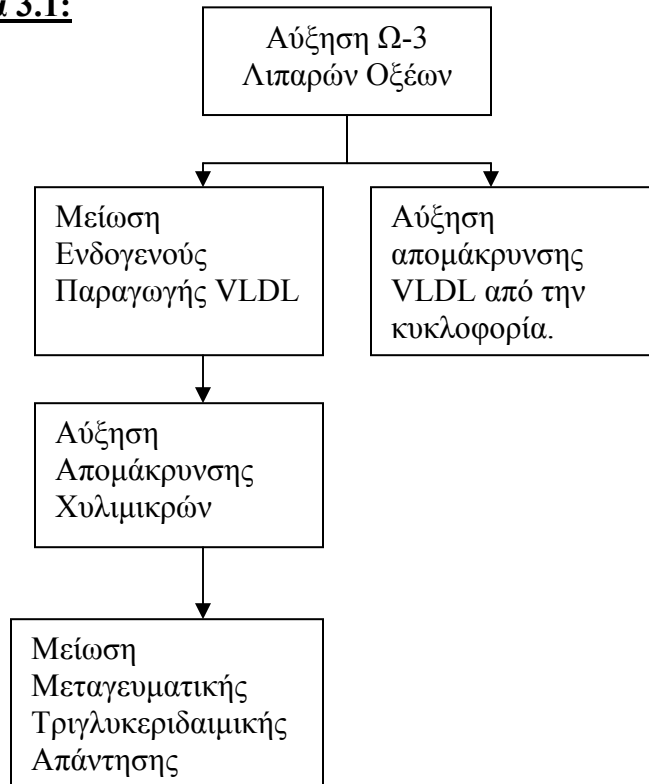
B.5. Πιθανός Μηχανισμός Δράσης

Ο υποτριγλυκεριδαιμικός ρόλος των ω-3 λιπαρών οξέων ίσως οφείλεται στην μείωση της ενδογενούς σύνθεσης TRL (triglyceride rich lipoproteins) ή στην αυξημένη μετακίνηση TRL, ή σε κάποιο συνδυασμό των δύο αυτών παραγόντων(126).

Η μείωση της παραγωγής του ενδογενή παράγοντα TRL από κατανάλωση ω-3 λιπαρών οξέων έχει φανεί σε μελέτες (180), στις οποίες έχει ιχνηλατηθεί πρωτεΐνη που είναι τμήμα των VLDLs. Τα χυλομικρά και η VLDL συμμετέχουν στην απομάκρυνση του LPL-μεσολαβητή από την κυκλοφορία (181). Επομένως, η μειωμένη σύνθεση VLDL μπορεί να προωθήσει την απομάκρυνση των χυλομικρών και έτσι, μειώνεται η μεταγευματική τριγλυκεριδαιμική απάντηση. Το ποσοστό των ω-3 λιπαρών οξέων στη διατροφή, επίσης προωθεί την απομάκρυνση των TRL από την κυκλοφορία (176), και η δράση της μετα-ηπαρίνης LPL είναι αξιοσημείωτα μεγαλύτερη μετά από κατανάλωση ω-3 λιπαρών οξέων σε σχέση με αντίστοιχη κατανάλωση γεύματος πλούσιου σε κορεσμένα λιπαρά οξέα (182). Μελέτες σε ποντίκια έχουν δείξει ότι η κατανάλωση ω-3 λιπαρών οξέων οδηγεί σε αξιοσημείωτα αυξημένη έκφραση του mRNA του TRL στον λιπώδη ιστό (183). Αυτό μπορεί να σημαίνει ότι τα συμπληρώματα των ω-3 λιπαρών οξέων αυξάνουν τον TRL καθαρισμό που επιτυγχάνεται μέσω της LPL. Είναι πιθανό ότι τα ω-3 λιπαρά οξέα επιδρούν στην μείωση των τριγλυκεριδίων του αίματος αφενός μειώνοντας την ενδογενή παραγωγή VLDL και αφετέρου αυξάνοντας την απομάκρυνση TRL (126). Στο

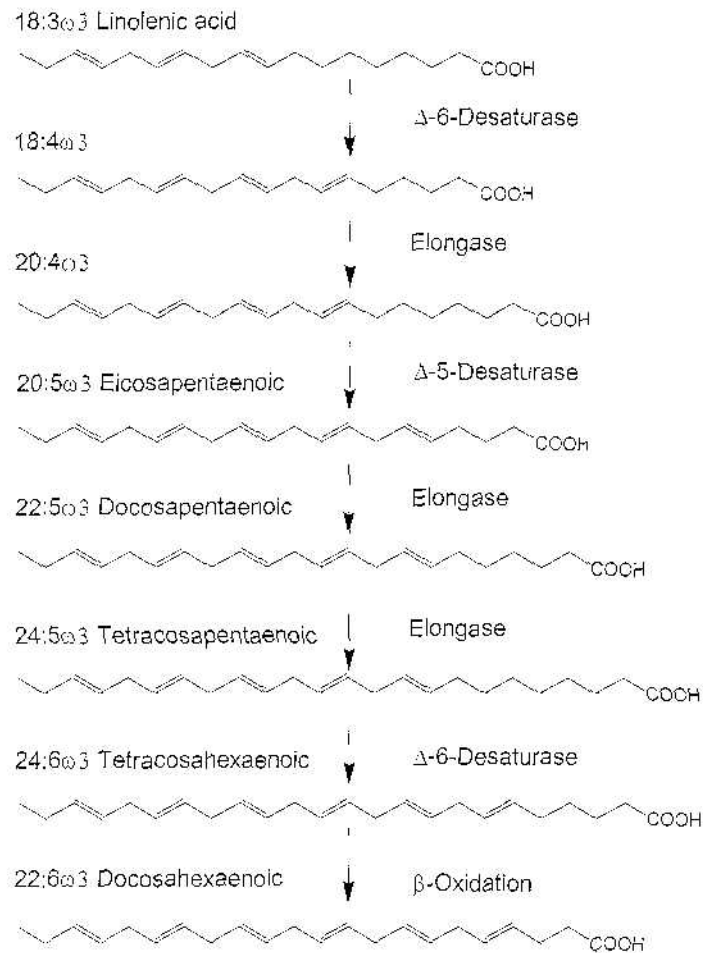
διάγραμμα 3.1 φαίνεται συνοπτικά ο πιθανός μηχανισμός μείωσης των τριγλυκεριδίων από τα ω-3 λιπαρά οξέα.

Διάγραμμα 3.1:



Γ. ΠΑΡΑΓΩΓΗ ΛΙΠΑΡΩΝ ΟΞΕΩΝ ΜΑΚΡΑΣ ΑΛΥΣΟΥ

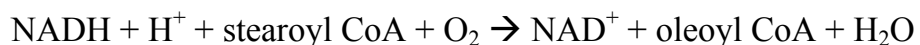
Τα ζώα διαθέτουν ένζυμα τα οποία προσθέτουν διπλό δεσμό στις θέσεις Δ5, Δ6 και Δ9 της ανθρακικής αλυσίδας άλλα αδυνατούν να συνθέσουν ω-3 και ω-6 λιπαρά οξέα. Αντίθετα, κυρίως στο ήπαρ, παρατηρούνται αντιδράσεις περαιτέρω επιμήκυνσης και δημιουργίας διπλών δεσμών στα απαραίτητα λιπαρά οξέα. Στην Εικόνα 3.3 φαίνεται το μεταβολικό μονοπάτι για μετατροπή του λινολενικού σε EPA και DHA (18).



Εικόνα 3.3: Μονοπάτι του μεταβολισμού του 18:3 ω -3 σε 22:6 ω -3 (18).

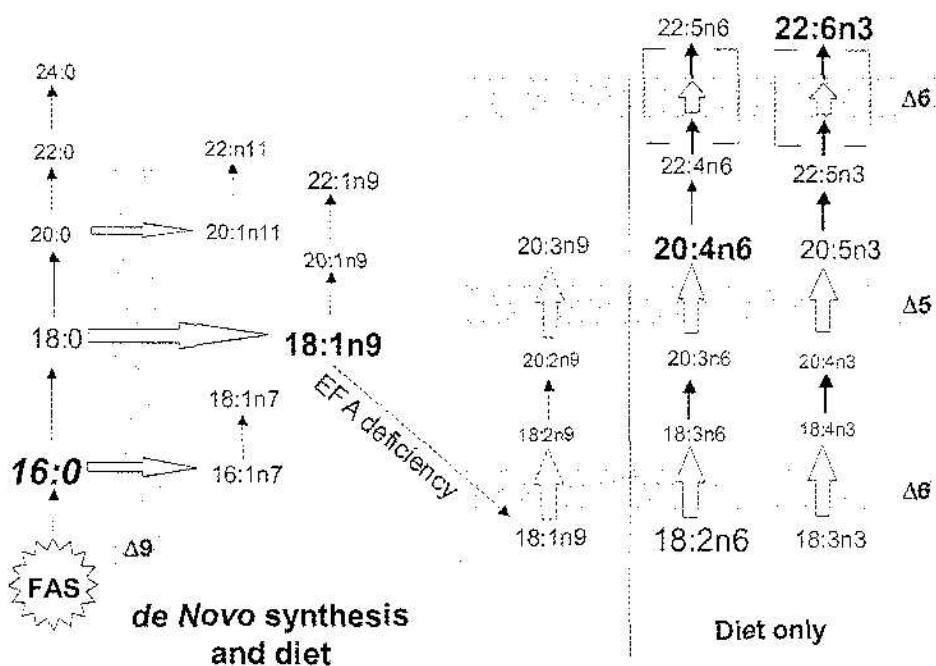
Γ.1. Αποκορεσμός (desaturation)

Η διαδικασία αποκορεσμού ενός δεσμού απαιτεί να υπάρχει μοριακό οξυγόνο, μειωμένο νουκλεοτίδιο της πυριμιδίνης, ένα σύστημα μεταφοράς ηλεκτρονίου, ένα ένζυμο (desaturase) και ένα υπόστρωμα λιπαρού ακυλίου (336). Ένα παράδειγμα του αποκορεσμού του στεαρυλο-CoA στη θέση Δ9 φαίνεται παρακάτω (18):



Γ.2. Επιμήκυνση (elongation)

Τα λιπαρά οξέα με μήκος 16 και 18 ατόμων άνθρακα είναι τα πιο συνηθισμένα στη βιοσύνθεση των φυτών και των ζώων και συνεπώς αλυσίδες μεγαλύτερες από 18 άτομα άνθρακα πρέπει να περνούν τη διαδικασία της επιμήκυνσης σε de novo σύνθεση. Αυτή η διαδικασία συμβαίνει κατά βάση στο ήπαρ άλλα και άλλοι ιστοί εμφανίζουν κάποια δραστηριότητα. Συνήθως το σύστημα επιμήκυνσης τείνει να προτιμά ακόρεστα λιπαρά οξέα όπως φαίνεται και στην παραπάνω εικόνα παρόλο που αυτή η προτίμηση ποικίλει μεταξύ των ιστών (184).

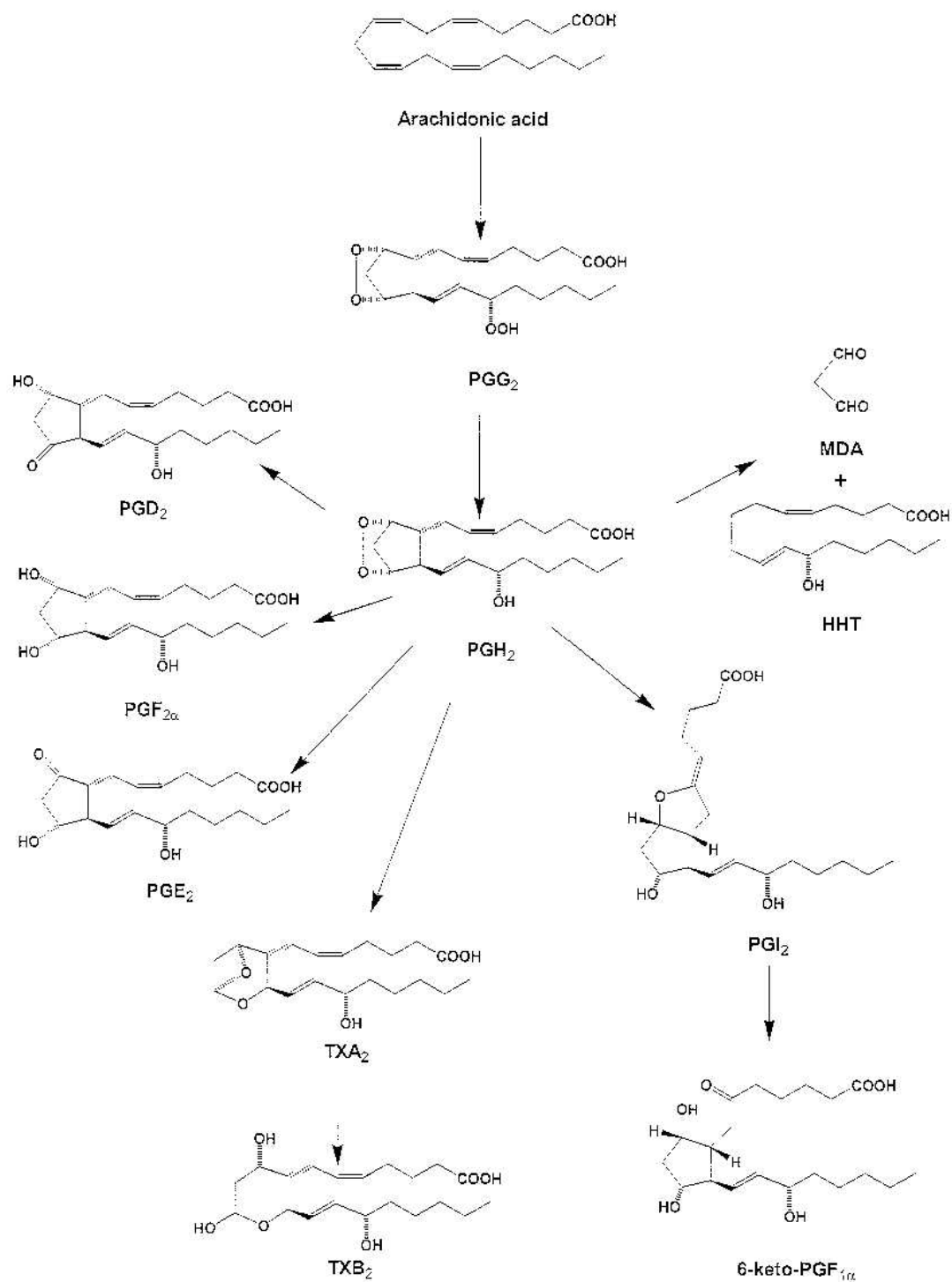


Εικόνα 3.7: Μία γενική όψη του μεταβολισμού λιπαρών οξέων του ανθρώπινου οργανισμού. Οι σκιασμένες περιοχές αντιπροσωπεύουν τη διαδικασία αποκορεσμού με δράση desaturase και οι μαύροι χαρακτήρες σημαίνουν επιμήκυνση ή σμίκρυνση της ανθρακικής αλυσίδας (18).

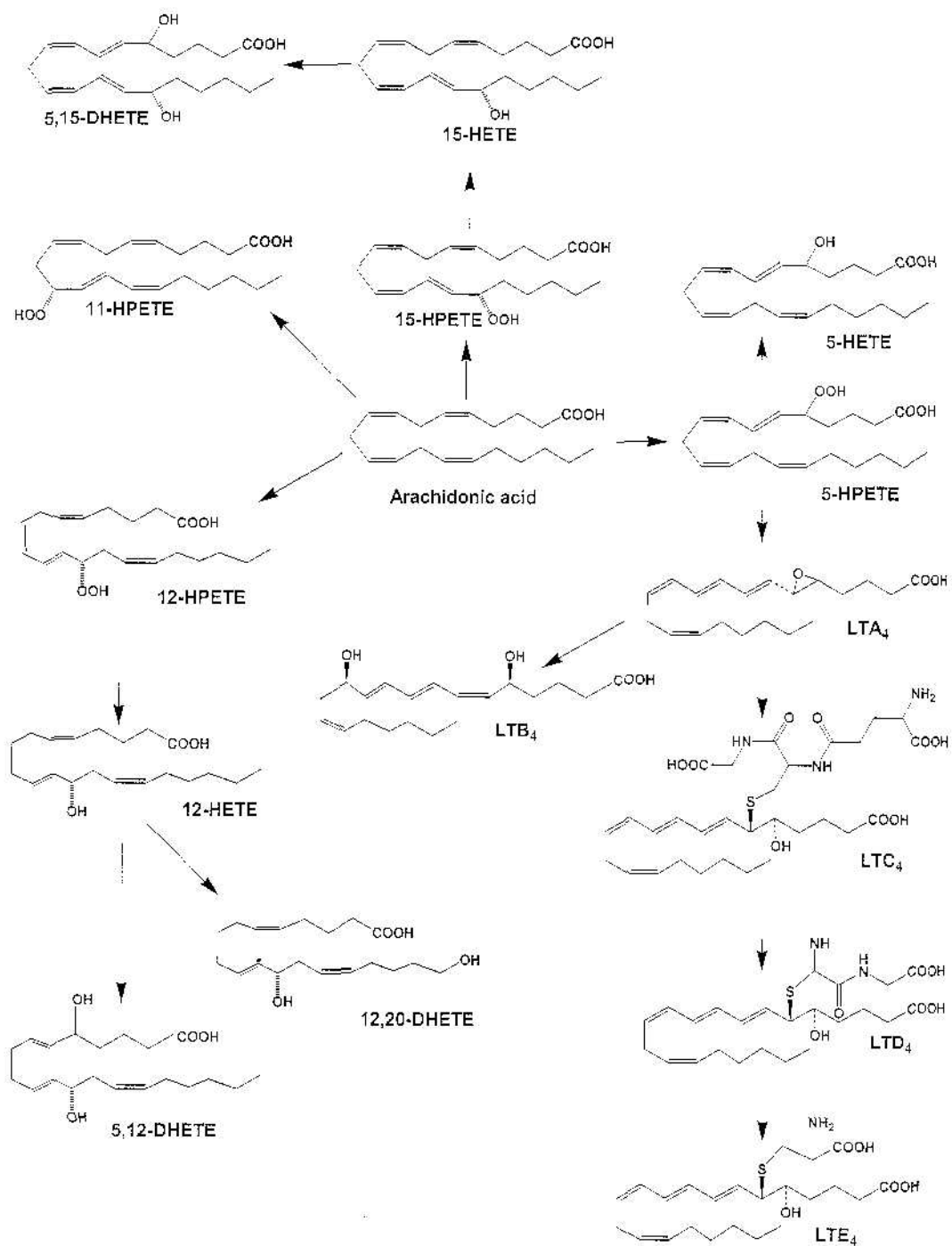
Γ.3. Παραγωγή Εικοσανοειδών

Μία από τις κύριες λειτουργίες των απαραίτητων λιπαρών οξέων είναι και η συμμετοχή τους στο σχηματισμό προσταγλανδινών και λευκοτριενίων (185, 186). Παραδείγματα πιθανών μετατροπών από το αραχιδονικό οξύ παρατίθενται παρακάτω (186).

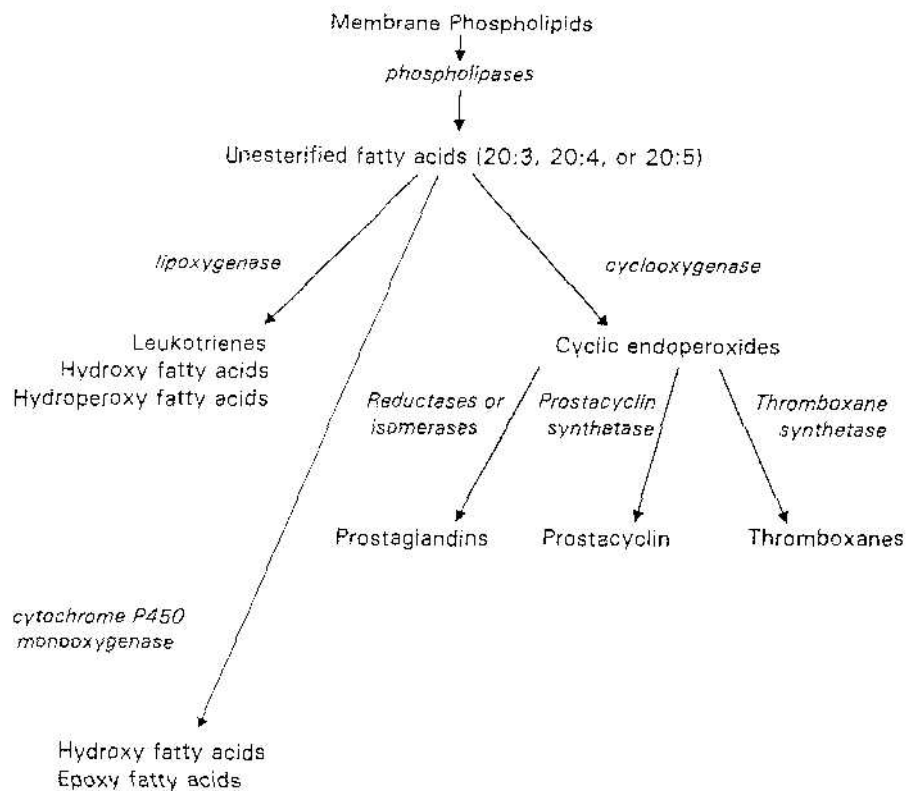
Εικόνα 3.4: Μεταβολίτες Προσταγλανδίνης από το Αραχιδονικό (18).



Εικόνα 3.5: Μεταβολίτες Λευκοτριένια από το αραχιδονικό οξύ (18).



Είναι σημαντικό να διευκρινιστεί ότι υπάρχουν οι 1-, 2- και 3- σειρές από προσταγλανδίνες που προέρχονται από τα 20:3ω6, 20:4ω6 και 20:5ω3, αντίστοιχα. Τα λευκοτριένια της 3-, 4- και 5- σειράς σχηματίζονται υπό τη δράση της λιποξυγενάσης πάνω στα 20:3ω6, 20:4ω6 και 20:5ω3 αντίστοιχα. Ένα μεγάλο φάσμα ενδιαφέροντος έχει εστιαστεί στην μεταβολή της ισορροπίας των προσταγλανδινών και των λευκοτριενίων των κύριων σειρών από τη δίαιτα με στόχο τον έλεγχο βασικών ασθενειών.



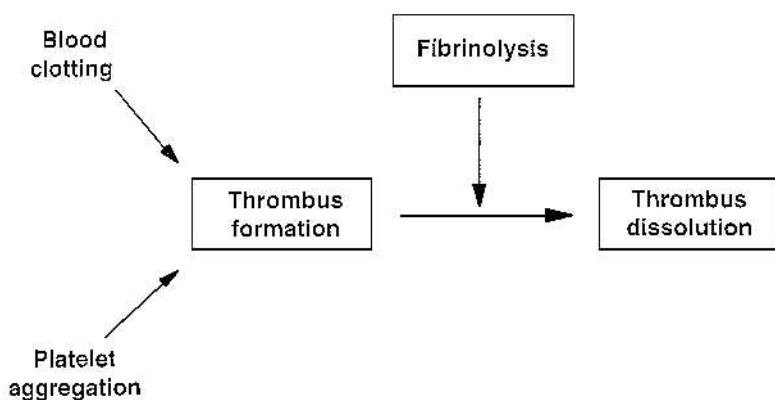
Εικόνα 3.6: Μεταβολικά μονοπάτια εικοσανοειδών (18).

Δ. ΣΥΝΑΘΡΟΙΣΗ ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΩΝ

Δ.1. Αιμόσταση- Θρόμβωση

Δ.1.1. Αιμόσταση (hemostasis)

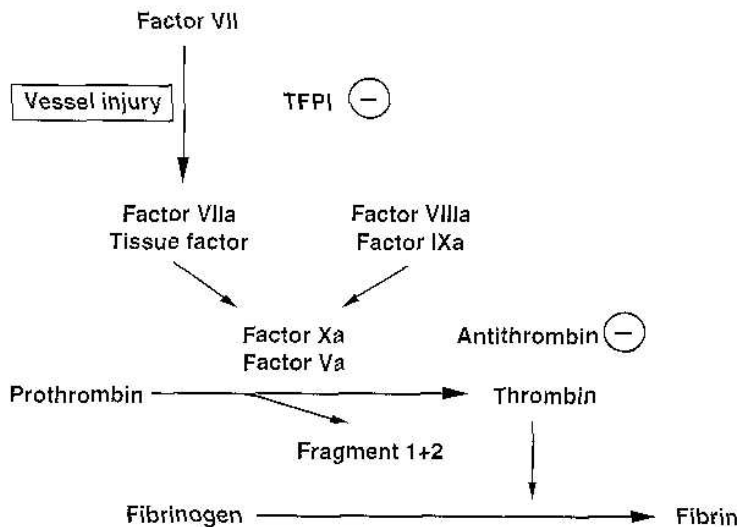
Ο όρος αιμόσταση αναφέρεται στο ιδιαίτερης σημασίας συστήματος αντιδράσεων που έχουν στόχο να διατηρήσουν σε υγρή μορφή μέσα στα αγγεία το αίμα της κυκλοφορίας. Σε περίπτωση ανισορροπίας, όπως θραύση αγγείου, το αίμα δεν ρέει, αρχίζει να θρομβώνει και σχηματίζεται ένας σταθερός θρόμβος. Αυτή η διαδικασία είναι απαραίτητη για να σταματήσει η αιμορραγία. Αντίθετα, αν για κάποιο λόγο σχηματιστεί ένας θρόμβος σε μια στενή στεφανιαία αρτηρία τότε το αγγείο φράζει, διακόπτεται η αιματική ροή και η τροφοδοσία με οξυγόνο και επέρχεται καρδιακό επεισόδιο (18). Παράλληλα, το αιμοποιητικό σύστημα διαθέτει μηχανισμούς που μπορούν να διαλύσουν τον θρόμβο, όπως η ινοδόλυση (Εικόνα 3.8).



Εικόνα 3.8: Ινοδόλυση.

Δ.1.2. Θρόμβωση (Coagulation)

Ένα από τα πιο σημαντικά μονοπάτια για σχηματισμό θρόμβων είναι γνωστό ως το εξωτερικό μονοπάτι. Οι παράγοντες που συμμετέχουν φαίνονται στο παρακάτω σχήμα (Εικόνα 3.9).



Εικόνα 3.9: Σχηματική απεικόνιση της θρομβωτικής διαδικασίας κατά σειρά. Όταν ο παράγοντας VII έρθει σε επαφή με έναν ιστικό παράγοντα (κάτι που συμβαίνει, για παράδειγμα, μετά από αγγειακό τραυματισμό ή φλεγμονή, τότε απευθείας μετατρέπεται σε παράγοντα VIIa. Το σύμπλεγμα του παράγοντα VIIa με τον προηγούμενο ιστικό παράγοντα πυροδοτούν μια αλυσιδωτή αντίδραση, της οποίας το τελικό αποτέλεσμα είναι η μετατροπή της προθρομβίνης σε θρομβίνη. Η θρομβίνη μετατρέπει το ινοδογόνο σε ινώδες, το οποίο σταθεροποιεί τον θρόμβο. Ο ανασταλτικός ιστικός παράγοντας του μονοπατιού (TFPI) και η αντιθρομβίνη III αναστέλλουν διαδικασία (18, 187, 188).

Δ.2. Συνάθροιση Αιμοπεταλίων (Platelet Aggregation)

Η δραστηριότητα των αιμοπεταλίων του αίματος είναι ένας σημαντικός παράγοντας για τον σχηματισμό των θρόμβων. Τα συναθροισμένα αιμοπετάλια προσκολλώνται στο τραυματισμένο αγγείο για να σχηματίσουν ένα εμπόδιο για την αιμορραγία, εκκρίνουν ουσίες όπως η θρομβίνη και το ασβέστιο και εξασφαλίζουν φωσφολιπιδική στοιβάδα, στοιχεία που είναι όλα σημαντικά για τον σχηματισμό θρόμβου.

Δ.2.1. Μελέτες

Μακροχρόνιες προοπτικές επιδημιολογικές μελέτες έχουν αναφέρει ότι σε υγιείς άντρες η δραστηριότητα του παράγοντα VII και οι συγκεντρώσεις ινωδογόνου αργότερα φάνηκε ότι ήταν υψηλότερες στα άτομα που σε επόμενο στάδιο της μελέτης εμφάνισαν καρδιαγγειακές ασθένειες. Ο παράγοντας VII σχετίστηκε συγκεκριμένα με αυξημένο κίνδυνο θανάτου από καρδιαγγειακά (348, 349). Επιπλέον, από την Northwick Park Heart Study (NPHS) φάνηκε ότι χαμηλές άλλα επίσης και υψηλές συγκεντρώσεις της αντιθρομβίνης III έχουν συσχετιστεί με αυξημένους θανάτους από στεφανιαία νόσο (189).

Τα ω-3 λιπαρά οξέα μειώνουν την συνάθροιση αιμοπεταλίων (190, 191) επιδρώντας σε μια μέτρια επιμήκυνση του χρόνου αιμορραγίας (192). Ορισμένα στοιχεία μαρτυρούν ότι τα συμπληρώματα ιχθυελαίων ίσως εντείνουν την ινωδόλυση (193). Παρόλο που η πρόσληψη ω-3 λιπαρών οξέων έχει συσχετιστεί αρνητικά με τα επίπεδα ινωδογόνου, παράγοντα VIII και παράγοντα von Willebrand (194), υπάρχουν πιο πρόσφατα στοιχεία, από την μελέτη **Coronary Artery Risk Development In Young Adults (CARDIA)**, που δείχνουν ότι δεν υπάρχει αξιοσημείωτη σχέση μεταξύ μιας συνηθισμένης κατανάλωσης ψαριού (4-

39g την ημέρα ή 0,9-4,1g ω-3 λιπαρών οξέων την ημέρα) και των θρομβοτικών παραγόντων (195). Οι **Marckmann et al** (196), επίσης, δεν βρήκαν κάποια επίδραση των ω-3 λιπαρών οξέων (0,9g/d) στα επίπεδα των παράγοντα VIII, ινωδογόνου, ενδογενούς ινωδόλυσης, β-θρομβογλοβίνης και παράγοντα von Willebrand.

Σε αντιδιαστολή, μία πρόσφατη μελέτη αναφέρει ότι σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο που λάμβαναν 5,1g/d ω-3 λιπαρών οξέων για 6 μήνες φάνηκε μείωση στον παράγοντα von Willebrand (128% έναντι 147% της ομάδας ελέγχου) και thrombomodulin (25 έναντι 33 ng/ml) (197).

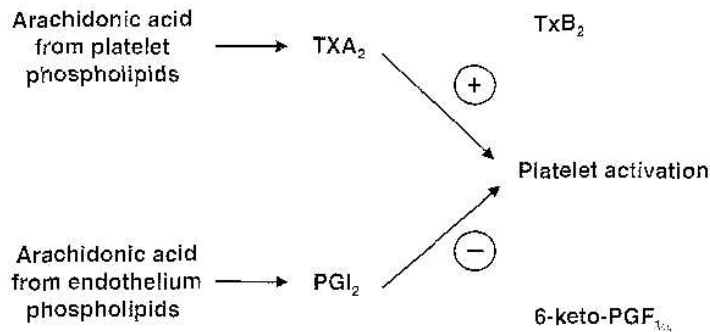
Από μελέτες πάνω σε ποντίκια, στην Αυστραλία, φαίνεται ότι η κοιλιακή ινοδογονόλυση (fibrillation) μειώνεται το ίδιο ή και ίσως πιο αποδοτικά από ότι τα ιχθυέλαια μετά από κατανάλωση ελαίου κανόλας (198). Αυτή η επίδραση μάλλον οφείλεται στο ALA, άλλα είναι απαραίτητες κι άλλες μελέτες για να ξεκαθαρίσουν αν οφείλεται άμεσα στο ALA ή σχετίζεται με μετατροπή του σε EPA και DHA.

Παρόλο που φαίνεται καθαρά ότι τα ω-3 λιπαρά οξέα δρουν ευεργετικά στην υποκινούμενη από το κολλαγόνο συσσώρευση αιμοπεταλίων (αν και επιδρούν στην αιμόσταση), τα αποτελέσματά τους στην θρόμβωση συνεχίζουν να μην είναι ξεκάθαρα. Υπάρχουν λίγα στοιχεία που προτείνουν ότι η πρόσληψη <3g ω-3 λιπαρών οξέων την ημέρα μπορεί να προκαλέσει κλινικά σημαντική αιμορραγία (64).

Δ.2.2. Πιθανοί Μηχανισμοί

Πολλοί μηχανισμοί έχουν προταθεί για να εξηγήσουν την επίδραση των λιπαρών οξέων στη συνάθροιση αιμοπεταλίων. Διαφορές στη σύνθεση των λιπαρών οξέων μπορούν να αλλάξουν το περιεχόμενο φωσφολιπιδίων των αιμοπεταλίων και του ενδοθηλίου σε αραχιδονικό οξύ. Το AA δρα ως πρόδρομη ουσία στην παραγωγή της θρομβοξανθής A_2 (TxA_2) στα αιμοπετάλια και της

προστακυκλίνης (PGI_2) στα ενδοθηλιακά κύτταρα και η ισορροπία αυτών των δύο μορίων επιδρά στην συνάθροιση αιμοπεταλίων (Εικόνα 3.10).



Εικόνα 3.10: Τα παράγωγα του αραχιδονικού οξέος επιδρούν και διαμορφώνουν την δραστηριότητα των αιμοπεταλίων (18).

Επίσης, τα λιπαρά οξέα έχει αναφερθεί ότι επιδρούν άμεσα στους TxA_2 υποδοχείς της μεμβράνης των αιμοπεταλίων. Ένας άλλος μηχανισμός είναι ότι οι διαφορές στη σύνθεση των λιπαρών οξέων μπορεί να επιδράσουν στο περιεχόμενο χοληστερόλης των μεμβρανών και συνεπώς στη ρευστότητα της αιμοπεταλιακής μεμβράνης και την δραστικότητά της (18).

Η αιμοπεταλιακή συνάθροιση έχει αναφερθεί ότι αποτελεί ένα σημαντικό δείκτη για την πρόβλεψη δεύτερου στεφανιαίου επεισοδίου (199). Παράλληλα, αυτός ο δείκτης έχει συσχετιστεί με την πλειοψηφία των καρδιακών ισχαιμικών επεισοδίων (200).

Πίνακας 3.1: Συνοπτική αναφορά των πιθανών μηχανισμών που οδηγούν σε αναστολή της συνάθροισης αιμοπεταλίων μετά από αύξηση της κατανάλωσης ω-3 λιπαρών οξέων.

Αύξηση της κατανάλωσης σε ω-3 λιπαρά οξέα.
1. Αλλαγή ισορροπίας μεταξύ TxA_2 και PGI_2 μέσω της αλλαγής στην αναλογία ω-3 προς αραχιδονικό οξύ.
2. Επίδραση στους TxA_2 υποδοχείς των αιμοπεταλίων που ρυθμίζουν την δραστηριότητά τους.
3. Μεταβολή στη σύσταση της μεμβράνης των αιμοπεταλίων σε χοληστερόλη και άρα μεταβολή της ρευστότητας και δραστικότητάς της.

E. ΕΝΔΟΘΗΛΙΟ

Παλαιότερα, το ενδοθήλιο των αγγείων θεωρούνταν μία στατική στοιβάδα κυττάρων του σώματος που έχει ρόλο ημιπερατής μεμβράνης μεταξύ του αίματος και των ιστών (201). Μόλις τις τελευταίες δεκαετίες, κάποια πειραματικά και κλινικά στοιχεία απέδειξαν ότι το ενδοθήλιο είναι ένας δραστήριος και δυναμικός ιστός που εμπλέκεται στη διατήρηση της ομοιόστασης σε υγιής και παθολογικές καταστάσεις (202). Οι κύριες λειτουργίες του ενδοθηλίου είναι να συντηρεί την κυκλοφορία και την υγρασία του αίματος, να ρυθμίζει τον αγγειακό τόνο και να συντονίζει την συγκόλληση λευκοκυττάρων και αιμοπεταλίων και την μετανάστευση λευκοκυττάρων.

Το ενδοθήλιο είναι απαραίτητο στην αιμοστατική διαδικασία συγκόλλησης και μετανάστευσης των κυττάρων, στη θρόμβωση και την ινωδόλυση. Τα ενδοθηλιακά κύτταρα εκφράζουν πάνω στην επιφάνειά τους μόρια συγκόλλησης

(Πίνακας 3.2) όπως οι E-selectin, P-selectin, intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1) και vascular cell adhesion molecular 1 (VCAM-1). Αυτά τα μόρια εμπλέκονται στην ενίσχυση των λευκοκυττάρων και την προσκόλληση αιμοπεταλίων κατά την θρόμβωση και την φλεγμονή (203). Επιπλέον, τα ενδοθηλιακά κύτταρα συνθέτουν πρωτεΐνες πλάσματος όπως ο von Willebrand παράγοντας (vWF) για την αιμοπεταλιακή συγκόλληση στην θρόμβωση και διαλυτά μόρια όπως η E-Selectin και η Thrombomodulin (TM) (202). Όταν το αγγειακό ενδοθήλιο αντιμετωπίζει ερεθίσματα φλεγμονής τότε υπόκεινται διάφορες μεταβολές συμπεριλαμβανομένων τις αλλαγές του επιθηλίου και των διαλυτών κυτταρικών μορίων προσκόλλησης και την απελευθέρωση κυτοκινών. Αυτή η διαδικασία που αποκαλείται περίοδος ενδοθηλιακής δραστηριοποίησης, προκαλείται από διάφορα ερεθίσματα φλεγμονής που συμβαίνουν στο αίμα όπως η οξειδωμένη LDL, οι ελεύθερες ρίζες, οι λιποπολυσακχαρίτες (LPS) και οι κυτοκίνες όπως ο καρκινογενετικός παράγοντας α . Υπό κανονικές συνθήκες φυσιολογίας, η ενδοθηλιακή δραστηριότητα είναι προσωρινή ενώ η διάρκειά της εξαρτάται από την παρουσία ερεθισμάτων φλεγμονής (204).

Πίνακας 3.2: Μερικά μόρια που εκφράζονται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα.

Ουσίες που εκφράζονται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα.	
E-selectin	Μόρια που αυξάνουν τη συγκόλληση αιμοπεταλίων κατά τη θρόμβωση και τη φλεγμονή.
P-selectin	
ICAM-1	
VCAM-1	
Von Willebrand (vWF)	Πρωτεΐνες πλάσματος που προωθούν την αιμοπεταλιακή συγκόλληση.
Thrombomodulin (TM)	

Πίνακας 3.3: Ερεθίσματα που προκαλούν την περίοδο ενδοθηλιακής δραστηριοποίησης.

Ερεθίσματα Φλεγμονής που προκαλούν την ενδοθηλιακή δραστηριοποίηση είναι:
Οξειδωμένη LDL
Ελεύθερες ρίζες
Λιποπολυσακχαρίτες
Κυτοκίνες

E.1. Ενδοθήλιο και Αρτηριοσκλήρυνση

Η δραστηριότητα του ενδοθηλίου παίζει έναν αναπόσπαστο ρόλο στην ανάπτυξη της αρτηριοσκλήρυνσης. Μονοκύτταρα της κυκλοφορίας έλκονται στο ενδοθήλιο από χημοκίνες (chemokines), δεσμεύονται στα μόρια προσκόλλησης, παραμένουν και μεταναστεύουν στον εσωτερικό χώρο του ενδοθηλίου. Εκεί γίνονται μακροφάγα. Μέσα στον υπενδοθηλιακό χώρο, τα μακροφάγα παραλαμβάνουν την οξειδωμένη LDL, γίνονται αφρώδη κύτταρα, και συντελούν στην ανάπτυξη της λιπώδους πλάκας στα πρώτα στάδια της αρτηριοσκλήρυνσης (205).

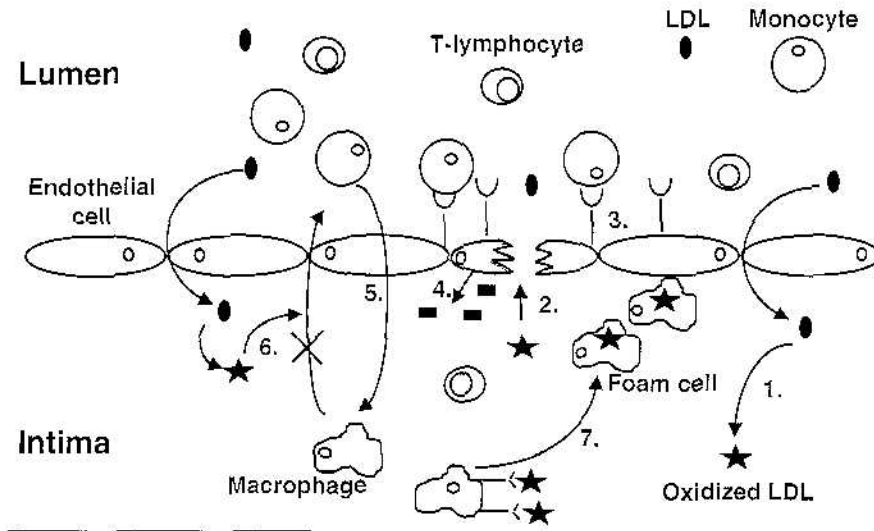
Η στοιβάδα του επιθηλίου είναι, επίσης, σημαντική για την λειτουργία των λείων μυϊκών κυττάρων, την αγγειακή ανακατασκευή και την διατήρηση του αγγειακού τόνου κατά την αγγειοδιαστολή και την αγγειοσυστολή (201). Το ενδοθήλιο συνθέτει διάφορα μόρια που είναι κρίσιμα για την αγγειοκινητική λειτουργία και που μπορούν να απελευθερωθούν σε απάντηση τοπικών μηχανικών ερεθισμάτων (π.χ. το συνεχόμενο και το παροδικό στρες), μεταβολικών καταστάσεων (π.χ. υποξεία) και διαμεσολαβητών (π.χ.

ακετυλοχολίνη) (206). Τα κύρια μεταβολικά προϊόντα που προωθούν τη αγγειοσυστολή είναι η θρομβοξάνη A_2 , η προσταγλανδίνη H_2 και η ενδοθηλίνη 1 (207). Οι προερχόμενες από το ενδοθήλιο αγγειοδιασταλτικές ουσίες είναι το νιτρικό οξύ, ο προερχόμενος από το ενδοθήλιο υπερπολωτικός παράγοντας και η προστακυκλίνη. Ο αγγειακός τόνος καθορίζεται από την ισορροπία των αγγειοδιασταλτικών και αγγειοσυστολικών ουσιών στο περιβάλλον γύρω από το ενδοθήλιο (201). Το νιτρικό οξύ ή ο προερχόμενος από το ενδοθήλιο χαλαρωτικός παράγοντας, ένα μόριο που συντίθενται από την L-αργινίνη με την δράση της συνθάσης του νιτρικού οξείδιου, είναι ο κύριος συνδυασμός που είναι υπεύθυνος για την αγγειοδιαστολή στις αρτηρίες (208). Το νιτρικό οξύ αναστέλλει την συσσώρευση αιμοπεταλίων (208), ρυθμίζει την αλληλεπίδραση ενδοθηλίου-λευκοκυττάρων αλλάζοντας την κυτταρική έκφραση μορίων προσκόλλησης και μειώνοντας την μονοκυτταρική προσχώρηση (209) και καταστέλλει τον πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών κυττάρων.

Πίνακας 3.4: Παράγοντες αγγειοσυστολής και αγγειοδιαστολής.

Παράγοντες που προκαλούν αγγειοσυστολή.	Παράγοντες που προκαλούν αγγειοδιαστολή.
Θρομβοξάνη A_2	Νιτρικό οξύ (ή προερχόμενος από το ενδοθήλιο χαλαρωτικός παράγοντας)
Προσταγλανδίνη H_2	Προερχόμενος από το ενδοθήλιο υπερπολωτικός παράγοντας
Ενδοθηλίνη 1	Προστακυκλίνη

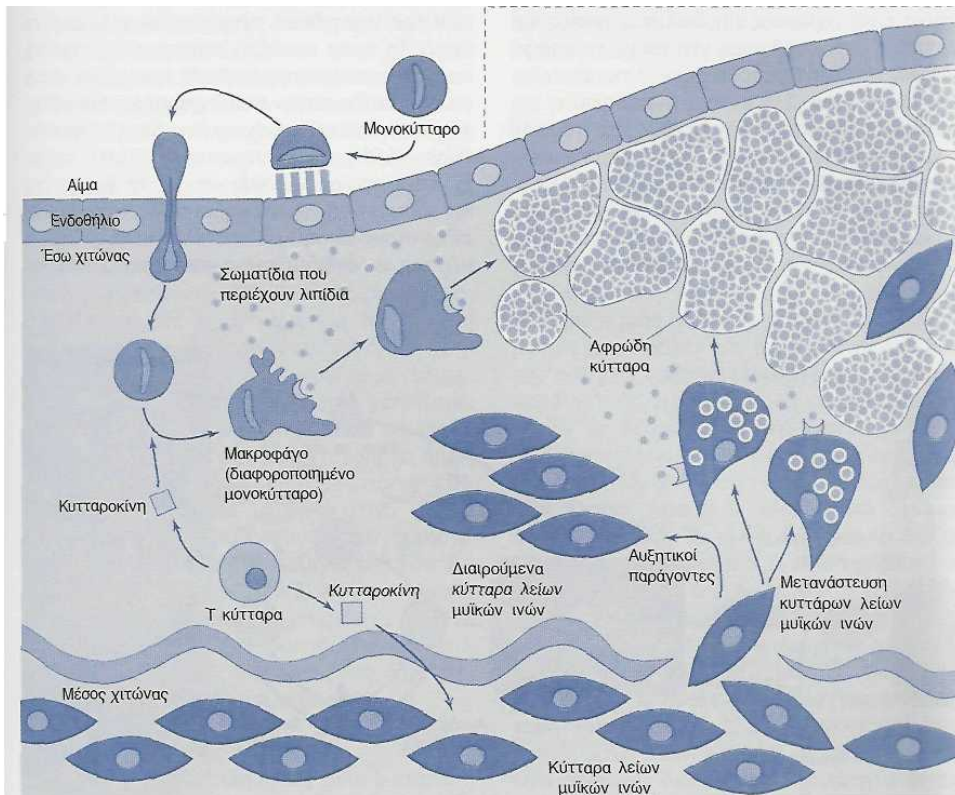
Ε.2. Σχηματισμός Αθηρωματικής Πλάκας



Εικόνα 3.11: Σχηματική απεικόνιση σχηματισμού αθηρωματικής πλάκας.

1). Η LDL εισέρχεται στην εσωτερική στοιβάδα και εκεί μπορεί να οξειδωθεί για διάφορους λόγους όπως η λιποξυγενάση. 2). Η οξειδωμένη LDL είναι κυτταροτοξική και προκαλεί βλάβη στο ενδοθήλιο, 3). η οποία έχει ως αποτέλεσμα την έκφραση γλυκοπρωτεϊνών προσκόλλησης όπου τα μονοκύτταρα και τα Τ-λεμφοκύτταρα συνδέονται. 4). Τα προσβεβλημένα ενδοθηλιακά κύτταρα εκκρίνουν χημειοτακτικούς παράγοντες οι οποίοι προκαλούν συνεχή ζήτηση σε μονοκύτταρα και Τ-λεμφοκύτταρα. 5). Τα τελευταία περνούν από τις σχισμές και τα μονοκύτταρα πιθανώς να μετατραπούν σε μακροφάγα. 6). Η οξειδωμένη LDL εμποδίζει την επιστροφή των μακροφάγων πίσω στην κυκλοφορία και τέλος 7). τα μακροφάγα απορροφούν μεγάλες ποσότητες οξειδωμένης LDL με την βοήθεια των καθαριστικών υποδοχέων και μετατρέπονται σε αφρώδη κύτταρα, τα οποία μπορεί να προβούν απευθείας στον σχηματισμό αθηρωματικών πλακών (18).

Εικόνα 3.12: Σχηματισμός αθηρωματικής πλάκας. Σε αυτή την εικόνα φαίνεται επιπλέον η συμμετοχή των λείων μυϊκών κυττάρων στη διαδικασία της αθηρωμάτωσης (210).



Ε.3. Δυσλειτουργίες Ενδοθηλίου

Παρόλο που το ενδοθήλιο των αγγείων λειτουργεί κανονικά υπό φυσιολογικές συνθήκες, διάφορες μηχανικές και φυσιολογικές καταστάσεις μπορούν να αναστατώσουν τις λειτουργίες του. Οι 2 κύριοι κλινικοί δείκτες της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας όταν αυξάνονται διατηρούν την ενδοθηλιακή δραστηριότητα και όταν εξασθενούν την εξαρτώμενη από το ενδοθήλιο

αγγειοδιαστολή. Η ενδοθηλιακή δραστηριότητα παρατηρείται από αυξημένες συγκεντρώσεις πλάσματος σε διαλυτά προσκολλητικά μόρια όπως τα ICAM-1, VCAM-1 και E- και P-σελεκτίνη, τα οποία εισέρχονται και απελευθερώνονται στο πλάσμα από το ενεργοποιημένο ενδοθήλιο και τα μακροφάγα (204). Υψηλότερες συγκεντρώσεις αυτών των διαλυτών προσκολλητικών μορίων έχουν βρεθεί σε ασθενείς με διαβήτη και υπερλιπιδαιμία και σε άτομα σε καταστάσεις φλεγμονής (211).

Επιδράσεις στην εξαρτώμενη από το ενδοθήλιο αγγειοδιαστολή μπορούν να παρατηρηθούν στα στεφανιαία αγγεία με στεφανιογραφία μετά από έγχυση ακετυλοχολίνης για να μετρηθεί η διάμετρος του αυλού του αγγείου και η αιματική ροή. Αντίθετα, αυτή η μέθοδος είναι επεμβατική και χρειάζεται πολύ χρόνο. Μια μη επεμβατική τεχνική με υπέρηχους έχει αναπτυχθεί για να μετράει την απάντηση στην αγγειοδιαστολή των κεντρικών αγγείων [(π.χ. βραχιόνια αρτηρία)] μετά από έγχυση αγωνιστών ουσιών όπως η ακετυλοχολίνη ή η σεροτονίνη ή, πιο συχνά, σε απάντηση στην αυξημένη ροή που προκαλείται από την υπεραιμία (206). Αυτή η μέθοδος, η οποία έχει πολύ καλή ικανότητα αναπαραγωγής (212), χρησιμοποιείται τώρα ευρέως σε κλινικές πειραματικές μελέτες. Οι **Anderson et al** (213), έδειξαν ότι η βραχιόνια αγγειοδιαστολική απάντηση στην αντιδραστική υπεραιμία που καθορίζεται από μια τεχνική υπέρηχων είναι στενά συνδεδεμένη με την στεφανιαία αγγειοδιαστολή ως απάντηση της ακετυλοχολίνης.

E.3.1. Ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και ανάπτυξη Στεφανιαίας Νόσου.

Ορισμένα νέα στοιχεία προτείνουν ότι αυξημένη έκφραση μορίων προσκόλλησης σε ασθενείς με καρδιαγγειακά νοσήματα παρατηρείται σε ιατροδικαστικές μελέτες, όπου βρέθηκε αυξημένη επιθηλιακή έκφραση των ICAM-1, VCAM-1 και E-σελεκτίνης σε στεφανιαίες αρτηρίες και κοιλιακές αορτές (214-216). Επακόλουθες μελέτες έδειξαν ότι οι συγκεντρώσεις πλάσματος των διαλυτών κυτταρικών μορίων προσκόλλησης είναι αυξημένες σε ασθενείς με

καρδιαγγειακά νοσήματα. Σε μία ένθετη case-control μελέτη, οι **Hwang et al** (217) βρήκαν αξιοσημείωτα περισσότερη ICAM-1 στην κυκλοφορία σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο ή αρτηριοσκλήρυνση της καρωτιδικής αρτηρίας σε σχέση με άτομα ελέγχου. Παρομοίως, οι **Morisaki et al** (218) βρήκαν αυξημένες συγκεντρώσεις ορού του ICAM-1 σε ασθενείς με ισχαιμική καρδιακή νόσο. Επιπλέον, οι **Peter et al** (219) βρήκαν ότι οι συγκεντρώσεις VCAM-1 σχετίζονται με την εμφάνιση της αρτηριοσκλήρυνσης. Οι **Ridker et al** (220) αναφέρουν ότι οι υψηλότερες συγκεντρώσεις του ICAM-1 προβλέπουν τον μελλοντικό κίνδυνο για έμφραγμα του μυοκαρδίου στην Physicians' Health Study. Διάφορες μελέτες έδειξαν αυξημένες συγκεντρώσεις των E-σελεκτίνης, ICAM-1 και VCAM-1 σε ασθενείς με διαβήτη (221-223).

Η χειροτέρευση της εξαρτώμενης από το ενδοθήλιο αγγειοδιαστολής ήταν η πρώτη που παρατηρήθηκε σε ασθενείς με καρδιαγγειακά όταν οι **Lumber et al** (224) έκαναν έγχυση ακετυλοχολίνης σε στεφανιαίες αρτηρίες και κατέγραψαν παραδόξως αγγειοσυστολή αντί για αγγειοδιαστολή και φυσιολογική χαλάρωση. Στη συνέχεια, διάφορες μελέτες επιβεβαίωσαν την χειροτέρευση της εξαρτώμενης από το ενδοθήλιο αγγειοδιαστολής σε ασθενείς με καρδιαγγειακά (212, 225, 226) και σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (227).

Οι κυριότεροι παράγοντες κινδύνου για τα καρδιαγγειακά, όπως το κάπνισμα, η υπερχοληστερολαιμία, η υπέρταση, ο διαβήτης και η υπερομοκυστεϊναιμία, έχει βρεθεί ότι όλοι προκαλούν την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία. Το κάπνισμα μειώνει την παραγωγή του νιτρικού οξειδίου και ίσως αυξάνει την εκφύλιση του ως αποτέλεσμα της αύξησης του οξειδωτικού στρες (228). Παράλληλα, οι καπνιστές τείνουν να έχουν υψηλότερες συγκεντρώσεις των ICAM-1 και της E-σελεκτίνης σχετικά με τους μη καπνιστές (229, 230). Η υπερχοληστερολαιμία μειώνει την *in vitro* παραγωγή νιτρικού οξειδίου σε ανθρώπινα ενδοθηλιακά κύτταρα (231). Η οξειδωμένη LDL τείνει να αυξήσει την έκφραση των προσκολλητικών μορίων στα κύτταρα της επιφάνειας του ενδοθηλίου, επιτρέποντας και κάνοντας αποτελεσματική την διείσδυση των

μονοκυττάρων στο υποενδοθήλιο (205). Αντιστρόφως, η HDL επιδεικνύει μία αθηροπροστατευτική δράση αναστέλλοντας την έκφραση μορίων προσκόλλησης στα ενδοθηλιακά κύτταρα όπου έχει εισβάλει κυτοκίνη (232) και αυξάνοντας τους αγωνιστές που προκαλούν αγγειοδιαστολή στις αρτηρίες (233). Ο Σακχαρώδης Διαβήτης σχετίζεται με φυσιολογικές αλλαγές που προκαλούν ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, όπως η υπερτριγλυκεριδαιμία, το μικρό μέγεθος LDL, η χαμηλή HDL, η υπέρταση και η υπεργλυκαιμία (234).

E.3.2. Θεραπείες που προτείνονται

Διάφορες φαρμακολογικές και μη στρατηγικές έχουν προταθεί για να βελτιώσουν την ενδοθηλιακή λειτουργία. Οι φαρμακολογικές στρατηγικές περιλαμβάνουν αναστολείς του ενζύμου μετατροπής της αγγειοτενσίνης, το οποίο προλαμβάνει την αδρανοποίηση της βραδυκινίνης, ενός δραστικού αγγειοδιαστολέα και μπλοκαριστή των καναλιών ασβεστίου που δουλεύει μειώνοντας την συσταλτικότητα του καρδιακού και των λείων μυών (201). Οι παράγοντες μείωσης της χοληστερόλης που συνολικά είναι γνωστοί ως στατίνες βρέθηκε ότι μειώνουν παράγοντες της φλεγμονής, όπως η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (235), και ότι βελτιώνουν την εξαρτώμενη από το ενδοθήλιο αγγειοκινητική (236). Θεραπεία ορμονικής αντικατάστασης για τις γυναίκες φάνηκε να βελτιώνει την ενδοθηλιακή λειτουργία (236), παρόλο που αυτό σχετίζεται με υψηλές συγκεντρώσεις της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (237). Η αυξημένη φυσική δραστηριότητα βελτιώνει την ενδοθηλιακή λειτουργία σε ασθενείς με Στεφανιαία νόσο (238).

E.4. ω-3 Και Ενδοθήλιο

Οι μελέτες του Πίνακα 3.5 (204) δείχνουν ότι τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα, και ειδικά το DHA, μειώνουν την έκφραση του VCAM-1 στο ενδοθήλιο και

μειώνουν τα λευκοκύτταρα της κυκλοφορίας και την προσκόλληση στο ενδοθήλιο (239-242). Μια συμπληρωματική μελέτη εστίασε στις επιδράσεις των ω-3 λιπαρών οξέων σε σχέση με την παραγωγή του νιτρικού οξειδίου. Οι **Okuda et al** (243) χρησιμοποίησαν ενδοθηλιακά κύτταρα ανθρώπινου ομφάλιου λώρου για να καθορίσουν την παραγωγή νιτρικού οξειδίου μετά από επώαση με EPA. Αυτοί βρήκαν μια αυξημένη παραγωγή νιτρικού οξειδίου 3, 10 και 30 λεπτά μετά από προσθήκη 0,3mmol EPA/L. Η μελέτη, επίσης, επεξηγεί ότι η αυξημένη παραγωγή εξαρτάται από το μονοπάτι Ca^{2+} /calmodulin.

Σε μια ενδιαφέρουσα *ex vivo* μελέτη (244) υπερχοληστερολαιμικοί ασθενείς και υποκείμενα ελέγχου έλαβαν είτε 10g κάψουλες ιχθυελαίων είτε placebo για τρεις μήνες. Πριν και μετά τους 3 μήνες της αγωγής με συμπληρώματα, έγινε βιοψία σε ένα δείγμα του δέρματος και λίπους από τους γλουτούς, αποσπάστηκε ένα μικρό αρτηριακό τμήμα και επιβλήθηκε αγγειοδιαστολή σε απάντηση στη ακετυλοχολίνη (εξαρτώμενη από το ενδοθήλιο) και στο νιτροπρωσικό (nitroprusside) (ανεξάρτητο του ενδοθηλίου). Περιφερειακές μικρές αρτηρίες από υπερχοληστερολαιμικούς ασθενείς έδειξαν αξιοσημείωτη βελτίωση στην εξαρτώμενη από το ενδοθήλιο χαλάρωση μετά από κατανάλωση ω-3 λιπαρών οξέων σε σχέση με τα υποκείμενα της ομάδας ελέγχου.

Πίνακας 3.5: In vitro μελέτες των ω-3 λιπαρών οξέων ιδιότητες της ενδοθηλιακής κυτταρικής προσκόλλησης¹

Αναφορά	Έτος	Λιπαρό οξύ και Συγκέντρωση	Μέθοδοι	Συμπεράσματα
De Caterina et al (239)	1994	DHA, EPA, oleate, και AA: 10 $\mu\text{mol/L}$	Adhesion molecule surface and mRNA expression in cytokine-stimulated HSVEC	Το DHA μείωσε το VCAM-1 των επιθηλιακών κυττάρων και την έκφραση του mRNA.
			Monocyte adhesion assays	Το DHA μείωσε την προσκόλληση μονοκυττάρων.
Weber et al (241)	1995	DHA, EPA, και AA: 20 $\mu\text{mol/L}$	Adhesion molecule surface and mRNA expression in cytokine-stimulated HUVEC	Το DHA μείωσε το VCAM-1 των επιθηλιακών κυττάρων και την έκφραση του mRNA.
			Monocyte adhesion assays	Το DHA μείωσε την προσκόλληση μονοκυττάρων.
Khalfoun et al (242)	1996	DHA, EPA, και AA: 100 mg/L	Adhesion molecule surface expression in cytokine-stimulated HUVEC	Τα DHA και EPA μείωσαν την έκφραση του VCAM-1 στα επιθηλιακά κύτταρα.
			PBL adhesion assays	Τα DHA και EPA μείωσαν την προσκόλληση των PBL.
De Caterina et al (240)	1998	DHA και ricinoleic, oleic, palmitoleic stearic, and palmitic acids: 25 $\mu\text{mol/L}$	Adhesion molecule surface and mRNA expression in cytokine-stimulated HSVEC	Το DHA μείωσε το VCAM-1 των επιθηλιακών κυττάρων και την έκφραση του mRNA.
¹ DHA, docosahexaenoic acid; EPA, eicosapentaenoic acid; AA, arachidonic acid; HSVEC, human saphenous vein endothelial cells; HUVEC, human umbilical vein endothelial cells; PBL, peripheral blood lymphocytes; VCAM-1, vascular cell adhesion molecule 1; mRNA, messenger RNA.				

Παρόλο που τα αποτελέσματα από αυτές τις *in vitro* μελέτες είναι σύμφωνα στον ισχυρισμό ότι τα ω -3 λιπαρά οξέα, και ειδικά το DHA, είναι ευνοϊκά στην ενδοθηλιακή λειτουργία, αποτελέσματα από *in vivo* μελέτες είναι λιγότερο σύμφωνα. Πέντε μελέτες εξέτασαν την συμπληρωματική αγωγή των ω -3 και μέτρησαν την ενδοθηλιακή λειτουργία (132, 197, 245-247) (Πίνακας 3.6, 204).

Πίνακας 3.6: Κλινικές μελέτες των ω-3 λιπαρών οξέων σχετικά με την ενδοθηλιακή λειτουργία¹

Αναφορά	Έτος	Study design	Υποκείμενα Μελέτης (Χαρακτηριστικά δείγματος)	Ημερήσια Δόση	Διάρκεια	Μέθοδοι	Συμπεράσματα
Fleischhauer et al (245)	1993	p, r, p-c	Ασθενείς με εγχείρηση καρδιάς (n = 14)	5 g n-3 λιπαρά οξέα	3 wk	ACH-mediated dilation of coronary arteries	Βελτίωση Αγγειοδιαστολής
Abe et al (246)	1998	p, r, p-c	Υπερτριγλυκεριδαιμικοί ασθενείς (n = 39)	4 g n-3 λιπαρά οξέα (Omacor)	6 wk, ≥7 mo	ICAM-1, VCAM-1, E-selectin	Μείωση των ICAM-1 και E-selectin μετά από ≥7 mo
Seljeflot et al (247)	1998	p, r, p-c	Καπνιστές με υπερλιπιδαιμία (n = 41)	4.8 g n-3 λιπαρά οξέα	6 wk	TM, vWF, P-selectin, E-selectin, VCAM-1	Μείωση των TM και vWF; αύξηση των VCAM-1 και E-selectin
Johansen et al (197)	1999	p, r	Ασθενείς με Στεφανιαία Νόσο (n = 54)	5.1 g n-3 λιπαρά οξέα	4 wk	TM, vWF, P-selectin, E-selectin, VCAM-1	Μείωση των TM και vWF; αύξηση των VCAM-1 και E-selectin
Goodfellow et al (132)	2000	p, r, p-c	Υπερχοληστερολαιμικοί ασθενείς (n = 30)	4 g n-3 λιπαρά οξέα	120 d	Flow-mediated dilation of brachial artery	Βελτίωση Αγγειοδιαστολής

¹p, prospective; r, randomized; p-c, placebo-controlled; TM, soluble thrombomodulin; vWF, von Willebrand factor; ACH, acetylcholine; ICAM-1, intercellular adhesion molecule 1; VCAM-1, vascular cell adhesion molecule 1.

Οι **Abe et al** (246) κοίταξαν στις συγκεντρώσεις πλάσματος των διαλυτών μορίων προσκόλλησης σε υπερτριγλυκεριδαιμικούς και διαβητικούς ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκαν 4g εξευγενισμένα συμπληρώματα ω-3 λιπαρών οξέων την ημέρα για 2 περιόδους. Σε γενικές γραμμές, οι υπερτριγλυκεριδαιμικοί ασθενείς είχαν υψηλότερες συγκεντρώσεις των ICAM-1, VCAM-1 και της E-σελεκτίνης από τα άτομα της ομάδας ελέγχου. Οι συγγραφείς δεν βρήκαν κάποια μείωση στα διαλυτά προσκολλητικά μόρια μετά από 6 εβδομάδες στους ασθενείς που λάμβαναν ω-3 λιπαρά οξέα άλλα βρήκαν αξιοσημείωτη μείωση στο ICAM-1 της τάξης του 9+/-3,4% και της E-σελεκτίνης της τάξης του 16+/-3,2% μετά από 7 μήνες. Με ενδιαφέρον φαίνεται ότι ασθενείς με διαβήτη εμφάνισαν την μεγαλύτερη μείωση στον διαλυτό προσκολλητικό παράγοντα μετά από κατανάλωση συμπληρωμάτων ω-3 λιπαρών οξέων.

Σύμφωνα με τους Abe et al (246) τα ω-3 λιπαρά οξέα		
↓ ICAM-1	↓ E-selectin	↓ VCAM-1 (σε διαβητικούς)

Οι **Seljeflot et al** (247) αποτίμησαν την επίδραση της συμπληρωματικής αγωγής με 4,8g ω-3 λιπαρών οξέων την ημέρα, σε άντρες καπνιστές με υπερλιπιδαιμία (n=41) για 6 εβδομάδες, πάνω σε διαλυτά μόρια προσκόλλησης και στη μεταβλητότητα της αιμόστασης. Αυτοί βρήκαν ότι η συμπληρωματική αγωγή με ω-3 λιπαρά οξέα προκάλεσε αξιοσημείωτη μείωση στους vWF και TM άλλα αύξηση σε ICAM-1 και E-σελεκτίνη.

Σύμφωνα με τους Seljeflot et al (247) τα ω-3 λιπαρά οξέα			
↓ vWF	↓ TM	↑ ICAM-1	↑ E-selectin

Σε επακόλουθη μελέτη οι **Johansen et al** (197) εξετάζουν τις επιδράσεις των ω-3 λιπαρών οξέων σε αιμοστατικούς και δείκτες φλεγμονής σε 54 ασθενείς που ήταν καταγεγραμμένοι στη CART (Coronary Angioplasty Restenosis Trial). Σε αυτούς τους ασθενείς έγινε δερματική (transluminal) στεφανιαία αγγειοπλαστική η οποία ακολουθήθηκε από 5,1g ω-3 λιπαρών οξέων την ημέρα (ομάδα 1) ή placebo (καλαμποκέλαιο, ομάδα 2) για 6 μήνες. Για ακόμη 4 εβδομάδες (περίοδος μελέτης), και οι δύο ομάδες έλαβαν 5,1g/d ω-3 λιπαρά οξέα. Σε γενικές γραμμές, η ομάδα 1 είχε αξιοσημείωτη μείωση στις συγκεντρώσεις των vWF και TM και υψηλότερες συγκεντρώσεις στον VCAM-1 και την E-σελεκτίνη σε σχέση με την ομάδα 2. Μετά από 4 εβδομάδες συμπληρωματικής αγωγής και στις 2 ομάδες, μειώθηκαν αξιοσημείωτα οι συγκεντρώσεις των TM και του αντιγόνου ενεργοποιητή-πλασμινογόνου τύπου-ιστού (tissue-type plasminogen activator antigen) στην ομάδα 2, όπου οι συγκεντρώσεις των VCAM-1 και της E-σελεκτίνης αυξήθηκαν αξιοσημείωτα. Οι αλλαγές σε αυτούς τους δείκτες ήταν μεγαλύτερες στη δεύτερη παρά στην πρώτη ομάδα.

Σύμφωνα με τους Johansen et al (197) τα ω-3 λιπαρά οξέα			
↓ vWF	↓ TM	↑ VCAM-1	↑ E-selectin

Αυτά τα αποτελέσματα έρχονται σε αντίθεση με τα αποτελέσματα των in vitro μελετών που αναφέρθηκαν, και τα οποία δείχνουν καθαρά ότι τα ω-3 λιπαρά οξέα μειώνουν την έκφραση εισβαλόμενων από κυτοκίνες προσκολλητικών μορίων. Οι **Johansen et al** (197) εξήγησαν τα αυξημένα μόρια προσκόλλησης σχετικά με τα συμπληρώματα ω-3 λιπαρών οξέων για το αυξημένο οξειδωτικό στρες επειδή παρατήρησαν υψηλότερα επίπεδα από υπεροξειδία λιπιδίων στην πρώτη ομάδα σε σχέση με την δεύτερη ομάδα, όπως μετρήθηκαν από τη θειοβαρβιτουρικό οξύ-αντιδρώσα ουσία του ορού (thiobarbituric acid-reactive substances, TBARS), η οποία, επίσης, αυξήθηκε στην δεύτερη ομάδα κατά την

τέταρτη εβδομάδα χορήγησης συμπληρωμάτων ιχθυελαίων. Παράλληλα, οι συγκεντρώσεις της βιταμίνης E του ορού μειώθηκαν μετά από χορήγηση συμπληρωμάτων ιχθυελαίων και στις δύο ομάδες, παρόλο που η κάθε κάψουλα περιείχε 4mg βιταμίνης E. Είναι πιθανό ότι η κατανάλωση αντιοξειδωτικών αυξήθηκε ως αποτέλεσμα των αυξημένων επιπέδων της οξείδωσης μετά από χορήγηση συμπληρωμάτων ω-3 λιπαρών οξέων. Υπάρχουν κάποια στοιχεία σύμφωνα με τα οποία τα υψηλά συγκεντρωμένα ω-3 λιπαρά οξέα σε ιχθυέλαια ίσως είναι επιρρεπή σε υπεροξείδωση (248), η οποία μπορεί να διεγείρει την έκφραση μορίων προσκόλλησης από ενδοθηλιακά κύτταρα. Έτσι, οι **Johansen et al** (197) πρότειναν ότι μία υψηλή δόση ιχθυελαίων χωρίς την απαραίτητη αντιοξειδωτική προστασία ίσως πυροδοτήσει απαντήσεις προ-φλεγμονής και αρνητικές επιδράσεις στην λειτουργία του ενδοθηλίου.

Αντίθετα, η ασυμφωνία στις *in vivo* μελέτες ίσως οφείλεται στις μεθοδολογικές διαφορές, όπως ποικίλη διάρκεια χρόνου των μελετών και διαφορετικοί πληθυσμοί. Οι **Seljeflot et al** (247) μελέτησαν τις επιδράσεις της χορήγησης συμπληρωμάτων για 6 εβδομάδες ενώ η περίοδος της μελέτης των **Johansen et al** (197) ήταν μόνο 4 εβδομάδες. Στην **Abe et al** μελέτη (246), δεν υπήρξε κάποια αλλαγή στις συγκεντρώσεις των διαλυτών προσκολλητικών μορίων σε 6 εβδομάδες άλλα υπήρξε αξιοσημείωτη μείωση μετά από 7 μήνες.

Οι τρεις μελέτες, επίσης, μελέτησαν διαφορετικούς πληθυσμούς ασθενών. Στην μελέτη των **Seljeflot et al** (247) συμπεριλαμβάνονταν άντρες καπνιστές με υπερλιπιδαιμία και σε αυτή των **Johansen et al** (197) υπήρχαν ασθενείς με προχωρημένη στεφανιαία νόσο και στη μελέτη των **Abe et al** (246) συμμετείχαν ασθενείς με σοβαρή υπερτριγλυκεριδαιμία με το περίπου 30% να είναι διαβητικοί. Στην τελευταία μελέτη, η μακροπρόθεσμη μείωση της E-σελεκτίνης ήταν περισσότερο εμφανής σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη σε σχέση με αυτού που δεν είχαν και η μείωση στη συγκέντρωση του VCAM-1 παρατηρήθηκε μόνο σε διαβητικούς, κάτι που προτείνει ότι τα ιχθυέλαια είναι σημαντικά στην αλλαγή της

δραστηριότητας των ενδοθηλιακών κυττάρων σε υπερτριγλυκεριδαιμικούς και διαβητικούς ασθενείς.

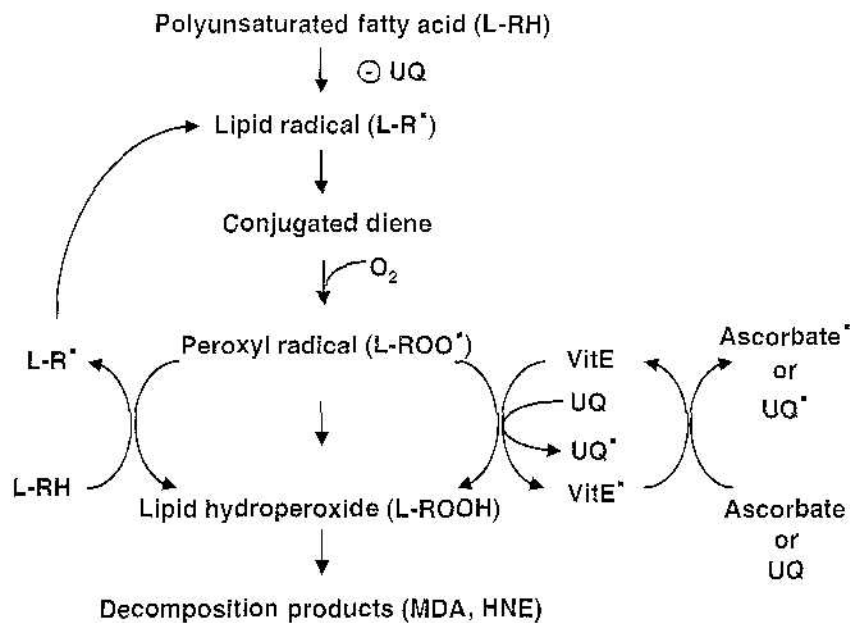
Παρόλα αυτά, οι **Seljeflot et al** (247) και **Johansen et al** (197) βρήκαν ότι τα ω-3 λιπαρά οξέα μειώνουν τις συγκεντρώσεις των vWF, TM και του αντιγόνου ενεργοποιητή-πλασμινογόνου τύπου-ιστού (tissue-type plasminogen activator antigen). Όλοι αυτοί οι παράγοντες είναι αιμοστατικοί δείκτες που σχετίζονται με βλαπτική ενδοθηλιακή λειτουργία ενώ αυξημένες συγκεντρώσεις κυκλοφορίας αυτών των παραγόντων βρέθηκε σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο (249). Οι φαινομενικά παράδοξες επιδράσεις των ω-3 λιπαρών οξέων στους αιμοστατικούς και δείκτες φλεγμονής που παρατηρούνται σε αυτές τις μελέτες απαιτούν περαιτέρω έρευνα (204).

Δύο μελέτες εξέτασαν τις επιδράσεις της χορήγησης συμπληρωμάτων ω-3 λιπαρών οξέων στην εξαρτώμενη από το ενδοθήλιο αγγειοκινητική λειτουργία. Στη μία, οι **Fleischhauer et al** (245) καθορίζουν τις επιδράσεις της διατροφικής συμπλήρωσης με 5g EPA και DHA στη βασισμένη στο ενδοθήλιο απάντηση αγγειοδιαστολής των στεφανιαίων αρτηριών στην διαστεφανιαία έγχυση ακετυλοχολίνης σε καρδιακό μόσχευμα παραληπτών. Μετά από 3 εβδομάδες θεραπείας, ασθενείς που έλαβαν ιχθυέλαια βελτίωσαν την απάντηση στην αγγειοδιαστολή σε φυσιολογικά επίπεδα σε σχέση με άτομα στην ομάδα ελέγχου. Στην άλλη μελέτη, οι **Goodfellow et al** (132) έβαλαν τυχαία 30 υπερχοληστερολαιμικούς ασθενείς σε μία ομάδα θεραπείας που τους χορηγούνταν 4g/d ω-3 λιπαρά οξέα ή σε μία ομάδα placebo. Σε γενικές γραμμές, οι υπερχοληστερολαιμικοί ασθενείς έδειχναν χειρότερη βασισμένη στο ενδοθήλιο αγγειοδιαστολή συγκριτικά με υγιή άτομα. Μετά από 4 μήνες θεραπείας, οι ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε η συμπληρωματική θεραπεία είχαν αξιοσημείωτα βελτιωμένη αγγειοδιαστολή βασισμένη στο ενδοθήλιο συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου.

Οι μηχανισμοί με τους οποίους τα ω -3 λιπαρά οξέα επιδρούν στο επιθήλιο είναι ακόμα υπό έρευνα. Είναι γνωστό ότι τα ω -3 λιπαρά οξέα πρέπει να είναι ενσωματωμένα στα κυτταρικά φωσφολιπίδια για να δράσουν (239). Αυτή η ενσωμάτωση έχει ως αποτέλεσμα μια υποδεέστερη μείωση των ω -6 λιπαρών οξέων στα φωσφολιπίδια (131), προτείνοντας ότι ένας συγκεκριμένος λόγος ω -3 προς ω -6 είναι σημαντικός στη μείωση της ενδοθηλιακής λειτουργίας. Αυτό, επίσης, δείχνει ότι η μείωση που προκαλούν τα ω -3 λιπαρά οξέα στην έκφραση των προσκολλητικών μορίων από τα επιθηλιακά κύτταρα ίσως οφείλεται στη ρύθμιση του επιπέδου μεταγραφής, δεδομένου ότι μειώνονται τα κυτταρικά επίπεδα mRNA των προσκολλητικών μορίων μετά από επώαση με ω -3 λιπαρά οξέα (240).

E. 5. ΟΞΕΙΔΩΣΗ ΤΗΣ LDL

Η οξείδωση της LDL είναι μια διαδικασία που καθοδηγείται από μία ελεύθερη ρίζα που μπορεί να πυροδοτήσει μια σειρά από αντιδράσεις (Εικόνα 3.14).



Εικόνα 3.14: Σχηματική απεικόνιση της οξειδωσης των λιπών. Τα PUFA μετατρέπονται σε ελεύθερες ρίζες, διαδικασία η οποία μπορεί να ανασταλεί, για παράδειγμα, από ubiquinol-10 (UQ). Μετά από μια μοριακή ανακατανομή η ρίζα λιπιδίου γίνεται L-ROO^{*}. Τα υψηλής δραστηρότητας μόρια μπορούν να προσβάλουν άλλα PUFA και έτσι να ξεκινήσουν μια αλυσιδωτή αντίδραση. Η βιταμίνη E και το ubiquinol, αντίθετα, καθαρίζουν τις ελεύθερες ρίζες και έτσι σπάνε την αλυσιδωτή αντίδραση. Η βιταμίνη E μπορεί να αναγεννηθεί μέσω της βιταμίνης C ή του ubiquinol-10 (18).

E.6. ω-3 και οξείδωση LDL

Μερικές μελέτες δείχνουν ότι τα ω-3 λιπαρά οξέα ίσως αυξάνουν την επιδεκτικότητα της LDL-χοληστερόλης στην οξείδωση (250, 251) όμως άλλες όχι (252-254). Το αν η in vivo οξειδωτική ικανότητα της LDL επηρεάζεται από τα ω-3 λιπαρά οξέα και, εάν ισχύει αυτό, τι κλινικές επιπλοκές παρατηρούνται είναι ζητήματα που περιμένουν να τεκμηριωθούν. Έτσι, δεν γίνεται να εξαχθούν συμπεράσματα για την φροντίδα των ω-3 λιπαρών οξέων σε αυτή τη διαδικασία (64).

E.7. Υπέρταση και ω-3

Τα ω-3 λιπαρά οξέα φαίνεται να έχουν μία μικρή, δοσο-εξαρτώμενη, υποτασική επίδραση η οποία φαίνεται να εξαρτάται από τον βαθμό της υπάρχουσας υπέρτασης (255). Σε μια μετα-ανάλυση των **Morris et al** (256), βρέθηκε μία αξιοσημείωτη μείωση στην πίεση του αίματος από -3.4/-2 mmHg σε μελέτες με υπερτασικούς ασθενείς που κατανάλωναν 5,6g/d ω-3 λιπαρά οξέα. Επιπλέον, οι **Appel et al** (257) βρήκαν ότι η αρτηριακή πίεση μειώνεται κατά –

5,5/-3,5 mmHg, σε μελέτες υπερτασικών που δεν λάμβαναν θεραπεία, δίνοντας >3 γραμμάρια ω-3 λιπαρών οξέων. Τα DHA δείχνουν να είναι πιο ευεργετικά από τα EPA στην μείωση της αρτηριακής πίεσης (258). Παρόλα αυτά η δράση των ω-3 λιπαρών οξέων στην υπέρταση μπορεί να θεωρηθεί περιορισμένη αφού απαιτούνται μεγάλες ποσότητες για μικρό αποτέλεσμα ενώ παράλληλα υπάρχει φαρμακευτική αγωγή και άλλοι πιο δραστικοί διατροφικοί παράγοντες (64).

Οι **Goode et al** (259) έδειξαν ότι η διεγερμένη από την ακετυλοχολίνη χαλάρωση των μικρών αρτηριών που βρέθηκε σε υπερχοληστερολαιμικούς ασθενείς βελτιώθηκε σημαντικά μετά από τρίμηνη χορήγηση τριών γραμμαρίων την ημέρα συμπληρωμάτων EPA+DHA. Επίσης, η χορήγηση συμπληρωμάτων έχει φανεί να βελτιώνει την ενδοθηλιακή λειτουργία (260) και να αυξάνει την ενδοτικότητα των αρτηριών (109). Αυτά τα αποτελέσματα ίσως είναι δευτερεύοντα της ικανότητας των ιχθυελαίων να διεγείρουν την παραγωγή νιτρικού οξειδίου (261) και ίσως είναι ο μηχανισμός με τον οποίο τα ιχθυέλαια ασκούν υποτασική δράση.

ΣΤ. Ω-3 ΚΑΙ ΑΡΡΥΘΜΙΕΣ

ΣΤ.1. Μελέτες

Η πιθανότητα ότι τα ω-3 λιπαρά οξέα (συμπεριλαμβανομένου του α-λινολενικού) ίσως μειώνουν τον κίνδυνο του αιφνίδιου θανάτου βασίζεται στα στοιχεία από μία προοπτική συμπληρωματική μελέτη (56), μία case-control study (262) και από 4 προοπτικές διατροφικές επεμβατικές μελέτες (70, 72, 89, 263). Επίσης στις μελέτες των **McLennan** (198), **Charnock** (264) και **McLennan et al** (265) φαίνεται ότι τα ω-3 λιπαρά οξέα, περισσότερο από τα ω-6 λιπαρά οξέα, μπορούν να προλάβουν τη θανατηφόρα κοιλιακή αρρυθμία που προκαλείται από ισχαιμία σε πειράματα πάνω σε ζώα.

Στην μελέτη από τους **Burr et al** (70) και **Lorgeril et al** (89, 266) φαίνεται καθαρά ότι στη δευτερογενή πρόληψη της στεφανιαίας νόσου η αύξηση στην πρόσληψη ιχθυελαίων (από ψάρια ή συμπληρώματα) (70) και η αύξηση του ALA στην διατροφή (89, 266) μειώνουν σημαντικά τα περιστατικά αιφνίδιου θανάτου [κατά 29% (28), κατά 70% μετά από 2 χρόνια follow up (89) και 37% μετά από 5 χρόνια follow up (266)]. Η πρόσληψη του EPA στην μελέτη από τον **Burr** ήταν 0,3 και 0,1g/d στην πειραματική και την ομάδα ελέγχου αντίστοιχα. Η πρόσληψη του ALA στην άλλη μελέτη ήταν 2 και 0,6g/d για την επεμβατική και την ομάδα ελέγχου αντίστοιχα. Και στις δύο μελέτες δεν υπήρξαν μεταβολές στις συγκεντρώσεις λιπιδίων του αίματος και έτσι προτείνουν ότι οι ευεργετικές ιδιότητες των ω-3 λιπαρών οξέων οφείλονται σε αντιθρομβωτική και αντιαρρυθμική δράση (95).

Η επεμβατική μελέτη των **Sellmayer et al** (267) και **Christensen et al** (268) δείχνει μία μείωση στον ρυθμό των VCPs και η case-control μελέτη από τους **Siscovick et al** (262) αναφέρει μία αντίστροφη σχέση μεταξύ κατανάλωσης ψαριού και αιφνίδιου θανάτου, προβάλλοντας νέα στοιχεία για τις αντι-αρρυθμικές ιδιότητες των ιχθυελαίων.

Μια μελέτη που σύγκρινε την σύνθεση σε λιπαρά οξέα των εστέρων χοληστερόλης του πλάσματος σε υποκείμενα σε Κρήτη, Ελλάδα και Zutphen, Κάτω Χώρες, αναφέρει ότι οι Κρητικοί είχαν υψηλότερες συγκεντρώσεις σε 18:1ω-9, πολύ χαμηλότερες συγκεντρώσεις LA και μη απροσδόκητα υψηλές συγκεντρώσεις ALA (269). Το ALA στην κρητική διαίτα προέρχεται από το χόρτο purslane (αντράκλα), τα καρύδια και άλλα άγρια πράσινα φυλλώδη φυτά. Παρομοίως, ο πληθυσμός του νησιού της Kohama, της Ιαπωνίας, που έχει το μεγαλύτερο προσδόκητο επιβίωσης στον κόσμο και τον χαμηλότερο ρυθμό θνησιμότητας από στεφανιαία νόσο, εμφάνισαν υψηλές συγκεντρώσεις ALA πλάσματος (270). Στην Ιαπωνία οι διατροφικές πηγές του ALA είναι κυρίως το λάδι κανόλας (35% της συνολικής κατανάλωσης λαδιού) και σογιέλαιο. Έτσι, δύο

πληθυσμοί που φαίνεται να έχουν τα μεγαλύτερα προσδόκητα επιβίωσης του κόσμου (Ιάπωνες και Κρητικοί) και οι δύο εμφανίζουν υψηλές προσλήψεις από ALA. Ο διατροφικός λόγος του LA προς ALA στην de Lorgeril trial ήταν 4:1. αυτός ο λόγος επιτρέπει τις διαδικασίες αποκορεσμού και επιμήκυνσης του ALA προς 20:5ω-3, όπως φαίνεται από τους **Indu και Ghafoorunissa** (271).

ΣΤ.2. Πιθανοί μηχανισμοί

Προτεινόμενοι μηχανισμοί που εξηγούν αυτές τις παρατηρήσεις δεν βασίζονται στα λιπίδια ή στην μείωση της αρτηριακής πίεσης ή σε αντιθρομβωτικούς παράγοντες, άλλα σε πρωτοφανής σταθεροποιητικούς παράγοντες των ω-3 λιπαρών οξέων στο ίδιο το μυοκάρδιο. Στοιχεία για αυτήν την άμεση επίδραση έρχονται από πολλές παρατηρήσεις. Αρχικά, η αυξημένη ποικιλία καρδιακού ρυθμού σε εμφραγματίες ασθενείς έχει συσχετιστεί με κατανάλωση μιας μερίδας ψαριού την εβδομάδα (272) ή συμπληρώματος ιχθυελαίου (4,3g/d ω-3 λιπαρών οξέων) (273). Αυξήσεις σε αυτή την παράμετρο προβλέπουν μειωμένο κίνδυνο θνησιμότητας όσο αφορά τα περιστατικά αρρυθμίας σε μετα-εμφραγματίες ασθενείς. Τα EPA και DHA, επίσης, έχει φανεί ότι μειώνουν τον καρδιακό ρυθμό ηρεμίας και αυξάνουν την χωρητικότητα της αριστερής κοιλίας (274). Πειράματα σε ζώα και κυτταρικές μελέτες έχουν δείξει ότι τα ιχθυέλαια έχουν ισχυρή αντι-αρρυθμική δράση. Για παράδειγμα, από μελέτες σε ποντίκια (275) και σε σκύλους (276, 277) φάνηκε ότι η προ-θεραπεία με ω-3 λιπαρά οξέα μειώνει την ζημιά του καρδιακού ιστού και προλαβαίνει την ανάπτυξη κοιλιακών δυσρυθμιών όταν συμβαίνει καρδιακό επεισόδιο. Παρόμοιες παρατηρήσεις υπήρξαν και σε γάτες που τους χορηγήθηκε ιχθυέλαιο και οι οποίες φάνηκε να προστατεύονται από εγκεφαλική ζημιά μετά από εγκεφαλικό επεισόδιο (278).

Η in vitro επαγωγή με ταχυαρρυθμίες, σε καλλιέργεια κοιλιακών μυοκυττάρων νεογνώντων ποντικών από διάφορους φαρμακολογικούς

παράγοντες (όπως σουαμπαΐνη), φάνηκε να μπορεί να προληφθεί ή να αναστραφεί με χορήγηση ω-3 λιπαρών οξέων στην μέτρια καλλιέργεια [reviewed by **Kang and Leaf** (279)]. Αυτό φαίνεται να αφορά την ικανότητα των ω-3 λιπαρών οξέων να προλαμβάνουν την υπερφόρτωση ασβεστίου συγκρατώντας την δραστηριότητα των καναλιών ασβεστίου τύπου L κατά την διάρκεια περιόδων στρες (168) και να αυξάνουν την δραστηριότητα της καρδιακής μικροσωμικής $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$ -ATPάσης (274). Επιπλέον, τα ω-3 λιπαρά οξέα είναι ισχυροί αναστολείς των τασεο-υποδοχέων καναλιών Νατρίου σε καλλιέργεια νεογέννητων καρδιακών μυοκυττάρων, τα οποία ίσως συνεισφέρουν στη μείωση της αρρυθμίας (279).

Z. Ω-3 ΚΑΙ ΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ

Έχει προταθεί ότι τα ω-3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα ίσως παρέχουν προστατευτικό ρόλο εναντίον της προερχόμενης από τη διατροφή αντίστασης στην ινσουλίνη (280-282). Αντικατάσταση ενός μικρού τμήματος (6-11%) των λιπαρών οξέων σε μια δίαιτα υψηλή σε λάδι από σπόρους κάρδαμου (safflower oil) με μακράς αλύσου ω-3 λιπαρά οξέα από ιχθυέλαια προλαμβάνει την συνάθροιση τριγλυκεριδίων ενδομυϊκά και την ανάπτυξη ινσουλινοανοχής που παρατηρείται σε σχέση με την κατανάλωση μιας δίαιτας πολύ υψηλής σε καρδαμέλαιο (59% των θερμίδων) (283, 284).

Σε ποντίκια με αντίσταση στην ινσουλίνη, η πρόσληψη ιχθυελαίων για 6 εβδομάδες διόρθωσε την ανασταλτική επίδραση της υψηλής-σουρκόζης/ υψηλού-λίπους πρόσληψης στη δράση της ινσουλίνης (285). Σε αυτή τη μελέτη, λιποκύτταρα από ποντίκια ταϊσμένα με ιχθυέλαια, συγκριτικά με αυτά που τους χορηγήθηκε καλαμποκέλαιο, εμφάνιζαν σημαντικά υψηλότερο ρυθμό ικανότητας της ινσουλίνης να προωθεί τη μεταφορά της γλυκόζης, οξείδωση και ενσωμάτωση σε συνολικά λιπίδια που είναι θετικά συνδεδεμένα με τον δείκτη αποκορεσμού των λιπαρών οξέων στη μεμβράνη των λιποκυττάρων. Οι **Podolin et al** (282) ανέφεραν ότι η αντίσταση στην ινσουλίνη που παρουσιάζεται στα ποντίκια με

χορήγηση δίαιτας υψηλής σε σουρκόζη μπορεί να προληφθεί προσθέτοντας 6% ιχθυέλαια στη δίαιτα.

Πρόσφατα στοιχεία από ανθρώπινες μελέτες υποδηλώνουν ότι ο βαθμός της αντίστασης στην ινσουλίνη είναι αρνητικά συσχετισμένος με το ποσοστό του 22:6ω-3 (DHA) στα φωσφολιπίδια του σκελετικού μυός (286). Αντίθετα, μακροπρόθεσμα και ωφέλημα χαρακτηριστικά για τη δράση των ω-3 λιπαρών οξέων στη δραστηριότητα της ινσουλίνης δεν έχουν παρατηρηθεί ομόφωνα. Οι **Ezaki et al** (287) ανέφεραν μία μικρή αύξηση στην λήψη γλυκόζης ως προώθηση από την ινσουλίνη άλλα και στη διανομή του μεταφορέα της γλυκόζης ακολουθώντας μικρές διανομές (1^η εβδομάδα) του μεριδίου του καρδαμέλαιου σε μια υψηλή σε λίπος δίαιτα με ιχθυέλαιο. Αντίθετα, αυτό το αποτέλεσμα είναι παροδικό για όσο παρέχονται ιχθυέλαια (4 εβδομάδες) επιδρά στα επίπεδα της αντίστασης στην ινσουλίνη και της μεγέθυνσης του λιπώδους ιστού συγκρίνοντας με τα αποτελέσματα που παρατηρήθηκαν για το καρδαμέλαιο. Επιπλέον, μερικές μελέτες σε ανθρώπους προτείνουν ότι τα ιχθυέλαια επιβαρύνουν τον ήδη υπάρχον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (288).

Η. Ω-3 ΛΙΠΑΡΑ ΟΞΕΑ ΚΑΙ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΤΥΠΟΥ 2 → ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΜΕΣΩ ΤΟΥ PPAR α

Ένα από τα πρώτα βήματα της συμμετοχής των ω-3 λιπαρών οξέων στο μεταβολισμό για παραγωγή ενέργειας εμπλέκεται στην άμεση μείωση της παραγωγής του ηπατικού μαλονυλ-συνενζύμου A (CoA) (289). Το Μαλονυλ-CoA είναι ένας αρνητικός παράγοντας στο μεταβολισμό της καρνιτίνης μεταφορέα του παλμιτοϊλικού (palmitoyltransferase) (290). Συνεπώς, μέτρια μείωση των πολυακόρεστων λιπαρών οξέων από το ηπατικό ένζυμο μαλονυλ-CoA ευνοεί την είσοδο των λιπαρών οξέων στα μιτοχόνδρια και τα περοξειδιοσώματα και τείνει να προάγει την οξειδωση των λιπαρών οξέων (290). Εάν τα πολυακόρεστα λιπαρά

οξέα περιορίζουν τα επίπεδα μαλονυλ-CoA στους σκελετικούς μυς και στην καρδιά συνεχίζει να μην είναι τεκμηριωμένο, αλλά ένας τέτοιος μηχανισμός θα ήταν σύμφωνος με τους υψηλούς ρυθμούς οξείδωσης του λίπους που παρατηρούνται σε ανθρώπους και ζώα στους οποίους χορηγείται δίαιτα υψηλή σε πολυακόρεστα λιπαρά οξέα (291, 292).

Η μείωση στο ηπατικό μαλονυλ-CoA είναι παράλληλη με μία εξαρτώμενη από τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα παρεμβολή στην γονιδιακή έκφραση πρωτεϊνών που εμπλέκονται στην οξείδωση των λιπαρών οξέων και την κετονογένεση (148, 150, 153). Αυτές οι αλλαγές στη μεταγραφή των γονιδίων συμβαίνουν τόσο γρήγορα ώστε δεν εξηγούνται απλά αλλάζοντας το ορμονικό σήμα στο οποίο οφείλονται οι τροποποιήσεις στο περιβάλλον των λιπιδίων της μεμβράνης. Επιπλέον, οι αλλαγές είναι πιο συνεπής με την ιδέα ότι τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα ρυθμίζουν απευθείας την δραστηριότητα ή συγκέντρωση ενός πυρηνικού μεταγραφικού παράγοντα.

Το 1990, το PPAR α , ένας καινοφανής παράγοντας μεταγραφής που ρυθμίζεται από λιπίδια, κλωνοποιήθηκε (293). Ο PPAR α είναι ένα μέλος της υπερ-οικογένειας των υποδοχέων των στεροειδών, και όπως τα υπόλοιπα στεροειδή, αυτό καταλαμβάνει μία DNA-θέση πρόσδεσης και έναν κύριο υποκαταστάτη (153, 154, 293). Η αλληλεπίδραση του PPAR α με την θέση αναγνώρισής του στο DNA προωθείται σημαντικά από υποκαταστάτες όπως τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα (294, 295).

Γενικά, η δραστηριότητα του PPAR α τείνει στην επαγωγή διάφορων ηπατικών, καρδιακών και σκελετικών μυϊκών γονιδίων τα οποία είναι υπεύθυνα για την κωδικοποίηση των πρωτεϊνών που εμπλέκονται στην μεταφορά, οξείδωση και θερμογένεση των λιπιδίων (όπως, η παλμιτολ-τρανσφεράση της καρνιτίνης, η περοξειδισομαλ-ακυλ-CoA οξειδάση και η αποσυνδεδεμένη πρωτεΐνη-3 (148, 296, 297).

Τα ω -3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα είναι πιο δραστικά από τα ω -6 λιπαρά οξέα ως *in vivo* ενεργοποιητές του PPAR α (291, 292, 298, 299), άλλα κανένα δεν

είναι ισχυρός ενεργοποιητής του PPARα. Αντίθετα, οι μεταβολίτες των πολυακόρεστων λιπαρών οξέων όπως τα εικοσανοειδή ή τα οξειδωμένα λιπαρά οξέα έχουν μία με δύο φορές μεγαλύτερη σχέση με το PPARα και συνεπώς είναι πολύ πιο δραστικά στους μεταγραφικούς ενεργοποιητές του PPARα-εξαρτώμενου γονιδίου (300).

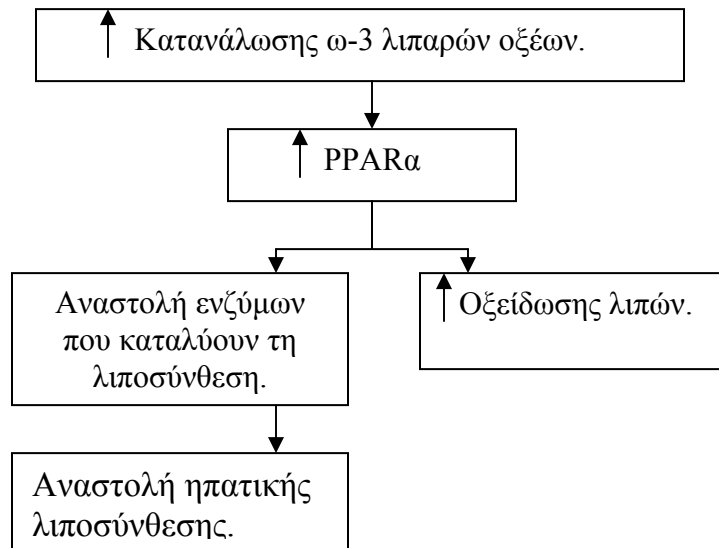
Η σημασία του PPARα στην συνολική αιμόσταση της γλυκόζης και των λιπαρών οξέων έχει ξεκάθαρα διευκρινιστεί σε PPARα ποντικών σε κατάσταση knockout (150, 301). Επειδή από το PPARα ποντικών λείπει η ικανότητα να αυξάνονται οι ρυθμοί της οξείδωσης λιπαρών οξέων κατά τη διάρκεια νηστείας, αυτά αναπτύσσουν χαρακτηριστικά από ξεκίνημα διαβήτη, συμπεριλαμβανομένων των λιπαρών του ήπατος, αυξάνοντας τη συγκέντρωση τριγλυκεριδίων του αίματος και την υπεργλυκαιμία (301). Η αναγκαιότητα του PPARα στην οξείδωση των λιπών ήταν ήδη επισημασμένη όταν η υπεργλυκαιμία φάνηκε να καταστέλλει την PPARα έκφραση, να εισβάλλει στην PPARγ έκφραση, να αυξάνει τα λιπίδια στα β-κύτταρα και τα καρδιομυοκύτταρα και να επιταχύνει τον καρδιακό θάνατο (302). Έτσι, η λιποτοξικότητα μπορεί να αποτελεί έναν παράγοντα για τις επιπλοκές στον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. (302).

Πιο ξεκάθαρα, το PPARα αναδύεται ως ένας ζωτικής σημασίας παράγοντας στον μεταβολισμό των λιπιδίων και της γλυκόζης. Επιπλέον, η ρύθμισή του από πολυακόρεστα λιπαρά οξέα, και κυρίως από τα ω-3 λιπαρά οξέα και πιθανώς από το συζευγμένο λινολεϊκό οξύ (295), ίσως δίνει μια εξήγηση για τα αναφερόμενα οφέλη αυτών των λιπαρών οξέων στην προστασία των ατόμων από ανάπτυξη επιβλαβών χαρακτηριστικών του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2.

Θ. ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΜΕΙΩΣΗΣ ΛΙΠΟΓΕΝΕΣΗΣ ΜΕΣΩ ΤΟΥ ΗΠΑΤΙΚΟΥ SREBP-1

Τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα της διατροφής αναστέλλουν την ηπατική λιπογένεση εμποδίζοντας έναν αριθμό από ηπατικά ένζυμα να αναμιχθούν στον μεταβολισμό της γλυκόζης και στην βιοσύνθεση των λιπαρών οξέων. Κάποια από αυτά τα ένζυμα είναι η γλυκοκινάση, η πυροσταφυλική κινάση, η δεϋδρογονάση της 6 φωσφορικής γλυκόζης, η κιτρική λυάση, η καρβοξυλάση του ακέτυλο-CoA, η συνθάση των λιπαρών οξέων, η desaturase stearoyl-CoA και η Δ-6 και Δ-5 desaturases (150-152, 303, 304).

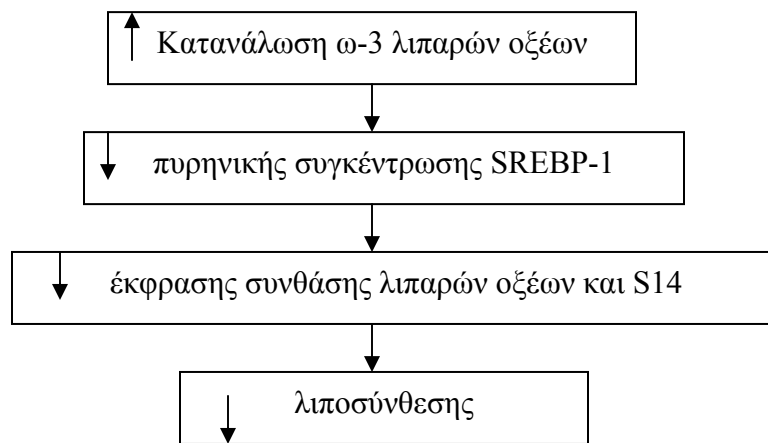
Η ανακάλυψη του PPARα έδωσε βάση στην ιδέα ότι το PPARα ήταν ένας βασικός μεταγραφικός παράγοντας που μέσω των πολυακόρεστων λιπαρών οξέων μειώνει την έκφραση γονιδίων που κωδικοποιούν πρωτεΐνες για την λιποσύνθεση και εισβάλλει στην γονιδιακή έκφραση πρωτεϊνών για την οξείδωση των λιπών. Αυτή η ελκυστική υπόθεση ενδυναμώθηκε από αναφορές όπου ισχυροί φαρμακολογικοί ενεργοποιητές του PPARα μείωσαν μετριοπαθώς τη λιπογενετική γονιδιακή μεταγραφή (150, 297). Αντίθετα, το PPARα δεν αλληλεπιδρά με τις ενεργές περιοχές των πολυακόρεστων λιπαρών οξέων που βρέθηκαν σε 4 διαφορετικά γονίδια (148, 150, 152, 305). Επιπλέον, τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα συνεχίζουν να εμποδίζουν την μεταγραφή των ηπατικών λιπογενετικών γονιδίων σε PPARα ποντικών (306). Έτσι, η αναστολή του λιπογενετικού μεταγραφικού γονιδίου σχετικά με τη δράση του PPARα είναι έμμεση και ίσως απλά αντανakλά η PPARα εξαρτώμενη εισβολή στο μονοπάτι της Δ-6 desaturase (305, 307).



Οι επιδράσεις που οφείλονται στα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα έχουν χαρακτηριστεί αποδοτικά σε μόνο τρία γονίδια: της συνθάσης των λιπαρών οξέων, της S14 και της τύπου L πυροσταφυλικής κινάσης (148, 150, 297, 308, 309). Το γονίδιο της συνθάσης των λιπαρών οξέων στα ποντίκια περιέχει δύο ανεξάρτητες ρυθμιστικές ακολουθίες πολυακόρεστων λιπαρών οξέων που είναι τοποθετημένες μεταξύ των θέσεων -118 και -43 και μεταξύ -7250 και -7035 (M. Teran και S. D. Clerke, αδημοσίευτα στοιχεία). Περίπου 65% και 35% του ελέγχου των πολυακόρεστων λιπαρών οξέων μπορεί να αποδοθεί στα εγγύς και περιφερειακά επίπεδα, αντίστοιχα. Επιπλέον, η κεντρική (εγγύς) περιοχή απάντησης των πολυακόρεστων λιπαρών οξέων από το γονίδιο της συνθάσης των λιπαρών οξέων έχει χαρακτηριστικά παρόμοια με την αντίστοιχη περιοχή για το S14 γονίδιο (-220 με -80), όπου η απομακρυσμένη (περιφερειακή) περιοχή απάντησης των πολυακόρεστων λιπαρών οξέων για την συνθάση των λιπαρών οξέων έχει ομοιότητες με το πεδίο απάντησης των πολυακόρεστων λιπαρών οξέων της τύπου L πυροσταφυλικής κινάσης (-160 με -97) (150).

Η εγγύς περιοχή απάντησης σε πολυακόρεστα λιπαρά οξέα για το γονίδιο της συνθάσης των λιπαρών οξέων μεταδίδει ανταπόκριση ινσουλίνης στο γονίδιο και περιέχει θέσεις πρόσδεσης DNA για την δεσμευτική πρωτεΐνη-1 που ρυθμίζει

στοιχεία στερόλης (sterol regulatory element binding protein-1, SREBP-1), τον αντίστροφα διεγερτικό παράγοντα (upstream stimulatory factor, USF), τον Sp1 και τον πυρηνικό παράγοντα Y (nuclear factor Y, NF-Y) (297, 309). Η πυρηνική συγκέντρωση του USF και η DNA δεσμευτική ικανότητα ως προς αυτό μένει ανεπηρέαστη από τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα της διατροφής (297). Αντίθετα, τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα μειώνουν γρήγορα την πυρηνική συγκέντρωση σε ηπατικό SREBP-1 και αυτό σχετίζεται με μείωση στον ρυθμό μεταγραφής των γονιδίων της συνθάσης των λιπαρών οξέων και του S14 (297, 309, 310, 311).



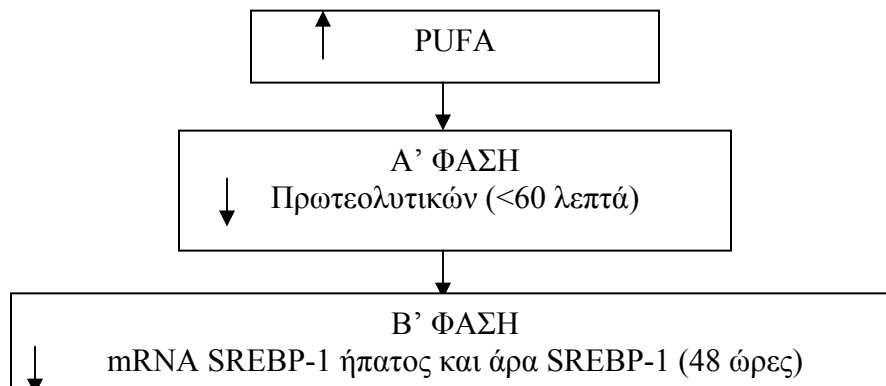
Τα SREBP είναι μια οικογένεια από μεταγραφικούς παράγοντες (π.χ. SREBP-1a, -1c και 2) που απομονώθηκαν πρώτα ως αποτέλεσμα των ιδιοτήτων τους να προσδένονται στο ρυθμιστικό στοιχείο στερόλης (312, 313). Το SREBP-2 είναι ρυθμιστής της γονιδιακής κωδικοποίησης πρωτεϊνών συμμετέχοντας στον μεταβολισμό της χοληστερόλης (312, 313). Το SREBP-1 υπάρχει σε δύο μορφές (την 1a και την 1c). Το SREBP-1a είναι η επικρατής μορφή στις γραμμές των κυττάρων και ένας ρυθμιστής της γονιδιακής κωδικοποίησης πρωτεΐνης που εμπλέκεται στην λιπογένεση και την χοληστερολογένεση. Ο SREBP-1 αποτελεί το 90% του SREBP-1 που βρέθηκε *in vivo* και είναι ένας καθοριστικός παράγοντας στην μεταγραφή γονιδίων λιπογένεσης (312, 313).

Ο SREBP-1 συντίθεται ως μια 125-kDa πρόδρομη πρωτεΐνη που συνδέεται στο ενδοπλασματικό μεμβρανικό δίκτυο (312, 313). Η πρωτεολυτική απελευθέρωση του ώριμου 68- kDa SREBP-1 συμβαίνει στο σύστημα Golgi και η κίνηση του SREBP-1 από το ενδοπλασματικό δίκτυο προς το Golgi απαιτεί την πρωτεΐνη μεταφορέα SREBP πρωτεΐνη κυτταρικού διαχωρισμού (313). Όταν το ώριμο SREBP-1 απελευθερώνεται, μεταφέρεται στον πυρήνα και προσδένεται στο κλασικό στοιχείο απάντησης στη στερόλη και/ή σε παλίνδρομη καρκινική CATG ακολουθία. Στην περίπτωση της DNA συνθάσης των λιπαρών οξέων, ο SREBP-1 αλληλεπιδρά με μία CATG παλίνδρομη ακολουθία που επίσης λειτουργεί ως ένα στοιχείο που ανταποκρίνεται στην ινσουλίνη (312). Αυτές οι παρατηρήσεις τείνουν στην υπόθεση ότι τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα αναστέλλουν την μεταγραφή του γονιδίου για την λιπογένεση βλάπτοντας την πρωτεολυτική απελευθέρωση του SREBP-1c και/ή εμποδίζοντας την γονιδιακή έκφραση του SREBP-1c.

Δίαιτες πλούσιες σε 18:2(ω-6) ή 20:5 και 22:6(ω-3) βρέθηκε να μειώνουν το ηπατικό πυρηνικό και πρόδρομο περιεχόμενο του ώριμου SREBP-1 από 65% και 90% σε 60% και 75% αντίστοιχα (297). Η μείωση στο SREBP-1 συνοδευόταν από μία συγκρίσιμη μείωση στο ρυθμό μεταγραφής της ηπατικής συνθάσης των λιπαρών οξέων (297). Αντίθετα με τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα, τα κορεσμένα και μονοακόρεστα δεν είχαν καμία επίδραση στο πυρηνικό περιεχόμενο ή το πρόδρομο περιεχόμενο του SREBP-1 ή στην έκφραση του γονιδίου για λιπογένεση (297, 309, 310, 311, 314). Η εξαρτώμενη από τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα μείωση του ηπατικού περιεχόμενου σε SREBP-1 ίσως εξηγεί πως τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα αναστέλλουν την μεταγραφή διαφόρων γονιδίων που κωδικοποιούν πρωτεΐνες συμπεριλαμβανομένου του ηπατικού μεταβολισμού της γλυκόζης και της βιοσύνθεσης των λιπαρών οξέων, της γλυκοκινάσης, της ακέτυλο-CoA καρβοξυλάσης, της στεαρυλο-CoA desaturase (150). Ενδιαφέρον προκαλεί ότι, η αναστολή της γονιδιακής έκφρασης της λιπογένεσης που

αναφέρεται ότι συμβαίνει στον λιπώδη ιστό με κατανάλωση ιχθυελαίων δεν ανακατεύει έναν SREBP-1-εξαρτώμενο μηχανισμό (310).

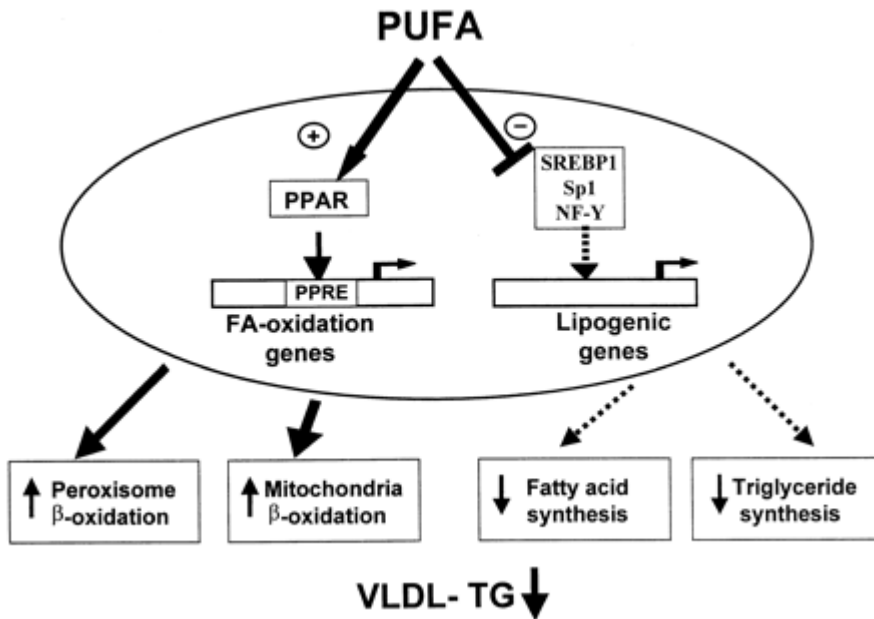
Τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα μειώνουν το πυρηνικό περιεχόμενο σε SREBP-1 δια μέσου ενός μηχανισμού δύο φάσεων. Η πρώτη φάση είναι μία γρήγορη (<60 min) αναστολή της διαδικασίας απελευθέρωσης πρωτεολυτικών (314). Η δεύτερη φάση περιλαμβάνει μία προσαρμόσιμη (48ωρη) μείωση του ηπατικού περιεχομένου του SREBP-1 mRNA που συνεπώς ακολουθείται από μείωση στα ποσοστά της πρόδρομου SREBP-1 πρωτεΐνης (297, 315). Ο μηχανισμός με τον οποίο τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα αναστέλλουν δραστικά την πρωτεολυτική διαδικασία είναι άγνωστος. Αντίθετα, τρέχοντες πυρηνικές εκθέσεις προτείνουν ότι τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα μειώνουν το ηπατικό περιεχόμενο του SREBP-1 mRNA μέσω μετα-μεταγραφικού μηχανισμού (297, 315). Χρησιμοποιώντας ηπατικά κύτταρα ποντικού σε πρωτογενή καλλιέργεια, διαπιστώθηκε ότι τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα μειώνουν τον χρόνο ημιζωής του SREBP-1 mRNA από 11 ώρες σε λιγότερο από 5 ώρες (315). Ο μηχανισμός με τον οποίο τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα ελέγχουν τον χρόνο ημιζωής του SREBP-1 είναι άγνωστα άλλα ίσως απαιτούν την σύνθεση μιας γρήγορα ανανεώσιμης πρωτεΐνης εξαρτώμενης από τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα (315).



Το SREBP-1 από μόνο του καθιστά πιο αδύναμη την ενεργοποίηση των trans, άλλα η πρόσδεσή του με την δική του ακολουθία αναγνώρισης προάγει την αντίθετη πρόσδεση του DNA από τους NF-Y και Sp1, τα οποία ενισχύουν την trans-ενεργοποιημένη δραστηριότητα των τριών μεταγραφικών παραγόντων (312, 316). Ο NF-Y είναι μία ετεροτριμερής πυρηνική πρωτεΐνη που σύμφωνα με τις αναφορές παίζει σημαντικό ρόλο στο σχηματισμό της δομής της χρωματίνης μέσω της αλληλεπίδρασής της με τις ακετυλο-τρανσφεράσες των ιστόνων (150). Οι θέσεις δέσμευσης του NF-Y είναι απαραίτητες για την συνθάση των λιπαρών οξέων (M. Teran-Garcia και S. D. Clarke, μη δημοσιευμένα δεδομένα) και για την προωθητική δραστηριότητα του S14 (150). Μεταλλάξεις μεταξύ της Y-box περιοχής (-104 με -99) του S14 γονιδίου εξαλείφουν την προωθητική δραστηριότητα προλαμβάνοντας την αλληλεπίδραση του NF-Y με το αντίστροφο T3 (-2800 με -2500) και τις περιοχές απάντησης υδατανθράκων (-1600 με -1400) (150). Παρομοίως, μεταλλάσσοντας την Y-box επαναλαμβανόμενη περιοχή μεταξύ -90 και -80 του γονιδίου της συνθάσης λιπαρών οξέων των ποντικών μειώθηκε 80% η προωθητική δραστηριότητα και μεταλλάσσοντας τη γειτονική Sp1 θέση (-80) μειώθηκε η προωθητική ικανότητα κατά περισσότερο από 90% (M. Teran-Garcia και S. D. Clarke, μη δημοσιευμένα δεδομένα). Σε αντιδιαστολή, μειώνοντας την SREBP-1 θέση (67 με -53) μειώθηκε η προωθητική ικανότητα της συνθάσης των λιπαρών οξέων μόνο κατά 40%. Ακόμα, μόνο το 35% της αναστολής της προωθητικής ικανότητας της συνθάσης των λιπαρών οξέων από πολυακόρεστα λιπαρά οξέα χάθηκε με μετάλλαξη του SREBP-1. Από την άλλη πλευρά, μεταλλάσσοντας την NF-Y θέση μειώνεται περίπου 70% η καταστολή από τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα της δραστηριότητας της συνθάσης των λιπαρών οξέων. Επιπλέον, περίπου 90% της αναστολής της μεταγραφής του γονιδίου της ηπατικής συνθάσης των λιπαρών οξέων σχετίζεται με δίαιτα πλούσια σε ιχθυέλαια και συνοδεύεται από μία μείωση της τάξης του 50 με 60% στην συγγένεια του δεσμού του DNA με το NF-Y και το Sp1 (M. Teran-Garcia και S. D. Clarke, μη δημοσιευμένα δεδομένα).

Η περιοχή απάντησης στην ινσουλίνη και οι σχετικοί παράγοντες μεταγραφής (π. χ. SREBP-1, NF-Y και Sp1) δεν είναι οι μοναδικοί πυρηνικοί παράγοντες που σχετίζονται με τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα. Υπάρχουν αναλύσεις που υποδηλώνουν ότι τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα ασκούν αρνητική επιρροή στην απάντηση υδατανθράκων της τύπου L πυροσταφυλικής κινάσης (150) και της συνθάσης των λιπαρών οξέων (M. Teran-Garcia και S. D. Clarke, μη δημοσιευμένα δεδομένα). Η φυσιολογία των μεταγραφικών παραγόντων και οι μηχανισμοί με τους οποίους τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα ρυθμίζουν αυτούς τους παράγοντες δεν είναι καλά ξεκαθαρισμένοι. Μια ηπατική πρωτεΐνη που μπορεί να είναι ένας από τους στόχους των πολυακόρεστων λιπαρών οξέων είναι ο ηπατικός πυρηνικός παράγοντας 4 (hepatic nuclear factor-4, HNF-4). Αυτός ο παράγοντας είναι ένα μέλος της υπερ-οικογένειας των στεροειδών υποδοχέων. Ακόμα προωθεί την επαγωγή γλυκόζης/ινσουλίνης από την τύπου L πυροσταφυλική κινάση δεσμεύοντας την ως ένα ομοδιμερές σε ένα άμεσο επαναλαμβανόμενο-1 μοτίβο (150). Όπως η PPAR α , ο HNF-4 έχει μία κυριότητα δέσμευσης υποκαταστάτη (ligand binding domain) που αλληλεπιδρά με εστέρες ακυλο-CoA, άλλα αντίθετα από το PPAR α , λιπαρή ακυλο-CoA δέσμευση με τον HNF-4 μειώνει την δραστηριότητα πρόσδεσης του με το DNA (317). Αυτό σημαίνει ότι ίσως τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα ασκούν κάποιο μέρος της αρνητικής τους επιρροής στην μεταγραφή γονιδίων μειώνοντας την DNA δεσμευτική ικανότητα για τον HNF-4. Σύνδεσμοι σάρωσης μεταλλάξεων περιοχής απάντησης σε υδατάνθρακες του εκκινητή της τύπου L πυροσταφυλικής κινάσης (π. χ. -183 με -97) αποκάλυψαν ότι το αναγνωριστικό στοιχείο του HNF-4 ήταν απαραίτητο για την καταστολή του εκκινητή από τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα (150). Ακόμα, βρέθηκε ότι οι ακολουθίες μεταξύ -7242 και -7150 του γονιδίου της συνθάσης των λιπαρών οξέων απαιτούνται για την γλυκόζη για να επάγει την μεταγραφή αυτού του γονιδίου (318). Επακόλουθες μελέτες έδειξαν ότι η -7242 και -7150 ακολουθίες περιέχουν DNA αναγνωριστικές θέσεις για τον HNF-4 και

έναν καινούριο παράγοντα απάντησης σε υδατάνθρακες (318). Επιπλέον, διαγράφοντας αυτές τις ακολουθίες μειώνεται κατά 39% με 40% της συνολικής καταστολής των πολυακόρεστων λιπαρών οξέων στον εκκινητή της συνθάσης των λιπαρών οξέων (M. Teran-Garcia και S. D. Clarke, μη δημοσιευμένα δεδομένα). Έτσι, τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα ίσως ασκούν μέρος των κατασταλτικών τους δράσεων στην μεταγραφή γονιδίων παρεμβαίνοντας στην διαδικασία μεσολάβησης της γλυκόζης στην trans-δραστηριότητα που εν μέρει συμμετέχει μειώνοντας την DNA ικανότητα δέσμευσης για τον HNF-4.



Εικόνα 3.15: Οι πυρηνικοί μηχανισμοί για την ρύθμιση της μεταγραφής γονιδίων από τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα. FA: λιπαρά οξέα, NF-Y: πυρηνικός παράγοντας Y, PPARα: υποδοχέας ενεργοποίησης-πολλαπλασιαστή περοξειδιοσωμάτων, PPRE: υποδοχέας ενεργοποίησης-πολλαπλασιαστή περοξειδιοσωμάτων, Sp1: διεγερτική πρωτεΐνη 1, SREBP-1: ρυθμιστικού στοιχείου στερόλης δεσμευτική πρωτεΐνη, TG: τριγλυκερίδια.

I. ΛΟΓΟΣ Ω-6/Ω-3 – ΠΙΘΑΝΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ

I.1. Μελέτες

Οι **Indu and Ghafoorunissa** (271) έδειξαν ότι ενώ κρατούσαν σταθερά τα επίπεδα πρόσληψης LA, 3,7g ALA φαίνεται να έχουν τα ίδια βιολογικά αποτελέσματα με 0,3g ω-3 πολυακόρεστων λιπαρών οξέων μακράς αλύσου δηλαδή αντιστοιχία 11g ALA προς 1g ω-3 πολυακόρεστων λιπαρών οξέων μακράς αλύσου. Επιπρόσθετα, διαπίστωσαν ότι αυξάνοντας την διατροφική πρόσληψη ALA τότε αυξανόταν η συγκέντρωση του EPA στα φωσφολιπίδια του αίματος μετά από 3 και 6 εβδομάδες παρέμβασης. Οι συγκεντρώσεις του διομο-γ-λινολενικού οξέος (20:3 ω-6) μειώθηκαν άλλα η συγκέντρωση του AA δεν μεταβλήθηκε. Η μείωση στον λόγο ω-6 πολυακόρεστων λιπαρών οξέων μακράς αλύσου προς τα ω-3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα μακράς αλύσου ήταν μεγαλύτερη μετά 6 εβδομάδες σε σχέση με τις 3 εβδομάδες. Οι **Indu and Ghafoorunissa** ήταν σε θέση να δείξουν αντιθρομβωτικές δράσεις μειώνοντας τον λόγο ω-6 προς ω-3 λιπαρά οξέα με έλαια λαχανικών πλούσια σε ALA. Έτσι, αυξήθηκαν οι συγκεντρώσεις των ω-3 λιπαρών οξέων στο πλάσμα και στα φωσφολιπίδια των αιμοπεταλίων και η μείωση της αιμοπεταλιακής συσσώρευσης. Τα συμπληρώματα ALA δεν άλλαξαν την συγκέντρωση τριγλυκεριδίων. Έχει φανεί εξάλλου ότι μόνο τα ω-3 λιπαρά οξέα μακράς αλύσου έχουν αυτή την ιδιότητα (319).

Παράλληλα, οι **Emken et al** (320) σε μελέτη σε ανθρώπους έδειξαν ότι η αντιστοιχία του σημασμένου με δευτέριο ALA προς τους μεταβολίτες του με μεγαλύτερη αλυσίδα μειώθηκε κατά 50% όταν αυξήθηκε η διατροφική πρόσληψη του LA από 4,7% σε 9,3% της ενέργειας. Αυτό προφανώς είναι ένα αποτέλεσμα του γνωστού ανταγωνισμού μεταξύ των ω-3 και ω-6 λιπαρών οξέων για την διαδικασία εισαγωγής διπλού δεσμού.

I.2. Πιθανός μηχανισμός δράσης του λόγου ω-6 προς ω-3

Επειδή το ALA και οι μεταβολίτες του, EPA, μπορούν να μειώσουν την παραγωγή των θρομβοξανών A2, έναν προ- θρομβωτικό αγγειοσυσταλτικό παράγοντα, κατά την διάρκεια της ανασταλτικής του δράσης στην μετατροπή του λινολεϊκού σε αραχιδονικό οξύ και τη δραστηριότητα του ενζύμου κυκλοξυγενάση (321-324), είναι αναμενόμενο ότι η μεγαλύτερη αναλογία του ALA προς λινολεϊκό μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο για στεφανιαία νόσο, μειώνοντας την τάση για θρόμβωση.

Παρόλα αυτά το prostanoïd μονοπάτι είναι μόνο 1 μηχανισμός κατά τον οποίο τα λιπαρά οξέα της διατροφής επηρεάζουν την ανάπτυξη στεφανιαίας νόσου.

Ο κύριος μηχανισμός με τον οποίο τα ω-6 λιπαρά οξέα μειώνουν τον κίνδυνο στεφανιαίας νόσου είναι μέσω της μείωσης της LDL χοληστερόλης του πλάσματος παρόλο που τα ω-6 λιπαρά οξέα μπορούν ίσως να επιδρούν θετικά στην βελτίωση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη (31) και να μειώνουν το κατώφλι της κοιλιακής μαρμαρυγής (324).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

Α. Ω-3 ΛΙΠΑΡΑ ΟΞΕΑ- ΕΙΝΑΙ ΑΣΦΑΛΗ;

Τα ω-3 λιπαρά οξέα υπάρχουν στην ανθρώπινη διαίτα από χιλιετίες. Έχει υπολογιστεί ότι ο λόγος των ω-6 προς τα ω-3 λιπαρά οξέα ήταν 1:1 στην διαίτα των πρώτων ανθρώπων (179). Η αναλογία στην Αμερική σήμερα έχει αυξηθεί σε 10:1 κυρίως λόγω του συνδυασμού της μείωσης των ω-3 λιπαρών οξέων και της εξάπλωσης των ελαίων που προέρχονται από λαχανικά και είναι πλούσια σε λινολεϊκό οξύ (326). Λόγω του γνωστού ανταγωνισμού μεταξύ των ω-6 λινολεϊκού και ω-3 α-λινολενικού για την βιολογική μετατροπή σε λιπαρά οξέα μακράς αλύσου, θεωρείται καλό να μειωθεί ο λόγος. Στρατηγικές για να επιτευχθεί αυτό το αποτέλεσμα είναι να μειωθεί η κατανάλωση ω-6 και να αυξηθεί η κατανάλωση των ω-3 είτε απλά να αυξηθεί η κατανάλωση ω-3 (κυρίως EPA και DHA) λιπαρών οξέων (325).

Το FDA, με τα πρώτα στοιχεία για τα ω-3 λιπαρά οξέα (327), έθεσε κανόνες για την κατανάλωση τους. Ποσότητες κοντά στα 3 g/d ιχθυελαίων θεωρήθηκαν γενικά ασφαλείς (GRAS) για την ύπαρξή τους στη διαίτα (328).

Επιπλέον, συμπεριλάμβανε σαφείς οδηγίες για τις αναφερόμενες επιδράσεις των ω-3 λιπαρών οξέων στον γλυκαιμικό έλεγχο σε διαβητικούς ασθενείς, σε καταστάσεις αιμορραγίας και στην LDL-χοληστερόλη. Επιπλέον, το FDA πρόσφατα ενέκρινε τον ισχυρισμό ότι τα EPA και DHA των συμπληρωμάτων έχουν οφέλη στην υγεία (329).

Παρόλο που στις χαμηλές προσλήψεις ψαριών η ασφάλεια δεν φαίνεται να είναι σημαντικό θέμα και τα συμπληρώματα είναι απαραιτήτως ελεύθερα από μεθυλοϋδράργυρο, αναφέρονται κάποιες παρενέργειες των συμπληρωμάτων των ω-3 λιπαρών οξέων (Πίνακας 4.1, 330) (331), (64, Πίνακας 4.2).

Πίνακας 4.1: Κυριότερες παρενέργειες από τις κάψουλες ιχθυελαίων (332-335)

Γενικά:	Μυρωδιά ψαριού, γαστρεντερικές διαταραχές
Θρόμβωση:	Η αύξηση του χρόνου αιμορραγίας ίσως προκαλεί ρινορραγία και μώλωπες εύκολα.
Μεταβολισμός:	Μπορεί να αυξήσει τη χοληστερόλη σε όσους έχουν υπερχοληστερολαιμία. Μπορεί να αυξήσει την ενεργειακή πρόσληψη και να προκαλέσει αύξηση βάρους. Μερικά παρασκευάσματα περιέχουν πρόσθετη χοληστερόλη.
Ανοσολογική απάντηση:	Μερική έλλειψη βιταμίνης E (α-τοκοφερόλη) που είναι αντιοξειδωτικό. Μείωση βασικών παραμέτρων (ακαθόριστης σημασίας)
Τοξικότητα:	Τοξικότητα στις βιταμίνες A και D με κάποια παρασκευάσματα. Μερικά ιχθυέλαια (μη εξυγениσμένα πλήρως) ίσως περιέχουν μικροβιοκτόνο (pesticide) Εμπλέκεται σε επιδράσεις της ανοσολογικής αντίδρασης.
Κόστος:	Ακριβό αν συμπεριληφθεί η καθημερινή κατανάλωση ψαριού

Πίνακας 4.2: Προσδιορισμός κινδύνου έμμεσων επιδράσεων από την κατανάλωση ω-3 λιπαρών οξέων (64).

	Γαστρεντερικές Διαταραχές	Κλινική Αιμορραγία	Παραμονή Γεύσης Ψαριού	Χειροτέρευση γλυκαιμίας*	Αύξηση της LDL- C†
Μέχρι 1 g/d	Πολύ Χαμηλός	Πολύ Χαμηλός	Χαμηλός	Πολύ Χαμηλός	Πολύ Χαμηλός
1 to 3 g/d	Μέτριος	Πολύ Χαμηλός	Μέτριος	Χαμηλός	Μέτριος
>3 g/d	Μέτριος	Χαμηλός	Πιθανός	Μέτριος	Πιθανός

*Συχνά μόνο σε ασθενείς με βλαπτική αντίσταση στην ινσουλίνη και διαβήτη.
†Συχνά μόνο για ασθενείς με υπερτριγλυκεριδαιμία.

Ίσως η πιο συχνή παρενέργεια είναι η γεύση ψαριού μετά την κατανάλωση. Στην GISSI-Prevention Study, όπου χορηγούνται 0,85g ω-3 λιπαρών οξέων την ημέρα για 3,5 χρόνια, το 3,8% των ασθενών σταμάτησε να λαμβάνει τα συμπληρώματα (συγκρίνοντας με το 2,1% της ομάδα με την βιταμίνη E). Γαστρεντερικές διαταραχές και ναυτία ήταν οι πιο συχνά αναφερόμενες επιδράσεις με 4,1% και 1,4% αντίστοιχα, ενώ στην ομάδα με την βιταμίνη E ήταν 2,9% και 0,4%. Όταν 12 κάψουλες που περιείχαν 6g ω-3 λιπαρών οξέων χορηγήθηκαν σε 41 ασθενείς για 2,4 χρόνια, 3 ασθενείς άφησαν την μελέτη ισχυριζόμενοι δυσανοχή στις κάψουλες (76). Σε μια 6-μηνη μελέτη, όπου χορηγήθηκαν 6,9g EPA και DHA σε 10 κάψουλες καθημερινά σε 275 ασθενείς, δεν υπήρξε καμιά διαφορά μεταξύ της ομάδας ιχθυελαίου και ηλιελαίου (ελέγχου) για κανένα αρνητικό περιστατικό (336). Γαστρεντερικές διαταραχές αναφέρθηκαν

από το 8% από την τελευταία ομάδα και από το 7% από την πρώτη. Τελικά, παρόλο που τα ραφιναρισμένα και συμπυκνωμένα προϊόντα των ω-3 λιπαρών οξέων περιέχουν σχεδόν μηδενική ποσότητα μεθυλο-υδραργύρου και πολύ χαμηλές προσμίξεις οργανοχλωριδίου (337), λιγότερο καλά ελεγχόμενα παρασκευάσματα μπορούν να περιέχουν αξιόλογα ποσοστά (338).

B. ΚΑΤΑΝΑΛΩΣΗ ΨΑΡΙΩΝ- ΥΠΑΡΧΟΥΝ ΚΙΝΔΥΝΟΙ;

Το ALA δεν έχει τις ίδιες βιολογικές επιδράσεις με τα ω-3 λιπαρά οξέα μακράς αλύσου που βρίσκονται στα ιχθυέλαια. Τα EPA και DHA διεισδύουν πιο εύκολα στο πλάσμα και στα λιπίδια της μεμβράνης και φέρουν πιο γρήγορα αποτελέσματα από ότι το ALA. Οι σχετικά μεγάλες αναλογίες του LA στον λιπώδη ιστό του ανθρώπου, όπως αυτές που βρέθηκαν σε χορτοφάγους ή σε δίαιτα δυτικού τύπου, τείνουν να μειώσουν τον σχηματισμό των ω-3 λιπαρών οξέων μακράς αλύσου από το ALA στον οργανισμό. Εν τω μεταξύ, ο ρόλος του ALA στην διατροφή του ανθρώπου γίνεται σημαντικός στα πλαίσια της μακροχρόνιας λήψης τους. Ένα πλεονέκτημα της κατανάλωσης ω-3 λιπαρών οξέων από τα ψάρια σε σχέση με το ALA είναι ότι δεν υπάρχει πρόβλημα ανεπαρκούς πρόσληψης της βιταμίνης E, η οποία δεν βρίσκεται σε μεγάλα ποσά σε φυτικές πηγές (95).

Παρ' όλες τις θετικές επιδράσεις που έχουν παρατηρηθεί σε σχέση με την κατανάλωση ψαριού, παράλληλα παραμονεύουν κάποιοι κίνδυνοι. Πολλά σημεία του ψαριού μπορεί να περιέχουν αξιοσημείωτα επίπεδα μεθυλο-υδραργύρου, πολυχλωριωμένα βιφαινίλια (PCBs), διοξίνες και άλλες περιβαλλοντικές προσμίξεις. Αυτά τα συστατικά βρίσκονται σε χαμηλά επίπεδα στα νερά ποταμιών, λιμνών και ωκεανού και βιοσυσσωρεύονται μέσω της υδάτινης τροφικής αλυσίδας. Έτσι, ψάρια μεγαλύτερα σε ηλικία και μέγεθος, αρπακτικά

ψάρια και θαλάσσια θηλαστικά έχουν γενικά μεγαλύτερες ποσότητες των παραπάνω ουσιών.

Τα ψάρια και γενικά τα θαλασσινά είναι οι κυριότερες πηγές έκθεσης του ανθρώπου σε αυτούς τους παράγοντες. Τα PCBs και ο μεθυλο-υδράργυρος έχουν μεγάλο χρόνο ημιζωής στο σώμα και μπορεί να συναθροιστούν σε ανθρώπους που καταναλώνουν ψάρια σε μεγάλη συχνότητα. Οι καταναλωτές μπορούν να μειώσουν την έκθεσή τους στα PCBs απομακρύνοντας την πέτσα και το λίπος από αυτά τα ψάρια πριν το μαγείρεμα. Όμως αντίθετα, ο μεθυλο-υδράργυρος είναι κατανεμημένος σε όλους τους μυς και έτσι η απομάκρυνση του δέρματος δεν μειώνει σημαντικά την συγκέντρωσή του στα φιλέτα.

Η ευθύνη για την ρύθμιση της ποιότητας του ψαριού που προορίζεται για κατανάλωση από ανθρώπους στην Αμερική μοιράζεται μεταξύ δύο οργανισμών, του Environmental Protection Agency (339) και του FDA. Ο Environmental Protection Agency συμβουλεύει τις έγκυες γυναίκες και αυτές που θέλουν να εγκυμονήσουν να περιορίσουν την κατανάλωση των ψαριών από ψάρεμα σε ένα γεύμα 170 γραμμαρίων την εβδομάδα (340). Επιπλέον, συστήνει τα μικρά παιδιά να καταναλώνουν λιγότερο από 60 γραμμάρια ψαριών από ερασιτεχνικό ψάρεμα (sport-caught) την εβδομάδα. Το FDA συστήνει για τις γυναίκες που είναι έγκυες ή θηλάζουν και στα μικρά παιδιά να αποκλείσουν τελείως την κατανάλωση καρχαρία, ξιφία, ψαριών της οικογένειας που ανήκει το σκουμπρί και τα πλακέ ψάρια ενώ να περιορίσουν την κατανάλωση των υπόλοιπων ψαριών σε 340 γραμμάρια την εβδομάδα (δηλαδή περίπου 3 με 4 μερίδες) για να μειώσουν την έκθεση στον μεθυλο-υδράργυρο (341). Παράλληλα, το FDA συμπεριλαμβάνει για τον υπόλοιπο πληθυσμό ότι μπορεί να καταναλώνει περίπου 200 γραμμάρια την εβδομάδα ψαριών με επίπεδα μεθυλο-υδραργύρου κοντά στο 1ppm (δηλαδή, καρχαρία, ξιφία, ψάρια της οικογένειας που ανήκει το σκουμπρί και τα πλακέ ψάρια) ή περίπου 400 γραμμάρια την εβδομάδα ψαριών που περιέχουν 0,5ppm μεθυλο-υδραργύρου (για παράδειγμα, φρέσκο τόνο) (342). Επιπλέον πληροφορίες σχετικά με την περιεκτικότητα σε μεθυλο-υδράργυρο συγκεκριμένων ψαριών

είναι διαθέσιμες στο FDA web site (343), παρόλο που πιθανώς χρειάζονται επιπλέον στοιχεία.

Συνοψίζοντας, οι καταναλωτές οφείλουν να λαμβάνουν υπόψη τους τα οφέλη και τους κινδύνους της κατανάλωσης ψαριών ανάλογα με το στάδιο της ζωής τους στο οποίο βρίσκονται. Έτσι, τα παιδιά, οι εγκυμονούσες (είτε μέλλουσες) και οι θηλάζουσες ίσως είναι σε αυξημένο κίνδυνο για τοξικότητα από υδράργυρο ενώ ταυτόχρονα βρίσκονται σε μειωμένο κίνδυνο για στεφανιαία νόσο. Δηλαδή, η αποφυγή συγκεκριμένων ψαριών (υψηλής συγκέντρωσης υδραργύρου) είναι το ιδανικό για αυτές τις ομάδες ανθρώπων. Για μεσήλικες, ηλικιωμένους άντρες και μετα-εμμηνοπαυσιακές γυναίκες τα οφέλη από την κατανάλωση ψαριών είναι πιο σημαντικά και ίσως να ξεπερνούν τις παραπάνω συστάσεις. Μια κατανάλωση ψαριού σύμφωνα με τις συστάσεις ίσως είναι η καλύτερη προσέγγιση για την μείωση της έκθεσης σε μεθυλο-υδράργυρο και την αύξηση στην κατανάλωση ω-3 λιπαρών οξέων (64).

Γ. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Σύμφωνα με την GISSI-Prevention Study, ασθενείς με στεφανιαία νόσο θα πρέπει να ενθαρρύνονται ώστε να καταναλώνουν τουλάχιστον 1 γραμμάριο την ημέρα EPA και DHA. Ο Πίνακας 4.3 (64) παρουσιάζει την περιεκτικότητα σε ω-3 λιπαρά οξέα διάφορων ψαριών και συμπληρωμάτων, όπως επίσης και την ποσότητα που απαιτείται κάθε μέρα ώστε να επιτευχθεί ο στόχος του ενός γραμμαρίου EPA και DHA. Παρόλο που αυτά τα επίπεδα πρόσληψης των EPA και DHA προσεγγίζονται αποκλειστικά με κατανάλωση ψαριού, η απαιτούμενη ποσότητα ψαριού ίσως είναι δύσκολο να ληφθεί μακροπρόθεσμα. Για όσα άτομα δεν καταναλώνουν ψάρια, ή πετυχαίνουν περιορισμένη κατανάλωση, είτε δεν έχουν την οικονομική δυνατότητα να τα αποκτήσουν τότε θεωρείται χρήσιμο κάποιο συμπλήρωμα ιχθυελαίου. Ανάλογα με το παρασκεύασμα, περίπου τρεις

κάψουλες του 1 γραμμαρίου την ημέρα θα είναι απαραίτητες για να προσεγγίσουν το ποσό του ενός γραμμαρίου ω-3 λιπαρών οξέων που συστήνεται (64). Παράλληλα, θεωρείται σημαντικό οι καταναλωτές να διαβάζουν την ετικέτα ώστε να προσδιορίζουν την ποσότητα EPA και DHA που υπάρχει στην κάψουλα.

Στοιχεία από προοπτικές μελέτες δευτερογενής πρόληψης προτείνουν ότι 0,5 με 0,8g/d συμπληρωμάτων EPA και DHA (είτε ως ιχθυέλαιο ή συμπλήρωμα) μειώνουν αξιοσημείωτα την μεταγενέστερη καρδιακή και από όλες τις αιτίες θνησιμότητας. Για το α-λινολενικό περίπου 1,5 με 3g/d δείχνουν να είναι ευεργετικά.

Αυτά τα στοιχεία υποστηρίζουν τις συστάσεις του AHA Dietary Guidelines σύμφωνα με τις οποίες τουλάχιστον 2 μερίδες ψαριών (κυρίως λιπαρών) πρέπει να περιέχονται στο μενού της εβδομάδας. Παράλληλα, τα στοιχεία υποστηρίζουν ότι σε μια υγιεινή διατροφή πρέπει να περιλαμβάνεται έλαιο λαχανικών (όπως, soybean, canola, walnut, λιναρόσπορου) και τρόφιμα (όπως, φιστίκια και λιναρόσπορος) που είναι πλούσια σε α-λινολενικό οξύ (Πίνακας 4.4, 64).

Πίνακας 4.4: Περίληψη των συστάσεων για τη λήψη ω-3 λιπαρών οξέων.

Πληθυσμός	Σύσταση
Ασθενείς χωρίς διαγνωσμένη Στεφανιαία νόσο	Καταναλώστε μια ποικιλία ψαριών (κυρίως λιπαρών) τουλάχιστον 2 φορές την εβδομάδα. Συμπεριλάβετε έλαια και τρόφιμα πλούσια σε ALA (έλαια λιναρόσπορου, κανόλας και σόγιας, λιναρόσπορο και καρύδια)
Ασθενείς με διαγνωσμένη Στεφανιαία νόσο	Κατανάλωση ≈1 g EPA+DHA την ημέρα, κυρίως από λιπαρά ψάρια. Τα συμπληρώματα EPA+DHA μπορούν να χορηγηθούν υπό ιατρική συμβουλή.
Ασθενείς που χρειάζονται υποτριγλυκεριδαιμική θεραπεία.	2-4 γραμμάρια EPA+DHA την ημέρα, που χορηγούνται ως κάψουλες υπό φροντίδα ειδικού.

Επιπρόσθετα, τρόφιμα που είναι σημαντικές πηγές του ALA, όπως μη υδρογονωμένα canola/ soybean oil και walnuts, μπορούν να συμμετέχουν σε μια ισορροπημένη διατροφή που προστατεύει από καρδιαγγειακά νοσήματα ιδίως για όσους δεν καταναλώνουν ψάρια (344).

Όσο αφορά το λόγο ω-6 προς ω-3 λιπαρά οξέα, φαίνεται ότι έχει αδύναμη συσχέτιση με τον μειωμένο κίνδυνο για στεφανιαία νόσο. Παρόλα αυτά είναι γενικώς αποδεκτό ότι η αναλογία ω-3 προς ω-6 στην Δυτικού τύπου διατροφή είναι μικρότερη από την επιθυμητή και οφείλει να βελτιωθεί. Υπάρχουν ερευνητές που πιστεύουν ότι για την βελτίωση της αναλογίας πρέπει να αυξηθεί η κατανάλωση ω-3 λιπαρών οξέων από ψάρια και φυτικές πηγές ενώ άλλοι προτείνουν μείωση των ω-6 της διατροφής (345).

Σύμφωνα με τις παραπάνω και τις περισσότερες επιδημιολογικές έρευνες τα ω-3 λιπαρά οξέα φαίνεται να έχουν κάποιο προστατευτικό ρόλο έναντι της Στεφανιαίας Νόσου αλλά και κάποιων επιπλοκών του Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου 2. Παρόλα αυτά το πλήθος των διαφορούμενων ή αντίθετων αποτελεσμάτων που προκύπτουν δεν επιτρέπει να εξαχθούν ακριβή και συγκεκριμένα συμπεράσματα. Επιπλέον, δεν έχει διευκρινιστεί κάποιος μηχανισμός δράσης αυτών των λιπαρών οξέων που να καθορίζει τον ρόλο τους σε αυτές τις ασθένειες αλλά υπάρχουν μόνο υποθέσεις οι οποίες δεν έχουν αποδειχτεί.

Όμως, από τα στοιχεία που υπάρχουν για τους πληθυσμούς που καταναλώνουν μεγάλες ποσότητες ψαριών ή α-λινολενικού (για παράδειγμα, Εσκιμώοι και Κρητικοί) φαίνεται να υπάρχει μία ευεργετική δράση κυρίως όσο αφορά την εμφάνιση Στεφανιαίας Νόσου. Οπότε, τα ω-3 λιπαρά οξέα ως αξιόλογο μέρος της διατροφής δείχνουν να είναι χρήσιμα και οφείλουν να περιλαμβάνονται στο διαιτολόγιο σε επαρκής ποσότητες.

Οι διαιτητικές συστάσεις από AHA (American Heart Association), όπως φαίνεται παραπάνω, προτείνουν μεγαλύτερες ποσότητες ω-3 λιπαρών οξέων υπό τη μορφή κάψουλας σε ασθενείς που έχουν ανάγκη από δευτερογενή πρόληψη

Στεφανιαίας νόσου. Μια ακόμη προσπάθεια προσδιορισμού και καθορισμού των ποσοτήτων ω-3 λιπαρών οξέων έγινε από το FDA της Αμερικής όπου προσδιορίζονται οι ποσότητες ψαριού που συνιστάται να καταναλώνονται την εβδομάδα ανάλογα με το επίπεδο κινδύνου στο οποίο βρίσκονται για εμφάνιση καρδιαγγειακών. Σε αυτές τις συστάσεις συμπεριλαμβάνονται ανώτατα όρια ώστε να αποφευχθεί η τοξικότητα από διάφορες βλαβερές ουσίες που υπάρχουν στα ψάρια όπως ο μεθυλοϋδράργυρος, ο οποίος σε μεγάλες ποσότητες θεωρείται ότι εξουδετερώνει την ευεργετική δράση των ω-3 λιπαρών οξέων.

Όσο αφορά τον Σακχαρώδη διαβήτη Τύπου 2 οι θετικές επιδράσεις των ω-3 λιπαρών οξέων αναφέρονται κυρίως στην αναστολή των καρδιαγγειακών επιπλοκών που προκαλεί η ασθένεια. Παρόλο που πολλές έρευνες δείχνουν ότι τα ω-3 λιπαρά οξέα απορυθμίζουν τα επίπεδα γλυκόζης αίματος, μέτριες ποσότητες αυτών των λιπαρών σε συνδυασμό με αντιδιαβητική θεραπεία φαίνεται να είναι ευεργετικά.

Συνοψίζοντας, είναι κρίσιμο να τονιστεί ότι η διατροφή του ανθρώπου οφείλει να συστήνεται ως σύνολο και να μην τονίζεται κάποιο συστατικό ή τρόφιμο ως απόλυτα ευεργετικό ή μαγικό. Εξάλλου, η μέχρι τώρα εμπειρία έχει δείξει ότι όλες οι ουσίες ή οι τροφές εμφανίζουν ένα ανώτατο όριο πρόσληψης το οποίο όταν παραβιάζεται προκαλούνται καταστάσεις τοξικότητας ή αντίθετες από τις επιθυμητές (Πίνακες 4.1 και 4.2). Εν κατακλείδι, περισσότερες έρευνες και επιπλέον αποτελέσματα είναι τα όπλα που χρειάζονται για να αποσαφηνιστούν οι παραπάνω αμφιβολίες και να διευκρινιστούν οι ασφαλείς προσλήψεις και οι ποσότητες των ω-3 λιπαρών οξέων που φέρουν ευεργετικά ή θεραπευτική δράση.

Πίνακας 4.3: Ποσότητα των EPA+DHA στα ψάρια και τα ιχθυέλαια και η ποσότητα της κατανάλωσης ψαριών που απαιτείται για την εξασφάλιση ≈1 g EPA+DHA την ημέρα (64).

Ποσότητα που απαιτείται για τη
Περιεκτικότητα σε EPA+DHA, λήψη 21 g EPA+DHA την
g/3-oz Μερίδας Ψαριού ημέρα, oz (Ψαριού) ή g
(Βρώσιμο τμήμα) ή g/g ελαίου (Ελαίου)

Ψάρια		
Tuna		
Light, canned in 0.26 water, drained		12
White, canned 0.73 in water, drained		4
Fresh	0.24–1.28	2.5–12
Sardines	0.98–1.70	2–3
Salmon		
Chum	0.68	4.5
Sockeye	0.68	4.5
Pink	1.09	2.5
Chinook	1.48	2
Atlantic, farmed	1.09–1.83	1.5–2.5
Atlantic, wild	0.9–1.56	2–3.5
Mackerel	0.34–1.57	2–8.5
Herring		
Pacific	1.81	1.5
Atlantic	1.71	2
Trout, rainbow		
Farmed	0.98	3
Wild	0.84	3.5
Halibut	0.4–1.0	3–7.5
Cod		
Pacific	0.13	23
Atlantic	0.24	12.5
Haddock	0.2	15
Catfish		
Farmed	0.15	20

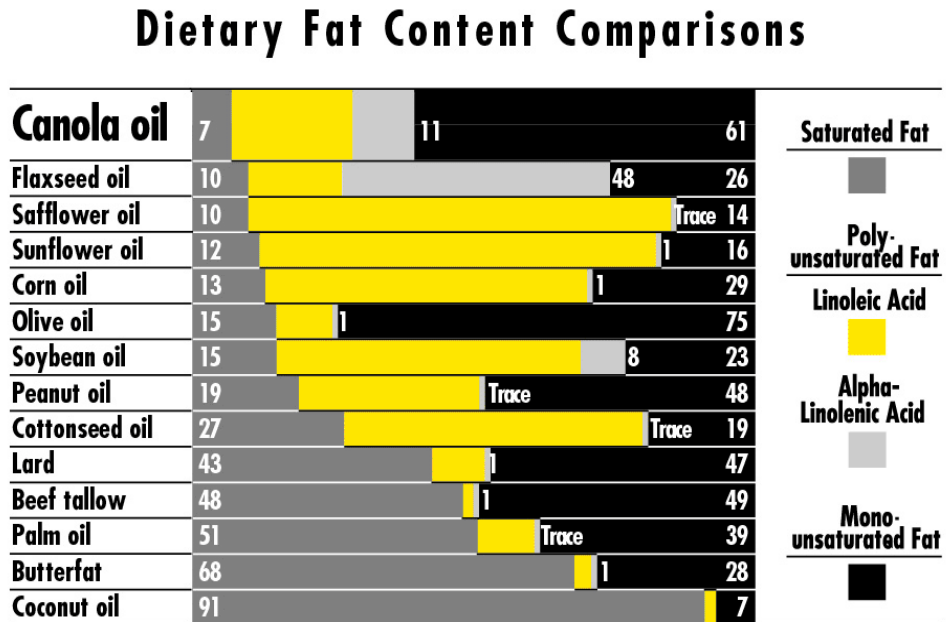
Wild	0.2	15
Flounder/Sole	0.42	7
Oyster		
Pacific	1.17	2.5
Eastern	0.47	6.5
Farmed	0.37	8
Lobster	0.07–0.41	7.5–42.5
Crab, Alaskan	0.35	8.5
King		
Shrimp, mixed species	0.27	11
Clam	0.24	12.5
Scallop	0.17	17.5
Capsules		
Cod liver oil*	0.19	5
Standard fish body oil	0.30	3
Omega-3 fatty acid concentrate	0.50	2
Omacor (Pronova Biocare)†	0.85	1

Data from the USDA Nutrient Data Laboratory.¹⁰⁴ The intakes of fish given above are very rough estimates because oil content can vary markedly (>300%) with species, season, diet, and packaging and cooking methods.

*This intake of cod liver oil would provide approximately the Recommended Dietary Allowance of vitamins A and D.

†Not currently available in the United States.

Εικόνα 4.1:Περιεκτικότητα α-λινολενικού σε διάφορα έλαια.



CanolaInfo 306.387.6610 www.canolainfo.org canolainfo@canolainfo.org

ΑΡΘΡΟΓΡΑΦΙΑ-ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Στην ηλεκτρονική διεύθυνση:
<http://www.americanheart.org/presenter.jhtml?identifier=4478>
2. Στην ηλεκτρονική διεύθυνση:
<http://www.euro.who.int/document/E62336.pdf>
3. Στην ηλεκτρονική διεύθυνση:
<http://www.americanheart.org/presenter.jhtml?identifier=4551>
4. Στην ηλεκτρονική διεύθυνση:
<http://omni.ac.uk/text/browse/mesh/D003920.html>
5. Διατροφή, άσκηση και Σακχαρώδης Διαβήτης:Νεότερα στοιχεία **Αιμιλία Παπακωνσταντίνου RD.** Στην ηλεκτρονική διεύθυνση:
<http://www.baton.gr/prevcard/articles/diabetes.htm>
6. Caret RL, Denniston KJ, Topping JJ. Αρχές και εφαρμογές της Ανοργάνου, Οργανικής και Βιολογικής Χημείας.. Εκδόσεις: Π.Χ. Πασχαλίδης, Αθήνα, 2000.
7. IUPAC. Nomenclature of Organic Chemistry, Sections A, B, C, D, E, F, and H. Pergamon Press, London, 1979, p.182.
8. Schaefer EJ. Lipoproteins, nutrition, and heart disease. Am J Clin Nutr 2002;75: 191-212.
9. Hollman RT, Johnson SB, and Hatch TF. A case of human linolenic acid deficiency involving neurological abnormalities. Am J Clin Nutr 1982;35:617.
10. Gunstone FD. Fatty acid structure. In: The lipid Handbook. Chapman & Hall, London, 1994, pp. 1-19.
11. Crawford MA, Doyle W, Drury P, et al. The food chain for n-6 and n-3 fatty acids with special reference to animal products. In: Dietary n3 and n6 Fatty acids: Biological Effects and Nutritional Essentiality (Galli C and Simopoulos AP, eds.). Plenum Press, New York, 1989, pp. 5-20.
12. Neuringer M, Connor WE. n-3 Fatty acids in the brain and retina: evidence for their essentiality. Nutr Rev 1986;44:285-294.
13. Neuringer M, AndersonGJ, Connor WE. The essentiality of n-3 fatty acids for the development and function of the retina and brain. Ann Rev Nutr 1988;8: 517-541.
14. Nelson GJ, Chamberlain JG. The effect of dietary α -linolenic acid on blood lipids and lipoproteins in humans. In: Cunnane SC, Thompson LU (eds): "Flaxseed in Human Nutrition." Champaign, IL: AOAC Press, pp 99-127, 1995.
15. Bjerve KS, Mostad IL, Thoresen L. Alpha-linolenic acid deficiency in patients on long-term gastric-tube feeding: estimation of linolenic acid and long chain unsaturated n-3 fatty acid requirement in man. Am J Clin Nutr 1987;45:66-77.
16. Hollman RT, Johnson SB, Hatch TF: A case of human linolenic acid deficiency involving neurological abnormalities. Am J Clin Nutr 1982;35: 617-623.
17. Cunnane SC: Metabolism and function of alpha linolenic acid in humans. In Cunnane SC, Thompson LU (eds): "Flaxseed in Human Nutrition." Champaign, IL: AOAC Press, pp 99-127, 1995.
18. Acoh CC, Min DB. Food Lipids Chemistry, Nutrition, and Biotechnology. Market Dekker, Inc. New York, 2002.

19. Hagve TA and Christophersen BO. Evidence for peroxisomal retroconversion of adrenic acid (22:4(n-6)) and docosahexaenoic acids (22:6(n-3)) in isolated liver cells. *Biochim Biophys Acta* 1986;875:165-173.
20. Voss A, Reinhart M, Sankarappa S and Sprecher H. The metabolism of 7, 10, 13, 16, 19-docosapentaenoic acid to 4, 7, 10, 13, 16, 19-docosahexaenoic acid in rat liver is independent of a 4-desaturase. *J Biol Chem* 1991;266:19995-20000.
21. Moore SA, Hurt E, Yoder E, Sprecher H and Spector AA. Docosahexaenoic acid synthesis in human skin fibroblasts involves peroxisomal retroconversion of tetracosahexaenoic acid. *J Lipid Res* 1995;36:2433-2443.
22. Crawford MA. The role of essential fatty acids in neural development: Implications for perinatal nutrition. *Am J Clin Nutr* 1993;57:703S-709S.
23. Grundy SM, Bilheimer D, Blackburn H, Brown WV, Kwiterovich POJ, Mattson F, Schonfeld G, Weidman WH. Rationale of diet-heart statement of the American Heart Association. Report of Nutrition Committee. *Circulation* 1982;65: 839A-854A.
24. Shekelle RB, Shryock AM, Paul O, Lepper M, Stamler J, Liu S, Raynor Jr WJ. Diet, serum cholesterol, and death from coronary heart disease: The Western Electric Study. *N Engl J Med* 1981;304:65-70.
25. Dolecek TA. Epidemiological evidence of relationships between dietary polyunsaturated fatty acids and mortality in the multiple risk factor intervention trial. *Proc Soc Exp Biol Med* 1992;200:177-182.
26. Kushi LH, Lew RA, Stare FJ, Ellison CR, el Lozy M, Bourke G, Daly L, Graham I, Hickey N, Mulcahy R, J K. Diet and 20-year mortality from coronary heart disease: The Ireland- Boston Diet-Heart study. *N Engl J Med* 1985;312:811-818.
27. Keys A, Parlin RW: Serum cholesterol response to changes in dietary lipids. *Am J Clin Nutr* 1966;19:175-181.
28. Hegsted DM, McGandy RB, Myers ML, Stare FJ. Quantitative effects of dietary fats on serum cholesterol in man. *Am J Clin Nutr* 1965;17:281-295.
29. Hu F, Salmeron J, Manson J, Stampfer M, Coltitz G, Rimm E, Willett W. Dietary fat and risk of type 2 diabetes in women [Abstract]. *Am J Epidemiol* 1999;149: S1.
30. Lovejoy J, DiGirolamo M. Habitual Dietary intake and insulin sensitivity in lean and obese adults. *Am J Clin Nutr* 1992;55:1174-1179.
31. Lovejoy JC: Dietary fatty acids and insulin resistance. *Curr Atheroscler Rep* 1999;1:215-220.
32. Abeywardena MY, McLennan PL, Charnock JS. Differential effects of dietary fish oil on myocardial prostaglandin I₂ and thromboxane A₂ production. *Am J Physiol* 1991;260:H379-385.
33. Στην ηλεκτρονική διεύθυνση:
<http://health.in.gr/stefaniaia/Article.asp?ArticleId=19173&CurrentTopId=19172&IssueTitle=%D3%F4%E5%F6%E1%ED%E9%E1%DF%E1+%ED%FC%F3%E%F2>
34. Στην ηλεκτρονική διεύθυνση:
http://www.incardiology.gr/pathiseis/30stefaniaia_paragontes.htm
35. Στην ηλεκτρονική διεύθυνση:
<http://health.in.gr/stefaniaia/Article.asp?ArticleId=19177&CurrentTopId=19172&>

- [IssueTitle=%D3%F4%E5%F6%E1%ED%E9%E1%DF%E1+%ED%FC%F3%E
F%F2](#)
36. Στην ηλεκτρονική διεύθυνση:
[http://health.in.gr/stefaniaia/Article.asp?ArticleId=19174&CurrentTopId=19172&IssueTitle=%D3%F4%E5%F6%E1%ED%E9%E1%DF%E1+%ED%FC%F3%E
F%F2](http://health.in.gr/stefaniaia/Article.asp?ArticleId=19174&CurrentTopId=19172&IssueTitle=%D3%F4%E5%F6%E1%ED%E9%E1%DF%E1+%ED%FC%F3%E
F%F2)
37. Στην ηλεκτρονική διεύθυνση:
[http://health.in.gr/diabetes/Article.asp?ArticleId=19128&CurrentTopId=19127&IssueTitle=%D3%E1%EA%F7%E1%F1%FE%E4%E7%F2+%E4%E9%E1%E2
%DE%F4%E7%F2](http://health.in.gr/diabetes/Article.asp?ArticleId=19128&CurrentTopId=19127&IssueTitle=%D3%E1%EA%F7%E1%F1%FE%E4%E7%F2+%E4%E9%E1%E2
%DE%F4%E7%F2)
38. Στην ηλεκτρονική διεύθυνση: www.chd-taskforce.de/ny2001_schober.htm
39. Στην ηλεκτρονική διεύθυνση:
<http://catalog.nucleusinc.com/generateexhibit.php?ID=2012&ExhibitKeywordsRaw=&TL=16353&A=2>
40. Στην ηλεκτρονική διεύθυνση:
http://1tee-ampel.thess.sch.gr/ERGASIES/PROGRAMMATA_YGEIAS/athiromatosi.htm
41. American Diabetes Association. Screening for type 2 diabetes. Diabetes Care. 2004;27(suppl.1):S11-14
42. Από την ηλεκτρονική διεύθυνση:
http://www.lilly.no/Nitro2/images/content/no_actos_reseptor.gif
43. Newman WP, Propst MT, Middaugh JP, Rogers DR: Atherosclerosis in Alaska natives and non-natives. Lancet 1993;341: 1056-1057.
44. Middaugh J. Cardiovascular deaths among Alaska natives, 1980-1986. Am J Public Health 1990;80:282-285.
45. Kromann N, Green A. Epidemiological studies in Upernavik District, Greenland. Acta Med Scand 1980;208:401-406.
46. Bang HO, Dyerberg J, Hjorne N. The composition of food consumed by Greenland Eskimos. Acta Med Scand 1976;200:69-73.
47. von Schacky C. Prophylaxis of atherosclerosis with marine omega-3 fatty acids- a comprehensive strategy Ann Intern Med 1987;107:890-899.
48. Hirai A, Hamazaki T, Terano T, Nishikawa T, Tamura Y, Kumagai A, Jajiki J. Eicosapentaenoic acid and platelet function in Japanese. Lancet 1980;2 :1132-1133.
49. Kagawa Y, Nishizawa M, Suzuki M, Miyatake T, Hamamoto T, Goto K, Motonaga E, Izumikawa H, Hirata H, Ebihara A. Eicosapolyenoic acids of serum lipids of Japanese islanders with low incidence of cardiovascular disease. J Nutr Sci Vitaminol 1982 ;28:441-453.
50. Ascherio A, Rimm EB, Stampfer MJ, Giovannucci EL, Willett WC. Dietary intake of marine n-3 fatty acids, fish intake, and the risk of coronary disease among men. N Engl J Med 1995;332:977-982.
51. von Shacky C. n-3 fatty acids and the prevention of coronary atherosclerosis. Am J Clin Nutr 2000;71:224S-227S.
52. Drwailly E, Blanchet C, Lemieux S, Sauve L, Gingras S, Ayotte P, and Holub BJ. N-3 fatty acids and cardiovascular disease risk factors among the Inuit of Nunavik. Am Soc Clin Nutr 2001;74:464-473.

53. Kromhout D, Bosschieter EB, Coulander C. The inverse relation between fish consumption and 20-year mortality from coronary heart disease. *N Engl J Med* 1985;312:1205-1209.
54. Daviglus ML, Stamler J, Oencia AJ, Dyer AR, Liu K, Greenland P, Walsh MK, Morris D, Shekelle RB. Fish Consumption and the 30-year risk of fatal myocardial infarction. *N Engl J Med* 1997;336:1046-1053.
55. Albert MC, Hennekens CH, O' Donnell CJ, Ajani UA, Carey VJ, Willet WC, Ruskin JN, Manson JE. Fish consumption and the risk of sudden cardiac death. *JAMA* 1998;279:23-28.
56. Morris MC, Manson JE, Rosner B, Buring JE, Willet WC, Hennekens CH. Fish consumption and cardiovascular disease in the Physicians Health Study: a prospective study. *Am J Epidemiol* 1995;142:166-175.
57. Landmark K, Abdelnoor M, Kilhovd B, et al. Eating fish may reduce infarct size and the occurrence of Q wave infarcts. *Eur J Clin Nutr* 1998;52:40-44.
58. Zhang J, Sasaki S, Amano K, et al. Fish consumption and mortality from all causes, ischemic heart disease, and stroke. an ecological study. *Prev Med* 1999;28:520-529.
59. Mizushima S, Moriguchi EH, Ishikawa P, et al. Fish intake and cardiovascular risk among middle-aged Japanese in Japan and Brazil. *J Cardiovasc Risk* 1997;4:191-199.
60. Hu FB, Bronner L, Willett WC, et al. Fish and omega-3 fatty acid intake and risk of coronary heart disease in women. *JAMA* 2002;287:1815-1821.
61. Guallar E, Aro A, Jimenez FJ, et al. Omega-3 fatty acids in adipose tissue and risk of myocardial infarction: the EURAMIC study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:1111-1118.
62. Kromhout D. Fish consumption and sudden cardiac death. *JAMA* 1998;279:65-66.
63. Sheard NF. Fish consumption and risk of sudden cardiac death. *Nutr Rev* 1998;56:177-179.
64. Kris-Etherton PM, Harris WS, Appel LJ, Nutrition Committee. Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids, and cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:e20-30.
65. Marckmann P, Grønbæk M. Fish consumption and coronary heart disease mortality: a systematic review of prospective cohort studies. *Eur J Clin Nutr* 1999;53:585-590.
66. Oomen CM, Feskens EJ, Rasanen L, et al. Fish consumption and coronary heart disease mortality in Finland, Italy, and The Netherlands. *Am J Epidemiol* 2000;151:999-1006.
67. Rissanen T, Voutilainen S, Nyyssonen K, et al. Fish oil-derived fatty acids, docosahexaenoic acid and docosapentaenoic acid, and the risk of acute coronary events: the Kuopio ischaemic heart disease risk factor study. *Circulation* 2000;102:2677-2679.
68. Salonen JT, Seppanen K, Lakka TA, et al. Mercury accumulation and accelerated progression of carotid atherosclerosis: a population-based prospective 4-year follow-up study in men in eastern Finland. *Atherosclerosis* 2000;148:265-273.

69. Ahlqvist M, Bengtsson C, Lapidus L, et al. Serum mercury concentration in relation to survival, symptoms, and diseases: results from the prospective population study of women in Gothenburg, Sweden. *Acta Odontol Scand* 1999;57:168–174.
70. Burr ML, Fehily AM, Gilbert JF, Rogers R, Holliday RM, Sweetnam PM, Elwood PC, Deadman NM. Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: diet and reinfarction trial. *Lancet* 1989;2:757–761.
71. Burr ML, Sweetnam PM, Fehily AM. Diet and reinfarction. *Eur Heart J* 1994;15:1152–1153.
72. Singh RB, Niaz MA, Sharma JP, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of fish oil and mustard oil in patients with suspected acute myocardial infarction: the Indian experiment of infarct survival-4. *Cardiovasc Drugs Ther* 1997;11:485–491.
73. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell' Infarto miocardico. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results from the GISSI- Prevenzione trial. *Lancet* 1999;354:447–455.
74. Marchioli R, Barzi F, Bomba E, et al. Early protection against sudden death by n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction: time-course analysis of the results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI)-Prevenzione. *Circulation* 2002;105:1897–1903.
75. Nilsen DW, Albrektsen G, Landmark K, et al. Effects of a high-dose concentrate of n-3 fatty acids or corn oil introduced early after an acute myocardial infarction on serum triacylglycerol and HDL cholesterol. *Am J Clin Nutr* 2001;74:50–56.
76. Sacks FM, Stone PH, Gibson CM, et al. Controlled trial of fish oil for regression of human coronary atherosclerosis. HARP Research Group. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:1492–1498.
77. von Schacky C, Angerer P, Kothny W, et al. The effect of dietary omega-3 fatty acids on coronary atherosclerosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1999;130:554–562.
78. Eritsland J, Arnesen H, Gronseth K, et al. Effect of dietary supplementation with n-3 fatty acids on coronary artery bypass graft patency. *Am J Cardiol* 1996;77:31–36.
79. Gapinski JP, VanRuiswyk JV, Heudebert GR, et al. Preventing restenosis with fish oils following coronary angioplasty: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 1993;153:1595–1601.
80. Cairns JA, Gill J, Morton B, et al. Fish oils and low-molecular-weight heparin for the reduction of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. The EMPAR Study. *Circulation* 1996;94:1553–1560.
81. Johansen O, Brekke M, Seljeflot I, et al. N-3 fatty acids do not prevent restenosis after coronary angioplasty: results from the CART study. *Coronary Angioplasty Restenosis Trial*. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1619–1626.
82. Pietinen P, Ascherio A, Korhonen P, Hartman AM, Willett WC, Albanes D, Virtamo J. 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.
83. Hu FB, Manson JE, Willett WC. Types of Dietary fat and risk of coronary heart disease: a critical review. *J Am Coll Nutr* 2001;20:5-19.
 84. Hu FB, Stampfer MJ, Manson JE, Rimm E, Wolk A, Colditz GA, Hennekens CH, Willett WC. Dietary intake of Alpha-linolenic acid and risk of ischemic heart disease among women. *Am J Clin Nutr* 1999;69:890-897.
 85. Oomen CM, Ocke MC, Feskens EJ, et al. alpha-Linolenic acid intake is not beneficially associated with 10-y risk of coronary artery disease incidence: the Zutphen Elderly Study. *Am J Clin Nutr* 2001;74:457-463.
 86. Visioli F, Galli C. Alpha-linolenic acid and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2002;75:1121.Letter.
 87. Djousse L, Pankow JS, Eckfeldt JH, et al. Relation between dietary linolenic acid and coronary artery disease in the National Heart, Lung, and Blood Institute Family Heart Study. *Am J Clin Nutr* 2001;74:612-619.
 88. deLorgeril M, Renaud S, Mamelle N, Salen P, Martin J-L, Monjaud I, Guidollet J, Touboul P, Delaye J: Mediterranean a-linolenic acid-rich diet in secondary prevention of coronary heart disease. *Lancet* 1994;343:1454-1459.
 89. deLorgeril M, SalenP, Martin JL, Monjaud I, Delaye J, Mamelle N. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation* 1999;99:779-785.
 90. Renaud S, Nordoy A. "Small is beautiful" :alpha-linolenic acid and eicosapentaenoic acid in man [Letter]. *Lancet* 1983;1: 1169.
 91. Ascherio A, Rimm EB, Giovannucci EL, Spiegelman D, Stampfer MJ, Willett WC. Dietary fat and risk of coronary heart disease in men: cohort follow up study in the United States. *BMJ* 1996;313:84-90.
 92. Natvig H, Borchgrevink CF, Dedichen J, et al. A controlled trial of the effect of linolenic acid on the incidence of coronary heart disease. *Scand J Clin Lab Med* 1968;105 (suppl):1-20.
 93. Bemelmans WJ, Broer J, Feskens EJ, et al. Effect of an increased intake of alpha-linolenic acid and group nutritional education on cardiovascular risk factors: the Mediterranean Alpha-linolenic Enriched Groningen Dietary Intervention (MARGARIN) study. *Am J Clin Nutr* 2002;75:221-227.
 94. Bucher HC, Hengstler P, Schindler C, et al. N-3 polyunsaturated fatty acids in coronary heart disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med* 2002;112:298-304.
 95. Simopoulos AP. Essential fatty acids in health and chronic disease. *Am J Clin Nutr* 1999;70:560S-569S.
 96. Simopoulos AP. Is insulin resistance influenced by dietary linoleic acid and trans fatty acids? *Free Radic Biol Med* 1994;17:367-72.
 97. Yam D, Eliraz A, Berry EM. Diet and disease—the Israeli paradox: possible dangers of a high omega-6 polyunsaturated fatty acid diet. *Isr J Med Sci* 1996;32:1134-43.

98. Tataranni PA, Baier LJ, Paolisso G, Howard BV, Ravussin E. Role of lipids in development of noninsulin-dependent diabetes mellitus: lessons learned from the Pima Indians. *Lipids* 1996;31:S267-70.
99. Simopoulos AP, Herbert V, Jacobson B. *The healing diet*. New York: Macmillan, 1995.
100. Amri EZ, Bertrand B, Ailhaud G, Grimaldi P. Regulation of adipose cell differentiation. I. Fatty acids are inducers of the aP2 gene expression. *J Lipid Res* 1991;32:1449-56.
101. Simopoulos AP. Part I. Metabolic effects of omega-3 fatty acids and essentiality. In: Spiller GA, ed. *Handbook of lipids in human nutrition*. Boca Raton, FL: CRC Press, pp 51-73, 1996.
102. Despres J-P, Moorjani S, Lupien PJ, Tremblay A, Nadeau A, Bouchard C. Genetic aspects of susceptibility to obesity and related dyslipidemias. *Mol Cell Biochem* 1992;113:151-69.
103. Carmelli D, Cardon LR, Fabsitz R. Clustering of hypertension, diabetes, and obesity in adult male twins: same genes or same environments. *Am J Hum Genet* 1994;55:566-73.
104. Uusitupa MI, Karhunen L, Rissanen A, et al. Apolipoprotein E phenotype modifies metabolic and hemodynamic abnormalities related to central obesity in women. *Am J Clin Nutr* 1996;64:131-6.
105. Borkman M, Storlien LH, Pan DA, Jenkins AB, Chisholm DJ, Campbell LV. The relation between insulin sensitivity and the fatty-acid composition of skeletal-muscle phospholipids. *N Engl J Med* 1993;328:238-44.
106. Simopoulos AP. Fatty acid composition of skeletal muscle membrane phospholipids, insulin resistance and obesity. *Nutr Today* 1994;2:12-6.
107. Salmeron J, Hu FB, Manson JE, et al. Dietary fat intake and risk of type 2 diabetes in women. *Am J Clin Nutr* 2001;73:1019-1026.
108. Meyer KA, Kushi LH, Jacobs DR, et al. Dietary fat and incidence of type II diabetes in order iowa women. *Diabetes Care* 2001;24:1528-1535.
109. 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;14:1425-1429.
110. Harris WS. 1996. Do ω 3 fatty acids worsen glycemic control in NIDDM? *ISSFAL Newsletter* 1996;3:6-9.
111. Connor WE, Prince MJ, Ullmann D, et al. The hypotriglyceridemic effect of fish oil in adult-onset diabetes without adverse glucose control. *Ann N Y Acad Sci* 1993;683:337-40.
112. Fanaian M, Szilasi J, Storlien L, Calvert GD. The effect of modified fat diet on insulin resistance and metabolic parameters in type II diabetes. *Diabetologia* 1996;39(suppl):A7
113. Pan XR, Li GW, Hu YH, et al. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care* 1997;20:537-544.
114. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001;344:1343-1350.

115. Hase T, Mizuno T, Onizawa K, et al. Effects of α -linolenic acid-rich diacylglycerol on diet induced obesity in mice. *J Oleo Sci* 2001;50:701-710.
116. Takei A, Katsuragi Y, Abe C, et al. Effect of dietary α -linolenic acid-rich diacylglycerol on body fat in man (1): Lowering affect on body fat. *J Oleo Sci USA* 2001;50:735-746.
117. Katsuragi Y, Takeda Y, Abe C, et al. Effect of dietary α -linolenic acid-rich diacylglycerol on body fat in man (2): Effects on resting metabolism and fat metabolism. *J Oleo Sci* 2001;50:747-752.
118. Friedberg CE, Janssen MJ, Heine RJ, et al. Fish oil and glycemic control in diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 1998;21:494-500.
119. Garl ML, Wierzbicki AA, Thomson ABR, Clandinin MT. Dietary saturated fat level alters the competition between α -linolenic and linoleic acid. *Lipids* 1989;24:334-339.
120. McLennan PL, Dallimore JA. Dietary canola oil modifies myocardial fatty acids and inhibits cardiac arrhythmias in rats. *J Nutr* 1995;125:1003-1009.
121. Chan JK, McDonald BE, Gerrard JM, Bruce VM, Weaver BJ, Holub BJ. Effect of dietary α -linolenic acid and its ratio to linoleic acid on platelet and plasma fatty acids and thrombogenesis. *Lipids* 1993;28:811-817.
122. Brox JH, Killie JE, Osterud B, Holme S, Nordoy A. Effects of cod liver oil on platelets and coagulation in familial hypercholesterolemia (type IIa). *Acta Med Scand* 1983;213:137-44.
123. Joist JH, Baker RK, Schonfeld G. Increased in vivo and in vitro platelet function in type II- and type IV-hyperlipoproteinemia. *Thromb Res* 1979;15:95-108.
124. Weber PC. Are we what we eat? Fatty acids in nutrition and in cell membranes: cell functions and disorders induced by dietary conditions. In: *Fish fats and your health*. Norway: Svanoy Foundation, pp9-18, 1989.
125. Raheja BS, Sadikot SM, Phatak RB, Rao MB. Significance of the n-6/n-3 ratio for insulin action in diabetes. *Ann N Y Acad Sci* 1993;683:258-71.
126. Roche HM, Gibney MJ. Effect of long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids on fasting and postprandial triacylglycerol metabolism. *Am J Clin Nutr* 2000;71:232S-237S.
127. Roche HM, Gibney MJ. Postprandial triacylglycerolemia: the effect of low-fat dietary treatment with and without fish oil supplementation. *Eur J Clin Nutr* 1996 ;50:617-624.
128. Harris WS. Fish oils and plasma lipid and lipoprotein metabolism in humans: a critical review. *J Lipid Res* 1989;30:785-807.
129. Axelrod L, Camuso J, Williams E, Kleinman K, Briones E, Schoenfeld D. Effects of a small quantity of omega-3 fatty acids on cardiovascular risk factors in NIDDM- a randomized prospective, double-blind, controlled study. *Diabetes Care* 1994;17:37-44.
130. Suzukawa M, Abbey M, Howe PRC, Nestel PJ. Effects of fish oil fatty acids on low density lipoprotein size, oxidizability, and uptake by macrophages. *J Lipid Res* 1995;36: 473-484.
131. DeCaterina R, Liao JK, Libby P. Fatty acid modulation of endothelial activation. *Am J Clin Nutr* 2000;71:213S-223S.

132. 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;35:265-270.
133. Wallace JM, Turley E, Gilmore WS, Strain JJ. Dietary fish oil supplementation alters leukocyte function and cytokine production in healthy women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;15:185-189.
134. Ross R. Pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 1993;362:801-809.
135. Kaminski WE, Jendraschak E, Kiefl R, von Schacky C. Dietary omega-3 fatty acids lower levels of platelet-derived growth factor messenger RNA in human mononuclear cells. *Blood* 1993;81:1871-1879.
136. Baumann KH, Hessel F, Larass I, et al. Dietary omega-3, omega-6, and omega-9 unsaturated fatty acids and growth factor and cytokine gene expression in unstimulated and stimulated monocytes. A randomized volunteer study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:59-66.
137. Fleischhauer FJ, Wan WD, Fischell TA. Fish oil improves endothelium-dependent coronary vasodilation in heart transplant recipients. *J Am Coll Cardiol* 1993;21: 982-989.
138. Endres S, von Schacky C. n-3 polyunsaturated fatty acids and human cytokine synthesis. *Curr Opin Lipidol* 1996;7:48-52.
139. Endres S, Ghorbani R, Kelley VE, et al. The effect of dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids on the synthesis of interleukin-1 and tumor necrosis factor by mononuclear cells. *N Engl J Med* 1989;320:262-271.
140. Lewis RA, Lee TH, Austen KF. Effects of omega-3 fatty acids on the generation of products of the 5-lipoxygenase pathway. In: Simopoulos AP, Kifer RR, Martin RE, eds. *Health effects of polyunsaturated fatty acids in seafoods*. Orlando, FL: Academic Press, pp227-38, 1986.
141. Weber PC, Fischer S, von Schacky C, Lorenz R, Strasser T. Dietary omega-3 polyunsaturated fatty acids and eicosanoid formation in man. In: Simopoulos AP, Kifer RR, Martin RE, eds. *Health effects of polyunsaturated fatty acids in seafoods*. Orlando, FL: Academic Press, pp 49-60, 1986.
142. Knapp HR, FitzGerald GA: The antihypertensive effects of fish oil. A controlled study of polyunsaturated fatty acid supplement in essential hypertension. *N Engl J Med* 1989;320:1037-1043.
143. Bonaa KH, Bjerre 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;322:795-801.
144. Tolf I, Bonaa KH, Ingebretsen 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;123:911-918.
145. Bruckner G, Webb P, Greenwell L, Chow C, Richardson D. Fish oil increases peripheral capillary blood leucocyte velocity in humans. *Atherosclerosis* 1987;66:237-245.

146. Kang JX, Leaf A. Prevention of fatal cardiac arrhythmias by polyunsaturated fatty acids. *Am J Clin Nutr* 2000;71:202S-207S.
147. Baur LA, O'Connor J, Pan DA, Kritketos AD, Storlien LH. The fatty acid composition of skeletal muscle membrane phospholipid: its relationship with the type of feeding and plasma glucose levels in young children. *Metabolism* 1998;47:106-112.
148. Clarke SD. Polyunsaturated fatty acid regulation of gene transcription. a mechanism to improve energy balance and insulin resistance. *Br J Nutr* 2000;83:S59-S66.
149. Kakuma T, Lee Y, Higa M, Wang Z, Pan W, Shimonmura I, Unger RH. Leptin, troglitazone, and the expression of sterol regulatory element binding proteins in liver and pancreatic islets. *Proc. Natl Acad Sci USA* 2000;97:8536-8541.
150. Jump DB, Clarke SD. Regulation of gene expression by dietary fat. *Annu Rev Nutr* 1999;19:63-90.
151. Duplus E, Glorian M, Forest C. Fatty acid regulation of gene transcription. *J Biol.Chem* 2000;275:30749-30752.
152. Sessler AM, Ntambi JM. Polyunsaturated fatty acid regulation of gene expression. *J Nutr* 1998;128:923-926.
153. Clarke SD, Thuillier P, Baillie RA, Sha X. Peroxisome proliferator-activated receptors: a family of lipid-activated transcription factors. *Am J Clin Nutr* 1999;70:566-571.
154. Staels B, Schoonjans K, Fruchart JC, Auwerx J. The effects of fibrates and thiazolidinediones on plasma triglyceride metabolism are mediated by distinct peroxisome proliferator activated receptors (PPARs). *Biochimie* 1998;79:95-99.
155. Li D. Omega-3 fatty acid and non-communicable diseases. *Clin Med J* 2003;116(3):453-458.
156. Austin MA. Plasma triglyceride, as a risk factor for coronary heart disease. *Am J Epidemiol* 1989;129:249-259.
157. Brunzell JD, Austin MA. Plasma triglyceride levels and coronary disease. *N Engl J Med* 1989;320:1273-1275.
158. Schwandt P. The triglyceride controversy: a review of the data. *Eur Heart J* 1990;11:38-43.
159. Criqui MH, Heiss G, Cohn R, et al. Plasma triglyceride level and mortality from coronary heart disease. *N Engl J Med* 1993;328:1220-1225.
160. Castelli WP. The triglyceride issue: a view from Framingham. *Am Heart J* 1986;112:432-437.
161. Bainton D, Miller NE, Bolton CH, et al. Plasma triglyceride and high density lipoprotein cholesterol as predictors of ischaemic heart disease in British men. The Caerphilly and Speedwell Collaborative Heart Disease Studies. *Br Heart J* 1992;68:60-66.
162. Sprecher DL, Hein MJ, Laskarzewski PM. Conjoint high triglycerides and low HDL cholesterol across generations. Analysis of proband hypertriacylglycerolaemia and lipid/lipoprotein disorders in first-degree family members. *Circulation* 1994;90: 1177-1184.

163. Griffin BA, Freeman DJ, Tait GW, et al. Role of plasma triglyceride in the regulation of plasma low density lipoprotein (LDL) subfractions: relative contribution of small, dense LDL to coronary heart disease risk. *Atherosclerosis* 1994;106:241-253.
164. Gardner CD, Fortmann SP, Krauss RM. Association of small low-density lipoprotein particles within the incidence of coronary heart disease in men and women. *JAMA* 1996;276:875-881.
165. Carey MK, Small DM, Bliss CM. Lipid digestion and absorption. *Annu Rev Physiol* 1983 ;45:651-677.
166. Small DM. The effects of glyceride structure on absorption and metabolism. *Annu Rev Nutr* 1991 ;11:413-434.
167. Cohn JS, McNamara JR, Cohn SD, Ordovas JM, Schaefer EJ. Postprandial plasma lipoprotein changes in human subjects of different ages. *J Lipid Res* 1988;29:469-479.
168. Krasinski SD, Cohn JS, Schaefer EJ, Russell RM. Postprandial plasma retinyl ester response is greater in older subjects compared with younger subjects. Evidence for delayed plasma clearance of intestinal lipoproteins. *J Clin Invest* 1990;85:883-892.
169. Kashyap, ML, Barnhart, RL, Srivastava, LS, et al. Alimentary lipemia: plasma high-density lipoproteins and apolipoproteins CII and CIII in healthy subjects. *Am J Clin Nutr* 1983;37:233-243.
170. Gordon DJ, Rifkind BM. High-density lipoprotein-the clinical implications of recent studies. *N Engl J Med* 1989;321:1311-1315.
171. Griffin BA, Packard CJ. Metabolism of VLDL and LDL subclasses. *Curr Opin Lipidol* 5: 1994;200-206.
172. Sanders TAB, Roshanai F. The influence of different types of omega 3 polyunsaturated fatty acids on blood lipids and platelet function in healthy volunteers. *Clin Sci* 1983;64:91-99.
173. Blonk MC, Bilo HJG, Nauta JJP, Popp-Snijders C, Mulder C, Donker AJM. Dose-response effects of fish oil supplementation in healthy volunteers. *Am J Clin Nutr* 1990;52:120-127.
174. Schmidt EB, Varming K, Ernst E, Madsen P, Dyerberg J. Dose response studies on the effect of n-3 polyunsaturated fatty acids on lipids and haemostasis. *Thromb Haemost* 1990;63:1-5.
175. Harris WS, Connor WE, Alam N, Illingworth RD. Reduction of postprandial triglyceridemia in humans by dietary n-3 fatty acids. *J Lipid Res* 1988;29:1451-1460.
176. Weintraub MS, Zechner R, Brown A, Eisenberg S, Breslow JL. Dietary polyunsaturated fats of the W-6 and W-3 series reduce postprandial lipoprotein levels. *J Clin Invest* 1988;82:1884-1893.
177. Harris WS. n-3 Fatty acids and serum lipoproteins: human studies. *Am J Clin Nutr* 1997;65 (5 Suppl):1645S-1654S.
178. Sanders TA, Oakley FR, Miller GJ, et al. Influence of n-6 versus n-3 polyunsaturated fatty acids in diets low in saturated fatty acids on plasma lipoproteins and hemostatic factors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:3449-3460.

179. Simopoulos AP. Evolutionary aspects of omega-3 fatty acids in the food supply. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1999;60:421–429.
180. Harris WS, Connor WE, Illingworth RD, Rothrock DW, Foster DM. Effects of fish oil on VLDL triglyceride kinetics in humans. *J Lipid Res* 1990;31:1549-1558.
181. Goldberg IJ. Lipoprotein lipase and lipolysis: central roles in lipoprotein metabolism and atherogenesis. *J Lipid Res* 1996;37:693-707.
182. Zampelas A, Murphy M, Morgan LM, Williams CM. Postprandial lipoprotein lipase, insulin and gastric inhibitory polypeptide responses to test meals of different fatty acid composition: comparison of saturated, n-6 and n-3 polyunsaturated fatty acids. *Eur J Clin Nutr* 1994 ;48:849-858.
183. Murphy MC, Zampelas A, Puddicombe SM, Furlonger NP, Morgan LM, Williams CM. Pretranslational regulation of the expression of lipoprotein lipase gene by dietary fatty acids in the rat. *Br J Nutr* 1993;70:727-736.
184. Cook HW. Fatty acid desaturation and chain elongation in eukariotes. In: *Biochemistry of lipids, Lipoproteins and Membrans* (Vance DE, Vance J, eds.). Elsevier Science Publishers BV, pp. 141-169, Amsterdam, 1991.
185. Granstom E. and Kumlin M. Metabolism of prostaglandins and lipoxygenase products: Revelance for eicosanoid assay. In: *Prostaglandins and Related Substances* (C. Benedetto, R. G. McDonald-Gibson, S. Nigram, and T. F. Slater, eds.). IRL Press, pp. 5-27, Oxford, 1987.
186. Slater TF and McDonald-Gibson RG. Introduction to the eicosanoids. In: *Prostaglandins and Related Substances* (C. Benedetto, R. G. McDonald-Gibson, S. Nigram, and T. F. Slater, eds.). IRL Press, pp. 1-4, Oxford, 1987.
187. Morrissey JH, Macik BG, Neuenschwander PF and Comp PC. Quantification of activated factor VII levels in plasma using a tissue factor mutant selectively deficient in promoting factor VII activation. *Blood* 1993;81:734.
188. McVey JH. Tissue factor pathway. In: *Thrombophilia* (T. W. Meade, ed.). Bailliere Tindall, , p. 469, London, 1994.
189. Meade TW, Cooper J, Miller GJ, Howarth DJ, and Stirling Y. Antithrombin III and arterial disease. *Lancet* 1991;338:850.
190. Agren JJ, Vaisanen S, Hanninen O, et al. Hemostatic factors and platelet aggregation after a fish-enriched diet or fish oil or docosahexaenoic acid supplementation. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1997;57:419–421.
191. Mori TA, Beilin LJ, Burke V, et al. Interactions between dietary fat, fish, and fish oils and their effects on platelet function in men at risk of cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:279–286.
192. Knapp HR. Dietary fatty acids in human thrombosis and hemostasis. *Am J Clin Nutr* 1997;65 (5 Suppl):1687S–1698S.
193. Barcelli U, Glas-Greenwalt P, Pollak VE. Enhancing effect of dietary supplementation with omega-3 fatty acids on plasma fibrinolysis in normal subjects. *Thromb Res* 1985;39:307–312.
194. Shahar E, Folsom AR, Wu KK, et al. Associations of fish intake and dietary n-3 polyunsaturated fatty acids with a hypocoagulable profile. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Arterioscler Thromb* 1993;13:1205–1212.

195. Archer SL, Green D, Chamberlain M, et al. Association of dietary fish and n-3 fatty acid intake with hemostatic factors in the coronary artery risk development in young adults (CARDIA) study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18:1119–1123.
196. Marckmann P, Bladbjerg EM, Jespersen J. Dietary fish oil (4 g daily) and cardiovascular risk markers in healthy men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:3384–3391.
197. Johansen O, Seljeftot I, Hostmark AT, et al. The effect of supplementation with omega-3 fatty acids on soluble markers of endothelial function in patients with coronary heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:1681–1686.
198. McLennan PL. Relative effects of dietary saturated, monounsaturated, and polyunsaturated fatty acids on cardiac arrhythmias in rats. *Am J Clin Nutr* 1993;57:207–12.
199. Trip MD, Manger Cats V, v. Capelle FJL and Vreeken J. Platelet hyperactivity and prognosis in survivors of myocardial infarction. *N Engl J Med* 1990;322:1549.
200. Elwood PC, Beswick AD, Sharp DS, Yarnell JWG, Rogers S and Renaud S. Whole blood platelet aggregometry and ischemic heart disease. *Atherosclerosis* 1990;10:1032.
201. Cooke JP. The endothelium: a new target for therapy. *Vasc Med* 2000;5:49–53.
202. Vane JR, Born GVR, Welzel D, eds. *The endothelial cell in health and disease*. Stuttgart, Germany: Schattauer, 1995.
203. Springer TA. Traffic signals for lymphocyte recirculation and leukocyte emigration: the multipstep paradigm. *Cell* 1994;76:301–14.
204. Hu FB, Brown AA. Dietary modulation of endothelial function: implications for cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2001;73:673–686.
205. Ross R. Atherosclerosis—an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115–49.
206. Vogel RA. Coronary risk factors, endothelial function and atherosclerosis: a review. *Clin Cardiol* 1997;20:426–32.
207. Shimokawa H. Primary endothelial dysfunction: atherosclerosis. *J Mol Cell Cardiol* 1999;31:23–7.
208. Moncada S, Higgs A. The L-arginine-nitric oxide pathway. *N Engl J Med* 1993;329:2002–12.
209. Tsao PS, Buitrago R, Chan JR, Cooke JP. Fluid flow inhibits endothelial adhesiveness: nitric oxide and transcriptional regulation of VCAM-1. *Circulation* 1996;94:1682–9.
210. McPhee Stephen, Χαράλαμπος Μουτσόπουλος. *Παθολογική Φυσιολογία. Ιατρικές Εκδόσεις Λίτσας, Αθήνα, 2000.*
211. Meydani M. Omega-3 fatty acids alter soluble markers of endothelial function in coronary heart disease patients. *Nutr Rev* 2000;58:56–9.
212. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992;340:1111–5.

213. Anderson TJ, Uehata A, Gerhard MD, et al. Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:1235–41.
214. van der Waal AC, Das PK, Tigges AJ, Becker AE. Adhesion molecules on the endothelium and mononuclear cells in human atherosclerotic lesions. *Am J Pathol* 1992;141:1427–33.
215. Davies MJ, Gordon JL, Gearing AJ, et al. The expression of adhesion molecules ICAM-1, VCAM-1, PECAM, and E-selectin in human atherosclerosis. *J Pathol* 1993;171:223–9.
216. Duplaa C, Couffignal T, Labat L, et al. Monocyte/macrophage recruitment and expression of endothelial adhesion proteins in human atherosclerotic lesions. *Atherosclerosis* 1996;121:253–66.
217. Hwang S, Ballantyne C, Sharrett R, et al. Circulating adhesion molecules VCAM-1, ICAM-1, and E-selectin in carotid atherosclerosis and incident coronary heart disease cases: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation* 1997;96:4219–25.
218. Morisaki N, Saito I, Tamura K, et al. New indices of ischemic heart disease and aging: studies on the serum levels of soluble intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) and soluble vascular adhesion molecule-1 (VCAM-1) in patients with hypercholesterolemia and ischemic heart disease. *Atherosclerosis* 1997;131:43–8.
219. Peter K, Nawroth P, Conradt C, et al. Circulating vascular cell adhesion molecule-1 correlates with the extent of human atherosclerosis in contrast to circulating intercellular adhesion molecule-1, E-selectin, P-selectin, and thrombomodulin. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:505–12.
220. Ridker PM, Hennekens CH, Roitman-Johnson B, Stampfer MJ, Allen J. Plasma concentration of soluble intercellular adhesion molecule 1 and risks of future myocardial infarction in apparently healthy men. *Lancet* 1998;351:88–92.
221. Albertini JP, Valensi P, Lormeau B, et al. Elevated concentrations of soluble E-selectin and vascular cell adhesion molecule-1 in NIDDM. Effects of intensive insulin treatment. *Diabetes Care* 1998;21:1008–13.
222. Bannan S, Mansfield MW, Grant PJ. Soluble vascular cell adhesion molecule-1 and E-selectin levels in relation to vascular risk factors and to E-selectin genotype in the first degree relatives of NIDDM patients and NIDDM patients. *Diabetologia* 1998;41:460–6.
223. Ceriello A, Falletti E, Taboga C, et al. Hyperglycemia-induced circulating ICAM-1 increase in diabetes mellitus: the possible role of oxidative stress. *Horm Metab Res* 1998;30:146–9.
224. Ludmer PL, Selwyn AP, Shook TL, et al. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1986;315:1046–51.
225. Cox DA, Vita JA, Treasure CB, et al. Atherosclerosis impairs flow-mediated dilation of coronary arteries in humans. *Circulation* 1989;80:458–65.
226. Zeiher AM, Drexler H, Wollschlager H, Just H. Endothelial dysfunction of the coronary microvasculature is associated with impaired coronary blood flow regulation in patients with early atherosclerosis. *Circulation* 1991;84:1984–92.

227. Hogikyan RV, Galecki AT, Pitt B, Halter JB, Greene DA, Supiano MA. Specific impairment of endothelium-dependent vasodilation in subjects with type II diabetes independent of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:1946–52.
228. Higman DJ, Strachan AM, Buttery L, et al. Smoking impairs the activity of endothelial nitric oxide synthase in saphenous vein. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;16:546–52.
229. Blann AD, Steele C, McCollum CN. The influence of smoking on soluble adhesion molecules and endothelial cell markers. *Thromb Res* 1997;85:433–8.
230. Bergmann S, Siekmeier R, Mix C, Jaross W. Even moderate cigarette smoking influences the pattern of circulating monocytes and concentration of sICAM-1. *Respir Physiol* 1998;114:269–75.
231. Feron O, Dessy C, Moniotte S, Desager JP, Balligand JL. Hypercholesterolemia decreases nitric oxide production by promoting the interaction of caveolin and endothelial nitric oxide synthase. *J Clin Invest* 1999;103:897–905.
232. Cockerill GW, Rye KA, Gamble JR, Vadas MA, Barter PJ. High-density lipoproteins inhibit cytokine-induced expression of endothelial cell adhesion molecules. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15:1987–94.
233. Kuhn FE, Mohler ER, Salter LF, Reagan K, Lu DY, Rackley CE. Effects of high-density lipoprotein on acetylcholine-induced coronary vasoreactivity. *Am J Cardiol* 1991;68:1425–30.
234. Verges BL. Dyslipidemia in diabetes mellitus. *Diabet Metab* 1999; 25:32–40.
235. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, et al. Inflammation, pravastatin, and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. *Circulation* 1998;98:839–44.
236. Koh KK, Cardillo C, Bui MN, et al. Vascular effects of estrogen and cholesterol-lowering therapies in hypercholesterolemic postmenopausal women. *Circulation* 1999;99:354–60.
237. Ridker PM, Hennekens CH, Rifai N, Buring JE, Manson JE. Hormone replacement therapy and increased plasma concentrations of C-reactive protein. *Circulation* 1999;100:1169–74.
238. Hambrecht R, Wolf A, Gielen S, et al. Effect of exercise on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 2000;342:454–60.
239. De Caterina R, Cybulsky MI, Clinton SK, Gimbrone MA, Libby P. The omega-3 fatty acid docosahexaenoate reduces cytokine-induced expression of proatherogenic and proinflammatory proteins in human endothelial cells. *Arterioscler Thromb* 1994;14:1829–36.
240. De Caterina R, Bernini W, Carluccio MA, Liao JK, Libby P. Structural requirements for inhibition of cytokine-induced endothelial activation by unsaturated fatty acids. *J Lipid Res* 1998;39:1062–70.
241. Weber C, Erl W, Pietsch A, Danesch U, Weber P. Docosahexaenoic acid selectively attenuates induction of vascular cell adhesion molecule-1 and

- subsequent monocytic adhesion to human endothelial cells stimulated by tumor necrosis factor- α . *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;15:622–8.
242. Khalfoun B, Thibault G, Bardos P, Lebranchu Y. Docosahexaenoic and eicosapentaenoic acids inhibit in vitro human lymphocyte-endothelial adhesion. *Transplantation* 1996;62:1649–57.
 243. Okuda Y, Kawashima K, Sawada T, et al. Eicosapentaenoic acid enhances nitric oxide production by cultured human endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1997;232:487–91.
 244. Goode GK, Garcia S, Heagerty AM. Dietary supplementation with marine fish oil improves in vitro small artery endothelial function in hypercholesterolemic patients. *Circulation* 1997;96:2802–7.
 245. Fleischhauer FJ, Yan WD, Fischell TA. Fish oil improves endothelium-dependent coronary vasodilation in heart transplant recipients. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:982–9.
 246. Abe Y, El-Masri B, Kimball KT, et al. Soluble cell adhesion molecules in hypertriglyceridemia and potential significance on monocyte adhesion. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18:723–31.
 247. Seljeflot I, Arnesen H, Brude IR, Nenseter MS, Drevon CA, Hjermann I. Effects of omega-3 fatty acids and/or antioxidants on endothelial cell markers. *Eur J Clin Invest* 1998;28:629–35.
 248. Frankel EN, Parks EJ, Xu R, Schneeman BO, Davis PA, German JB. Effect of n-3 fatty acid-rich fish oil supplementation on the oxidation of low density lipoproteins. *Lipids* 1994;29:233–6.
 249. Pearson TA, LaCava J, Weil HF. Epidemiology of thrombotic-hemostatic factors and their associations with cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 1997;65(suppl):1674S–82S.
 250. Hau MF, Smelt AH, Bindels AJ, et al. Effects of fish oil on oxidation resistance of VLDL in hypertriglyceridemic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;16:1197–1202.
 251. Sorensen NS, Marckmann P, Hoy CE, et al. Effect of fish-oil-enriched margarine on plasma lipids, low-density-lipoprotein particle composition, size, and susceptibility to oxidation. *Am J Clin Nutr* 1998;68:235–241.
 252. Brude IR, Drevon CA, Hjermann I, et al. Peroxidation of LDL from combined-hyperlipidemic male smokers supplied with omega-3 fatty acids and antioxidants. *Arterio Thromb Vasc Biol* 1997;17:2576–2588.
 253. Bonanome A, Biasia F, De Luca M, et al. n-3 fatty acids do not enhance LDL susceptibility to oxidation in hypertriacylglycerolemic hemodialyzed subjects. *Am J Clin Nutr* 1996;63:261–266.
 254. Higdon JV, Du SH, Lee YS, et al. Supplementation of postmenopausal women with fish oil does not increase overall oxidation of LDL ex vivo compared to dietary oils rich in oleate and linoleate. *J Lipid Res* 2001;42:407–418.
 255. Howe PR. Dietary fats and hypertension: focus on fish oil. *Ann N Y Acad Sci* 1997;827:339–352.
 256. Morris MC, Sacks F, Rosner B. Does fish oil lower blood pressure? A meta-analysis of controlled trials. *Circulation*. 1993;88:523–533.

257. Appel LJ, Miller ER3rd, Seidler AJ, et al. Does supplementation of diet with 'fish oil' reduce blood pressure? A meta-analysis of controlled clinical trials. *Arch Intern Med* 1993;153:1429–1438.
258. Mori TA, Watts GF, Burke V, et al. Differential effects of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid on vascular reactivity of the forearm microcirculation in hyperlipidemic, overweight men. *Circulation* 2000;102:1264–1269.
259. Hallaq H, Smith TW, Leaf A. Modulation of dihydropyridine-sensitive calcium channels in heart cells by fish oil fatty acids. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992;89:1760–1764.
260. Chin JP, Dart AM. How do fish oils affect vascular function? *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1995;22:71–81.
261. Harris WS, Rambjor GS, Windsor SL, et al. N-3 fatty acids and urinary excretion of nitric oxide metabolites in humans. *Am J Clin Nutr* 1997;65:459–464.
262. Siscovick DS, Raghunathan TE, King I, et al. Dietary intake and cell membrane levels of long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids and the risk of primary cardiac arrest. *JAMA* 1995;274:1363–1367.
263. GISSI-Prevenzione Investigators. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. *Lancet* 1999;354:447–455.
264. Charnock JS. Antiarrhythmic effects of fish oils. *World Rev Nutr Diet* 1991;66:278–91.
265. McLennan PL, Bridle TM, Abeywardena MY, Charnock JS. Dietary lipid modulation of ventricular fibrillation threshold in the marmoset monkey. *Am Heart J* 1992;123:1555–61.
266. de Lorgeril M, Salen P, Martin J-L, et al. Effect of a Mediterranean type of diet on the rate of cardiovascular complications in patients with coronary artery disease. Insights into the cardioprotective effect of certain nutrients. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:1103–8.
267. Sellmayer A, Witzgall H, Lorenz RL, Weber PC. Effects of dietary fish oil on ventricular premature complexes. *Am J Cardiology* 1995;76:974–7.
268. Christensen JH, Gustenhoff P, Eilersen E, et al. n-3 Fatty acids and ventricular extrasystoles in patients with ventricular tachyarrhythmias. *Nutr Res* 1995;15:1–8.
269. Sandker GN, Kromhout D, Aravanis C, et al. Serum cholesteryl ester fatty acids and their relation with serum lipids in elderly men in Crete and the Netherlands. *Eur J Clin Nutr* 1993;47:201–8.
270. Kagawa Y, Nishizawa M, Suzuki M, et al. Eicosapolyenoic acids of serum lipids of Japanese Islanders with low incidence of cardiovascular diseases. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 1982;28:441–53.
271. Indu M, Ghafoorunissa. n-3 Fatty acids in Indian diets—comparison of the effects of precursor (alpha-linolenic acid) vs product (long chain n-3 polyunsaturated fatty acids). *Nutr Res* 1992;12:569–82.

272. 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;79:1670–1673.
273. Christensen JH, Gustenhoff P, Korup E, et al. Effect of fish oil on heart rate variability in survivors of myocardial infarction: a double blind randomised controlled trial. *BMJ* 1996;312:677–678.
274. Grimsgaard S, Bonna KH, Hansen JB, et al. Effects of highly purified eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid on hemodynamics in humans. *Am J Clin Nutr* 1998;68:52–59.
275. Pepe S, McLennan PL. Dietary fish oil confers direct antiarrhythmic properties on the myocardium of rats. *J Nutr* 1996;126:34–42.
276. Kinoshita I, Itoh K, Nishida-Nakai M, et al. Antiarrhythmic effects of eicosapentaenoic acid during myocardial infarction—enhanced cardiac microsomal (Ca^{2+} - Mg^{2+})-ATPase activity. *Japan Circ J* 1994;58:903–912.
277. Billman GE, Kang JX, Leaf A. Prevention of ischemia-induced cardiac sudden death by n-3 polyunsaturated fatty acids in dogs. *Lipids* 1997;32:1161–1168.
278. Black KL, Culp B, Madison D, et al. The protective effects of dietary fish oil on focal cerebral infarction. *Prostaglandins Med* 1979;3:257–268.
279. Kang JX, Leaf A. Antiarrhythmic effects of polyunsaturated fatty acids: recent studies. *Circulation* 1996;94:1774–1780.
280. Lichtenstein AH and Schwab US. Relationship of dietary fat to glucose metabolism. *Atherosclerosis* 2000;150:227.
281. Storlien LH, Kriketos AD, Jenkins AB, Baur LA, Pan DA, Tapsell LC, and Calvert GD. Does dietary fat influence insulin action? *Ann N Y Acad Sci* 1997;827:287.
282. Podolin DA, Gayles EC, Wei YR, Thresher JS, and Pagliassotti MJ. Menhaden oil prevents but does not reverse sucrose-induced insulin resistance in rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 1998;274:R840–R848.
283. Storlien LH, Kraegen EW, Chisholm DJ, Ford GL, Bruce DG, and Pascoe WS. Fish oil prevents insulin resistance induced by high-fat feeding in rats. *Science* 1987;237:885.
284. Storlien LH, Jenkins AB, Chisholm DJ, Pascoe WS, Khouri S, and Kraegen EW. Influence of dietary fat composition on development of insulin resistance in rats. Relationship to muscle triglyceride and omega-3 fatty acids in muscle phospholipids. *Diabetes* 1991;40:280.
285. Luo J, Rizkalla SW, Boillot J, Alamowitch C, Chaib H, Bruzzo F, Desplanque N, Dalix AM, Durand G, and Slama G. Dietary (n-3) polyunsaturated fatty acids improve adipocyte insulin action and glucose metabolism in insulin-resistant rats: Relation to membrane fatty acids. *J Nutr* 1996;126:1951.
286. Baur LA, O'Connor J, Pan DA, Kriketos AD, and Storlien LH. The fatty acid composition of skeletal muscle membrane phospholipid: Its relationship with the type feeding and plasma glucose levels in young children. *Metabolism* 1998;47:106.

287. Ezaki O, Tsuji E, Momomura K, Kasuga M, and Itakura H. Effects of fish and safflower oil feeding on subcellular glucose transporter distributions in rat adipocytes. *Am J Physiol* 263:E94.
288. Malasanos TH and Stacpoole PW. Biological effects of omega-3 fatty acids in diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1991;14:1160.
289. Wilson MD, Salati LM, Blake WL, Clarke SD. The potency of polyunsaturated and saturated fats as short term inhibitors of hepatic lipogenesis. *J Nutr* 1990;120:544-552.
290. Zammit VA. The malonyl-CoA-long-chain acyl-CoA axis in the maintenance of mammalian cell function. *Biochem J* 1999;343:505-515.
291. Couet C, Delarue J, Fitz P, Antonine JM, Lamisse F. Effect of dietary fish oil on body fat mass and basal fat oxidation in healthy adults. *Int J Obes* 1997;21:637-643.
292. Power GW, Nesholme EA. Dietary fatty acids influence the activity and metabolic control of mitochondrial carnitine palmitoyltransferase I in rat heart and skeletal muscle. *J Nutr* 1997;127:2142-2150.
293. Issemann I, Green S. Activation of a member of the steroid hormone receptor superfamily by peroxisome proliferators. *Nature* 1990;347:645-650.
294. Kliewer SA, Sundseth SS, Jones SA, Brown PJ, Wisely GB, Koble CS, Devachand P, Wahli W, Willson TM, Lenhar J, Lehmann JM. Fatty acids and eicosanoids regulate genes expression through direct interactions with peroxisome proliferator-activated receptors α and γ . *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:4318-4323.
295. Moya-Camarena SY, Vanden Heuvel JP, Blanchard SG, Leesnitzer LA, Belury MA. Conjugated linoleic acid is a potent naturally occurring ligand and activator of PPAR α . *J Lipid Res* 1999;40:1426-1433.
296. Aoyama T, Peters JM, Iritani N, Nakajima T, Furihata K, Hashimoto T, Gonzalez F. Altered constitutive expression of fatty acid metabolizing enzymes in mice lacking the peroxisome proliferator-activated receptor α (PPAR α). *J Biol Chem* 1998;273:5678-5684.
297. Xu J, Nakamura MT, Cho HP, Clarke SD. Sterol regulatory element binding protein-1 expression is suppressed by dietary polyunsaturated fatty acids. *J Biol Chem* 1999;274:23577-23583.
298. Hu FB, Stampfer MJ, Manson JE, Rimm E.B, Wolk A, Colditz GA, Hennekens CH, Willett WC. Dietary intake of α -linolenic acid and risk of fatal ischemic heart disease among women. *Am J Clin Nutr* 1999;69:890-897.
299. Mori TA, Bao DQ, Burke V, Pudney IB, Watts GF, Beilin LJ. Dietary fish as a major component of a weight-loss diet: effect on serum lipids, glucose, and insulin metabolism in overweight hypertensive subjects. *Am J Clin Nutr* 1999;70:817-825.
300. Krey G, Braissant O, L'Horsset F, Kalkhoven E, Perroud M, Parker MG, Wahli W. Fatty acids, eicosanoids, and hypolipidemic agents identified as ligands of peroxisome proliferator-activated receptors by coactivator-dependent receptor ligand assay. *Mol Endocr* 1997;11:779-791.

301. Kersten S, Seydoux J, Peters JM, Gonzalez FJ, Desbvergne B, Wahli W. Peroxisome proliferator-activated receptor α mediates the adaptive response to fasting. *J. Clin Invest* 1999;103:1489-1498.
302. Zhou YT, Grayburn P, Karim A, Shimabukuro M, Higa M, Baetens D, Orci L, Unger RH. Lipotoxic heart disease in obese rats: implications for human obesity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:1784-1789.
303. Cho HP, Nakamura MT, Clarke SD. Cloning, expression, and nutritional regulation of the mammalian delta-6 desaturase. *J Biol Chem* 1999;274:471-477.
304. Cho HP, Nakamura MT, Clarke SD. Cloning, expression, and fatty acid regulation of the human delta-5 desaturase. *J Biol Chem* 1999;274:37335-37339.
305. Nakamura MT, Cho HP, Clarke SD. Regulation of delta-6 desaturase expression and its role in the polyunsaturated fatty acid inhibition of fatty acid synthase gene expression in mice. *J Nutr* 2000;130:1561-1565.
306. Ren B, Thelen AP, Peters JM, Gonzalez FJ, Jump DB. Polyunsaturated fatty acid suppression of hepatic fatty acid synthase and S14 gene expression does not require peroxisome proliferator activated receptor α . *J Biol Chem* 1997;272:26827-26832.
307. Matsui H, Okumura K, Kawakami K, Hibino M, Toki Y, Ito T. Improved insulin sensitivity by bezafibrate in rats: relationship to fatty acid composition of skeletal muscle triglycerides. *Diabetes* 1997;46:348-353.
308. Iritani N. Nutritional and insulin regulation of leptin gene expression. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2000;3:275-279.
309. Worgall TS, Sturley SL, Seo T, Osborne TF, Deckelman RJ. Polyunsaturated fatty acids decrease expression of promoters with sterol regulatory elements by decreasing levels of mature sterol regulatory element-binding protein. *J Biol Chem* 1998;273:25537-25540.
310. Mater MK, Thelen AP, Pan DA, Jump DB. Sterol response element binding protein 1c (SREBP-1c) is involved in the polyunsaturated fatty acid suppression of hepatic S14 gene transcription. *J Biol Chem* 1999;274:32725-32732.
311. Yahagi N, Shimaon H, Hasty AJ, Amemiya-Kudo M, Okazaki H, Tamura Y, Iizuka Y, Shionoiri F, Ohashi K, Osuga J, Harada K, Gotoda T, Nagie R, Ishibashi S, Yamada N. A crucial role of sterol regulatory element-binding protein-1 in the regulation of lipogenic gene expression by polyunsaturated fatty acids. *J Biol Chem* 1999;274:35840-35844.
312. Osborne TF. Sterol regulatory element-binding proteins (SREBPs): key regulators of nutritional homeostasis and insulin action. *J Biol Chem* 2000;275:32379-32282.
313. Brown MS, Goldstein JL. A proteolytic pathway that controls the cholesterol content of membranes, cells, and blood. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:1041-1048.
314. Hannah VC, Ou J, Luong A, Goldstein JL, and Brown MS. Unsaturated fatty acids down-regulate SREBP isoforms 1a and 1c by two mechanisms in HEK-292 cells. *J Biol Chem* 2001;276:4365-4372.
315. Xu J, Teran-Garcia M, Park, JHY, Nakamura MT & Clarke SD. Polyunsaturated fatty acids suppress hepatic sterol regulatory element binding

- protein-1 expression by acceleration transcript decay. *J Biol Chem* (in press), 2001.
316. Magana MM, Koo SH, Towle HC, Osborne TF. Different sterol regulatory element-binding protein-1 isoforms utilize distinct co-regulatory factors to activate the promoter for fatty acid synthase. *J Biol Chem* 2000;275:4726-4733.
 317. Hertz R, Magenheimer J, Berman I, Bar-Tana J. Fatty acid CoA esters are ligands of hepatic nuclear factor-4 α . *Nature* 1998;392:512-516.
 318. Rufo C, Teran-Garcia M, Nakamura M, Koo SH, Towle HC & Clarke SD. Glucose regulation of rat liver fatty acid synthase gene transcription: involvement of a unique carbohydrate responsive factor. *J Biol Chem* (accepted), 2001.
 319. Mantzioris E, James MJ, Gibson RA, Cleland LG. Dietary substitution with an α -linolenic acid-rich vegetable oil increases eicosapentaenoic acid concentrations in tissues. *Am J Clin Nutr* 1994;59:1304-9.
 320. Emken EA, Adlout RO, Gulley RM. Dietary linoleic acid influences desaturation and acylation of deuterium-labeled linoleic and linolenic acids in young adult males. *Biochim Biophys Acta* 1994;1213:277-88.
 321. Kang JX, Leaf A. Antiarrhythmic effects of polyunsaturated fatty acids: Recent studies. *Circulation* 1996;94:1774-1780.
 322. Kinsella JE. Effects of polyunsaturated fatty acids on factors related to cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 1987;60:23G-32G.
 323. Kinsella JE. Food lipids and fatty acids: Importance in food quality, nutrition, and health. *Food Technol* 1988;42:124-145.
 324. Nair SSD, Leitch JW, Falconer J, Garg ML. Prevention of cardiac arrhythmia by dietary (n-3) polyunsaturated fatty acids and their mechanism of action. *J Nutr* 1997;127:383-393.
 325. Lands WE. Biochemistry and physiology of n-3 fatty acids. *FASEB J* 1992;6:2530-2536.
 326. Kris-Etherton PM, Taylor DS, Yu-Poth S, et al. Polyunsaturated fatty acids in the food chain in the United States. *Am J Clin Nutr* 2000;71 (1 Suppl): 179S-188S.
 327. Stone NJ. Fish consumption, fish oil, lipids, and coronary heart disease. *Circulation* 1996;94:2337-2340.
 328. Department of Health and Human Services, US Food and Drug Administration. Substances affirmed as generally recognized as safe: menhaden oil. *Federal Register*. June 5, 1997. Vol. 62, No. 108: pp 30751-30757. 21 CFR Part 184 [Docket No. 86G-0289]. Available at: http://frwebgate.access.gpo.gov/cgi-bin/getdoc.cgi?dbname=1997_register&docid=fr05jn97-5. Accessed October 3, 2002.
 329. Office of Nutritional Products, Labeling, and Dietary Supplements, Center for Food Safety and Applied Nutrition, US Food and Drug Administration. Letter responding to a request to reconsider the qualified claim for a dietary supplement health claim for omega-3 fatty acids and coronary heart disease. Docket No. 91N-0103. February 8, 2002. Available at: <http://www.cfsan.fda.gov/~dms/ds-ltr28.html>. Accessed October 3, 2002.

330. Stone NJ. Fish consumption, fish oil, lipids, and coronary heart disease. *Circulation* 1996;94:2337-40.
331. Harris WS, Ginsberg HN, Arunakul N, et al. Safety and efficacy of Omacor in severe hypertriglyceridemia. *J Cardiovasc Risk* 1997; 4:385-391.
332. Nettleton JA. Omega-3 Fatty Acids and Health.. pp 354, New York, NY: Chapman & Hall,1995.
333. Siscovick DS, Raghunathan TE, King I, Weinmann S, Wicklund KG, Albright J, Bovbjerg V, Arbogast P, Smith H, Kushi LH, et al. Dietary intake and cell membrane levels of long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids and the risk of primary cardiac arrest. *JAMA* 1995;274:1363-1367.
334. Billman GE, Hallaq H, Leaf A. Prevention of ischemia-induced ventricular fibrillation by omega 3 fatty acids. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91:4427-4430.
335. Mueller SD, D'Aunno D, Willerson JT. Fish oils: what to tell our patients? *Contemporary Internal Medicine* 1992;2:87-89.
336. Leaf A, Jorgensen MB, Jacobs AK, et al. Do fish oils prevent restenosis after coronary angioplasty? *Circulation* 1994;90:2248-2257.
337. Hilbert G, Lillemark L, Balchen S, et al. Reduction of organochlorine contaminants from fish oil during refining. *Chemosphere* 1998;37:1241-1252.
338. Jacobs MN, Santillo D, Johnston PA, et al. Organochlorine residues in fish oil dietary supplements: comparison with industrial grade oils. *Chemosphere* 1998;37:1709-1721.
339. US Environmental Protection Agency. Fish Advisories web page. Available at: <http://www.epa.gov/waterscience/fish/> Accessed October 3, 2002.
340. Office of Water, US Environmental Protection Agency. Consumption Advice Fact Sheet. National advice on mercury in fish caught by family and friends: for women who are pregnant or may become pregnant, nursing mothers, and young children. January 2001. EPA-823-F-01-004. Available at: <http://www.epa.gov/waterscience/fishadvice/factsheet.html>. Accessed October 7, 2002.
341. Center for Food Safety and Applied Nutrition, US Food and Drug Administration. Consumer advisory: an important message for pregnant women and women of childbearing age who may become pregnant about the risks of mercury in fish. March 2001. Available at: <http://www.cfsan.fda.gov/~dms/admehg.html>. Accessed October 7, 2002
342. US Food and Drug Administration. Mercury in fish: cause for concern? *FDA Consumer*. 1994;28(September). Revised May 1995. Available at: <http://www.fda.gov/fdac/reprints/mercury.html>. Accessed October 7, 2002.
343. US Food and Drug Administration, Center for Food Safety and Applied Nutrition, Office of Seafood. Mercury Levels in Seafood Species. May 2001. Available at: <http://www.cfsan.fda.gov/~frf/sea-mehg.html>. Accessed October 3, 2002.
344. Connor WE. Alpha-linolenic acid in health and disease [Comment]. *Am J Clin Nutr* 1999;69:890-897.
345. Berry EM. Dietary fatty acids in the management of diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr* 1997;66:991S-997S.